

Erken Menopozal Dönemdeki Kadınlarda Östrojen Tedavisinin Kardiyovasküler Risk Faktörleri Üzerine Etkisi

THE EFFECT OF ESTROGEN THERAPY ON CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN EARLY MENOPAUSAL WOMEN

Dr. Yeşim BAYTUR,^a Dr. Bilge ÇETİNKAYA,^a Dr. Ahmet VAR,^b Dr. Cevval ULMAN,^b
Dr. Mine ÇABUK,^c Dr. Ece ONUR,^b Dr. Yasemin YILDIRIM,^a Dr. Faik M. KOYUNCU^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, ^bBiyokimya AD, ^cHematoloji AD, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, MANİSA

Özet

Amaç: Uterusu olmayan, menopozdaki, sağlıklı, sigara içmeyen kadınlarda östrojen tedavisinin kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntemler: 2003-2004 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Kadın Doğum Anabilim Dalı **menopoz** polikliniğine başvuran cerrahi **menopozdaki** sağlıklı, sigara içmeyen 27 hasta çalışmaya dahil edildi. Östrojen tedavisi olarak oral 0.625 mg konjuge ekin östrojen alanlar çalışma grubunu (n= 16), tedavi almayanlar ise kontrol grubunu (n= 11) oluşturdu. Çalışmaya dahil edildikten sonra 0,1 ve 6. aylarda serum endotelin-1 (ET-1), C-reaktif protein (CRP), trigliserid, total kolesterol, LDL, HDL, plazma fibrinojen ve antitrombin 3 (AT3) düzeylerine bakıldı. Bu kardiyovasküler risk faktörlerinin her iki grupta 0,1 ve 6. aylarda farklılık gösterip göstermediği istatistiksel olarak araştırıldı. İstatistik yöntem olarak, parametrik olmayan bağımsız değişkenler için Mann Whitney U testi, parametrik olmayan tekrarlayan ölçümler için Friedman Varyans ve Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Tüm istatistiksel ölçümler SPSS 10.0 programı kullanılarak bilgisayar yardımı ile yapıldı. P< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Östrojen alan grupta 6. ayda HDL düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme, AT3 düzeyinde ise 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir düşme bulundu (p< 0.05). Bunun dışındaki parametreler östrojen alan ve almayan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermedi.

Sonuç: Her ne kadar denek sayısı az olsa da, cerrahi **menopozdaki** sağlıklı hastalarda oral östrojen tedavisinin kısa dönemde kardiyovasküler risk faktörleri üzerine belirgin bir etkisi bulunamadı. **Daha geniş hasta grubunda, diğer ilaç kombinasyonları ve verilme yolları için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.**

Anahtar Kelimeler: Menopoz, östrojen, lipid profili, C-reaktif protein, endotelin-1

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2005, 15:243-248

Abstract

Objective: To investigate the effect of estrogen replacement therapy on cardiovascular risk factors in healthy, non-smoking, menopausal women with no uterus.

Material and Methods: Between 2003 and 2004, 27 menopausal, healthy, non-smoking women with no uterus admitted to the Celal Bayar University School of Medicine Menopause Clinic were enrolled in the study. The estrogen replacement group (n= 16) took conjugated equine estrogen 0.625 mg daily by oral route and control group took no medication. The level of endotelin-1, C-reactive protein, triglycerides, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, fibrinogen and antithrombin 3 were measured at 0,1 and 6th months and the difference between these values were investigated statistically. Statistical analysis was performed using SPSS version 10.0 (SPSS 10.0 for windows, USA). Mann Whitney U test and Friedman test, Wilcoxon signed rank test were used for nonparametric independent and repeated variables, respectively. P< 0.05 was considered significant.

Results: All variables except HDL cholesterol and antithrombin 3 in estrogen group were not statistically significantly different at 0,1 and 6th month. HDL cholesterol increased at 6th month and antithrombin 3 decreased at 1st month when compared to basal levels in estrogen group (p< 0.05).

Conclusion: Oral estrogen therapy has no significant effect on cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women with no uterus. **Larger trials with different regimens and different administration routes are needed.**

Key Words: Menopause, estrogen, lipid profile, C-reactive protein, endothelin-1

Geliş Tarihi/Received: 21.02.2005

Kabul Tarihi/Accepted: 14.06.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Yeşim BAYTUR
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, MANİSA
yesim_bulbul@yahoo.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2005, 15

Kardiyovasküler hastalıkların (KVH) insidansı kadınlarda **menopoz** sonrası artmaktadır. Önceki gözlemsel ve epidemiyolojik çalışmalarda, menopoz sonrası artan bu KVH riskinin östrojen tedavisi (ÖT) ile azaldığı

ileri sürülmektedir.¹⁻³ Öte yandan endotel fonksiyonları ve kan lipid profili üzerine **ÖT**'nin olumlu etkilerini gösteren ve dolaylı yoldan bu tedavinin **postmenopozal** hastalardaki kalp koruyucu etkisi hakkındaki görüşü pekiştiren başka araştırmalar da mevcuttur.⁴⁻⁸ Ancak tüm bu olumlu verilerin yanında, bu yıl içinde tamamlanan, geniş, çok merkezli, randomize bir çalışma olan WHI çalışması, cerrahi **menopozdaki** hastalarda primer korunmada **ÖT**'nin KVH riskini azaltmadığını, aksine riski arttırdığını ve bu yönden yararlı kabul edilemeyeceğini ortaya koymuştur.⁹ Ancak, olumsuz etkilerin bildirildiği bu çalışmadaki kadınlar yaşlı, nispeten **obez**, KVH açısından risk faktörleri taşıyan bir gruptur. Dolayısıyla, bu sonuçların menopoz süresi kısa, genç ve düşük risk grubundaki kadınlara uygulanması doğru değildir. Günümüzde **ÖT**'nin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri belirsizdir ve uzun dönemde kalp hastalıklarından koruma amacıyla **postmenopozal** dönemdeki kadınlara verilmesi önerilmemektedir. Öte yandan **postmenopozal ÖT**'nin vazomotor semptomların önlenmesinde etkin olduğu ispatlanmıştır.⁹ Özellikle cerrahi **menopozdaki**, genç hastalarda vazomotor semptomlar daha şiddetli seyredebileceğinden bu grupta **ÖT**'ye daha fazla ihtiyaç duyulabilir.

Bu çalışmada amaç, cerrahi **menopoz** süresi kısa, genç, KVH açısından düşük riskli hastalarda, vazomotor semptomları engellemek amacıyla verilen **ÖT**'nin kısa ve orta vadede endotel fonksiyonlarının belirteci olarak serum endotelin-1 (ET-1), lipid profili, pıhtılaşma faktörleri ve C-reaktif protein (CRP) üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya 2003-2004 yıllarında, Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği **menopoz** polikliniğine başvuran cerrahi menopozdaki, sağlıklı, KVH olmayan, 27 hasta dahil edildi. Bu çalışmada Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uyulmuştur. Çalışma öncesi Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındı. Hastalara menopoz sonrası östrojen tedavisinin günümüz bilgileri ışığında mevcut fayda ve riskleri açıklandı. Bu bilgilendirme sonrası hastalardan çalışmaya katılmak istediklerine dair bilgilendiril-

miş onay alındı. Postmenopozal vazomotor semptomları önlemek için, östrojen tedavisi almak isteyen hastalar çalışma grubunu (n= 16), almak istemeyenlerse kontrol grubunu (n= 11) oluşturdu. Östrojen tedavisi alan grup 6 ay boyunca 0,625 mg konjuge ekin estrojen (Premarin 0,625 mg tb, Wyeth İlaç, Türkiye) oral yoldan günde 1 kez aldı. Kontrol grubu ise herhangi bir ilaç kullanmadı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri daha önce hormon replasman ya da östrojen tedavisi almamış olmak, KVH olmamak, sigara içmemek, diyabet ve tiroid hastalığı olmamak, herhangi bir lipid düşürücü tedavi almıyor olmak, östrojen kullanımına kontrendikasyon yaratan genital, meme ile ilgili ya da sistemik bir hastalığı olmamak idi. Bu kriterleri sağlayan hastalara çalışma öncesi (0. ay) genital muayene, transvajinal ultrasonografi ve smear testi yapıldı. Sistolik ve diastolik kan basınçları ölçüldü. Hastaların, KVH riskini araştırmak için bir skorlama sistemi yapıldı (Tablo 1). Buna göre hastalar çalışma öncesi sorgulandı ve verilen cevaplara göre her hastanın KVH riski skorlandı.

ET-1, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, plasma fibrinojen, antitrombin 3 (AT3) düzeyleri için çalışmanın 0.,1.ve 6. aylarında hastalardan kan alındı. ET-1 dışındaki diğer parametreler günlük çalışıldı. ET-1 için kan EDTA'lı tüpe alındı. Daha sonra hemen **santrifüj** edilerek plazması ayrıldı ve ET-1 düzeyi çalışılana kadar -20C derecede saklandı.

Serum ET-1 düzeyi, biyokimya laboratuvarında ET-1 ELİSA kiti ile (Biosource Europa S.A, Nivelles) enzim immunometrik assay yöntemi ile sonuçlar, örnekler ve standartlar, test sonunda 450

Tablo 1. KVH risk faktör skorlaması.

	Var	Yok
Diyabet	1	0
Hipertansiyon	1	0
Obezite (VKİ>30)	1	0
Tromboemboli öyküsü	1	0
Koroner arter hastalığı	1	0
Ailede koroner arter hastalığı	1	0
Sigara (10/gün)	1	
Total	7	

nm'de okutulup standart eğrisinden hesaplanarak çalışıldı. Trigliserid, total kolesterol, HDL cobas integra 800 cihazında (Roche Diagnostic, Almanya) kolorimetrik yöntemle bakıldı. LDL ise Friedewald formülü ile hesaplandı. Plasma fibrinojen (Instrumentation laboratory company-Lexington MA, USA) clauss metoduna dayalı kantitatif yöntemle ölçüldü. AT3 (Instrumentation laboratory company-Lexington MA, USA) ise kromojenik yöntemle bakıldı. CRP, nefelometrik yöntemle (cardiophas hs, CRP kiti ile) bakıldı.

İstatistiksel analizler SPSS 10.0 programı kullanılarak bilgisayar yardımı ile gerçekleştirildi. Parametrik olmayan bağımsız değişkenler arasındaki farklar Mann-Whitney U testi ile, parametrik olmayan tekrarlayan ölçümler arasındaki farklar ise Friedman varyans analizi ve Wilcoxon Signed Rank testi kullanılarak araştırıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Araştırmaya katılan tüm hastalar çalışmayı tamamladı. Östrojen tedavisi alan ve almayan hastaların yaş, menopoz süresi, VKİ ve KVH risk skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Her iki grupta, serum ET-1 düzeyleri açısından, 0,1 ve 6. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 3).

CRP düzeylerinde, östrojen ve kontrol grubunda, 0,1 ve 6. aylar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Tablo 2. ÖT ve kontrol grubunun temel özellikleri (Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir).

	ÖT(n=16)	Kontrol (n=11)	p
Yaş	49,3 \pm 3,4	50,4 \pm 5,3	>0,05
Menopoz Süresi (ay)	8 \pm 5,9	10 \pm 3,6	>0,05
VKİ	25,6 \pm 2,9	24,7 \pm 0,7	>0,05
KVS risk skoru	0,6 \pm 0,6	0,4 \pm 0,5	>0,05
Sistolik kan basıncı	20,6 \pm 9,2	121,8 \pm 7,5	>0,05
Diastolik kan basıncı	77,2 \pm 5,7	77,2 \pm 6,4	>0,05

Tablo 3. ÖT ve kontrol grubunda 0, 1 ve 6. ay serum endotelin 1 (ET-1) ve CRP düzeyleri (Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir).

	ÖT (n=16)	Kontrol (n=11)
ET-1(pg/ml)		
0.ay	1.1 \pm 1	1.6 \pm 1.1
1.ay	1.5 \pm 0.6	1.3 \pm 0.8
6.ay	1.8 \pm 1.4	1.9 \pm 1.1
CRP (mg/L)		
0.ay	3.5 \pm 1.7	4.1 \pm 2.3
1.ay	4.6 \pm 1.3	3.2 \pm 3.3
6.ay	3.9 \pm 1.8	4.3 \pm 2.4

Östrojen alan grupta trigliserid ve total kolesterol miktarı 1. ayda bazale göre artarken, LDL düzeyi 6. ayda bazal değere göre daha düşüktü, fakat bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Tablo 4). Yine östrojen alan grupta HDL düzeyi bazale göre 6. ayda istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksekti ($p < 0,05$) (Tablo 4). Kontrol grubunda ise kan lipid profili açısından 0,1 ve 6. aylar arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4).

Her iki grupta plazma fibrinojen değerleri 0,1 ve 6. aylarda istatistiksel olarak farklı düzeyde değildi ($p > 0,05$). AT3 değerlerinde ise östrojen alan grupta, 1. ayda 0. aya göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüş bulundu ($p < 0,05$). Kontrol grubu AT3 değerleri arasında ise istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 4).

Tartışma

Postmenopozal dönemde KVH'daki artış, premenopozal dönemde östrojenin kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bu teorik fayda yıllar boyunca pek çok epidemiyolojik ve gözlemsel çalışma ile desteklenmiştir.¹⁻⁸ Östrojenin bu yararlı etkisinin kaynağı olarak lipid ve koagülasyon profili üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir.^{4,5,10,11} Ancak 1998'deki HERS çalışması ve onu izleyen diğer çalışmalar, sürpriz bir şekilde, tek başına ya da progesterin ile kombine **östrojen** tedavisinin sekonder korumada etkili olmadığını, aksine daha önceden bilinen kalp hastalığı olan hastalarda sakinçali olabileceğini ortaya koymuştur.¹²⁻¹⁴ Primer

Tablo 4. ÖT ve kontrol grubunda 0,1 ve 6. ay serum lipid profili, fibrinojen ve AT3 değerleri (Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir).

	Trigliserid (mg/dL)	Total Kolesterol (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	Fibrinojen (mg/dL)	AT3 (%)
ÖT n= 16						
0. ay	130 ±59.9	185.6 ± 39.7	45.7 ± 9.3	111.2 ± 35.1	1043.6 ± 1493.1	94.5 ± 28.3
1. ay	173.3 ± 87.7	205.2 ± 50.1	52.3 ± 10.4	116.5 ± 43.3	1062.7 ± 1431.8	71.6 ± 17.3
6. ay	126.1 ± 62.3	167.4 ± 34.1	64.4 ± 20.9	86.9 ± 27.6	1305.6 ± 632.2	72.6 ± 13.8
p			< 0.05			< 0.05
Kontrol n= 11						
0. ay	158.8 ± 48.9	202.1 ± 42	45.4 ± 19.2	116 ± 28.4	1461.8 ± 1781.2	85.4 ± 25
1. ay	165.3 ± 103.5	225.3 ± 42.9	52 ± 12.9	143.7 ± 40.7	2022.2 ± 2056.2	78.6 ± 32.9
6. ay	165.6 ± 90.4	205.8 ± 27.1	49 ± 10.6	139.9 ± 46.5	1370.6 ± 1206.2	79.9 ± 16

koruma konusunda ise şüpheler sürerken, geniş, prospektif, randomize, kontrollü bir çalışma olan WHI çalışmasının östrojen ve progestin ve yalnız östrojen kolları sırasıyla 2002 ve 2005 yıllarında sonlanmıştır.^{9,15} Menapozda östrojen tedavisi ile ilgili olarak şu ana kadar yapılmış en büyük çalışma olan bu araştırmada, östrojen tedavisi alan grupta kalp hastalıklarının oranı, almayan gruba göre artmış ve araştırmacılar kalp hastalıklarından korunma amaçlı uzun süreli postmenopozal östrojen tedavisinin uygun olmadığını rapor etmişlerdir. Östrojen tedavisinin KVH üzerine etkisiyle ilgili bu büyük görüş değişikliği pek çok tartışmayı başlatmıştır. Ülkemizde de pekçok meslek derneği tarafından, KVH'dan korunma amaçlı östrojen tedavisinin başlanmaması, vazomotor semptomların önlenmesi amaçlı olarak, risk-fayda hesaplamaları yapılarak ve kişiye uygun tedavinin verilmesi önerilmiştir. Diğer yandan WHI çalışması yaşlı, **obez**, KVH riski yüksek hastaları içermektedir. Ülkemizde ve dünyada pek çok otör bu nedenle çalışmayı eleştirmiş ve sonuçların nispeten sağlıklı, genç, zayıf, KVH riski düşük ve **menopoz** süresi kısa kişilere uygulanamayacağını ileri sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamız, WHI çalışmasının yalnız östrojen kolu devam ederken başlamış ve bu çalışmanın sonuçları yayımlandıktan 2 ay sonra bitmiştir. Bizim çalışmamızı oluşturan kadınlar genç, VKİ düşük, menopoz süreleri kısa ve KVH riskleri düşük bireylerdir. Endotel fonksiyonlarını araştırmak amaçlı bakılan ET-1 düzeyi östrojen tedavisi

alan ve almayan grupta değişiklik göstermemiştir. Her ne kadar literatürde östrojen tedavisinin endotel fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olduğu, bu bağlamda kanda NO düzeylerini artırdığı ve ET-1 düzeylerini düşürdüğü söylene de tersine bulgular da mevcuttur.^{4,16,17} Sağlıklı postmenopozal kadınlarda yapılan yeni bir çalışmada, ET-1 ve NO düzeylerinin kardiyovasküler risk faktörlerine bağlı olduğu, ancak östrojen tedavisinin ET-1 düzeylerinde bir değişiklik yapmadığı bildirilmiştir.¹⁸

Bu çalışmada, östrojen alan grupta HDL düzeylerinde 6. ayda artış olması, buna karşın östrojen almayan kontrol grubunda bu değişikliğin gözlenmemesi, östrojenin lipid profili üzerine olumlu etkileri olduğunu bildiren literatürdeki diğer çalışmaları desteklemektedir.¹⁹⁻²¹ Öte yandan literatürde östrojen tedavisi sonrası trigliseridde artış bildirilmesine karşın,²² bizim çalışmamızda trigliserid düzeyinde her iki grupta da bir değişiklik bulunmamıştır.

Östrojenin koagülasyon parametreleri üzerine değişik etkileri mevcuttur. Fibrinojen düzeyini düşürerek olumlu etkileri olduğu, ancak AT3 düzeyini düşürerek venöz tromboza eğilim sağladığı bildirilmiştir.²³ Yine vWF düzeylerini arttırdığı, protein S düzeylerini düşürdüğü ileri sürülmektedir.²⁴ Bu son etkisi venöz tromboemboliye yatkınlık sağlamanın nedeni olarak açıklanmaktadır. Bizim çalışmamızda, fibrinojen düzeylerinde östrojen tedavisi ile bir değişiklik olmazken, literatürle uyumlu olarak AT3 düzeylerinde 1. ayda anlam-

lı ölçüde azalma bulunmuştur. Bu düşüş tedavinin akut döneminde olduğundan özellikle cerrahi işlem sonrası hemen östrojen tedavisi başlanan hastalarda venöz tromboemboli açısından önemli olabilir.

Yüksek serum CRP düzeyi günümüzde KVH riskinin yüksek olduğunu gösteren bir belirteç olarak kabul edilmektedir.²⁵ Östrojen tedavisinin CRP düzeylerini yükselttiği bildirilmiştir.²⁶ Pek çok çalışmada östrojenin lipid profili üzerine olumlu etkisi olmasına karşın, KVH riskinin artmasının nedeni olarak, östrojenin yüksek CRP düzeyleri ile ortaya konan proinflamatuvar etkisinin bu olumlu etkiyi ortadan kaldırması ya da nötralize etmesi gösterilmektedir.^{13,14} Bizim çalışmamızda, östrojen tedavisi ile CRP düzeyinde herhangi bir değişiklik olmadığı görüldü. Bu değişikliğin nedeni hasta popülasyonları arasındaki farklılık olabileceği gibi, CRP'nin non spesifik bir inflamasyon belirteci olması ve vücuttaki başka olaylarla da yükselebileceği olabilir. Gerçekten de Silvestri ve ark.,²⁷ yaptıkları çalışmada KVH riski artmış postmenopozal kadınlarda östrojen tedavisi sonrası, CRP ile birlikte diğer inflamasyon belirteçlerine de bakmışlar, CRP'de artış gözlerken, diğer inflamasyon belirteçlerinde fark olmadığını görmüşlerdir. CRP'deki artışın östrojenin proinflamatuvar etkisini yansıttığını ve metabolik hepatik aktivasyona bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Östrojen tedavisinin KVH üzerine olumsuz etkilerinin ilk yıllarda ortaya çıktığı, tedavinin sürdürülmesiyle bu olumsuz etkinin nötralize olduğu ileri sürülmüştür.¹² Akut dönemdeki bu artış, östrojenin proinflamatuvar etkisine bağlanmıştır.^{13,14} Ancak bu çalışmaların çoğu daha önceden KVH olan ya da KVH riski taşıyan hastalarda yapılmıştır. Bilindiği gibi kardiyovasküler hastalıklara neden olan ateroskleroz erken yaşlarda başlayan ilerleyici bir olaydır. Östrojenin premenopozal dönemde ateroskleroz gelişimi yavaşlattığı düşünülmektedir. Menopoz sonrası ise östrojenin azalmasıyla bu gelişim artabilir. Eğer hastada daha önceden ciddi aterosklerotik hastalık varsa, bunu geri letme konusunda östrojen etkisiz olabilir. Yani, zaten oluşmuş ve ilerlemiş aterosklerotik hastalığa sonradan verilen östrojenin bir etkisi olmayabilir. Bizim çalışmamızda, sağlıklı ve düşük riskli hasta grubunda östrojenin KVH riskini arttırıcı tek fak-

tör, AT3 düzeyinde 1. aydaki düşüş idi. Dolayısıyla ilk yıllarda arttığı söylenen bu risk, genç ve düşük riskli hasta grubu için geçerli olmayabilir.

Sonuç olarak, genç, sağlıklı, VKİ düşük hastalarda vazomotor semptomları önlemek amacıyla östrojen tedavisi verilmesi, her ne kadar 6. ayda HDL'yi arttırarak olumlu, 1. ayda ise AT3'ü düşürerek olumsuz kardiyovasküler etkilere sahip olsa da, diğer belirteçler üzerine etkisi yoktur. **Buna karşın, östrojen replasman tedavisinin özellikle lipid profili üzerine etkilerini araştırmak açısından 6 aylık süre yetersiz olabilir. Bu çalışmadaki hasta sayısının az olması sonuçların yorumlanması açısından kısıtlayıcı bir faktör olabilir.** Bu sonuçların, daha geniş hasta gruplarında, diğer östrojen hormonu preparatları ve değişik yollardan (transdermal, nazal vb.) östrojen uygulamaları için geçerliliğinin test edilmesinde yarar olduğunu düşünmekteyiz.

Tesekkür

Araştırmadaki istatistiksel değerlendirmelerin kontrolünde yardımlarını esirgemeyen, CBÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Erhan Eser'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Stampfer M, Colditz G. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991;20:47-63.
2. Erman-Akar M, Kurşun S, Taşkın Ö. Effects of hormone replacement therapy and tibolone on cardiovascular system. *T Klin J Gynecol Obstet* 2004;14:239-42.
3. Grady D, Ruben SB, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-37.
4. Vitale C, Fini M, Leonardo F, Rossini P, Cerquetani E, Onorati D, Rosano GMC. Effect of estradiol valerate alone or in association with cyproterone acetate upon vascular function of postmenopausal women at increased risk for cardiovascular disease. *Maturitas* 2001;40:239-45.
5. Chen FP, Lee N, Wang CH, Cherng WJ, Soong YK. Effects of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1998;69:267-73.
6. Van Baal WM, Kenemans P, Emeis JJ, Schalkwijk CG, Mijatovic V, Van der Mooren MJ, 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;71:663-70.
7. 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;168:123-9.

8. Lacut K, Oger E, Le Gal G, Blouch MT, Abgrall JF, Kerlan V, Scarabin PY, et al. Differential effects of oral and transdermal postmenopausal estrogen replacement therapies on c-reactive protein. *Thromb Haemost* 2003;90:124-31.
9. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12
10. Rosano GM, Panina G. Oestrogens and the heart. *Therapie* 1999;54:381-5.
11. Nerbrand C, Lidfeldt J, Nyberg P, Schersten B, Samsioe G. Serum lipids and lipoproteins in relation to endogenous and exogenous female sex steroids and age. The Women's Health in the Lund Area (WHILA) study. *Maturitas* 2004;48:161-9.
12. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention on coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
13. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement therapy on progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-9.
14. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-9.
15. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33.
16. Mikkola T, Viinikka L, Ylikorkala O. Estrogen and postmenopausal estrogen/progestin therapy: effect on endothelium-dependent prostacyclin, nitric oxide and endothelin-1 production. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;79:75-82.
17. Ylikorkala O, Cacciatore B, Paakkari I, Tikkanen MJ, Viinikka L, Toivonen J. The long term effects of oral and transdermal postmenopausal hormone replacement therapy on nitric oxide, endothelin-1, prostacyclin, and thromboxane. *Fertil Steril* 1998;69:883-5.
18. Cagnacci A, Tarquini R, Peretto F, Arangino S, Zanni AL, Cagnacci P, et al. Endothelin-1 and nitric oxide levels are related to cardiovascular risk factors but are not modified by estradiol replacement in healthy postmenopausal women. A cross-sectional and a randomized cross-over study. *Maturitas* 2003;44:117-24.
19. Nerbrand C, Lidfeldt J, Nyberg P, Schersten B, Samsioe G. Serum lipids and lipoproteins in relation to endogenous and exogenous female sex steroids and age. The Women's Health in the Lund Area (WHILA) study. *Maturitas* 2004;48:161-9.
20. Nanda S, Gupta N, Mehta HC, Sangwan K. Effect of estrogen replacement therapy on serum lipid profile. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43:213-6.
21. Hemelaar M, van der Mooren MJ, Mijatovic V, Bouman AA, Schijf CP, Kroeks MV, et al. Oral, more than transdermal, estrogen therapy improves lipids and lipoprotein(a) in postmenopausal women: A randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2003;10:550-8.
22. Matthews KA, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Chang YF. Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women. *Stroke* 2001;34:1104-11.
23. Speroff L, Glass RH, Kase NG. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Baltimore, Md: Lippincott William&Wilkins; 1999. p.681.
24. Rabbani LE, Seminario NA, Sciacca RR, Chen HJ, Giardina EG. Oral conjugated equine estrogen increases plasma von Willebrand factor in postmenopausal women. *Am Coll Cardiol* 2002;40:1991-9.
25. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:37-42.
26. Prelevic GM, Kwong P, Byrne DJ, Jagroop IA, Ginsburg J, Mikhailidis DP. A cross-sectional study of the effects of hormone replacement therapy on the cardiovascular disease risk profile in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 2002;77:945-51.
27. Silvestri A, Gebara O, Vitale C, Wajngarten M, Leonardo F, Ramires JA, et al. Increased levels of C-reactive protein after oral hormone replacement therapy may not be related to an increased inflammatory response. *Circulation* 2003;107:3165-9.