

59845

T.C.
GENEL KURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANA BİLİM DALI BAŞKANLIĞI

POSTMENOPAZAL DÖNEMDE ESTROJEN REPLASMAN
TEDAVİSİ ALAN VE ALMAYANLARDA İNTERNAL KAROTİD
ARTER PULSATİLİTE İNDEKSLERİNİN KARŐILAŐTIRIMI

UZMANLIK TEZİ

T 59845

Mehmet ALKIŐ

Tbp.Yzb.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ANKARA-1997

ÖNSÖZ

Bu tez konusu Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Başkanlığı'nın 15-1-1996 gün ve 0530-22-96 sayılı emri ile verilmiştir.

Kadınlar ömürlerinin yaklaşık 1/3'lük kısmını menopoz döneminde geçirmektedir. Bu dönemde östrojen eksikliğine bağlı bir çok problemle karşı karşıya gelmektedirler. Bizim bu çalışmamızda, postmenepozal dönemde transdermal östrojen kullanan ve kullanmayanların internal karotid arterlerindeki pulsatilite indekslerinin (P.I.) karşılaştırması yapılmıştır.

Bu tezin hazırlanmasında ve dört yıllık Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık öğrenciliğim döneminde, eğitim ve öğretimimde büyük katkıları olan, sayın hocam Prof. Tbp. (E) Tuğa. İnal ÜLGENALP'e ve deneyimlerini benden esirgemeyerek çalışmalarına büyük katkıları olan Ana Bilim Dalı Başkanım ve tez danışmanım sayın Prof. Tbp. Kd. Alb. Recai PABUÇCU'ya saygı ve şükranlarımı sunmayı borç bilirim.

Ayrıca eğitim ve öğretim dönemim boyunca derin bilgilerini ve üstün becerilerini benden esirgemeyen sayın hocalarım Prof. J. Tbp. Kd. Alb. Saffet DİLEK, Prof. Dz. Tbp. Alb. İskender BAŞER, Doç. Dz. Tbp. Yb. Esat ORHON, Doç. Dz. Tbp. Bnb. Ali ERGUN, Yrd. Doç. Dz. Tbp. Bnb. Vedat ATAY, Yrd. Doç. Tbp. Kd. Yzb. Tansu KÜÇÜK, Yrd. Doç. Tbp. Kd. Yzb. Namık Kemal DURU, Yrd. Doç. Tbp. Kd. Yzb. M. Cemal YENEN ve tüm çalışma arkadaşlarıma ve eşime teşekkürlerimi sunarım.

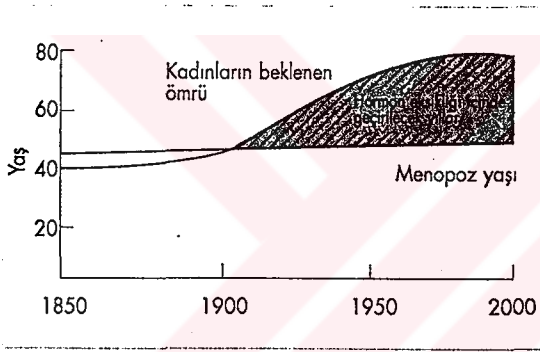
İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
A. MENOPOZUN TANIMI.....	3
B. MENOPOZUN FİZYOLOJİSİ	3
C. REPRODÜKTİF ÇAĞDA VE MENOPOZDA ENDOKRİN DEĞİŞİMLER	4
D. MENOPOZDA KLİNİK BULGU VE SEMPTOMLAR	7
E. HORMON REPLASMAN TEDAVİ PROTOKOLLERİ	15
F. ÖSTROJENİN DAMAR DUVARINDAKİ YEREL ETKİLERİ	19
G. HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNİN RİSKLERİ	21
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
IV. BULGULAR.....	31
V. TARTIŞMA VE SONUÇ	34
VI. ÖZET.....	39
VII. SUMMARY	40
VIII. KAYNAKLAR	41

I. GİRİŞ

Düzenli ovulatuvar siklulardan menopo2 durumuna ge2iř kadında belli bir süreci gerektirir. Bu süreç içinde over fonksiyonlarında gerileme söz konusudur. Buna bağlı olarak ta bir seri hormonal ve klinik değişiklikler meydana gelir. Menopozdan 1 yıl sonra serum östradiol seviyesi 30 pg/ml'nin altında stabil olarak kalır (1,2).

Menopoz kavramı Avrupa'da ilk kez Fransız İhtilali'nden sonra 1814 yılında Tilt tarafından yazılan bir kitapta, İngiltere'de ise 1864 yılında kullanılmıştır.



Şekil 1. Kadınların beklenen ömrünün ve menopoz yaşının 1850-2000 yılları arasında ge2irdiği değişiklik: Kadınların hormon (estrogen) eksikliği i2erişinde yaşamaları beklenen yıl sayısının artığı görölmektedir.

Günümüzde ortalama ömürde artış sonrası menopozla birlikte yaşanan süre daha uzamış, hayat standartlarının yükselmesi, kaliteli hayat sürme isteği ile de menopoz bir halk sağlığı sorunu olmuştur.

Türkiye'de kadınlar için ortalama ömür 67,3 yıldır. Ortalama menopoz yaşı 49-51 olarak bilindiğine göre bir kadın, ömrünün geride kalan yaklaşık üçte birini menopozal dönemde geçirecektir (3).

Dolaşımdaki östrojen eksikliğine bağlı olarak sıcak ve ter basmaları gibi vasomotor bozukluklar (4), uyku bozuklukları, mod değişiklikleri, depresyon anksiete, kendine güvensizlik gibi bazı psikolojik değişiklikler

(5,6), uzun dönemde kemik kütlesi kaybı ile birlikte görülen osteoporoz ve kırık riskinde artış (7); serum lipidlerinde değişiklikler ve damarlar üzerine direkt ve indirekt olumlu etkilerinin ortadan kalkması sonucu kardiovasküler hastalık riskinde bir artış söz konusudur (8,9).

Menopoz olgusunun yönlendirilmesindeki 1. basamak şüphesiz kişilerin ve toplumun menopoz hakkında bilinçlendirilmesidir.

Hormon replasman tedavisi menopozal kadınların primer sorunları olan vazomotor semptomları hızla ortadan kaldırılırken, önemli morbidite ve mortalite riski oluşturan osteoporoz ve kardiovasküler hastalıkların görülme riskini azaltmaktadır. Elli yılı aşkındır, hormon replasman tedavisinde östrojen; çeşitli yollardan verilmektedir. Her ne kadar oral kullanım sıklıkla tercih ediliyorsa da, nonoral yollarda geliştirilmiştir. Bunun yanında transdermal, parenteral ve lokal östrojen preparatları son yıllarda kullanıma sunulmuştur.

1970'ler de östrojenin tek başına endometrium kanseri insidansını arttırdığı gösterilince, hormon replasman tedavisine progesteron eklenmiştir.

Progesteronun meme hassasiyeti, vücutta ödem bulantı, baş ağrısı gibi yan etkileri ve istenmeyen metabolik özellikle lipid profili değişikliklerinin sonucunda nonhormonal alternatif tedaviler geliştirilmiştir.

Östrojenlerin damar duvarı üzerine etkileri bir çok araştırmacının dikkatini çekmiştir. Yapılan çalışmalarda arteriel duvar üzerine olumlu etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Bu bilginin ışığı altında bu çalışmada postmenopozal dönemde hormon replasmanı alan ve almayanların, internal karotid arter pulsatilite indekslerinin karşılaştırılması yapılmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

A. *Menopozun Tanımı*

Kesin tanım olarak menopoz son menstürel period anlamındadır. Ovaryan fonksiyonun tam olarak sonlandığını gösterir. Gonadotrophine duyarlı folliküler birimlerin tükenmesi östrojen salgısının azalmasından ve adetlerin kesilmesinden sorumludur. Menopoz yaşı ırk, sosyoekonomik durum, gebelik sayısı, oral kontraseptif kullanımı, fiziksel özellikler, alkol tüketimi ve menarş yaşından etkilenir. Sadece sigara içiminin, kesin biçimde follikül tükenmesini hızlandırdığı saptanmıştır.

Prematür menopoz (Prematür ovaryan yetmezlik) 40 yaş altında menopozun görülmesidir. Amenoreik kadınların %6-10'unda görülür. Etiyolojisinde genetik, otoimmün, radyasyon yada cerrahi nedenler vardır.

Yaş dönümü de denilen klimakterium, kadının yaşlanma süreci içinde ürüne çağından, üreme sonrası çağa geçişi gösteren bir evre olup, 40 yaş civarında başlar ve 20 yıl kadar sürer. Klimakterium terimi premenopozal, menopozal ve postmenopozal dönemleri içine almaktadır.

B. *Menopozun Fizyopatolojisi*

Doğumda var olan primordial folliküler, ovülasyon veya follikül atrezisi sonucunda ovaryumda kaybolur. Follikül atrezisi oosit ve onu çevreleyen stromanın fizyolojik dejenerasyonudur. Atrezi fetal hayatın 5. ayında başlar ve tüm folliküller tükenene dek sürer. Pubertedeki toplam oosit sayısı ve folliküler atrezinin hızı menopoz yaşını belirler.

Foliküler atrezinin artmasıyla, gonadotropinlere direnç artmaya başlar. Kaliteli follikül sayısı azaldıkça ovaryumda makroskopik ve mikroskopik değişimler ortaya çıkar. Ovaryum ağırlığı 40 yaşlarında 14 gram iken, postmenopozda yaklaşık 5 grama düşer. Ovaryum stroması daha belirginleşir. Medüller stromal ve interstisyel hücre sayıları artmıştır.

C. Reprodüktif Çağda ve Menopozda Endokrin Değişimler

Hipotalamus-hipofiz-gonad eksenindeki değişimler perimenopoza ilişkin düzensizlikten sorumludur. Kadınlar menopoz yaşına yaklaştıkça menstürel siklusları uzar. Bu uzama sıklıkla folliküler fazdadır. Bu uzama gonadotropinlere duyarlı folliküllerin miktarlarının azalmasına bağlıdır. Gonadotropine duyarsız bu folliküllerin preovulatuvar östrojen düzeylerini oluşturmaları daha uzun sürer. Preovulatuvar östrojen düzeylerine erişilmediğinde bir anovulatuvar siklus oluşur. Sherman ve arkadaşları 46-56 yaşlarındaki sekiz kadınla, 18-30 yaşlarındaki on kadının karşılaştırmalı olarak, menstürel siklusları boyunca FSH, LH, östradiol ve progesteron seviyelerini incelemiştir. Menstürel siklus boyunca yaşlı olgularda FSH düzeyleri daha yüksek, östradiol düzeyleri daha düşük bulunmuş; fakat LH düzeylerinin her iki grupta eşdeğer oldukları saptanmıştır.

Reprodüktif sikluslar pubertede hipotalamik puls jeneratörünün aktif hale gelmesi ile başlamakta ve luteinize hormon releasing hormon (LH-RH) nöronları stimüle edilmektedir. Özellikle LH-RH ve dopamin gibi hipotalamik faktörler FSH, LH ve prolaktinin hipofizer sekresyonunu regüle etmektedir. Bu üç hipofizer hormon ovaryumu regüle etmektedir. LH-RH pulsarı, hipofizde LH pulslarını başlatmaktadır. Ovaryum; östrojen, progesteron, inhibin ve diğer faktörleri salgılayarak cevap vermekte ve bu

salınan faktörler hipofiz ve hipotalamus üzerinde feed-back etki yaparak reproduktif sistem fonksiyonlarının regülasyonunu sağlamaktadır.

LH-RH puls jeneratörü arkuat nükleusta lokalize olup, simültane aksiyon potansiyelleri oluşturarak LH-RH pulslarını oluşturur. LH-RH nöroendokrin hücre terminalleri tarafından median eminense taşınır. Portal sistemindeki kapilerlere sekrete edilip anterior hipofizden gonadotropin salınımını stimüle eder.

LH pulslarının regülasyonu LH-RH dışında nörotransmitterler tarafından oluşturulmaktadır. Bunlar opioidlerdir ki en aktifleri methionine, leucine, enkefalin, endorfin ve dinorfinlerdir. β endorfin salan nöronlar hipotalamusta LH-RH içeren bölgelerde lokalize olmuşlardır. LH-RH puls jeneratörü opioidler tarafından inhibe edilirler. LH çıkışı östrojen seviyesinin artması ile olduğu gibi endojen opioid seviyesinin düşmesi ile de ortaya çıkmaktadır.

Östrojen tarafından LH-RH reseptör konsantrasyonunda artış meydana gelmekte (up regülasyon); sık veya kontinu LH-RH pulslarında gonadotropin sekresyonu suprese edilmektedir (down regülasyon).

LH ve FSH, LH-RH etkisi ile aynı gonadotrof tarafından salınır. Bunların kan seviyelerinin farkı ve birbirinden bağımsız olması periferik dağılım ve metabolizmalarındaki farklılıklarından dolayıdır. LH sekresyonunda ve özellikle LH çıkışının başlangıcında sirkadian ve mevsimsel farklılıklar olur ve bu suprachiasmatic nükleus tarafından regüle edilir.

Folikül formasyonu ve gelişimi kronolojik olarak regüle edilir. İlk oluşan folikül havuzu ilk terkeder (first in, first out hipotezi). Folikül gelişiminin ilk basamakları hipofiz hormonlarından bağımsızdır. Daha sonraları FSH ve LH reseptörleri teka interna ve granuloza hücrelerinde oluşur ve gonadotropinlere cevap verir hale gelerek cAMP üretmeye başlarlar. 4-6 mm'lik foliküller gonadotropinlerden etkilenmektedir. FSH küçük foliküllerde granuloza hücrelerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak anahtar enzim sistemi ve özellikle aromatazin oluşumunu sağlamaktadır. Bu enzim sistemi tekal androjenleri estradiole çevirmektedir ki bu olay steroidogeneizde iki hücre teorisi olarak bilinir.

Dominant folikül diğer komşu foliküllerin gelişimini engellemek için aromataz aktivitesini inhibe eden faktörler salgılamaktadır. İnhibin, preovulatuvar foliküllerden, FSH'nın hipofiz üzerinde feed-back etkisini durdurmak için salgılanır. Ayrıca folistatin, FSH reseptör binding inhibitör, matürasyon inhibiting faktör salgılanır.

Perimenopozda 40 mIU/ml veya üzerinde bulunan FSH değerlerine sıklıkla rastlanır. 100 mIU/ml'nin üzerindeki değerler hemen daima foliküler tükenmeyi gösterir. LH ve FSH'daki maksimal artış menopozdan 2-3 yıl sonra saptanır. Buna karşın cerrahi menopozda FSH ve LH düzeylerinde ani ve dramatik değişimler olur.

Oophorektomiden 20 gün sonra FSH düzeyleri 70 mIU/ml'den, LH düzeyleri ise 50 mIU/ml'den yüksektir. Östrojen replasman tedavisi FSH ve LH seviyelerini belirgin bir biçimde düşürmekle beraber, premenopozal seviyelere indirmesini engeller. FSH ve LH'nın normal değerlere düşmemesi ovaryal inhibin yokluğunun sonucudur.

Periferik gonadotropin düzeyleri yükseldikçe LH'nın anormal puls düzenleri belirir. Menopozdaki kadında bu puls frekansları 10-20 dakikalık sürelerdir. Postmenopozal kadınlarda gonadotropin salgısındaki opioid inhibisyonun kalktığı görülür.

LH salgısındaki puls frekansı ve amplitüd artışı GnRH'nın yükselmiş olduğunun belirtisidir. Postmenopozal kadınların serum ve idrar GnRH düzeylerine ilişkin yayınlarda bu miktarda toplam artış bildirilmiştir.

Postmenopozal östrojenler, adrenal androjenlerin karaciğer, böbrek, beyin, adrenal ve periferik adipoz dokudaki konversiyonu sonucunda oluşurlar. Over tarafından çok az östron ve östradiol salgılanır. Menopozda, ortalama serum östronu 35 pg/ml ve östronun konversiyonundan elde edilen östradiol düzeyide 18 pg/ml'dir. Obes olgularda azalmış S.H.B.G. ve artmış aromatisasyon nedeniyle serbest östradiol daha fazladır. Stres adrenal aktivite artışı nedeniyle ve karaciğer hastalığıyla, konjestif kalp hastalığı androstenedionun metabolik klirensinin azalması nedeniyle östrojen düzeyini artırır.

LH artışına bağlı olarak overden %75 daha fazla testosteron üretimi olurken, dolaşımdaki testosteron premenopozal, testosterona çevirimindeki düşüşten ileri gelmektedir.

D. Menopozda Klinik Bulgu ve Semptomlar

Hipoöstrojenik durum, östrojen reseptörü olan over endometrium, vajinal epitel, üretra, hipotalamus ve deri gibi dokularda hormon eksikliği semptom ve bulgularını oluşturur. En sık semptomlar sıcak basmaları, genital atrofi ve psikolojik semptomlardır. Östrojen azlığı osteoporoz ve

kardiovasküler hastalık riskini de arttırmaktadır. Tüm bunlar menopozal sendrom olarak adlandırılabilir.

Vazomotor semptomların nedeni kesin bilinmemekle birlikte östrojen yokluğundan değil geri çekilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Gonadal disgenezisli hastalara östrojen verilip geri çekilmesi sağlanmadıkça, bu olgularda sıcak basması olmamaktadır. Doğal olarak menopoza girenlerin %37-50'sinde, cerrahi menopozdakilerin ise %75-90'ında yüz boyun ve göğüste rahatsız edici sıcak basmaları ve terleme görülür. Bazı kadınlarda daha nadir ve birkaç ay içerisinde kaybolan bu yakınmalar bazılarında ise gece ve gündüz multipl sıcak basmaları şeklinde ortaya çıkabilir. Sıcak basmalarına çarpıntı, bulantı, baş dönmesi, aşırı terleme ve insomnia eşlik edebilir. Sıcak basmalarının nedeni tartışılmalıdır. Gonadal yetersizlik sonucu hipotalamusta norepinefrin ile pulsatil GnRH ve norepinefrin, hipotalamus termoregulator merkezlerdeki aktif nörotransmitterler olarak sıcak basmalarından sorumlu tutulmuşlardır.

Hipofizektomi geçiren kadınlarda da vasomotor semptomların gözlenmesi bu konuda menopozal dönemde artan LH düzeyinin önemli bir rolü olmadığını düşündürmektedir. Ateş basmalarının tedavisindeki geleneksel ilaç östrojenlerdir. Medroxy progesteron asetat, clonidine, alfa metil dopa ve belladon alkaloidleri diğer tedavi ajanlarıdır.

Vajina, vulva, üretra ve mesane trigonunun embriyolojik yakınlıkları vardır. Çok sayıda östrojen reseptörleri içerirler. Genitoüriner dokulardaki atrofi aynı hızla gerçekleşmez. Atrofi premenopoz döneminde başlar ve yıllar boyu sürer. Uzun süreli östrojen eksikliği sonrasında disparonia, vulvar pruritus, idrar sıklığında artış ve disüri görülmektedir. Östrojen azlığıyla

birlikte uterus küçülür ve sertleşir. Endometrium atrofiye uğrar. Serviks küçülür. Servikal erezyon, ektropion ve ülser giderek daha sık görülür. Endoservikal gland aktivitesi azalır. Vajen epitelinin incilmesi, esnekliğinin azalıp boyunun kısalması disparanoi nedenidir. Vajen PH'sı alkalen ortama doğru kayar. Vajinit insidansı artar. Vulvar adipoz doku azalmasıyla introitus küçülür. Labia majoralar düzleşir ve kaybolur. Mesane trigonu ve üretra epitelindeki değişimler, atrofik sistit, üretrit, üretral sendrom, stres inkontinans şeklinde ortaya çıkar. Östrojen tedavisi idrar sıklığı, disüri, nokturi, idrar tutma güçlüğü ve bir dereceye kadar stres inkontinansı düzeltmektedir.

Menopozun erken ve geç dönemlerinde ortaya çıkan komplikasyonlarından bir tanesi osteoporoz ve buna bağlı gelişen fraktürlerdir. Osteoporoz iki şekilde tarif edilebilir. Patolojik tanımlama; mineralizasyonu normal bir kemiğin birim hacmine düşen kütlesinin azalmasıdır. Klinik tanımlama ise; normal bir kemik üzerinde fraktür yapmayacak şiddetteki bir travma ile kemiğin fraktüre maruz kalmasıdır. Bir kişi kendi cinsine göre kemik kütlesinin %20'sini kaybetmişse osteoporotiktir. 1991 yılında ABD'de 15 milyondan fazla kadında postmenopozal semptomatik osteoporoz bulunduğu ve yılda 1,5 milyon üstünde fraktüre neden olduğu bildirilmiştir (10). Bu fraktürler en sık vertebra femur, humerus kırıkları şeklindedir. Osteoporozun mortalite ve morbiditesinin en büyük sorumlusu kalça kırıklarıdır.

Osteoporoz aynı zamanda tıbbi harcamaların da önemli bir nedenidir(11). Maksimal kemik kütlesi her iki cinste de 35 yaşlarında sağlanır. 40 yaşlarından sonra ise yılda %0,5 oranında bir kayıp olur.

Yapılan alışmalar belli bir yaştan sonraki kemik kütlesindeki kaybın kadınlarda çok daha hızlı olduğunu göstermektedir. Menopoz sonrası ortalama kemik kaybı ilk 6 yıl için %3,9/yıl, bunu izleyen yıllarda ise %1/yıl dolaylarındadır (12). Tip I yani postmenopozal osteoporoz; peri ve postmenopozal dönemdeki östrojen eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (13). Kemik metabolizmasının regülasyonu sistematik olarak parathormon, D vitamini, kalsitonin, glikokortikoidler, testosteron growth hormon, insülin ve tiroid hormonlarınca kontrol edilir (14). Son yıllarda kemik oluşumu ve rezorpsionu ile ilgili olarak giderek daha fazla sayıda faktör izole edilmektedir.

Klasik röntgen ile kemik kütlesinin en az % 30'u kaybedildikten sonra tanı konabilmektedir. DXA ideal bir yöntem olarak görünmektedir. Bu yöntem ile kemik mineral dansitesindeki %1'lik değişim dahi belirlenebilir. Riggs, fraktür hattını dual foton absorpsiometri (DPA) yöntemi ile 0,85 g/cm² olarak belirtmiştir (15).

Osteoporoz tedavisinde diyet, östrojen, kalsitonin, bifosfonatlar, kalsiyum, D vitamini, parathormon gibi çok çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Bunların içinde kanjuge östrojen ve tibolon ideal tedavi olarak kabul edilmektedir (16). Osteoporozun nlenmesi açısından tedaviye mümkün olduğunca erken başlanmalı ve kontrendikasyon olmadığı sürece devam edilmelidir (17-18).

Reprodüktif dönemdeki kadınlarda koroner kalp hastalığının morbidite ve mortalite riski aynı yaş grubundaki erkeklerden daha az iken; postmenopozal dönemde bu risk, premenopozal döneme göre belirgin olarak artmaktadır.

Menopozla birlikte dolaşımdaki aktif östrojen olan 17-Beta östradiolün azalması ile birlikte:

1) Kanda HDL kolesterol düşmekte, total kolesterol ve trigliseridler artmaktadır. Android obesitenin artması, dolaşımdaki esterifiye olmamış yağ asitlerinin artması, lipoprotein lipaz aktivitesindeki azalma trigliserid artışından özellikle sorumludurlar.

2) Östrojen azlığı ve insülin rezistansının artması sonucundaki hemodinamik dengenin değişmesiyle vasküler tonüs artışı gelişir (19). Hemodinamik değişiklikler ve östradiolün azalması ile damar duvarının katekolaminlere verdiği cevabın abartılı olarak artması sonucu ortaya çıkan en önemli semptom hipertansiyondur (20). Fig. 1’de görülmektedir.

Özellikle, genç yaşta cerrahi menopoza giren olgularda koroner kalp hastalığı oranı daha da yüksektir. Gözlemsel çalışmalar östrojen replasman tedavisi kullanan kadınların kullanmayanlara göre daha az koroner kalp hastası olduğunu ortaya koymuştur. Koruyuculuk oranı %25-50 kadardır (21). Östrojenler ile kadınların lipid metabolizmasında erkeklere göre daha iyi bir durum oluşmaktadır. Premenepozdaki kadınlarla karşılaştırıldığında, postmenopozdaki kadınlarda daha yüksek serum kolesterol seviyeleri vardır (22). Postmenopozal kadınlar premenopozal kadınlara göre mental stres karşısında daha fazla kalp hızı, sistolik kan basıncı ve plazma epinefrin cevabı verirler. Bu cevaba östrojenlerin koruyucu etkisi bazı çalışmalarla ortaya konmuştur (23).

MENOPOZ DÖNEMİNDE KARDİOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ

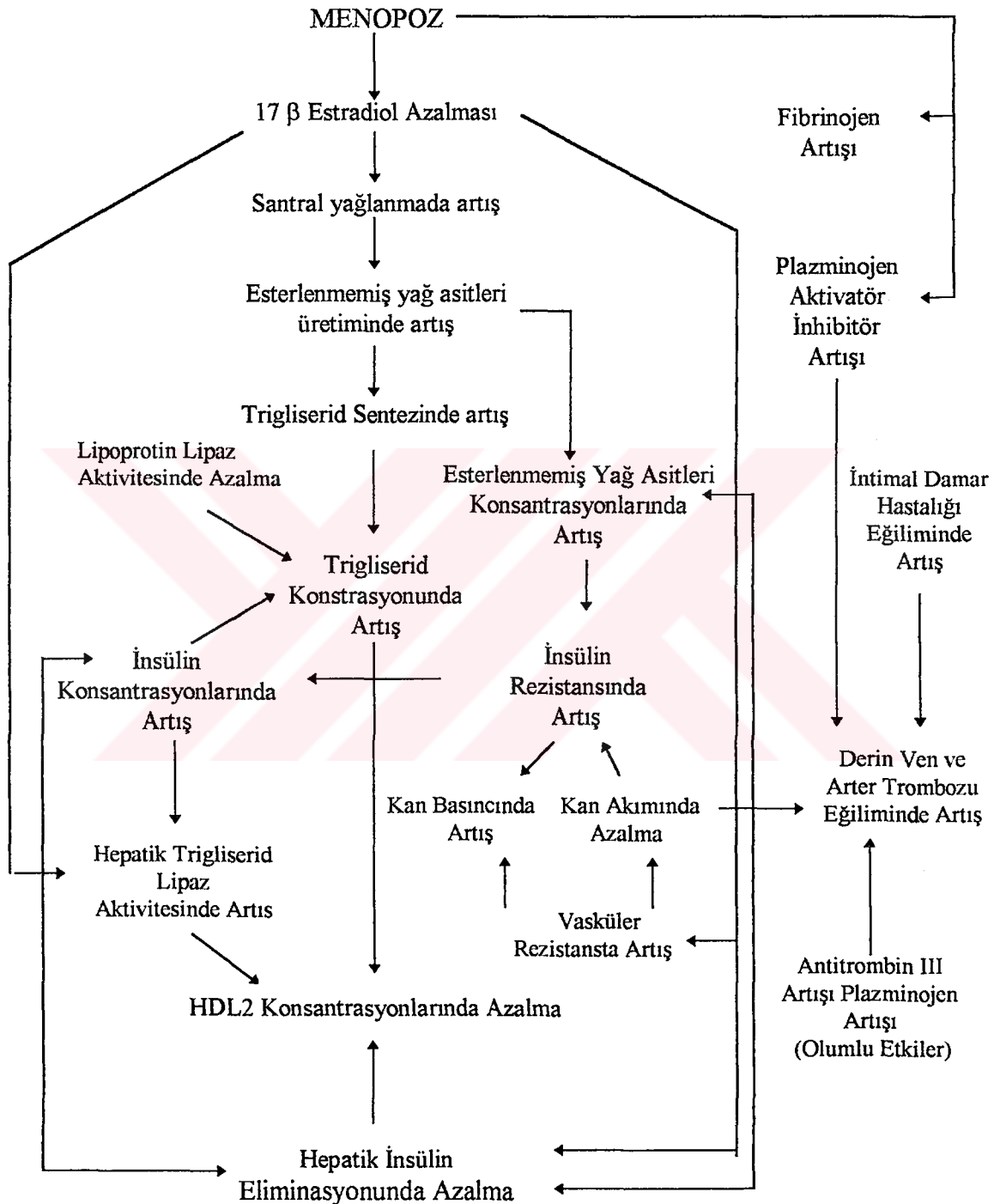


Fig: 1

Hormon replasman tedavisi, lipoproteinler üzerine olan olumlu etkileri dışında; başka mekanizmalarla da kardioproteksiyon yapabilir. Damar duvarında östrojen reseptörlerinin gösterilmesini takiben östrojenin doğrudan damar duvarı üzerindeki etkisi gündeme geldi (24).

Hormon replasmanı ile plazmadaki fizyolojik östradiol konsantrasyonu lipid partiküllerinin intimada birikimini engeller. Ayrıca tromboksan A_2 'nin azalması prostasiklin aktivitesinin artması ve arter lümeninde trombosit agregasyonu azalması gözlenir. Böylelikle kardioproteksiyon sağlanır.

Yapılan çalışmalarda, epidemiolojik veriler östrojenlerin özellikle koroner arterlerde olmak üzere tüm diğer arterlerde proteksiyon sağladığını göstermiştir. Bu etkinin yalnızca %50 kadarı lipid profiline olan etkisinin sonucudur. Östrojenlerin artık; sayısız sellüler ve moleküler mekanizmaları içeren damar duvar yapısını ve fonksiyonunu etkilediği bilinmektedir. Östrojenler; endotelial nitric oxide synthase stimülasyonu ile nitric oxide üretimini arttırarak ve endotelin-1 seviyelerini azaltarak vasküler fonksiyonu etkilerler. Ayrıca 17-Beta östradiol yeniden yapılanma ve aterosklerotik damar hastalığında başlıca rolü oynayan damar düz kas proliferasyonu ve migrasyonunda güçlü inhibitör etkilidir. 17-Beta östradiolün vasküler tonüs üzerinde akut etkileri de vardır.

Östrojenin koagülasyon faktörlerini karaciğerden sentezini arttırması ve koagülasyon-fibrinoliz dengesini koagülasyon lehine bozması ise HRT ile trombotik olaylar arası ilişkiyi açıklamaktadır. Ancak bu ilişkinin özellikle risk faktörü taşımayan kadınlarda her çalışmada gösterilememiş olması bu mekanizmanın çok da önemli olmadığını gösterir.

Menopozla birlikte bir takım subjektif emosyonel belirtilerde ortaya çıkar. Bunlar: Halsizlik, gerginlik, sinirlilik, uykusuzluk, iritabilite, isteksizlik, unutkanlık, yaşam olaylarından kolayca etkilenme, çabuk öfkelenme, sık ve kolay ağlama olarak sıralanabilir. Menopozal dönemde ruhsal belirtilerin özellikle de depressif bozuklukların prevalansında artış olduğu kanısı yaygındır. Depresyon etyolojisinde noradrenalin, serotonin, dopamin gibi nörotransmitterlerin merkezi sinir sisteminde azalması rol alır. Östrojenin noradrenalin sentezini azalttığı, antidopaminerjik etki gösterdiği bildirilmiştir. Menopozla östrojen düzeyindeki azalma sonucunda ortaya çıkan depresyonun ilişkili olduğunu söylemek mümkün değildir. Bazı araştırmacılar, menopozda östrojen eksikliğinin, dopamin reseptör duyarlılığında veya serotonin sentezinde kullanılabilen triptofan yapımında azalmaya yol açarak depresyona neden olabileceğini iddia etmişlerdir (25).

Menopozdaki depresyonun ve emosyonel belirtilerin ortaya çıkmasında; kültür seviyesi, bedensel belirtilere kişinin tepkisi, yaşanan coğrafi bölge, sosyal konum, eğitim durumu belirleyici rol oynamaktadır.

Östrojen seviyesi ile seksüel ilgi ve zevk alma düzeyi direkt bağlantılı değildir. Ancak östrojen eksikliğinin oluşturduğu vajinal atrofi, kuruluk ve dispareni sonuçta cinsel ilişkiyi zorlaştırmaktadır. Menopozun oluşması ile birlikte kadınların %48'inde seksüel yanıtın azaldığı ve %53'ünde ise seksüel aktivite sıklığının belirgin şekilde azaldığı ortaya konmuştur (26). Libido azlığından yakınan menopoz hastalarına östrojen yanında testosteron verilmesi sonucunda, ciddi bir libido artışı ve seksüel aktiviteye giriş sıklığında artış gözlenmiştir (27).

E. Hormon Replasman Tedavi Protokolleri

Postmenopozal kadınlarda uygulanacak ideal bir medikasyon:

- Klimakterik şikayetleri etkin şekilde baskılamalı
- Kadını ürogenital atrofi sorunlarından korumalı
- Postmenopozal kemik kaybını önlemeli
- Lipid metabolizmasına olumlu etkileri olmalı
- Kadının yaşam kalitesini yükseltmeli
- Genital kanser riskini azaltmalı
- Kolelitiazis, tromboembolizm, hipertansiyon ve glikoz intoleransı açısından risk taşımamalı
- Hasta için kullanımı kolay, ağrısız kabul edilebilir uygulama programı basit olmalı, belirgin yan etkileri olmamalıdır.

Bu ölçütler ışığı altında çeşitli HRT yöntemleri geliştirilmiş.

Oral	Subkutan implantlar
Vajinal	Perkütan
Transdermal	Sublingual
İnjesyon	Intranasal

Bu yöntemlerden oral, vajinal, transdermal ve injeksiyon formlarının halen klinik uygulaması yapılmakta; diğer yöntemlerse araştırma deneme evresindedir.

HRT Yaygın Kullanılan Yöntemler

A) Uterusu olmayanlarda tedavi: Yalnız östrojen tedavisi yapılabilir. Ek olarak 3-4 ayda bir 10-14 gün süre ile progesteron (5-10 mg/gün MPA) kombinasyonu uygulamasının, östrojenin meme üzerindeki negatif etkisini azaltacağını düşünenler vardır (28).

B) Uterusu Olanlarda Tedavi:

a) Siklik kombine (Östrojen+Progesteron) tedavi ayda 1-25. günler arası östrojen alınırken 16-25. günler arası tedaviye gestagen eklenir.

b) Devamlı kombine (Östrojen+Progesteron) tedavi siklik kombine tedavilerin istenilmeyen, ancak sık görülen kanama epizodları nedeni ile, kanamaları en aza indiren devamlı kombine tedavi modelleri geliştirilmiştir. Bu protokolde hasta hergün östrojen ve gestagen alır. Devamlı kombine östrojen ve progesteron tedavilerinde kanama ilk 3-4 ayda irregüler olabilir. 4. ay sonunda bu kanamaların insidansı %25'in altına iner, birinci yıl içinde ise kanama insidansı %5'ten azdır (29).

ORAL VE PARENTERAL ÖSTROJENLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Oral östrojen tedavisi hormon replasman tedavisinde en sık kullanılan tedavi şeklidir. Fakat her zaman en iyi tedavi şeklidir diye bir kaide yoktur. Oral östrojenlerle, parenteral östrojenler arasındaki en büyük fark; sistemik dolaşıma geçmeden önce oral östrojenlerin GIS’de absorbe oldukları ve karaciğerde ilk geçişe maruz kaldıkları bilinmektedir. Bu geçişte oral östrojenlerin %35’i safra ve idrar ile atılan ve postmenopozal şikayetleri giderici etkisi olmayan estrone-3-glucuronid’e çevrilirler. Bu yüzden kanda parental tedavi ile sağlanan fizyolojik seviyeyi sağlamak için oral olarak alınması gereken östradiol miktarı 20-40 kat fazladır.

Oral östrojenlerle, parenteral östrojenler arasındaki bir diğer fark; oral östrojenler alındıklarında GIS’den hızla absorbe olduklarından bir-iki saat içerisinde kanda pik yapmaktadırlar. Daha sonra diğer doz alınana dek kanda fluktuasyonlara yol açarlar. Bu da fizyolojik bir olay değildir. Bu durum parenteral östrojenlerde söz konusu değildir.

Ayrıca oral östrojenlerin ilk geçiş mekanizmasına bağlı olarak karaciğerde hepatosellüler etkilere yol açarlar. Bunun sonucunda SHBG ve renin substratlarında yükselme oluşur. Sık olmasa da östrojene bağlı kan basıncı yükselmelerinden renin substratı sorumlu tutulmaktadır. Bu etki parenteral östrojenlerle meydana gelmez.

Oral östrojenlerle parenteral östrojenler arasındaki bir başka fark ise premenopozal dönemde overlerin natürel östrojen salgılanmasına bağlı

olarak plazma E_2/E_1 oranı birden büyüktür. Fakat oral östrojenler östrona çevrildiğinden oral östrojen tedavisinde bu oran ters döner.

Oral östrojenlerin parenteral östrojenlere olan en belirgin üstünlüğü ise lipoprotein profiline olan etkileridir. Karaciğere olan etkilerinden dolayı HDL'i belirgin şekilde yükseltip iskemik kalp hastalıklarını azaltırlar. Bu etki parentel östrojenlerde de vardır. Fakat orallerle kıyaslanacak düzeyde değildir.

SÜREKLİ HRT İLE SIKLIK HRT'NİN KARŞILAŞTIRILMASI

Östrojenlerin tek başına kullanıldığı durumlarda mitotik aktiviteyi arttırarak endometrium kanserine yol açtıklarının anlaşılması üzerine; antimitotik aktivite gösteren gestagenler de hormon replasman tedavisine eklenmiştir. Fakat gestagenlerin memede dolgunluk, karın şişliği, ödem, abdominal kramplar gibi somatik şikayetlerinin yanında ayrıca; anksiyete sinirlilik ve depresyon gibi psikolojik yakınmalara da yol açabilir. Gestagenler klasik siklik tedavide %90 hastada çekilme kanamasına yol açmaktadır.

Bu istenmeyen etkileri önlemek, hiç değilse azaltmak için siklik tedaviye alternatif olarak sürekli replasman tedavisi geliştirilmiştir. Sürekli replasman tedavisinde gestagenler her gün kullanıldığı için siklik tedaviye oranla daha düşük dozda kullanılmasına imkan sağlanmıştır. Siklik tedavide %90 oranında çekilme kanaması görülürken bu oran sürekli tedavide %10'lara düşmektedir. Sürekli replasman tedavisindeki kadınların alınan endometrial biopsileri genellikle atrofi olarak gelmektedir.

Sürekli replasman tedavisinde de istenmeyen bazı etkiler görülmektedir. Bunlardan en can sıkıcı olanı ise %30-40 oranında amenore gelişene dek ara kanamaların devam etmesidir.

Sürekli replasman tedavisinde kullanılan gestagenlerin dozlarının daha düşük olmasına ve gestagenlere ait yan etkiler sıklıkla tedaviye nazaran daha az görülmesine rağmen; yine de bu yan etkiler görülmektedir. Sürekli replasman tedavisinin gittikçe kullanımının artmasına rağmen tam bir güvenle kullanılmasını sağlayacak yeterli uzun dönem çalışmaları yapılmamıştır.

Hangi preparat, hangi kullanım yolu seçilirse seçilsin yan etkiler doza bağımlı olduğundan, endometriumu korumak için yeterli, mümkün olan en düşük doz gestagen seçilmelidir.

F. Östrojenin Damar Duvarındaki Yerel Etkileri

Genetik predispozan yapı üzerine risk faktörü oluşturan yaşam biçimlerinde eklenince ateroskleroz başlamaktadır. Aterosklerozda ilk aşama hiperkolesterolemi, dolaşımdaki vazoaktif aminler immunkompleksler, enfeksiöz ajanlar ve hipertansiyonun genetik olarak hasara yatkın olan arter endoteli üzerinde oluşturduğu minimal hasardır. Bu hasar sonunda intimada yağ damlacıkları içeren makrofajlar belirir. ERT'nin ilk ve erken etkilerinden biri arter duvarında oluşan LDL partiküllerinin parçalanmasını azaltmasıdır.

Aterosklerozda ikinci aşama zedelenen endotel tarafından intima kalınlaşmasına yol açan büyüme faktörlerinin (Platelet-derived growth factor ve transforming growth factor- β) salgılanması ve trombosit adezyon ve

agregasyonudur. Bu olaylar sonucunda fibro-intimal kalınlaşma ve lipid partikülleri içeren subintimal lezyonlar ortaya çıkmaktadır. Makrofajlar ve endotel hücrelerindeki östrojen reseptörleri kanalı ile etkili olan östrojen kan kolesterol konsantrasyonundan bağımsız olarak myointimal hiperplaziyi engellemektedir (30). Değişik deneysel maddelerde östradiol etkisi ile damar duvarı ve lümeninde trombosit agregasyonunun azaldığı buna karşılık prostasiklin aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (31).

Atherosklerozisin üçüncü aşamasında, oluşan atherosklerotik plakta çatlama meydana gelmekte ve bu da trombüs formasyonu ve damarın tıkanması ile sonuçlanmaktadır. Makrofajlarda plasminojen salgılayarak lokal trombüs oluşumuna katkıda bulunmaktadır.

Östrojenlerin, koroner arterlerinin vasokonstrüktörlere verdiği cevabı ayarlayıcı etkileri gösterilmiştir (32). Östrojenlerin bu etkileri sonucunda, arteriel pulsatilite indeksi azalmakta ve ani tonus değişiklikleri en aza indirgenmektedir (33). Östrojen ile oluşan vasodilatasyonun üzerine prostasiklin ve tromboksan dengesi üzerindeki etkiside eklenince arteriyel olumlu etkiler potansiyelize olmaktadır.

Östrojen kullanan ve endometriumu olan her postmenopozal olguda progesteron gerekliliği kabul edilmektedir. Ancak bu uygulamanın yarar ve zararı tam olarak hesaplanmış değildir. Yapılan deneylerde östrojen+progestin tedavisinin tavşanlarda kolestrol akümülyasyonunu olumsuz olarak etkilemediği görülmüştür. Progesteronun en önemli değişikliği kan lipidleri üzerinedir (34). Östrojen replasmanı alan hastalarda yılda sadece dört defa 14 gün süreyle 10 mg/gün MPA verilmesinin endometriumu yeterli derecede koruduğu bildirilmiştir.

G. Hormon Replasman Tedavisinin Riskleri

1) HRT ve Endometrial Kanseri İlişkisi

Östrojenlerin, progesteron ile karşılanmadığında endometrium üzerine hiperplazi yapıcı etkisi bilinmektedir. Progesteron verilmesi, endometrial hücrelerde nükleer östrojen reseptörü sentezini inhibe eder. Östradiol dehidrogenaz ve isositrat enzimlerini indükleyerek östradiolden (E_2) estron (E_1) dönüşümünü hızlandırır. Östrojenin sülfürasyonu ile inaktivasyonunu uyarır. Böylece endometrial tam dökülme sağlanarak korunma gerçekleşir. 10 gün süreyle siklik progesteron verilmesi; endometrial hiperplaziyi %98, 13 gün süreyle verilmesi ise yaklaşık %100 oranında geriletmektedir (35).

2) HRT ve Meme Kanseri İlişkisi

Halen osteoporoz ve kardiovasküler hastalıktan koruyucu dozdaki östrojenin meme kanseri riskini arttırdığına dair kesin kanıtlar bulunamamıştır. Genellikle öyküde benign meme hastalığı bulunması HRT için bir kontrendikasyon olarak kabul edilmemektedir (36).

Meme kanseri tanısı konulmuş olgularda bile HRT uygulamasının, HRT verilmeyenlere göre sağ kalım süresini arttırdığına dair veriler vardır. Henderson ve arkadaşları HRT verilen meme kanserli olgularda mortalitenin %20 oranında düşük olduğunu bildirmektedirler (37). HRT'ye progesteron eklenmesinin meme kanserinden koruduğuna dair bir kanıt yoktur. Bazı çalışmalarda östrojen+progesteron alanlarda meme kanser riskinin azaldığı yolunda sonuçlar ortaya çıkmıştır (38-39). Tüm bu sonuçlara rağmen bu durum halen tartışmalıdır. İlerdeki çalışmalar ışık tutacaktır.

3) HRT ve Kolelitiazis İlişkisi

HRT'nin oluşturduğu bir diğer kesin risk kolelitiazistir. HRT safrayı kolestrole doyurarak etkir. Karaciğerin oral östrojenlere yanıtı SHBG sentezini arttırmaktır. Oral östrojenler karaciğerin salgı işlevlerini etkilerler(40).

4) HRT ve Tromboembolizm İlişkisi

HRT ile pıhtılaşma faktörlerinden fibrinojen de normal sınırlarda artış, antitrombin III'de hafif düşme, faktör V'de azalma olurken; faktör VII, X'de ve PT ile aPTT'de değişiklik olmamaktadır. Doğal östrojenlerin in vivo yada in vitro koagülasyon ve fibrinoliz faktörlerinde herhangi bir değişiklik yaptığı gösterilmemiştir. HRT'ye başlanması için anamnezde, postpartum, postperatif ya da travmatik hematomların varlığı kontrendikasyon değildir. Ancak aktif yada geçirilmiş tromboflebit ya da tromboembolik bozukluklar kontrendikedir (41).

5) HRT ve Hipertansiyon İlişkisi

HRT ve hipertansiyon ilişkisi tartışmalıdır. Stabil ve sabit hipertansiyonda, HRT zararlı değil belki de faydalıdır. HRT alımı sırasında hipertansiyon gelişirse tedaviyi kesmek gerekmez. Bu durumda tuz alımı kısıtlanıp hafif bir antihipertansif kullanımına rağmen kan basıncı düzenlenemiyorsa, HRT kesilmesi düşünülebilir (42).

6) HRT ve Glikoz İntoleransı ile Kilo Alımı İlişkisi

Östrojen insülinotropiktir. Pankreastan insülin salgısını artırır. HRT alan bazı kadınlarda glikoz toleransında bozulma olabildiği bildirilmiştir.

Bazı çalışmalarda da östrojenlerin glikoz intoleransına neden olmadıkları, karbonhidrat metabolizmasını bozmadıkları gibi, diabetin HRT için mutlak bir kontrendikasyon oluşturulmadığı gösterilmiştir (43).

HRT ile çoğu olguda kilo alımı söz konusu değildir. Su retansiyonu ve alt ekstremitelerde ödem bazen görülebilir. HRT çok nadiren bazı kadınlarda ani idiosenkrazik bir kilo alımına yol açabilir. Bu artış östrojeni kesmekle düzelir.

Günümüzde HRT kontrendikasyonları şunlardır:

Mutlak Kontrendikasyonlar

- Myokard Enfarktüsü
- Geçirilmiş serebrovasküler olay
- Geçici iskemik atak
- Akut karaciğer hastalığı
- Östrojen bağımlı tümör

Rölatif Kontrendikasyonlar

- İskemik Kalp Hastalığı
- Hipertansiyon
- Diabet
- Kronik karaciğer ve safra kesesi hastalıkları
- Hiperlipemi
- Epilepsi
- Myom

Özellikle rölatif kontrendikasyonlarda olgunun menopozal semptomları ve ihtiyaçları ile bulunan patolojinin iyi değerlendirilmesi sonucu; yakın takip ile tedavi sürdürülebilir. Gerekli durumlarda hormonal tedavi non-hormonal tedaviyle değiştirilir (44).

III. GEREÇ ve YÖNTEM

Postmenopozal östrojen replasman tedavisi (ERT) iskemik kalp hastalığı ve stroke (felç) riskini azaltmaktadır (45). Lipid profilini etkileyerek ve vasküler tonusu azaltarak kardiovasküler mortalite azaltılmaktadır. Sarrel ve arkadaşları vulva ve thenar çıkıntı kapillerinde ERT ile stabilizasyonunun sağlandığını göstermiştir (46).

Bu çalışmada internal karotid arterde östradiolun etkilerini göstermek için, pulsatilite indeks (PI) ölçümü yapılmıştır. Akım hızı dalga formlarını belirlemek için dopler ultrasonografi kullanılmıştır. Pulsatilite indeksinin kan akım empedansını gösterdiği kabul edilmektedir.

$$PI = \text{Pulsatilite İndeks} = \frac{S/D}{\text{ortalama}} \quad \begin{array}{l} S = \text{Sistolik} \\ D = \text{Diastolik} \end{array}$$

Pulsatilite indeks değeri yükseldikçe, akıma olan rezistans artarken, PI azaldıkça rezistans azalır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar Ocak 1997 ve Temmuz 1997 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Menopoz Bölümü'ne başvuran doğal yolla menopoza girmiş 30 hastadır.

Bu olgulardan 15 tanesi, en az 6 aydır adet görmemiş veya FSH>40, LH>25 değerleri olan, tedavi öncesine kadar herhangi bir östrojen-progesteron preparatı kullanmamış, klimakterik şikayetleri olan hastalardı.

Diğer 15 olgu ise doğal yolla menopoza girip, en az 1 yıldır transdermal östrojen replasman tedavisi almakta idi.

Çalışmaya dahil edilen 30 hasta iki gruba ayrılmıştır.

Grup I: En az 6 aydır menopoze olup herhangi bir HRT protokolü almayan olgular.

Grup II: Menopoze olduğu hormonal olarak belirlenmiş ve en az 1 yıldan beri transdermal östrojen kullanmakta olan olgular.

Çalışmaya dahil ettiğimiz kadınlara tedavi öncesi tüm menopoz hastaları için doldurulmakta olan menopoz takip formu dolduruldu. Menopoz takip form örneği Tablo 1 ve 2’de gösterilmiştir.

Çalışma grubuna dahil edilen olguların menopoz grubu; FSH, LH ve östradiol değerleri GATA Nükleer Tıp Bölümünde radyoimmünassay yöntemiyle ölçülerek saptandı. Hastaların ilk başvurusunda, yaşı menopoz şekli, sistolik ve diastolik kan basınçları kaydedildi. Hemogloblin, hemotokrit değerleri belirlendi. Kan biokimyası olarak açlık kan şekeri, azotemi, kreatinemi SGOT, SGPT, ALP, bilirubin, total protein, albumin, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL değerleri ölçüldü. Kanama ve pıhtılaşma zamanı bakılarak koagülasyon defekti olup olmadığı araştırıldı. Hastaların tümüne jinekolojik muayene yapıldı.

Olgulara ait demografik özellikler ve ölçüm parametreleri Tablo 3’te gösterilmiştir.

GATA KADIN HASTAKLIKLARI VE DOĞUM ABD.
MENEPOZ TAKİP FORMU

Adı Soyadı :

SAT :

Yaşı :

Op.Tarihi :

Telefon No :

Adres :

As.Ailesi :

Sivil :

	PARAMETRE	Başlangıç Tarih ()	6Ay ()	12Ay ()	18 Ay ()	24 Ay ()
ESTROGEN EKSİKLİĞİ BULGULARI	Unutkanlık					
	Libido azalması					
	Vaginal kuruluk					
	Disparoni					
	İdrar şikayetleri					
	Deride kuruluk					
	Tırnak kırılması					
KUPPERMAN İNDEKSİ	Ateş basması					
	İnsomnia					
	Parestezi					
	Sinirlilik					
	Depresyon					
	Vertigo					
	Yorgunluk					
	Artralji / Myalji					
	Baş ağrısı					
	Çarpıntı					
ÖZEL TETKİKLER	Vaginal Smear					
	Endometrial biopsi					
	Pelvik USG					
	Mamografi/ USG					
	BMD					

Tablo 1

	PARAMETRE	Başlangıç Tarih ()	6 Ay ()	12 Ay ()	18 Ay ()	24 Ay ()
RUTİN KAN BİYOKİMYASI	Hb / Htc					
	Glisemi					
	Üre					
	Kreatinin					
	SGOT(ALT)					
	SGPT(AST)					
	ALP					
	Bilirubinemi					
	Total protein					
	Albumin					
LİPİD PROFİLİ	Total Lipid					
	Kolesterol					
	Trigliserid					
	HDL					
	LDL					
	VLDL					
HORMON PROFİLİ	FSH					
	LH					
	E2					
	TSH					
TEDAVİ PLANI						
KOMPLİKASYON						

Tablo 2

	Grup I	Grup II
Yaş	56,9 ± 3,8 (47-58)	52,1 ± 4,6 (41-61)
Menopoz süresi (Ay)	47,9 ± 41,4 (6,0- 169)	38,5 ± 30,4 (6-120)
FSH	65,8 ± 19,3 (48-145)	3,3 ± 0,2 (1,8-14,1)
LH	56,1 ± 4,9 (28-95,5)	6,3 ± 1,2 (2,8-14,1)
Kolestrol	225,6 ± 38,8	207,7 ± 39,4
Trigliserid	152,8 ± 39,2	144 ± 70,1
HDL	36,9 ± 10,4	41,5 ± 11,4
LDL	130,6 ± 23,5	124,3 ± 33,2
Estradiol (pmol/lt)	14,1 ± 10,2 (4-53)	275 ± 28,2 (146-422)

Tablo 3: Grupların demografik özellikleri ve bazı laboratuvar değerleri.

Bütün bulgular birleştirilerek şu durumdaki olgular çalışma dışı tutuldular.

- 1) Metabolik, endokrin hastalığı olanlar,
- 2) Aktif tromboflebit veya emboli hastalığı olanlar,
- 3) Kontrol edilmeyen hipertansiyonu olanlar,
- 4) Aktif karaciğer veya safra kesesi hastalığı olanlar,
- 5) Migren şikayeti olanlar,
- 6) Sebebi bilinmeyen vajinal kanaması olanlar.
- 7) Alkol veya ilaç bağımlılığı olanlar,
- 8) Aşırı duyarlılık öyküsü olanlar.

Grup I, HRT almayan hastalara kontinu 50 µg/gün transdermal östradiol (Estraderm 50 Ciba-Geigy) başlandı. Geri çekilme kanaması için tedavinin 12. haftasında, 14 gün süreli 10mg/gün medroxy progesteron asetat (Farlutal tab) verildi.

Grup II, HRT almakta olan hastalarda mevcut transdermal tedavi protokolüne devam edildi (50 µg/gün östradiol).

Hastalar östradiol patch'lerini kalçalarına haftada iki kez olmak üzere yapıştırdılar. Hastaların uyumu, kullanılmış patch'lerin sayısı ve her vizitte yapılan plazma östradiol ölçümleriyle kontrol edildi.

Hastalar tedavi öncesinde ve 4, 8, 12. haftalarda tekrar görüldü. Her vizitte GATA Nükleer Tıp A.B.D. Başkanlığında kan alınarak radioimmünassay yöntemiyle östradiol seviyeleri belirlendi ve internal karotid arter pulsatilite indeks (PI) ölçümü her iki grup içinde tekrarlandı.

Internal karotid arter doppler çalışması gürültüden, sestten, heyecandan, beslenme durumundan etkilenebileceği için, bu durumların etkisi bertaraf edilmiştir. Doppler çalışmasının yapıldığı oda ısısı ortalama her vizitte 20 °C idi. Her vizit için hastalar benzer giyim ve gıda alınımlı durumundaydılar. Ölçümler hep aynı saatte yapılmaya çalışıldı (Ortalama 15 °° civarı). Hastalar oturur durumda 15 dakika istirahat ettirilip, kalp atım hızı ve kan basınçları ölçümü sonrasında; doppler çalışmasına alındılar.

Internal karotid arter color flow görüntülemesi (Acuson 128 Mountain View) 5 MHz lineer transducer kullanılarak yapıldı.

Ölçümler karotid bifurkasyonunun 3-5 cm distalinden; sağda ve solda yapıldı. Ortalama değerleri alındı. Bu sahalarda stenoz, intimal kalınlık veya atherom plağı hiçbir hastada gözlenmedi.

Ardışık en az 3 yeterli dalga boyu oluştuğunda her bir dalganın maximum sıklığı belirlendi. Sistolik ve diastolik değerler belirlenerek, otomatik olarak PI ölçümü yapıldı. Her üç dalga boyu için bu ölçüm tekrarlanarak ortalaması alındı.

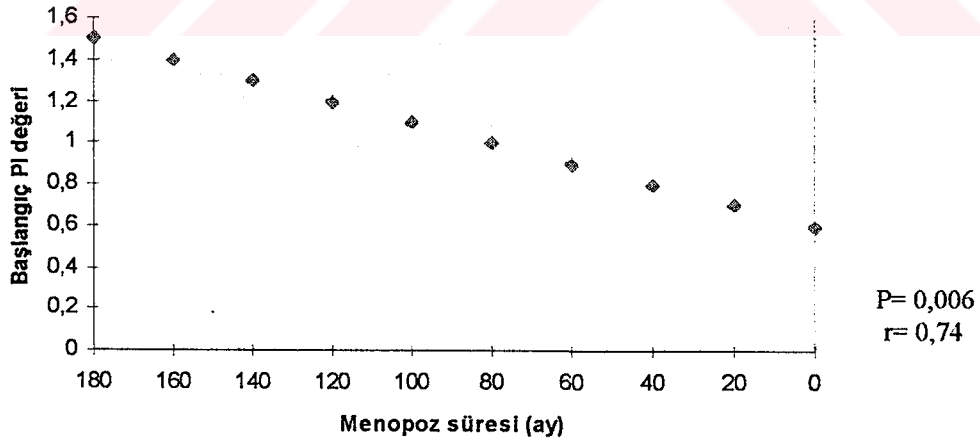
Elde edilen verilerin istatistiki incelenmesinde; student's t-test, spearman's korelasyon testi ve lineer regresyon analiz yöntemleri kullanıldı.

IV. BULGULAR

30 olgunun tümü çalışmayı bitirdi. Ortalama yaş grup I'de 56,9 grup II'de 52,1 idi. Menopoz süresi grup I'de ortalama 47,9 grup II'de 38,5 ay idi. Bu iki grup arasında demografik değişkenler açısından belirgin bir farklılık yoktu. Nabız sayılarıyla, sistolik ve diastolik kan basınçları çalışma süresince belirgin bir değişim göstermedi.

Sağ ve sol internal karotid arter pulsatilite indeks değerleri birbiriyle uyumluydu. Menopoz süresi ile başlangıç pulsatilite indeksleri arasında belirgin bir korelasyon vardı ($p= 0,006$) ($r= 0,74$). Menopoz süresi arttıkça pulsatilite indeks değerinde artış olmaktadır. Bu durum tablo 4'te gösterilmiştir.

Her vizitteki ortalama plazma östradiol seviyeleri ve pulsatilite indeks değerleri tablo 5'te görülmektedir.



Tablo 4: Menopoz süresi arttıkça PI değeri artış göstermektedir.

ZAMAN	GRUP I		GRUP II	
	plazma östradiol (pmol/Lt)	PI	plazma östradiol	PI
Tedavi Öcesi	14,1 (4-53)	0,99 (0,84-1,25)	275 (146-422)	0,8 (0,68-0,90)
4. Hafta	328 (68-522)	0,96 (0,76-1,14)	294 (128-502)	0,81 (0,66-0,91)
8. Hafta	367 (54-736)	0,89 (0,71-0,98)	302 (148-604)	0,82 (0,71-0,89)
12. Hafta	304 (112-496)	0,81 (0,70-0,91)	288 (94-472)	0,80 (0,64-0,92)

P < 0,01

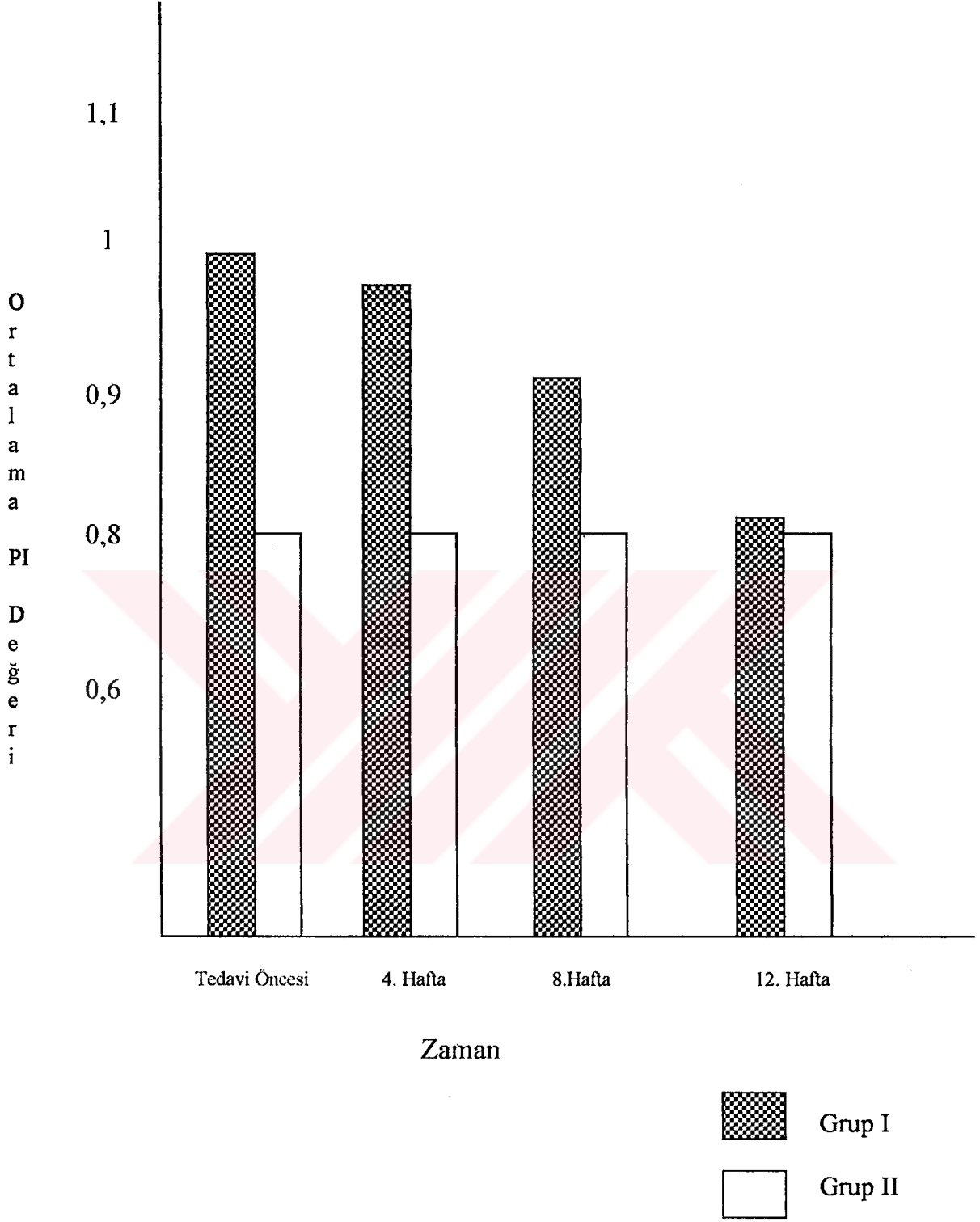
Tablo 5 = Plazma östradiol ve pulsatilite indeks değerleri.

Tüm grup I hastalar için tedavi öncesi ve sonrası PI değerleri ve ortalama PI değerleri açısından negatif bir korelasyon görüldü ($r = -0,70$ $p = 0,01$).

Ne absolut nede oransal değişim tedavi öncesi menopoz süresi ile korelasyon göstermedi. Tüm grup I olgularda tedavi sonrasında PI değerlerinde azalma görüldü (Tablo 6).

En az 1 yıl öncesinden ERT almakta ve çalışma esnasında da ERT almaya devam eden grup II olguların PI değerlerinde ve plazma östradiol seviyelerinde çalışma süresi içerisinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Ayrıca grup II olguların çalışma başlangıcındaki karotid arter pulsatilite indeks değeri ortalama 0,80 olup; tedavi olmayan menopoze hastalarinkinden düşüktü. Çalışma boyunca grup II olguların PI değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim olmamıştır.



Tablo 6: Tedavi ile PI değişimi

V. TARTIŞMA ve SONUÇ

Hayvan çalışmalarından edinilen, östrojenin büyük arterler üzerinde vazodilatatif etkili olduğu sonucu; aynı etkinin postmenopozal dönem kadınlarda da geçerli olabileceğini düşündürmektedir. Meta-analizler, koroner arter hastalıklarında postmenopozal dönemde östrojen kullanımıyla %44'lük bir risk azalması olduğunu göstermiştir (47).

Batı toplumlarında kalp ve damar hastalıkları en yaygın ölüm nedeni olduğundan östrojenin bu koruyuculuğu büyük önem arz etmektedir.

Framingham çalışmasına göre menopoz öncesi kadınlarda vasküler hastalık riski, aynı yaştaki erkeklerin üçte biri kadardır. 70 yaşından sonrada her iki cinste birbiri ile kabaca eşitlenir. Erken menopoza giren kadınlarda damarsal hastalık ve inme sıklığının arttığı gözlenmiştir. Menopozal kadınlarda damarsal hastalık riski ERT alanlarda, almayanlara oranla 1/3 kadardır.

Östrojenlerin olumlu etkilerini açıklayabilecek en uygun mekanizma serum lipidlerinde yol açtığı olumlu değişikliklerdir. Östrojenler ile LDL düzeyleri azalırken, HDL artar. Östrojenlerin veriliş yollarıda etkilerini değiştirebilmektedir. Transdermal tedavinin total ve LDL kolestrol düzeyleriyle, trigliserid düzeyleri üzerinde olumlu etkilere yol açtığını ve oral tedavinin aksine glikoz ve insülin düzeylerini olumsuz yönde etkilemediğini göstermektedir.

Parsons ve arkadaşlarının çalışmalarına göre transdermal tedavinin pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemler üzerine etkili olmadığı ve kan basıncını yükseltmediği görülmüştür (48).

Östradiol arteriyel tonüs üzerine direkt etkilidir. Bu konvansiyonel E₂-reseptör mekanizması ile açıklanabilir. Arteriyel düz kas tabakasında E₂ reseptörüne bağlı bir protein belirlenmiştir (49). Diğer etki mekanizmaları kalsitonin genine bağlı peptid, endotelial relaxing faktör ve E₂'ye duyarlı salgılanan prostoglandin türü vazoaktif maddeler olabilir (50).

İnternal karotid artere ulaşılması ve doppler çalışmasının yapılması, genital bölge damarlarına göre daha kolay, basit ve noninvaziftir. Karotid arter PI ölçümü jinekolojik pratikte yer alabilir. PI ölçümü arteriyel tonüsün bir göstergesidir. Bu çalışmadaki sonuçlar; E₂ verilmesiyle arteriyel yapılarda PI değerlerinin azaldığı yolundaki çalışmaları destekler niteliktedir. Bu çalışma sonunda serebral dolaşımdaki başlangıç PI değerlerinin menopoz süresi ile korele olduğunu göstermiştir. Bu bulgu östradiol üretiminin azalmasıyla birlikte PI'nın artmaya başladığını göstermektedir. Östrojen tedavisiyle hem absolut, hemde oransal PI değişimleri gözlendi. Menopoz süresinden bağımsız olarak kullanılan transdermal östrojen ile PI değerinde azalma gözlendi. Bu östrojenlerin arter duvarı üzerine herhangi bir zamanda dahi etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Stampfer ve Bush (1983) koroner arterlere östrojenin etkisi hakkında yaptığı çalışmalar bu görüşü destekler niteliktedir. Ayrıca Henderson (1988) ortalama yaşı 73 olan yaşlı kadınlarda ERT'nin damarlar üzerine olan ateroskleroza azaltıcı etkilerini göstermiştir.

Luscher ve Barton'a göre östrojenler nitrik asit oluşumunu, endotelial nitrik oxid sentetaz (eNOS) stimilasyonuyla arttırarak ve endotelin-1 seviyelerini azaltarak vasküler fonksionu düzenler. 17-B östradiol vasküler düz kas hücre proliferasyon ve migrasyonunun bir inhibitörüdür. Ayrıca

klirik araştırmalar 17-B östradiölün damarsal patolojisi olan veya olmayan kadınların akut ve kronik olarak vasküler fonksiyonunu düzelttiği göstermiştir(51).

Bu çalışma esnasında hastalara 12. hafta sonunda gestagen verildi. Gestagenlerin arteriyel PI etkisi araştırılmadı. Jonas ve Kronmal yalnız östrojen ve östrojen ile beraber gestagen verdikleri postmenopozal kadınlarda internal karotid arter kalınlığı ve atheroskleroz oluşumu arasında bir fark bulamamışlardır (52).

Punnonen ve Jokela 1996'da ERT alan ve almayan postmenopozal 20 kadının otopsilerinde yaptıkları histolojik damar incelemelerinde ERT alanlarda %55, almayanlarda %5 oranında normal histoloji görmüşlerdir. Aynı şekilde ERT almayanlarda atheroskleroz görülmesinin daha sık olduğunu göstererek ERT'nin atheroskleroza karşı koruyucu olduğu kararına varmışlardır(53).

ERT'nin internal karotid arterde daha önceden var olan, atheromatöz plakların boyutunu azalttığı, beyinin kanlanmasını ve fonksiyonunu arttırdığı yolunda yayınlar vardır (54).

Çalışma esnasında serebral dolaşımı etkileyebilecek ses, ısı, ısı parametreleri sabit tutuldu. Ultrasonografi ölçümleri sağ ve sol karotid arterlerden ölçölüp ortalamaları alınarak yapıldı. Ultrasonografik ölçüm yapılırken çift kör uygulaması yapılarak, ölçüm hatası en aza indirilmeye çalışıldı.

Tedavideki sonuçlarımız placebo etkisi oluştursaydı; tedavinin hemen başlangıcında fazlasıyla değişim beklenebilirdi. Fakat PI değerindeki

ortalama değişimler zaman içerisinden kademeli olarak azalmış olup, 12 hafta civarında ERT alan gruba yakın değerler gözlenmiştir. Östrojen etkisinin belirginleşmesi için belli bir srenin geçmesi gerekir. Aynı şekilde tedavi kesildiği taktirde etkisi belli bir süre devam edebilir.

Menopoz süresi en fazla olanlar tedavi öncesi en yüksek PI değerlerine sahipken; tedavi ile en fazla azalmayı göstermişlerdir. stradioln yalnızca büyük arterleri etkileyebileceği düşünülebilir. Fakat aynı tipteki çalışmalar uterin, koroner vb. arterlerde benzer sonuçlar vermiştir (48-51-53). Östrojenin olumlu etkilerinin tüm kardiovasküler yapılarda gözlendiğini varsayabiliriz (55). Sonuç olarak 50 yaşın üstündeki kadınların en sık ölüm nedeni arteriel hastalıktır ve bu risk doğal veya cerrahi menopozla artmaktadır. Her iki durumda plazma lipid ve lipoprotein konsantrasyonlarında olumsuz değişimlere yol açmaktadır (56-57). Yüksek derecede atherojenik lipid profiline sahip deneklerde, östrojenin arteriel hastalık riskini belirgin derecede azalttığı gösterilmiştir. Amerikan Lipid Araştırma Programı kardiovasküler mortalite riskinin ERT kullanıcıları arasında %50'den fazla azaldığını açıklamıştır. Östrojenin arteriyel dolaşıma etkisi bizim çalışmamızda da görülmüştür. Diğer vasküler yapılarda da belirgin olumlu değişimler yapması beklenilmelidir. Bu etkinin mekanizması tam bilinmemektedir. İnsanda major arterlerin muscularis tabakasında östradiol reseptörleri ile birlikte olan sitolitik protein varlığı immunositokimyasal metodlarla gösterilmiştir (49). Östrojen reseptörlerine bağlı gelişen mekanizmalarda göz önüne alınmalıdır.

Östrojenlerin kalsium kanalını bloke edici veya alfa-2 inhibitör etkileri olabilir (55).

Menopozun glikoz ve insülin metabolizması üzerine olumsuz etkileri östradiolle geriye döndürölür. Pankreatik insülin sekresyonu artar, insülin rezistansı azalır. Artmış yağlanmayı ve santral obesiteyi önler. Böylece düzelmiş bir kan akımı, azalmış bir kan basıncı sağlanıp kardiovasküler korunma sağlanır (58).



VI. ÖZET

Arteriel tonüs üzerine östrojen etkisini belirlemek için, 30 postmenopozal olgunun, internal karotid arterinde kan akım karakteristikleri doppler ultrasonografi yöntemi kullanılarak incelendi.

Otuz olgunun onbeş tanesi, en az 6 aydır menopoze olup hiçbir ERT protokolü almamıştı. Diğer onbeşi transdermal östrojen almaktaydılar.

Bu olguların hepsine 50 µg/gün transdermal östradiol tedavisi kullandırılarak; başlangıçta ve 4-8-12. haftalarda internal karotid arter PI ölçümleri yapıldı.

Başlangıç PI değeriyle ve menopoz süresi arasında oldukça yüksek bir korelasyon vardı ($r= 0,77$). Bu korelasyon tedaviye yanıtta da gözlemlendi. Zaman arttıkça PI azalması daha fazla oldu.

12. haftanın sonunda PI değerinde ortalama %20'lik bir azalma gözlemlendi.

Bu ve bundan önceki çalışmalarda kullanılan östradiolle arteriyel PI değerlerinde olan azalmalar, östrojenin arteriyel sistemde genel bir etkisinin olduğunu belirtmektedir.

VII. SUMMARY

To investigate the effect of oestrogen on arterial tone, Doppler ultrasound was used to assess blood flow characteristics in the internal carotid arteries of 30 postmenopausal women.

15 women were menopausal at least for six months and had no ERT and the other 15 women had been taken ERT at least for 1 year.

Patients were studied pretreatment and at weeks 4, 8 and 12 of therapy with transdermal oestradiol 50 µg/day. Pulsatility index (PI), which is thought to represent impedance to blood flow distal to the point of sampling was measured from the flow velocity wave form.

There was a highly significant correlation ($r = 0,77$) between time since menopause and baseline PI. It was also true with the response to treatment the longer the time, the greater the fall in PI.

At the end of 12. week there was approximately %20 reduction in median PI value.

These results and previous observations of reduction in other arteries PI with oestradiol treatment, suggest that oestrogen has a generalised effect on the arterial system.

VIII. KAYNAKLAR

1) Sherman, B.M., Korenman, S.G., Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. J. Clin Invest 1975; 65:699.

2) Judd, H.L. Hormonal dynamics associated with the menopause. Clin. Obstet.- Gynecol 1976; 19:775.

3) Ravnkar, V.A. Hormonal management of osteoporosis. Clin. Obs. and Gynecol. 1992; 35: 913-922.

4) Rebar, R.W., Spitzer, I.B. The physiology and measurement of hot flashes. Am. J. Obstet Gynecol 1987; 156: 1284.

5) Bungay, G.T., Vessey, M.P., Mc Pherson, C.K. A study of symptoms in middle life with special reference to menopause B.M.J. 1980; 2: 181.

6) Campbell, S., Whitehead, M. Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. Clin. Obstet. - Gynecol. 1977; 4: 31.

7) Christiansen, C., Christiansen, M.S., Mc Nair, P., et al. Prevention of early postmenopausal bone loss; controlled 2 year study in 315 normal females. Eur. J. Clin. Invest. 1980; 10: 273.

8) Jensen, J., Nilas, L., Christiansen, C., Cyclic changes in serum cholesterol and lipoproteins following different doses of combined postmenopausal hormone replacement therapy. Br. J. Obstet. Gynecol. 1986; 93: 613.

9) Lobo, R.A. Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy - Obstet - Gynecol. 1990; 76: 18.

10) Resnick, N.M., Greenspan, S.L: Senile osteoporosis reconsidered. Jama 261; 1025: 1989.

11) Riggs, B.L: Prevention and treatment of osteoporosis International Symposium of Rheumatology - Budapest. 1991.

12) Hammond, C.B: Climacteric In: Scott, J.R. Di Saia, P.J. Danforth's Obstetrics and Gynecology 7 th. Ed. J.B. 1994; Ch. 42.771-789.

13) Agnusdei, D., Civitelli, R. et al: Calcitonin and estrogens. J. Endocrinol. Invest 13; 625:1990.

14) Hahn, T.J: Metabolic Bone Diseases. In: Kelley W (Ed) Textbook of Rheumatology 10 th Ed. 1989. Ch 98, 1714, 1729.

15) Riggs, B.L. and Melton, L.J. involutional osteoporosis New England Journal of Medicine 314: 1676-1686.

16) Christiansen, C., Transbol, I., Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of estrogen replacement therapy. Lancet 1981; 1: 459.

17) Ravnkar, V.A. Hormonal Management of osteoporosis Clin Obs. and Gynecol. 1992; 35: 913-922.

18) Lindsay, R., Hart, D.M., Maclean, A., et al: Bone response to termination of estrogen treatment. Lancet 1978; 1325.

19) Baron, A. Hemodynamic actions of insulin. *Am. J. Physiol* 1994; 267: 187-202.

20) Williams, J., Adams, M., Klopfenstein, H. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990; 81: 1680-7.

21) Stampfer, M. Colditz, G., Willet, W. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 756-62.

22) Stevenson, I.C., Crook, D., Godsland, I.F: Influence of age and menopause on serum and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 93-83-90.

23) Owens, J.F., Stoney, C.M., Matthews, K.A: Menopausal status influences ambulatory blood pressure levels and blood pressure changes during mental stress. *Circulation* 1993; 88: 2794-2802.

24) Wagner, J., St. Clair, R., Schwenke, D., Shively, C. Regional differences in arterial low density lipoprotein metabolism in surgically postmenopausal cynomolgus monkeys. *Arteriosclerol. Thromb.* 1992; 12: 717-26.

25) Wallis, G.J., Luttge, W.G.: influence of estrogen and progesteron on glutamic acid decarboxylase activity in discrete regions of the rat brain *J. Neurochem* 34: 609; 1980.

26) Bachmann, G.A., Lieblum, S.R: Sexuality in sexagenarian women. *Maturitas* 13; 43: 1991.

27) Mc Ewen, B.S., Davis, P., Parsons, B. The Brain as target for steroid hormone action. *Annu. Rev. Neurosci.* 1979; 2: 65-74.

28) Aksel, S. Menopozda östrojen ve progestin tedavisi. *Reprodüktif Endokrinoloji. Tekno Grafik İstanbul* 1990. s. 443.

29) Christiansen, C., Riis, B.J. Five years with continious combined lipoproteins and bleeding pattern. *Br. J. Obstet Gynecol* 97: 1087-1990.

30) Cheng, L., Kuwahara, M., Jacobson, J. Inhibition of myointimal hyperplasia and macrophage infiltration by estradiol in aorta. allografts. *Transplantation* 1991; 52: 967.

31) Qui, J., Fan, Y., Liu, X. Influences of estradiol and oral contraseptives on experimental atherosclerosis. *Angeiologie* 1989 41:207-13

32) Gangar, K., Vyas, S., Crook, D. Pulsatility index in the internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. *Lancet* 1991; 338: 839-42.

33) Belfort, M., Saade, G. Hormonal status affects the reactivity of the cerebral vasculature. *Am. J. Obstet. Gynecol* 1995; 172: 1273.

34) Jensen, J., Christiansen, C. Dose-response effects on serum lipids and lipoproteins following combine estrogen and progesteron therapy *Maturitas* 1987; 9: 259-66.

35) Paterson, M., Wade-Evans, T., Stur de D. Endometrial disease after treatment with oestrogens and progestogens in the climatic. *Br. Med. J.* I: 822 1980.

36) Birkhauser, M.H: The effects of hormon replacement therapy on breast cancer risk. Int. Perspec. Menopaoose Menagement V. 4. 1992.

37) Henderson, B.E., Paganinin Hill A: Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. Arch Int. Med. 151: 75, 1991.

38) Nachtigall, L.E., R.H., R.B. et all: Estrogen replacement II. A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. Obstet. Gynecol 57: 74, 1979.

39) Lauritzen, C., Meier, F: Risk of endometrial and mammary cancer morbidity and mortality in long term estrogen management. Lancaster, England: MTP Press.

40) Boston Collaborative Drug Surveillance program; surgically confirmed gallbladder disease in relation to postmenapousal estrogen therapy. New Eng. J. Med. 290; 15: 1974

41) Gambrell, R.D: Estrogen Replacement Therapy 2 nd. Ed. Essential Medical Information Systems Inc. Dallas 1990.

42) Wren, B.O., Routledge, A.D: The effect of type and dose of oestrogen on the blood pressure maturites 5; 135: 1983.

43) Hammond, C.B., Climacteric In: Danforth's Obstetrics and Gynecology 7 th. Ed. 1994 Ch. 42.

44) Yildirim, A., Hassa, H., Özalp, S. The role of transdermal 17- β oestradiol in HRT. J. Obstet Gynecol 1995.

45) Paganini-Hill, A, Ross, R.K., Henderson, B.E., Postmenopausal oestrogen treatment and stroke: A prospective study. Br. Med. J. 1988; 295: 519-22.

46) Sarrel, P. Effects of ovarian steroids on the cardiovascular system. Carnforth: Parthenon 1989: 117-41.

47) Stampfer, M.J. Oestrogen replacement therapy and coronary hearth disease Prev. Med. 1991; 1: 47-63.

48) Ross, R., Paganini Hill. Cardiovascular benefits of oestrogen replacement therapy. Am. j. Obstet. Gynecol. 1989; 160: 1301-1306.

49) Padwick, M.L., Whitehead, M.I. Demonstration of oestrogen receptor-related protein in female tissues. Themenopause Oxford: Black well Scientific Publications 1988: 227.

50) Sarrel, P.M. Ovarion hormones and the circulation. Maturitas 1990; 590: 287-98.

51) Luscher, T.F., Barton, M. Action of natural estrogens on the vessel wall. Schweiz-Med-Wochen schr. 1996 Oct 12; 126 (41): 1748-55.

52) Jonas, H.A., Kronmal, R.A: Current estrogen progestin and estrogen replacement therapy in elderly women Ann-Epidemiol 1996 Jul, 6 (4); 314-23.

53) Punnoen, R., Jokela, H. Aine, R. HRT and athero scleriosis. J. Reprod. Med. 1995 Apr, 40 (4): 267-72.

54) Akkad, A., Harshorne, T. Carotid plaque regression on oestrogen replacement. Eur-J-Vasc-Endovasc-Surg. 1996 Apr, 11 (3): 347-8.

55) Samaan, S.A., Crawford, M.H. Estragen and cardiovascular function after menopause. J. Am. Coll. Cardiol. 1995 Nov 15: 26 (6).

56) Matthews, K.A., Meilahn, E., et all. Menopause and risk factors for coronary hearth disease. N. Eng. J. Med. 1989: 321.

57) Farish, E., Fletcher, C.D. Effects of bilateral oophorectomy on lipoprotein metabolism. Br. J. Obstet. Gynecol. 1990; 97: 78-82.

58) Stevenson, J.C., Crook, D. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system non lipid effects. Drugs 1994; 47 Suppl 2: 35-41.

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