



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

**ORAL VE TRANSDERMAL ÖSTROJEN
REPLASMAN TEDAVİSİNİN
KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARDAN
KORUYUCU ETKİSİNİ BELİRLEMEK VE
KIYASLAMAK ÜZERE SERUM HOMOSİSTEİN,
İNERLÖKİN 6 VE PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR
İNİBİTÖR-1 SEVİYELERİNİN ÖLÇÜLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. MİNEGÜL ÇOBANOĞLU

DANIŞMAN
Doç. Dr. Hasan YÜKSEL

AYDIN-2008

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

**ORAL VE TRANSDERMAL ÖSTROJEN
REPLASMAN TEDAVİSİNİN
KARDİYOASKÜLER HASTALIKLARDAN
KORUYUCU ETKİSİNİ BELİRLEMEK VE
KIYASLAMAK ÜZERE SERUM HOMOSİSTEİN,
İNTERLÖKİN 6 VE PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR
İNİBİTÖR-1 SEVİYELERİNİN ÖLÇÜLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. MİNEGÜL ÇOBANOĞLU

DANIŞMAN
Doç. Dr. Hasan YÜKSEL

AYDIN-2008

Bu araştırma ADÜ Araştırma Fon Saymanlığı tarafından desteklenmiştir.

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum ve derin hoşgörüsünü benden hiçbir zaman esirgemeyen, çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ergün ONUR'a,

Tez çalışmam süresince bilgi birikimi ve görüşleriyle beni yönlendiren, her zaman desteğini hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Hasan YÜKSEL'e, eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi ve yardımlarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Ali Rıza ODABAŞI'na ve değerli hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Samet KAFKAS'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Selda DEMİRCAN SEZER'e,

Ayrıca tezimin hazırlanmasında emeği geçen Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Mukadder SERTER'e,

Beş yıl boyunca beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma, sekreterlerimize ve tüm klinik personeline,

Her zaman bana destek olan sevgili aileme,

TEŞEKKÜR EDERİM.....

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO DİZİNİ	iv
ŞEKİL DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 MENOPOZ	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Menopoz Endokrinolojisi	4
2.1.3 Menopozal Semptomlar	5
2.2 KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR	8
2.2.1 Kadınlarda Kardiyovasküler Hastalıklar	8
2.2.2 Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri	9
2.2.3 Ateroskleroz Patogenezi	11
2.2.4 Kardiyovasküler Hastalıklarda Prediktif Testler	18
2.2.5 Menopozda Kardiyovasküler Sisteme Ait Değişiklikler	27
2.2.6 Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Yöntemleri	27
2.3 HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ	28
2.3.1 Hormon Replasman Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	29
2.3.2 Hormon Replasman Tedavi Protokolleri	36
2.3.3 Hormon Replasman Tedavisinin Kontrendikasyonları	37
2.3.4 Hormon Replasman Tedavisinin Yan Etkileri	37
2.3.5 Hormon Replasman Tedavisinin Yararları	38
2.3.6 Hormon Replasman Tedavisinin Riskleri	39
2.3.7 Östrojenin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	40

2.3.8 Hormon Replasman Tedavisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	52
5.1 ÖSTROJEN REPLASMAN TEDAVİSİ VE HOMOSİSTEİN	52
5.2 ÖSTROJEN REPLASMAN TEDAVİSİ VE İNTERLÖKİN 6	55
5.3 ÖSTROJEN REPLASMAN TEDAVİSİ VE PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNİHİTÖR-1	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
ÖZET	63
İNGİLİZCE ÖZET	64
KAYNAKLAR	65

TABLO DİZİNİ

- Tablo 1: Menopozal semptomlar
- Tablo 2: Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri
- Tablo 3: Menopoz tedavisinde kullanılan yöntemler
- Tablo 4: Hormon replasman tedavisinde kullanılan östrojenler
- Tablo 5: Yapılarına göre progesteron ve progestagenler
- Tablo 6: Progestagenlerin molekül ve karbon atomu sayılarına göre sınıflaması
- Tablo 7: Hormon replasman tedavisinin mutlak ve göreceli kontrendikasyonları
- Tablo 8: WHI klinik ve gözlemsel araştırma sonuçlarının karşılaştırması
- Tablo 9: Olguların özellikleri
- Tablo 10: Araştırma gruplarının özellikleri
- Tablo 11: Araştırma gruplarının ortalama Hcy, IL 6 ve PAI-1 düzeylerinin kıyaslaması

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Ateroskleroz gelişim evreleri

Şekil 2: Aterosklerotik süreç

Şekil 3: Koagülasyon sistemi

Şekil 4: Homosistein metabolizması

Şekil 5: IL 6 düzeylerini belirleyen faktörler

Şekil 6: WHI araştırmasında menopoş süresi ve ateroskleroz arasındaki ilişki

KISALTMALAR DİZİNİ

AS: Androstenedion

CEE: Conjugated Equine Estrogen; Konjuge Ekin Östrojen

CRP: C-Reactive Protein; C-Reaktif Protein

DHEA: Dihidroepiandrostenedion

DHEA-SO₄: Dihidroepiandrostenedion sülfat

E1: Östron

E2: Östradiol

E3: Östriol

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay; Enzim Bağlı İmmunosorbent Testi

ERT: Estrogen Replacement Therapy; Östrojen Replasman Tedavisi

F V, VII, VIII, IX, X, XI, XII: Faktör V, VII, VIII, IX, X, XI, XII

FSH: Folikül Stimulan Hormon

Hcy: Homocystein; Homosistein

HDL: High Density Lipoprotein; Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HERS: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study; Kalp ve Östrojen/Progestin Replasman Çalışması

HMWK: High Molecular Weight Kininogen; Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen

HRT: Hormone Replacement Therapy; Hormon Replasman Tedavisi

ICAM: Intercellular Adhesion Molecule-1; Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1
IFN gama: Interferon gama; İnterferon gama
IGF-1: Insulin-Like Growth Factor-1; İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL 1: Interleukin 1; İnterlökin 1
IL 2: Interleukin 2; İnterlökin 2
IL 6: Interleukin 6; İnterlökin 6
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
LDL: Low Density Lipoprotein; Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LH: Lüteinizan Hormon
MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1; Monosit Kemoatraktan Protein-1
MCSF: Macrophage Colony-Stimulating Factor; Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
MPA: Medroksiprogesteron Asetat
MWS: Million Women Study; Milyon Kadın Çalışması
NETA: Noretindron Asetat
NO: Nitric Oxide; Nitrik Oksit
PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor-1; Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PDGF: Platelet Derived Growth Factor; Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PEPI: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention; Postmenopozal Östrojen/Progestin Tedavisi
SAA: Serum Amyloid-A; Serum Amiloid-A
TF: Tissue Factor; Doku Faktörü
TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor; Doku Faktörü Yolu İnhibitörü
TNF alfa: Tumor Necrosis Factor alpha; Tümör Nekrozis Faktör alfa
tPA: Tissue-type Plasminogen Activator; Doku Tipi Plazminojen Aktivatör
uPA: Urokinase Plasminogen Activator; Ürokinaz Plazminojen Aktivatör
VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1; Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VLDL: Very Low Density Lipoprotein; Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
vWF: Von Willebrand Factor; Von Willebrand Faktör
WHI: The Women's Health Initiative; Kadın Sağlığı Girişimi

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Menopoz yaşı toplumdan topluma değişmekle birlikte sıklıkla 40-60 yaş arasındadır. Ülkemizde menopoz yaşı 46.5, toplam yaşam süresi ise 70-71 yıldır. Gelişmiş ülkelerde ise beklenen yaşam süresi 81-82 yıla ulaşmaktadır (1). Bu verilere göre kadın nüfusumuzun yaklaşık %20-30'u menopoz sonrası yaş dönemindedir ve yaşamlarının yaklaşık 25 yılını postmenopozal dönemde geçirmektedirler. Menopoz yaşının değişmeyeceği varsayılırsa, postmenopozal dönem, yaşam beklentisinin artması ile daha da uzamaktadır. Ortalama yaşam süresinin uzaması ve postmenopozal dönemdeki kadın nüfusunun artmasıyla, menopoza bağlı yakınmaların tedavi edilmesi gerektiği düşüncesi gündeme gelmiştir.

Kadınların yaklaşık % 70-80'inde östrojen yetmezliği semptom ve bulguları ortaya çıkmaktadır. Bu semptomların bazıları menopoza girilir girilmez ortaya çıkarken, kardiyovasküler hastalık (KVH) ve osteoporozla ilgili sorunlar geç dönemde gözlenmektedir.

KVH'ler, postmenopozal dönemde başlıca morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Aynı yaştaki premenopozal kadınlara göre postmenopozal kadınlarda daha sık görülmektedir (2,3). Bu bilgidan yola çıkarak bugüne kadar yapılan pek çok gözlemsel araştırmada, östrojen tedavisinin KVH riskini azalttığı gösterilmiştir (4-6). Ancak, son yıllarda yapılan "Kalp ve Östrojen/Progestin Replasman Çalışması (HERS)" (7) ve "Kadın Sağlığı Girişimi (WHI)" (8) gibi büyük klinik araştırmalarda hormon replasman tedavisinin (HRT), KVH riskini artırdığı bildirilmektedir.

HRT ile KVH riski arasındaki ilişkinin yalnızca lipid profilindeki değişmelere bağlı olmadığı, başka faktörlerin de etkili olduğu bildirilmiştir (9). HRT'nin KVH'ler üzerindeki etkisini açıklığa kavuşturmak için homosistein (Hcy), inflamasyon belirteçleri ve koagülan ve fibrinolitik faktörlerin de içinde bulunduğu pek çok mekanizma ileri sürülmüştür.

Metioninin bir ara metaboliti olan Hcy düzeylerindeki artış çeşitli mekanizmalarla ateroskleroz gelişiminde rol oynamaktadır. Bu nedenle hiperhomosisteineminin KVH'ler için bağımsız risk faktörü olduğu kabul edilir (10).

İnterlökin 6 (IL 6), bir inflamasyon belirtecidir. Son yıllarda aterogenez ve aterom plağının oluşum sürecinde inflamasyonun rolü açığa çıkarılmıştır (11).

Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) düzeylerinin artması, fibrinolizi inhibe ederek aterom plağı üzerinde trombüs gelişimini kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle KVH'ler için bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (12).

HRT'nin bu belirteçlere olan etkisi, tedavinin KVH'lerle olan ilişkisine ışık tutabilir.

Histerektomi sonrası menopozal semptomlar ve risklerden korunmak üzere uygulanan östrojen replasman tedavisi (ERT), oral ve transdermal olarak kullanılabilir. Oral yolla uygunan tedavide, transdermal yoldan farklı olarak, östrojenin portal sistemdeki konsantrasyonları sistemik dolaşımdan daha fazladır. Bunun sonucunda iki farklı yolla uygulanan ERT'nin, karaciğer metabolizması ve KVH risk faktörleri üzerinde farklı etkileri gözlenebilmektedir.

Bu araştırmada, histerektomi sonrası oral veya transdermal yol ile uygulanan ERT'nin, Hcy, IL 6 ve PAI-1 üzerindeki etkilerinin açığa çıkarılması ve ERT ile KVH'ler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1 MENOPOZ:

2.1.1 Tanım:

Menopoz ovaryal aktivitenin sona ermesi nedeniyle menstrüasyonun kalıcı olarak durmasıdır. Eski Yunancadaki ‘men’ (ay) ve ‘pausis’ (durma, kesilme) kelimelerinden köken almaktadır.

Uluslararası Menopoz Derneği, menopozal geçiş ve klimakteryum ile ilgili terminolojiyi şu şekilde bildirmiştir (13):

- 1) Menopoz (Doğal menopoz): Başka bir neden olmadan 12 aylık amenoreik dönemden sonra retrospektif olarak tanı konabilen son adet kanamasıdır.
- 2) Perimenopoz: Menopoz öncesinde, yaklaşan menopoza ilişkin klinik, biyolojik ve endokrinolojik belirtiler ile başlayan ve son menstrüasyondan sonraki bir yıllık süreyi içine alan dönemdir.
- 3) Klimakteryum: Kadın yaşamının reproduktif dönemi ile yaşlılık dönemi arasında yer alan, hormonal dengenin farklılaşması sonucu ortaya çıkan semptomlar ile karakterize bir geçiş dönemidir. Yaklaşık 40 yaş civarında ovulasyon frekansının azalması ile başlar. Menopozdan sonra belli bir süreyi de içine alarak, yaşlılık dönemi olarak kabul edilen 65 yaş sınırına kadar devam eder. Bu dönem, perimenopozu da kapsar.
- 4) Premenopoz: Ovaryal yetmezlik başladıktan sonra menopoza kadar geçen süredir.
- 5) Postmenopoz: Menopozdan yaşlılık dönemine kadar geçen süredir.

Cerrahi menopoz, adet görmekte olan bir kadının overlerinin cerrahi olarak çıkarılması sonucu ovaryal fonksiyonun yitilmesi ve adetten kesilme anlamına gelmektedir. Doğal menopozdan farklı olarak, biyolojik ve psikolojik değişiklikler 5-10 yıl gibi uzun bir sürede değil, akut olarak gerçekleşir ve sıklıkla daha şiddetli yaşanır. Aynı zamanda, cerrahi menopoza giren kadınlar, östrojenin koruyucu etkisinin erken sonlanması nedeniyle uzun vadede KVH ve osteoporoz açısından daha büyük risk altındadırlar (14).

Erken menopoz, 40 yaşından önce menopozun yaşanmasıdır. Doğal menopozun %1-4’ünü oluşturur ve etiolojisinde genetik faktörler, cerrahi (ovaryal kan akımının azalmasına yol açan histerektomi vb. operasyonlar) ve kemoterapi vardır. Bir veya iki over korunarak

histerektomi uygulanmış kadınların, histerektomi olmayanlara göre daha daha erken menopoza girdikleri bilinmektedir.

2.1.2 Menopoz Endokrinolojisi:

Kadın temel seks hormonu olan östradiol (E2), overlerde içinde oositin geliştiği foliküllerden salgılanır. Menopoz, overdeki foliküllerin tükenip, menstrüel siklusu destekleyecek yeterlilikte östradiol üretiminin olmaması sonucu gerçekleşir.

Premenopozal dönemde, folikül sayısı azaldıkça, inhibinin azalması ve Folikül Stimülan Hormonun (FSH) artması nedeniyle öncelikle foliküler faz kısalır. Daha ileri dönemlerde folikülogenez tamamen yavaşlar ve özellikle menopozdan 6 ay önce, östradiol düzeyi, ovulasyonu sağlayan Lüteinizan Hormon (LH) pikinin gerçekleşmesine yetmeyecek bir düzeye düşer. Böylece anovulatuvar sikluslar yaşanmaya başlar. Olay ilerledikçe over steroidlerinin ve inhibinin negatif feed back etkisinin tamamen kaybolmasına bağlı olarak, FSH'nin yanı sıra LH düzeyleri de artar. Gonadotropin düzeyinin 40 IU/ml'ye ulaşması ile folikül gelişiminin tamamen durduğu gözlenir. Menopoz olarak adlandırılan son menstrüasyon, bu dönemde gerçekleşir. Gonadotropin düzeyinin 40 IU/ml'nin üzerinde olmayla birlikte, FSH'nin LH'ye olan oranının birden büyük olması, menopoz için güçlü bir göstergedir (1,15).

Menopoz döneminde 40 IU/ml'nin üzerine çıkan serum FSH ve LH değerleri, menopozdan 1-3 yıl sonra en yüksek düzeylerine ulaşır ve daha sonra yavaş yavaş azalarak yaşlılıkta en düşük düzeyine iner. Yarılanma ömrü 4 saat gibi göreceli uzun olan FSH, yarılanma ömrü 30 dakika olan LH'den daha sonraki yıllarda azalmaya başlar ve LH'den hafifçe daha yüksek düzeylerde seyrederek (1,15).

Doğal menopoz yaşından önce yapılan bilateral ooferektomi, hormonal dinamikleri dramatik olarak etkiler. Serum gonadotropin düzeyleri progresif olarak artar ve cerrahiye takiben 1 ay içerisinde, alışıldık menopoz düzeylerine ulaşır (1,15).

Doğal östrojenler, östradiol (E2), östron (E1) ve östriol (E3)'dür. Bunlardan en fazla sentez edilen ve östrojenik etkiden en fazla sorumlu olan östradioldür. Östradiol ve östron, 17 β -hidroksi dehidrogenaz enziminin katalize ettiği çift yönlü bir reaksiyonla birbirine dönüşebilir. Östriol ise östron ve östradiolün, karaciğer ve diğer bazı dokularda oluşan en önemli metabolitidir (1,15).

Reproduktif dönemde serum östradiol düzeyi siklus gününe göre 40-450 pg/ml arasında değişir; ortalama 24 saatlik salınım miktarı ise 350 mcg'dır. Postmenopozal dönemde ise serum değeri 10-20 pg/ml'ye, 24 saatlik salınım miktarı ise 24-45 mcg'a düşer. Bu dönemde östradiolün en önemli kaynağı, östron ve testosterondan olan periferdeki dönüşümdür. Postmenopozal dönemde dolaşımdaki östrojenin büyük bir kısmı östrondur; E1/E2 oranı östron lehine artmıştır. Östronun biyolojik gücü, östradiolün üçte biri kadardır ve büyük oranda androstenedionun (AS) periferik aromatisasyonu ile sentezlenir. Serum düzeyi 35 pg/ml civarındadır. Obezlerde, artmış periferik dönüşüm nedeni ile östrojen miktarı göreceli yüksek kalabilir ve bu karşılanmamış östrojen obez kadınlarda endometriyal kanser riskini artırır. Tersine zayıf kadınlarda ise düşük östrojen düzeyinden dolayı osteoporoz riskinde artış vardır (1,15).

Menopoz sonrasında, artmış gonadotropinlere yanıt olarak, overlerde androjen sentezinin devam etmesine rağmen serumdaki total androjen düzeyi azalır. Reproduktif dönemde over ve adrenallerden eşit miktarda salınan AS, postmenopozal dönemde genellikle adrenal kaynaklı olarak kabul edilir ve serum düzeyi yaklaşık 1/3-1/2 oranında azalır. Serum AS düzeyindeki bu değişime bağlı olarak, testosteronun periferik sentezinde de minimal bir azalma meydana gelir. Ancak overlerin total testosteron sentezine katkı oranının artması nedeniyle total testosteron düzeyinde çok belirgin bir değişiklik görülmez. Erken dönemde Dihidroepiandrostenedion (DHEA) ve Dihidroepiandrostenedion- sülfat (DHEA-SO₄) düzeylerinde değişiklik olmazken, yaş ilerledikçe artan adrenal bezlerin yağlanmasına bağlı olarak, bu hormonların düzeyleri de azalır. Postmenopozal kadınlarda androjen/östrojen oranının artmasına bağlı olarak hirsutizm bulguları gözlenebilir (1,15).

2.1.3 Menopozal Semptomlar:

Menopozal dönemde karşılaşılabilecek sıkıntılar, bunların sıklığı ve şiddeti kişiden kişiye değişir. Kadınların yaklaşık %70-80'inde östrojen eksikliğine bağlı semptomların ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Özellikle vazomotor semptomlar ve atrofik değişiklikler erken dönemde gözlenirken, ağır morbidite ve mortaliteye neden olan KVH'ler ve osteoporoz daha ileri dönemlerde kendini gösterir (Tablo 1).

Tablo 1: Menopozal semptomlar

Erken semptom ve bulgular	
1. Vazomotor semptomlar	Ateş basması, gece terlemesi, çarpıntı, baş ağrısı ve baş dönmesi
2. Psikolojik değişiklikler	Uykusuzluk, anksiyete, mood değişikliği, iştah azalması, libido kaybı ve mental kapasite, hafıza ve konsantrasyon kaybı
3. Atrofik değişiklikler	Vajinal kuruluk, disparoni, atrofik vajinit, inkontinans, ciltte kuruluk ve incelme, saç dökülmesi ve tırnaklarda kırılma
Geç semptom ve bulgular	
1. Osteoporoz	
2. Kardiyovasküler hastalıklar	

A) Erken semptom ve bulgular:

a. Vazomotor semptomlar:

Bu semptomlar, klimakteryumun ana bulgusu olarak kabul edilir ve çoğu postmenopozal kadında farklı şiddette yaşanır. Premenopozal dönemde yaklaşık olarak %10-25 oranında, postmenopozal dönemde ise %50-60 oranında görülür. Özellikle cerrahi menopoz sonrasında yakınmalar daha sık ve şiddetlidir (16).

Semptomlar yüz, boyun ve göğüs olmak üzere vücudun üst tarafında ani sıcak basması şeklinde kendini gösterir. Günün her saatinde görülebileceği gibi, genellikle geceleri ortaya çıkar. Ataklar sıklıkla 1-5 dakika sürer ve günde 5-10 kez tekrarlanır (16).

Etiyolojisi hakkında birçok teori ileri sürülmüş ancak henüz kesin bir sonuca varılamamıştır. Ancak kabul edilen gerçek, semptomların östrojen tedavisine hızla yanıt verdiğiidir.

b. Menopozda psikoseksüel değişiklikler:

Bu dönemde, iştah değişikliği, sinirlilik, baş ağrısı, depresyon, iritabilite, eklem ve kas ağrıları, çarpıntı ve uykusuzluk gibi semptomlar sıklıkla yaşanır.

c. Atrofik değişiklikler:

Postmenopozal dönemde östrojen eksikliğine bağlı olarak, vulva cildinde incelme, subkutan dokulardaki atrofi sonucu labia majorada düzleşme, labia minoranın hemen hemen silinmesi ve pubik kıllanmada belirgin azalma görülür. Vajinal sekresyon azalır, vajen pH'ı artar. Üretra ve mesane mukozası incelir, kanlanması azalır. Tüm bunların sonucunda, vajinal kuruluk, kaşıntı, dispareni, dizüri, vajinit, üretrit, urge tipi üriner inkontinans, sık idrara çıkma ve seksüel tatminde azalma gibi klinik sorunlar ortaya çıkar. Bu problemlerin hepsi HRT'den yarar görür. Ayrıca uterus, tuba ve overlerde atrofi meydana gelir. Sistosel, rektosel, enterosel ve prolapsus ortaya çıkabilir.

B) Geç semptom ve bulgular:

Kemik dokuya ait değişiklikler ve osteoporoz:

Osteoporoz, normal mineral-matriks oranına rağmen, düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikro yapısındaki bozulma ile karakterize bir hastalıktır. Kemik kitlesindeki kayıp kırılabilirliğe neden olur; düşük şiddette bir travmayla veya hiç travma olmaksızın fraktürler meydana gelebilir.

Kalça ve vertebralardaki kemik kitlesinin neredeyse tamamı, geç adolesan ve menarşı izleyen yıllarda birikmektedir. Yaklaşık 30-35 yaş civarında tamamlanan doruk kemik kitlesi, bu yaşlardan sonra ırk ve coğrafi özellikler, kötü beslenme, inaktivasyon, endokrin ve metabolik hastalıklar, menopoz, stres, sigara ve alkol kullanımı gibi birçok faktöre bağlı olarak azalmaya başlar. Bu kayıp menopozdan sonra hızlanır; yıllık olarak trabeküler kemiğin %5'i, total kemik kitlesinin ise %1,5'i kaybedilir (17).

Kemikler çok aktif organlardır. Remodelling, sürekli olarak devam eden kemik yıkımı (osteoklastik aktivite) ve yapımı (osteoblastik aktivite) olarak tanımlanır. Bu döngü çeşitli hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinler ile düzenlenir. Östrojenin, remodelling üzerine

baskılayıcı etkisi vardır. Eksikliğinde veya yokluğunda osteoklastik aktivite daha baskın hale gelerek kemik yıkımı artar (17).

Osteoporozla birlikte görülen semptomlar arasında sırt ağrısı ve boy kısalması yer alır. Bu hastalarda vertebra, humerus, üst femur ve distal ön kol kırıklarına sık rastlanır (17).

Osteoporoz değerlendirmesinde en sık Dual-energy X-ray absorbsiyometri ile yapılan ölçümlerde aşağıdaki parametreler kullanılır:

T-skor: Hasta ile ortalama genç erişkin doruk kemik kitlesi arasındaki standart sapma

Z-skor: Hasta ile aynı yaştaki kadınların ortalama kemik kitlesi arasındaki standart sapma

Postmenopozal kadınlarda T-skoru, daha genç yaştaki kadınlarda Z-skoru kullanılır. 0 ile -1 SD arası normal, -1 ile -2.5 SD arası osteopeni ve -2.5 SD altı osteoporoz olarak yorumlanır (17). -2.5 SD altı kemik mineral yoğunluğu olması yanısıra, radyografik olarak tanımlanmış bir kemik kırığının da olması durumuna şiddetli osteoporoz denir.

2.2 KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR:

2.2.1 Kadınlarda Kardiyovasküler Hastalıklar:

KVH'ler, ilk bakışta kadınlardan çok erkekleri ilgilendiren bir hastalık grubu olarak düşünülse de özellikle gelişmiş ülkelerde, 50 yaş üzeri kadınlarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Kadınlarda erkeklere oranla 10 yıl daha geç KVH gelişimi gözlenir (18). Premenopozal kadınlarda, aynı yaştaki erkeklerle karşılaştırıldığında KVH riski daha azdır. Menopozla birlikte KVH insidansı hızlı bir şekilde artar ve erkek popülasyonu ile aynı orana ulaşır (19).

1976'da postmenopozal kadınlardaki KVH insidansının aynı yaştaki premenopozal kadınlara göre 2.6 kat fazla olduğu bildirilmiştir (2). Ek olarak, KVH riskinin cerrahi menopoza girmiş kadınlarda aynı yaştaki premenopozal kadınlara göre 2.7 kat, aynı yaştaki doğal menopozdaki kadınlara göre ise 2.2 kat arttığı gözlenmiştir (3). Bu durum, östrojen eksikliğinin metabolik, vasküler ve hemodinamik etkileri sonucunda artan KVH risk faktörlerine bağlanmıştır (20).

2.2.2 Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri:

İki cinsiyet arasında KVH risk faktörleri de farklılık gösterir. Bu etkenler arasında en önemlileri, erkeklerde yüksek Total ve Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri iken, kadınlarda artmış kan basıncı, hipertrigliseridemi ve diyabettir (Tablo 2).

Tablo 2: Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri

Etkilenebilir veya değiştirilebilir risk faktörleri	Değiştirilemeyen risk faktörleri
Dislipidemi	Gururlu, kibirli ve agresif kişilik
Hipertansiyon	Ailesel predispozisyon
Diyabetes mellitus	Yaş (erkek > 45, kadında > 55)
Metabolik sendrom	Menopoz
Obezite	Erkek cinsiyet
Hiperfibrinojenemi	
Hiperhomosisteinemi	
Tütün kullanımı	
Fiziksel aktivite azlığı	
Stres	

A) Dislipidemi:

Kolesterol ile KVH'ler arasında güçlü bir ilişki olduğu yıllardır bilinmektedir. Total ve LDL kolesterol, trigliserid ve az oranda da Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (VLDL) kolesterol düzeylerindeki yükseklik, aterogenez ile yakından ilişkilidir. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL) kolesterol ise aterogeneze karşı koruyucu etki gösterir. Total ve LDL kolesterol düzeyleri her iki cinsiyet için de önemli bir risk faktörüdür ancak aynı plazma düzeylerinde erkeklerde, kadınlara oranla daha olumsuz etkiler oluşturur. Kadınlarda düşük HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri, KVH riski açısından daha önemlidir (21). Postmenopozal dönem, premenopozal duruma göre daha aterojenik bir durum gösterir.

Total kolesterol konsantrasyonunun 265 mg/dl'den yüksek olduğu kadınlarda koroner kalp hastalığı sıklığı 3 kat artmaktadır. HDL kolesterol konsantrasyonu, kadınlarda yaklaşık 55-

60mg/dl'dir. Bu miktardan 10 mg/dl'lik bir azalma, koroner kalp hastalığı riskini %40-50 oranında artırır. Trigliserid düzeyinin 400 mg/dl'den yüksek olması, belirgin koroner kalp hastalığı riskini de beraberinde getirir. Postmenopozal dönemde hedef, total kolesterolü 200 mg/dl'den, LDL kolesterolü 130 mg/dl'den, trigliserid düzeyini 150 mg/dl'den düşük, HDL kolesterolü ise 50mg/dl'den yüksek konsantrasyonlarda tutmaktır (17).

B) Hipertansiyon:

Sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nın üzerinde olması şeklinde tanımlanır. Hipertansif hastalarda, normotansif hastalara göre KVH riskinin 4 kat arttığı kabul edilir. Ovaryal hormon eksikliği, hipertansiyon gelişiminde önemli rol oynar (21).

C) Diyabetes mellitus ve insülin rezistansı:

Diyabetes mellitus özellikle artmış kan basıncı ile birlikte, erkeklere oranla kadınlar için daha önemli bir risk faktörüdür (22). Diyabetik postmenopozal kadınlarda koroner ve serebrovasküler hastalık riski artmıştır (23). Postmenopozal dönemde insülin rezistansı artar.

D) Obezite:

Obezite, vücut kitle indeksi'nin (VKİ) 29 kg/m²'nin üzerinde olması olarak tanımlanır. Abdominal obezite ise bel çevresinin 88 cm'den daha fazla olmasıdır. KVH prevalansında artışa neden olan android obezitenin erkeklerdeki prevalansı daha yüksektir. Kadınlarda görülen jinoid obezite paterni, ovaryal fonksiyonla ilişkilidir. Menopozun ilk yıllarından itibaren kilo alımı ve android paternde yağ dağılımı görülür (21). Bu hastalarda, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi gibi diğer risk faktörlerine de sıklıkla rastlanır. Kilo verilmesi bu parametrelerde düzelme sağlar.

E) Metabolik sendrom:

İnsülin direnci ve obezitenin yanı sıra, aşağıdaki klinik özelliklerden 3 veya daha fazlasının birlikte bulunması metabolik sendrom olarak adlandırılır (17).

Hipertansiyon.....130/85 mmHg veya daha yüksek
Trigliserid düzeyi150 mg/dl veya daha yüksek
HDL kolesterol düzeyi.....50 mg/dl veya daha düşük

Abdominal obezite.....Bel çevresi 88cm'den daha fazla
Açlık glukozu.....110 mg/dl veya daha yüksek

2.2.3 Ateroskleroz Patogenezi:

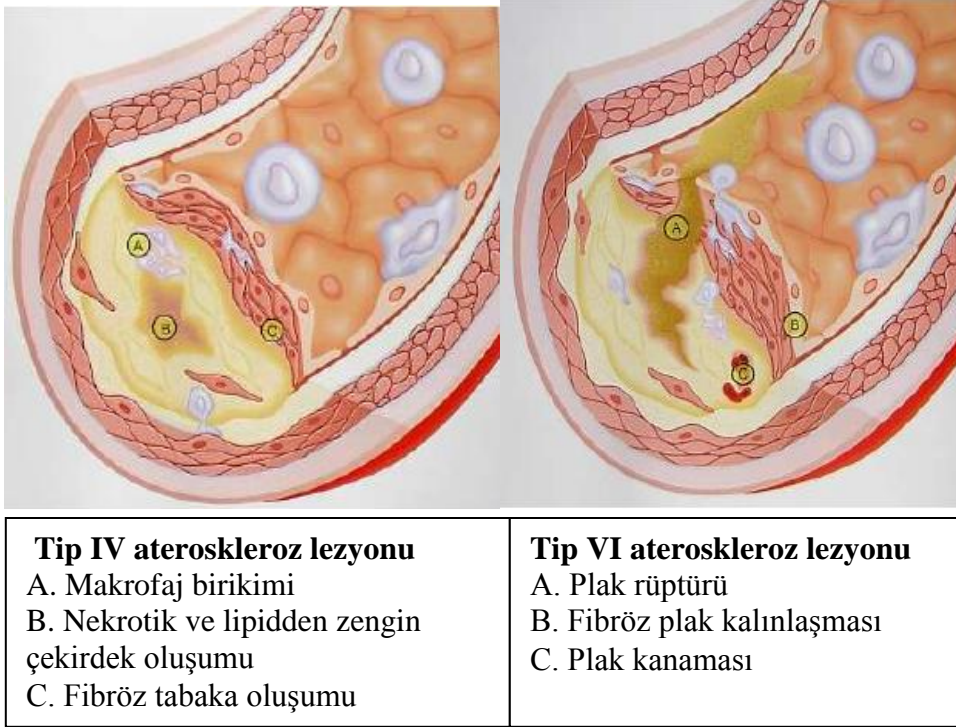
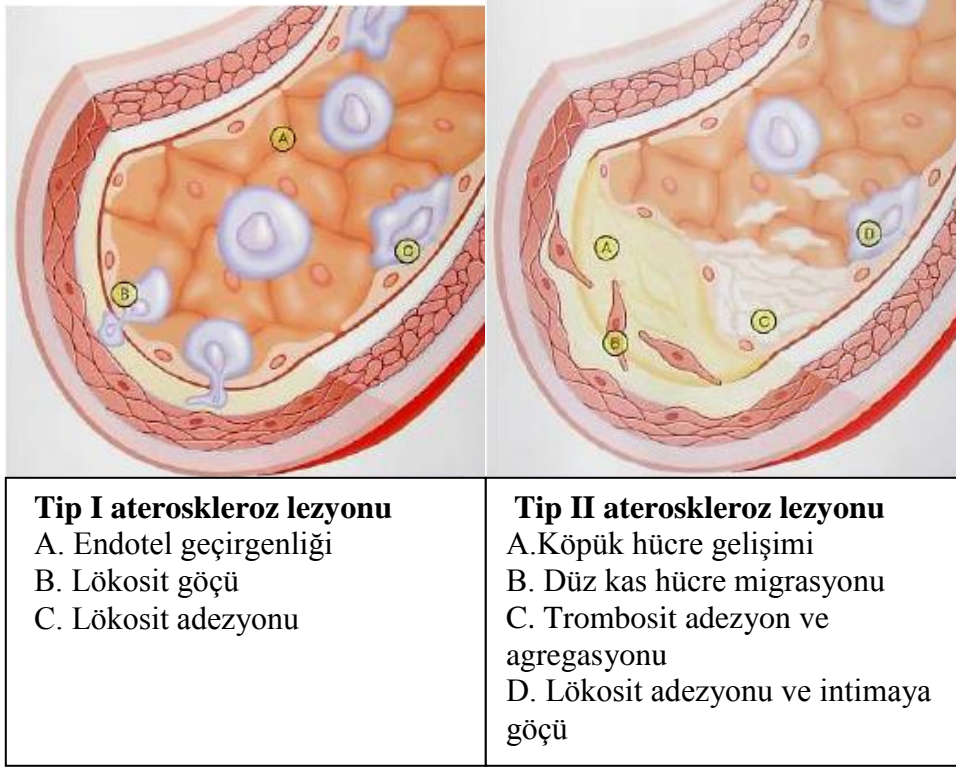
Tüm dünyada epidemik hale gelen akut koroner sendromun (unstable angina, akut miyokardiyal infarktüs ve ani ölüm) en sık nedeni aterosklerozdur. Patofizyoloji, aterom oluşumu ve bunun üzerine tromboz gelişimine dayanmaktadır (24). Ateroskleroz, aorta, karotisler, koroner ve serebral arterler başta olmak üzere orta-büyük arterlerde görülür. Etkilenen dolaşım yatağının özelliğine göre değişik klinik belirtiler ortaya çıkar. Koroner arterlerin aterosklerozu miyokard infarktüsüne ve anjina pektorisine neden olurken, santral sinir sistemini besleyen arterlerin aterosklerozu sıklıkla inme ve geçici serebral iskemiye yol açar. Ateroskleroz genellikle uzun bir sessiz dönem sonrası klinik bulgu vermeye başlar. Aterom plaklarının oluşumu çocukluk çağında başlar; kapsüldeki zayıflama, rüptür ve tromboz oluşumuna neden olana kadar yıllarca devam eder (25).

A) Ateroskleroz Histopatolojisi:

Aterosklerozun gelişim evreleri Şekil 1'de gösterilmiştir (26).

İlk lezyon **Tip I**, endotel altında minör lipid birikimi ve monositlerin endotel yüzeyine yapışıp arter lümeninden intimaya geçmeleri sonucunda oluşan seyrek, makrofaj köpük hücrelerinden meydana gelir. **Tip II** lezyon, çoğunluğu monosit kökenli olan lipid yüklü köpük hücrelerinin, sağlam endotel altında bölgesel kümelenmesiyle oluşan yağlı çizgilerdir. Bu lezyonlarda az miktarda T lenfositleri, mast hücreleri ve lipidle dolu düz kas hücreleri bulunur. **Tip III** lezyon, ek olarak az miktarda ekstrasellüler lipid kümeleri içerir. Tip I-III lezyonlar klinik semptomu yol açmazlar.

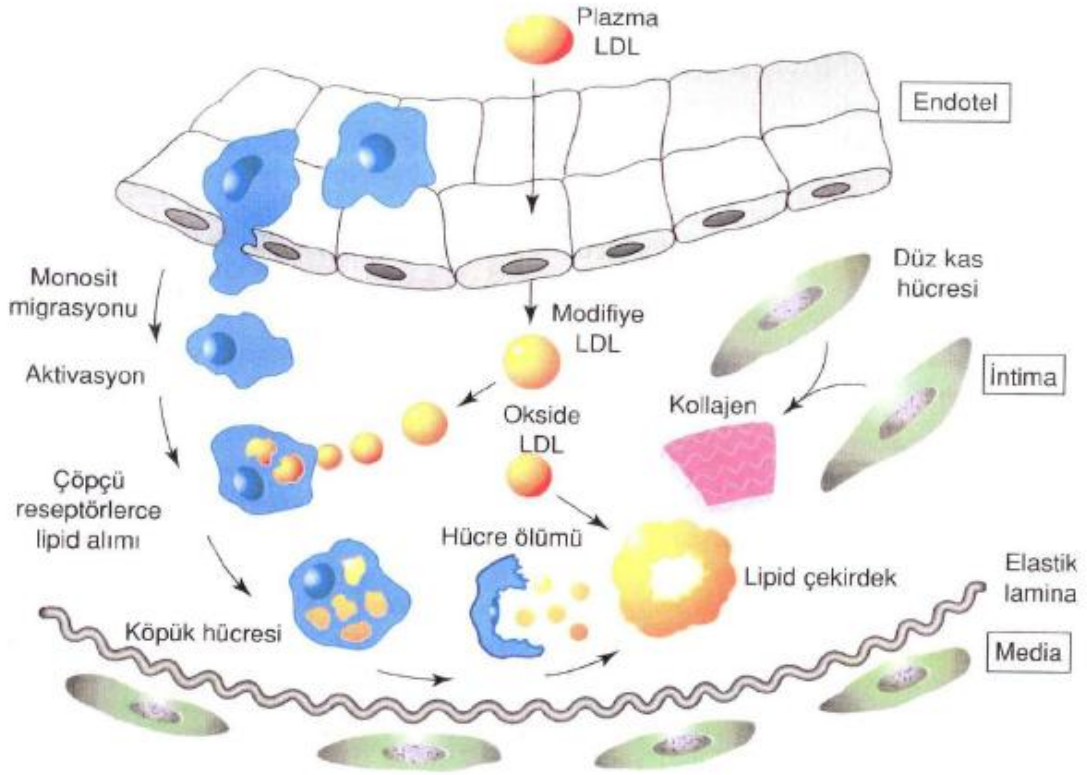
Tip IV lezyonda, ekstrasellüler lipid kümeleri biraraya gelerek, bir lipid çekirdek oluşturur. Bu lipid çekirdek etrafında inflamatuvar hücreler bulunur. Hepsi birlikte ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından çevrelenmiştir. **Tip V** lezyonda yoğun bağ dokusu depolanması vardır ve lipid çekirdeği çevreleyen fibröz bir kapsül oluşur. Tip IV ve tip V plakların varlığı klinik semptomlara yol açar. **Tip VI** lezyonlar çoğunlukla tip V plaklarda gelişen trombozun veya kanamanın komplike ettiği plaklardır.



Şekil 1: Ateroskleroz gelişim evreleri (26)

B) Ateroskleroz Patogenezi, İnflamasyon ve Hemostatik Faktörlerin Rolü:

1990'lı yıllardan önce, aterom plaklarında lipid depozitlerinin olduğu ve patogenezde farklı lipoproteinlerin rol oynadığı kabul edilmekteydi. Ancak 1990'lı yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda aterosklerozun primer olarak lipid depolanmasından ileri gelmediği, endotelial disfonksiyon ile inflamasyondan kaynaklandığı; aynı zamanda gelişiminde, hemostatik ve trombotik mekanizmaların da rol oynadığı gösterildi (25). Aterosklerotik süreçte plazmadaki LDL kolesterol intima'ya girer, modifiye olur ve endotelde monosit migrasyonu ile sonuçlanan değişiklikleri başlatır. Okside olan LDL, makrofajlar tarafından aktif biçimde fagosite edilir ve köpük hücreleri oluşur. Makrofaj ölümüyle, lipidler serbest kalarak çekirdek oluşturur. Endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından salınan büyüme faktörleri, düz kas hücrelerinin büyümesini ve bağ dokusu matrisinin sentezini uyarırlar. Aterom plağının rüptürü sonrasında koagülasyon sisteminin aktivasyonu ve trombus gelişimi, damar çapının daralmasına katkıda bulunur (Şekil 2) (27).



Şekil 2: Aterosklerotik süreç (27)

a. Erken dönem plak oluşumu ve progresyonunda inflamasyon:

Aterom oluşumu, endotel fonksiyonlarının bozulması ile başlar. Modifiye lipoproteinler (okside LDL kolesterol), glikolize ürünler (uzamış hiperglisemi ile ilişkili olarak), Hcy düzeyinin artması ve enfeksiyöz ajanlar (*Chlamydia pneumoniae*) gibi pek çok faktörün endotel hasarında rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (24).

Endotel hücreleri, vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasındaki dengenin yöneticileridir. Vazodilatasyon, esas olarak nitrik oksit (NO) ve bunun yanısıra prostasiklin, bradikinin gibi faktörlerle düzenlenir. Vazokonstriksiyon ise endotelin 1 ve anjiotensin 2 tarafından tetiklenir (25).

NO salınımı, siklik guanozin monofosfat sentezini tetikler. Bu da kalsiyum iyonunun hücre dışına çıkmasına yol açarak vazodilatasyonu sağlar. Aynı zamanda NO, trombosit adezyon ve agregasyonu ile damar düz kas hücre proliferasyon ve migrasyonunu inhibe eder. NO sentezindeki azalma sonucunda E-selectin, Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1 (VCAM-1) ve Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1 (ICAM-1) gibi endotelial hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar (24).

Endotelin, damar düz kas hücreleri üzerine direk etki ile vazokonstriksiyona neden olur; trombosit adezyon ve agregasyonunu, düz kas hücre proliferasyon ve migrasyonunu artırır.

Endotel fonksiyonlarındaki bozulma sonucunda NO sentezi azalır, endotelin 1 ve anjiotensin 2 sentezi artar. Denge vazokonstriksiyon lehine bozulur (24).

İnflamatuar hücreler, artan adezyon molekülleri ile endotelial hücrelere tutunurlar. Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1), Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (MCSF) ve T-hücre kemoatraktanları gibi kemokinlerin etkisiyle intima tabakasına göç ederler (25). Bu sayede aterosklerotik plak oluşumu ve akut koroner sendrom gelişiminde yer alan inflamatuvar süreç başlamış olur.

İntima tabakasında monositler, SR-A, CD36, oxidised LDL gibi modifiye reseptörler içeren makrofajlara dönüşürler. Bu reseptörler vasıtasıyla hücre içine alınan okside LDL, makrofajların köpük hücrelere dönüşümünü sağlar. Patolojik olarak yağlı çizgilenmeler ortaya çıkar. Köpük hücrelerinden İnterlökin 1 (IL 1), İnterlökin 6 (IL-6) ve Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF alfa) gibi sitokinler, MCP-1 gibi kemokinler, proteolitik enzimler ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) gibi büyüme faktörleri salınır. Bu sayede endotel hücrelerindeki

c. Ateroskleroz ve trombüs:

- **Trombüs oluşumunun fizyopatolojisi:**

Trombositlerin subendotelial alana adezyonunu sağlayan, bu alanda bulunan kollajendir. Trombositler kollajene ya direk olarak ya da bir plazma proteini olan Von Willebrand Faktör (vWF) aracılığıyla tutunur. Adezyon olayını diğer plateletlerin yapışması, agregasyon izler. Bu aşamada aktive olan koagülasyon sistemi ile fibrin oluşumu gerçekleşir ve trombosit kümesi stabilize olur.

Koagülasyon sisteminde birbirlerinin aktivasyonu ve inhibisyonunu kontrol eden çok sayıda protein görev almaktadır.

Pıhtılaşma faktörleri normal koşullarda inaktif halde bulunurlar. Aktifleştikleri zaman Faktör (F) XII, XI, IX, X ve protrombin, proteolitik enzim özelliği kazanırken; F VIII ve V bu proteoliz reaksiyonlarından bazılarını katalize eden kofaktörlere dönüşür. Aktifleşerek proteolitik özellik kazanan faktörler, diğer faktörlerin aktivasyonuna neden olan reaksiyonları katalize ederler. Normalde dolaşımda bulunmayan tek faktör Doku Faktörü'dür (TF). Etki göstermesi için aktifleşmesi gerekmez; endotelin zedelenmesinin ardından, subendotelial dokulardan açığa çıktığı anda aktiftir ve kofaktör olarak görev yapar.

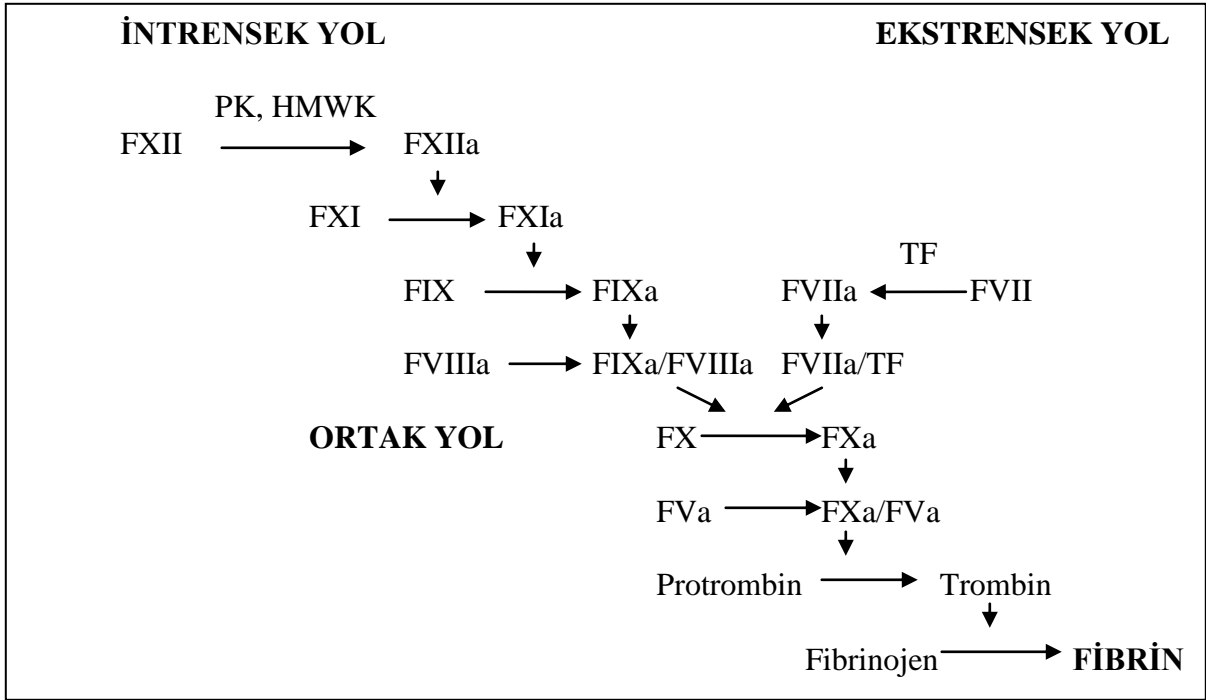
Geleneksel olarak koagülasyon sistemi üç bölümde incelenir:

- Ekstresek yol: Bu yol, endotelial hasar sonucu ortaya çıkan TF ile F VIIa arasında kompleks oluşumu ile başlar. Bu kompleks (TF/F VIIa), F X'u F Xa'ya dönüştürür.

- İntrensek yol: F XII, kollajen, yağ asitleri, tripsin, kallikrein, Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen (HMWK) tarafından aktive edilir. Prekallikrein, HMWK ile kompleks halinde bulunur ve F XII tarafından aktive edilerek kallikrein adını alır.

F XIIa, F XI'i F XIa'ya, bu da F IX'u F IXa'ya dönüştürür. F IXa, membran yüzeyine bağlı bulunan ve kofaktör olarak görev yapan F VIIIa'ya bağlanır. Oluşturdukları kompleks, proenzim olan F X'u, enzim formu F Xa'ya dönüştürür.

- Ortak yol: Ekstresek ve intrensek yolların ürünü olan F Xa, membran yüzeylerinde bağlı olarak bulunan F Va'ya bağlanarak protrombinaz kompleksini oluşturur. Bu kompleks protrombini aktif enzim formu olan trombine dönüştürür. Trombin de fibrinojenin hızla polimerize olabilen fibrin monomerlerine dönüşümünü sağlar (Şekil 3).



Şekil 3: Koagülasyon sistemi

Bugün için, intrinsek, ekstrinsek ve ortak yol gibi farklı yolların olmadığı, pıhtılaşmanın başlamasında doku faktörü yolunun tek yol olduğu kabul edilmektedir. Ancak Doku Faktörü Yolu İnhibitörü (TFPI) tarafından hızla inhibe edilmesi nedeniyle, F X'un aktivasyonunun devamı için F IXa ve F VIIIa'nın gerekli olduğu düşünülmektedir (28).

Koagülasyon sisteminin kontrolü, her biri birkaç pıhtılaşma faktörünü inaktive eden inhibitörler ve fibrinolitik sistem ile sağlanır.

1) Doğal antikoagülanlar: Koagülasyonun başlamasıyla doğal antikoagülanlar adı verilen çeşitli proteinler aktive edilir ve pıhtılaşmanın kontrolsüz bir şekilde sürmesi önlenir. Bu proteinlerin hepsi endotel bağımlıdır.

- Protein C: Koagülasyon sırasında oluşan trombin, trombomodülin adı verilen endotel hücre reseptörlerine bağlanınca, Protein C'yi aktive eder. Protein C de pıhtılaşma önleyici etkisini esas olarak, F Va ve F VIIIa'yı inhibe ederek gösterir.

- Protein S: Protein C'nin kofaktörü olarak görev yapar.

- Antitrombin III: Trombin, F Xa, IXa, XIa ve kallikreini inaktive eder.

- TFPI: TF/ F VIIa kompleksi ile F Xa'yı bağlayarak bu faktörleri inhibe eder.

2) Fibrinolitik sistem: Fibrin yıkımı anlamına gelen fibrinolizi sağlayan madde plazmindir. Plazminin inaktif öncüsü olan plazminojenin, aktif bir proteinaz olan plazmine dönüşmesini, başlıca iki plazminojen aktivatörü sağlar. Bunlar Doku Tipi Plazminojen Aktivatör (tPA) ve Ürokinaz Plazminojen Aktivatör (uPA) olup, tPA primer plazminojen aktivatörü olarak görev yapar. Bu iki aktivatörün sentezi endotelial hücrelerde gerçekleşir.

Fibrinolitik sistemin inhibisyonu ya plazminojen aktivatörleri düzeyinde spesifik plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI-1 ve PAI-2) ile ya da plazmin düzeyinde alfa 2 antiplazmin ile gerçekleşir.

- **Ateroskleroz ve trombüs:**

Plak kapsülündeki yırtılma ile kollajen ve TF'ün açığa çıkması, dolaşımdaki trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin aktifleşmesine neden olur. Trombositlerin aktifleşmesiyle adezyon ve agregasyonu meydana gelir. TF ile F VII arasındaki ilişki sonucunda trombin oluşumu gerçekleşir; fibrinojenin fibrine dönüşümü sağlanarak trombüs oluşur (24).

Bu sırada trombüs oluşumunu sınırlandırmak için antikoagülan yollar aktive olur. Protein C aktivasyonu sonucu F Va ve VIIIa inhibe edilir. Sonuçta fibrin oluşumu engellenir. Aterosklerotik plakta, endotelial hücreler, makrofajlar ve damar düz kas hücrelerinden tPA, uPA ve PAI-1 sekrete edilir. Bu, lokal fibrinolitik kapasiteyi etkiler (24).

Plak rüptürünün potansiyel etkisi, trombüs oluşumu ve fibrinoliz arasındaki dengeye bağlıdır.

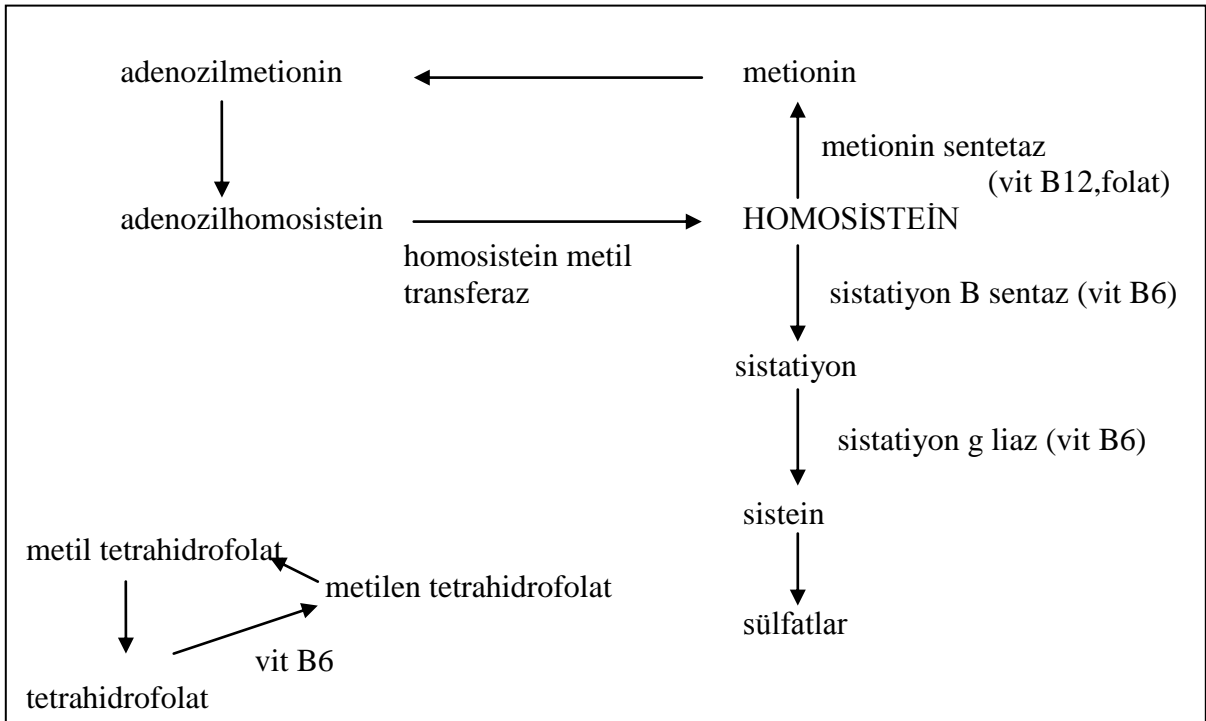
2.2.4 Kardiyovasküler Hastalıklarda Prediktif Testler:

Miyokard infarktüsü geçiren hastaların yaklaşık yarısında klasik risk faktörleri bulunmamaktadır ve bu risk faktörlerinin hiçbiri gelecekte gelişebilecek olan KVH'yi %100 olarak öngörmemektedir. Bu bilgi, araştırmacıları, KVH riski için prediktif değeri olan, olası yeni risk faktörlerini ortaya çıkarmaya yönlendirmiştir. Ateroskleroz patofizyolojisinin anlaşılmasından sonra sistemik ve lokal inflamatuvar belirteçler ile koagülasyon ve fibrinolitik faktörler üzerinde durulmaya başlanmıştır. Bunlar arasında, IL 6 ve TNF-alfa gibi sitokinler, ICAM-1 ve P-selectin gibi hücre adezyon molekülleri, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve

serum amiloid A (SAA) gibi akut faz yanıt proteinleri ile tPA ve PAI-1 gibi fibrinolitik faktörler vardır.

A) *Homosistein:*

Homosistein, metioninin demetilasyonu sonucu ortaya çıkan, disülfid bağı olan ve tiol grubu içeren bir sülfür aminoasitidir. İlk kez 1952 yılında De Vigneaud tarafından tarif edilmiştir (29). Remetilasyon ve transsülfürasyon gibi metabolik yollarda önemli rol oynamaktadır. Remetilasyon yolu, folat ve vitamin B12 bağımlı metionin sentetaz ile homosisteinin metionine dönüşümünü sağlar. Transsülfürasyon yolunda ise, vitamin B6 bağımlı sistatyonin beta sentetaz ile geri dönüşümsüz olarak Hcy'in sistatyonine dönüşümü gerçekleşir. Sonuç olarak Hcy metabolizmasındaki iki ana yolda 3 farklı B vitamini de kullanılmaktadır (Şekil 4). Total Hcy, plazma veya serumdaki tüm Hcy formlarının (redükte veya okside) toplamıdır. Sağlıklı erişkinlerde, Hcy düzeyleri sıklıkla 10 µmol/l'tnin altındadır (30).



Şekil 4: Homosistein metabolizması

Homosisteinürili hastalarla yapılan arařtırmalar, Hcy'in ateroskleroz patogenezinde rol oynayabileceđini dūřündürmektedir (31). Hcy'in bu oluřumu nasıl tetiklediđi konusu tam olarak açıklıđa kavuřturulamamıř olsa da pek çok mekanizma ileri sūrūlmūřtur:

- Endotel üzerine doğrudan hasara neden olur; bunu trombosit agregasyonu izler (32)
- LDL kolesterolūn oksidasyonunu ve hūcre içine alımını artırır (32)
- NO sentezini azaltarak vazodilatasyonu engeller (33)
- Damar dūz kas hūcre proliferasyonunu uyarır (34)
- Kollajen sentezini artırır (35)
- Protein C sisteminin aktivasyonunu engeller, anti-trombin 3'ū inhibe eder (36).

Hcy'in KVVH'ler ile iliřkisi, özellikle 90'lı yıllardan sonra yapılan çalıřmalarda arařtırılmıřtır. Homosisteinemi, KVVH, tekrarlayan arteriyal ve venöz tromboembolizm ile iliřkili bulunmuř; vaskūler hastalıklar üzerinde diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve sigara gibi bađımsız risk faktrū olduđu kabul edilmiřtir (10). Bu arařtırmalarda, Hcy dūzeylerindeki yūkselmenin, KVVH riskindeki artıř ile korele olduđu gösterilmiřtir. Hcy'nin, 7.2 μmol/L üzerinde her 3 μmol/L artıřı için, miyokardial infarktū riskinin % 35 oranında arttıđı saptanmıřtır (37). KVVH'si olan kiřilerin yaklařık % 10'unda da artmıř plazma Hcy dūzeyleri saptanmıřtır (38).

Kanserli olgularda Hcy'in daha yūksel dūzeylerde saptandıđı ileri sūrūlmūřtur (39). Ancak Hcy'nin kanser geliřimi üzerinde nasıl bir rol oynadıđı açık deđildir.

Hcy metabolizmasında genetik veya çevresel faktörlere bađlı oluřabilen herhangi bir bozulma, kan dūzeyinin yūkselmesine neden olur.

Genlerdeki homozigot veya heterozigot mutasyonlar, Hcy metabolizmasındaki "sistatyonin beta sentetaz, metionin sentetaz veya 5, 10 metilentetrahidrofolat redūktaz" gibi enzimlerin defektine neden olabilir. Bunun sonucunda ise Hcy dūzeyleri 400-500 μmol/l'ye kadar yūkselebilir. Hiperhomosisteinemi'nin önemli nedenlerinden olan, metilentetrahidrofolat redūktaz enzim eksikliđi, gen kodunda 677 pozisyonundaki sitozinin tiamin ile yer deđiřtirmesinden kaynaklanır (30).

Folik asit ve vitamin B eksikliği, karaciğer ve böbrek yetmezliği, östrojen eksikliği, kronik fenitoin kullanımı ve alkol bağımlılığı, hiperhomosisteinemiye neden olan çevresel faktörlerdir.

Hcy düzeyleri serum folat, vitamin B12 ve B6 düzeyleri ile ters korelasyon gösterir. Hcy'in remetilasyonu için gerekli olan folat ve vitamin B12'nin eksikliği, Hcy düzeyinde artışa neden olabilir (40). Tersine, yükselmiş Hcy düzeyleri folat ve vitamin B12 desteği ile belirgin olarak düşürülebilir. Bir meta-analizde, 3-12 hafta süreyle verilen folik asit desteğinin, Hcy düzeyini ortalama % 25 (%23-28) oranında azalttığı gösterilmiştir (41).

Postmenopozal kadınlarla yapılan bir araştırmada Hcy düzeyinin 60 yaşından sonra ve menopozdan ortalama 180 ay sonra yükseldiği; menopoz şekli (doğal veya cerrahi) ve sigara kullanımının Hcy düzeyini etkilemediği saptanmıştır. Aynı zamanda Hcy ve folat düzeyleri arasında negatif korelasyon gösterilmiştir (42).

Seks steroid hormonlarının serum Hcy düzeyi üzerine etkili olduğu kabul edilmektedir. Plasma Hcy düzeyi, premenopozal kadınlarda postmenopozal kadınlara ve benzer yaştaki erkeklere göre daha düşük bulunmuş, aynı zamanda gebelik sırasında da Hcy düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (43-45). Bu sonuçlar östrojen tedavisinin Hcy düzeyini azaltabileceğini düşündürmüştür. Tam bir görüş birliği olmamakla birlikte araştırmaların çoğunda, farklı HRT protokollerinin Hcy düzeyini azalttığı saptanmıştır (46-51). HRT'nin Hcy metabolizması üzerindeki bu etkisinin, HRT'nin KVH'den koruyucu etkisini açıklayabileceği ileri sürülmüştür. Ancak HRT ile Hcy düzeyinin arttığını (52) veya değişmediğini (53-55) bildiren araştırmalar da vardır. Özellikle tedavi süreleri ve kullanım yolları (transdermal-oral), sonuçlar arasındaki farklılıkları açıklamakta ileri sürülen gerekçeler olmuştur. Progesteronların, Hcy düzeyi üzerine etkisi tartışmalıdır. Tedavi protokollerinde kullanılan progestinlerin tipi ve kullanım yoluna göre farklı sonuçlar elde edilmiştir (46,47).

HRT'nin plazma Hcy'i düşürücü etkisi ile ilgili olarak çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bunlar arasında, yapım ve yıkım arasındaki dengeyi etkileyebilecek karaciğer metabolizma üzerindeki rolü, Hcy'i bağlayıcı etkisi olan LDL'nin miktarını azaltması, östrojen bağımlı LDL reseptör ekspresyonunu artırması ve vitamin düzeylerine olan etkisi vardır.

B) C-Reaktif Protein:

C-reaktif protein, pentraxin protein ailesinin bir üyesi olup, benzer yapıda beş adet polipeptid zinciri içerir. Sağlıklı kişilerde genellikle düşük düzeyde bulunur (< 1 mg/L) ve akut inflamatuvar bir uyarı olmadığı sürece hemen hemen aynı düzeyde kalır. Yarılanma süresi

yaklaşık 19 saattir. Plazma düzeyi esas olarak karaciğerdeki sentezine bağlıdır ve IL 6 tarafından kontrol edilir (24).

CRP;

- Endotelial hücrelerden NO sentezini azaltır,
- Endotelin-1 salınımında artışa neden olur,
- Hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır,
- MCP-1 salınımını uyarır,
- İnflamatuar sitokinlerin salınımını artırır,
- Damar düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonunu artırır,
- Endotel ve damar düz kas hücre apoptozisini uyarır,
- tPA'yı inhibe eder,
- Kompleman C1q'ya bağlanır ve klasik kompleman sisteminin aktivasyonunu sağlar (24,25). Bu şekilde aterosenez ve plak instabilitesine katkıda bulunur.

Hayvan modellerinde, CRP'nin proaterojenik etkisi net olarak gösterilememiştir. Bunun en önemli nedeni, kemirgenlerde CRP'nin major akut faz yanıt proteini olmaması ve bu hayvanlarda çok az miktarda sentez edilmesidir. Hayvan deneylerinde bir alternatif, insan veya tavşan CRP'si üreten transgenik fareler üzerinde araştırmaların yapılmasıdır. Bu şekilde yapılan beş araştırmadan ikisinde, CRP'nin aterojenik etkisi gösterilirken (56,57), diğer üçünde bu etki gösterilememiştir (58-60).

Son 10 yıl içerisinde yapılan epidemiyolojik araştırmalarda, CRP ve KVVH'ler arasındaki ilişki üzerinde durulmuştur. Yirmibeşten fazla prospektif araştırmada, yüksek CRP düzeyinin KVVH'ler için bağımsız belirteç olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir (61). Amerikan Kalp Derneği, orta riskli asemptomatik kişilerde ve koroner arter hastalık hikayesi olanlarda CRP düzeyinin izlenmesini önermiştir (62).

CRP'nin KVVH'ler için prediktif değerinin olmasına rağmen spesifik olmadığı, akut ve kronik enfeksiyon ve doku hasarı gibi pek çok durumda yükseldiği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle CRP, bir hafta arayla en az iki kez ölçülmelidir.

C) İnterlökin 6:

İnterlökin 6, enfeksiyon ve doku hasarına akut yanıtta en önemli sistemik mediyatördür. Aterom plak oluşum ve progresyonunda rol oynar. Parakrin veya otokrin mekanizmalarla fonksiyon gören diğer sitokinlerden farklı olarak sıklıkla dolaşımda bulunur. Molekül ağırlığı 26 kDa olan bu akut inflamatuvar sitokin, aktive makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar, endotel hücreler ve damar düz kas hücreleri gibi pek çok farklı tipte hücre tarafından sentezlenir. Ayrıca adipoz doku tarafından da üretildiği gösterilmiştir. IL 6 düzeyinin esas belirleyicileri, IL 1 ve TNF alfa olup, endotoksin, IFN gama gibi başka moleküllerden de etkilenir. Benzer şekilde IL 6 da, IL 1 ve TNF alfa salınım ve aktivasyonunu regüle eder. Reseptörü 2 farklı alt üniteden oluşur. Bunlardan 80 kDa'luk protein kısmı (IL 6R) IL 6'yı bağlarken, 130 kDa'luk glikoprotein kısmı (gp130) sinyalin iletiminde rol alır. IL 6 oldukça labil olup, yarılanma ömrü yaklaşık 5 dakikadır. Belki de bu nedenden dolayı, KVH'ler üzerindeki prediktif değerini araştırmak için CRP'ye göre daha az sayıda araştırma yapılmıştır (11,24).

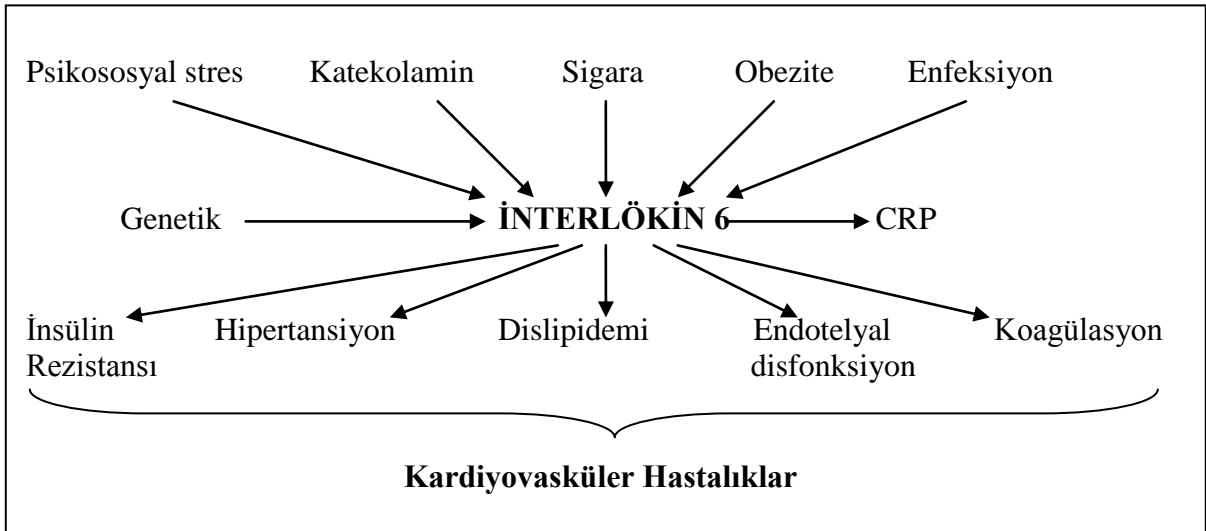
Bu sitokinin en önemli görevi, inflamatuvar sürecin artarak ilerlemesini sağlamaktır:

- Doğrudan proaterojenik etki gösterir. Endotel hücrelerindeki adezyon moleküllerini artırır, MCP-1 salınımını uyarır. Damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonunu sağlar. Aynı zamanda diğer sitokinlerin salınımını artırır (11).
- Prokoagülan etki göstererek plak üzerinde trombüs gelişimini kolaylaştırır. TF ve F VII'nin mRNA düzeyinde artışa neden olur. vWF düzeyini artırır. Protein S ve antitrombin III sentezini azaltır. Trombosit adezyon ve agregasyonunu artırır, TNF alfa üzerinden PAI-1 düzeyinde artışa neden olur. Karaciğerden fibrinojen salınımını artırır (11,61,63).
- Hepatositlerden CRP, SAA, kompleman proteinleri ve fibrinojen gibi akut faz yanıt proteinlerinin sentezini artırır (11).
- B-lenfositlerin terminal diferansiasyonunu sağlar, T-lenfositleri uyarır (11).
- Hematopoetik progenitörlerin proliferasyonunu sağlar (11).
- Metabolik etkileri de söz konusudur. İnsülin sensitivitesinde değişikliğe neden olur, hücre içine bazal glukoz alımını artırır. Lipoprotein lipazı inhibe, lipolizi uyarır. Trigliserid metabolizmasına etki ederek, dolaşımdaki nonesterifiye yağ asitlerinin artmasına neden olur. Ek olarak, glukogen sentezini inhibe eder (63).

IL 6 düzeylerinin belirleyicileri;

- Obezite: IL 6'nın adipoz dokudan salınması nedeniyle, sağlıklı erkek ve kadınlarda artan yağ dokusu ile birlikte IL 6 konsantrasyonlarının arttığı saptanmıştır.
- Psikososyal stres: Muhtemelen katekolamin düzeyine bağlı olarak dolaşımdaki IL 6 konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir.
- Genetik faktörler: IL 6 geninin promoter bölgesinde polimorfizm gösterilmiştir. Bu durumun IL 6 serum düzeyinde değişikliğe neden olabileceği ileri sürülmüştür.
- Enfeksiyon: Damar duvarından uzak bölgede yerleşmiş bir enfeksiyonun, dolaşımdaki IL 6 düzeyini artırarak aterotromboz oluşumuna katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Bu durum, IL 6'nın immün hücrelerden salınımına bağlanmıştır.
- Sigara: Sigara kullanımının lökositlerden IL 6 üretimini artırdığı gösterilmiştir.

IL 6 düzeylerinin belirleyicileri, Şekil 5'te şematize edilmiştir (63).



Şekil 5: IL 6 düzeylerini belirleyen faktörler (63)

IL 6, akut koroner sendromlu hastalarda olduğu gibi asemptomatik kişilerde de KVH açısından prediktif özellik göstermektedir. TNF alfa ve IL 6 düzeylerindeki artışa paralel olarak, koroner kalp hastalığı riskinin arttığı gösterilmiştir (64). Akut koroner sendromlu hastalarda, yüksek IL 6 düzeyinin unstable anginası olanları ayırt etmekte yararlı olduğu ve bu hastaların erken invaziv tedaviden daha fazla fayda gördüğü bildirilmiştir (65). Üç büyük araştırmada, IL 6

düzeyi üst sınırdaki olanlarda mortalite ve morbidite oranlarının, alt sınırdaki olanlara göre yaklaşık 2 kat arttığı saptanmıştır (66-68). Rüptüre koroner plak çevresindeki IL 6 düzeyinin sistemik dolaşıma göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (69).

CRP düzeyinin, östrojen tedavisi ile arttığı çok sayıda araştırmada gösterilmiştir. Bunun, HRT alan postmenopozal kadınlardaki artmış KVVH riski ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (70-75). Yapılan araştırmalar oral ve transdermal HRT'nin, CRP düzeyleri üzerine farklı etkilerinin olduğunu göstermektedir. Oral östrojen kullanımı ile CRP düzeyi sıklıkla yükselirken, transdermal östrojenin bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (76-78). Sonuçlar oral yoldan kullanılan östrojenin karaciğerden ilk geçiş etkisine bağlanmıştır. Oral östrojenin CRP düzeyi üzerine etkisinin olmadığını gösteren araştırmalar da vardır (79,80).

HRT'nin inflamatuvar sitokinler üzerine olan etkisi ile ilgili yapılan araştırmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Östrojenin proinflamatuvar duruma neden olduğu düşünülürse, HRT ile inflamatuvar sitokinlerde ve buna bağlı olarak CRP düzeyinde artış beklenebilir. HRT'nin IL 6 düzeyini artırdığını gösteren araştırmalar olduğu gibi (81), bu inflamatuvar belirtecin azaldığını ileri süren araştırmalar da vardır (75,76). Ancak pek çok araştırmada, HRT ile IL 6 düzeylerinin değişmediği saptanmıştır (71,73,74,77,78).

D) Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1:

Plazminojen aktivatörlerinin etkinliği, plazmada bulunan ve oldukça spesifik etki gösteren plazminojen aktivatör inhibitörleri tarafından kontrol edilir. tPA'nın en önemli inhibitörü Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1'dir. PAI-1, plazmin oluşumunu engelleyerek fibrinolizi inhibe eder, pıhtılaşmayı hızlandırıcı etki gösterir.

PAI-1, 45.000-50.000 dalton ağırlığında, tek zincirli bir glikoproteindir. Endotel, adipoz doku ve karaciğerden sentezlenir. Trombositlerde alfa granüllerde depolanır ve trombosit zengin pıhtıların trombolizise karşı dirençli olmasını sağlar. PAI-1, bazı araştırmacılar tarafından akut faz yanıt proteini olarak kabul edilmiştir. IL 1 ve TNF alfa gibi çok sayıda sitokin, endotelial PAI-1 üretimini artırır. Yine büyüme faktörleri ve hormonlar, PAI-1 sentezini kontrol ederler. PAI-1'in hemen hemen tamamı plazmada serbest olarak bulunur. Az bir kısmı ise tPA ve uPA ile reaksiyona girerek, 1:1 kovalent bağlı kompleksler oluşturur. Bu kompleksler, karaciğerde bulunan LDL related reseptörler ve VLDL reseptörleri ile dolaşımdan temizlenir

(12). tPA/PAI kompleksindeki hepatik temizlenme, serbest tPA'ya göre daha yavaştır. Bu nedenle PAI düzeyindeki azalma, tPA düzeyinde daha fazla düşmeye neden olacaktır (82). Plazma PAI-1 düzeyinde sirkadiyan ritm ve dolayısıyla fibrinolitik aktivitede diurnal varyasyon söz konusudur. PAI-1 düzeyi, sabah erken saatlerde pik yapıp fibrinolitik aktiviteyi engellerken, öğleden sonra düşer ve endojen fibrinolizde artışa neden olur. Bu durum, klinik açıdan önemli olup, miyokard infarktüsünün sıklıkla sabah erken saatlerde görülmesiyle uyumludur (12).

Hemostatik faktörlerin KVH'lerle olan ilişkisinin, uzun dönemde aterosklerotik plak oluşumundan çok, akut trombotik olaylara dayandığı düşünülmektedir. PAI-1 düzeyindeki artış, fibrinolitik aktivitede azalmaya neden olur. Buda rüptüre plak üzerinde trombüs gelişimini kolaylaştırır.

PAI-1'in iskemik KVH gelişimine katkıda bulunduğu kabul edilmektedir. Miyokard infarktüsünde, PAI-1 düzeyinin yüksek olduğu belirlenmiştir (83). Tekrarlayan miyokard infarktüsü geçiren hastalarda da PAI-1 düzeyinin arttığı bildirilmiştir (84). Bir araştırmada, orta yaştaki kadın ve erkeklerde, plazma PAI-1 düzeyi yüksek ise, miyokard infarktüs riskinin arttığı ileri sürülmüştür (85). Aynı zamanda, aterosklerotik plaklarda PAI-1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (86).

PAI-1 düzeyinin, premenopozal kadınlarda, aynı yaştaki erkeklere ve HRT almayan postmenopozal kadınlara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (87). Sonuçta östrojen tedavisinin fibrinolitik aktiviteyi artırarak KVH riskini azaltabileceği düşünülmüştür. Pek çok araştırmada, özellikle oral yoldan alınan östrojenin PAI-1 düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir (88-92). Östrojenin hemostatik faktörler üzerindeki etki mekanizması net değildir. Ancak tedavinin, dolaşımdaki PAI/ tPA kompleksinin klirensini artırdığı ve aynı zamanda PAI-1'in hepatik üretimini baskılayarak plazma düzeyini azalttığı ileri sürülmüştür (90). Transdermal tedavi sırasında, östrojenin karaciğerden ilk geçiş etkisine uğramaması nedeni ile PAI-1 düzeyinin etkilenmediği ya da daha az etkilendiği savunulmuştur (88,89,91,92). Genel olarak progestinlerin, östrojenin fibrinolitik aktivite üzerindeki etkisini kötüleştirmediği söylenebilir (88-90).

2.2.5 Menopozda Kardiyovasküler Sisteme Ait Değişiklikler:

A) Menopozun lipidlere etkisi:

Postmenopozal dönemde meydana gelen hormonal değişiklikler lipoprotein büyüklüğünü, içeriğini ve serum lipid değerlerini etkiler. Bunun sonucunda, aterojenik yönde lipid ve lipoprotein profili değişiklikleri meydana gelir. Postmenopozal kadınlarda, premenopozal olanlara göre, daha yüksek total ve LDL kolesterol, trigliserid ve lipoprotein (a) ve daha düşük HDL kolesterol düzeyi vardır.

B) Menopozun hemostatik faktörlere etkisi:

Postmenopozal dönemdeki kadınlarda, aynı yaştaki premenopozal kadınlara göre, fibrinojen ve F VII düzeyi daha yüksektir. Menopozdan sonra anti-trombin 3, Protein C ve Protein S gibi antikoagülanların düzeyleri artar. Postmenopozal kadınlarda PAI-1 düzeyi anlamlı olarak yüksektir.

C) Menopozda vasküler duvar ve myokard değişimleri:

Menopozdan hemen sonra, östrojen eksikliğine bağlı olarak Endotelin-1 sentezi artar, NO sentezi azalır. Bunun sonucunda periferik damar direncinde artış gözlenir.

Postmenopozal dönemde, östrojenin doğrudan miyokard üzerindeki olumlu etkileri azaldığı için, miyokard kontraktilesi yavaşlar, kalbin atım hacmi düşer ve sol ventrikül duvarı kalınlaşarak sol ventrikül hipertrofisi gelişir. Kalbin inotropik aktivitesi azalır.

2.2.6 Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Yöntemleri:

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli yönetmeliğine göre (93), KVH riski iki basamakta değerlendirilir. İlk olarak risk faktörleri araştırılır. Daha sonra 2 veya daha fazla risk faktörü bulunan kişilerde gelecek 10 yıl içinde KVH gelişme riski belirlenir. Bu amaçla Framingham skoru kullanılır. Buna göre 3 risk kategorisi vardır:

- a. 10 yıllık risk <10%;
- b. 10 yıllık risk 10–20%;
- c. 10 yıllık risk >20%.

Bu tabloya göre, tedavinin yoğunluğu ve hangi hastanın tedaviden daha fazla yarar göreceği saptanır.

Kadınlarda, KVH'lerden korunmada, diyabet ve hipertansiyonun kontrolü önceliklidir. Alınacak önlemler şu şekildedir (21,23):

1. Sigaranın bırakılması
2. Fiziksel aktivite
3. Diyet ve kilo verilmesi: Postmenopozal hastalarda VKİ'yi 25 kg/m²'nin altına düşürmek amaçlanır.
4. Hipertansiyonun düzeltilmesi
5. Glukoz ve insülin metabolizmasının düzeltilmesi
6. Lipid düşürücü medikal tedavi verilmesi: Kadınlarda bu tedavinin, primer koruyucu etkisi üzerinde çelişkili sonuçlar mevcuttur.
7. Aspirin kullanılması: Yalnızca, 50 yaşın üzerinde yüksek riskli hastalarda önerilmektedir.
8. HRT/ERT verilmesi: Postmenopozal dönemde östrojenin tek başına veya progesteronla birlikte kullanımı sonucunda, kardiyovasküler olayların azaldığını gösteren çok sayıda araştırma olmasına rağmen, kontrollü araştırmalar, özellikle geç postmenopozal dönemde HRT kullanımının kardiyoprotektif etkisini göstermede başarısız olmuştur. Progesteronun, tipi, dozu ve veriliş yolu oldukça önemlidir. Kimyasal yapılarındaki değişiklik nedeni ile farklı metabolik ve vasküler etki gösterebilirler.

Sonuç olarak, menopoz, KVH riskinin arttığı bir dönemdir. Hipertansiyon ve diyabetes mellitus, kadınlarda erkeklere oranla daha önemli risk faktörleridir. Postmenopozal dönemde bu risk faktörlerini azaltmaya yönelik stratejilerin geliştirilmesi gerekir.

2.3 HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ:

Menopoz tedavisini, Tablo 3'te gösterildiği üzere, iki ana grup altında toplamak mümkündür:

1. Hormon replasman tedavisi
2. Diğer tedavi yöntemleri

Tablo 3: Menopoz tedavisinde kullanılan yöntemler

Hormon replasman tedavisi	Diğer tedavi yöntemleri
Östrojenler	Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri
Progesteronlar- progestagenler	(SSRI)
Tibolon	Fitoöstrojenler
Androjenler	Kalsitonin
Selektif östrojen reseptör modülatörleri	Bifosfonatlar
(SERM)	D-Vitamini
	Kalsiyum ve florid

Klimakteryumda, ortaya çıkan birçok majör ve minör semptomların tedavisi için uygulanacak en ideal yöntemin, eksik olan hormonun yerine koyulması yani östrojen verilmesi olduğu kabul edilmektedir. Etkinliğinin yanı sıra elde edilme kolaylığı ve maliyetinin ucuzluğu, östrojen hormonunun üstünlükleri arasındadır. Bunun yanı sıra östrojenin kontrendike olduğu durumlarda, menopozun getireceği olumsuzlukları engelleyebilmek için östrojen dışında başka ilaçlar da kullanılmaktadır.

Postmenopozal dönemde östrojen ve progesteronun birlikte kullanımı, hormon replasman tedavisi (HRT), yalnızca östrojen kullanımı ise östrojen replasman tedavisi (ERT) şeklinde tanımlanmaktadır.

HRT ile kadınların klimakterik dönemdeki vazomotor semptomlarının ve genitüiner atrofiye bağlı yakınmalarının tedavisi ile uzun dönemde osteoporozun önlenmesi amaçlanmaktadır. Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların önlenmesi gibi olası sekonder yararları, günümüzde HRT'nin kullanım amaçlarının dışındadır. Tedaviden en çok yarar görenler, şiddetli vazomotor ve ürogenital semptomları olan postmenopozal kadınlardır.

2.3.1 Hormon Replasman Tedavisinde Kullanılan İlaçlar:

A) Östrojenler:

HRT'de kullanılan östrojenler, yapılarına göre, doğal, konjuge ve sentetik olmak üzere üç gruba ayrılırlar. Bu östrojen formları içinde günümüzde en sık kullanılanlar, doğal ve konjuge

östrojenlerdir. Sentetik östrojenler, yan etkileri ve uzun yarılanma süreleri nedeniyle, postmenopozal hormon tedavisinde tercih edilmemektedir (Tablo 4).

Tablo 4: Hormon replasman tedavisinde kullanılan östrojenler

Doğal	17 beta östradiol Mikronize östradiol Östrodiol valerat Östriol
Konjuge	Konjuge ekin (kısarak) östrojenler (CEE)
Sentetik	Etinil östradiol Dietilstilbestrol

Östrojenler, kullanım yollarına göre de sınıflandırılabilir:

- Oral
- Parenteral
 - Transdermal
 - Perkütanöz
 - Transvajinal
 - İmplant
 - Enjektabl
 - İntranazal sprey ve dilaltı

a. Oral östrojenler:

Tedavide ilk seçenek genellikle oral yoldur. Kullanımı basittir ve diğer uygulama yollarına göre daha ucuzdur.

Bu preparatlar, barsaklardan emildikten sonra karaciğere gelir ve portal sistemdeki konsantrasyonu, periferik konsantrasyonunun yaklaşık 5 katına ulaşır. Bu duruma “ilk geçiş etkisi” adı verilir. Oral östrojenler, ilk geçiş etkilerinden dolayı bazı avantaj ve dezavantajlara sahiptir.

Oral östrojenlerin en önemli dezavantajı, metabolizmaları ile karaciğerde neden oldukları yüklenmedir. Bunun yanı sıra, trigliserid, hormon bağlayıcı globulin, renin substratı (anjyotensinojen) ve pıhtılaşma faktörleri (özellikle F VII) gibi bazı hepatik proteinlerin sentezini ve serum düzeylerini artırır. Yüksek doz östrojenin oral kullanımında, insülin rezistansı artarak glikoz toleransı bozulabilir. Ayrıca oral olarak verilen dozun % 90'ının inaktive

olmasından dolayı, terapötik düzeye ulaşmak için daha yüksek miktarda östrojen kullanılması gerekir. İlk geçiş etkisinin bireysel farklılık göstermesi nedeniyle sabit bir kan düzeyi sağlanamayabilir. Tüm bunlara karşın, östrojenin karaciğer üzerinden lipid ve lipoprotein metabolizmasında neden olduğu olumlu değişimler (HDL-kolesterolde artma, lipoprotein (a), total ve LDL kolesterolde azalma), ilk geçiş etkisinin avantajları arasındadır. Bu nedenlerden dolayı yüksek trigliserid düzeyi veya diyabeti olan kadınlara oral yerine transdermal tedavi önerilir (15,94).

Oral ERT alanlarda, östrojenin barsaklardan emilimi ve karaciğerdeki metabolizması sırasında daha fazla östron üretimi gerçekleşir. Serum östron düzeyi diğer yollara göre daha yüksek düzeyde (E1/E2 oranı hemen hemen daima 1/1'in üzerinde) bulunur. Östron düzeyindeki bu yükselmenin klinik önemi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Ancak, safra kolesterol saturasyonunu artırarak, oral replasman tedavisinin komplikasyonlarından biri olan hepatobiliyer patolojilere, özellikle de safra taşı oluşumuna neden olduğu kabul edilir (15,94).

Diğer hormon preparatlarının aksine tüm oral preparatlarda laktöz bulunur. Bu nedenle laktöz intoleransı olan kadınlar için, östrojenin oral kullanımı uygun bir seçenek değildir. Ek olarak bu preparatlar çoğu kadın tarafından iyi tolere edilmesine rağmen, mide rahatsızlıklarına sıkça rastlanılır (15,94).

Günümüzde en çok kullanılan oral östrojen, gebe kısrak idrarından elde edilen konjuge ekin östrojendir (CEE). Karaciğerde, östron sülfat (%50-60) ile normalde insan organizmasında olmayan ekilin sülfat (%20-30) ve dihidroekilin sülfata (%15) metabolize olur. Günlük ortalama replasman dozu 0,625 mg olup, bu miktar, genellikle ideal serum östradiol düzeyi olan 40 -100 pg/ml'yi sağlar.

Doğal östrojenlerin gastrointestinal sistemden emilimleri yetersizdir ve enzimlerle kolayca inaktive olurlar. Bu nedenle oral kullanılabilmeleri için çeşitli işlemlerden geçirilmeleri gereklidir. Oral kullanılan östradiol esteri olan östradiol valeratin tedavi dozu 2 mg/gün'dür. Mikronize östradiol preparatlarının ortalama replasman dozu ise 1 mg/gün'dür.

b. Parenteral östrojenler:

Östrojen, deri, vajinal ve burun epitelinden kolaylıkla emilir. Barsak ve karaciğerde yıkımın olmamasından dolayı daha düşük dozda kullanılır ve sistemik dolaşımda daha yüksek

östradiol düzeyine ulaşılır. E1/E2 oranı premenopozal dönemdekine yakındır. Ayrıca bu preparatlar mide kaynaklı yan etkilere de neden olmaz.

- Transdermal flaster: Cilde yapıştırılan ve belirli salınım hızları olan sistemler ile uygulanan östrojenlerdir. Doğal östradiol içerirler ve günlük hormon salınım dozlarına göre 0,025- 0,05- 0,1 mg'lık formları vardır. Bu dozlar ile serum östradiol düzeyi ortalama 40-200 pg/ml arasında tutulur. Maksimum serum östradiol konsantrasyonu genellikle 6-12 saat içinde elde edilir. Bundan kısa bir süre sonra hormon düzeyi düşmeye başlasa da, uygulanan sisteme göre 3-7 gün arasında sabit kalır. Oral kullanıma oranla daha stabil bir günlük hormon düzeyi sağlanır. Kardiyovasküler sistem, kemik metabolizması ve vazomotor semptomlar üzerine oral kullanım kadar etkindir. Karbonhidrat metabolizmasında olumlu etki sağlar. İlk geçiş etkisine uğramaması nedeniyle normal replasman dozlarında karaciğerdeki pıhtılaşma faktörlerinin sentezini etkilemezler. Oral tedavinin aksine, trigliserid düzeyini %15-20 oranında düşürür ve antitrombin III düzeyini oral östrojenlere oranla daha fazla artırır. Lipid metabolizması üzerine oral preparatlar kadar olumlu etki göstermedikleri kabul edilir. Ayrıca östron düzeyini oral kullanımda olduğu kadar yükseltmediği için safranin kolestrol saturasyon indeksini bozmadığı için, transdermal sistemlerde görülmez (15,94).
- Perkütanöz jel: 10 gr'ında 60 mg östradiol içeren jel preparatlarıdır. Avantaj ve dezavantajları transdermal sistemlere benzer. Tek farkı, her kullanımda sürülen miktar ve sahanın genişliğini ayarlamadaki güçlüğüdür. Bu nedenle standart bir hormon düzeyi sağlanamayabilir. Günlük ortalama dozu 1,5-3 mg östradiol içeren 2,5-5 gr jeldir. Bu dozlarla ortalama serum östradiol düzeyi, 70-110 pg/ml'ye ulaşır. Bu preparatlara progesteron eklenemediği için, sadece ERT olarak kullanılması gerekir (15,94).
- Transvajinal östrojen: Özellikle ürogenital atrofilerde hızlı etki sağlamak amacıyla kullanılan krem veya vajinal tablet şeklinde preparatlarıdır. Östrojenler, atrofik vajen mukozasından hızla emilir ve proliferasyona neden olurlar.

- İmplant: Bu preparatlar cilt altına (genellikle karın ya da bacak bölgesine) lokal anestetik altında ve özel bir kılavuz sistem sayesinde yerleştirilirler. Bu sistemin 6 ayda bir değiştirilmesi gerekir. İmplantlar ile oral tedaviden bile daha iyi semptomatik rahatlama sağlanır ve kemik kitlesi daha etkin korunur. Oral östrojenler kadar olmasa da HDL-kolesterolü artırır, LDL kolesterolü azaltır. Hepatik proteinlerin sentezinde ve karbonhidrat metabolizmasında herhangi bir değişim yapmaz (15).

B) Progesteronlar:

Progesteronların kullanım amacı, östrojenin endometriyumdaki proliferatif etkisini engellemek, kişiyi endometriyal hiperplazi ve endometriyum kanserinden korumaktır.

Progesteronların doğal ve sentetik formları mevcuttur. Östrojenlerde olduğu gibi doğal progesteronların da gastrointestinal sistemdeki emilimleri yeterli olmayıp, hızla inaktive oldukları için oral mikronize formları hazırlanmıştır.

Postmenopozal HRT’de progesteron yerine progestagenlerin kullanımı tercih edilir. Progestagenler, progesteron reseptörlerine bağlanabilme yeteneğine sahip ve onun biyolojik aktivitesini gösterebilen sentetik bileşiklerdir (Tablo 5).

Tablo 5: Yapılarına göre progesteron ve progestagenler

Doğal progesteronlar	Progesteron yapısında olanlar	Testosteron yapısında olanlar
Progesteron	17-OH Progesteron asetat	Levonorgestrel
Mikronize progesteron	17-OH Progesteron kapionat	Desogestrel
Didrogesteron	Medroksiprogesteron asetat (MPA)	Gestoden
	Megestrol asetat	Norgestimat
	Siproteron asetat	Norgestrel
	Dihidrogesteron	Noretisteron
	Klormadinon asetat	Noretisteron asetat (NETA)
		Noretinodrel
		Linesterol

Progesteronun ve 21 karbonlu progestagenlerin, mineralokortikoid etkileri mevcut olup, 19 karbonlu progestagenlere göre göreceli olarak östrojenik etki gösterirler. 19 karbonlu testosteron derivelerinin ise androjenik potansi daha yüksektir. Bu nedenle 21 karbon atomlu progestagenler, postmenopozal hormon tedavisinde daha yaygın kullanılırlar. Ancak lipid profilini olumsuz etkilemekle beraber, 19 karbonlu nortestosteron türevlerinin endometriyumda sekretuar değişiklik yapabilme özellikleri daha fazladır. Önceki yıllarda, progesteronun meme dokusunda da antiöstrojenik etki göstererek olası meme kanseri riskini azalttığı düşünülmekteydi. Ancak son yıllarda yapılan bazı araştırmalar, östrojenle birlikte progesteron kullanımının meme kanseri riskini artırdığını göstermiştir (8). Drospirenone, spironolakton analogu olup sentetik bir progestindir. Antiandrojenik ve antimineralokortikoid etkileri ile endojen progesterona benzer. Kullanıcıların geri bildirimleri, yüz güldürücüdür.

Tablo 6: Progesteronun ve 21 karbonlu progestagenlerin molekül ve karbon atomu sayılarına göre sınıflaması

Pregnan (21 karbon)	Estran (19 karbonlu)	Gonan (18 karbonlu)
Medroksiprogesteron asetat	Noretindron (Noretisteron)	Levonorgestrel
Megestrol asetat	Noretindron asetat (NETA)	Desogestrel
Klormadion asetat	Noretinodrel	Norgestimat
Siproteron asetat	Etinodiol diasetat	Gestodene
Dihydrogesteron	Lynestranol	

Progesteronun ve 21 karbonlu progestagenlerin, mineralokortikoid etkileri mevcut olup, 19 karbonlu progestagenlere göre göreceli olarak östrojenik etki gösterirler. 19 karbonlu testosteron derivelerinin ise androjenik potansi daha yüksektir. Bu nedenle 21 karbon atomlu progestagenler, postmenopozal hormon tedavisinde daha yaygın kullanılırlar. Ancak lipid profilini olumsuz etkilemekle beraber, 19 karbonlu nortestosteron türevlerinin endometriyumda sekretuar değişiklik yapabilme özellikleri daha fazladır. Önceki yıllarda, progesteronun meme dokusunda da antiöstrojenik etki göstererek olası meme kanseri riskini azalttığı düşünülmekteydi. Ancak son yıllarda yapılan bazı araştırmalar, östrojenle birlikte progesteron kullanımının meme kanseri riskini artırdığını göstermiştir (8). Drospirenone, spironolakton analogu olup sentetik bir progestindir. Antiandrojenik ve antimineralokortikoid etkileri ile endojen progesterona benzer. Kullanıcıların geri bildirimleri, yüz güldürücüdür.

a. Progesteron/progestagenlerin oral yol ile kullanımı:

Oral preparatlarda, noretindron, noretindron asetat (NETA), medroksiprogesteron asetat (MPA) ve siproteron asetat kullanılır. Gastrointestinal sistemden, çok az metabolizmaya uğrayarak emilirler ve hedef dokularda progesteron reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler (15).

b. Progesteron/progestagenlerin parenteral yol ile kullanımı:

- Transdermal yol: NETA ve levonorgestrel içeren matrisi şeklinde transdermal sistemler mevcuttur. Bu kullanımda önemli olan, salınan progestagen miktarının, endometriyumda antiöstrojenik etki gösterebilecek düzeye ulaşabilmesidir (15).
- Progesteron salınan intrauterin araç: HRT’de progesteronun kullanım amacına uygundur. Progestagenlerin olası yan etkilerinden kaçınmak amacıyla bu sistemler tercih edilir. Günümüzde, 20 mcg/gün salınımlı, 5 yıl süreli, levonorgestrel içerikli preparatlar kullanılmaktadır.

- **Histerektomi Yapılan Kadınlar İçin Progestinler:**

Progesteron ve sentetik türevlerinin özellikle plazma lipid ve lipoprotein konsantrasyonları üzerine olumsuz etkileri hep tartışılmıştır. Bu nedenle savunulan görüş; “histerektomi olmuş bir hastada, HRT kullanımı sırasında, gestagenlerin tedavi rejimine eklenmelerinin geçerli bir endikasyonu yoktur” şeklindedir. Ancak histerektomi olmuş kadınlarda da kombine östrojen-progestin rejimlerinin kullanılmasını gerektiren bazı özel durumlar vardır (17):

1. Karşılanmamış östrojenle tedavi edilen pelvik endometriozisli hastalarda, adenokarsinom bildirildiği için geçmişte endometriozis öyküsü olan hastalarda kombine östrojen-progestin kullanımı kuvvetle önerilir.
2. Rezidüel endometriyum kalma potansiyeli taşıyan işlemlerden (örneğin supraservikal histerektomi, endometriyal ablasyon) sonra hastalar, östrojen-progestin kombinasyonu ile tedavi edilmelidir.
3. Endometriyal adenokarsinom tanısı almış ve tedavi edilmiş olan hastalarda, östrojen-progestin kombinasyonu, progestasyonel ajanın koruyucu etkinliği açısından önerilir.

C) Hormon replasman tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar:

a. Tibolon:

Estran grubu gestagenlerden üretilen sentetik bir steroiddir. Tibolonun metabolitleri etinil östradiole göre 1/30 östrojenik, noretisterona göre 1/8 progestagenik ve metil testosterona göre

1/50 oranında androjenik olmak üzere her 3 steroidin zayıf aktivitesini gösterirler. Özellikle ileri yaş ve meme sorunu bulunan kadınlarda tercih edilir.

b. Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM):

Östrojen reseptörlerinin özelliklerinden faydalanılarak hedef dokuda spesifik ve seçici etki sağlanır. Meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifen, endometriyum üzerindeki proliferatif etkisi yüzünden tercih edilmezken, endometriyumda etkisi olmayan raloksifen son yıllarda osteoporozun önlenmesi amacıyla kullanım alanı bulmuştur.

2.3.2 Hormon Replasman Tedavi Protokolleri:

HRT'nin temel öğeleri olan östrojen ve progesteron, başlıca iki şekilde uygulanır:

1. Kesintili tedavi rejimleri
2. Kesintisiz tedavi rejimleri

A) Kesintili rejimler:

Ardışık veya siklik olarak uygulanabilir. Ardışık rejimlerde, ayın her günü östrojen, son 10-14 (ortalama 12) gün progesteron kullanılır. Bu süre, östrojenin endometriyum üzerindeki proliferatif etkisinin engellenmesi açısından önemlidir. Daha kısa süreli kullanım ile endometriyumda yeterli koruyucu etki sağlanamaz. Siklik rejimlerde ise, 1-21. günler arasında östrojen, 9-21. günler arasında ek olarak progesteron kullanılır. 22-28. günler arasında ise ilaç kullanılmaz. Overlerin normal menstrüel siklus boyunca östrojen üretmeyi sürdürdükleri bilindiğine göre, bu rejim kadın fizyolojisine aykırıdır ve bazı kadınlarda ilaç kullanılmayan bu dönemde semptomlar geri döner.

Kesintili rejimler, % 60-70 oranında çekilme kanamalarının görülmesi nedeniyle, özellikle perimenopozal ve erken postmenopozal dönemdeki kadınlarda tercih edilir (15).

Yine son yıllarda uygulanan kesintili tedavinin bir diğer şekli de “uzun siklus tedavisidir”. 3 ay boyunca sürekli östrojen kullanılırken, son ayın 14-28. günleri arasında (en az 12 gün süreyle) tedaviye progesteron eklenir. Çekilme kanaması yılda 4 kez, 5-6 gün süreyle gerçekleşir. Tek başına östrojen 4 ay süreyle kullanılırsa endometriyal hiperplazi gelişmektedir. Bu nedenle, östrojenin güvenli olarak kullanılabileceği en uzun süre 3 aydır (15).

B) Kesintisiz rejim:

Adından da anlaşılacağı üzere, her iki steroid tüm ay boyunca sürekli ve birlikte alınır. Kullanılan progesteron dozları en alt düzeydedir ve bu minimum yan etkiye yol açar. Esas olarak kanamasız rejim olarak aktarılsa da, hastaların %80'inde özellikle tedavinin ilk 3 ayında düzensiz kanamalara rastlanılır. Bu rejim, özellikle menopozun birinci yılını tamamlamış kadınlarda tercih edilmelidir. Ancak uzun süre kullanılırsa, atrofiye bağlı kanamalar da görülebilir (15).

2.3.3 Hormon Replasman Tedavisinin Kontrendikasyonları:

HRT'nin kontrendikasyonları giderek daralmaktadır. Kontrendikasyonlar, Tablo 7'de özetlenmiştir:

Tablo 7: Hormon replasman tedavisinin mutlak ve göreceli kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonları	Göreceli kontrendikasyonları
Gebelik	Anormal vajinal kanama
Ciddi akut karaciğer hastalığı	Memede incelenmemiş kitle
Meme kanseri	Endometriozis
Endometriyum kanseri	Tromboembolizm öyküsü veya aile hikayesi
Östrojene bağımlı tümör varlığı	Ateroskleroz, koroner kalp hastalığı
Akut venöz tromboemboli	Diyabetes mellitus
	Hipertansiyon
	Melanoma

2.3.4 Hormon Replasman Tedavisinin Yan Etkileri:

Göğüslerde gerginlik ve vajinal kanama, östrojen kullanımının en sık karşılaşılan yan etkileridir. Diğerleri, bulantı, kusma, baş ağrısı, kilo alımı, bacak ağrıları, epigastrik yakınmalar, kolesistit, karaciğer hasarı ve venöz tromboembolidir.

Tek başına progesteronun istenmeyen etkileri, ödem, memelerde büyüme, mastalji, akne, hirsutizm, alopesi, baş ağrısı, duyu durum değişiklikleri, gerginlik, halsizlik ve depresyondur. Genellikle östrojen tedavisine progesteron eklenmesi ile yan etkilerin azalması beklenir. Ancak özellikle meme yakınmaları ve duyu durum değişikliklerinde artış görülebilir.

2.3.5 Hormon Replasman Tedavisinin Yararları:

A) Vazomotor semptomlar:

Östrojen, uzun yıllardır, menopozal semptomlar için kullanılmaktadır ve bu semptomlar için en etkili tedavi yöntemidir.

Cochrane meta analizinde, oral östrojen kullanan kadınların, plasebo kullananlara göre günde 2.6 kez daha az sıcak basması nöbeti yaşadıkları bildirilmiştir (95). Bu etki, semptomun %75 oranında azalması anlamına gelmektedir. Aynı zamanda östrojen kullananlarda sıcak basmasının şiddetinin de azaldığı gösterilmiştir.

B) Ürogenital- atrofik semptomlar:

HRT ürogenital atrofi semptomlarının (vajinal kuruluk, disparoni, pollaküri, noktüri vb.) ortadan kaldırılmasında etkilidir. Östrojen kullanımı ile vajen glikojenizasyonu ve kan akımı artar; vajen florası yeniden oluşurarak vajen pH'ı azalır ve vajen epiteli kalınlaşır. Özellikle östriol bu kullanım için uygundur.

C) Osteoporoz:

1970'lerden beri yürütülen pek çok araştırmada, östrojenin HRT'de kullanılan dozlarda, postmenopozal dönemdeki kadınların kemik yapısını koruduğu gösterilmiştir.

En önemli uzun dönem araştırmalardan biri olan Postmenopozal Östrojen/Progestin Tedavisi (PEPI) araştırmasında (96), plasebo grubundaki kadınlar kalça ve omurga kemik yoğunluklarının % 2'sini kaybederken, tedavi alan kadınlarda omurgada % 3.5-5 ve kalçada % 2 artış olduğu saptanmıştır. En belirgin artış, sürekli östrojen ve progesteron alanlarda gözlenmiştir.

Östrojenin kemik kitlesi üzerindeki koruyucu etkisinden etkin olarak faydalanmak için, HRT'e, menopozun ilk 5 yılı içerisinde başlanmalı ve 10 yıl gibi uzun bir dönem kullanılmalıdır. Östrojen yalnızca kullanıldığı süre içerisinde koruyucudur. Bu nedenle tedavinin kesilmesinin ardından, koruyucu etki hızla kaybolacak ve yaklaşık 15 yıl gibi bir süre sonunda, kemik yoğunluğu hiç HRT kullanmayanlarla hemen hemen aynı olacaktır. Kemik yoğunluğunu korumak için gerekli minimum CEE dozu 0.625 mg/gün'dür (17).

Progestasyonel ajanlar, tek başlarına östrojene benzer şekilde kemik rezorpsiyonunu azaltırlar. Östrojen tedavisine progestagenlerin eklenmesinin, kemik metabolizması üzerine etkisi açık değildir.

2.3.6 Hormon Replasman Tedavisinin Riskleri:

A) Meme kanseri riski:

Bugüne kadar meme kanseri ve HRT ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır.

Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) araştırmasının (8) östrojen-progesteron kolu, Haziran 2002'de, meme kanseri riski kabul edilemeyecek bir sınıra ulaştığı için durdurulmuştur. Ancak yalnızca östrojen verilen kolda belirgin bir risk artışının saptanmaması nedeni ile bu kolda araştırma devam ettirilmiştir. 65 yaşına kadar yalnızca östrojen alanlarda, plaseboya göre her 1.000 kadında 5 yıllık kullanım için 1.5, 10 yıllık kullanım için 5; kombine östrojen progesteron kullananlarda ise sırasıyla 6 ve 19 adet ek kanser geliştiği saptanmıştır. Östrojen-progesteron kombinasyonu ile tedavi edilen grupta invaziv meme kanseri 199, in situ meme kanser ise 47 hastada gelişmiştir. Plasebo grubunda ise bu rakamlar sırasıyla 150 ve 37'dir. WHI araştırmasının sonuçları incelendiğinde, östrojen ve progesteron tedavisine başlama yaşı arttıkça ve kullanım süresi uzadıkça, meme kanseri gelişme riskinin arttığı görülmektedir.

Milyon Kadın Çalışması (MWS) (97), İngiltere'de yapılmış ve 828.923 postmenopozal kadında 5 yıllık HRT'nin spesifik şekillerinin, meme kanseri insidansı ve mortalitesine olan etkilerini inceleyen, gözleme dayalı bir araştırmadır. Araştırmaya alınan kadınların ortalama yaşı 55.9 olup, bu kadınlar kanser insidansı için 2.6 yıl, mortalite insidansı için 4.1 yıl süreyle izleme alınmışlardır. Meme kanseri göreceli riskinin, sadece östrojen kullanıcıları için 1.30 (1.21-1.40); östrojen ve progesteron kombinasyonu kullanıcıları için 2.00 (1.88-2.12); ve tibolon kullanıcıları için 1.45 (1.25-1.68) saptanarak anlamlı derecede arttığı bulunmuştur. Kanser riskinde, östrojen tipi (konjuge östrojen veya östradiol), uygulama yolu (oral, transdermal, implant) ve progesteron tipi (medroksiprogesteron asetat, noretisteron, norgestrel, levonorgestrel) açısından fark saptanmamıştır. Yine, ardışık ve sürekli rejimler açısından da fark gözlenmemiştir.

B) Endometriyal hiperplazi ve kanser riski:

Beş yıla kadar karşılanmamış östrojen kullanımı ile endometriyum kanser riskinin 2.3 kat, tedavi süresinin 10 yılı geçmesi durumunda ise 10 kat arttığı gösterilmiştir (98). Östrojenin endometriyum üzerindeki proliferatif etkisinin engellenmesi için tedaviye aylık minimum 10-12 günlük progestagen eklenmesi yeterlidir.

Ardışık kombine tedavi ise kanser riskini artırmadan 5 yıl süreyle kullanılabilir. Sürekli kombine rejimlerin endometriyumu atrofiye sokarak, kanser riskini, hiç HRT almayanlara göre azalttığı kabul edilmektedir (17).

2.3.7 Östrojenin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri:

Östrojenin lipoproteinler, hemostatik faktörler (koagülasyon ve fibrinolitik sistemler), antioksidan sistemler, duvar tonusu ve reaktivasyonu üzerine etkileri vardır.

Östrojenin Direk Antiaterosklerotik Etkileri:

- LDL oksidasyonunda ve dolayısıyla kolesterolün serbestleşmesinde azalma
- LDL ve yıkım ürünlerinin damar duvarında depolanmasında azalma
- Damar duvarına kolesterol girişi ve hidrolizinde azalma
- Vasküler hasara karşı koruma (reendotelizasyon)
- Endotel apopitozisini önleme
- Adezyon moleküllerinin ekspresyonunda azalma
- Damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonunda azalma
- Köpük hücre oluşumunda azalma
- Elastin ve kollajen sentezinde azalma
- Trombosit adezyon ve agregasyonunda azalma

Östrojenin Direk Vazodilatör Etkileri:

- Vasküler tonusta azalma
- Nitrik oksit salınımında artma (doğrudan veya gen ekspresyonu üzerinden)
- Nitrik oksit aktivasyonunu inhibe eden serbest radikallerin üretiminde azalma
- Endotelin-1 salınımında azalma (doğrudan veya gen ekspresyonu üzerinden)

- Prostaglandin sentezinde artma, tromboksan A2 yapımında azalma
- Asetilkoline karşı yanıtta azalma

Östrojenin Sistemik Etkileri:

- Total ve LDL kolesterolde azalma
- HDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artma
- Lipoprotein (a) düzeyinde azalma
- Kalbin inotropik aktivitesinde artma
- Dolaşımdaki insülin düzeyinde azalma, glukoz metabolizmasında düzelme
- Vazodilatasyon ile kan basıncında düşme
- Fibrinojende azalma
- Plazminojen-aktivatör inhibitörde azalma

A) Östrojenin lipoproteinler üzerine etkisi:

Postmenopozal dönemde östrojen kullanımı ile total kolesterolün LDL fraksiyonu azalırken, HDL fraksiyonu ve trigliserid düzeyleri artar (9). Östrojenin karaciğerdeki LDL reseptörlerini ve dolayısıyla LDL klirensini artırması sonucunda, plazma LDL kolesterol düzeyi azalır. HDL kolesterol düzeyindeki artış ise östrojenin karaciğerde hepatik lipaz aktivitesini baskılamasıyla gerçekleştirir. Bu enzim, esas yararlı etkileri olan HDL-2 kolesterolün, HDL-3 kolesterole dönüşümünü sağlar. Dolaşımdaki apolipoprotein düzeylerinde de östrojen tedavisine bağlı değişiklikler görülür. Tedavi ile LDL kolesterolün major yüzey proteini olan apolipoprotein A azalırken, HDL kolesterolün proteini olan apolipoprotein A1 düzeyi artar.

Progesteronların lipid metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri progesteronun tipine, dozuna ve kullanım süresine bağlı olarak değişir. Androjenik aktiviteleri çok düşük olan ya da olmayan progesteronların lipid metabolizması üzerine olumsuz etkisi yoktur.

B) Östrojenin koagülasyon, fibrinoliz ve diğer vazoaktif proteinler üzerine etkisi:

Çeşitli koagülasyon ve fibrinolitik proteinlerin karaciğerdeki genleri, östrojen tarafından regüle edilir. Östrojenin bu faktörler üzerine olan etkisi kullanılan forma, doza ve süreye bağlı olarak değişir. Östrojen özellikle F VII, VIII ve X ile protrombin düzeylerinin artmasına,

fibrinojen, antitrombin III ve Protein S düzeylerinin ise azalmasına neden olur. Aynı zamanda, PAI-1 gibi antifibrinolitik proteinlerin düzeylerini düşürür.

C) Östrojenin anti-oksidan etkisi:

Östrojen LDL kolesterolün oksidasyonunu inhibe eder. Dolaşımdaki diğer antioksidanları rejenere eder ve bunları LDL kolesterol içinde tutar. Okside LDL kolesterole bağlı olarak salgılanan endotelial vazoaaktif maddeleri engelleyerek vazokonstriksiyonu önler.

D) Östrojenin damar duvarı üzerine etkisi:

a. Hızlı, nongenomik etki:

Östrojen kullanımından 5-20 dakika sonra vazodilatasyon gerçekleşir. Gen transkripsiyonunun eşlik etmediği, iyon kanalları veya nitrik oksit üzerinden kısa sürede gerçekleşen bu olaya nongenomik etki adı verilir.

- Nitrik oksit üzerinden etki: Fizyolojik dozlardaki östrojen, gen ekspresyonunda değişiklik yapmadan nitrik oksit salınımını hızlı bir şekilde artırır. Bu etkinin devamı genomik olarak sürdürülmelidir. Östrojen aynı zamanda Endotelin-1 düzeyini de azaltır.
- İyon kanalları üzerinden etki: Östrojenin, endoteli alınmış koroner arterlerde, nitrik oksit sentetaz veya prostaglandin sentetaz inhibitörleri ile engellenemeyen vazodilatasyona neden olduğu gösterilmiştir. Bu durumun kalsiyum kanalları üzerinden meydana geldiği ileri sürülmüştür.

b. Uzun süreli, genomik etki:

Bu etki, tedavi başladıktan sonra saatler veya günler içerisinde gen ekspresyonunda değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkar. Östrojen, gen ekspresyonunu sağlayarak nitrik oksit sentetaz ve buna bağlı olarak NO sentezini artırır. Östrojenin uzun süreli bir etkisi de, koroner arterlerde vazokonstriksiyona neden olan asetilkoline karşı yanıtı azaltmasıdır. Aynı zamanda Endotelin-1 geninin ekspresyonunda da azalmaya neden olur.

c. Damarlardaki zedelenmeye doğrudan yanıt:

Damarlardaki zedelenmeden sonra gelişen reendotelizasyon, östrojenin endotelial büyüme faktörleri üzerine etkisi sonucu artar.

E) Kalp üzerindeki etkisi:

Östrojen, miyokard üzerinde direk inotropik etki gösterir.

2.3.8 Hormon Replasman Tedavisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar:

Östrojenin, kardiyovasküler sistem üzerine olan olumlu etkileri göz önüne alındığı zaman, HRT'nin koroner arter hastalık riskini azaltması beklenir. Ancak, çok sayıda faktör, KVH gelişimi ve ilerlemesi üzerinde rol oynamaktadır. Bu nedenle KVH'den korunmada, HRT'den her koşulda yarar beklemek doğru olmayacaktır. Postmenopozal dönemde HRT kullanımının KVH riskini azalttığını gösteren gözlemsel araştırmaların aksine, son yıllarda yapılan randomize kontrollü araştırmaların sonuçları, primer ve sekonder korunma açısından soru işaretleri oluşturmaktadır.

1980'lerde, HRT ve KVH arasındaki ilişkisinin anlaşılması için çok sayıda gözlemsel epidemiyolojik araştırma yapılmıştır. 1991'de yayınlanan bir meta analizde (99), HRT kullanımı sonucu KVH'ler için rölatif riskin 0.56 olduğu bildirilmiş ve yazarlar bunu östrojenin koruyucu etkisi olarak yorumlamışlardır. 1992'de KVH'si olan veya KVH için risk faktörü bulunan postmenopozal kadınlara HRT verilmesi önerilmiştir (100). 1991-2003 yılları arasında yapılan gözlemsel araştırmalarda da benzer şekilde, uzun süreli HRT'nin KVH riskini %31-44 oranında azalttığı (4,6) ve KVH için Hazard oranının 0.39-0.77 arasında olduğu bildirilmiştir (20).

Ancak randomizasyon yapılmaması nedeni ile gözlemsel araştırmaların çoğunda, HRT kullananların daha çok sağlıklı kadınlar olduğu dikkat çekmektedir. Yapılan randomize kontrollü araştırmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir.

1995 yılında 45-64 yaşları arasındaki 875 sağlıklı postmenopozal kadınla yapılan PEPI araştırmasında (101), 3 yıllık izlem sonunda, HRT alanlarda plasebo grubuna göre HDL kolesterolde artış, LDL kolesterolde düşüş ve total serum kolesterol düzeyinde düzelleme saptanmıştır. HRT'nin KVH'lerde %29 oranında azalmaya neden olduğu ileri sürülmüştür.

HRT alan sağlıklı kadınlarda KVH'lerin anjiyografik olarak araştırıldığı bir başka araştırmada (102), 17 beta östradiolün subklinik aterosklerozun progresyonunu yavaşlattığı bildirilmiştir. Bu sonuç, HRT'nin kardiyoprotektif etkisi olarak yorumlanmıştır.

Bilinen KVH'si olan kadınlarda östrojenin koruyucu etkisini değerlendiren ilk geniş çaplı randomize klinik araştırma, Kalp ve Östrojen/Progestin Replasman Çalışmasıdır (HERS) (7). Ortalama 67 yaşındaki 2.763 postmenopozal kadına, CEE (0.625 mg/gün)+MPA (2.5 mg/gün) kombinasyonu veya plasebo verilmiştir. Bu hastalar ortalama 4.1 yıl süreyle izlenerek, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm oranları incelenmiştir. Serum kolesterol düzeyinde belirgin düzelme saptanmasına rağmen, ilk bir yılın sonunda koroner kalp hastalığına bağlı ölüm oranında hafif bir artış gözlenmiştir. 4 yıllık izlem sonunda ise HRT ve plasebo grubu arasında KVH'ler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu araştırmanın bir sonraki aşamasında (HERS 2) (103), bu hasta popülasyonunun 6.8 yıllık izlemi sonucunda önceki araştırmaya benzer sonuçlar bildirilmiştir.

Bir başka araştırmada (104), transdermal östradiol ve NETA kullanımının sekonder korunma üzerine etkileri araştırılmış ve plasebo ile HRT grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Geçirilmiş miyokard infarktüsü olan kadınlarda, karşılanmamış östrojenin kardiyak olaylar üzerine olan etkisinin araştırıldığı bir başka randomize kontrollü araştırmada; postmenopozal kadınlar (50-69 yaş) 2 yıl boyunca yalnızca östrojen veya plasebo kullanmışlardır. Sonuçta 2 grup arasında reinfarkt veya kardiyak ölüm açısından fark olmadığı gösterilmiştir (105).

Bugüne kadar HRT'nin etkilerini araştıran en geniş çaplı prospektif araştırma, ABD'de yapılan Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) çalışmasıdır (8). Araştırma, gözlemsel ve klinik olmak üzere iki kolda yürütülmüştür. Gözlemsel araştırmaya, 17.503'ü HRT (çoğu CEE veya CEE+MPA) kullanmakta olan 53.054 hasta alınmıştır. Bu kolda, HRT'nin KVH'ler üzerine yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiş ve daha önce yapılan gözlemsel araştırma sonuçları ile uyumlu olacak şekilde, kombine HRT'nin koroner kalp hastalığı riskini azalttığı bildirilmiştir. WHI klinik koluna ise 50-79 yaşları arasında (ortalama 67), toplam 16.608 sağlıklı postmenopozal kadın dahil edilmiştir. Bu kadınların 8.506'sı CEE (0.625 mg/gün)+ MPA (2.5 mg/gün), diğerleri ise plasebo kullanmıştır. Araştırma süresinin 8.5 yıl olarak belirlenmesine

rağmen, tedavi grubundaki kadınlarda meme kanseri, koroner kalp hastalığı, inme ve venöz tromboembolizm riskinde artış saptanması nedeniyle araştırma, 2002 yılında ortalama 5.2 yıllık izlem süresinin sonunda durdurulmuştur. Araştırmada, tüm KVH'ler için, Hazard oranları klinik ve gözlemsel çalışmalar için sırasıyla, 1.27 ve 0.87 olarak tespit edilmiştir. Ancak HRT kullanım süreleri (2 yıldan kısa, 2-5 yıl arası, 5 yıldan uzun) göz önüne alındığında, erken dönemde riskin arttığı, süre uzadıkça bu riskin azaldığı bildirilmiştir (klinik araştırmada 1.68'den 0.66'ya, gözlemsel araştırmada ise 1.06'dan 0.83'e) (106). WHI klinik ve gözlemsel araştırma sonuçları, karşılaştırmalı olarak Tablo 8'de özetlenmiştir (106).

Tablo 8: WHI klinik ve gözlemsel araştırma sonuçlarının karşılaştırması (106)

Süre (yıl)	Klinik araştırma		Gözlemsel Araştırma	
	Olgu sayısı	Hazard oranı	Olgu sayısı	Hazard oranı
Toplam	188	1.27	158	0.87
< 2	80	1.68	27	1.06
2-5	80	1.25	27	1.05
> 5	28	0.66	126	0.83

WHI araştırmasında aynı zamanda histerektomize olmuş 10.739 kadın, CEE (0.625 mg/gün) ve plasebo almak üzere randomize edilmiş ve 6.8-7.1 yıl boyunca izlenmiştir (107). Bu sürenin sonunda KVH ve inme için Hazard oranları sırasıyla 0.91 ve 1.39 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak, karşılanmamış östrojenin inme riskini artırdığı, koroner kalp hastalığı açısından plasebo ile anlamlı fark yaratmadığı saptanmıştır. Kombine tedavi sonuçları ile karşılanmamış östrojen tedavisi alanlar arasındaki fark, MPA'nın olumsuz etkilerine bağlanmıştır.

Hemşirelerin Sağlığı Çalışmasında (108), HRT'e başlama zamanının KVH açısından kritik rol oynadığı bildirilmiştir. Menopozu yakın zamanda yaşayan kadınlarda, östrojen veya östrojen + progesteron kullanımının kardiyoprotektif etkisinin olduğu gösterilmiştir (Hazard oranları sırasıyla 0.66 ve 0.72). Diğer taraftan, WHI araştırmasındaki kadınlara benzer şekilde, 10 yıl ve daha uzun süredir menopozda olan hastalarda tedavinin olumlu etki göstermediği ileri sürülmüştür (Hazard oranları sırasıyla 0.87 ve 0.90).

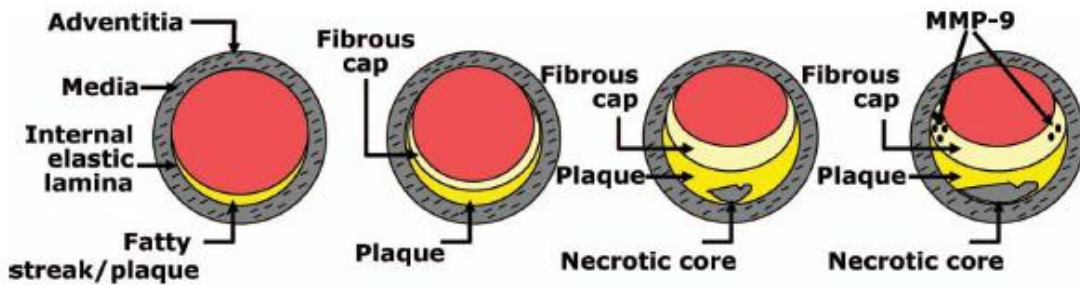
- **Gözlemsel ve klinik araştırmalar arasındaki uyumsuzluk nedenleri:**

HRT alan postmenopozal kadınların ortalama yaşları, tedaviye başlama zamanları ve sağlık durumları arasındaki farklılıklar, gözlemsel ve klinik araştırma sonuçları arasındaki uyumsuzluğun en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir (109).

Klinik araştırmaların çoğunda ortak nokta, HRT'e ileri yaşta ve geç postmenopozal dönemde başlanmasıdır. Bu dönemde artmış olan KVH riskleri daha fazla ateroskleroz gelişimini beraberinde getirmektedir. Aterom plaklarının varlığında östrojenin olumsuz etkileri ortaya çıkabilmektedir (Şekil 6) (109).

Gözlemsel araştırmalara alınan kadınların özellikleri ise daha genç ve sağlıklı olmaları, 5 yıldan daha kısa süredir menopozda olmaları ve erken postmenopozal dönemde HRT kullanmaya başlamalarıdır.

WHI gözlemsel ve klinik araştırma kollarında da farklı sonuçlar elde edildiği dikkati çekmektedir. WHI çalışması, 50-79 yaşları arasındaki kadınlarda, HRT'nin KVH'den primer koruyucu etkisini araştırmayı amaçlayan bir çalışmadır. Ancak, araştırmaya katılan popülasyonun çok az bir kısmı 55 yaşın altındadır ve % 17'den azı, 5 yıldan daha kısa bir süredir menopozdadır. Bu kadınların çoğunda, koroner hastalık öyküsü olmamasına rağmen, yaşlarından ötürü aterosklerotik plak bulunması olasılığı yüksektir. Bu durum, araştırmayı primer korunmanın araştırıldığı bir çalışma olma özelliğinden uzaklaştırmaktadır (109).



Menopoz süresi (yıl); WHI hasta popülasyonu	<5 % 17	5-10 % 19	10-15 % 21	>15 % 43
--	------------	--------------	---------------	-------------

Şekil 6: WHI araştırmasında menopoz süresi ve ateroskleroz arasındaki ilişki (109)

HERS (7) ve WHI (8) araştırmalarının sonuçları birbirine benzer bulunmuştur. Araştırmaların her ikisinde de CEE+MPA kullanılmış ve klinik koroner olaylarda erken dönemde (özellikle ilk bir yılda) artış gözlenirken, ilerleyen dönemlerde azalma saptanmıştır. Tedavinin erken döneminde ortaya çıkan hemostatik faktörlerdeki değişiklikler nedeniyle, trombogenez riskinin arttığı ileri sürülmüştür. İlerleyen zamanda, östrojenin fibrinolitik ve koagülasyon faktörleri üzerine olan olumlu etkilerin belirginleştiği ve HRT'nin yararlı sonuçlarının bu dönemden sonra ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (109).

HRT'nin olumsuz etkilerinin açıklanabilmesi için çeşitli hipotezler geliştirilmiştir. Ateroskleozu olan hastalarda, östrojen kullanımına bağlı inflamatuvar reaksiyonun ve matriks metalloproteinaz aktivitesinin arttığı, bunun sonucunda aterosklerotik plakta yırtılma ve tromboz geliştiği düşünölmektedir. Östrojenin, matriks metalloproteinaz enzimlerini uyardığı ve onların spesifik inhibitörlerini azalttığı bilinmektedir. Statinlerin, matriks metalloproteinaz aktivitesini inhibe etmesinden dolayı, HRT'nin erken dönem olumsuz etkilerini ortadan kaldıracığı ileri sürülmüştür (110). Kadının yaşı ve daha önemlisi menopoza süresi, koroner damarların durumunu ve dolayısıyla östrojenin etkisini belirleyen en önemli faktör olarak kabul edilmektedir (109).

SONUÇ:

WHI ve diğer randomize araştırmalar, HRT'nin yarar ve riskleri ile ilgili bilgi verse de, HRT'nin KVVH'leri arttırdığı net olarak gösterilememiştir. Farklı HRT preparatlarının (farklı östrojen ve progestin kombinasyonlarının ve farklı dozlarının), farklı yaş ve fiziksel özellikteki kadınlara verilmesi ile ilgili sorular mevcuttur. HRT'nin, arterlerin sağlık durumuna göre etki edebileceği ileri sürülmüştür. Aterom plaklarının sık olmadığı, postmenopozal dönemin ilk birkaç yılı içindeki sağlıklı genç kadınlara HRT başlanması, KVVH'ler açısından yararlı etkilerinin olabileceği; ateroskleroz gelişimine sıkça rastlanılan ileri menopozal yaşlarda ise olumsuz sonuçlar doğurabileceği kabul edilmektedir. Bu durumda, KVVH'lerden sekonder korunma amacıyla HRT'e başlanması gerektiği açıktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu araştırma, 2008 yılı içinde Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapıldı. Menopoz polikliniğine başvurmuş ve cerrahi menopozda olan, toplam 45 kadın araştırmaya alındı. Araştırmaya katılan 15 kişi oral (östradiol hemihydrate 2 mg/gün, Estrofem®), 15 kişi transdermal (östradiol hemihydrate %0.1 jel 1.5 mg/gün, Estreva®) yoldan östrojen replasman tedavisi (ERT) alırken, 15 kişi hormon tedavisi kullanmamaktaydı. Araştırma retrospektif olarak düzenlendi.

Araştırmaya alınan kadınlar, endometriyum veya meme kanseri hikayesi, sistemik hastalık (aktif veya kronik karaciğer patolojisi, nörolojik hastalık, hipertansiyon, ailesel hiperlipidemi, renal hastalık, hipotiroidi, hipertiroidi ve diyabetes mellitus gibi endokrinolojik hastalıklar) ve vasküler olay (koroner veya serebrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık ve venöz tromboembolizm) öyküsü olmayan, B vitamini ve folik asit dahil olmak üzere hiçbir medikal tedavi almayan ve sigara içmeyen kişilerdi. Olguların hepsi benign nedenlerden ötürü opere olmuşlardı. Hiçbir olgunun ameliyat materyalinin postoperatif histopatolojik incelemesinde jinekolojik malignite saptanmamıştı.

Olgulardan bilgilendirilmiş onay formu alındıktan sonra, rutin kontrolleri sırasında; tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kolesterol paneli [total kolesterol, Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL), Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL), Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (VLDL) ve trigliserid), açlık kan şekeri ve kanama-pıhtılaşma paneli için alınıp saklanan kan örneklerinden kardiyovasküler risk belirteci olarak kabul edilen homosistein (Hcy), İnterlökin 6 (IL 6) ve Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) düzeyleri ölçüldü. Aynı zamanda hastaların boy, kilo ve bel çevresi ölçümleri yapılarak kaydedildi.

Oral ve transdermal ERT alan kadınlar, kendi aralarında ve ERT almayan kontrol grubu ile Hcy, IL 6, PAI-1 düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

- **Kan örneklerinin toplanması:**

Rutin kontroller sırasındaki kan örnekleri, bir gecelik açlıktan sonra saat 9.00- 11.30 arasında, Vacutaner /21 G kanül ile antekubital venden sitratlı, EDTA'lı ve jelli düz tüplere, en az

5 cc olacak şekilde alındı. Kan örnekleri bekletilmeden, 4000 devirde 7 dakika santrifüj edildikten sonra plazma ve serumları ayrıldı. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, kolesterol ve kanama-pıhtılaşma paneli çalışıldıktan sonra kalan plazma ve serum örnekleri, asıl araştırma parametereleri olan Hcy, IL 6 ve PAI-1'in hepsinin birlikte çalışılacağı ana kadar -80 C°'de saklandı.

Hcy düzeyi serumda, Abbott (USA) firmasına ait AxSYM cihazında Floresans Polarizasyon İmmuno-Assay yöntemiyle; IL 6 düzeyi serumda, Enzim Bağlı İmmunsorbent Testi (ELISA) (Abiosource, California, USA) ve PAI-1 düzeyi plazmada, yine ELISA (American Diagnostica, Connecticut, USA) kullanılarak, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında çalışıldı.

- **İstatistiksel analiz:**

Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (ort. \pm SD) olarak verildi. İstatistiksel analizde, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlı düzey $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR:

Araştırmada yer alan tüm olguların ortalama yaşı, boyu, ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi ve menopoş süresi Tablo 9’da verildi. Olguların yaş ortalaması $45,4\pm 5,1$ ve yaş dağılımı 31-57 idi. VKİ’si 25 kg/m^2 den fazla olanların oranı %89 olarak bulundu.

Tablo 9: Olguların özellikleri (n=45)

Özellik	Ortalama (\pm SS)	Aralık
Yaş	$45,4\pm 5,1$	(31-57)
Boy (cm)	$156,0\pm 5,7$	(142,0-172,0)
Ağırlık (kg)	$74,6\pm 11,8$	(49,0-97,0)
VKİ (kg/m^2)	$30,7\pm 4,9$	(21,7-39,5)
Bel çevresi (cm)	$98,4\pm 13,2$	(68,0-131,0)
Menopoş süresi (hafta)	$15,7\pm 2,5$	(12-22)

Araştırma gruplarının özellikleri Tablo 10’da verildi. Gruplar arasında yaş, boy, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi ve menopoş süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$) ve her üç grup birbirine benzer kabul edildi.

Tablo 10: Araştırma gruplarının özellikleri

Özellik	Oral tedavi (n=15)	Transdermal tedavi (n=15)	Kontrol grubu (n=15)
Yaş	$45,5\pm 7,0$	$46,5\pm 4,3$	$44,0\pm 3,3$
Boy (cm)	$157,1\pm 6,7$	$155,3\pm 4,2$	$155,7\pm 6,0$
Ağırlık (kg)	$72,4\pm 11,8$	$77,5\pm 11,6$	$73,9\pm 12,3$
VKİ (kg/m^2)	$29,2\pm 3,9$	$32,1\pm 4,9$	$30,6\pm 5,5$
Bel çevresi (cm)	$94,9\pm 10,4$	$103,4\pm 14,0$	$96,8\pm 14,3$
Menopoş süresi (hafta)	$16,4\pm 2,1$	$15,5\pm 2,1$	$15,1\pm 3,1$

ERT alanlar, tedaviye postoperatif 2-15. günler (ortalama 5,5±2,8) arasında başlamıştı ve 12-19 haftadır (ortalama 15,1±2,1) bu tedaviye devam etmekteydi. Bu süreler sırasıyla, oral tedavi alanlar için 5,8±2,9 gün ve 15,1±2,1 hafta; transdermal tedavi alanlar için 5,3±2,7 gün ve 14,7±2,0 hafta idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Araştırma gruplarının ortalama Hcy, IL 6 ve PAI-1 değerleri Tablo 11’de verildi. Oral ve transdermal tedavi grupları kendi aralarında ve tedavi almayan kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Tablo 11: Araştırma gruplarının ortalama Hcy, IL 6 ve PAI-1 düzeylerinin kıyaslaması

	Kontrol grubu (n=15)	Oral tedavi (n=15)	P^1	Transdermal tedavi (n=15)	P^2	P^3
Hcy (mmol/L)	9,6±3,2	9,0±3,0	AD	9,8±2,9	AD	AD
IL 6 (pg/L)	5,5±2,9	11,0±8,7	0.003	22,6±24,7	0.006	AD
PAI-1 (ng/L)	3,5±2,4	25,1±21,4	0.000	40,2±24,4	0.000	AD

p^1 : Oral tedavi grubuyla kontrol grubunun kıyaslaması

p^2 : Transdermal tedavi grubuyla kontrol grubunun kıyaslaması

p^3 : Oral ve transdermal tedavi gruplarının kıyaslaması

AD: Anlamlı değil

Hcy düzeyleri açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

IL 6 düzeyleri, kontrol grubuna göre oral ve transdermal tedavi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p = 0.003$ ve $p = 0.006$, sırasıyla). ERT alan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Yine PAI-1 düzeyleri, tedavi gruplarının her ikisinde de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken ($p = 0.000$ ve $p = 0.000$, sırasıyla), tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

5.TARTIŞMA:

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olup, menopoz, yüksek KVH insidansı ile ilişkilidir. Bu dönemde artmış aterosklerotik olayların patofizyolojisinde inflamasyon ve koagülasyon faktörleri rol oynamaktadır.

Premenopozal kadınlarda, KVH riski aynı yaştaki postmenopozal kadınlara göre daha azdır. Bu nedenle postmenopozal dönemde, östrojen kullanımının KVH gelişimini azaltması beklense de Kalp ve Östrojen/Progestin Replasman Çalışması (HERS) (7) ve Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) (8) gibi pek çok geniş çaplı klinik araştırma sonucunda hormon replasman tedavisinin (HRT) KVH'lerden koruyucu etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu durum hormonal tedavinin proinflamatuvar ve protrombotik etkisine bağlanmıştır.

Biz araştırmamızda, cerrahi menopozdaki kadınlarda oral ve transdermal ERT'nin kardiyovasküler risk belirteci olarak kabul edilen Hcy, IL 6 ve PAI-1 düzeyleri üzerine olan etkilerini araştırdık. Sonuç olarak hormonal tedavi alanlarda, kullanım yolundan bağımsız olarak IL 6 ve PAI-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu, Hcy düzeylerinde ise anlamlı fark olmadığını saptadık.

5.1 ÖSTROJEN REPLASMAN TEDAVİSİ VE HOMOSİSTEİN:

Homosisteineminin, kardiyoserebrovasküler hastalıklar ve tromboembolizm için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (10). Postmenopozal dönemde Hcy düzeyindeki artışın ateroskleroz gelişimi ve artmış KVH riski ile ilişkili olabileceği düşünülerek, HRT'nin Hcy metabolizması üzerine etkisi ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır (46-55). Yapılan çoğu araştırmada, östrojen veya östrojen ve progesteron kombine tedavisinin, Hcy düzeyini azalttığı gösterilmişse de (46-51), bazı araştırmalar bunu desteklememektedir (52-55). Araştırmalarda farklı tasarımların olması (hormon dozu, tipi ve kullanım şekli gibi) bu çelişkiyi açıklamak için ileri sürülen gerekçeler olmuştur.

Bu araştırmaların sonuçları göz önüne alındığında, Hcy düzeyinin ERT alanlarda kontrol grubuna göre ve karaciğerden ilk geçiş etkisine bağlı olarak oral tedavi alanlarda transdermal tedavi grubuna göre daha düşük olması beklenir. Ancak araştırmamızda 3 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durum, ERT'nin koruyucu veya kötüleştirici etkisinin olmadığı ya da bu

yöndeki etkilerini Hcy dışı faktörler üzerinden gösterdiği şeklinde yorumlanabilir. Literatürde, HRT'ye başlamadan önce ve belli bir süre kullanıldıktan sonra Hcy değerlerinin karşılaştırıldığı dikkati çekmektedir. Bizim araştırmamızın sonuçlarını yorumlarken, hastaların tedaviye başlamadan önceki Hcy değerlerinin bilinmediği göz önünde tutulmalıdır. Aynı zamanda, araştırmaların çoğunda östrojen tedavisinin 6-12 ay gibi uzun sürelerde kullanıldığı dikkati çekmektedir. Östrojen tedavisinin Hcy üzerindeki beklenen etkisi, 15-16 hafta gibi kısa bir sürede ortaya çıkmayabilir.

Sağlıklı histerektomize postmenopozal hastalarda, 13 siklus boyunca transdermal 17 beta östradiol (50 mcg/gün), oral östradiol (1 mg/gün) ve oral östradiol (1 mg/gün) ile kombine gestodene (25 mcg/gün) kullanımının Hcy düzeylerini düşürdüğü ancak yalnızca oral östradiol alan grupta bu değişikliğin anlamlı olduğu saptandı (48). Araştırmacılar karaciğerdeki metabolizmanın etkinliğine vurgu yaparak, tedavinin kesilmesinden sonra 4. ayda söz konusu olumlu etkinin sona erdiğini bildirdiler.

Transdermal östrojen kullanımının Hcy düzeyini azaltmıyor olması, östrojenin Hcy'yi azaltıcı etkisinin, oral kullanıldığında karaciğerden geçiş etkisine bağlı olabileceğini düşünmemizi sağlasa da, bu hipotezle çelişen araştırmalar da vardır. Geç postmenopozal hastalarda, oral normegestrol asetat (2.5 mg/gün) ile kombine oral östradiol valerate (2 mg/gün) ve östrojen salınlı flaster (50 mcg/gün) tedavisinin 12 ay süreyle kullanımı sonucunda, Hcy düzeylerinde anlamlı artış olduğu gösterildi (52). Bu araştırmada oral ve transdermal yolun bir farklılık yaratmadığına işaret edildi ve Hcy düzeylerindeki artış, normegestrolün olumsuz etkisine bağlandı. Benzer şekilde, 1 yıl süreyle kullanılan oral ve transdermal östrojen ile noretindron asetat (NETA) kombinasyonunun, Hcy üzerine belirgin etkisinin olmadığı gösterildi (55). Bu sonuç, hormon tedavisinin siklik kullanımına bağlanabilir.

Mayo klinik tarafından yapılan bir araştırmada, 16 sağlıklı postmenopozal kadında, 6 aylık oral östradiol (2 mg/gün) tedavisinin plazma Hcy düzeyi üzerine etkisinin olmadığı saptandı (54). Mijatovic ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada (51), 12 ay boyunca konjuge ekin östrojen (CEE) (0.625 mg/gün) ve raloksifen kullanımı plasebo kontrollerle karşılaştırıldı ve karşılanmamış östrojenin Hcy düzeylerini belirgin olarak azalttığı gösterildi. Yine prostat kanseri için yüksek doz östrojen tedavisi alan erkeklerde, Hcy ve vit B12 düzeylerinin azaldığı saptandı (111). Ooferektomize ratlarda yapılan bir başka araştırmada ise, CEE'nin plaseboya göre Hcy

düzeylerini artırdığı ancak karotis arterde histopatolojik bir değişikliğe neden olmadığı gösterildi. Bu durum, HRT'nin kullanım süresine bağlandı (112).

Tütüncü ve arkadaşları (47), yalnız CEE (0,625 mg/gün), CEE+medroksiprogesteron asetat (MPA) (0,625 mg/gün + 2.5 mg/gün) ve CEE+MPA (0,625 mg/gün + 5 mg/gün) kullanımının Hcy düzeyleri üzerine olan etkilerini plasebo kontrollü araştırdılar. Altı aylık tedavi sonunda tüm HRT gruplarında, Hcy düzeylerinde anlamlı düşme, plasebo grubunda ise anlamlı artış gösterildi. Tedavi grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Sonuçta karşılanmamış östrojen ile elde edilen olumlu değişikliklerin, tedaviye progesteron eklenmesi ile azalmadığı ileri sürüldü.

Göl ve arkadaşları (46), 6 aylık CEE (0.625 mg/gün), CEE+MPA (0.625 mg/gün + 2.5 mg/gün), CEE+NETA (0.625 mg/gün + 5 mg/gün), raloxifen hidroklorid (60 mg/gün) ve plasebo tedavilerinin ardından, tüm hormon tedavilerinin Hcy düzeylerini bazal değerlere ve plasebo grubuna göre anlamlı oranda azalttığını bildirdiler. HRT grupları arasında ise fark bulunmadı. Sonuçta ERT ve HRT'nin Hcy düzeylerini azaltarak, KVH'lere karşı postmenopozal kadınları koruduğu ileri sürüldü.

CEE+MPA (0,625 mg/gün + 5 mg/gün) ve tibolonun (2.5 mg/gün) 12 haftalık kullanımının kıyaslandığı bir araştırmada, kombine tedavi kullanan grupta Hcy'nin bazal değerlerine göre %9.2 oranında azaldığı ancak bu farkın anlamlı olmadığı saptandı (53). Tibolon kullanan grupta ise Hcy düzeylerinde anlamlı bir artış saptandı ve bu durum tibolonun androjenik etkisine bağlandı. Araştırmacıların, HRT'nin Hcy üzerine olan etkisini göstermek için daha uzun süreli çalışmalar yapılmasını önerdikleri bu araştırmada, karşılanmamış östrojen tedavi kolunun olmaması nedeni ile MPA'nın Hcy düzeyleri üzerine olan etkisi için yorum yapılamamıştır.

MPA ve NETA'nın dışındaki progestagenlerin Hcy düzeyleri üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Oral östrojenle birlikte 5 veya 10 mg dydrogesteronun 15 ay süreyle kullanımının, plasma Hcy düzeylerini belirgin olarak düşürdüğü bildirildi (50).

Bazı araştırmacılar tarafından HRT'nin, bazal Hcy düzeyleri yüksek olan kadınlarda daha etkili olduğu ileri sürüldü (113). Bu konudaki araştırmalar göz önüne alındığında, bu araştırmaların çoğunlukla, Güney Avrupa'dan daha farklı diyet alışkanlıklarına sahip Kuzey Avrupa ve Amerika popülasyonlarında yapıldığı dikkati çekmektedir.

Postmenopozal hastalarda, HRT'ye folik asit eklenmesinin Hcy düzeyleri üzerine olan etkisi, plasebo kontrollü bir çalışmada araştırıldı (114). HRT ve folik asit kombinasyonunun, serum Hcy düzeylerinde anlamlı olarak azalmaya, tek başına HRT'nin ise Hcy düzeylerinde belirgin artışa neden olduğu ileri sürüldü. Bu beklenmedik sonuçlar, tedavi süresinin kısalığına ve folik asit alan grupta bazal Hcy değerlerinin diğer tedavi grubuna göre daha yüksek olmasına bağlandı.

Smolders ve arkadaşlarının 2 yıl süren araştırmasında (115), 60 mg/gün ve 150 mg/gün raloksifen hidroklorid kullanımı ile Hcy düzeylerinde benzer oranlarda düşüş saptandı.

Oofektomize ratlarda yapılan bir çalışmada ise, raloksifenin tibolon ve plaseboya göre Hcy düzeylerini artırdığı bulundu. Ancak her iki tedavi sonrasında da karotis arterinin histopatolojik incelemesinde plaseboya göre değişiklik saptanmadı (116). Sonuç olarak, ne tibolon ne de raloksifenin, Hcy üzerinden primer vasküler hastalıktan koruyucu etkisinin olduğu iddia edildi.

5.2 ÖSTROJEN REPLASMAN TEDAVİSİ VE İNTERLÖKİN 6:

C-Reaktif Protein (CRP) ve IL 6'nın ateroskleroz gelişimindeki rolü göz önüne alındığında, HRT kullananlarda artmış KVH riskinin, bu inflamatuvar belirteçler üzerinden açıklanabileceği düşünülmüştür.

HRT'nin serum CRP ve IL 6 düzeyleri üzerine olan etkileri çok sayıdaki çalışmada çalışıldı (70-81). Bu araştırmaların çoğunda, ERT veya HRT kullanımının CRP düzeylerini artırdığı gösterildi (70-75). Ancak IL 6 üzerine olan etkileri ile ilgili olarak farklı sonuçlar bildirildi. CRP artışlarına her zaman IL 6 düzeylerinde yükselmenin eşlik etmediği gösterildi (71,73-78).

Araştırmaların çoğunda IL 6 düzeylerinin HRT ile değişmediği saptanmasına rağmen (71,73,74,77,78) bizim araştırmamızda, hormon tedavisi alanlarda IL 6 düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulundu; ancak iki tedavi grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.

IL 6 düzeylerinin obezite, stres, enfeksiyon, genetik ve sigara gibi pek çok faktörden etkilenmesi, araştırma sonuçlarındaki farklılıkları açıklayabilir. Bu durum aynı zamanda IL 6'nın kardiyovasküler risk belirteci olarak kabul edilmesini ve tedavinin sitokin üzerindeki etkisini değerlendirmeyi zorlaştırır. ERT alanlarda CRP ve IL 6 düzeylerindeki değişikliğin korele

olmaması nedeniyle, araştırmamızda bu iki belirtecin birlikte değerlendirilmesi, oral ve transdermal tedavinin kardiyovasküler etkisine yönelik daha iyi bilgi verebilirdi.

Zegura ve arkadaşlarının (77) yaptıkları bir araştırmada, sağlıklı 43 kadında, cerrahi menopozdan 6 hafta sonra, 28 hafta süreyle oral (2 mg/gün) veya transdermal (50 mcg/gün) östradiol tedavisine başlandı. Sonuçta yalnızca oral tedavi grubunda CRP düzeylerinde artış gözlenirken, IL 6 değerlerinde her iki grupta da değişiklik saptanmadı. Bu araştırmanın cerrahi menopozdaki hastalarda yapılması, progestinlerin inflamatuvar belirteçler üzerine olan etkisi ortadan kaldırılmıştır. Benzer sonuçların elde edildiği bir başka araştırmada, östrojenin ekstrahepatik olarak monosit, lenfosit ve adipositleri proinflamatuvar sitokinlerin salınımı için uyarılmasından çok, doğrudan karaciğer üzerinden CRP'yi artırdığı ileri sürüldü (78).

Postmenopozal 36 kadının 12 ay süreyle oral (2 mg/gün), transdermal (50 mcg/gün) veya intranazal (300 mcg/gün) yoldan östradiol ile kombine siklik progesteron kullandıkları bir başka araştırmada ise, oral tedavi alanlarda IL 6 düzeyleri azalırken, CRP düzeyleri arttı. Parenteral yoldan östrojen kullanan diğer iki grupta ise IL 6 düzeylerinde azalma saptanmasına rağmen, CRP düzeylerinde değişiklik gözlenmedi (77). CRP değerlerindeki bu farklılık, oral östrojenin ilk geçiş etkisine bağlandı. Aynı zamanda bu araştırmada, HRT'ye başlamadan önceki CRP ve IL 6 düzeyleri arasındaki korelasyonun tüm tedavi gruplarında bozulduğu belirlenerek, HRT'nin CRP ve sitokinler üzerindeki etkisinin korele olmadığı vurgulandı.

Yüksek doz östrojenin aterogenik, düşük doz östrojenin ise ateroskleroza karşı koruyucu etkisinin olduğu düşünülerek yapılan bir araştırmada, 3 ay süreyle standart dozlarda CEE (0.625 mg/gün) kullanımının, CRP ve IL 6 düzeylerinde anlamlı bir artışa neden olduğu; düşük doz CEE'nin (0.3125 mg/gün) ise bu belirteçlerin hiçbirinde değişikliğe neden olmadığı gösterildi (117). Düşük doz oral CEE kullanımı ile östrojenin proinflamatuvar etkisinden sakınılabileceği ileri sürülen bu araştırmada, CRP düzeylerindeki artışın, östrojenin doğrudan etkisinden mi kaynaklandığı yoksa IL 6 üzerinden mi gerçekteştiği net olarak açıklanamamıştır.

Bir diğer önemli nokta ise, HRT kullanımı sırasında inflamatuvar belirteçlerde ortaya çıkan değişikliklerin, yalnızca östrojene değil aynı zamanda kullanılan progestinlere de bağlı olabileceğidir. Kullanılan progestinin androjenik özelliği, HRT'nin inflamatuvar belirteçler üzerine olan etkisinde önemli olabilir.

Postmenopozal Östrojen/Progestin Tedavisi (PEPI) araştırmasına katılan ve plasebo, CEE (0.625 mg/gün), CEE+siklik MPA (0.625 mg/gün + 10 mg/gün), CEE+devamlı MPA (0.625 mg/gün + 2.5 mg/gün), CEE+siklik mikronize progesteron (0.625 mg/gün + 200 mg/gün) rejimlerinden birini kullanan 271 kadın, tedavilerinin birinci yılında değerlendirildi (73). Sonuçta HRT alan 4 grupta da CRP düzeyleri anlamlı olarak yükselirken, IL 6 düzeylerinde değişiklik saptanmadı. Farklı doz ve yollarla kullanılan progestinlerin, östrojenin sitokinler ve akut faz proteinleri üzerine olan etkisini değiştirmedeği vurgulandı. Bu çalışmada, östrojen+progestin kullanılan kolda, tedavinin birinci ve üçüncü yılları arasında gözlenen CRP artışı, sadece CEE kullanılan kolda saptanmadı. Bu durum karşılanmış ve karşılanmamış östrojen ile KVH riski arasındaki ilişkiyi açıklamak için bir gerekçe olarak kullanılmıştır. WHI'a katılan kadınlarla yapılan bir çalışmada da (71), HRT'nin karaciğerden ilk geçiş etkisine bağlı olarak CRP düzeylerinde artışa neden olduğu, ancak IL 6 düzeyi üzerine etkisinin bulunmadığı ifade edildi. Bu çalışmada, CRP düzeyleri ve KVH riski arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir.

Kesintisiz östradiol (1 mg) ile birlikte siklik olarak iki farklı progesteron kullanımının (dydrogesterone 10 mg/gün veya NETA 1 mg/gün) karşılaştırıldığı bir çalışmada, östrodiolün CRP üzerindeki etkisinin, didrogesteronla kombine kullanımında daha fazla olmak üzere her iki progestin ile azaldığı bildirildi (74). Bu sonuç NETA'nın bazı metabolitlerinin östrojenik etki göstermesine bağlandı. Ayrıca her iki rejimde IL 6 düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmadı.

Literatürde, çalışmaların büyük çoğunluğu genç ve sağlıklı postmenopozal kadınlar üzerinde yapılmıştır. İleri yaş veya koroner risk faktörü bulunan kadınlarda farklı sonuçlar elde edilebileceği düşünülerek, artmış KVH riski olan kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, HRT veya ERT alanlarda, CRP düzeylerinin %76 arttığı, IL 6'nın ise % 12 oranında azaldığı bildirildi (75). Bu çalışmada da, HRT'nin CRP ve IL 6 üzerine olan etkilerinin korele olmadığı dikkati çekmiştir.

5.3 ÖSTROJEN REPLASMAN TEDAVİSİ VE PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR-1:

Koagülasyon sisteminin aktivasyonu veya fibrinolizde bozulma, tromboembolik komplikasyonların ve akut trombotik kardiyovasküler olayların gerçekleşmesi ile ilişkilidir. Bu açıdan HRT'nin hemostatik sistem üzerine olan etkisinin açıklığa kavuşturulması önemlidir.

HRT'nin koagülasyon ve fibrinoliz üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, özellikle oral östrojen tedavisinin PAI-1 düzeyini düşürdüğü gösterildi (88-92).

Araştırmamızda, beklenmedik şekilde, östrojen tedavisi alanlarda kontrol grubuna göre PAI-1 düzeylerinin yüksek çıkması, hormon tedavisinin fibrinolitik aktiviteyi azalttığını ve dolayısıyla aterom plağı üzerinde trombüs gelişimini kolaylaştırdığını düşündürmektedir. Ancak östrojen tedavisinin 15-16 hafta gibi kısa süreli kullanımı göz önüne alındığında, bu sonuç HRT kullanımının erken aşamalarında KVH riskinin arttığı şeklinde de yorumlanabilir. Yine, karaciğerden ilk geçiş etkisi nedeniyle oral ve transdermal tedavi grupları arasında farklılık beklense de, bizim sonuçlarımızda böyle bir fark saptanmadı. Literatürdeki araştırmalarda, HRT'ye başlamadan önceki bazal PAI-1 düzeyleri bilinmekte ve dolayısıyla tedavinin bu belirteç üzerine olan etkisi değerlendirilebilmektedir. Araştırmamızda, bazal değerlerin bilinmemesi nedeni ile hormon kullanan iki grup ancak kontrol grubu ile karşılaştırılabilmektedir.

Yüzoniki hasta üzerinde yapılan ve 28 hafta boyunca oral östradiol (2 mg/gün) ile östradiol salınımlı flaster (50 mcg/gün) kullanımının karşılaştırıldığı bir araştırmada, yalnızca oral tedavi alan grupta PAI-1 düzeylerinde anlamlı azalma saptandı (88). Aynı zamanda oral tedaviye NETA (1 mg/gün) eklenmesi ile fibrinolitik sistem üzerine olumlu sonuçlar elde edildi, tedaviye progesterin eklenmesinin östrojenin etkilerini engellemediği ileri sürüldü.

Taner ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada (89), 6 ay süreyle transdermal östradiol (50 mcg/gün) ile oral CEE (0.625 mg/gün) kullanımı kıyaslandığında, oral kullanım ile PAI-1 düzeylerinde anlamlı düşme, transdermal kullanım ile istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakın bir azalma saptandı. Yine aynı araştırmada, oral CEE+MPA (0.625 mg/gün + 2.5 mg/gün) kullanımı ile PAI-1 düzeylerinde anlamlı bir düşme gözlenirken, oral 17 beta estradiol (2 mg/gün) ile kombine NETA (1 mg/gün) tedavisinin PAI-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşmeye neden olduğu bildirildi.

Post ve arkadaşları (90), oral mikronize östradiol (1 mg/gün), transdermal östradiol (50 mcg/gün), oral mikronize östradiol+gestodene (1 mg/gün + 25 mcg/gün) ve plasebo kullanımını karşılaştırdılar. Tüm tedavi gruplarında 13. ayın sonunda PAI-1 düzeylerinde azalma gösterildi ancak profibrinolitik etkinin transdermal tedavi alanlarda minimal olduğu bildirildi.

Altı ay süreyle mikronize progesteron ile kombine oral östradiol valerate (2 mg/gün) kullananlarda PAI-1 düzeylerinde %50 oranında bir azalma saptanırken, transdermal östradiol

(2.5 mg/gün) ile kombine kullanımda aynı etki gösterilemedi (91). Bu araştırmada, mikronize progesteron seçilmesinin gerekçesi olarak, koagölasyon faktörleri üzerine olan minimal etkisi gösterilmiştir.

Doksan sağlıklı postmenopozal kadın üzerinde yapılan bir araştırmada, 1 yıl süreyle intranasal östradiol+NETA (175 mcg/gün + 275 mcg/gün) kullanımının oral östradiol+NETA (1 mg/gün + 0.5 mg/gün) kombinasyonuna göre PAI-1 düzeylerini daha az düşürdüğü gösterildi (92). Sonuç olarak, intranasal tedavinin, oral tedaviye göre koagölün ve fibrinolitik denge üzerine daha az etkisinin olduğu, bu durumun KVH riski açısından önemli olabileceği bildirildi.

Parenteral kullanımla ilgili bu sonuçlarla çelişecek biçimde, Stevenson ve arkadaşları (118), transdermal östradiol+NETA kullanımının PAI-1 düzeylerini anlamlı oranda artırdığını gösterdiler.

Bir başka araştırmada, 12 hafta boyunca yüksek doz (2 mg/gün 17 beta östradiol + 1 mg/gün NETA) ve düşük doz (1 mg/gün 17 beta östradiol + 0.5 mg/gün NETA) oral HRT kullanımının PAI-1 düzeylerini benzer oranlarda azalttığı bildirildi (119). Aynı araştırmada, PAI-1 düzeylerinde tibolon (2.5 mg/gün) ile azalma saptanırken, raloksifen (60 mg/gün) ile artış olduğu gösterildi. Koh ve arkadaşları da (120), 0.3 mg/gün CEE'nin bazal PAI-1 düzeylerinin düşürme oranının, 0.625 mg/gün CEE'ye benzer olduğunu bildirdiler.

Araştırmamızdaki en büyük kısıtlılık, HRT'ye başlamadan önce hasta gruplarındaki bazal Hcy, IL 6 ve PAI-1 değerlerinin ölçülmemesidir. Bu durumda farklı ERT protokollerinin, bu faktörler üzerine nasıl etki ettiği ile ilgili bir yorum yapılması mümkün değildir. Elde edilen sonuçların, ilaçların etkisinden mi yoksa bazal değerler arasındaki farklılıktan mı kaynaklandığı bilinmemektedir. Her ne kadar bilinen kardiyovasküler risk faktörleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar olmasa da, bu bazal değerlerin benzer olduğu anlamına gelmemektedir. Kontrol grubunda da bazal değerlerin belirlenmemiş olması, HRT dışında diğer faktörlerin (diyet, yaş, fiziksel aktivite, vb.) bu belirteçler üzerine olan etkisinin değerlendirilmesini engellemektedir.

Aynı zamanda bu kadar kısa süreli kullanım sonucunda, HRT'nin bu üç belirteç üzerindeki etkisini değerlendirmek ve KVH riskini artırdığını veya azalttığını iddia etmek güç gözükmemektedir. Klinik uygulamalarda daha uzun süreli hormonal tedavinin kullanıldığı açıktır.

Bu parametreler arasında KVH riskini en çok yansıtabilecek belirteç Hcy'dir. Hcy düzeylerinde ERT kullananlarda kontrol grubuna göre bir farklılık saptanmaması, bu koşullarda ERT'nin kardiyovasküler risk açısından koruyucu veya kötüleştirici bir etkisinin olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER:

Postmenopozal dönemde KVH'ler önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Gözlemsel araştırmalarda, HRT veya ERT'nin kardioprotektif etkisinin gösterilmesine rağmen son yıllarda yapılan geniş çaplı klinik araştırmalarda HRT'nin KVH riskini artırdığı bildirilmiştir.

Özellikle aterom plak oluşumunun daha az olduğu, erken postmenopozal dönemdeki sağlıklı genç kadınlarda, östrojenin KVH'ler üzerindeki olumlu etkilerinden faydalanılabilir. Ancak, ateroskleroz gelişimine sıkça rastlanılan ileri menopozal yaşlarda, HRT olumsuz sonuçlar doğurabilir.

Hormonal tedavinin kardiyovasküler risk faktörlerine etkilerinin açığa çıkarılması, tedavinin planlanmasında önemlidir. HRT veya ERT'ye başlamadan önce, postmenopozal kadınlardaki kardiyovasküler risklerin belirlenmesi ve tedavinin kişiselleştirilmesi gerekir. Cerrahi menopozdaki hastalarda ERT'nin farklı yollarla uygulanması sonucunda, kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilen Hcy, IL 6 ve PAI-1 gibi belirteçlerin düzeylerinde meydana gelen değişikliklerin saptanması, kardioprotektif etkiden yararlanabilmek için yol gösterici olabilir.

Biz araştırmamızda, hormonal tedavi alanlarda uygulama yolundan bağımsız olarak IL 6 ve PAI-1 düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulurken, Hcy düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptamadık.

Klinik uygulamalarda Hcy diğer iki parametreye göre KVH risk belirteci olarak daha sık kullanılmaktadır. Bu nedenle, araştırmamızda elde edilen sonuçlar, hormonal tedavinin KVH için en azından ne koruyucu ne de kötüleştirici yönde etki ettiği şeklinde yorumlanabilir.

Sonuçlarımız literatürdeki pek çok araştırma ile çelişmekle birlikte (46-52,71,73-78,88-92), benzer bulguların elde edildiği araştırmalar da vardır (53-55,81,119).

Araştırmamızda, bu parametrelerin bazal değerlerinin bilinmediği göz önüne alınmalıdır. Bu durum, farklı yollarla uygulanan ERT'nin etkisini değerlendirmeyi engellemektedir. Aynı zamanda, tedavinin kısa süreli kullanımı nedeniyle ERT ve KVH arasındaki ilişkinin tam olarak ortaya konulması mümkün değildir.

Sonuç olarak, ERT'nin özellikle postmenopozal dönemde artan KVH'lerden korunmadaki etkinliğinin belirlenmesi ve bu amaçla hangi hastada, hangi dozda, hangi uygulama yoluyla ve ne kadar süreyle kullanılması gerektiğinin açıklığa kavuşturulması için bazal farklılıkların ortadan kaldırıldığı uzun süreli, geniş çaplı araŐtırmalara gerek vardır.

ÖZET

Oral ve transdermal östrojen replasman tedavisinin kardiyovasküler hastalıklardan koruyucu etkisini belirlemek ve kıyaslamak üzere serum homosistein, interlökin 6 ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 seviyelerinin ölçülmesi

Çalışmamızdaki amaç, postmenopozal dönemde uterusu olmayan kadınlara verilen farklı östrojen replasman tedavi (ERT) protokollerinin, kardiyovasküler hastalık (KVH) risk belirteci olarak kabul edilen homosistein (Hcy), İnterlökin 6 (IL 6), Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) gibi faktörler üzerindeki etkilerinin belirlenmesidir.

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı menopoz polikliniğine başvuran ve cerrahi menopozda olan, toplam 45 kadın araştırmaya alındı. Araştırmaya katılan 15 kişi oral (östradiol hemihydrate 2 mg/gün, Estrofem®), 15 kişi transdermal (östradiol hemihydrate %0.1 jel 1.5 mg/gün, Estreva®) yoldan ERT alırken, 15 kişi hormon tedavisi kullanmamaktaydı. Bu kişilerden alınan kan örneklerinden Hcy, IL 6 ve PAI-1 düzeyleri ölçülerek gruplar arasında karşılaştırıldı.

Hasta grupları arasında yaş, boy, ağırlık, vücut kitle indeksi, bel çevresi ve menopoz süresi açısından anlamlı fark yoktu. Oral ve transdermal yoldan tedavi alanlarda, uygulama yolundan bağımsız olarak IL 6 ve PAI-1 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Hcy seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Hcy'nin KVH riski açısından prediktif değeri göz önüne alındığında, bu sonuçlar ERT'nin KVH açısından koruyucu veya kötüleştirici etki göstermediği şeklinde yorumlanabilir. Ancak ERT'nin bu parametreler üzerine etkisini değerlendirebilmek için bazal değerlerin bilindiği ve farklılıkların ortadan kaldırıldığı uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Östrojen replasman tedavisi, Homosistein, İnterlökin 6, Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

İletişim adresi: Adnan Menderes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum

Anabilim Dalı AYDIN / TÜRKİYE

Tel: 05333387321 E-mail: minegul181@hotmail.com

SUMMARY

The aim of this study was to investigate and to compare effects of oral and transdermal estrogen replacement therapies given to postmenopausal women without a uterus on serum, homocysteine (Hcy), interleukin 6 (IL-6) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), which are predictors of risk for cardiovascular disease.

The study included 45 women with surgical menopause presenting to the outpatient clinic of menopause of Gynecology and Obstetrics Clinic of Adnan Menderes University Hospital. Out of 45 women, 15 received oral hormone replacement therapy (estradiol hemihydrate 2 mg/day, Estrofem®), 15 received transdermal hormone replacement therapy (estradiol hemihydrate 0.1% gel 1.5 mg/day, Estreva®) and 15 received no hormone replacement therapy. Blood samples were collected from all women to measure Hcy, IL-6 and PAI-1 levels. Obtained results were compared between the groups.

There was no significant difference in age, height, weight, body mass index, waist circumflex and duration of menopause between the groups. Independent of the mode of administration, IL 6 and PAI-1 levels were higher in the women receiving oral and transdermal therapy than the patients receiving no therapy. There was no difference in Hcy levels between the groups.

Considering that Hcy is a predictor of the risk for cardiovascular disease, the results of this study show that hormone replacement therapy neither protects against nor deteriorates cardiovascular disease. However, further longitudinal studies on patient series with adjusted basal values of the parameters tested are needed.

Key Words: Hormone replacement therapy, Homocysteine, Interleukin 6, Plasminogen Activator Inhibitor-1

Correspondence address: Adnan Menderes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum

Anabilim Dalı AYDIN / TÜRKİYE

Tel: 05333387321 E-mail: minegul181@hotmail.com

KAYNAKLAR:

1. Atasü T, Şahmay S. Jinekoloji (Kadın Hastalıkları). 2. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2001: 657-674.
2. Kannel W.B, Hjortland M.C, McNamara P.M, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: The Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447-452.
3. Gordon T, Kannel W.B, Hjortland M.C, McNamara P.M. Menopause and coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1978; 89: 157-161.
4. Grodstein F, Stampfer M.J, Manson J.E, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453–461.
5. Grodstein F, Stampfer M.J, Colditz G.A, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769–1775.
6. Grodstein F, Manson J.E, Colditz G.A, Willett W.C, Speizer F.E, Stampfer M.J. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133: 933–941.
7. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605–613.
8. The Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.

9. Van Der Mooren M.J, Mijatovic V, Van Baal W.M, Stehouwer C.D.A. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with specific risk factors for coronary artery disease. *Maturitas* 1998;30: 27–36.
10. Jacobsen D.W. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin Chem* 1998; 44(8B): 1833–1843.
11. Rattazzi M, Puato M, Faggin E, Bertipaglia B, Zambon A, Pauletto P. C-reactive protein and interleukin 6 in vascular disease: culprits or passive bystanders?. *Journal of Hypertension* 2003; 21: 1787–1803.
12. Vaughan D.E. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1879–1883.
13. Utian WH. The International menopause –related terminology definitions. *Climacteric* 1999; 2: 284-286.
14. Berek J.S. Novak Jinekoloji. 13. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2004: 1109-1143.
15. Çiçek M, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1. Baskı Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 1163-1181.
16. Nelson H.D. *Menopause* 2008; 371: 760–770.
17. Sperof L, Fritz M.A. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. 7. Baskı Ankara: Güneş Kitapevi, 2007: 621-779.
18. Ouyang P, Michos E.D, Karas R.H. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: Lessons learned and unanswered questions. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1741–1753.
19. Rosano G.M, Panina G. Oestrogens and the heart. *Therapie*. 1999; 54(3): 381-385.

20. Chen F.P. Hormone Therapy And Cardiovascular Disease. *Taiwanese J Obstet Gynecol* 2006; 45(4): 287–293.
21. Vitale C, Miceli M, Rosano G.M.C. Gender-specific characteristics of atherosclerosis in menopausal women: risk factors, clinical course and strategies for prevention. *Climacteric* 2007; 10(2): 16–20.
22. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Eliasson M, Feskens E.J, Pyorala K. DECODE Insulin Study Group. Plasma insulin and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women: a meta-analysis of data from eleven prospective studies. *Diabetologia* 2004; 47: 1245–1256.
23. Creatsas G, Christodoulakos G, Lambrinoudaki I. Cardiovascular disease: Screening and management of the a-symptomatic high-risk post-menopausal woman. *Maturitas* 2005; 52: 32–37.
24. Carter A.M. Inflammation, thrombosis and acute coronary syndromes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2005; 2: 113–121.
25. Mahmoudi M, Curzen N, Gallagher P.J. Atherogenesis: the role of inflammation and infection. *Histopathology* 2007; 50: 535–546.
26. Kardiyoloji Miniatlas. 1. Baskı. AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 2003: 155-162.
27. Atlas of Coroner Arter Disease , Lippincott - Publishers Türkçesi Yelkovan Yayıncılık. 2000; 23-54.
28. İliçin G, Biberoglu K, Ünal S, Akalın S, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları. 1. Baskı Ankara: Güneş Kitapevi, 1996: 1361-1382.

29. DeVigneaud VE (1952) Trail of research in sulfur chemistry and metabolism, and related fields. Cornell University Press, Ithaca, NY.
30. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997; 90(1): 1–11.
31. Nygard O, Nordrehaug J.E, Refsum H, Ueland P.M, Farstad M, Vollset S.E. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230–236.
32. Welch G.N, Loscalzo J. Mechanisms of disease: Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-1050.
33. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu J.T, Creager M.A. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997; 95: 1119-1121.
34. Rees M.M, Rodgers G.M. Homocysteinemia: association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. *Thromb Res.* 1993; 71: 337-359.
35. Majors A, Ehrhart L.A, Pezacka E.H. Homocysteine as a risk factor for vascular disease. Enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2074–2081.
36. Harpel P.C, Zhang X, Borth W. Homocysteine and hemostasis: pathogenic mechanisms predisposing to thrombosis. *J Nutr* 1996; 126: 1285-1289.
37. Verhoef P, Stampfer M.J, Buring J.E, et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B6, B12 and folate. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 845-859.

38. Boushey C.J, Beresford S.A.A, Omenn G, Motulsky A.G. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of raising folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057.
39. Wu L.L, Wu J.T. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for cancer and a new potential tumor marker. *Clin Chim Acta* 2002; 322: 21-28.
40. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-2698.
41. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 1998; 316: 894–898.
42. Christodoulakos G, Panoulis C, Rizos D, Moustakarias T, Phocas I, Creatsas G. Homocysteine and folate levels in postmenopausal women. *Maturitas* 2001; 39: 161–167.
43. Wouters MG, Moorrees MT, Van der Mooren MJ, et al. Plasma homocysteine and menopausal status. *Eur J Clin Invest* 1995;25:801-805.
44. Blom HJ, Boers GH, van den Elzen JP, van Roessel JJ, Trijbels JM, Tangerman A. Differences between premenopausal women and young men in the transamination pathway of methionine catabolism and the protection against vascular disease. *Eur J Clin Invest*. 1988;18(6):633-638.
45. Andersson A, Hultberg B, Brattström L, Isaksson A. Decreased serum homocysteine in pregnancy. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1992;30(6):377-379.
46. Gol M, Akan P, Dogan E, Karas C, Saygili U, Posaci C. Effects of estrogen, raloxifene and hormone replacement therapy on serum C-reactive protein and homocysteine levels. *Maturitas* 2006; 53: 252–259.

47. Tutuncu L, Ergur A.R, Mungen E, Gun I, Ertekin A, Yergok Y.Z. The effect of hormone therapy on plasma homocysteine levels: a randomized clinical trial. *Menopause* 2005; 12(2): 216-222.
48. Smolders R.G.V, van der Mooren M.J, Teerlink T, et al. A randomized placebo-controlled study of the effect of transdermal vs. oral estradiol with or without gestodene on homocysteine levels. *Fertil Steril* 2003; 79: 261–267.
49. Mijatovic V, Kenemans P, Netelenbons J.C, et al. Postmenopausal oral 17 beta estradiol continuously combined with dydrogesterone reduces fasting serum homocysteine levels. *Fertil Steril* 1998; 69: 876–882.
50. Mijatovic V, Kenemans P, Jacobs C, Van Baal W.M, Peters-Muller E.R.A, Van der Mooren M.J. A randomized controlled study of the effects of 17 beta estradiol-dydrogesterone on plasma homocysteine in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 432–436.
51. Mijatovic V, Netelenbos C, Van der Mooren M.J, de Valk-de Roo G.W, Jakobs C, Kenemans P. Randomized, double blind, placebo-controlled study of the effects of raloxifene and conjugated equine estrogen on plasma homocysteine levels in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 1998; 70: 1085–1089.
52. Bruschi F, Pino D.D, Fiore V, et al. Effect of oral or transdermal hormone replacement therapy on homocysteine levels: a randomized clinical trial. *Maturitas* 2004; 48: 33–38.
53. Barnes J.F, Farish E, Rankin M, Hart D.M. Effects of two continuous hormone therapy regimens on C-reactive protein and homocysteine. *Menopause* 2005; 12(1): 92-98.
54. Berger P.B, Herrmann R.R, Dumesic D.A. The effect of estrogen replacement therapy on total plasma homocysteine in healthy postmenopausal women. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 18–23.

55. Evio S, Tiitinen A, Turpeinen U, Ylikorkala O. Failure of the combination of sequential oral and transdermal estradiol plus norethisterone acetate to affect plasma homocysteine levels. *Fertil Steril* 2000; 74: 1080-1083.
56. Danenberg H.D, Szalai A.J, Swaminathan R.V, et al. Increased thrombosis after arterial injury in human C reactive protein-transgenic mice. *Circulation* 2003; 108: 512–515.
57. Paul A, Ko K.W, Li L, et al. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2004; 109: 647–655.
58. Hirschfield G.M, Gallimore J.R, Kahan M.C, et al. Transgenic human C-reactive protein is not proatherogenic in apolipoprotein E-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 8309–8314.
59. Trion A, de Maat M.P, Jukema J.W, et al. No effect of C-reactive protein on early atherosclerosis development in apolipoprotein E3-leiden/human C-reactive protein transgenic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1635–1640.
60. Reifenberg K, Lehr H.A, Baskal D, et al. Role of C-reactive protein in atherogenesis: can the apolipoprotein E knockout mouse provide the answer? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1641–1646.
61. Khuseyinova N, Koenig W. Biomarkers of outcome from cardiovascular disease. *Current Opinion in Critical Care* 2006, 12: 412–419.
62. Pearson T.A, Mensah G.A, Alexander R.W, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–511.

63. Yudkin J.S, Kumari M, Humphries S.E, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?. *Atherosclerosis* 2000; 148: 209–214.
64. Vasan R.S, Sullivan L.M, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without a prior myocardial infarction: the Framingham Study. *Circulation* 2003; 107: 1486-1491.
65. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001; 286: 2107–2113.
66. Ridker P.M, Hennekens C.H, Buring J.E, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836–843.
67. Ridker P.M, Rifai N, Stampfer M.J, Hennekens C.H. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767–1772.
68. Harris T.B, Ferrucci L, Tracy R.P, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999; 106: 506–512.
69. Maier W, Altwegg L.A, Corti R, et al. Inflammatory markers at the site of ruptured plaque in acute myocardial infarction: locally increased interleukin-6 and serum amyloid A but decreased C-reactive protein. *Circulation* 2005; 111: 1355–1361.
70. Ridker P.M, Hennekens C.H, Rifai N, et al. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 713–716.

71. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, et al. Inflammation biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative Observational Study. *JAMA* 2002; 288: 980–987.
72. Van Baal W.M, Kenemans P, van der Mooren M.J, et al. Increased C-reactive protein levels during short-term hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Thromb Haemost* 1999; 81: 925–928.
73. Hu P, Greendale G.A, Palla S.L, et al. The effects of hormone therapy on the markers of inflammation and endothelial function and plasma matrix metalloproteinase-9 level in postmenopausal women: The postmenopausal estrogen progestin intervention (PEPI) trial. *Atherosclerosis* 2006; 185: 347–352.
74. Kwok S, Charlton-Menys V, Pemberton P, McElduff P, Durrington P.N. Effects of dydrogesterone and norethisterone, in combination with oestradiol, on lipoproteins and inflammatory markers in postmenopausal women. *Maturitas* 2006; 53: 439–446.
75. Vitale C, Gebara O, Mercurio G, et al. Value of C-reactive protein levels and IL-6 in predicting events levels in women at increased cardiovascular risk. *Maturitas* 2005; 50: 239-246.
76. Rachoc D, Suchecka-Rachon K, Hak L, Mysliwska J. Effects of intranasal 17 beta-estradiol administration on serum bioactive interleukin-6 and C-reactive protein levels in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2006; 13(5): 840-845.
77. Zegura B, Keber I, Sebestjen M, Koenig W. Double blind, randomized study of estradiol replacement therapy on markers of inflammation, coagulation and fibrinolysis. *Atherosclerosis* 2003; 168(1): 123–129.

78. Vongpatanasin W, Tuncel M, Wang Z, Arbique D, Mehrad B, Jialal I. Differential effects of oral versus transdermal estrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1358–1363.
79. Stork S, von Schacky C, Angerer P. The effect of 17 beta estradiol on endothelial and inflammatory markers in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Atherosclerosis* 2002; 165(2): 301–307.
80. Van Baal W.M, Kenemans P, Emeis J.J, et al. Long-term effects of combined hormone replacement therapy on markers of endothelial function and inflammatory activity in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 1999; 71(4): 663–670.
81. Herrington D.M, Brosnihan K.B, Pusser B.E, et al. Differential effects of E and droloxifene on C-reactive protein and other markers of inflammation in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 4216–4222.
82. Chandler W, Alessi M.C, Aillaud M, Henderson P, Vague P, Juhan- Vague I. Clearance of tissue Plasminogen activator (tPA) and tPA/ plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) complex: relationship to elevated tPA antigen in patients with high PAI-1 activity levels. *Circulation* 1997; 96: 761-768.
83. Hamsten A, Wiman B, de Faire U, Blomback M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1557–1563.
84. Hamsten A, de Faire U, Walldius G, et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2: 3–9.
85. Thogersen A.M, Jansson J.H, Boman K, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men

and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998; 98: 2241–2247.

86. Schneiderman J, Sawdey M.S, Keton M.R, et al. Increased type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6998–7002.

87. Gebara O.C.E, Mittleman M.A, Sutherland P, et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham offspring study. *Circulation* 1995; 91: 1952-1958.

88. Zegura B, Guzic-Salobir B, Sebestjen M, Keber I. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2006; 13: 643-650.

89. Taner M.Z, Ozpolat E, Taskiran C, et al. Effects of four different regimens of hormone replacement therapy on hemostatic parameters: A prospective randomized study. *Maturitas* 2006; 53: 267–273.

90. Post M.S, Moren M.J, Baal W.M, Blankenstein M.A, Merkus H.M.W.M, Kroeks M.V.A.M, Franke H.R, Kenemans P, Stehouwer C.D.A. Effects of low-dose oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic factors in healthy postmenopausal women: A randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1221-1227.

91. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3071-3078.

92. Hemelaar M, Kenemans P, Hack C.E, Klipping C, Van Der Moren M.J. Hemostatic markers in healthy postmenopausal women during intranasal and oral hormone therapy: a randomized trial. *Menopause* 2008; 15: 248-255.
93. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
94. Kişnişçi H.A, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L.S. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitapevi, 1996: 1319-1352.
95. MacLennan A.H, Broadbent J.L, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004.
96. The Writing Group for the PEPI trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996; 276: 1389.
97. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
98. Grady D, Gebretsadik T, Marsh M.S, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304-313.
99. Stampfer M.J, Colditz G.A. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
100. Grady D, Rubin S.M, Petitti D.B. et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-1037.

101. The Writing Group for the PEPI trial. Effects of estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 1995; 273: 199-208.
102. Hodis H.N, Mack W.J, Lobo R.A, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939–953.
103. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49–57.
104. Clarke S.C, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schodiel P.M. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG* 2002; 109: 1056–1062.
105. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, et al. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2001–2008.
106. Shapiro S. Risk of cardiovascular disease in relation to the use of combined postmenopausal hormone therapy: detection bias and resolution of discrepant findings in two Women’s Health Initiative studies. *Climacteric* 2006; 9: 416–420.
107. The Women’s Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen on postmenopausal women with hysterectomy: the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–1712.
108. Grodstein F, Manson J.E, Stampfer M.J. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006; 15: 35-44.
109. Lobo R.A. Postmenopausal hormones and coronary artery disease: potential benefits and risks. *Climacteric* 2007; 10(2): 21–26.

110. Herrington D.M, Vittinghoff E, Lin F, et al. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/progestin Replacement study (HERS). *Circulation* 2002; 105: 2962–2967.
111. Brattstrom L, Israelsson B, Olsson A, Anderson A, Hultberg B. Plasma homocysteine in women on oral oestrogen-containing contraceptives and in men with oestrogen-treated prostatic carcinoma. *Scand J Clin Lab Invest* 1992; 52; 283-287.
112. Ozer G, Bayram M. The effects of hormone replacement therapy on homocysteine and vascular histopathological changes. *Clin Exp Med* 2006; 6: 115–118.
113. Van Baal W.M, Smolders R.G.V, Van der Mooren M.J, Teerlink T, Kenemans P. Hormone replacement therapy and plasma homocysteine. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 485–491.
114. Toprak A, Erenus M, Ilhan A.H, Haklar G, Fak A.S, Oktay A. The effect of postmenopausal hormone therapy with or without folic acid supplementation on serum homocysteine level. *Climacteric* 2005; 8: 279–286.
115. Smolders R.G.V, Vogelvang T.E, Mijatovic V, et al. A 2-year, randomized, comparative, placebo-controlled study on the effects of raloxifene on lipoprotein(a) and homocysteine. *Maturitas* 2002; 41: 105-114.
116. Bayram M, Ozer G, Kalender H, Kabakci N, Kisa U, Ozkan Y. The effects of raloxifene and tibolone on homocysteine and vascular histopathological changes. *Clin Exp Med* 2007; 7: 149–153.
117. Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T. Effect of lower dosage of oral conjugated equine estrogen on inflammatory markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 571-576.

118. Stevenson J.C, Oladipo A, Manassiev N, Whitehead M.I, Guilford S, Proudler A.J. Randomized trial of effect of transdermal continuous combined hormone replacement therapy on cardiovascular risk markers. *Br J Haematol* 2004; 124: 802–808.
119. Eilertsen A.L, Sandvik L, Mowinckel M.C, Andersen T.O, Qvigstad E, Sandset P.M. Differential effects of conventional and low dose oral hormone therapy (HT), tibolone, and raloxifene on coagulation and fibrinolysis. *Thrombosis Research* 2007; 120: 371–379.
120. Koh K.K, Shin M.S, Sakuma I, et al. Effects of conventional or lower doses of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1516–1521.