

27565.

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

**CERRAHİ MENOPOZLU HASTALARDA TRANSDERMAL  
ESTRADIOL İLE ORAL KONJUGE ESTROJENİN  
SICAK BASMASI SERUM HORMONLARI VE  
LİPİD-LİPOPROTEİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

TEZ YÖNETİCİSİ  
Doç.Dr.SÜHEYL ÖKTEN

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

**Dr.MUSTAFA BAŞBUĞ  
UZMANLIK TEZİ  
KAYSERİ-1993**

## KISALTMALAR

A	: Androstenedion
A <sub>0</sub>	: Sıfırıncı Ay (Ay sıfır)
A <sub>1</sub>	: Birinci Ay (Ay bir)
A <sub>3</sub>	: Üçüncü Ay (Ay üç)
A <sub>6</sub>	: Altıncı Ay (Ay altı)
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADL	: Ara Dansiteli Lipoprotein
cm <sup>2</sup>	: Santimetre kare
ÇDDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
ÇDDL-K	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol
DDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
DDL-K	: Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol
dl	: Desilitre
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
E	: Östrojen
E <sub>1</sub>	: Östron
E <sub>2</sub>	: Östradiol
EYKT	: Östrojen Yerine Koyma Tedavisi
FSH	: Follikülü Stimüle Edici Hormon
Gn	: Gonadotropin
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
K	: Kolesterol
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBG	: Kortizol Bağlayıcı Globülin
KEE	: Konjuge Equine Estrojen
kg	: Kilogram
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
L	: Litre
LH	: Luteinize Edici Hormon
LP	: Lipoprotein
m	: Metre
µg	: Mikrogram
mg	: Miligram
mIU	: Mili İnternasyonal Ünite
MPA	: Medroksi Progesteron Asetat
nmol	: Nanomol
OKE	: Oral Konjuge Östrojen
P	: Progesteron
pg	: Pikogram
POY	: Prematüre Overyan Yetmezlik
RS	: Renin Substrat
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globülin
T	: Testosteron
TAH+BSO	: Total Abdominal Histerektomi+Bilateral Salpingooforektomi
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globülin
TE <sub>2</sub>	: Transdermal Estradiol
TG	: Trigliserid
TK	: Total Kolesterol
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
YDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
YDL-K	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol

## İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa</u></b>
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
MATERYAL VE METOD .....	33
BULGULAR .....	36
TARTIŞMA .....	56
SONUÇ .....	76
ÖZET .....	79
SUMMARY .....	81
KAYNAKLAR .....	83

## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa

Tablo I	: Klimakteriumun Geç Dönem Semptomları .....	10
Tablo II	: Östrojen Kullanımının Kontrendikasyonları.....	21
Tablo III	: Östrojen Kullananlarda Oluşabilecek Şikayetler .....	21
Tablo IV	: Vazomotor Semptomlar İçin Alternatif Tedaviler.....	23
Tablo V	: Osteoporozda Alternatif Tedaviler .....	23
Tablo VI	: Normal Kadınlarda Plazma Lipid ve Lipoproteinleri Üzerine Östrojen ve Progesteronların Etkileri .....	25
Tablo VII	: Oral Kontraseptif ve Menopozal Tedavide Kullanılan Östrojenler Arasındaki Farklılıklar .....	25
Tablo VIII	: Klinik Kullanımdaki Östrojenler ve Amerika Birleşik Devletleri'nde Östrojen Yerine Koyma Tedavisinde Kullanılan Östrojenlerin Dozları İle Preparat İsimleri .....	26
Tablo IX	: Grupların Yaş, Ağırlık, Boy ve VKI'leri Bakımından Karşılaştırmalı Verileri ..	37
Tablo X	: Sıcak Basması Oluşma Oranlarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırılması .....	37
Tablo XI	: Sıcak Basması Oluşan Şahıslarda Gün Başına Düşen Ortalamanın Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırılması .....	39
Tablo XII	: Sıcak Basması Oluşan Şahıslarda Gün Başına Düşen Ortalamanın, Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırılması .....	39
Tablo XIII	: Serum E <sub>2</sub> Ortalamalarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırılmaları .....	40
Tablo XIV	: Serum E <sub>2</sub> Ortalamalarının Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırılmaları .....	41
Tablo XV	: Serum FSH Ortalamalarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırılmaları ....	42
Tablo XVI	: Serum FSH Ortalamalarının Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırılmaları .....	43
Tablo XVII	: Serum LH Ortalamalarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırılmaları .....	43
Tablo XVIII	: Serum LH Ortalamalarının Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırılmaları .....	44
Tablo XIX	: Serum SHBG Ortalamalarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırılmaları ..	45
Tablo XX	: Serum SHBG Ortalamalarının Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırılmaları ..	46
Tablo XXI	: Serum Total Kolesterol (TK) Ortalamalarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırılmaları .....	46

Tablo XXII	: Serum Total Kolesterol (TK) Ortalamalarının Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırılmaları .....	47
Tablo XXIII	: Serum Triglisericid (TG) Ortalamalarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırılmaları .....	48
Tablo XXIV	: Serum Triglisericid (TG) Ortalamalarının Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırılmaları .....	49
Tablo XXV	: Serum Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (YDL-K) Ortalamalarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırılmaları .....	49
Tablo XXVI	: Serum Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (YDL-K) Ortalamalarının Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırılmaları .....	50
Tablo XXVII	: Serum Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (ÇDDL-K) Ortalamalarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırılmaları .....	50
Tablo XXVIII	: Serum Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (ÇDDL-K) Ortalamalarının Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırılmaları .....	51
Tablo XXIX	: Serum Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (DDL-K) Ortalamalarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırılmaları .....	52
Tablo XXX	: Serum Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (DDL-K) Ortalamalarının Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırılmaları .....	53
Tablo XXXI	: Serum Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol/Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (DDL-K/YDL-K) Oran Ortalamalarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırılmaları .....	53
Tablo XXXII	: Serum Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol/Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (DDL-K/YDL-K) Oran Ortalamalarının Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırılmaları .....	54
Tablo XXXIII	: Serum Total Kolesterol/Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (TK/YDL-K) Oran Ortalamalarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırılmaları .....	55
Tablo XXXIV	: Serum Total Kolesterol/Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (TK/YDL-K) Oran Ortalamalarının Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırılmaları .....	55
Şekil 1	: Bir Lipoprotein Molekülünün Şematik Görünümü .....	17
Şekil 2	: Transdermal Östrojen Sisteminin Şematik Görünümü .....	30
Şekil 3	: Gruplarda Sıcak Basması Oluşan Şahıslarda Gün Başına Düşen Sıcak Basması Ortalamasının Aylara Göre Değişimi .....	38

## GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada nüfusun artmasıyla birlikte, günümüzde menopoza giren kadın sayısı arttığı gibi, yaşam süresinin artmasıyla kadınların menopozda geçirdiği yıllar da artmaktadır. Bu nedenle tüm doktorlar ve bilhassa jinekologlar için, menopoz dönemindeki kadın ve bu kadının yönlendirilmesi daha çok önem kazanmaktadır. Dünyanın çoğu ülkesinde olduğu gibi Türkiye'de de sadece bu dönemdeki kadınlara yardımda bulunan menopoz poliklinikleri kurulmaktadır. Amaç menopozdaki kadınları daha iyi yönlendirmek ve daha iyi takip edebilmektir.

Menopoz polikliniklerinde görev yapacak jinekologların daha iyi hizmet verebilmeleri için, menopozdaki kadın fizyolojisini iyi öğrenmeleri ve tedavideki yenilikleri takip etmeleri gerekmektedir.

Menopoz dönemindeki kadında oluşan değişimleri ve verilen tedavilerin etkinliklerini izlemek için doğal menopozlu kadınlar da çalışma yapılabilirdiği gibi (17,20,26,45,58,67,72), çeşitli nedenlerle bilateral ooforektomi yapılarak menopoza

sokulan kadınlarda da (3,23, 33, 49,56,59,68,86) çalışma yapılabilir.

Cerrahi menopozda ani değişimler oluşturulduğu ve daha homojen gruplar elde edildiği için, menopozdaki kadında oluşan farklılıkları izlemek, tedaviyi daha iyi yönlendirmek ve bilhassa menopozda oluşacak değişimleri önlemek için, bu grup daha avantajlı kabul edilebilir.

Menopozda asıl sorun östrojen eksikliğidir. Bu nedenle menopozda oluşan fizyolojik değişimleri, bilhassa önlemek ve oluştuktan sonra kısmen tedavi etmek için, çeşitli yollardan uygulanan östrojen preparatları yaygın olarak kullanılmaktadır (8,22,28, 29,30,41,42,44,47,48,53,83,88). Bu östrojen tip ve uygulama yollarının birbirlerine göre bazı üstünlük ve dezavantajları bulunmaktadır.

Oral konjuge östrojenler, bilhassa Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da, son yıllarda menopoz dönemindeki kadınlarda en çok kullanılan östrojen olarak göze çarpmaktadır (28,47). Transdermal 17-beta östradiol ise oral konjuge östrojenlere alternatif olarak çıkartılmıştır (17,27,30,33,47,54,57,74,81).

Bizim bu çalışmadaki ilk amacımız, total abdominal histerektomi + bilateral salpingooforektomi operasyonu ile cerrahi menopoz oluşturduğumuz bir grupta, altı ay boyunca serum follikül stimüle edici hormon, luteinize edici hormon, östradiol, lipid ve lipoproteinleri ve sorgulama yoluyla subjektif sıcak basması değişimlerini izlemektir. İkinci amacımız ise yine cerrahi menopoza sokulan başka iki grup hastada operasyondan bir ay sonra oral konjuge östrojen ve transdermal 17-beta östradiol vererek beş ay süreyle bu parametrelere ve serum seks hormon bağlayıcı globulin düzeyine olan etkilerini incelemektir. Üçüncü amacımız kontrol grubu ile bu iki tedavi grubunu karşılaştırarak östrojen tedavisinin etkisini vurgulamaktır. Dördüncü ve son amacımız ise iki tedavi grubunu karşılaştırarak, daha etkili ve güvenilir tedavi şeklini bulmaya çalışmaktır.

## GENEL BİLGİLER

### MENOPOZ, MENOPOZ FİZYOLOJİSİ VE SINIFLANDIRILMASI

#### **Klimakterium**

Cinsel olgunluk çağından üreme fonksiyonlarının son bulduğu bir döneme geçiş yıllarıdır. Kadın yaşamında klinik, metabolik ve psikoseksüel özellikleri ile ayrı bir yeri vardır. Klimakteriumu yaşlılık (senium) izler. Gonadların üreme fonksiyonu sona ermiş ve endokrin işlevleri hızla azalmaya başlamıştır (5,31,43,90). Premenopozun başlangıcından postmenopozun sonuna kadar geçen devreye *klimakterium* denir (90).

#### **Menopoz**

Klimakterium esnasında oluşan son menstruasyon kanamasından sonra gelişen süreçtir. Menopozdan önceki klimakterium yıllarına *premenopoz dönemi* , sonraki klimakterium yıllarına ise *postmenopoz dönemi* denir (5,31,87,90).



Klimakterium çoğu kadında 45-48 yaşlarında başlar ve 60 yaşına doğru son bulur ve ihtiyarlık başlar. Menopoz yaşı Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yaklaşık 51'dir (5,6,31,43,70,87,90). Premenopoz dönemi ortalama iki-altı yıl ve postmenopoz dönemi altı-sekiz yıl sürmektedir (5).

Sadece sigara içiminin follikül tükenmesini hızlandırdığı ve menopoz yaşını etkilediği ispatlanmıştır (5,6,31,43,70,79,80,87).

### **Menopoz Fizyolojisi**

35 yaşından sonra overlerde ağırlık ve ebat olarak küçülme başlar. Daha az oosit ve folliküler yapı, fakat daha çok atrezik ve harap olmuş follikül içerir. Oosit ve folliküllerin bu kaybı östrojen (E) ve inhibinde giderek ilerleyen bir azalma ile sonuçlanır. Menopozdan birkaç yıl önceki azalmış inhibin, follikülü stimüle edici hormon (FSH)'da yükselme ile sonuçlanır. Bu premenopozun ilk laboratuvar işaretleridir. FSH hızlı folliküler gelişmeye neden olur ve siklularda kısalma başlar. E seviyesi luteinizi edici hormon (LH) pikini oluşturmaya yetmediği zaman, ovulasyon oluşmayabilir veya düzensiz hal alır. Klinik olarak bu durum düzensiz siklulur, kısalmış luteal faz veya karşılanmamış E stimülasyonu sonucu endometrial hiperplaziye neden olan anovulatuvar siklulur şeklinde karşımıza çıkar. Ovulasyonun tamamen kesilmesiyle LH yükselmeye başlar ve mensesin kesilmesi olarak tanımlanan menopoz çok yaklaşır (5,43,87). Feed-back mekanizma çalışmadığı için gonadotropin (Gn) düzeyleri daha da yükselir (6,87).

Menopozdaki fizyolojik değişikliği ilk başlatan basamağın beyin seviyesinde olduğunu ileri süren araştırmacılar da vardır (6).

### **Menopozun Sınıflandırılması**

Nedenine göre iki sınıf menopoz tanımlanılmıştır (31):

### 1. Fizyolojik Menopoz

Üreme çağında oosit sayısının azalmasından ovulasyon ve atrezi sorumludur. Hayvan çalışmalarında E'lerin atreziyi önledikleri, halbuki androjenlerin bunu artırdıkları gösterilmiştir (31).

Kırk yaşından önce mensesin spontan kesilmesine *prematüre menopoz* veya *prematüre overyan yetmezlik (POY)* denir. ABD'deki kadınların % 0.9'unda POY görülür (5,31,87,90).

### 2. Cerrahi Menopoz

Overlerin çeşitli nedenlerle cerrahi olarak alınması veya radyoterapi nedeniyle overyan fonksiyonların tahribi, yapay menopoz olarak tanımlanır (31).

Voda (82) 1980'li yıllarda ABD'de yılda yaklaşık 650-675 bin histerektomi yapıldığını Sağlık İstatistikleri Ulusal Merkezi'nin çalışmalarına göre bildirmiştir. 1984 yılında bütün histerektomilerin % 20-30'una ooforektominin eklendiğini yine aynı yazar makalesinde rapor etmiştir.

Cerrahi menopozda hormon düzeylerinde ani ve dramatik değişimler olur. Semptomlardan bilhassa vazomotor semptomlar ani olarak başlar (3,7,43).

## **MENOPOZAL DÖNEMDE HORMON METABOLİZMASINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER**

Menopozu takiben overyan folliküler aktivitenin kesilmesi yüzünden androjen, E, progesteron (P) ve Gn sekresyonunda büyük değişiklikler vardır (5,31,43,70,87,90).

### **I. ANDROJENLER**

#### **1. Androstenedion (A)**

Reproduktif yaşamda primer androjen A'dur. Menopoz ile folliküler aktivitenin yokluğunu yansıtacak şekilde, genç kadında bulunan konsantrasyonun yaklaşık %50'si

kadar bir azalma saptanır. Postmenopozal overler total A'un yaklaşık % 20'sini üretirler, en büyük kaynak adrenal glandlardır (31,43,70,87).

## 2. Testosteron (T)

Menopozda T üretim hızı genç kadınlarda görülen hızdan yalnızca üçte-bir daha düşüktür. Menopozdan sonra ooforektomi hemen hemen % 60 T azalması ile birlikte dir. Metabolik klirens hızı değişmediği için, dolaşım seviyesindeki bu azalma onun üretim hızının değişmesini yansıtır. Dolaşımdaki A'un % 14'ü T'a dönüştürülür. Postmenopozal overyan venlerde T'un büyük artışı saptanmıştır. Bu durum postmenopozal overlerin, premenopozal overlerden daha fazla T sekrete ettiğini ileri sürdürür (31). E üretimindeki azalma ile birlikte bulunan artmış overyan T salınımı, yaşlı kadınlarda defeminizasyon, hirsutizm ve hatta bazen görülen virilizm semptomlarının gelişmesini kısmen açıklayabilir (31,43,87).

## 3. Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve Dehidroepiandrosteron Sülfat (DHEAS)

Menopoza benzer biçimde, adrenopozdan bahsedilmektedir. Bu iddianın kaynağı postmenopozdaki kadınlarda DHEA düzeyinin % 20-60 ve DHEAS düzeyinin ise % 40-80 azalmasıdır. Bu azalmalar menopoz ile ilişkilidir, yaşlanma ile ilgili değildir. E takviyesi DHEAS düzeyinde iki kat artışa yol açtığı için, bu androjenlerin azalma nedenleri E yetmezliği olmalıdır. E, 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz enziminin bir nonkompetitif inhibitörüdür. Bu bölgedeki nisbi bir blok DHEA ve DHEAS yapımını arttıracaktır (43).

## II. ÖSTROJENLER

### 1. Östradiol (E<sub>2</sub>)

Östradiol yapımı doğrudan ovaryum salgısıdır veya T ve Estron (E<sub>1</sub>)'nun periferik dönüşümüne aittir. Dolaşımdaki E<sub>2</sub>'ün % 95'i ovaryum kökenlidir. İki hücre teorisine

göre, teka hücreleri, granüloza hücrelerindeki aromataz sistemi aracılığıyla E'lere dönüşen C-19 steroidlerini oluşturur. Granüloza hücreleri FSH ve E<sub>2</sub> tarafından uyarılır, buna karşılık teka ve stroma hücreleri LH'a cevap verir. Folliküller tükendikçe, E<sub>2</sub> konsantrasyonları giderek düşer (31,43,87).

Menopozdaki kadınların çoğunluğunda azalmış endojen E üretiminin klinik bulguları vardır. E'lerden en fazla azalan E<sub>2</sub>'dir. E<sub>2</sub> konsantrasyonu genç kadınların mens-trüel sikluslarının herhangi bir döneminde bulunan düzeyden önemli ölçüde düşüktür. Postmenopozal E<sub>2</sub> düzeyi, ooforektomiye takiben premenopozal kadınlarda görülen değerlere benzerdir (31,43). E<sub>2</sub>'ün metabolik klirens hızı % 30 kadar azalmıştır (31,43, 87). Ortalama üretim hızı 12 µg/24 saattir.

## 2. Östron (E<sub>1</sub>)

Postmenopozdaki baskın E'dir. E<sub>1</sub>'un biyolojik potansi E<sub>2</sub>'ün üçte biridir. Postmenopozdaki ovaryum veya adrenal gland hemen hiç E<sub>1</sub> oluşturmaz. E<sub>1</sub>'un çoğu A'un ekstraplandüler aromataz tarafından periferik dönüşüm ürünüdür (31,43,87). Karaciğer, yağ dokusu, bazı hipotalamik nukleuslar, kemik iliği, fibroblast, kas, saç köklerinde aromatazasyon gösterilmiştir (31,43). Ekstraplandüler aromatazın aktivitesi vücut ağırlığına ve yaşa bağlıdır ve perimenopozda iki misli artar (43).

Premenopozda E yapım oranları, ovaryum siklusuyla değişirken, postmenopozda dolaşımdaki E<sub>1</sub> ve E<sub>2</sub> düzeyleri oldukça sabittir. Menopozdan sonra, E<sub>1</sub> miktarı E<sub>2</sub>'ün dört katına çıkmaktadır (43).

## III. PROGESTERON (P)

Postmenopozal kadınlarda P seviyesi, folliküler fazdaki genç kadınlarda görülen konsantrasyonun yalnızca % 30'udur. Postmenopozal overler fonksiyonel folliküller

içermediği için, ovulasyon oluşmaz ve P seviyesi düşük kalır (31).

#### IV.GONADOTROPİN (Gn)'LER

Menopozda genellikle FSH, LH'dan daha yüksek olmak üzere artar. Menopozdan sonra en yüksek seviyeye 1-3 yılda ulaşılır (5,70). FSH düzeyinin LH'dan yüksek olmasının sebebi LH'un kandan klirensinin daha hızlı olmasıdır. Yarılanma zamanları LH için 30 dakika, FSH için dört saat civarındadır (31,70,90). Dolaşımdaki Gn'lerin belirgin artışının sebepleri, Gn salınımı üzerine overyan steroidlerin ve muhtemelen inhibinin negatif feed-back etkisinin yokluğudur (31,79). Periferik Gn düzeyleri yükseldikçe, LH'un anormal puls düzenleri belirir. Doğurganlık dönemindeki kadınların, erken folliküler fazındaki 90-120 dakikalık puls frekansına karşılık, menopozdaki kadının 10-20 dakikalık puls frekansları vardır (43). Yaşlı kadınlarda Gn salınım amplitüdü ise, premenopozal şahıslara göre daha büyüktür. Bu artmış amplitüdün sebebi hipotalamik bir hormon olan gonadotropin releasing hormon (GnRH) salınımının ve düşük E düzeyi nedeniyle GnRH'a hipofizer cevabın artmasıdır. LH pulsatilitesini idare eden bölgenin hipotalamusun arkuat nukleusunda olduğu bilinmektedir. Periferik sirkülasyonda Gn'lerin yüksek pulslarının, postmenopozal kadınlarda bulunan hormonların yüksek seviyelerini idame ettirdiğine inanılır (31). Ayrıca, postmenopozal kadınlarda Gn salgısındaki opioid inhibisyonunun kaybolduğu da iddia edilmektedir (43).

Perimenopozda 40 mIU/ml veya üzerinde bulunan FSH değerlerine sıklıkla rastlanır. 100 mIU/ml'nin üzerindeki değerler, hemen daima folliküler tükenmeyi gösterir. FSH düzeyleri puberteden beri ilk kez LH düzeylerini aşar. Gn'lerdeki en üst düzeyden sonra gelen 50 yıl içinde Gn düzeyleri sabit kalır veya hafif bir düşüş gösterir (43). Postmenopozal Gn seviyeleri, reproduktif siklus esnasındaki ovulasyon pikindeki seviyeden dahi daima daha yüksektir (80).

## MENOPOZDA SEMPTOMATOLOJİ

Yaşlanmaya bağlanabilecek çok sayıda işaret ve semptom yanığı sonucunda E yetmezliğiyle ilişkili bulunmuştur. Herhangi bir semptomun E yetmezliğine bağlı olabilmesi için doğal veya cerrahi ovaryum yetmezliğinin bulunduğu her yaştaki hastada görülmesi ve E takviyesiyle giderilmesi gerekmektedir (43).

Menopozda oluşan semptomların şiddeti kişiden kişiye değiştiği gibi, menopoz şekline göre de değişir. Cerrahi menopozda doğal menopoza göre, en azından operasyon sonrası ilk aylar içinde vazomotor semptomlar daha ağır seyrederek (3,34,68,84).

Klimakterik semptomlar ve şikayetler üç ana bileşenin arasındaki etkileşimin sonucunda meydana gelirler (70,87). Bunlar:

1. Azalmış overyan aktivitenin sonucunda oluşan hormonal eksiklik. Sıcak basması, terleme ve atrofik vajinit gibi erken semptomlar ve son organın etkilendiği metabolik değişiklikler ile birlikte olan geç semptomlar ile sonuçlanır.
2. Kadının çevresi tarafından belirlenen sosyo-kültürel faktörler.
3. Kadının karakter yapısına bağımlı olan psikolojik faktörler.

Utian'a göre menopozal semptomlar iki gruba bölünürler (87):

1. Vazomotor semptomlar gibi mensesin kesilmesi ile birlikte olan veya buna yakın dönemde oluşacak akut semptomlar.
2. Menopozdan birkaç yıl sonra görülen daha geç semptomlar (79,80,87) (Tablo D).

Ayrıca E kaybı ile birlikte olan işaret ve semptomlar vardır (43,87). Buna göre menopozun semptomları şöyle sınıflandırılabilir (2,31,43,87):

1. *Kesinlikle E yetmezliğine bağlı semptomlar:* Vazomotor semptomlar, genitouriner atrofi, osteoporoz, amenore veya menses düzensizliği.
2. *Muhtemelen E yetmezliğine bağlı semptomlar:* Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, uykusuzluk.

3. E yetmezliğine bağlı olabilen semptomlar: Depresyonun psikososyal semptomları.

Tablo I. Klimakteriumun Geç Dönem Semptomları

Hedef Organ	Oluşabilecek Semptom veya Problem
Vulva	• Atrofi, distrofi, pruritus vulva
Vagina	• Disparoni, kanlı akıntı, vajinit
Mesane ve ürethra	• Sistoüretit, ektropion • Stres inkontinans • Sık idrar ve/veya idrara sıkışma
Uterus ve pelvik zemin	• Uterovaginal prolapsus
Deri ve mukoz membranlar	• Atrofi, kuruluk veya pruritus • Kolay travmatize olma • Esneklik kaybı • Kuru saç veya saç kaybı • Yüzde az miktarda kıllanma • Ağız kuruluğu
Ses telleri	• Ses değişimi (üst tonda azalma)
Kardiyovasküler sistem	• Ateroskleroz, angina ve koroner arter hastalığı
Kemik doku	• Kırıklar ile ilgili osteoporoz • Sırt ağrısı
Memeler	• Boyutlarda küçülme • Daha yumuşak kıvam • Sarkma
Nöroendokrin	• Sıcak basmaları • Psikolojik bozukluklar

Menopoza çoğu zaman atfedilen semptomların diğer çoğunluğu ya yaşlanma süreci ile birlikte veya yaşlanma ile karşılaşılan emosyonel süreç ile birlikte. Menopozda bitkinlik ve enerji azalması, konsantrasyon zorluğu, irritabilite, saldırganlık, sinirsel yorgunluk, yalnızlığa tolerans gösterememek, depresyon, anksiyete, baş ağrısı, uykusuzluk, mizaç değişiklikleri, içekapanıklık, gerginlik, antisosyal davranış örnek-

leri ve yetersizlik duygusu gibi psikiyatrik şikayetler ve semptomlarla karşılaşılabilir (2,43,79).

Menopozda karşılaşılan hormonal problemlerden birisi E yoksunluğu olmasına karşılık, diğer iki problemde birisi ise disfonksiyonel uterin kanama, endometrial hiperplazi ve endometrial kanser gibi nisbi E aşırılığı ile birlikte olan problemdir. P ile karşılanmamış E'in endometriyumda yaptığı aşırı etki sonucu oluşur. Endojen E seviyesinde artma ile sonuçlanan 4 mekanizma vardır (31,70):

1. Fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan endokrin tümörler, karaciğer hastalıkları, stres sonucu androjen ön maddelerinde artma.

2. Obezite, hipertiroidizm, karaciğer hastalığı gibi durumlarda artmış aromatisasyon.

3. Overyan tümörlerde direkt E salınımında artma.

4. Seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) seviyesindeki azalma, serbest E seviyesinde artmaya yol açar.

Menopozda karşılaşılan üçüncü problem ise E-P yerine koyma tedavisi ile birlikte olan problemlerdir. Postmenopozal kadınlarda E tedavisinin kontrendikasyonlarının ve oral kontraseptif kullananlarda görülen bazı metabolik etkilerin, daha düşük dozajlar nedeniyle postmenopozal dönemde görülmeyeceğinin iyi bilinmesi gerekmektedir (70).

### **VAZOMOTOR SEMPTOMLAR VE SICAK BASMASI**

Perimenopoz ve postmenopozdaki kadınların % 75-85'i ateş basmalarından yakınıdır. Vazomotor semptomların en sık olduğu dönem, erken postmenopozdur (3,62). Sıcak basmalarının yoğunluk ve sıklığı, cerrahi menopozda, özellikle ilk altı ayda doğal menopozdan daha fazla olabilir (68). Ateş basmalarından şikayet eden kadınların % 80'inde bu semptom bir yıldır varken, belirtinin beş yıldan fazla sürdüğünü bildiren kadınların oranı % 25'in altındadır (2,31,34,43,84,87).



Ateş basması yüzde başlayan ve göğüse yayılan bir sıcaklık olarak tanımlanır ve bu belirtiye sıklıkla görülebilen bir kızarıklık eşlik eder. Ateş basması devamlı değil, ara ara belirir ve beraberinde sıklıkla bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı, çarpıntı hissi, hafif terleme ve aşırı gece terlemeleri bulunur (2,31,43,70,87,90).

Ateş basması nöbetleri birkaç saniyeden 10 dakikaya kadar sürebilir, ortalama dört dakika sürer. Sıklığı bir-iki saatten bir-iki haftaya kadar değişir. Ciddi ateş basması olan hastada ortalama sıklık 54 dakikada birdir (3,31,34,43,84,87).

Sıcak basmasından sorumlu kesin mekanizma bilinmez, fakat bulgular, semptomların santral termoregülatör fonksiyondaki bir defektten sonuçlandığını göstermektedir. Gözlemler şu sonuçları desteklemektedir (31,34,62,84,87):

1. Farklı periferel sempatik fonksiyonların bir sonucu olan terleme ve kutanöz vazodilatasyon, sıcak basması ile birlikte bulunan iki önemli fizyolojik değişikliktir. Ter bezlerinin uyarılması sempatik kolinerjik lifler yoluyla oluşur ve kutanöz vazodilatasyon tonik alfa-adrenerjik liflerin özel kontrolü altındadır.

2. Sıcak basması sırasında kutanöz vazodilatasyon ve terleme yüzünden santral sıcaklık azalır.

3. Keza, sıcak basmasıyla birlikte davranışta bir değişiklik vardır.

Klimakteriumdaki sıcak basması santral hipotalamik termostatın ani düşmesi tarafından başlatılır (31,34,62,84,87).

Ovarian fonksiyonların kendiliğinden kesilmesinden sonra ve ooforektomiye takiben sıcak basması oluştuğu için, ya ovarian E salgısının azalması veya hipofizer Gn sekresyonunda artmaya bağlı endokrinolojik bir mekanizmanın altta yattığı farzedilir. Vücutta önceden bulunan E'in sonradan azalmasıyla sıcak basması oluşabilir (31,34,62, 70,84,87). Semptomlu ve semptomsuz kadınlarda E'in serumdaki miktarları aynıyken, bu iki grup arasında dolaşımdaki biyolojik E'in miktarları arasında fark vardır (3,43).

Sıcak basmasının oluşması ve LH'un pulsatil salgınımı arasında önemli bir zaman

ilişkisi gözlenmiştir. Buna göre, gonad yetmezliği vakalarında ya bizzat LH veya LH salgısını başlatan faktörler, ateş basmalarından sorumludur. LH salgısını uyaran hipotalamik faktörlerin ateş basmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (2,5,31,34,43,62,70,84,87,90). Termoregülasyonu kontrol eden hipotalamik merkezler preoptik ve anterior hipotalamik nukleusta bulunur. Bu nukleuslardaki aktif dört nörotransmitter GnRH, norepinefrin, dopamin ve beta-endorfin'dir. Bunların hepsi Gn salınımını etkiler. Dopamin ve beta-endorfin Gn salınımına inhibitör etkilidir, bu nedenle ateş basmasındaki rolleri çalışma altındadır. Norepinefrinin Gn'leri uyarmasından dolayı etkisi bulunabilir. E takviyesi kesildiğinde Kallman Sendromu vakalarında ateş basmasının görülmesine bakarak, GnRH'un herhalde ateş basmasının oluşmasında başlıca faktör olmadığı söylenebilir. Ooforektomi geçirmiş sıçanlarda hipotalamik norepinefrinin yoğunluğu ve aktivite dönüşümü artmaktadır. Gonad yetmezliği, hipotalamik norepinefrini arttırmakta, bu da pulsatil GnRH ve ardından LH'u yükseltmektedir. Norepinefrindeki artış, termoregülasyonu kontrol eden otonom sinir sisteminde aktivasyona yol açmaktadır (31,34,43,61,62,84,87).

Sıcak basması ve uykusuzluk dönemleri arasında yakın bir zaman ilişkisi gösterilmiştir. Bunlarda gece terlemeleri de siktir (2,5,6,31,34,43,87,90).

Prostaglandinler de sıcak basmasında suçlanan faktörlerdendir (5).

## **KARDİYOVASKÜLER SİSTEM VE MENOPOZ**

ABD'de her yıl yaklaşık beşyüz bin kadın kardiyovasküler hastalık (KVH)'lardan ölmektedir. Bu sayı kanserden ölenlerin sayısının iki katıdır (43,51).

Genelde, koroner arter hastalığı (KAH)'ndan ölüm insidansında, her iki seks ve tüm popülasyonda yaş ile artış vardır. 55 yaştan önce kalp hastalığı erkeklerde daha fazla görülür. Bu yaştan önce bir erkeğin kalp hastalığından ölüm şanssızlığı aynı yaşlardaki bir kadından beş-on kez daha fazladır. Kalp hastalığına genç kadınlarda daha az rastlandığı gibi, keza daha az ciddi durumla karşılaşılır (2,12,43,51,70, 71,87,

90). Kalp hastalığı insidansı fazla olan ülkelerde, seks farklılığı belirgin iken, kalp hastalığı insidansı düşük olan ülkelerde seks farklılığı belirgin değildir. Yaşın artması ile seks farklılığı kaybolur, 85 yaşında ölüm oranı eşittir. Bu değişiklik erkeklerde artmış ölüm oranının azalması yüzündendir. 55 yaştan sonra her 10 yıl için erkeklerde kalp krizinden ölüme iki kat artış varken, kadınlarda üç kat artış vardır (2,12,31,43,71).

Prematüre cerrahi menopoza kadınlar, premenopozal kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman, yaş ve sigara içimi için düzeltme yapıldıktan sonra KVH riskinde 2.2 kat artış bulunmuştur. Buna karşılık cerrahi menopoza olup E yerine koyma tedavisi (EYKT) uygulananlarda KVH riskinde herhangi bir artış saptanmamış, relatif risk 0.9 olarak bulunmuştur (43,71).

Rosenberg ve arkadaşları (63) ABD'de hemşireler arasında yaptıkları bir çalışmada ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü riskini araştırmışlardır. Risk menopoza yaşı ile ters orantılı bulunmuştur. 35 yaşından önce ooforektomiye sahip olanlarda, aynı yaşlardaki overleri bulunan gruba göre risk 7.2 kat daha fazla tespit edilmiştir .

Stampfer (71) literatürü gözden geçirdiği makalesinde birçok araştırmacı tarafından erken bilateral ooforektomi uygulamasının KAH riskinde artışa yol açtığı rapor edildiğini belirtmiştir .

Framingham çalışmasında (70,71), 2873 premenopozal kadın arasında KAH'dan hiç ölüm yok iken, 45-54 yaşları arasındaki postmenopozal kadınlarda KAH'dan ölüm oranının, premenopozal gruba göre 2.4 kat arttığı tahmin edilmiştir .

## **KARDİYOASKÜLER HASTALIKLARIN RİSK FAKTÖRLERİ**

Kardiyovasküler hastalıkların en önemli risk faktörleri şunlardır (11,43,87,90):

1. Kronolojik yaş, 2. Erken menopoza, 3. Soygeçmişte KVH'ın bulunması, 4. Kolesterol düzeyinin yükselmesi, 5. Hipertansiyon, 6. Diabetes mellitus, 7. Sigara kullanımı, 8. Şişmanlık, 9. Stres, 10. Egzersiz yokluğu.

Kronolojik yaş ve soygeçmişte KVVH'ın bulunması değiştirilemez (43).

### **Hipertansiyon**

Hipertansiyon KAH'na yakınlığı beş kat artırır (9,31,51). Hipertansiyon muhtemelen kadınlardaki seks avantajını ortadan kaldırır. Menopoz hem sistolik, hem de diastolik basınçta uyumlu bir değişiklik göstermez. Bununla beraber EYKT hem diastolik, hem de sistolik kan basıncını çok ufak oranda etkiler. Bunu da renin-anjiotensin-aldosteron sistemini etkileyerek yapar. E'ler renin substratının hepatik sentez ve sekresyonunu uyarırlar. Sonuçta anjiotensin I, anjiotensin II ve aldosteron üretiminde artma olur. Bu ajanlar kan basıncında hafif artma ile sonuçlanan, vazokonstriksiyon ve sıvı tutumuna neden olurlar (31).

Hipertansiyonun aterosklerozise neden oluşuna dair bazı teoriler vardır. Nachti-gall'in makalesinde belirttiğine göre (51) "Dawber ve arkadaşları, hipertansiyon direkt basınç ve sonuçta intimal hücrelerde hasara neden olarak ateromatöz materyalin daha erken depolanmasına yol açar" diye ileri sürmüşlerdir.

### **Diabetes Mellitus (DM)**

Miyokard infarktüsü riski diabetes mellituslu hastalarda iki kat daha fazladır. Menopozun karbonhidrat metabolizması üzerine hiç bir etkisi tespit edilmemiştir. Karbonhidrat metabolizması üzerine E tedavisinin aktivasyonu açık değildir. Bazı araştırmacılar, insülin sekresyonunda bir artış olmaksızın glukoz toleransında bir azalma gözlemlerken, diğerleri hiç bir etki bulmamışlardır. Oral kontraseptif ile görülen karbonhidrat metabolizması değişimi esas olarak P'a bağlıdır (31).

İnsülin intoleransının KVVH riskini arttırmasını açıklamak için ileri sürülen mekanizmalar içinde, karbonhidratın çok düşük dansiteli lipoprotein (ÇDDL) ve glikozaminoglikanlarda artışa neden olması, hiperinsülineminin düz kas hücre proliferasyonunda artışa neden olması, sorbitolün hücresel hasara neden olması ve DM'un hücreler, trom-

bositler veya lipoprotein metabolizmasındaki anormalliklere neden olması sayılabilir (75).

### **Sigara İçimi**

Nikotinin sempatik sinir sistemine doğrudan etkisi, hemoglobinin karbonmonoksit tarafından desatüre edilmesi ve trombosit yapışıklıklarının artması, sigara içiminin KVVH'a etkisini açıklayabilmektedir (43).

## **LİPİDLER VE LİPOPROTEİNLER**

### **I- Lipidler**

Kimyasal yapılarına göre sterol deriveleri, yağ asitleri, gliserol esterler, sfingozin deriveleri ve terpenozler olmak üzere beş alt gruba bölünürler (73). Kolesterol (K) ve kolesterol esterleri sterol deriveleri iken, trigliserid (TG)'ler gliserol esterleri grubuna girmektedir.

#### *a. Kolesterol (K)*

Birçok metabolik yolun başlangıç noktasıdır. Bu metabolik yollar, vitamin D, steroid hormon sentezi ve safra asit metabolizmasını kapsar. K sentez edildikten sonra esas olarak vasküler kompartmanda esterifiye edilir. Bu esterifikasyon, lipoprotein (LP)'lerin lipid taşıma kapasitesini arttırmaya hizmet eder (73).

#### *b. Trigliserid (TG)*

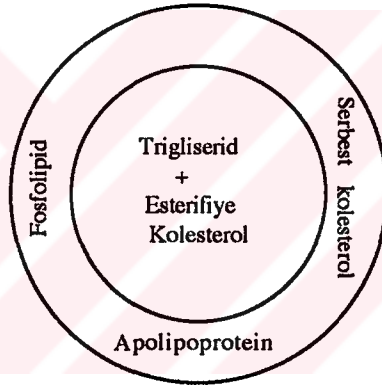
İnsan beslenmesinde karşılaşılan en yaygın gliserol esterleridir. Doku yağlarının % 95'ini oluştururlar (73).

### **II- Lipoprotein (LP)'ler**

Lipoproteinler K ve TG metabolizmasında önemli rol oynarlar (73). LP'ler plazma içinde esas olarak TG ve kolesterol esterlerini taşıyan yüksek moleküler ağırlıklı globüler partiküllerdir. Lipidler suda çözünmezler. Bu nedenle plazma LP'leri şeklinde

spesifik proteinler ile birlikte plazmada dolaştırılırlar. LP partiküllerinin dansitesi içindeki değişik maddelerin oranı ve yerleşmesine bağlıdır. Ultrasantrifugasyon tarafından oluşturulan dansite farklılıklarına göre LP'ler sınıflandırılırlar. Üç önemli dansite sınıfı çok düşük dansiteli lipoprotein (ÇDDL), düşük dansiteli lipoprotein (DDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) olmak üzere belirlenmiştir. Ayrıca şilomikron ve ÇDDL ile DDL arasında, ara dansiteli lipoprotein (ADL) grupları bulunmaktadır (10,51,73).

Bir LP molekülünün yapısı Şekil 1'dedir (10,73).



Şekil 1. Bir Lipoprotein Molekülünün Şematik Görünümü(10,73)

Kolesterol esas olarak üç LP molekülünde vücut içinde taşınır. ÇDDL esas olarak TG'leri taşır. DDL kolesterolün hücrelere taşıyıcısıdır. YDL ise hücrelerden kolesterolü uzaklaştırır (10,51,737).

Yüksek dansiteli lipoprotein YDL<sub>c</sub>, YDL<sub>2</sub> ve YDL<sub>3</sub> olmak üzere üç alt grubu tanımlanmıştır (73).

Lipid taşınmasında ekzojen ve endojen yollar vardır (10,51,73). Karaciğer aktif olarak ÇDDL salgılar. Yağ dokusunda lipoprotein lipaz, ÇDDL'i ADL'lere dönüştürür.

Sonradan apoprotein E ve C ayrılıp ADL'i DDL'e dönüştürürler. DDL kolesterolden zengindir ve normal kişilerde başlıca kolesterol taşıyıcısıdır. B-100 apolipoprotein birçok dokuda, DDL alımı için bir sinyaldir. Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (DDL-K), adrenallerle ovaryumlarda steroid yapımında kritik role sahiptir. DDL ve ADL klirensi karaciğerde olur. Karaciğerde ADL ve DDL için spesifik reseptörler bulunur. ADL ve DDL, sayıları genetik olarak saptanmış olan reseptörlerin tutabileceği miktarın üzerinde olursa ADL ve DDL fazlaları birikecektir. ADL ve DDL artışı, K birikimine yol açar ve bu durum sonunda ateroskleroza götürür (10,43).

Çok düşük dansiteli lipoprotein ADL'e dönüşümünden ve ADL'in DDL'e dönüşümünden açığa çıkan K, YDL tarafından ortadan kaldırılır. YDL yapısal ve fizyolojik açılarından DDL'den tamamen farklıdır. YDL hem karaciğer, hem de barsakta oluşur. YDL'in alt tipleri vardır. Başlangıçta YDL, bir küçük yoğun YDL<sub>3</sub> partikülü olarak salgılanır. K'ü topladıktan sonra, YDL<sub>3</sub> partikülleri YDL<sub>2</sub> partiküllerine dönüşür. K'ün YDL partikülleri tarafından tutulması, karaciğerin fazla K'ü dolaşımdan uzaklaştırmasında karaciğere yardımcı olur (43).

Özet olarak ÇDDL-ADL-DDL sistemi ateroskleroza destekler, buna karşılık YDL<sub>3</sub>-YDL<sub>2</sub> sistemi kolesterolün ortadan kaldırılmasını destekler ve ateroskleroza engeller (43).

## **LİPİDLER, LİPOPROTEİNLERİN MENOPOZDA DEĞİŞİMİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARA ETKİLERİ**

### **Total Kolesterol (TK)**

Yalnızca 40 mg/ dl'lik bir yükselme KVH riskinde üç-beş kat artış ile birlikte. Menopozda yaklaşık 16 mg/dl'lik bir TK yükselişi bulunur (43). Lipid Araştırmaları Klinik Programı Çalışması (38), TK yükselmesinin KAH için önemli risk faktörü oluşturduğunu göstermiştir. TK düzeyinde her % 1'lik artış genç ve yaşlı kadınlarda

KAH'nın insidansını % 2 arttırmıştır . Cerrahi menopozda TK düzeyinde artış saptanmıştır (23,49,56,59).

Total kolesterolün 200 mg/dl ve altındaki değerleri arzu edilen düzeylerdir. 200-240 mg/dl arası değerler sınır yüksekliklerdir. Oysa 240 mg/dl üzeri değerler ise yüksek kabul edilmektedir. Çünkü KVH riski bu son grupta daha fazladır (15,52). 260 mg/dl üzerinde TK düzeyine sahip kadınlardaki KVH riski, 200 mg/dl altında değeri olanlara göre iki-üç kat artmıştır (12).

### **Trigliserid (TG)**

Yüksek TG düzeyleri de KAH için muhtemelen bir risk faktörüdür (31). 150 mg/dl üzerinde risk yüksektir (15). Serum TG'leri üzerine menopozun etkileri hakkında mevcut veriler çok yeterli değildir. Bazı araştırmacılara göre cerrahi menopozda TG düzeyleri zamanla hafif azalmaktadır (23,59). Fakat normal EYKT'nde E'lerin TG düzeylerini artırdıkları iyi bilinmektedir (21,35).

### **Lipoprotein (LP)'ler**

Lipoproteinler KAH için bir risk faktörüdür (31). Menopoz DDL/YDL oranının artması ve tüm LP alt gruplarının artışı ile birlikte (2,23,31,43,49,56).

Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterolün 130 mg/dl altında olan düzeyleri arzu edilmektedir. 130-160 mg/dl arası sınırdaki değerler olarak, 160 mg/dl üzeri ise riski yüksek grup olarak kabul edilmektedir (15,52).

Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (YDL-K)'ün 35 mg/dl altında olması, KVH için risk grubu olarak belirtilmektedir (15).

## **MENOPOZDA TEDAVİ**

Menopozda uygulanan koruyucu tedaviye hormon yerine koyma tedavisi denilmektedir. Menopozda oluşan semptomların kaynağı overyan fonksiyon azlığı olduğu için tedavide de ilk seçenek olarak E'ler kullanılmaktadır (2,4,5,6,8,29,31,43,46,60,70,87,90,91).



### **Estrojen Yerine Koyma Tedavisi (EYKT)**

Postmenopozal E kullanımı için üç grup endikasyon mevcuttur (53):

1. Vazomotor semptomlar, vajen ve diğer genitoüriner dokuların atrofik değişiklikleri, psikolojik ve mizaç değişiklikleri gibi E eksikliğine bağlı semptomlar.
2. Osteoporozun profilaksi ve tedavisi.
3. KVH ve ölümün önlenmesi.

Cerrahi menopozda EYKT koruyucu amaçla verilmektedir ve osteoporozdan korunma, vazomotor semptomları giderme, genel iyilik halini sağlama, KVH riskinde azalmayı sağlamaya yöneliktir (86). Mishell (48) EYKT'nden en fazla yararlanan grubun cerrahi menopoz grubu olduğunu bildirmiştir .

Östrojenler vazomotor semptomlar için çok spesifik ve etkili ilaçlardır. Hastaların % 90'ından çoğunda vazomotor semptomlardan anlamlı rahatlama sağlarlar (2,5,6,28,31, 43,70,87,90). 1970'lerde EYKT osteoporoza karşı önleyici olarak kullanılıyordu, 1980'lerde ise KVH morbidite ve mortalitesini azalttığı gösterildi (46).

Menopoz esnasındaki kadınların ABD'de bile yalnızca % 10'u EYKT almaktadır (32). EYKT için uygun kadınların % 80'i ya yeterli danışma-bilgi almamışlardır veya takipleri sınırlıdır. Kadınların % 10'u için E, ya tehlikelidir veya yan etkiler oluşturur (46). Bu nedenle E kullanımının kesin ve kısmi kontrendikasyonlarının (1,31,43,46, 48,53,66,91) (Tablo II) ve E kullanan kadınlarda oluşabilecek subjektif şikayetlerin (46,53,91 ) (Tablo III) bilinmesi gerekmektedir.

Östrojen yerine koyma tedavisinden postmenopozal hastanın en fazla faydayı sağlaması için gerekli koşullar sağlanmalıdır. Bu koşullar şunlardır (22):

1. Fayda sağlayacak hasta seçimi.
2. Zamanında tedaviye başlamak.
3. En güvenli, etkili, kabul edilebilir tedavinin formül, doz ve uygulanım şeklinin seçimi.
4. Eğitim, izleme ve destekleyici danışmanlık sayesinde uzun süreli tedavi için

Tablo II. Östrojen Kullanımının Kontrendikasyonları

**Kesin Kontrendikasyonlar**

- Tedavi anında meme kanseri
- Tedavi anında endometrial kanser
- Akut karaciğer hastalığı
- Akut tromboflebit veya tromboembolik hastalık
- Teşhis edilmemiş vaginal kanama

**Kısmi Kontrendikasyonlar**

- Meme kanseri anamnezi
- Endometrium kanseri anamnezi
- Kronik karaciğer hastalığı
- Büyük myoma uteri
- Endometriozis
- Tromboflebit veya tromboembolizm anamnezi
- Serebrovasküler hadise
- Yeni miyokard infarktüsü
- Pankreas hastalığı
- Safra kesesi hastalığı
- Fibrokistik meme hastalığı
- Ailevi hiperlipidemi
- Östrojen tarafından artırılan hipertansiyon
- Östrojen kullanımı nedeniyle kötüleşen migren tipi baş ağrısı
- Hepatik porfiria

Tablo III. Östrojen Kullananlarda Oluşabilecek Şikayetler

Bulantı, gastrointestinal iritasyon  
Baş ağrısı  
Ara kanaması  
Depresyon  
Sıvı tutumu (ödem)  
Meme hassasiyeti

hasta uyumunu teşvik etmek.

Östrojen yerine koyma tedavisine overyan yetmezlik oluşur oluşmaz başlanmalıdır (22). Amerikan Doktorlar Grubu'na göre (4) postmenopozal kadınlarda koruyucu hormon tedavisi için danışmanlık yönetimi 50 yaşındaki bir kadın örnek alınarak başlatılmıştır. Yine de hastalıklar yaşamın sonraki yıllarında oluştuğu için, daha yaşlı kadınlarda tedaviye başlamak da faydalı olabilir .

Tedavinin uygun süresi hakkında kesinlik yoktur. EYKT en az beş-on yıl kullanılmalıdır. Çünkü bu süreden sonra osteoporoz riskinde önemli bir azalma olmaktadır. İspatlanmamış olmakla birlikte, KVH riskinde azalma sağlayacak E tedavi süresinin de benzer olduğu tahmin edilmektedir (22). Amerikan Doktorlar Grubu'nun 1992 yılında yayınladığı raporda ise 10-20 yıl veya daha uzun süre tedavi önerilmektedir (4).

Östrojen yerine koyma tedavisine başlamadan önce anamnez, jinekolojik muayene, rutin biyokimya, kan lipidleri ve LP'leri, endometrial biyopsi, meme muayenesi, vaginal sitoloji gibi rutin işlemler yapılmalıdır. Uygun hastalarda EYKT'ne başladıktan sonra belli aralıklarla muayene ve tetkikler tekrarlanmalıdır (1,22,31,43,87). EYKT'ndeki hastalar yılda bir kontrol edilmelidir. İlaç kullanım şekli ve beslenme alışkanlıkları ayrıntılı biçimde gözden geçirilmelidir. Yıllık muayenede hastayı üreme sistemi dışındaki karsinomalar açısından da taramak gereklidir. Meme ve pelvis muayenesi, Papanicolaou testi ve gaitada gizli kan aranması şarttır. Hastada anormal uterus kanaması belirirse, endometrium örneklemesi gerekir. Bir-üç yılda bir kanama olmasa da endometrium örneklemesi önerilmektedir (43). Karşılanmamış E alanlarda 10-20 yıl kullanmakla endometrium kanseri gelişme riski sekiz kat kadar artar. E+P tedavisi ile riskde artma olmaz (4). Uterusu bulunanlarda E+P tedavisi önerilmektedir. E ve P siklik verildiğinde her ayın 10-14 günü için 5-10 mg oral medroksiprogesteron asetat (MPA) eklenir, ya da E+P devamlı verildiğinde her gün oral 2.5 mg MPA eklenir (1,4,66).

### **Alternatif Tedaviler**

Östrojen kullanımını kontrendike olan veya EYKT yan etki oluşturan kadınlardaki semptomlar için alternatif tedaviler önerilmiştir ( 31,43,46,60,87,91 ) (Tablo IV ve Tablo V).

Tablo IV. Vazomotor Semptomlar İçin Alternatif Tedaviler

**Steroidler ve Steroid Analogları**

Progestinler  
Androjenler  
ORG OD 14

**Steroid Olmayan Tedaviler**

Klonidin	Naproksen	Naloksan
Metil-dopa	Veraliprid	Klomifen
Bellergal-S	Beta-blokerler	

**Doğal İlaçlar**

Vitamin E  
Arı çiçektozu

**Çevre Değişiklikleri**

Kafeinden kaçınma  
Katı giyinme  
Düzenli egzersiz

Tablo V. Osteoporozda Alternatif Tedaviler

Progesteronlar	Kalsiyum
Floridler	Bifosfonatlar (Etidronat)
Klomifen	PTH 1-34
ORG OD 14	Vitamin D
Kalsitonin	Birleşik tedavi rejimleri
Androjenler	

## ÖSTROJEN YERİNE KOYMA TEDAVİSİ UYGULANANLARDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIK VE LİPİD-LİPOPROTEİN DEĞİŞİMLERİ

Prematüre cerrahi menopoza ve EYKT almayan hastalarda, aynı yaşlardaki premenopozal kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman KVH gelişme riski 2.2 kat daha yüksektir. Eğer bu hastalar EYKT alırlarsa risk eşittir (43,71). Bush ve arkadaşları (14) menopoz esnasında E kullanan kadınların, kullanmayanlardan daha uzun yaşadık-

larını ve yıl başına mortalitenin E alan kadınlarda üç kat daha düşük olduğunu gösterdiler. En büyük dramatik farklılık ooforektomiye uğrayan kadınlarda görüldü. Ooforektomili olup E kullanmayanlarda ölüm oranı, E kullananlara göre altı-yedi kez daha yüksekti .

Lobo (41) literatürü tarayarak, en az 15 prospektif çalışmada, postmenopozal EYKT uygulananlarda ölümcül ve ölümcül olmayan miyokard infarktüsü riskinin anlamlı şekilde azaldığını bulmuştur .

Östrojen postmenopozal hastalarda kalp ve damarı koruyucu etki mekanizması bilinmemektedir (83). Epidemiyolojik bulgular, oral konjuge E'lerin kullanılması ile oluşan YDL-K'deki artışın aracılık ettiğini destekler (13). Ayrıca E'lerin damar duvarlarına (1,12,83) ve trombositlere de (83) etkisi vardır. Hayvan çalışmalarında E'lerin aterosklerozi geciktirdikleri, damar duvarında K depolanmasını azalttıkları, koroner kan akımını arttırdıkları siklooksijenaz sentezini arttırdıkları gösterilmiştir (1).

Östrojen, DDL-K'ü düşürür ve YDL-K'ü artırır. Bunu YDL-K'ü degrade eden hepatik lipaz tahribi ve DDL reseptörlerinin muhtemel uyarılmasını içeren mekanizma ile yapar (2,8,9,13,31,35,40,41,42,43,44,48,70,78,87,90). Ayrıca E'in damar duvar fizyolojisi üzerine direkt bir etkiye sahip olabileceği ve burada lokal prostasiklin üretiminde artışa neden olabileceği bildirilmektedir (83). 1992 yılında Collins ve arkadaşları (19) yeni deneysel bulguların temelinde, EYKT'nin kardiyovasküler faydalarından bazılarının, E'in uzun süreli kalsiyum antagonist etkisi nedeniyle olabileceğini ileri sürmüşlerdir .

Östrojen yerine koyma tedavisinde kullanılan E'in tipi ve verilim yolu kardiyovasküler sistem üzerine E'in olumlu ve olumsuz etkisini belirler. Genelde sentetik E'ler, doğal E'lerden pek çok kez daha güçlü oldukları için kullanılmamalıdır. Çoğu çalışmalarda postmenopozal EYKT ile KVH ve bununla ilişkili ölümlerde % 50 veya daha fazla azalma gösterilmiştir. Postmenopozal EYKT'nin karbonhidrat metabolizması, kan basıncı veya koagülasyonu ters etkilediğini gösteren kesin deliller yoktur. Matematik

yöntemler, E tedavisi ile elde edilen KVH riski koruyuculuğunun, osteoporoz önlenmesi nedeniyle ölüm azalmasından veya E'ler tarafından etkilenen diğer hastalıkların azalmasından daha önemli olduğunu göstermektedir (40). Kardiyovasküler etkiler gözünde tutulduğunda, E'in YDL<sub>2</sub>-K üzerine faydalı etkisini azaltabileceği veya önleyebileceği için, P ilavesi dikkatli yapılmalıdır (1,2,8,13,31,35,40,41,42,43,44,64,66,78,87,90). 1993 yılında Nabulsi ve arkadaşları (50) ise düşük doz P ilavesi ile kombine edilen E tedavisinin, tek E kullanımından daha iyi profil nedeniyle daha etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Normal kadınlarda plazma lipid ve lipoproteinleri üzerine P'ların E'lere göre ters etkileri vardır (2,31,35,40,43,44,70,78,87,88,90) (Tablo VI).

Tablo VI. Normal Kadınlarda Plazma Lipid ve Lipoproteinleri Üzerine Östrojen ve Progesteronların Etkileri

Parametre	Estrojen	Progesteron
Total kolesterol (TK)	Değişiklik yok veya hafif azalma	Değişiklik yok veya hafif artma
Trigliserid (TG)	Artma	Azalma
DDL-K	Azalma	Artma
YDL-K	Artma	Azalma
YDL <sub>2</sub>	Artma	Azalma
YDL <sub>3</sub>	Değişiklik yok	Değişiklik yok

Tablo VII. Oral Kontraseptif ve Menopozal Tedavide Kullanılan Östrojenler Arasındaki Farklılıklar

Östrojen Karakteristiği	Oral Kontraseptifler	Menopozal Tedavi
Tip	Sentetikler (etinil östradiol, mestranol)	Doğal ajanlar (equine östrojenler, östradiol)
Doz	Menopozal tedavinin dört-on katı dozda	-
Progesteron ilavesi	Daima	Değişken
Progesteron tipi	Norethindrone, Norgesterel	Medroksiprogesteron

Oral kontraseptif kullananlarda KVH riskinde artma varken, postmenopozal EYKT kullananlarda bu riskde azalma vardır (12). Bunun sebepleri, kullanılan E'in tipi, kullanılan E'in potensi, progestagen ajanın birlikte kullanımı ve ilave P'un doz ve tip farklılıklarını içerir ve Tablo VII'de gösterilmiştir (12).

### ÖSTROJEN ÇEŞİTLERİ VE ÖSTROJENLERİN FARMAKOLOJİSİ

Östrojen ilaçlar doğal ve sentetik steroid yapıda E'ler ile steroid yapıda olmayan E'ler olmak üzere üç gruba ayrılırlar (28,53). Tablo VIII'de klinik kullanımdaki E'ler ve ABD'de EYKT'nde kullanılan E'lerin dozları ile preparat isimleri listelenmiştir (28,53).

Tablo VIII. Klinik Kullanımdaki Östrojenler ve Amerika Birleşik Devletleri'nde Östrojen Yerine Koyma Tedavisinde Kullanılan Östrojenlerin Dozları İle Preparat İsimleri

Klinik Kullanımdaki E'ler ve Jenerik İsimleri	Marka İsmi	Mevcut Dozları (mg)	
<b>1. Konjuge Steroidal Östrojenler</b>			
Östronlar:	Konjuge equine östrojenler* Esterifiye östrojenler	Premarin	0,3-0,625-0,9-1,25-2,5
	Piperazin östron stülfat (Estropipat)*	Ogen	0.625 -1.25-2.5-5
Östradioller:	Östradiol spionat Östradiol valerat Mikronize 17-beta östradiol*	Estrace	1-2
Östrioller:	Östriol Östriol hemisüksinat		
<b>2. Nonkonjuge Steroidal Östrojenler</b>			
	17-etinil östradiol* 17-etinil östradiol-3-metil ester (Mestranol)* 17-etinil-östradiol-3-siklopentoeter (quínestrol)*	Estinil	0.02-0.05-0.5
<b>3. Sentetik Östrojen Analogları (Steroid Yapıda Olmayanlar)</b>			
Sülben türevleri:	Benzestrol Klorotrianisen Dienestrol Dietilstilbesterol* Hekzestrol Promethestrol dipropionat	DES	0.1-0.5
Nafthalen türevleri:	Metalenestril		

\*Menopozda kullanılan E'ler

Östrojenler serbest, konjuge ve proteine bağlı olmak üzere üç şekilde dolaşımında bulunurlar. Serbest şekil lipofiliktir ve rahatça hücre membranını geçer, böylece biyolojik olarak aktiftir. E'ler karaciğerde sülfatlar ve glukuronatlar olarak konjuge edilirler. Konjuge E'ler suda çözünebilirler, biyolojik olarak aktif değildirler ve idrar veya safraya atılırlar. Östron sülfattan veya östradiol sülfattan, sülfatazlar yoluyla sülfat molekülünün enzimatik ayrılması aktif olmayan E konjugatlarını aktif bir şekle dönüştürür. Konjuge olmayan E'ler esas olarak albümin veya SHBG'e bağlanarak dolaşımında bulunurlar. Proteine bağlı E'ler çoğu durumda biyolojik olarak aktif kabul edilmezler (28,76).

Serbest E'ler hedef hücrenin sitozolünde spesifik düşük kapasiteli E reseptörlerine yüksek affiniteyle bağlanarak metabolik etkilerini gösterirler. Hormon-reseptör kompleksi nukleusa bağlanır ve mesajcı ribonükleik asid (mRNA) üretimini uyarır. Protein sentezi böylece uyarılır. E verilmesini takiben birkaç saatte proteinlerde artış görülür (28,29,37).

### **Östrojen Reseptörleri**

*Tip-1 Nükleer Reseptörler:* Düşük kapasite ve yüksek affiniteye sahiptirler. Uterusta sıvı ve elektrolit değişiklikleri gibi kısa süreli etkileri başlatırlar. Lipid sentezini uyarır ve diğer bölgelerde hipotalamik otonomik etkileri azaltırlar (37).

*Tip-2 Nükleer Reseptörler:* Hücre büyümesi ve E'nin nukleusta tutulması gereken durumlar gibi daha uzun zamanlı etkileri başlatırlar. En iyi nükleer tutulumu sahip olan E<sub>2</sub>'dir. E<sub>1</sub>'un bu etkisi ise zayıftır. En iyi tutulum en iyi etki demektir. Bu reseptörler aracılığı ile olan etkiler, deoksiribonükleik asit (DNA) sentezi ve mitoz, hücresel hipertrofi ve hiperplazi, histon ve histon olmayan proteinlerin sentezinde artma, FSH ve LH'nun baskılanmasıdır (37).



Bu iki reseptörün en yüksek affinitesi  $E_2$ 'dir.  $E_1$  için affinite daha azdır. Bu nedenle EYKT  $E_2$  ile başlatılmalıdır (37).

Kemik rezorpsiyonunun baskılanması ve damar geçirgenliğindeki değişimler gibi E'lerin diğer birkaç etkisi henüz reseptör düzeyinde açıklanamamaktadır (37).

## ÖSTROJENLERİN UYGULANIŞ ŞEKİLLERİ

Östrojen yerine koyma tedavisinin uygulanış şekilleri oral, transdermal, vaginal, enjektabl, subkutan implant, perkütanöz, sublingual ve intranazal olmak üzere sekiz çeşittir. ABD'de bunların ilk dördü halen ticari olarak kullanılmaktadır (16,29,39,47,76).

### Oral EYKT

Büyük bir dezavantajı, markadan bağımsız olarak, gelecek doza kadar kan seviyesinin giderek azalmasıdır (37,47). Oral ilaçlar gastrointestinal sistem içinden hareket ederler. İlaçların % 60-90'ı kan akımı ile karaciğere gelir ve ilk geçiş esnasında metabolize olur. Bu durum karaciğer proteinlerini ve karaciğer metabolizmasını etkiler (1,16,29,37,47). Anjiotensinojeni artırdığı için hipertansiyon artabilir. EYKT esnasında karaciğer orjinli faktör VII, IX, X ve X-kompleks düzeyi artar. Antitrombin III ve anti-Xa gibi antikoagülan faktörlerin seviyeleri azalır. EYKT keza karaciğer lipid metabolizmasını etkiler, böylece oral kontraseptif ve EYKT ile safra kesesi hastalığı insidansı artar. EYKT safranın kolesterol miktarını artırır. E'ler dolaşımdaki lipid düzeyini de etkilerler (1,29,39,47,53).

Östrojen yerine koyma tedavisinde oral yol yaygın olarak kullanılmaktadır. Doğal steroidler nisbeten suda eriyemez olduğu için, oral verilim ve gastrointestinal emilim için konjuge estrojenler mikronize östradiol ve etinil östradiol, quinestrol, dietilstilbestrol gibi sentetik moleküller üretilmiştir. Sentetik E'ler artmış güç ve yarılanma ömrü nedeniyle EYKT'nde genellikle kullanılmazlar. Fakat etinil östradiol oral kontraseptif-

lerdeki temel E'dir (29). SHBG, renin substrat, hepatik koagülasyon faktörleri gibi çoğu potent hepatik etkiler, sentetik E'ler ile görülürler (29,37,39,47,53).

Portal sisteme absorpsiyon ve karaciğer içinden tüm dozun ilk geçiş etkisi ile E<sub>1</sub>'a ve sonuçta östron-3 glukuronid konjugatına dönüşüme izin vermesine rağmen E<sub>2</sub>'ün mikronizasyonu sistemik yüksek E düzeyi ile sonuçlanır. Mikronize östradiol vaginal veya E<sub>2</sub> transdermal verilince bu metabolizma görülmez (16,28,29,47,53).

Mikronize östradiol, östron sülfattan daha kısa yarılanma ömrüne sahiptir. Bu durum menopozal hasta için kullanımda pratik olmasına rağmen, oluşan farklılık klinikte önemli değildir (16,28,29,47,53).

Östron sülfat ve konjuge equine östrojenler ABD'de, östradiol valerat ise Avrupa'da kullanılan en önemli oral E'lerdir.

Konjuge equine östrojen (KEE)'ler birkaç E konjugatından oluşmuştur. % 48 östron sülfat, % 26 equilin sülfat, % 15 oranında 17-alfa dihidroequilin sülfat ve % 11 çeşitli estrojenik konjugatlar içerir. Bu konjugatlar gebe kısrak idrarından elde edilirler. ABD'de satılan E preparatlarının % 70'ini KEE'ler oluştururlar (28,47,53). Konjuge E'ler absorbe olduklarında dört saatte en üst seviyeye ulaşırlar, yaklaşık 12 saat yarılanma ömürleri vardır. Konjuge östrojenler mikronize östrojenden çok daha güçlü karaciğer üzerine etkiye sahiptirler. Bu durum YDL değişimi için üstünlük, fakat renin substrat veya pıhtılaşma faktörleri düşünüldüğünde dezavantaj olabilir. Oral östrojenler arasındaki bu farklar teorik olarak önemli olmasına rağmen, muhtemelen klinikte önemli değildir (29,37,39,47,53).

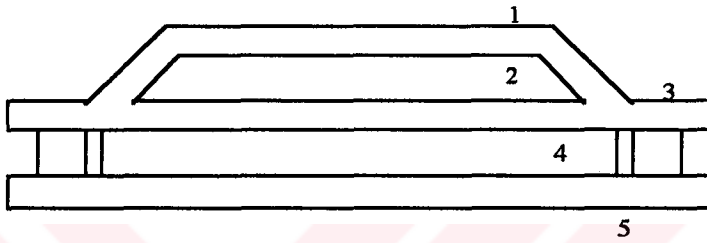
Menopozda kullanım için hedeflenen formülasyonlardan birisi olan quineştol hariç menopozda DES ve etinil östradiol gibi sentetik E'lerin kullanılması sık değildir. Quineştol uzun aktiviteli bir sentetik E'dir, birkaç gün verilen yükleme dozajından sonra, haftada bir verilir (29).

Oral kombinasyonlar 1960'larda EYKT için gayret gösterildiği yıllar esnasında

üretmişlerdir. Değişik sedatifler, majör trankilizanlar veya amfetaminler ile oral E'lerin kombinasyonunu içerirler. Günümüzde kullanımı azdır (29).

### Transdermal EYKT

Bir transdermal E yani estraderm yapıştırıcısı beş tabakadan ibarettir (36,47)(Şekil 2).



1. Destek tabakası, 2. İlaç deposu, 3. Kontrol tabakası,
4. Yapışıcı tabaka, 5. Koruyucu tabaka

Şekil 2. Transdermal Östrojen Sisteminin Şematik Görüntümü (36,47)

Destek tabakası en üsttedir ve sistemi suya karşı korur. Altında ilaç depo tabakası vardır. Bu tabaka etanol içinde çözülmüş E<sub>2</sub> içerir. E<sub>2</sub> alkolde, sudan 100.000 kez daha fazla çözünür olduğu için, alkol tercih edilir. Daha altta bulunan kontrol tabakası alkol ve E<sub>2</sub> difüzyon hızını kontrol eder. Kontrol tabakası ile dördüncü sırada bulunan yapışıcı tabaka birlikte, depodan E<sub>2</sub> difüzyon hızını kontrol etmek için, bir dizi elektriki rezistansın bir çifti gibi rol alırlar. En alttaki tabaka ise uygulamadan önce kaldırılan basit bir koruyucu tabakadır (36,47).

Depo tabakası içindeki E<sub>2</sub>, kontrol tabakası sayesinde nisbeten uygun hızda salıverilir. Günümüzde ABD'de günde 50 µg (0.05 mg) E<sub>2</sub> salıveren 10 cm<sup>2</sup>'lik ve günde 100 µg (0.10 mg) E<sub>2</sub> salıveren 20 cm<sup>2</sup>'lik ticari şekiller mevcuttur. Bu sistem alt karın ve kalçaya haftada iki gün uygulanır. İlk uygulama üç, ikinci uygulama dört gün sü-

rer (29,36,47).

Oral olmayan bir yoldan E<sub>2</sub> absorbe edilince karaciğerde ilk geçiş etkisi olmaz ve böylece ilacın hızlı metabolizması da oluşmaz. Vazomotor semptomlar üzerine, oral doza eşit etki sağlayacak dozda verilince azalmış bir hepatik etkiye sahiptirler. Bu durumun üstünlük ve dezavantajları vardır. TG'ler, pıhtılaşma faktörleri ve renin substratı üzerine etkisi daha azdır. Fakat oral verilim ile birlikte görülen yararlı K değişim etkisi oluşabilir (16,29,36,39,47,66).

Sistemik E seviyelerinde günlük dalgalanımlara aşırı duyarlı hastalar için, transdermal sistem, uygulanımdan sonra ilk iki gün esnasında eşit serum E<sub>2</sub> düzeyi sağlayabilir (49). E<sub>2</sub> seviyesi iki günden sonra azalmaya başlar. Bu çoğu hasta için önemli değildir. Fakat bazı kadınlarda yapıştırıcı kullanımının üç-dördüncü gününde vazomotor şikayetler artabilir. Diğer bir problem ise havasızlık veya yapışma sonucu oluşan bölgesel allerjidir (16,29,36,39,47).

### **Vajinal EYKT**

Östrojenlerin vajinal absorpsiyonu atrofik vajinitin tedavisi için çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Vajinal E<sub>2</sub> halkaları başlangıçtaki patlama etkisinden sonra üç ay için yaklaşık 600 pg/ml E<sub>2</sub> seviyesi idame ettirirler. Vajinal kremler, aynı dozda oral verilen E'in sağladığı sistemik seviyenin yaklaşık dörtte birini sağlarlar. Vajinal verilen ilacın karaciğer geçişi olmadığı için bu yol ürogenital atrofi hastanın tedavisinde, düşük dozda, aralıklı kullanım için uygundur (16,39,46,47).

### **Enjektabl EYKT**

Bu metod ile E'lerin en uzun süre, en yüksek seviyesi sağlanır. P'ların rutin kullanımından önce, bu yol oral yoldan çok daha yüksek oranda endometrial hiperplazi ile birlikteydi. E'lerin depo şekillerinin intramusküler enjeksiyonundan birkaç gün ile bir-

kaç hafta sonra en üst serum düzeyine ulaşılır ve daha sonra seviye azalır. Ulaşılan seviye sıklıkla suprafizyolojik düzeydedir ve bu endometrial hiperplaziyi açıklayabilir. Menopozda uygulanan diğer yollara ters olarak total abdominal histerektomi + bilateral salpingooforektomi (TAH+BSO)'li genç hastalarda sık kullanılır. Enjeksiyonlar hastalarda alışkanlık yapabilir (29,39,47).

### **Subkutan İmplantlar İle EYKT**

Uzun bir zaman süreci boyunca sistemik dolaşıma belirli miktarda E<sub>2</sub> salıverecek şekilde ayarlandıkları için implantlar en fizyolojik salınım sistemleri olarak düşünülürler. Fakat kontrendikasyon durumunda pelletin kaldırılması imkansız olduğu için ABD'de yasaklanmıştır. İngiltere'de yaygın kullanılmaktaydı. Pelletler değişik dozlarda olmalarına rağmen, postmenopozal bir hasta için en yaygını her altı ayda 25 mg'lık bir pelletin uygulanmasıdır. Bu dozda 60 pg/ml E<sub>2</sub> seviyesine ulaşılır (29, 47).

### **Perkütanöz EYKT**

Merhem şeklinde E<sub>2</sub>, Oestrogel ticari isminde Avrupa'da bulunur. Her gün karın üzerine yaklaşık 500 cm<sup>2</sup>'lik bir alana 1.5-3 mg E<sub>2</sub> içeren 5 g krem sürülmesi şeklinde uygulanır. Bu preparatta, karaciğer ilk geçiş etkisi yoktur ve premenopozal E<sub>2</sub>/E<sub>1</sub> oranı sağlanır. Fakat dolaşımdaki en üst düzeye uygulamadan birkaç saat sonra ulaşılır. Geniş bir yüzeye sürülmesi ve normal aktiviteye başlamadan önce kurumasının beklenmesi pratik olmayan yanlarıdır (39,47).

### **Sublingual ve İntranazal EYKT**

Sublingual uygulamada belki de hastaların kısmi yutması nedeniyle oldukça değişken serum E<sub>2</sub> düzeyleri elde edilir. İntranazal yol sistemik dolaşıma oldukça iyi E salıverir. Her iki yol araştırma için kullanılmışlardır. Ticari preparatları yoktur(39,47).

## MATERYAL VE METOD

Araştırma 1 Ocak 1991 ile 1 Mayıs 1993 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Altışar aylık takiplerini eksiksiz tamamlayan 51 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışma grubumuza alınan hastalarda şu şartlar arandı:

1. Premenopozal dönemde bulunması ve vazomotor şikayetleri olmaması.
2. Myoma uteri, pelvik konjesyon gibi benign tanılarla TAH+BSO uygulanması.
3. Operasyon öncesi açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum lipid ve LP'leri, elektrolitleri, proteinlerinin normal sınırlarda olması.
4. Son üç ay içinde hormonal bir ilaç kullanılmaması.
5. Sigara, alkol gibi maddeler kullanılmaması.
6. Anamnezde ailesinde ve kendisinde, muayenede kendisinde meme hastalıkları bulunmaması.

Hastaların operasyon öncesinde anamnezleri öğrenildi, boy ve ağırlıkları tespit edildi. Vücut kitlesi indeksleri (VKI): ağırlık (kg)/boy<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) nomografik metodu ile he-

saplandı. Her kontrollerinde rutin jinekolojik muayeneleri, meme muayeneleri, servikal-vajinal smear tetkikleri, çalışma süremizin son sekiz ayı içinde hastalarımızda operasyon öncesi ve altıncı ayın sonunda mammografileri yapıldı. Ayrıca her kontrollerinde hormon ve kan lipid ve LP'leri için kanları alındı. Operasyon sonrası taburcu olurken sıcak basması konusunda eğitim verdiğimiz hastalarımızdan her kontrolde sıcak basması oluşup oluşmadığını ve oluşarlarda günlük ortalama sayısını öğrendik.

Çalışma başlangıcında hastalar randomize olarak üç gruba ayrıldılar:

**1. Kontrol Grubu:** 15 hastayı kapsadı. Tüm takip boyunca hiç bir E tedavisi uygulanmadı.

**2. Transdermal E<sub>2</sub> Grubu:** 18 hastayı kapsadı. Operasyondan sonra birinci ay (A<sub>1</sub>)'da günde 50 µg (0.05 mg) E<sub>2</sub> salıveren TE<sub>2</sub> uygulaması başlatıldı ve beş ay süresince devamlı uygulandı.

**3. Oral Konjuge Östrojen (OKE) Grubu:** 18 hastayı kapsadı. Operasyondan sonra birinci ay (A<sub>1</sub>)'da, günde 0.625 mg oral konjuge equine östrojen başlandı ve beş ay boyunca devamlı uygulandı.

Bütün hastaları kapsayan altı aylık takip planı şu şekilde yapıldı ve uygulandı:

**A<sub>0</sub> (sıfırıncı ay=ay sıfır):** Operasyon öncesindeki iki-üç gün içinde hasta klinikte yatarken yapılan muayene ve tetkikleri kapsadı.

**A<sub>1</sub> (birinci ay=ay bir):** TAH+BSO operasyonundan bir ay sonra (30-32. günler içinde) polikliniğimize başvuran aynı hastaların tetkik ve muayenelerini kapsadı. TE<sub>2</sub> ve OKE gruplarında tedaviler bu kontrolden sonra başlatıldı.

**A<sub>3</sub> (üçüncü ay=ay üç):** TAH+BSO operasyonundan üç ay sonra (90-95. günler

içinde) polikliniğimize başvuran aynı hastaların tetkik ve muayenelerini kapsadı.

*A<sub>6</sub> (altıncı ay=ay altı):* TAH+BSO operasyonundan altı ay sonra (180-185. günler içinde) polikliniğimize başvuran aynı hastaların tetkik ve muayenelerini kapsadı.

Serum E<sub>2</sub> , FSH, LH, SHBG, TK, TG, YDL-K ve diğer biyokimya tetkikleri için kan örneği ön kol venalarından, aç olarak sabah saat 08.<sup>00</sup>'de total 13'er ml olarak alındı. Kan örnekleri oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra, 2500 devir/dakika hızda beş dakika santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Endokrinolojik ölçümler için serumlar ölçümlerin yapıldığı zamana kadar -20 °C'de endokrinoloji laboratuvarında saklandı. TK, TG ve YDL-K ölçümleri aynı gün Merkez Laboratuvarı'nda yapıldı.

Hormon ölçümleri Kodak (Kodak Clinical Diagnostics, Amersham, UK) firmasından temin edilen Amerlex-M FSH ve LH kitleri kullanılarak radioimmunoassay yöntemiyle ve LKB Wallac (LKB Wallac Oy, Turku, Finland) firmasından temin edilen Delfia SHBG ve E<sub>2</sub> kitleri kullanılarak fluoroimmunoassay yöntemiyle yapıldı.

Kan lipid ve LP ölçümleri Knickerbocker (Laboratorios Knickerbocker SAE, Barcelona, Espana) firmasından temin edilen TK, TG, YDL-K reaktivitörleri kullanılarak enzimatik-kolorimetrik yöntemle encore otoanalizöründe yapıldı.

Serum ÇDDL-K ve DDL-K düzeyleri; ÇDDL-K: TG/5 (73) ve DDL-K: TK-(YDL-K + ÇDDL-K) (73) formülleriyle her hasta için ayrı ayrı hesaplandı. Sonra her hasta için DDL-K/YDL-K oranı ve TK/YDL-K oranı hesaplandı.

Elde edilen verilerin, gruplar arası karşılaştırılmalarında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (Student's t testi), grup içi karşılaştırılmalarında iki eş arasındaki farkın önemlilik testi (Student's t testi) ve sıcak basması oluşma yüzdelerinin karşılaştırılmasında iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı (77).



## BULGULAR

Araştırma gruplarını oluşturan kontrol, TE<sub>2</sub> ve OKE gruplarının yaş, ağırlık, boy ve VKI ortalamaları ve her üç grubun birbirleri ile yapılan karşılaştırmaları Tablo IX'da gösterilmiştir. Bu parametreler bakımından kontrol grubunun tedavi grupları ile ayrı ayrı ve iki tedavi grubunun birbiri ile yapılan karşılaştırmalarında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo IX).

Operasyon öncesinde üç gruptaki bireylerin hiçbirisinde sıcak basması şikayeti yokken, operasyondan sonra her üç grupta değişik oranlarda sıcak basması oluşmuştur. Birinci ayda her üç grubun birbirleriyle karşılaştırılmasında anlamlı bir istatistiki farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Üçüncü ayda yapılan değerlendirmede kontrol grubu ile iki tedavi grubu arasında istatistiki farklılık saptanırken ( $p<0.05$ ), iki tedavi grubu arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Altıncı ayda ise kontrol-TE<sub>2</sub> gruplarının karşılaştırılmasında istatistiki olarak anlamlılık artarken

( $p < 0.02$ ), kontrol-OKE grupları arasındaki istatistiki anlamlılık aynı kalmıştır ( $p < 0.05$ ). Altıncı ayda her iki tedavi grubunun karşılaştırılmasında ise yine istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo X).

Tablo IX. Grupların Yaş, Ağırlık, Boy ve VKI'leri Bakımından Karşılaştırmalı Verileri

Gruplar	n	Yaş(yıl)			Ağırlık(kg)			Boy(cm)			VKI		
		X±Sx	t	p	X±Sx	t	p	X±Sx	t	p	X±Sx	t	p
Kontrol	15	46.00±0.82			66.27±1.86			160.6±1.28			25.63±0.53		
TE <sub>2</sub>	18	45.55±0.86	0.38	>0.05	66.33±1.39	0.03	>0.05	159.0±1.39	0.85	>0.05	26.27±0.55	0.83	>0.05
Kontrol	15	46.00±0.82			66.27±1.86			160.6±1.28			25.63±0.53		
OKE	18	46.78±0.59	0.77	>0.05	67.78±1.26	0.67	>0.05	160.5±0.78	0.03	>0.05	26.38±0.55	0.99	>0.05
TE <sub>2</sub>	18	45.55±0.86			66.33±1.39			159.0±1.39			26.27±0.55		
OKE	18	46.78±0.59	1.18	>0.05	67.78±1.26	0.78	>0.05	160.5±0.78	0.98	>0.05	26.38±0.55	0.14	>0.05

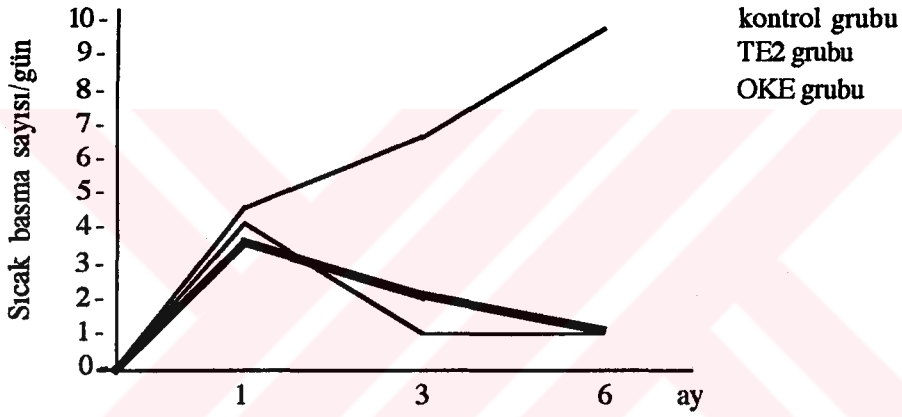
X: İki grup arasındaki farkın ortalaması

Sx: İki grup arasındaki farkın ortalamasının standart hatası

Tablo X. Sıcak Basması Oluşma Oranlarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırılması

Gruplar	n	A <sub>0</sub>			A <sub>1</sub>			A <sub>3</sub>			A <sub>6</sub>		
		%	t	p	%	t	p	%	t	p	%	t	p
Kontrol	0	-			5	33.3		7	46.6		7	46.6	
TE <sub>2</sub>	0	-		>0.05	5	27.7	0.38	2	11.1	2.26	1	5.6	2.68
Kontrol	0	-		>0.05	5	33.3		7	46.6		7	46.6	
OKE	0	-		>0.05	6	33.3	0	2	11.1	2.26	2	11.1	2.26
TE <sub>2</sub>	0	-		>0.05	5	27.7		2	11.1		1	5.6	
OKE	0	-		>0.05	6	33.3	0.39	2	11.1	0	2	11.1	0.56

Her üç grupta sıcak basması oluşan bireylerde gün başına düşen sıcak basması ortalamasının aylara göre değişimi Şekil 3'de gösterilmiştir. Kontrol grubuna göre her iki tedavi grubunda, sıcak basması oluşan şahıslarda gün başına düşen ortalamalarda da gözle görülür bir azalma dikkati çekmektedir.



Şekil 3. Gruplarda, Sıcak Basması Oluşan Şahıslarda Gün Başına Düşen Sıcak Basması Ortalamasının Aylara Göre Değişimi

Sıcak basması oluşan şahıslarda her güne düşen ortalamalar bakımından,  $A_1$ 'de üç grup arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p>0.05$ ). Fakat  $A_3$ 'de kontrol grubuna göre, her iki tedavi grubunda istatistiki olarak anlamlı bir azalma saptanırken ( $p<0.01$ ), iki tedavi grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).  $A_6$ 'da ise kontrol grubu ile her iki tedavi grubu arasındaki farklılık artarak devam ederken ( $p<0.01$ ), yine iki tedavi grubu arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo XI).

Tablo XI. Sıcak Basması Oluşan Şahıslarda Gün Başına Düşen Ortalamanın Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırılması

Gruplar	n	A <sub>0</sub>			n	A <sub>1</sub>			n	A <sub>3</sub>			n	A <sub>6</sub>		
		X±Sx	t	p		X±Sx	t	p		X±Sx	t	p		X±Sx	t	p
Kontrol	0	-			5	4.20±0.37			7	6.14±0.59			7	9.43±0.61		
			0	>0.05			0.34	>0.05			8.57	<0.01			13.82	<0.01
TE <sub>2</sub>	0	-			5	4.00±0.45			2	1.00±0			1	1.00±0		
Kontrol	0	-			5	4.20±0.37			7	6.14±0.59			7	9.43±0.61		
			0	>0.05			0.52	>0.05			5.95	<0.01			13.82	<0.01
OKE	0	-			6	3.83±0.60			2	1.50±0.50			1	1.00±0		
TE <sub>2</sub>	0	-			5	4.00±0.45			2	1.00±0			1	1.00±0		
			0	>0.05			0.23	>0.05			1.00	>0.05			0	>0.05
OKE	0	-			6	3.83±0.60			2	1.50±0.50			1	1.00±0		

Tablo XII'de her grup içinde ayrı ayrı gün başına düşen sıcak basması ortalaması bakımından aylar arası farklılıklar görülmektedir. Kontrol grubunda A<sub>1</sub>'e göre A<sub>6</sub>'da oluşan artış, A<sub>3</sub>'de oluşan artıştan t değeri bakımından daha büyüktür (Tablo XII). Kontrol grubunda A<sub>0</sub>'a göre A<sub>1</sub>'de hızlı bir artış varken, sonra bu artış biraz azalmakla birlikte devam etmiştir (Şekil 3).

Tablo XII. Sıcak Basması Oluşan Şahıslarda Gün Başına Düşen Ortalamanın, Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu				TE <sub>2</sub> Grubu				OKE Grubu			
	n	D±SD	t	p	n	D±SD	t	p	n	D±SD	t	p
A <sub>1</sub> -A <sub>3</sub>	7	-3.14±0.51	-6.15	<0.01	5	3.60±0.25	14.40	<0.01	6	3.33±0.61	5.46	<0.01
A <sub>1</sub> -A <sub>6</sub>	7	-6.42±0.65	-9.87	<0.01	5	3.80±0.38	10.00	<0.01	6	3.50±0.50	7.00	<0.01
A <sub>3</sub> -A <sub>6</sub>	7	-3.29±0.56	-5.88	<0.01	2	0.50±0.50	1.00	>0.05	2	0.33±0.33	1.00	>0.05

D: İki eş arasındaki farkın ortalaması

SD: İki eş arasındaki farkın ortalamasının standart hatası

Transdermal östradiol grubunda A<sub>1</sub>'e göre A<sub>3</sub> ve A<sub>6</sub>'da ortalama istatistik olarak anlamlı azalma olmuştur (p<0.01). Fakat A<sub>3</sub>'e göre A<sub>6</sub>'da anlamlı azalma saptanma-

mıştır ( $p>0.05$ ). OKE grubunda da  $A_1$ 'e göre  $A_3$  ve  $A_6$ 'da ortalamalarda istatistiki olarak anlamlı azalma saptanırken ( $p<0.01$ )  $A_3$ 'e göre  $A_6$ 'da anlamlı azalma saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo XII).

Tablo XIII'de üç gruptaki bireylerin serum  $E_2$  ortalamalarının aylara göre gruplar arası karşılaştırmaları gösterilmiştir.  $A_0$  ve  $A_1$ 'de gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık yokken ( $p>0.05$ ), kontrol grubuna göre tedavi gruplarında  $A_3$  ve  $A_6$ 'da giderek artan düzeylerde anlamlı farklılıklar oluşmaktadır ( $p<0.01$ ). Artış düzeyi  $TE_2$  grubunda, OKE grubuna göre daha fazladır.  $A_3$  ve  $A_6$ 'da iki tedavi grubu karşılaştırıldığında,  $TE_2$  grubunun, OKE grubuna göre istatistiki olarak çok anlamlı düzeyde  $E_2$ 'yi daha fazla arttırdığı ( $p<0.01$ ) görülmektedir (Tablo XIII).

Tablo XIII. Serum  $E_2$  Ortalamalarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırmaları (pg/ml)

Gruplar	n	$A_0$			$A_1$			$A_3$			$A_6$		
		$\bar{X}\pm Sx$	t	p	$\bar{X}\pm Sx$	t	p	$\bar{X}\pm Sx$	t	p	$\bar{X}\pm Sx$	t	p
Kontrol	15	156.87±16.20			41.40±5.22			31.33±2.91			21.62±2.91		
$TE_2$	18	162.39±13.94	0.26	>0.05	45.25±5.10	0.53	>0.05	96.18±9.77	6.16	<0.01	134.83±11.96	9.20	<0.01
Kontrol	15	156.87±16.20			41.40±5.22			31.33±2.91			21.62±2.91		
OKE	18	150.67±13.48	0.29	>0.05	46.38±5.22	0.67	>0.05	59.06±5.72	4.01	<0.01	70.11±8.34	5.49	<0.01
$TE_2$	18	162.39±13.94			45.25±5.10			96.18±9.77			134.83±11.96		
OKE	18	150.67±13.48	0.60	>0.05	46.38±5.22	0.15	>0.05	59.06±5.72	3.28	<0.01	70.11±8.34	4.44	<0.01

Serum  $E_2$  ortalamalarının, gruplar içinde aylar arası karşılaştırmaları Tablo XIV'te gösterilmiştir.  $A_1$ 'de her üç grupta da çok anlamlı düzeylerde  $E_2$  düzey azalışı

oluşmaktadır ( $p < 0.01$ ).  $E_2$  düzeyi  $A_1$ 'de  $A_0$  değerlerinin yaklaşık 1/4'üne ulaşmaktadır. Kontrol grubunda daha sonra azalma devam etmekte ve  $A_3$ 'de  $A_0$ 'a göre 1/5 ve  $A_6$ 'da 1/7 serum  $E_2$  düzeyine azalma olmaktadır. Bu azalmalar da istatistiki olarak çok anlamlıdır ( $p < 0.01$ ). Fakat tedavi gruplarında,  $A_0$  değerlerini geçmemekle birlikte,  $E_2$  düzeylerinde  $A_1$ 'e göre anlamlı artışlar olmaktadır.  $TE_2$  grubunda  $A_1$ 'e göre  $A_3$ 'de iki kat,  $A_6$ 'da ise yaklaşık üç kat, istatistiki olarak çok anlamlı düzeyde artış görülmektedir ( $p < 0.01$ ). Oysa OKE grubunda,  $TE_2$  grubu kadar olmamakla birlikte,  $A_1$ 'e göre  $A_3$ 'de % 27 ve  $A_6$ 'da % 51'lik, istatistiki olarak anlamlı artışlar oluşmaktadır ( $p < 0.01$ ).

Tablo XIV. Serum  $E_2$  Ortalamalarının Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırılmaları (pg/ml)

	Kontrol Grubu				$TE_2$ Grubu				OKE Grubu			
	n	D $\pm$ SD	t	p	n	D $\pm$ SD	t	p	n	D $\pm$ SD	t	p
$A_0-A_1$	15	115.47 $\pm$ 12.76	9.05	<0.01	18	117.14 $\pm$ 12.30	9.52	<0.01	18	104.29 $\pm$ 10.42	10.01	<0.01
$A_0-A_3$	15	125.53 $\pm$ 13.56	9.26	<0.01	18	66.21 $\pm$ 7.65	8.65	<0.01	18	91.61 $\pm$ 9.58	9.56	<0.01
$A_0-A_6$	15	135.25 $\pm$ 14.31	9.45	<0.01	18	27.56 $\pm$ 3.44	8.01	<0.01	18	80.57 $\pm$ 8.79	9.16	<0.01
$A_1-A_3$	15	10.06 $\pm$ 1.73	5.82	<0.01	18	-50.93 $\pm$ 5.48	-9.29	<0.01	18	-12.68 $\pm$ 1.66	-7.64	<0.01
$A_1-A_6$	15	19.76 $\pm$ 2.74	7.22	<0.01	18	-89.58 $\pm$ 9.79	-9.15	<0.01	18	-23.73 $\pm$ 3.26	-7.28	<0.01
$A_3-A_6$	15	9.71 $\pm$ 1.80	3.72	<0.01	18	-38.65 $\pm$ 4.49	-8.60	<0.01	18	-11.04 $\pm$ 1.65	-6.69	<0.01

Tablo XV'de her üç gruptaki bireylerin serum FSH ortalamalarının aylara göre gruplar arası karşılaştırılması görülmektedir.  $A_0$  ve  $A_1$ 'de FSH ortalama değerlerine göre üç grubun birbirleri ile yapılan karşılaştırmalarında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunamazken ( $p > 0.05$ ),  $A_3$  ve  $A_6$ 'da kontrol grubu ile her iki tedavi grubu arasında önemli derecede anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).  $A_3$  ve  $A_6$ 'da iki tedavi grubu arasında ise istatistiki olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo XV).

Tablo XV. Serum FSH Ortalamalarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırılmaları (mIU/ml)

Gruplar	n	A <sub>0</sub>			A <sub>1</sub>			A <sub>3</sub>			A <sub>6</sub>		
		X±Sx	t	p	X±Sx	t	p	X±Sx	t	p	X±Sx	t	p
Kontrol	15	14.73±2.12			71.07±5.21			101.25±8.13			122.73±11.14		
TE <sub>2</sub>	18	15.88±2.02	0.39	>0.05	74.55±4.50	0.51	>0.05	53.16±3.56	5.42	<0.01	42.77±2.39	7.02	<0.01
Kontrol	15	14.73±2.12			71.07±5.21			101.25±8.13			122.73±2.39		
OKE	18	13.80±1.87	0.33	>0.05	67.44±5.26	0.49	>0.05	57.30±3.82	4.89	<0.01	48.05±2.62	6.53	<0.01
TE <sub>2</sub>	18	15.88±2.02			74.55±4.50			53.16±3.56			42.77±2.39		
OKE	18	13.80±1.87	0.75	>0.05	67.44±5.26	1.03	>0.05	57.30±3.82	0.15	>0.05	48.05±2.62	1.49	>0.05

Serum FSH ortalamalarının, gruplar içinde aylar arası karşılaştırılmaları Tablo XVI'da gösterilmiştir. Kontrol grubunda A<sub>0</sub>'a göre ilerleyici bir artış görülmektedir ve bütün aylardaki artış istatistiki olarak önemli derecede anlamlıdır (p<0.01). Kontrol grubunda A<sub>0</sub>'a göre A<sub>6</sub>'da 7.5 kat artış saptanmıştır. Bu artış oranı A<sub>1</sub>'de dört kat ve A<sub>3</sub>'de altı kat olmuştur.

Transdermal östradiol grubunda A<sub>1</sub>'de FSH artışı kontrol grubundan farksızdır. Fakat tedavinin başlaması ile A<sub>3</sub> ve A<sub>6</sub>'da A<sub>1</sub>'e göre giderek artan azalma olmuştur. A<sub>1</sub>'e göre A<sub>3</sub>'de % 28.5 ve A<sub>6</sub>'da % 42 oranında azalma saptanmıştır. Bu azalmalar istatistiki olarak önemli derecede anlamlıdır (p<0.01). Fakat A<sub>6</sub>'daki FSH değeri A<sub>0</sub> değerinin çok üzerinde kalmıştır. OKE grubunda da FSH seyrinde, TE<sub>2</sub> grubuna yakın değerler elde edilmiştir. Fakat FSH değerlerindeki azalma daha az olmuştur. A<sub>1</sub>'e göre A<sub>3</sub>'de % 15 ve A<sub>6</sub>'da % 29 olarak bu azalmalar saptanmıştır. Yine de azalmalar istatistiki olarak oldukça önemli derecede anlamlıdır (p<0.01). A<sub>6</sub>'da FSH değeri yine A<sub>0</sub> değerinin oldukça üzerinde saptanmıştır (Tablo XVI).

Tablo XVI. Serum FSH Ortalamalarının Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırılmaları (mIU/ml)

	Kontrol Grubu				TE <sub>2</sub> Grubu				OKE Grubu			
	n	D±SD	t	p	n	D±SD	t	p	n	D±SD	t	p
A <sub>0</sub> -A <sub>1</sub>	15	-56.64±4.16	-13.61	<0.01	18	-58.67±3.12	-18.80	<0.01	18	-53.64±3.83	-14.01	<0.01
A <sub>0</sub> -A <sub>3</sub>	15	-86.52±6.32	-13.68	<0.01	18	-37.28±2.38	-15.66	<0.01	18	-43.50±4.12	-10.56	<0.01
A <sub>0</sub> -A <sub>6</sub>	15	-108.00±7.51	-14.38	<0.01	18	26.89±2.10	12.80	<0.01	18	-26.89±2.93	-9.17	<0.01
A <sub>1</sub> -A <sub>3</sub>	15	-30.18±3.87	-7.80	<0.01	18	21.39±4.24	5.04	<0.01	18	10.14±2.15	4.71	<0.01
A <sub>1</sub> -A <sub>6</sub>	15	-51.66±5.90	-8.76	<0.01	18	31.78±4.86	6.54	<0.01	18	19.39±3.23	6.00	<0.01
A <sub>3</sub> -A <sub>6</sub>	15	-21.48±2.86	-7.51	<0.01	18	10.39±1.96	5.30	<0.01	18	9.25±2.09	4.42	<0.01

Tablo XVII. Serum LH Ortalamalarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırılmaları (mIU/ml)

Gruplar	n	A <sub>0</sub>		A <sub>1</sub>		A <sub>3</sub>		A <sub>6</sub>	
		X±Sx	t p	X±Sx	t p	X±Sx	t p	X±Sx	t p
Kontrol	15	10.47±1.62		49.79±3.92		70.27±5.45		80.20±6.00	
TE <sub>2</sub>	18	11.72±1.69	0.53 >0.05	51.44±3.33	0.33 >0.05	44.28±3.01	4.18 <0.01	39.10±3.03	6.12 <0.01
Kontrol	15	10.47±1.62		49.79±3.92		70.27±5.45		80.20±6.00	
OKE	18	9.80±1.39	0.31 >0.05	53.31±3.58	0.68 >0.05	46.01±3.46	3.76 <0.01	41.49±2.85	5.83 <0.01
TE <sub>2</sub>	18	11.72±1.69		51.44±3.33		44.28±3.01		39.10±3.03	
OKE	18	9.80±1.39	0.88 >0.05	53.31±3.58	0.38 >0.05	46.01±3.46	0.38 >0.05	41.49±2.85	0.57 >0.05

Tablo XVII'de her üç gruptaki bireylerin serum LH ortalamalarının aylara göre gruplar arası karşılaştırılmaları görülmektedir. A<sub>0</sub> ve A<sub>1</sub>'de her üç grup arasında istatistiki olarak anlamlı düzeyde farklılık yokken (p>0.05), A<sub>3</sub> ve A<sub>6</sub>'da tedavi gruplarında kontrol grubuna göre önemli derecede farklılık oluşmuştur (p<0.01). İki tedavi grubunun karşılaştırılmasında ise A<sub>3</sub> ve A<sub>6</sub>'da da istatistiki olarak anlamlı farklılık oluşmamıştır (p>0.05) (Tablo XV).



Serum LH ortalamalarının, gruplar içinde aylar arası karşılaştırmaları Tablo XVIII'de gösterilmiştir. A<sub>1</sub>'de her üç grupta da çok anlamlı derecelerde artış olmaktadır (p<0.01). Bu artış gruplarda A<sub>0</sub>'a göre 3-4.5 kat civarındadır. Kontrol grubu LH'sı A<sub>3</sub> ve A<sub>6</sub>'da da sürekli artmaktadır ve bu artışlar da istatistiki olarak anlamlıdır (p<0.01). A<sub>3</sub>'de A<sub>0</sub>'a göre yaklaşık 5.5 kat ve A<sub>6</sub>'da 6.5 kat artış olmaktadır. Oysa tedavi gruplarında A<sub>0</sub> değerlerinin çok üzerinde kalmakla birlikte, LH düzeyinde A<sub>1</sub>'e göre istatistiki olarak anlamlı azalmalar saptanmıştır (p<0.01). TE<sub>2</sub> grubunda A<sub>1</sub>'e göre A<sub>3</sub>'de % 14 (p<0.01) ve A<sub>6</sub>'da % 24 (p<0.01)'lük azalma oluşmaktadır. OKE grubunda ise bu azalmalar sırasıyla yaklaşık % 13 (p<0.01) ve % 22 (p<0.01) düzeylerindedir (Tablo XVIII).

Tablo XVIII. Serum LH Ortalamalarının Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırılmaları (mIU/ml)

	Kontrol Grubu				TE <sub>2</sub> Grubu				OKE Grubu			
	n	D±SD	t	p	n	D±SD	t	p	n	D±SD	t	p
A <sub>0</sub> -A <sub>1</sub>	15	-39.26±3.78	-10.38	<0.01	18	-39.72±3.23	-12.29	<0.01	18	-43.51±3.48	-12.50	<0.01
A <sub>0</sub> -A <sub>3</sub>	15	-59.80±4.70	-12.72	<0.01	18	-32.56±2.78	-11.71	<0.01	18	-36.21±3.22	-11.25	<0.01
A <sub>0</sub> -A <sub>6</sub>	15	-69.73±5.22	-13.36	<0.01	18	-27.38±2.69	-10.17	<0.01	18	-31.69±2.89	-10.97	<0.01
A <sub>1</sub> -A <sub>3</sub>	15	-20.53±2.20	-9.33	<0.01	18	7.16±1.47	4.87	<0.01	18	7.30±1.44	5.07	<0.01
A <sub>1</sub> -A <sub>6</sub>	15	-30.47±3.17	-9.61	<0.01	18	12.34±2.06	5.99	<0.01	18	11.82±1.89	6.25	<0.01
A <sub>3</sub> -A <sub>6</sub>	15	-9.93±1.86	-5.34	<0.01	18	5.18±1.13	4.58	<0.01	18	4.52±0.96	4.70	<0.01

Tablo XIX'da her üç gruptaki bireylerin serum SHBG ortalamalarının aylara göre gruplar arası karşılaştırmaları görülmektedir. Üç grup arasında A<sub>0</sub> ve A<sub>1</sub>'de istatistiki olarak anlamlı düzeyde farklılık oluşmamaktadır (p>0.05). A<sub>3</sub>'de kontrol ile TE<sub>2</sub> gruplarının karşılaştırılmasında istatistiki düzeyde anlamlı farklılık oluşmazken (p>0.05), kontrol-OKE gruplarının karşılaştırmalarında ise çok anlamlı düzeyde farklılık

oluşmaktadır ( $p < 0.01$ ). Oluşan bu farklılık TE<sub>2</sub>-OKE grupları arasındaki farklılıktan ( $p < 0.05$ ) daha önemli düzeydedir. A<sub>6</sub>'da da A<sub>3</sub>'deki istatistiki düzey devam etmektedir (Tablo XIX).

Tablo XIX. Serum SHBG Ortalamalarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırmaları (nmol/L)

Gruplar	n	A <sub>0</sub>		A <sub>1</sub>		A <sub>3</sub>		A <sub>6</sub>	
		X±Sx	t p	X±Sx	t p	X±Sx	t p	X±Sx	t p
Kontrol	15	64.41±7.81		62.13±7.53		61.25±7.35		57.45±8.19	
TE <sub>2</sub>	18	70.18±8.08	0.51 >0.05	70.25±7.84	0.74 >0.05	72.63±7.11	1.11 >0.05	75.75±7.09	1.69 >0.05
Kontrol	15	64.41±7.81		62.13±7.53		61.25±7.35		57.45±8.19	
OKE	18	61.79±6.41	0.26 >0.05	62.67±6.90	0.05 >0.05	97.74±9.05	3.13 <0.01	106.33±10.01	3.77 <0.01
TE <sub>2</sub>	18	70.18±8.08		70.25±7.84		72.63±7.11		75.75±7.09	
OKE	18	61.79±6.41	0.82 >0.05	62.67±6.90	0.73 >0.05	97.74±9.05	2.18 <0.05	106.33±10.01	2.49 <0.05

Serum SHBG ortalamalarının, gruplar içinde aylar arası karşılaştırmaları Tablo XX'de gösterilmiştir. A<sub>1</sub>'de her üç grupta da anlamlı bir değişiklik oluşmamaktadır ( $p > 0.05$ ). A<sub>1</sub>'e göre A<sub>3</sub>'de kontrol grubu ve TE<sub>2</sub> grubunda istatistiki olarak anlamlı farklılık oluşmazken ( $p > 0.05$ ), OKE grubunda önemli düzeyde anlamlı farklılık oluşmaktadır ( $p < 0.01$ ). Anlamlı farklılık OKE grubunda A<sub>6</sub>'da da artarak devam etmektedir. OKE grubunda A<sub>1</sub>'e göre A<sub>3</sub>'de % 56 ve A<sub>6</sub>'da % 70'lik artışlar olmaktadır. TE<sub>2</sub> grubunda ise A<sub>6</sub>'da A<sub>1</sub>'e göre istatistiki olarak anlamlı farklılık oluşmaktadır ( $p < 0.05$ ). Kontrol grubunda serum SHBG düzeyi azalmakla birlikte istatistiki olarak anlamlı düzeyde değildir ( $p > 0.05$ ) (Tablo XX).

Tablo XX. Serum SHBG Ortalamalarının Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırılmaları (nmol/L)

	Kontrol Grubu				TE <sub>2</sub> Grubu				OKE Grubu			
	n	D±SD	t	p	n	D±SD	t	p	n	D±SD	t	p
A <sub>0</sub> -A <sub>1</sub>	15	2.28±1.60	1.42	>0.05	18	-0.07±0.16	-0.44	>0.05	18	-0.88±0.47	-1.87	>0.05
A <sub>0</sub> -A <sub>3</sub>	15	3.16±2.13	1.48	>0.05	18	-2.45±1.43	-1.71	>0.05	18	-35.95±6.90	-5.21	<0.01
A <sub>0</sub> -A <sub>6</sub>	15	6.96±3.71	1.87	>0.05	18	-5.57±2.89	-1.93	>0.05	18	-44.54±7.03	-6.34	<0.01
A <sub>1</sub> -A <sub>3</sub>	15	0.88±0.47	1.87	>0.05	18	-2.38±1.51	-1.58	>0.05	18	-35.07±6.84	-5.13	<0.01
A <sub>1</sub> -A <sub>6</sub>	15	4.68±2.57	1.82	>0.05	18	-5.50±2.42	-2.24	<0.05	18	-43.65±7.16	-6.10	<0.01
A <sub>3</sub> -A <sub>6</sub>	15	3.80±2.46	1.55	>0.05	18	-3.12±1.82	-1.71	>0.05	18	-8.59±3.25	-2.64	<0.05

Serum TK ortalamaları birbirleri ile karşılaştırıldığı zaman A<sub>0</sub>, A<sub>1</sub> ve A<sub>3</sub>'de üç grup arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık yokken (p>0.05), A<sub>6</sub>'da kontrol-OKE grupları arasındaki istatistiki anlamlılık (p<0.01), kontrol-TE<sub>2</sub> grupları arasındaki istatistiki anlamlılıktan (p<0.05) daha önemlidir. Fakat iki tedavi grubu arasında A<sub>6</sub>'da da istatistiki olarak fark yoktur (p>0.05) (Tablo XXI)

Tablo XXI. Serum Total Kolesterol (TK) Ortalamalarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırılmaları (mg/dl)

Gruplar	n	A <sub>0</sub>			A <sub>1</sub>			A <sub>3</sub>			A <sub>6</sub>		
		X±Sx	t	p	X±Sx	t	p	X±Sx	t	p	X±Sx	t	p
Kontrol	15	190.67±11.22			201.20±11.43			210.07±9.65			221.87±9.32		
TE <sub>2</sub>	18	184.22±10.65	0.42	>0.05	200.16±11.39	0.07	>0.05	197.44±9.68	0.92	>0.05	192.67±9.41	2.20	<0.05
Kontrol	15	190.67±11.22			201.20±11.43			210.07±9.65			221.87±9.32		
OKE	18	179.41±9.60	0.76	>0.05	195.12±9.23	0.41	>0.05	189.13±8.99	1.59	>0.05	183.17±8.75	3.02	<0.01
TE <sub>2</sub>	18	184.22±10.65			200.16±11.39			197.44±9.68			192.67±9.41		
OKE	18	179.41±9.60	0.34	>0.05	195.12±9.23	0.34	>0.05	189.13±8.99	0.63	>0.05	183.17±8.75	0.74	>0.05

Serum TK ortalamalarının, gruplar içinde aylar arası karşılaştırılmaları Tablo

XXII'de gösterilmiştir. A<sub>1</sub>'de üç grupta da artış istatistiki olarak anlamsızdır (p>0.05). Kontrol grubunda sürekli artış sonucu A<sub>0</sub>'a göre A<sub>3</sub>'de (p<0.05) ve A<sub>6</sub>'da (p<0.01) giderek artan istatistiki artma olmaktadır. A<sub>6</sub>'da A<sub>0</sub>'a göre % 16 artış oluşmaktadır. Buna karşılık TE<sub>2</sub> grubunda A<sub>1</sub>'e göre A<sub>3</sub>'deki azalma istatistiki olarak anlamsız olmasına rağmen (p>0.05), A<sub>6</sub>'daki azalma istatistiki olarak anlamlıdır (p<0.05). A<sub>6</sub> düzeyi A<sub>0</sub> düzeyinin üzerinde olmasına rağmen, istatistiki olarak anlamlılık yoktur (p>0.05). TE<sub>2</sub> grubunda A<sub>1</sub>'e göre A<sub>6</sub>'da TK seviyesinde % 4-5 oranında azalma olmaktadır. OKE grubunda ise tedavi ile azalış A<sub>1</sub>'e göre A<sub>3</sub>'de anlamsız iken (p>0.05), A<sub>6</sub>'da ise istatistiki olarak anlamlı azalma olmaktadır (p<0.05). OKE grubunda A<sub>6</sub>'da A<sub>1</sub>'e göre azalma % 6 dolayındadır (Tablo XXII). OKE grubundaki azalma, TE<sub>2</sub> grubuna göre kısmen yüksek olmasına rağmen, iki tedavi grubu arasında A<sub>6</sub>'da istatistiki olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0.05) (Tablo XXI).

Tablo XXII. Serum Total Kolesterol (TK) Ortalamalarının Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırılmaları (mg/dl)

	Kontrol Grubu				TE <sub>2</sub> Grubu				OKE Grubu			
	n	D±SD	t	p	n	D±SD	t	p	n	D±SD	t	p
A <sub>0</sub> -A <sub>1</sub>	15	-10.53±5.50	-1.91	>0.05	18	-15.94±8.44	-1.89	>0.05	18	-15.71±8.06	-1.95	>0.05
A <sub>0</sub> -A <sub>3</sub>	15	-19.40±6.66	-2.91	<0.05	18	-13.22±7.33	-1.80	>0.05	18	-9.72±5.59	-1.74	>0.05
A <sub>0</sub> -A <sub>6</sub>	15	-31.20±7.85	-3.97	<0.01	18	-8.45±5.13	-1.65	>0.05	18	-3.76±2.22	-1.69	>0.05
A <sub>1</sub> -A <sub>3</sub>	15	-8.87±4.96	-1.79	>0.05	18	2.72±2.10	1.30	>0.05	18	5.99±3.33	1.79	>0.05
A <sub>1</sub> -A <sub>6</sub>	15	-20.67±6.53	-3.17	<0.01	18	7.49±3.49	2.15	<0.05	18	11.95±4.30	2.77	<0.05
A <sub>3</sub> -A <sub>6</sub>	15	-11.80±4.27	-2.76	<0.05	18	4.77±2.85	1.67	>0.05	18	5.96±2.93	2.03	>0.05

Serum TG ortalamaları birbirleri ile karşılaştırıldığı zaman, üç grup arasında hiç bir ayda istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05). Gruplar arası kar-

şılaştırmada en yüksek t değeri A<sub>6</sub>'da TE<sub>2</sub>-OKE gruplarının karşılaştırılmasında elde edilmiştir (Tablo XXIII).

Tablo XXIII. Serum Trigliserid (TG) Ortalamalarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırmaları (mg/dl)

Gruplar	n	A <sub>0</sub>		A <sub>1</sub>		A <sub>3</sub>		A <sub>6</sub>					
		X±Sx	t	p	X±Sx	t	p	X±Sx	t	p			
Kontrol	15	80.13±9.07			82.47±9.34			85.07±8.05			85.49±8.96		
TE <sub>2</sub>	18	82.75±8.07	0.22	>0.05	85.11±9.59	0.20	>0.05	82.79±7.01	0.21	>0.05	84.83±7.62	0.06	>0.05
Kontrol	15	80.13±9.07			82.47±9.34			85.07±8.05			85.49±8.96		
OKE	18	78.25±9.05	0.15	>0.05	83.18±9.25	0.05	>0.05	89.55±7.62	0.40	>0.05	95.42±6.93	0.88	>0.05
TE <sub>2</sub>	18	82.75±8.07			85.11±9.59			82.79±7.01			84.83±7.62		
OKE	18	78.25±9.05	0.37	>0.05	83.18±9.25	0.15	>0.05	89.55±7.62	0.65	>0.05	95.42±6.93	1.03	>0.05

Serum TG ortalamalarının gruplar içinde aylar arası karşılaştırmaları Tablo XXIV'de gösterilmiştir. Her üç grupta da takip süresince istatistiki olarak anlamlı değişiklik olmamaktadır ( $p>0.05$ ). Fakat kontrol grubunda A<sub>6</sub>'da A<sub>0</sub>'a göre % 7'lik artış olmaktadır. TE<sub>2</sub> grubunda ise A<sub>1</sub>'de % 3'lük artış oluştuktan sonra, çok hafif bir azalma ve sonra tekrar çok hafif artış olmaktadır. İstatistiki olarak anlamsız olan bu değişimler sonucunda TE<sub>2</sub> grubunda A<sub>6</sub>'da ulaşılan son ortalama değer A<sub>1</sub> ortalama düzeyinin altında kalmaktadır. OKE grubunda ise A<sub>1</sub>'e göre yine istatistiki olarak anlamsız kalmakla birlikte A<sub>6</sub>'da % 12'lik artış oluşmaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo XXIV). Bu artış yüzdesi OKE grubunda, TE<sub>2</sub> grubuna göre oldukça fazla olmasına rağmen A<sub>6</sub>'da gruplar arası karşılaştırılmada istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo XXIII).

Tablo XXIV. Serum Triglisericid (TG) Ortalamalarının Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırılmaları (mg/dl)

	Kontrol Grubu				TE <sub>2</sub> Grubu				OKE Grubu			
	n	D±SD	t	p	n	D±SD	t	p	n	D±SD	t	p
A <sub>0</sub> -A <sub>1</sub>	15	-2.34±1.88	-1.24	>0.05	18	-2.36±1.64	-1.44	>0.05	18	-4.93±3.28	-1.50	>0.05
A <sub>0</sub> -A <sub>3</sub>	15	-4.94±2.61	-1.89	>0.05	18	-0.04±0.28	-0.14	>0.05	18	-11.30±6.02	-1.87	>0.05
A <sub>0</sub> -A <sub>6</sub>	15	-5.36±2.75	-1.95	>0.05	18	-2.08±1.21	-1.72	>0.05	18	-17.17±8.53	-2.01	>0.05
A <sub>1</sub> -A <sub>3</sub>	15	-2.60±1.94	-1.34	>0.05	18	2.32±1.39	1.67	>0.05	18	-6.37±3.83	-1.66	>0.05
A <sub>1</sub> -A <sub>6</sub>	15	-3.02±2.07	-1.46	>0.05	18	0.28±0.48	0.58	>0.05	18	-12.24±6.41	-1.91	>0.05
A <sub>3</sub> -A <sub>6</sub>	15	-0.42±1.01	-0.42	>0.05	18	-2.04±1.21	-1.68	>0.05	18	-5.87±3.66	-1.60	>0.05

Serum YDL-K ortalamaları birbirleri ile karşılaştırıldığı zaman, üç grup arasında hiç bir ayda istatistiki düzeyde farklılık bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo XXV).

Tablo XXV. Serum Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (YDL-K) Ortalamalarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırılmaları (mg/dl)

Gruplar	n	A <sub>0</sub>			A <sub>1</sub>			A <sub>3</sub>			A <sub>6</sub>		
		X±Sx	t	p	X±Sx	t	p	X±Sx	t	p	X±Sx	t	p
Kontrol	15	53.77±2.90			55.42±3.10			56.22±3.38			56.93±2.99		
TE <sub>2</sub>	18	54.06±2.79	0.07	>0.05	57.44±3.34	0.44	>0.05	56.95±3.31	0.15	>0.05	58.63±3.55	0.37	>0.05
Kontrol	15	53.77±2.90			55.42±3.10			56.22±3.38			56.93±2.99		
OKE	18	52.94±2.58	0.21	>0.05	54.91±2.65	0.13	>0.05	58.49±3.50	0.47	>0.05	60.63±2.89	0.89	>0.05
TE <sub>2</sub>	18	54.06±2.79	0.29	>0.05	57.44±3.34	0.59	>0.05	56.95±3.31	0.32	>0.05	58.63±3.55	0.44	>0.05
OKE	18	52.94±2.58			54.91±2.65			58.49±3.50			60.63±2.89		

Serum YDL-K ortalamalarının gruplar içinde aylar arası karşılaştırılmaları Tablo XXVI'da gösterilmiştir. Kontrol grubunda A<sub>0</sub>'a göre A<sub>6</sub>'da YDL-K düzeyinde % 6 oranında artış gözlenmektedir. Fakat artış istatistiki olarak anlamsızdır (p>0.05). TE<sub>2</sub>

grubunda ise A<sub>1</sub>'de artış olurken, A<sub>3</sub>'de çok hafif bir azalma ve sonra A<sub>6</sub>'da A<sub>1</sub>'e göre % 2.5 oranında artış olmaktadır, fakat TE<sub>2</sub> grubundaki bu değişimler de istatistiki olarak anlamsızdır (p>0.05). OKE grubunda ise A<sub>6</sub>'daki artış yaklaşık % 10.4 düzeyindedir ve istatistiki olarak anlamlıdır (p<0.05) (Tablo XXVI).

Tablo XXVI. Serum Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (YDL-K) Ortalamalarının Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırılmaları (mg/dl)

	Kontrol Grubu				TE <sub>2</sub> Grubu				OKE Grubu			
	n	D±SD	t	p	n	D±SD	t	p	n	D±SD	t	p
A <sub>0</sub> -A <sub>1</sub>	15	-1.65±1.32	-1.25	>0.05	18	-3.38±2.65	-1.28	>0.05	18	-1.97±1.68	-1.17	>0.05
A <sub>0</sub> -A <sub>3</sub>	15	-2.45±1.79	-1.37	>0.05	18	-2.89±2.53	-1.14	>0.05	18	-5.55±3.49	-1.59	>0.05
A <sub>0</sub> -A <sub>6</sub>	15	-3.16±2.16	-1.46	>0.01	18	-4.57±2.75	-1.66	>0.05	18	-7.69±3.32	-2.32	<0.05
A <sub>1</sub> -A <sub>3</sub>	15	-0.80±1.09	-0.73	>0.05	18	0.49±0.92	0.53	>0.05	18	-3.58±2.42	-1.48	>0.05
A <sub>1</sub> -A <sub>6</sub>	15	-1.51±1.43	-1.06	>0.05	18	-1.19±0.99	-1.20	>0.05	18	-5.72±2.67	-2.14	<0.05
A <sub>3</sub> -A <sub>6</sub>	15	-0.71±1.06	-0.67	>0.05	18	-1.68±1.31	-1.28	>0.05	18	-2.14±1.71	-1.25	>0.05

Tablo XXVII. Serum Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (ÇDDL-K) Ortalamalarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırılmaları (mg/dl)

Gruplar	n	A <sub>0</sub>			A <sub>1</sub>			A <sub>3</sub>			A <sub>6</sub>		
		X±Sx	t	p	X±Sx	t	p	X±Sx	t	p	X±Sx	t	p
Kontrol	15	16.02±1.81			16.49±1.87			17.01±1.61			17.09±1.79		
TE <sub>2</sub>	18	16.55±1.61	0.22	>0.05	17.02±1.92	0.20	>0.05	16.56±1.40	0.21	>0.05	16.97±1.52	0.05	>0.05
Kontrol	15	16.02±1.81			16.49±1.87			17.01±1.61			17.09±1.79		
OKE	18	15.65±1.81	0.14	>0.05	16.63±1.85	0.05	>0.05	17.91±1.52	0.41	>0.05	19.08±1.38	0.88	>0.05
TE <sub>2</sub>	18	16.55±1.61	0.37	>0.05	17.02±1.92	0.17	>0.05	16.56±1.40	0.65	>0.05	16.97±1.52	1.03	>0.05
OKE	18	15.65±1.81			16.63±1.85			17.91±1.52			19.08±1.38		

Serum ÇDDL-K ortalamaları birbirleri ile karşılaştırıldığı zaman, en yüksek t değeri TE<sub>2</sub>-OKEE grupları arasında A<sub>6</sub>'da elde edilmesine rağmen, gruplar arasında hiç bir ayda istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo XXVII).

Serum ÇDDL-K ortalamalarının gruplar içinde aylar arası karşılaştırmaları Tablo XXVIII'de gösterilmiştir. Kontrol grubunda A<sub>0</sub>'a göre A<sub>6</sub>'da yaklaşık % 6.7'lik artış oluşmaktadır. Fakat bu artış istatistiki olarak anlamsızdır (p>0.05). TE<sub>2</sub> grubunda ise A<sub>1</sub>'de hafif bir artış, sonra A<sub>3</sub>'de % 3 oranında azalma ve A<sub>6</sub>'da tekrar hafif bir artışla A<sub>1</sub>'e yakın ortalama ÇDDL-K düzeyi oluşmaktadır, bu değişimler de istatistiki olarak anlamsızdır (p>0.05). OKE grubunda A<sub>1</sub>'de olan artış ilerleyerek A<sub>6</sub>'ya kadar devam etmektedir ve A<sub>1</sub>'e göre A<sub>6</sub>'da % 14.7 oranında artış olmaktadır. Fakat OKE grubundaki değişimler de istatistiki olarak anlamlı düzeyde değildir (p>0.05) (Tablo XXVIII).

Tablo XXVIII. Serum Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (ÇDDL-K) Ortalamalarının Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırmaları (mg/dl)

	Kontrol Grubu				TE <sub>2</sub> Grubu				OKE Grubu			
	n	D±SD	t	p	n	D±SD	t	p	n	D±SD	t	p
A <sub>0</sub> -A <sub>1</sub>	15	-0.47±0.37	-1.27	>0.05	18	-0.47±0.32	-1.47	>0.05	18	-0.98±0.65	-1.51	>0.05
A <sub>0</sub> -A <sub>3</sub>	15	-0.99±0.52	-1.90	>0.05	18	-0.01±0.06	-0.17	>0.05	18	-2.26±1.20	-1.88	>0.05
A <sub>0</sub> -A <sub>6</sub>	15	-1.07±0.55	-1.95	>0.01	18	-0.42±0.24	-1.75	>0.05	18	-3.43±1.70	-2.02	>0.05
A <sub>1</sub> -A <sub>3</sub>	15	-0.52±0.39	-1.33	>0.05	18	0.46±1.64	0.28	>0.05	18	-1.27±0.76	-1.67	>0.05
A <sub>1</sub> -A <sub>6</sub>	15	-0.60±0.41	-1.46	>0.05	18	0.05±0.09	0.56	>0.05	18	-2.44±1.28	-1.91	>0.05
A <sub>3</sub> -A <sub>6</sub>	15	-0.08±0.20	-0.40	>0.05	18	-0.41±0.24	-1.71	>0.05	18	-1.17±0.73	-1.60	>0.05

Serum DDL-K ortalamaları birbirleri ile karşılaştırıldığı zaman, A<sub>0</sub>, A<sub>1</sub> ve A<sub>3</sub>'de gruplar arasında istatistiki düzeyde anlamlı farklılık yokken (p>0.05), A<sub>6</sub>'da kontrol



grubu ile tedavi grupları arasında istatistiki düzeyde anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu farklılık kontrol-TE<sub>2</sub> gruplarına göre ( $p<0.05$ ), kontrol-OKE grupları arasında ( $p<0.01$ ) daha fazladır. Fakat A<sub>6</sub>'da iki tedavi grubu arasında istatistiki düzeyde anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo XXIX).

Tablo XXIX. Serum Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (DDL-K) Ortalamalarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırılmaları (mg/dl)

Gruplar	n	A <sub>0</sub>			A <sub>1</sub>			A <sub>3</sub>			A <sub>6</sub>		
		X±Sx	t	p	X±Sx	t	p	X±Sx	t	p	X±Sx	t	p
Kontrol	15	120.88±10.89			129.29±10.52			137.64±10.01			147.85±9.60		
TE <sub>2</sub>	18	113.61±10.41	0.48	>0.05	125.70±11.12	0.23	>0.05	123.93±9.45	1.00	>0.05	117.07±9.40	2.29	>0.05
Kontrol	15	120.88±10.89			129.29±10.52			137.64±10.01			147.85±9.60		
OKE	18	110.82±9.60	0.69	>0.05	123.58±8.76	0.42	>0.05	112.73±8.63	1.88	>0.05	103.46±8.29	3.49	>0.05
TE <sub>2</sub>	18	113.61±10.41			125.70±11.12			123.93±9.45			117.07±9.40		
OKE	18	110.82±9.60	0.26	>0.05	123.58±8.76	0.15	>0.05	112.73±8.63	0.88	>0.05	103.46±8.29	1.09	>0.05

Serum DDL-K ortalamalarının gruplar içinde aylar arası karşılaştırılmaları Tablo XXX'da gösterilmiştir. Kontrol grubunda DDL-K düzeyi A<sub>0</sub>'a göre sürekli artmaktadır. A<sub>3</sub>'de A<sub>0</sub>'a göre yaklaşık % 14 oranında ( $p<0.05$ ) artış oluşmaktadır. A<sub>6</sub>'da ise bu artış oranı yaklaşık % 27 ( $p<0.05$ ) bulunmuştur. TE<sub>2</sub> grubunda A<sub>0</sub>'a göre A<sub>1</sub>'de % 10 oranında artış olmuştur, fakat bu artış istatistiki olarak anlamsızdır ( $p>0.05$ ). TE<sub>2</sub> grubunda A<sub>1</sub>'e göre A<sub>3</sub>'de % 1.5 oranında ( $p>0.05$ ) ve A<sub>6</sub>'da yaklaşık % 7 oranında azalma ( $p<0.05$ ) bulunmuştur. OKE grubunda ise azalma devamlıdır ve A<sub>1</sub>'e göre A<sub>3</sub>'de yaklaşık % 8.5 oranında ( $p>0.05$ ) ve A<sub>6</sub>'da % 16 oranında azalma ( $p<0.05$ ) tespit edilmiştir (Tablo XXX).

Tablo XXX. Serum Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (DDL-K) Ortalamalarının Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırılmaları (mg/dl)

	Kontrol Grubu				TE <sub>2</sub> Grubu				OKE Grubu			
	n	D±SD	t	p	n	D±SD	t	p	n	D±SD	t	p
A <sub>0</sub> -A <sub>1</sub>	15	-841.±5.12	-1.64	>0.05	18	-12.09±6.71	-1.80	>0.05	18	-12.76±6.89	-1.85	>0.05
A <sub>0</sub> -A <sub>3</sub>	15	-16.76±7.85	-2.13	<0.05	18	-10.32±5.95	-1.73	>0.05	18	-1.91±1.71	-1.12	>0.05
A <sub>0</sub> -A <sub>6</sub>	15	-26.97±11.34	-2.38	<0.01	18	-3.46±2.82	-1.22	>0.05	18	7.36±4.77	1.54	>0.05
A <sub>1</sub> -A <sub>3</sub>	15	-8.35±5.28	-1.58	>0.05	18	1.77±1.18	1.50	>0.05	18	10.85±5.32	2.04	>0.05
A <sub>1</sub> -A <sub>6</sub>	15	-18.56±8.60	-2.16	<0.05	18	8.63±4.05	2.13	<0.05	18	20.12±8.45	2.38	<0.05
A <sub>3</sub> -A <sub>6</sub>	15	-10.21±6.11	-1.67	>0.05	18	6.86±3.85	1.78	>0.05	18	9.27±4.33	2.14	<0.05

Serum DDL-K/YDL-K oran ortalamaları birbirleri ile karşılaştırıldığı zaman, üç grup arasında A<sub>0</sub> ve A<sub>1</sub>'de istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Yalnızca A<sub>3</sub>'de kontrol-OKE grupları arasında sınırda istatistiki anlamsızlık vardır (p>0.05). A<sub>6</sub>'da ise kontrol-TE<sub>2</sub> grupları arasında (p<0.05) ve kontrol-OKE grupları arasında (p<0.01) istatistiki düzeyde anlamlı fark varken, iki tedavi grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo XXXI).

Tablo XXXI. Serum Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol/Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (DDL-K/YDL-K) Oran Ortalamalarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırılmaları

Gruplar	n	A <sub>0</sub>		A <sub>1</sub>		A <sub>3</sub>		A <sub>6</sub>	
		X±Sx	t p	X±Sx	t p	X±Sx	t p	X±Sx	t p
Kontrol	15	2.33±0.21		2.40±0.22		2.56±0.23		2.71±0.23	
TE <sub>2</sub>	18	2.27±0.19	0.21 >0.05	2.32±0.20	0.28 >0.05	2.28±0.19	0.93 >0.05	1.99±0.17	2.48 <0.05
Kontrol	15	2.33±0.21		2.40±0.22		2.56±0.23		2.71±0.23	
OKE	18	2.22±0.20	0.38 >0.05	2.30±0.19	0.34 >0.05	1.98±0.17	2.07 >0.05	1.81±0.16	3.21 <0.01
TE <sub>2</sub>	18	2.27±0.19	0.19 >0.05	2.32±0.20	0.07 >0.05	2.28±0.19	1.58 >0.05	1.99±0.17	0.75 >0.05
OKE	18	2.22±0.20		2.30±0.19		1.98±0.17		1.81±0.16	

Serum DDL-K/YDL-K oran ortalamalarının gruplar içinde aylar arası karşılaştırılmaları Tablo XXXII'de gösterilmiştir. Kontrol grubunda bu oran gittikçe artmaktadır. A<sub>0</sub>-A<sub>6</sub> ve A<sub>1</sub>-A<sub>6</sub> ayları arasında farklılık istatistiki düzeyde anlamlıdır (p<0.05). Kontrol grubunda serum DDL-K/YDL-K oranında A<sub>0</sub>'a göre A<sub>6</sub>'da % 16 oranında artış olmaktadır. TE<sub>2</sub> grubunda A<sub>1</sub>'de oluşan istatistiki olarak anlamsız hafif artıştan (p>0.05) sonra, A<sub>1</sub>'e göre A<sub>6</sub>'da % 14 oranında azalma olmaktadır ve bu istatistiki olarak anlamlıdır (p<0.05). OKE grubunda da, A<sub>1</sub>'deki istatistiki olarak anlamsız artıştan (p>0.05) sonra, A<sub>1</sub>'e göre A<sub>3</sub>'de % 13 (p>0.05) oranında ve A<sub>6</sub>'da % 21 (p<0.05) oranında azalma bulunmuştur (Tablo XXXII).

Tablo XXXII. Serum Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol/Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (DDL-K/YDL-K) Oran Ortalamalarının Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırılmaları

	Kontrol Grubu				TE <sub>2</sub> Grubu				OKE Grubu			
	n	D±SD	t	p	n	D±SD	t	p	n	D±SD	t	p
A <sub>0</sub> -A <sub>1</sub>	15	-0.07±0.12	-0.58	>0.05	18	-0.05±0.06	-0.83	>0.05	18	-0.08±0.05	-1.60	>0.05
A <sub>0</sub> -A <sub>3</sub>	15	-0.22±0.14	-1.57	>0.05	18	-0.01±0.02	-0.50	>0.05	18	0.24±0.12	2.00	>0.05
A <sub>0</sub> -A <sub>6</sub>	15	-0.38±0.17	-2.24	<0.05	18	0.28±0.13	2.15	<0.05	18	0.41±0.17	2.41	<0.05
A <sub>1</sub> -A <sub>3</sub>	15	-0.16±0.13	-1.23	>0.05	18	0.04±0.04	1.00	>0.05	18	0.32±0.16	2.00	>0.05
A <sub>1</sub> -A <sub>6</sub>	15	-0.31±0.14	-2.21	<0.05	18	0.33±0.14	2.35	<0.05	18	0.49±0.19	2.58	<0.05
A <sub>3</sub> -A <sub>6</sub>	15	-0.15±0.10	-1.50	>0.05	18	0.29±0.13	2.23	<0.05	18	0.17±0.09	1.88	>0.05

Serum TK/YDL-K oran ortalamaları birbirleri ile karşılaştırıldığı zaman, üç grup arasında A<sub>0</sub>, A<sub>1</sub> ve A<sub>3</sub>'de istatistiki olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05). A<sub>6</sub>'da ise kontrol-TE<sub>2</sub> grupları arasında (p<0.05) ve kontrol-OKE grupları arasında (p<0.01) istatistiki olarak anlamlı farklılık varken, iki tedavi grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo XXXIII).

Tablo XXXIII. Serum Total Kolesterol/Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (TK/YDL-K) Oran Ortalamalarının Aylara Göre Gruplar Arası Karşılaştırılmaları

Gruplar	n	A <sub>0</sub>		A <sub>1</sub>		A <sub>3</sub>		A <sub>6</sub>					
		X±Sx	t	p	X±Sx	t	p	X±Sx	t	p			
Kontrol	15	3.69±0.22			3.78±0.23			3.91±0.24			4.13±0.24		
TE <sub>2</sub>	18	3.57±0.19	0.55	>0.05	3.68±0.20	0.33	>0.05	3.64±0.19	0.90	>0.05	3.45±0.19	2.19	<0.05
Kontrol	15	3.69±0.22			3.78±0.23			3.91±0.24			4.13±0.24		
OKE	18	3.55±0.18	0.48	>0.05	3.71±0.20	0.23	>0.05	3.45±0.19	1.53	>0.05	3.25±0.16	3.03	<0.01
TE <sub>2</sub>	18	3.57±0.19			3.68±0.20			3.64±0.19			3.45±0.19		
OKE	18	3.55±0.18	0.08	>0.05	3.71±0.20	0.11	>0.05	3.45±0.19	0.73	>0.05	3.25±0.16	0.80	>0.05

Serum TK/YDL-K oran ortalamalarının gruplar içinde aylar arası karşılaştırılmaları Tablo XXXIV'de gösterilmiştir. kontrol grubunda ilerleyici artış görülmektedir. A<sub>0</sub>'a göre A<sub>6</sub>'da % 12 oranında artış bulunmaktadır (p<0.05). TE<sub>2</sub> grubunda A<sub>1</sub>'den sonra TK/YDL-K oranı azalmaktadır. A<sub>6</sub>'da A<sub>1</sub>'e göre % 6 oranında azalma olmaktadır (p<0.05). OKE grubunda ise A<sub>6</sub>'da A<sub>1</sub>'e göre bu oranda % 12 düzeyinde azalma olmaktadır (p<0.05) (Tablo XXXIV).

Tablo XXXIV. Serum Total Kolesterol/Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (TK/YDL-K) Oran Ortalamalarının Gruplar İçinde Aylar Arası Karşılaştırılmaları

	Kontrol Grubu				TE <sub>2</sub> Grubu				OKE Grubu			
	n	D±SD	t	p	n	D±SD	t	p	n	D±SD	t	p
A <sub>0</sub> -A <sub>1</sub>	15	-0.09±0.08	-1.13	>0.05	18	-0.11±0.09	-1.22	>0.05	18	-0.16±0.09	-1.77	>0.05
A <sub>0</sub> -A <sub>3</sub>	15	-0.22±0.14	-1.57	>0.05	18	-0.07±0.06	-1.16	>0.05	18	0.10±0.09	1.11	>0.05
A <sub>0</sub> -A <sub>6</sub>	15	-0.44±0.18	-2.44	<0.05	18	0.12±0.08	1.50	>0.05	18	0.30±0.16	1.88	>0.05
A <sub>1</sub> -A <sub>3</sub>	15	-0.13±0.10	-1.30	>0.05	18	0.04±0.04	1.00	>0.05	18	0.26±0.13	2.00	>0.05
A <sub>1</sub> -A <sub>6</sub>	15	-0.35±0.16	-2.19	<0.05	18	0.23±0.10	2.30	<0.05	18	0.46±0.19	2.42	<0.05
A <sub>3</sub> -A <sub>6</sub>	15	-0.22±0.12	-1.83	>0.05	18	0.19±0.11	1.73	>0.05	18	0.20±0.12	1.67	>0.05

## TARTIŞMA

Çalışma kapsamına aldığımız hastaların yaş ortalamalarını kontrol grubunda  $46.00 \pm 0.82$  yıl, TE<sub>2</sub> grubunda  $45.55 \pm 0.86$  yıl ve OKE grubunda  $46.78 \pm 0.59$  yıl bulduğumuz için (Tablo IX) hastalarımızı premenopozal dönemde kabul etmekteyiz. Çünkü Türkiye'de Batıoğlu ve arkadaşlarının (7) yaptıkları bir çalışmada menopoz yaşı  $47.7 \pm 5.6$  yıl olarak bulunmuştur . ABD'de ise menopoz yaşı yaklaşık 51 olarak kabul edilmektedir (5,6,31,43,70,87,90). Tanım gereği premenopoz, menopoz öncesindeki iki-altı yıllık dönemi içermektedir. Ayrıca her üç çalışma grubumuzdaki hastaların yaş, ağırlık, boy ve VKI'leri bakımından fark olmadığı için ( $p > 0.05$ )(Tablo IX) ve rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkikler yönünden normal olan hastalar çalışma kapsamına alındığı için, nisbeten homojen çalışma grupları oluşturduğumuz kanısındayız.

Uterusu olmayan çoğu postmenopozal kadın için günlük E'ler EYKT'nin çok yaygın ilacıdır (3,31,43,68,87). Geniş retrospektif bir çalışmada, bir P ilavesinin meme

kanseri riskini azalttığı ileri sürülmesine rağmen (25), sonraki çalışmalarda bu koruyucu etki doğrulanmamıştır (18,22). P'ların endometrial dokuda DNA sentezi ve reseptör düzenini baskılayabileceği gösterilmiştir. Fakat meme dokusu için bu bulguların uygulanımı geçerli değildir (44,88). LP'ler üzerine P'ların potansiyel zıt etkileri olduğu için (1,2,5,6,8,29,31,35,43,44,59,66,70,78,83,87,90) ve cerrahi menopoza kadınlarda endometriumu korumaya gerek kalmadığı için, P ilave edilmeden yalnızca E kullanılması önerilmektedir (4,29,43). Bu nedenlerle çalışmamızda E'lere P ilave etmedik.

Premenopozal dönemde bulunup, subjektif vazomotor şikayetleri olmayan hastalar çalışma gruplarımıza alındıkları için, A<sub>1</sub>, A<sub>3</sub> ve A<sub>6</sub>'da oluşan ateş basması şikayetinin cerrahi menopoza bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda A<sub>1</sub>'de sıcak basması oluşan hastaların oranlarını (kontrol grubunda % 33.3, TE<sub>2</sub> grubunda % 27.7 ve OKE grubunda % 33.3) çalışmalarla benzer bulduk (3,34,43,68). Cerrahi menopoza sıcak basmasının oranı ilk aylarda % 37-50 olarak bildirilmiştir (3,28,43,62). Kontrol grubumuzda A<sub>3</sub> ve A<sub>6</sub>'da % 46.6 sıcak basması oranı da bu çalışmalarla benzerdir.

Sıcak basmasının tedavisinde E'lerin ilk seçenek olduğu bilinmektedir. E'ler vazomotor şikayetlerin % 90'ından çoğunda şikayetlerden kurtulmayı sağlarlar (2,28,31,34,43,84,87). Sıcak basmasının rahatlatılmasında TE<sub>2</sub>'nin etkinliği pek çok çalışmada gösterilmiştir (27,30,36,54,57,64,74). Ayrıca OKE'lerin de bu semptom üzerine etkili olduğu bilinmektedir (28,57,64). TE<sub>2</sub> preparatlarının tüm dozları, sıcak basması sayısını azaltır, en yüksek dozajlar ile % 91'lik azalma elde edilmiştir (30). Padwick ve arkadaşları (54) 50 µg/gün dozunda TE<sub>2</sub> kullandıkları çalışmalarında, üç aylık tedavilerinin sonunda sıcak basmasında % 91'lik azalma elde etmişlerdir. Padwick ve arkadaşları (54) uyku bozukluğu, irritabilite ve anksiyete bozukluğu gibi diğer menopoza semptomlarında da azalma saptamışlardır. Bu yüzden, sıcak basması semptomu için muhte-

melen daha yüksek doza gerek yoktur (30). Steingold ve arkadaşları (74) ise doz bağımlı TE<sub>2</sub> ile yaptıkları çalışmalarında 50 µg/gün veya daha yüksek dozda, sıcak basmasının çok anlamlı şekilde azaldığını ve dolaşımdaki E<sub>2</sub> düzeyi ile sıcak basması arasında anlamlı bir negatif korelasyon tespit etmişlerdir. Dolaşımdaki E<sub>2</sub> düzeyi 61 pg/ml olduğunda sıcak basmasında % 50 azalma olduğunu ve düzey 122 pg/ml olduğunda ise % 100 azalma olacağını bildirmişlerdir . Otörler yine de şahsi değişimler nedeniyle, dolaşımdaki E<sub>2</sub> düzeyi ile sıcak basması oluşması arasındaki ilişkinin değişebileceğini vurgulamışlardır. Haas ve arkadaşları (27) altı hafta için 50 µg/gün TE<sub>2</sub> kullanan hastalarda, serum E<sub>2</sub> düzeyi 73 pg/ml olduğunda objektif ölçülen sıcak basmasında % 50 azalma olduğunu bulmuşlardır . Laufer'in çalışma grubu da (36) üç hafta kullanılan TE<sub>2</sub> ile saatteki sıcak basması sayısında 0.76'dan 0.25'e azalma saptamışlardır . Ayrıca Place ve grubu (57) 100 µg/gün TE<sub>2</sub> ve OKE'in 0.625 mg/gün veya 1.25 mg/gün dozlarını kullanan hastalar arasında, subjektif sıcak basmasının haftalık sayısı arasında anlamlı fark bulmamışlardır. Bu çalışma grubu bildirilen dozlardaki TE<sub>2</sub> ile OKEE'i kullanan hastalar arasında uyku bozukluğu, anksiyete, irritabilite gibi semptomlardaki azalma arasında da farklılık tespit etmemişlerdir . Utian makalesinde (64) TE<sub>2</sub>'nin sıcak basması için en az OKE'ler kadar etkili olduğunu ileri sürmüştür .

Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda aylar ilerledikçe sıcak basması subjektif şikayeti oluşan birey sayısı artarken, iki tedavi grubunda sıcak basması oluşan birey sayısı artmadığı gibi, azalma da olmuştur (Tablo X). Verdiğimiz tedavilerin sıcak basması oluşmuş bireyleri tedavi ettiği gibi, yeni sıcak basması oluşacak birey sayısını da azalttığı kanısındayız. İki tedavi şeklimiz arasında sıcak basması oluşan birey sayısı bakımından fark oluşmamasını (p>0.05)(Tablo X), Place ve arkadaşları (57) ve Utian (64) ile benzer bulduk.

Çalışmamızda gün başına düşen sıcak basması sayısı bakımından kontrol gru-

bunda anlamlı artış varken, tedavi gruplarımızda anlamlı azalma saptadık (Tablo XII). Fakat her iki tedavi grubumuzda A<sub>3</sub>-A<sub>6</sub> arasında muhtemelen sıcak basması oluşan bireylerin sayısının azlığı nedeniyle istatistiki düzeyde farklılık saptanamamıştır (p>0.05)(Tablo XII). Buradan da anlaşıldığı gibi verilen her iki tedavi şekli sıcak basması frekansını da bariz şekilde azaltmaktadır.

Tedavi başladıktan kaç hafta sonra sıcak basmasında belirgin bir azalmanın görülebileceği önemlidir. Haas ve arkadaşları (27) tedavi başlangıcından sonra dört hafta tamamlanincaya kadar sıcak basması oranında sabit bir durum elde edememişlerdir . Çalışmamızda tedavi başladıktan iki ay sonra değil de hastalarımızı daha önce çağırmış olsaydık, biz de kontrol grubumuza göre daha erken dönemde sabit bir azalma oranı elde edebilirdik kanısındayız. Çünkü Haas ve arkadaşlarının çalışma grubu heterojen konumdaki menopozluları içermektedir ve daha önceden menopoza girenleri kapsamaktadır. Oysa bizim grubumuzun hepsi yeni oluşturulan cerrahi menopozluları içermektedir.

Çalışmamıza göre sonuç olarak sıcak basması yönünden 50 µg/gün TE<sub>2</sub> ile 0.625 mg/gün OKE hemen hemen aynı değerde tedavi etkinliğine sahiptir.

Kamel ve arkadaşları (33) ooforektomiden sonra hemen veya gecikmiş TE<sub>2</sub> alan kadınlarda Gn dinamiğini inceledikleri araştırmalarında, 200 µg/gün TE<sub>2</sub>'ü hemen alan grupta 14 hastanın yalnızca birisinde ilk dört günde sıcak basmasını görürlerken, 12-14 gün gecikmeli aynı tedaviyi alan grupta ise 10 hastanın dördünde operasyon sonrası dördüncü günde ve ilave iki hastada da altıncı günde vazomotor subjektif şikayetler gözlemlenmişlerdir . Bu sonuç da erken E tedavisinin vazomotor semptomların oluşmasını engellediğini bariz şekilde göstermektedir. Çalışmamızda da TE<sub>2</sub> dozu farklı ve ek olarak ayrıca OKE grubumuz olmasına rağmen, hangi tip E verilirse verilsin, cerrahi menopozda erken tedavinin vazomotor semptomların oluşmasını engellemek için önemli olduğu aşikârdır.



Cerrahi menopozlu hastalarda E'lerin ani ve dramatik azalma gösterdikleri bilinmektedir (3,43). Bilhassa serum E<sub>2</sub> düzeyinde belirgin azalma bulunmaktadır. Premenopozdaki kadınlarda ooforektomi dolaşımdaki E<sub>2</sub> yoğunluklarını ortalama 120 pg/ml'den 18 pg/ml'ye düşürür (43). Çalışmamızda kontrol grubunda ortalama serum E<sub>2</sub> düzeyi A<sub>0</sub>'a göre giderek azalarak A<sub>6</sub>'da 1/7'ye düşmektedir. 156.87 pg/ml'den 21.63 pg/ml'ye inmektedir. Bu düzey literatürdeki sonuçlara benzerdir (3,43).

Menopozal hastalarda verilen E preparatının içeriğine, dozuna ve veriliş şekline göre serum E<sub>2</sub> konsantrasyonunun değişmesi beklenebilir. Menopozda EYKT'nde en çok kullanılan preparatlar olan 50 µg/gün TE<sub>2</sub> ve 0.625 mg/gün OKE'in serum E<sub>2</sub> konsantrasyonlarını bazı sürelerde nasıl değiştirdiği literatürde bazı çalışmalarda araştırılmıştır. 50 µg/gün TE<sub>2</sub> nin erken midfolliküler fazdaki premenopozal kadınlarda görülen tipik E<sub>2</sub> düzeyini sağladığı kabul edilmektedir (17,36,54). 50 µg/gün TE<sub>2</sub>'ün 72 saat kullanılması ile yaklaşık olarak 40 pg/ml ve 100 µg/gün TE<sub>2</sub>'ün aynı süre kullanılması ile 75 pg/ml'lik stabil E<sub>2</sub> serum düzeyi elde edilmektedir (17,54,58). Elde edilen bu serum düzeyleri 1.25 mg/gün OKE'nin ve 2 mg/gün mikronize 17-beta östradiolün üç gün oral olarak kullanılmasından sonra 24 saat süreyle elde edilen sırasıyla 31 pg/ml ve 66 pg/ml'lik serum düzeylerine benzerdir (58). Powers ve arkadaşlarının (58) bu çalışmasında 1.25 mg OKE ve 2 mg oral mikronize 17-beta östradiol verilmesinden üç gün sonra 24 saat süreyle sırasıyla ortalama 152 pg/ml ve 334 pg/ml'lik serum E<sub>1</sub> değerlerine ulaşılırken, 72 saat süreyle 50 µg/gün TE<sub>2</sub> ve 100 µg/gün TE<sub>2</sub> uygulanmasıyla sırasıyla 41 pg/ml ve 59 pg/ml serum E<sub>1</sub> ortalama düzeylerine ulaşıldı. E<sub>2</sub>/E<sub>1</sub> oranı OKE ve mikronize 17-beta östradiol gruplarında 0.20 düzeyinde kalırken, TE<sub>2</sub> grubunda ise artış olarak bire yakın ve üzeri değerlere ulaşıldı . TE<sub>2</sub> ile elde edilen bu değerler premenopozal değerleri devam ettirmektedir. Aynı zamanda bu değer, sınırlı sis-

temik metabolizmasından başka, deri tarafından TE<sub>2</sub>'ün vücutta çok az değişime uğradığını da gösterir (47). Oral uygulanan preparatlarda ise E<sub>2</sub>/E<sub>1</sub> oranı premenopozal düzeylerde devam etmemektedir (58).

Önemli bir sorun da oral ve transdermal uygulanan preparatlarda tek dozun alınmasından sonra kaçınıcı saatlerde en üst düzey serum E değerlerinin elde edildiğidir. OKE'lerde tek dozdan üç saat sonra en üst serum equilin düzeyine ve beş saat sonra en üst serum E<sub>1</sub> düzeyine ulaşılır ve ilacın alımından sonra 24 saate kadar düzeyler tedrici olarak azalmaktadır (28). Oysa 50 µg/gün TE<sub>2</sub>'lerde uygulamından iki saat sonra serum E<sub>2</sub> düzeyinde anlamlı yükselme gözlemlenir (27). TE<sub>2</sub>'ün kaldırılmasından sonra ise sekiz saatte % 45 oranında, 24 saatte % 50 kadar serum E<sub>2</sub> düzeyinde azalma görülmektedir (27). Stanczyk ve arkadaşları (72) yaptıkları çalışmada 100 µg/gün TE<sub>2</sub> kullanan hastalarda serum E<sub>2</sub> düzeyi ilk uygulandığında iki saat sonunda 10 pg/ml düzeyinden 85 pg/ml düzeyine ve dört saatte 152 pg/ml düzeyine ulaşmıştır, sekiz saat nisbeten değişmeden sabit düzeyde kaldıktan sonra 72 saatte 46 pg/ml düzeyine inmiştir .

Çalışmamızda TE<sub>2</sub> grubunda A<sub>1</sub>'e göre A<sub>3</sub>'de serum E<sub>2</sub> düzeyi iki kat, A<sub>6</sub>'da üç kat artmıştır (Tablo XIII). Bu artışoranları diğer çalışmaların sonuçlarına yakındır (20,55,72).

Cortellaro ve arkadaşlarının (20) çalışmasında, bizde olduğu gibi 50 µg/gün TE<sub>2</sub> ile 0.625 mg/gün OKE karşılaştırılmıştır. Fakat bizden farklı olarak E siklik kullanılmış ve her siklusun son sekiz gününe 10'ar mg MPA ilave edilmiştir. Bazal, iki ve dördüncü aylarda serum E<sub>2</sub> düzeyi elde edilmiştir. TE<sub>2</sub> grubunda ikinci ayda iki katı, dördüncü ayda 2.5 katı artış elde edilmiş ve dördüncü aydaki artış anlamlı bulunmuştur . Biz ise çalışmamızda ikinci aydaki artışı da anlamlı bulduk. Bu farklılığı onların TE<sub>2</sub>'ü siklik kullanmalarına ve sekiz gün MPA ilave etmelerine bağlıyoruz.

Stanczyk ve arkadaşları (72) 100 µg/gün TE<sub>2</sub> uyguladıkları gruplarında serum E<sub>2</sub> seviyesini ilk haftadaki 52 pg/ml düzeyinden sonra 24.haftaya kadar yaygın değişimle 89 pg/ml düzeyinde bulmuşlardır. Bu çalışma grubu serum E<sub>2</sub> düzeyinde sekizinci haftada yaklaşık üç kat ve 20'inci haftada yedi-sekiz kat artış saptamışlardır . Bu araştırmacılarla aramızdaki farklılığı ise, kullanılan preparatın dozunu daha yüksek tutmalarına, daha farklı yaş grubunda çalışmalarına, bazı hastalarına TAH, bazılarında ise TAH+BSO yapmalarına bağlıyoruz.

Pang ve arkadaşları (55) ise, serum E<sub>2</sub> seviyesinin 50 pmol/L düzeyinden 426 pmol/L'ye yükseldiğini yani 8.5 kat arttığını tespit etmişlerdir . Bu farklılık da 100 µg/gün TE<sub>2</sub> kullanılmasından oluşmuş olabilir. Çünkü yapılan başka çalışmalarda doz bağımlı serum E<sub>2</sub> düzeyleri elde edilmiştir (17,58,74).

Çalışmamızda 0.625 mg/gün OKE ile A<sub>1</sub>'e göre A<sub>3</sub>'de % 27 ve A<sub>6</sub>'da % 51 düzeyinde serum E<sub>2</sub> artışı elde ettik (Tablo XIII). Cortellaro ve arkadaşları (20) siklik ve sekiz gün 10 mg MPA kullanarak yaptıkları çalışmalarında ikinci ayda bazal düzeye göre % 13 oranında ve dördüncü ayda % 24.5 oranında artış tespit etmelerine rağmen, bu artışı istatistiki olarak anlamlı bulmamışlardır . Biz ise OKE ile A<sub>3</sub> ve A<sub>6</sub>'daki serum E<sub>2</sub> artışlarımızı önemli düzeyde anlamlı bulmuştuk (p<0.01)(Tablo XIV). Farklılık, Cortellaro ve arkadaşlarının çalışma gruplarının farklı yaştaki hastalardan oluşmasından, tedavilerinin siklik olmasından ve MPA ilave etmelerinden kaynaklanmış olabilir.

Whittaker ve arkadaşları (89) siklik ve 1.25 mg/gün OKE kullanarak yaptıkları çalışmalarında ise serum E<sub>2</sub> düzeyinde iki ay sonra % 68 ve beş ay sonra % 120 artış saptamışlardır . Çalışmamıza göre daha fazla olan bu artışı, bize göre dozu iki kat kullanmalarına bağlayabiliriz. Çünkü OKE'ler ile yapılan çalışmalarda da doz bağımlı cevap elde edilmiştir (17).

Chetkowski ve arkadaşları (17) bir ay süren çalışmalarında 100  $\mu\text{g/gün}$  TE<sub>2</sub> ile erken folliküler fazdaki premenopozal kadınların serum E<sub>2</sub> düzeylerine benzer düzeyler elde ederken, 200  $\mu\text{g/gün}$  ile erken ve geç folliküler faz arasındaki premenopozal kadınların serum düzeylerine benzer serum E<sub>2</sub> konsantrasyonları elde etmişlerdir. Oysa 0.625 mg ve 1.25 mg/gün OKE dozları ile bazalden yüksek fakat premenopozal kadın serum düzeylerinden daha düşük düzeyde serum E<sub>2</sub> konsantrasyonları elde etmişlerdir . Bu durum tedavi gruplarımızın ikisinde de süre ile serum E<sub>2</sub> düzeylerinde artış olmasına rağmen, TE<sub>2</sub> ile daha anlamlı düzeyde artış olmasını açıklayabilmektedir.

Sonuçta çalışmamıza göre, 50  $\mu\text{g/gün}$  TE<sub>2</sub> ile serum E<sub>2</sub> düzeyinde premenopozal döneme yakın artışlar görülmüştür. Oysa 0.625 mg/gün OKE ile istatistiki düzeyde anlamlı artış olmasına rağmen, serum E<sub>2</sub> seviyesi premenopozal döneme göre oldukça düşük düzeyde kalmıştır.

Menopozda FSH düzeyinde yaklaşık 10-20 kat ve LH düzeyinde üç-altı kat artış oluşmaktadır (5,70). Cerrahi menopozda FSH ve LH düzeylerinde ani ve dramatik değişimler olmaktadır (3,43). Çalışmamızda kontrol grubunda FSH ve LH düzeyinde çok anlamlı artışlar oluşmuştur (Tablo XVI ve XVIII). A<sub>0</sub>'a göre A<sub>6</sub>'da FSH'da 7.5 kat ve LH'da 6.5 kat artış olmuştur. Bu artışlar cerrahi menopozdaki dramatik değişimi yansıtmaktadır.

Östrojen tedavisi ile Gn'ler baskılanmaktadır. Fakat Gn'lerin baskılanma oranları kullanılan E tipine, dozuna, şekline göre değişmektedir. Serum FSH ve LH düzeylerinin 50 ve 100  $\mu\text{g/gün}$  TE<sub>2</sub>'ün verilmesinden sonra postmenopozal bazal değerlerden anlamlı şekilde farklılaşarak azaldığı gösterilmiştir (17,36,58,74). 50  $\mu\text{g/gün}$  TE<sub>2</sub> uygulanan hastalarda LH seviyesinde, uygulamadan sonra beş saat kadar erken dönemde, plasebo kullananlarda sekiz saat içinde istatistiki olarak anlamlı düzeyde düşük serum seviyesi elde edilmektedir (27). 50  $\mu\text{g/gün}$  TE<sub>2</sub> ile elde edilen azalma, 0.625 mg/gün

OKE (17) ve 2 mg/gün mikronize 17-beta östradiol (58) ile gözlenen azalmaya benzerdir. Bu sonuçlar çalışmamızda A<sub>3</sub> ve A<sub>6</sub>'da TE<sub>2</sub> ve OKE grupları arasında FSH ve LH baskılanması bakımından fark bulunmamasını açıklamaktadır.

Ayrıca Gn baskılanması bakımından 100 µg/gün TE<sub>2</sub> ile 1.25 mg/gün OKE yaklaşık olarak eşit etkili bulunmuştur (17).

Çalışmamızda TE<sub>2</sub> ile FSH'da A<sub>3</sub> 'de % 28.5 oranında ve A<sub>6</sub>'da % 42 oranında azalma saptanmıştır. Cortellaro ve arkadaşları (20) ise ikinci ayda % 32 ve dördüncü ayda % 38 oranında azalma tespit etmişlerdir . Pang ve arkadaşları (55) ise altıncı ayın sonunda FSH'da % 60 oranında azalma rapor etmişlerdir . Cortellaro'nun çalışması ile çalışmamız arasında büyük benzerlik varken, Pang ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile aramızdaki farklı sonucu, onların 100 µg/gün TE<sub>2</sub> kullanmaları ve bizim tedavimizin beş ay sürmesine karşın onların tedavilerinin altı ay sürmesiyle açıklayabiliriz.

Stanczyk ve arkadaşları (72) ise 100 µg/gün TE<sub>2</sub> kullanarak yaptıkları çalışmada, üçüncü ayda FSH'daki en fazla olan azalmayı % 35 civarında, anlamlı düzeyde bulmuşlardır .

Çalışmamızda, TE<sub>2</sub> grubumuzda LH baskılanma oranını A<sub>3</sub> ve A<sub>6</sub>'da sırasıyla % 14 ve % 24 bulmamıza rağmen, Cortellaro ve arkadaşları (20) bu oranı iki ve dördüncü aylarda % 44 ve % 49, Pang ve arkadaşları (55) ise altıncı ayda yaklaşık % 41-42 bulmuşlardır. Çalışmamızda TE<sub>2</sub> grubunda bulduğumuz LH baskılanma oranlarının Cortellaro ve arkadaşlarının (20) ve Pang ve arkadaşlarının (55) baskılanma oranlarına göre biraz düşük olmasını, Pang'ın grubuna göre daha düşük doz TE<sub>2</sub> kullanmamızla ve cerrahi menopozda olan grubumuzda dramatik Gn yükselme hızının devam etmesiyle açıklayabiliriz.

Çalışmamızda OKE grubumuzda A<sub>1</sub>'e göre A<sub>3</sub> ve A<sub>6</sub>'da FSH'da % 15 ve % 29

oranlarında azalma saptanmıştır. LH'da ise bu oranlar sırasıyla % 13 ve % 22 olmuştur. Schiff (65) 0.625 mg/gün OKE vererek yaptığı çalışmada birinci ayın sonunda FSH düzeyinde % 55 ve LH düzeyinde % 41 oranında azalma saptamıştır. Fakat sonraki aylarda değişme bildirmemiştir . Oysa biz çalışmamızda süre ile uyumlu giderek ilerleyen bir azalma tespit ettik. Çünkü E dozu ile Gn düzeyinde orantılı bir azalma tespit edildiğine göre (17,74), serum E konsantrasyonunun artmasına bağlı olarak süre ile de ilişkili Gn azalması olmalıdır. Zira Cortellaro ve arkadaşları (20) siklik 0.625 mg/gün OKE ve sekiz gün MPA ile FSH düzeyinde ikinci ayın sonunda % 10 ve dördüncü ayın sonunda % 17 oranında, ayrıca LH düzeyinde ikinci ayda % 19 ve dördüncü ayda % 28 oranında azalma saptamışlardır . Bu oranlar çalışmamızın sonuçlarına yakın oranlardır. Fakat biz her iki Gn'de tedavinin ikinci ayında istatistiki olarak anlamlı azalma saptarken, onlar dördüncü ayda anlamlı azalmalar bulmuşlardır. Bu durum, grup bireylerinin farklı özellikte olmalarından kaynaklanabilir diye düşünmekteyiz.

Gonadotropin baskılanması için gereken OKE'in en küçük dozu, FSH için 0.3 mg ve LH için 0.625 mg olarak bulunmuştur. OKE'lerin artan dozları Gn konsantrasyonunda ilerleyici bir azalma ile sonuçlanır (26). Aynı durum TE<sub>2</sub>'ler için de geçerlidir, artan dozlar ile Gn baskılanması artar (17,58,74). Fakat çalışılmış olan oral veya transdermal E preparatlarının hiçbirisi, herhangi bir dozda, FSH ve LH'u premenopozal seviyeye baskılayamaz (17,26,58). Bu yetersiz Gn baskılanması P ve inhibin gibi diğer overyan faktörlerin etkisini akla getirmektedir. Gn salınımı üzerine tam bir negatif feedback için bu iki madde de gereklidir (17,26,28,33,47). Bu durum her iki tedavi grubumuzda beş aylık tedavi sonunda operasyon öncesi Gn düzeylerinin çok üzeri değerlerde kalışımızı açıklayabilir.

Karaciğer protein sentezinin uyarılması E etkisine çok duyarlı olabilir. Belki de bu duyarlılık, oral E'lerin yüksek konsantrasyonlarının portal dolaşım yoluyla karaciğere

gelmesinden oluşabilir. OKE'lerin yalnızca 0.15 mg'lık bir dozu ile SHBG'de anlamlı bir yükselme gözlenilmiştir (26,28). OKE'lerin artan dozlarının etkisi SHBG, kortizol bağlayıcı globulin (KBG) ve tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) düzeylerinde suprafizyolojik yükselmelere neden olur (16,17,28). Yani 0.625 mg/gün ve 1.25 mg/gün OKE dozlarında karaciğere bağlı olmayan fonksiyonlar üzerine etki fizyolojik düzeyde iken, karaciğer üzerine olan etkiler suprafizyolojik veya farmakolojik düzeydedir. Ayrıca OKE'lerin, mikronize 17-beta östradiol ve östron sülfattan 2.5-3.5 kat daha fazla SHBG'e uyarıcı etkiye sahip oldukları bilinmektedir (53).

Transdermal östradioller sayesinde OKE'ler ile görülen, artan karaciğer protein sentezinden kaçınılmış olur (30,47). TE<sub>2</sub>'ün 50 ve 100 µg/gün dozlarında karaciğer proteinlerinde çok az yükselme görülür, buna karşılık OKE'in 0.625 mg/gün ve 1.25 mg/gün dozlarında etkisi daha fazladır (47). Chetkowski ve arkadaşları (17) 25, 50, 100 ve 200 µg/gün TE<sub>2</sub> ile yaptıkları bir ay süren çalışmalarında SHBG, KBG, TBG ve renin substrat (RS) düzeylerinde, premenopozal düzeylerden anlamlı bir artış bulamazlarken, 0.625 mg/gün ve 1.25 mg/gün OKE ile bu dört karaciğer proteininde doz ile artan anlamlı değişiklikler saptamışlardır . Padwick ve arkadaşları (54) 50 µg/gün TE<sub>2</sub>'ü peri ve postmenopozal 12 hastaya üç ay süre ile vermişler ve plazma RS ve renin aktivitesinde tedavi sonunda herhangi bir değişiklik tespit etmemişlerdir . Laufer ve arkadaşları (36) üç hafta sonunda karaciğer enzimlerinde herhangi bir değişiklik saptamazlarken , Haas ve arkadaşları da (27) 50 µg/gün TE<sub>2</sub> ile RS aktivitesi veya aldosteron seviyesinde anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır . Mevcut çalışmalar ile elde edilen sonuç, TE<sub>2</sub> uygulanmasında en az üç ay süre ile,OKE ile görülen karaciğer protein sentezi üzerine olan etkiden kaçınıldığıdır (47).

Çalışmamızda araştırmacıların sonuçlarına benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kontrol grubumuzda SHBG konsantrasyonunda anlamlı bir değişiklik elde edemezken, OKE grubumuzda A<sub>1</sub>'e göre A<sub>3</sub> ve A<sub>6</sub>'da SHBG ortalama düzeylerinde anlamlı artışlar

tespit ettik ( $p<0.01$ )(Tablo XX). Artış oranları  $A_1$ 'e göre  $A_3$  ve  $A_6$ 'da sırasıyla % 56 ve % 70 dolaylarında olmuştur. Fakat  $TE_2$  grubumuzda  $A_1$ 'e göre  $A_3$ 'de anlamlı bir artış yokken ( $p>0.05$ ),  $A_6$ 'da hafif anlamlı bir artış oluşmuştur ( $p<0.05$ ). Literatürde 50  $\mu\text{g/gün}$   $TE_2$  ile beş aylık tedavi sonucunda ilk bildirilen SHBG artışı çalışmamızda elde edilmiştir. Absorbe olan  $TE_2$ 'ün biriken metabolitlerinin beş aylık tedavi sonucunda karaciğere olan etkisi sonucunda bu artışın oluşmuş olabileceği kanısındayız.

Serum SHBG düzeyi bakımından  $A_3$  ve  $A_6$ 'da  $TE_2$  ve OKE gruplarını anlamlı düzeyde farklı bulduk ( $p<0.05$ )(Tablo XIX). Bu sonuç da diğer çalışmaların sonuçlarına benzerdir (17, 27,47,54).

Menopoz ile birlikte serum TK düzeyi artmaktadır. Bilateral ooforektomi ile bazı araştırmacılar bu artışı 1.5-2 aydan itibaren anlamlı düzeyde artmış bulurken (23,56), bazı araştırmacılar ise artışı anlamlı bulmamışlardır (49,59). Biz ise çalışmamızda, kontrol grubumuzda  $A_3$ 'den itibaren anlamlı düzeyde TK düzeyinde artış saptadık ( $p<0.05$ )(Tablo XXII). Bu artış giderek yükselmektedir. TK düzey artışını,  $E_2$ 'ün ani azalışı nedeniyle,  $E_2$ 'ün kolesterol metabolizmasını düzenleyen etkisinin azalması şeklinde açıklayabiliriz. Ayrıca serum TK düzeyindeki artışın nedeni, DDL-K düzeyindeki artış olabilir.

Chetkowski ve arkadaşları (17) bir aylık tedavi sonunda TK düzeyini, 25, 50, 100 ve 200  $\mu\text{g/gün}$   $TE_2$  dozlarında etkilenmemiş bulurken, OKE'lerde 0.625 mg/gün dozunda da etki saptamadılar. Fakat 1.25 mg/gün OKE dozunda anlamlı azalma saptadılar .

Sherwin ve arkadaşları (67) ise bir yıllık 0.625 mg/gün OKE+plasebo ile TK düzeyindeki artışı anlamlı düzeyde bulmamışlardır .

0.625 mg/gün ve 1.25 mg/gün OKE'in uzun vadede lipidler üzerine etkileri çok farklı olmadığı için, üç aylık tedavi sonucunda serum TK düzeyini % 5 civarında azalt-



tıkları kabul edilebilir (41).

Fugere ve arkadaşları (24) üçer aylık dönüşümlü olarak yaptıkları çalışmalarında serum TK düzeyindeki azalmayı, OKE grubunda, 50 µg/gün TE<sub>2</sub> grubundan daha fazla bulmuşlardır . Fakat gruplara 14 gün için 10'ar mg MPA ilave etmişlerdir. Cortellaro ve arkadaşları (20) sekiz gün 10'ar mg MPA ilave ederek yaptıkları çalışmalarında OKE grubunda olduğu gibi, TE<sub>2</sub> 50 µg/gün grubunda da dördüncü ayın sonunda bazale göre anlamlı azalma saptamışlardır .

Walsh ve arkadaşları (85) üç ayın sonunda 0.625 mg/gün OKE grubunda % 4 ve 1.25 mg/gün OKE grubunda % 6 azalma bulmuşlardır. Crook ve arkadaşları (21) siklik norgestrel 0.15 mg/gün ilave ederek 0.625 mg/gün OKE ile yaptıkları çalışmalarında ise üçüncü ayın sonunda anlamlı azalma bildirmişlerdir. TE<sub>2</sub> gruplarında da aynı azalmayı rapor etmişlerdir. Sonnendecker ve arkadaşları (69) 0.625 mg/gün OKE ile altı ayın sonunda aynı anlamlı azalmayı göstermişlerdir .

Transdermal grupta ise yukarıdaki araştırmacılara ek olarak, altı ayda Stanczyk ve arkadaşları (72) gibi Pang ve arkadaşları da (55) TK düzeyinde anlamlı değişiklik bulamazlarken, Mattson ve arkadaşları (45) 50 µg/gün TE<sub>2</sub> alan grupta dört ayın sonunda % 4.9 oranında, 100 µg/gün TE<sub>2</sub> alan grupta ise % 6.8 oranında, istatistiki olarak anlamlı azalma saptadılar .

Biz ise çalışmamızda OKE grubumuzda daha fazla olmak üzere iki tedavi grubumuzda da istatistiki olarak anlamlı düzeyde azalma saptadık (p<0.05)(Tablo XXII). A<sub>6</sub>'da OKE grubumuzda % 6 ve TE<sub>2</sub> grubumuzda % 4 oranında serum TK düzeyinde azalma tespit ettik. Bu sonuçlar yukarıda belirttiğimiz çalışmaların sonuçlarına yakındır (20,21,24,45,69,85).

Çalışmamızda kontrol grubunda serum TG düzeyinde altı ay süresince anlamlı değişme saptamamış olmamız literatüre benzerdir (23,56). Menopozda TG değişimi ile ilgili tartışmalı raporlar da mevcuttur (49,59). Fakat kabul edilen, altı ay gibi kısa

sayılabilecek dönemde serum TG düzeyinin anlamlı değişmeyeceğidir (23,56). Uzun dönemde değişim olabilir.

Oral konjuge östrojen grubumuzda istatistiki olarak anlamsız olmasına rağmen % 12 oranında serum TG düzeyinde artış saptadık. Oral E tedavisi ile % 14 düzeyinde artış bildirilmiştir (41).

Sonnendecker ve arkadaşları (69) altı siklus sonunda 0.625 mg/gün OKE ile serum TG düzeyindeki artışı anlamlı bulmamışlarken, Sherwin ve arkadaşları (67) 12 ayın sonunda 0.625 mg/gün OKE+plasebo gruplarında anlamlı bir artış saptadılar. Walsh ve arkadaşları ise (85) üç ay için iki değişik dozda OKE alan iki gruptan 0.625 mg/gün OKEE grubunda üç ayın sonunda % 24 oranında ve 1.25 mg/gün OKE grubunda % 38 oranında anlamlı artış saptadılar. 1.25 mg/gün OKE grubundaki artışı ise daha anlamlı düzeyde bulmuşlardır.

Transdermal östradiol grubumuzda tedavi süresince anlamlı olmayan değişimi Stanczyk ve arkadaşları (72), Pang ve arkadaşları (55) ile uyumlu ve Mattson ve arkadaşları (45) ile farklı bulduk.

Transdermal östradiol 50 µg/gün ile 0.625 mg/gün OKE tedavi gruplarını karşılaştırmalı çalışmalarında, üçüncü ayın sonunda Fugere ve arkadaşları (24), dördüncü ayın sonunda Cortellaro ve arkadaşları (20) her iki grupta da anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır. Bizim sonuçlarımız her iki çalışma grubu ile de benzerdir. Crook ve arkadaşları ise (21) üç ayın sonunda oral gruptaki artışı anlamlı bulmuşlardır. Oluşan anlam düzeyindeki bazı farklılıklar yaş grupları ve çalışma gruplarımızın farklı olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışma süresi ile değişmek üzere zamanla bilhassa OKE ile artışlar ortaya çıkabilmektedir. Bilhassa bu uzun süreli tedavi de göze çarpmaktadır. Chetkowski ve arkadaşları (17) bir aylık tedavi sonunda 25, 50, 100 ve 200 µg/gün TE<sub>2</sub> gruplarında olduğu gibi 0.625 mg/gün ve 1.25 mg/gün OKE gruplarında da değişim saptamamışlardır.

Uzun süredeki serum TG düzeyi artışı KVH için başlı başına bir risk oluşturmaktadır. Bu da oral tedavinin zararlı etkisi olarak ortaya çıkmaktadır.

Kontrol grubumuzda YDL-K düzeyinde % 6 oranında artma olmasına rağmen, istatistiki olarak anlamsız olması, değişik zaman süreçlerini kapsayan Montgomery ve arkadaşları (49) ve Farish ve arkadaşlarının (23) çalışmaları ile benzerdir. Ayrıca her iki araştırmacı çalışmalarında YDL<sub>2</sub> ve YDL<sub>3</sub> düzeylerinde de anlamlı bir değişme saptamamışlardır. YDL-K'ün esas koruyucu etkisinin YDL<sub>2</sub> ile oluştuğu bilinmektedir. Montgomery'nin çalışmasında (49) YDL için apolipoprotein belirleyicisi olan apolipoprotein-AI ve AII düzeyleri de anlamlı şekilde değişmemiştir . Fakat bu araştırmacı grubunun çalışmaları altı haftalık süreyi içerdiği için, bu süreden sonra bu belirleyicilerin değişmesi beklenebilir.

Oral konjere östrojen grubumuzda A<sub>1</sub>'e göre A<sub>6</sub>'da bulduğumuz % 10.4 oranında artış, Lobo'nun (41) OKE'ler için 3 aylık tedavi ile bildirdiği % 12-13 oranındaki artışa yakın değerlerdedir. Lobo esas artışın YDL<sub>2</sub>'de olduğunu, YDL<sub>3</sub> alt grubunda ise daha az artış olduğunu bildirmiştir. Apolipoprotein-AI düzeyindeki artış yüzdesini ortalama yüzdeden fazla olarak rapor etmiştir. Çünkü oral E'ler YDL-K'ü yıkan hepatik endotelial lipazı indirmek için YDL-K ve özellikle de YDL<sub>2</sub>'yi artırırlar (41). Lobo YDL-K üzerine etkinin nonoral yollar ile de görülebileceğini, fakat daha uzun tedavi süresi gerektireceğini belirtmektedir.

Chetkowski ve arkadaşları (17) bir aylık tedavi ile 25, 50, 100 ve 200 µg/gün TE<sub>2</sub> gruplarında ve 0.625 mg/gün OKE grubunda premenopozal döneme göre anlamlı değişme saptamazlarken, 1.25 mg/gün OKE grubunda istatistiki olarak YDL-K düzeyinde anlamlı artış saptamışlardır. Yani artış doza da bağlıdır.

Sherwin (67), Walsh (85) yalnızca 0.625 mg/gün OKE ile YDL-K düzeyinde sırasıyla 12 ay ve üç ayda anlamlı artış saptamışlardır. Walsh (85) üç ayın sonunda YDL-

K düzeyindeki artışı % 16, YDL<sub>2</sub> düzeyindeki artışı % 50 ve YDL<sub>3</sub> düzeyindeki artışı % 6 olarak saptarken, 1.25 mg/gün OKE ile ise YDL-K ve YDL<sub>2</sub> artışını bir miktar daha fazla rapor etmiştir. Crook ve grubu ise (21) üç ayın sonunda 0.625 mg/gün OKE ile anlamlı artış tespit etmişlerdir.

Transdermal östradiol grubunda bizim bulduğumuz gibi anlamlı bir artış olmamasını üç ayın sonunda Crook ve arkadaşları (21), Fugere ve arkadaşları (24), dört ayın sonunda Mattson ve arkadaşları (45), Cortellaro ve arkadaşları (20) ve 24 ayın sonunda 100 µg/gün TE<sub>2</sub> ile Pang ve arkadaşları (55) çalışmalarında göstermişlerdir.

Stanczyk ve arkadaşları (72) ise altı aylık tedavi sonucu YDL-K düzeyinde anlamlı artış bildirmişlerdir. Bizim bu gruptan farklılığımızın, tedavi süremizin bir ay daha kısa olmasıyla ve bu grubun hastalarının daha yaşlı olmalarıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü bizim çalışma gruplarımız yeni menopoza giren bireylerden oluşmaktadır.

Sonuç olarak TE<sub>2</sub>'ü uzun süre kullanmakla, OKE kullanarak elde edilen faydalı YDL-K değişikliklerine ulaşılabilir.

Farish ve arkadaşları (23) ve Pansini ve grubu (56) bilateral ooforektomiden sonra sırasıyla 18 ay süresince ve üç ay süresince serum ÇDDL-K düzeyinde anlamlı değişme saptamamışlardır. Biz de kontrol grubumuzda altı ay süresince anlamlı bir değişme saptamadık.

Östrojenler her zaman olmamakla birlikte direkt karaciğere etkiyle ÇDDL-K düzeyini arttırmaları (41). ÇDDL-ADL-DDL sisteminin ateroskleroza desteklediği bilinmektedir (43). Dolayısıyla ÇDDL-K düzeyini arttırmayan veya en az arttıran E preparat ve verilim yolları tercih edilir. Biz çalışmamızda her iki tedavi grubunda da beş aylık çalışma süresince anlamlı bir değişme saptamadık. Fakat OKE grubumuzda A<sub>1</sub>'e göre A<sub>6</sub>'da % 14.7 oranında artış tespit ettik. Bu artış oranı Lobo'nun bildirdiği (41) üç ayın sonundaki % 13 oranındaki artış oranına yakındır.

Bizim sonucumuz gibi Crook (21) devamlı 0.625 mg/gün OKE ile üçüncü ayın sonunda, Sonnendecker (69) altı siklusun sonunda ve Walsh (85) üç ayın sonunda anlamlı bir serum ÇDDL-K düzey değişikliği saptamadılar. Fakat Walsh (85) 1.25 mg/gün OKE ile üç ayın sonunda % 30 oranında bir artış ve anlamlılık bildirirken, Chetkowski (17) her iki dozdaki OKE ile birinci ayın sonunda anlamlı değişim saptamamıştır.

Chetkowski ve grubu (17) 25, 50, 100 ve 200  $\mu\text{g/gün TE}_2$  ile birinci ayın sonunda, Crook ve grubu (21) 50  $\mu\text{g/gün TE}_2$  ile üçüncü ayın sonunda ve Pank ve grubu (55) ise 100  $\mu\text{g/gün TE}_2$  ile altıncı aydan 23'üncü aya kadar ÇDDL-K düzeyinde herhangi anlamlı bir değişme tespit etmemişlerdir. Bu araştırmacıların sonuçları bizim sonuçlarımıza yakındır.

Yani  $\text{TE}_2$  ile ÇDDL-K düzeyi iki yıl gibi uzun sürede bile etkilenmezken, OKE ile daha kısa sürede anlamlı artış oluşabilir ve bu da aterojenik kabul edilmektedir.

Pansini ve arkadaşları (56) ile Montgomery ve arkadaşları (49) bilateral ooforektomiden üç ay sonra serum DDL-K artışını anlamlı düzeyde bulmazlarken, Farish ve arkadaşları (23) ise altı haftada bu artışı anlamlı düzeyde bulmuşlardır. Bu artış operasyon öncesine göre altıncı ayda da devam etmiştir. Bizim kontrol grubumuzda ise  $A_6$ 'da,  $A_0$ 'a göre anlamlı artış oluşturmuştur ( $p < 0.05$ ). DDL reseptörleri yaşlanma ile azalır, E eksikliğinde azalma daha fazla olur ve dolaşımında DDL-K düzeyi artar (41). Menopozda ve EYKT'nde serum apolipoprotein B düzeyinin de DDL-K düzeyi ile orantılı değişmesi beklenmektedir (41,49,56).

Oral konjuge östrojenlerin 0.625 mg/gün dozunun üç ayın sonunda DDL-K düzeyini % 11 oranında azalttığı kabul edilmektedir (41). OKE çalışma grubumuzda da tedavinin ikinci ayı sonunda % 8-9 oranında, beşinci ayı sonunda % 16 oranında serum DDL-K düzey azalışı olmuştur. Bu sonuç Lobo'nun(41) bildirdiği değerlere yakındır.

Bizim sonuçlarımız gibi 0.625 mg/gün OKE ile DDL-K konsantrasyonunda azal-

mayı, Fugere ve arkadaşları (24), Walsh ve arkadaşları (85) ile Crook ve arkadaşları (21) üçüncü ayın sonunda; Cortellaro ve arkadaşları (20) dördüncü ayın sonunda ve Sonnendecker ve arkadaşları (69) altıncı ayın sonunda anlamlı düzeyde ifade etmişlerdir. Hatta Chetkowski ve arkadaşları (17) 1.25 mg/gün OKE ile DDL-K düzeyindeki azalmayı birinci ayın sonunda anlamlı bulurlarken, dozun önemini vurgulamışlardır. Walsh ve arkadaşları (85) üçüncü ayın sonunda serum DDL-K düzeyi azalmasını 0.625 mg/gün OKE grubunda % 15 ve 1.25 mg/gün OKE grubunda ise % 19 oranında rapor etmişlerdir.

Transdermal östradiol grubunda tedavinin beşinci ayı sonunda bizim bulduğumuz gibi Crook ve arkadaşları (21) ile Fugere ve arkadaşları (24) üçüncü ayın sonunda, Cortellaro ve arkadaşları (20) ile Mattson ve arkadaşları (45) dördüncü ayın sonunda serum DDL-K düzeyinde anlamlı azalma saptamışlardır. Ayrıca Fugere ve arkadaşları (24) OKE grubunda TE<sub>2</sub> grubuna göre daha fazla azalma tespit etmişlerdir. Bizim sonuçlarımız da bu sonuçlara yakındır. Fakat biz iki tedavi grubu arasında istatistiki olarak farklılık tespit etmedik. Mattson ve arkadaşları (45) 50 µg/gün TE<sub>2</sub> +14 gün 5 mg/gün MPA ilavesi ile dördüncü ayın sonunda % 4.9 oranında ve 100 µg/gün TE<sub>2</sub> + aynı süre ve dozda MPA ile % 6.8 oranında serum DDL-K düzeyinde anlamlı azalma saptamışlardır. Biz de TE<sub>2</sub> grubumuzda tedavinin beşinci ayında % 7 oranında anlamlı azalma tespit ettik. Bu sonuç Mattson ve arkadaşlarının (45) sonucu ile benzerdir. TE<sub>2</sub> grubumuzun ikinci ayında anlamlı bir değişme bulamamış olmamızı ise Chetkowski ve arkadaşlarının (17) 200 µg/gün gibi daha yüksek dozda TE<sub>2</sub> ile bile anlamlı değişme bulamaması doğrulamaktadır.

Serum DDL-K azalması kriter alındığında, her iki tedavi yolu da tercih edilebilir diye düşünmekteyiz. Çünkü DDL-K azalması ateroskleroza ve KVH'ları önlemek için istenen sonuçtur. Bunu da, Lobo'ya göre (41) E'ler muhtemelen DDL reseptörlerini uyararak yaparlar. Ayrıca DDL-K katabolizmasını E'ler artırırlar . Walsh'a göre (83)

ise E'ler DDL'in oksidasyonunu önlerler .

Serum DDL-K/YDL-K oranı aterojenik indeks kabul edilmektedir (69).

Menopozda DDL-K/YDL-K oranının artması veya YDL-K/DDDL-K oranının azalması tanım gereği beklenir. Kontrol grubumuzda da DDL-K/YDL-K oranı 2.33'den 2.71'e artmıştır. Hatta A<sub>6</sub>'daki artış anlamlı bulunmuştur (p<0.05)(Tablo XXXII).

Östrojen tedavisi ile bu oranın tersine dönmesi beklenir. Fakat hangi E tipi ve yolu bu oranı daha tersine döndürürse daha etkili, yani antiaterojenik etkili kabul edilir. Çalışmamızda her iki tedavi grubumuzda da tedavinin beşinci ayındaki oran azalışını anlamlı bulurken (p<0.05), iki tedavi grubu arasında fark bulamadık (p>0.05). Chetkowski ve grubu (17) TE<sub>2</sub> grupları ve 0.625 mg/gün OKE ile birinci ayın sonunda bu oranda anlamlı farklılık bulamazlarken, 1.25 mg/gün OKE ile anlamlı farklılık bulmuşlardır. Sonnendecker ve arkadaşları (69) altı siklus sonunda ve Sherwin ve arkadaşları ise (67) bir yılın sonunda 0.625 mg/gün OKE ile anlamlı olarak DDL-K/YDL-K oranında artış saptamışlardır. Bu OKE sonuçları bizim sonuçlarımıza yakındır. Fakat TE<sub>2</sub> grubumuzda tedavinin beşinci ayında bulduğumuz anlamlı sonucu, literatürde bu oranı değerlendiren başka bir yayın olmadığı için karşılaştıramadık. Fakat TE<sub>2</sub>'ün beş aylık tedavisi ile serum DDL-K düzeyimiz anlamlı azaldığı ve YDL-K düzeyi anlamlı değişmediği için yukarıdaki sonucu normal beklenen sonuç olarak kabul ediyoruz.

Serum TK/YDL-K oranı menopozda ve E tedavisi ile değişen önemli oranlardır. Kontrol grubumuzda TK/YDL-K oranımız altıncı ayda anlamlı şekilde artmıştır. Bu oranın 4.5 üzerinde olması halinde risk yüksek kabul edilmektedir (15). Altıncı ayda dahi oranımız bu değer altında kalmıştır.

Östrojen tedavisi ile TK/YDL-K oranı azalmaktadır. Her iki tedavi şekli ile bu oranda tedavilerin beşinci ayında bulduğumuz anlamlı azalma sonucunu, Sonnendecker ve arkadaşlarının (69) siklik 0.625 mg OKE + plasebo grubunda altı siklus sonun-

da buldukları anlamlı sonuç ve Stanczyk ve arkadaşlarının (72) 100  $\mu\text{g}/\text{g}\ddot{u}\text{n}$  TE<sub>2</sub> grubunda altı ay sonunda buldukları anlamlı azalma sonuçlarına yakın bulduk. TK/YDL-K oranının azalması riskin azalması anlamını taşımaktadır.

Oral konjuge östrojen ve TE<sub>2</sub> gruplarının her ikisinde karşılaştırmalı olarak DDL-K/YDL-K ve TK/YDL-K oranlarının tek tek ele alınması bakımından çalışmamız literatürdeki ilk çalışmadır. Bu oranlara etki bakımından iki tedavi grubumuz arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

İki tedavi grubu arasında karşılaştırma yapabilmek için ooforektomiden bir ay sonra tedavilere başladık. Ooforektomiden sonra E tedavisine başlamak için geçmesi gereken süre önemlidir. Oral E preparatları operasyon sonrası oral alım olmadığı için ve depo E preparatları tromboembolik olayların gelişmesi gibi dezavantajları olduğu için operasyon sonrası hemen alıma uygun değildirler. Kamel ve arkadaşları (33) ooforektomi sonrası hemen uyguladıkları 200  $\mu\text{g}/\text{g}\ddot{u}\text{n}$  gibi kısmen yüksek TE<sub>2</sub> dozlarında bile, hiçbir bu doza bağımlı morbidite artışı gözlemlememişlerdir . Bunun için, TE<sub>2</sub>'ler operasyon sonrası hemen uygulanım için uygun preparatlar olarak kabul edilebilirler kanısındayız.



## SONUÇ

1. Kontrol grubumuzda subjektif olarak A<sub>1</sub>'de % 33.3 kişide oluşan sıcak basması A<sub>6</sub>'da artarak % 46.6'ya çıktı. Aynı zamanda bu kişilerde gün başına düşen sıcak basması sayısı da arttı. Bu grupta FSH daha fazla olmak üzere serum ortalama FSH ve LH düzeyi devamlı olarak artarken, serum E<sub>2</sub> düzeyinde ise sürekli azalma görüldü. Altı ay süresince serum ortalama SHBG, TG, YDL-K, ÇDDL-K düzeyinde anlamlı değişme olmazken, serum TK, DDL-K düzeyi ile DDL-K/YDL-K oranı ve TK/YDL-K oranı anlamlı şekilde arttı. Yani tipik menopoz tablosu oluştu ve aterojeniteye gidiş başladı.

2. Elli µg/gün TE<sub>2</sub> tedavi grubumuzda sıcak basması oranı kişi sayısı ve gün başına ortalama sayı bakımından anlamlı şekilde azaldı. Serum ortalama E<sub>2</sub> düzeyi premenopozal döneme yakın şekilde artarken, serum ortalama FSH ve LH düzeyleri azalmakla birlikte premenopozal değerlerin çok üzerinde kaldı. Serum SHBG düzeyinde

ise A<sub>6</sub>'da A<sub>1</sub>'e göre hafif anlamlı bir artış oldu. A<sub>1</sub>'e göre A<sub>6</sub> sonunda serum ortalama TG, ÇDDL-K ve YDL-K düzeyinde anlamlı değişme olmazken, serum ortalama TK, DDL-K düzeyi ve DDL-K/YDL-K oranı ile TK/YDL-K oranı anlamlı şekilde azaldı.

3. 0.625 mg/gün OKE tedavi grubumuzda sıcak basması oranı kişi sayısı ve gün başına ortalama sayı bakımından anlamlı şekilde azaldı. Serum ortalama E<sub>2</sub> düzeyi A<sub>1</sub>'e göre A<sub>6</sub>'ya kadar anlamlı şekilde artarken, premenopozal değerlerin çok altında kaldı. Serum ortalama FSH ve LH düzeyleri ise A<sub>1</sub>'e göre azalmasına rağmen, premenopozal düzeyin çok üzerinde kaldı. Serum ortalama SHBG düzeyindeki artış tedavi başlangıcından itibaren çok anlamlıydı. A<sub>1</sub>'e göre A<sub>6</sub> da serum ortalama TG ve ÇDDL-K düzeyinde anlamlı değişme olmazken, YDL-K düzeyi anlamlı şekilde arttı ve TK, DDL-K düzeyleri ile DDL-K/YDL-K oranı ve TK/YDL-K oranı anlamlı şekilde azaldı.

4. Kontrol grubu ile her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında, sıcak basması oluşan kişi sayısı oranı ve gün başına düşen ortalama sayı anlamlı şekilde daha az oluştu. Kontrol grubunda serum ortalama FSH ve LH düzeyleri oldukça yüksek, serum ortalama E<sub>2</sub> düzeyi ise iki tedavi grubundan oldukça düşük bulundu. Serum ortalama SHBG düzeyi bakımından TE<sub>2</sub> ile fark yokken, OKE grubunda oldukça yüksek saptandı.

Kontrol grubuna göre serum TK düzeyi OKE grubunda daha fazla olmak üzere her iki tedavi grubunda da anlamlı oranda düşük bulunurken, serum ortalama DDL-K düzeyi, DDL-K/YDL-K ve TK/YDL-K oranları her iki tedavi grubunda da aynı oranda düşük saptandı. Serum ortalama YDL-K, ÇDDL-K ve TG düzeyleri ise kontrol grubu ile anlamlı seviyede farklı tespit edilmedi.

5. İki tedavi şekli karşılaştırıldığında sıcak basması oluşan kişi sayısı ve gün başına düşen ortalama değere etkileri ile serum ortalama FSH ve LH düzeyine antigo-

nadotropik etkileri eşit bulundu. Serum ortalama  $E_2$  düzeyini  $TE_2$  grubunun daha anlamlı arttırdığı, serum ortalama SHBG düzeyini ise OKE grubunun daha anlamlı arttırdığı bulundu. Serum ortalama TK, TG, YDL-K, ÇDDL-K, DDL-K düzeyine ve DDL-K/YDL-K oranı ile TK/YDL-K oranına farklı etkileri saptanmadı.

6. Cerrahi menopoz oluşturulan ve kesin kontrendikasyon olmayan her hastaya, etkilenen bu parametreleri olumlu yönde düzelttiği için E tedavisi önerilebilir diye düşünmekteyiz. Bu bilhassa, OKE'den farklı olarak serum ortalama SHBG düzeyini daha az etkilediği, serum ortalama  $E_2$  düzeyini daha fazla arttırdığı için  $TE_2$  olabilir kanısındayız.



## ÖZET

Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoooforektomi yapılarak cerrahi menopoz oluşturulan hastalar, kontrol grubunda 15 hasta, 50 µg/gün Transdermal Estradiol (TE<sub>2</sub>) grubunda 18 hasta ve 0.625 mg/gün Oral Konjuge Equine Estrojen (OKE) grubunda 18 hasta olmak üzere randomize olarak üç gruba ayrıldılar. Tedavi gruplarında birinci ayın sonunda tedavilere başlandı.

Her üç grubun hastalarından operasyon öncesi, birinci, üçüncü ve altıncı ayların sonunda endokrinolojik, lipid-lipoprotein incelemeleri için kan alındı ve sıcak basması sorgulaması önceden planlandığı gibi yapıldı.

Kontrol grubunda anlamlı şekilde artan sıcak basmasını iki tedavi grubu birbirinden farksız şekilde baskıladı. Kontrol grubunda anlamlı şekilde artan serum ortalama follikülü stimüle edici hormon ve luteinize edici hormon düzeyini her iki tedavi şekli de anlamlı şekilde baskılamalarına rağmen, bu gonadotropin (Gn) seviyeleri premenopozal düzeylerin çok üzerinde kaldı. Kontrol grubunda çok fazla azalan serum estradiol

(E<sub>2</sub>) düzeyini TE<sub>2</sub> grubu, OKE grubuna göre daha anlamlı düzeyde arttırdı. Serum ortalama seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyini OKE grubu TE<sub>2</sub> grubundan daha anlamlı şekilde ( $p<0.05$ ) arttırdı.

Kontrol grubunda çalışma süresince serum ortalama trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (YDL-K), çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol düzeyinde anlamlı değişme olmazken ( $p>0.05$ ), total kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (DDL-K) düzeyi ve aterojenik indeksler olan DDL-K/YDL-K ile TK/YDL-K oranları anlamlı şekilde ( $p<0.05$ ) arttı. Her iki tedavi şekli bu son dört parametreyi birbirinden farksız olarak ters döndürdü ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak sıcak basması, Gn'ler, serum lipid-lipoproteinleri üzerine etkilerinin aynı olması, serum E<sub>2</sub> düzeyini daha fazla arttırması ve SHBG düzeyini daha az etkilemesi dolayısıyla OKE'den ziyade TE<sub>2</sub> ile, cerrahi menopoza giren ve kontrendikasyonu olmayan her hastada E profilaksisini önerebiliriz diye düşünmekteyiz.

## SUMMARY

### **EFFECTS OF TRANSDERMAL ESTRADIOL AND ORAL CONJUGATED ESTROGEN ON HOT FLUSHES SERUM HORMONES AND LIPID-LIPOPROTEINS LEVELS IN PATIENS WITH SURGICAL MENOPAUSE**

The patients who have developed surgical menopause by total abdominal hysterectomy and bilateral salpingoophorectomy have been randomisely divided into three groups that a control group of 15 patients, a transdermal estradiol (TE<sub>2</sub>) group of 18 patients for 50 µg/day and an oral conjugated estrogen (OCE) group of 18 patients for 0.625 mg/day. Treatment was started in the first month for the treatment groups.

Before the operation, in the first, third and sixth months blood has been taken from the patients of these three groups to examine the endocrinologic and lipid-lipoprotein; and hot flush cross-examine has been done as it was planned previously.

Hot flush has significantly increased in the control groups. Two treatment groups have inhibited the hot flush indifferently from each other. Although each treatment

group has significantly inhibited serum average levels of follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) that have significantly increased in the control group, this gonadotropin (Gn) level has remained over the premenopausal values. The TE<sub>2</sub> group as compared to the OCE group has increased more meaningfully serum estradiol (E<sub>2</sub>) level which has decreased very much in the control group. The OCE group has increased the sex hormone binding globulin (SCBG) level much more significantly than the TE<sub>2</sub> group ( $p < 0.05$ ).

Even though there have not been significant changes in serum average triglyceride, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), very low density lipoprotein cholesterol levels in the control group during the study ( $p > 0.05$ ). Total cholesterol (C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and atherogenic indexes LDL-C/HDL-C, C/HDL-C rates have significantly increased ( $p < 0.05$ ). Both forms of treatment have reversed these last four parameters indifferently.

In conclusion, we think that estrogen prophylaxis with TE<sub>2</sub>, rather than OCE, may be suggested on each patient who is in surgical menopause if there is no contraindication. TE<sub>2</sub> is especially thought to be more effective than OCE, since it has had the same effect on hot flushes, Gn's, blood lipid-lipoproteins, and has increased the serum E<sub>2</sub> level much more, and has affected the SHBG level much less.

## KAYNAKLAR

1. ACOG Technical Bulletin Number 166-April 1992: Hormone replacement therapy. Int J Gynecol Obstet 41:194-202,1993.
2. Aksel S: Menopozda östrojen ve progestin tedavisi. Atasü T, Şahmay S (eds): Reprodüktif Endokrinoloji. Logos Yayıncılık, İstanbul 1990, ss 443-449.
3. Aksel S, Schomberg DW, Threy L, Hammond CB: Vasomotor symptoms, serum estrogens, and gonadotropin levels in surgical menopause. Am J Obstet Gynecol 126:165-169,1976.
4. American College of Physicians: Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. Ann Intern Med 117:1038-1041,1992.
5. Arısan K: Kadın Hastalıkları. Çeltüt Matbaacılık, İstanbul 1991, ss 117-138.
6. Babuna C: Menopoz Sendromu. Atasü T, Şahmay S (eds): Reprodüktif Endokrinoloji. Logos Yayıncılık, İstanbul 1990, ss 437-442.
7. Batıoğlu S, Songül S, Keleş G, Durmuş Z: Ortalama Menapoz Yaşı. Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi Kadın Doğum Dergisi 2:19-22,1990.
8. Belchetz P: Hormone deplacement treatment. BMJ 298:1467-1468,1989.
9. Bierman EL: Atherosclerosis and other forms of arteriosclerosis. In Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine. Mc Graw-Hill Inc., New York 1991, Vol 1, pp 992-1001.



10. Brown MS, Goldstein JL: The hyperlipoproteinemias and other disorders of lipid metabolism. In Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Inc., New York 1991, Vol 1, pp 1814-1825.
11. Burkman RT: Obesity, stress, and smoking. Their role as cardiovascular risk factors in women. *Am J Obstet Gynecol* 158:1592-1597,1988.
12. Bush TL: The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Ann NY Acad Sci* 592:263-271,1990.
13. Bush TL, Barret-Connor E, Cowan LD, et al: Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 75:1102-1109,1987.
14. Bush TL, Cowan LD, Barret-Connor E, et al: Estrogen use and all-cause mortality. *JAMA* 249:903-906,1983.
15. Castelli WP: Cardiovascular disease in women. *Am J Obstet Gynecol* 158:1553-1560,1988.
16. Cedars MI, Judd HL: Nonoral routes of estrogen administration. *Obstet Gynecol Clin North Am* 14:269-298,1987.
17. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, et al: Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 314:1615-1620,1986.
18. Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ: Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: Results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 168:1473-1480,1993.
19. Collins P, Rosano GMC, Jiang C, et al: Cardiovascular protection by oestrogen-a calcium antagonist effect? *Lancet* 341:1264-1265,1993.
20. Cortellaro M, Nencioni T, Boschetti C, et al: Cyclic hormonal replacement therapy after the menopause: Transdermal versus oral treatment. *Eur J Clin Pharmacol* 41:555-559,1991.
21. Crook D, Cust MP, Gangar KF, et al: Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: Effects on serum lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 166:950-955, 1992.
22. Ettinger B: Optimal use of postmenopausal hormone replacement. *Obstet Gynecol* 72 (Suppl): 31S-36S,1988.
23. Farish E, Fletcher CD, Hart DM, Smith ML: Effects of bilateral oophorectomy on lipoprotein metabolism. *Br J Obstet Gynecol* 97:78-82,1990.
24. Fugere P, Roederer G, Bissonnette F: A clinical and metabolic study comparing premarin and estraderm. *Ann NY Acad Sci* 592:422-423,1990.
25. Gambrell RD, Maier RC, Sanders BI: Decreased incidence of breast cancer in postmenopausal estrogen-progesteron users. *Obstet Gynecol* 62:435-443,1983.
26. Geola FL, Frumar AM, Tataryn IV, et al: Biological effects of various doses of conjugated equine estrogens in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 51:620-625,1980.
27. Haas S, Walsh B, Evans S, et al: The effect of transdermal estradiol on hormone and metabolic dynamics over a six-week period. *Obstet Gynecol* 71:671-676,1988.
28. Hammond CB, Maxson WS: Current status of estrogen therapy for the menopause. *Fertil Steril* 37:5-25,1982.

29. Jones KP: Estrogens and Progestins: What to use and how to use it. *Clin Obstet Gynecol* 35:871-883,1992.
30. Judd H: Efficacy of transdermal estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 156:1326-1331,1987.
31. Judd HL: Menopause and Postmenopause. In Pernoll ML (ed): *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. Appleton and Lange, California 1991, pp 1061-1083.
32. Judd H, Utian WH: Introduction: What we hope to learn. *Am J Obstet Gynecol* 156:1279-1280, 1987.
33. Kamel EM, Maurer SA, Hochler MG, et al: Gonadotropin dynamics in women receiving immediate or delayed transdermal estradiol after oophorectomy. *Obstet Gynecol* 78:98-102,1991.
34. Kronenberg F: Hot flashes: Epidemiology and physiology. *Ann NY Acad Sci* 592:52-86,1990.
35. La Rosa JC: Effect of estrogen replacement therapy on lipids. Implications for cardiovascular risk. *J Reprod Med* 30 (Suppl):811-813,1985.
36. Laufer LR, DeFazio JL, Lu JKH, et al: Estrogen replacement therapy by transdermal estradiol administration. *Am J Obstet Gynecol* 146:533-540,1983.
37. Livertz RW: Pharmacology and pharmacokinetics of estrogens. *Am J Obstet Gynecol* 156:1289-1293,1987.
38. Lipid Research Clinics Program: The Lipid research clinics coronary primary prevention trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 251:365-374,1984.
39. Lobo RA: Absorption and metabolic effect of different types of estrogens and progestogens. *Obstet Gynecol Clin North Am* 14:143-167,1987.
40. Lobo RA: Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 75 (Suppl):18S-25S,1990.
41. Lobo RA: Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 73:925-930,1991.
42. Lobo RA: Estrogen and cardiovascular disease. *Ann NY Acad Sci* 592:286-294,1990.
43. London SN, Hamond CB: The Climacteric. In Scott JR, DiSara PJ, Hammond CB, Spellacy WN (eds): *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. JB Lippincott Company, Philadelphia 1990,pp 853-874.
44. Martin KA, Freeman MW: Postmenopausal hormone replacement therapy. *N Engl J Med* 328: 1115-1117,1993.
45. Mattson LA, Samstoe G, Schoultz BV, et al: Transdermally administered oestradiol combined with oral medroxyprogesterone acetate: the effects on lipoprotein metabolism in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynecol* 100:450-453,1993.
46. Miller KL: Alternatives to estrogen for menopausal symptoms. *Clin Obstet Gynecol* 35:884-893, 1992.
47. Miller-Bass K, Adashi EY: Current status and future prospects of transdermal estrogen replacement therapy. *Fertil Steril* 53:961-974,1990.

48. Mishell DR: Estrogen replacement therapy: An overview. *Am J Obstet Gynecol* 161:1825-1827, 1989.
49. Montgomery JC, Crook D, Godsland IF, Studd JWW: Plasma lipid risk factors in oophorectomized women. *Br J Obstet Gynecol* 96:1236-1238,1989.
50. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, et al: Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 328:1069-1075,1993.
51. Nachtigall LE: Cardiovascular disease and hypertension in older women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 14:89-105,1987.
52. National Cholesterol Education Program Expert Panel: Report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 148:36-69,1988.
53. Notelovitz M: Estrogen replacement therapy: Indications, contraindications, and agent selection. *Am J Obstet Gynecol* 161:1832-1841,1989.
54. Padwick ML, Endacott J, Whitehead MI: Efficacy, acceptability and metabolic effects of transdermal estradiol in the management of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 152:1085-1091,1985.
55. Pang SC, Greendale GA, Cedars MI, et al: Long-term effects of transdermal estradiol with and without medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 59:76-82,1993.
56. Pansini F, Bergamini C, Bettocchi S, et al: Short-term effect of oophorectomy on lipoprotein metabolism. *Gynecol Obstet Invest* 18:134-139,1984.
57. Place VA, Powers M, Darley PE, et al: A double-blind comparative study of estraderm and premarin in the amelioration of postmenopausal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 152:1092-1099, 1985.
58. Powers MS, Schenkel L, Darley PE, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage forms of 17 $\beta$ -estradiol: Comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement. *Am J Obstet Gynecol* 152:1099-1106,1985.
59. Punnonen R, Rauramo L: Effect of bilateral oophorectomy and peroral estradiol valerate therapy on serum lipids. *Int J Gynaecol Obstet* 14:13-16,1976.
60. Ravnkar VA: Hormonal management of osteoporosis. *Clin Obstet Gynecol* 35:913-922,1992.
61. Ravnkar VA: Physiology and treatment of hot flushes. *Obstet Gynecol* 75 (Suppl):3S-7S,1990.
62. Rebar RW, Spitzer IB: The physiology and measurement of hot flushes. *Am J Obstet Gynecol* 156: 1284-1288,1987.
63. Rosenberg L,Hennekens CH,Rosner B,et al: Early menopause and the risk of myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 139:47-51,1981.
64. Sacks FM, Walsh BW: The effects of reproductive hormones on serum lipoproteins: Unresolved Issues in biology and clinical practice. *Ann NY Acad Sci* 592:272-285,1990.
65. Schiff I: The effects of conjugated estrogens on gonadotropins. *Fertil Steril* 33:333-334,1980.
66. Session DR, Kelly AC, Jewelewitz R: Current concepts in estrogen replacement therapy in the menopause. *Fertil Steril* 59:277-284,1993.

67. Sherwin BB, Gelfand MM: A prospective one-year study of estrogen and progestin in postmenopausal women: Effects of clinical symptoms and lipoprotein lipids. *Obstet Gynecol* 73:759-766, 1989.
68. Sherwin BB, Gelfand MM: Effects of parenteral administration of estrogen and androgen on plasma hormone levels and hot flushes in the surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol* 148:552-557, 1984.
69. Sonnendecker EWW, Polakow ES, Benade AJS, Simschowitz E: Serum lipoprotein effect of conjugated estrogen and a sequential conjugated estrogen-medrogestone regimen in hysterectomized postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 160:1128-1134, 1989.
70. Speroff L, Glass RH, Kase NG: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Williams and Wilkins, Baltimore 1989, pp 121-163.
71. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC: Menopause and heart disease, a review. *Ann NY Acad Sci* 592:193-203, 1990.
72. Stanczyk FZ, Shoupe D, Nunez V, et al: A randomized comparison of nonoral estradiol delivery in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 159:1540-1546, 1988.
73. Stein EA: Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. In Tietz NW (ed): *Textbook of Clinical Chemistry*. WB Saunders Company, Philadelphia 1986, pp 829-900.
74. Steingold KA, Laufer L, Chetkowski RJ, et al: Treatment of hot flashes with transdermal estradiol administration. *J Clin Endocrinol Metab* 61:627-632, 1985.
75. Stout RW: Insulin and atheroma-an update. *Lancet* 1:1077-1079, 1987.
76. Stumpf PG: Pharmacokinetics of estrogen. *Obstet Gynecol* 75 (Suppl):9S-14S, 1990.
77. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V: *Biyoistatistik*. Hatipoğlu Yayınevi, Ankara 1989, ss 11-94.
78. Teran A-Z, Greenblatt RB, Chaddha JS: Changes in lipoproteins with various sex steroids. *Obstet Gynecol Clin North Am* 14:107-119, 1987.
79. Utian WH: Biosynthesis and physiologic effects of estrogen and pathophysiologic effects of estrogen deficiency: A review. *Am J Obstet Gynecol* 161:1828-1831, 1989.
80. Utian WH: Overview on menopause. *Am J Obstet Gynecol* 156:1280-1283, 1987.
81. Utian WH: Transdermal oestradiol. *Drugs* 36:383-386, 1988.
82. Voda AM: Menopause: A normal view. *Clin Obstet Gynecol* 35:923-933, 1992.
83. Walsh BW: Estrogen replacement and heart disease. *Clin Obstet Gynecol* 35:894-900, 1992.
84. Walsh B, Schiff I: Vasomotor flushes. *Ann NY Acad Sci* 592:346-356, 1990.
85. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al: Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 325:1196-1204, 1991.
86. Weinstein L: Hormonal therapy in the patient with surgical menopause. *Obstet Gynecol* 75 (Suppl):47S-50S, 1990.
87. Wentz AC: Management of the menopause. In Jones III HW, Wentz AC, Burnett LS (eds): *Novak's Textbook of Gynecology*. Williams and Wilkins, Baltimore 1988, pp 397-442.

88. Whitehead MI, Fraser D: Controversies concerning the safety of estrogen replacement therapy. Am J Obstet Gynecol 156:1313-1322,1987.
89. Whittaker PG, Morgan MRA, Dean PDG: Serum equilin oestrone, and oestradiol levels in postmenopausal women receiving conjugated equine oestrogens (Premarin). Lancet 1:14-16,1980.
90. Yıldırım M: Puberte ve menopoz. Yıldırım M (ed): Klinik Jinekoloji. Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara 1992, ss 54-61.
91. Young RL, Kuma NS, Goldzieher JW: Management of menopause when estrogen cannot be used. Drugs 40:220-230,1990.



EK: B2

Jüri Başkanı

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

Prof.Dr.Yücel ARITAŞ

Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

Prof Dr.Neşide ÇETİN

Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

Doç.Dr.Süheyl ÜKTEN

Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

Doç.Dr.Erdal KAYA

Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

Doç.Dr.Yılmaz ŞAHİN