

Sağlıklı Postmenopozal Kadınlarda Kombine 2 mg Estradiol valerat ve 2 mg Dienogest'in Aktive Protein C Rezistansı Üzerindeki Etkileri

Samet KAFKAS¹, Nurdan Yıldız KALKAN¹, Zahit BOLAMAN², Üzeyir KALKAN¹, Ali Rıza ODABAŞI¹, Hasan YÜKSEL¹, Sabri BATUN³, Ergun ONUR¹

¹Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Adnan Menderes University, Aydın, Turkey

²Department of Hematology, Faculty of Medicine, Adnan Menderes University, Aydın, Turkey

³Department of Hematology, Faculty of Medicine, Dicle University, Diyarbakır, Turkey

Received 15 September 2006; received in revised form 08 November 2006; accepted 08 November 2006

Abstract

The Effects of Estradiol Valerate 2 mg and Dienogest 2 mg Combination on Activated Protein C Resistance in Healthy Postmenopausal Women

Objective: It is aimed that, to investigate the effect of estradiol valerate and dienogest combination, which is used as a hormone replacement therapy (HRT) regimen on hemostatic parameters and activated Protein C resistance in healthy postmenopausal women.

Materials and Methods: Fifty seven women received HRT treatment in four month period. The placebo group consisted of 50 women. In the HRT group 10.5% (6/57), and in the placebo group 4% (2/50) were heterozigot of FV Leiden mutation. Hemostatic parameters were investigated in only non-mutation women, to avoid potential effects of FV Leiden mutation on activated Protein C.

Results: Although these changes did not reach statistical significance, a comparison of hemostatic parameters for both groups showed that in the study group (receiving 2 mg EV/2 mg DNG) FV and Protein C levels were increased, and FVIII levels were decreased compared to the placebo group. There were also no significant differences in FVII and free Protein S levels. Multiple logistic regression analysis was performed to determine the association of (2 mg EV/2 mg DNG) treatment with FV, FVII, FVIII, Protein C, free Protein S and activated Protein C sensitivity rate. There was no significant effect of these independent variables on activated Protein C sensitivity rate ($p>0.05$).

Discussion: Combination of estradiol valerate and dienogest has no effect on activated Protein C sensitivity ratios. Hormone replacement therapy does not cause acquired activated Protein C resistance ($p>0.05$).

Keywords: menopause, hormone therapy, activated Protein C resistance, haemostasis

Özet

Amaç: Menopozdaki sağlıklı kadınlarda, bir hormon replasman tedavisi (HRT) seçeneği olarak 2 mg estradiol valerat/2 mg dienogest (2 mg EV/2 mg DNG) kullanımının, hemostatik parametreler ve aktive Protein C (APC) sensitivite oranlarına etkisini incelemek amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmada dört ay süre ile 57 kadına HRT, 50 kadına ise plasebo uygulandı. HRT grubundaki 57 kadının altısında (%10.5), plasebo grubundaki 50 kadının ikisinde (%4.0) Faktör V (FV) Leiden mutasyonu için heterozigotite saptandı. Faktör V Leiden mutasyonu saptanan kadınlardaki aktive Protein C'ye olan potansiyel etkiyi dışlamak için, hemostatik parametreler yalnızca mutasyonu olmayan kadınlarda incelendi.

Sonuçlar: Her iki grubun hemostatik parametrelerinin kıyaslanmasında, (2 mg EV/2 mg DNG) alan grupta plasebo grubuna göre, Faktör V ve Protein C seviyelerinde artma, Faktör VIII seviyelerinde azalma oldu. Bu değişiklikler istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Faktör VII ve serbest Protein S seviyelerinde de anlamlı bir değişiklik olmadı. (2 mg EV/2 mg DNG) tedavi-

Corresponding Author: Dr. Samet Kafkas
Tıp Fakültesi Hastanesi 09100 Aydın, Türkiye
Phone : +90 256 214 38 12
GSM : +90 542 563 07 35
E-mail : skafkas@adu.edu.tr

si, Faktör V, VII, VIII, Protein C, serbest Protein S'nin aktive protein C sensitivite oranı ile olan ilişkisini ortaya koyabilmek için çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu bağımsız değişkenlerin APC sensitivite oranı üstüne herhangi anlamlı bir etkisi bulunmadı ($p>0.05$).

Tartışma: Hormon replasman tedavisi seçeneği olarak (2 mg EV/2 mg DNG) kombinasyonu, aktive Protein C sensitivite oranlarında herhangi bir azalmaya neden olmamaktadır. Plasebo ve çalışma grubu değerlendirmelerinde, bu seçenek, edinsel aktive Protein C rezistansına yol açmamaktadır ($p>0.05$).

Anahtar sözcükler: menopoz, hormon replasmanı, aktive Protein C rezistansı, hemostaz

Giriş

Menopoz ile birlikte östrojen eksikliğine bağlı sorunların yaşandığı bir dönem başlar. Bu döneme giderek artan bir ilgi mevcuttur (1-4). HRT, menopoz semptomlarının değişik tedavi seçenekleri arasında en etkili olanıdır (5-9).

Kadınlarda menopoz sonrası dönemde özellikle venöz tromboembolizm (VTE) riski artış gösterir (10,11). Koagülasyona eğilim yaratan birçok kalıtsal ve edinsel hastalık bilinmektedir. Bunlardan biri olan aktive Protein C rezistansı ailesel trombofilinin en sık nedeni olup ilk kez Dahlback ve arkadaşları tarafından, ailesel trombozlu bir ailede bildirilmiştir (12). Bu konuda yapılmış olan birçok çalışma ile koagülasyon kaskadı ve HRT ilişkisi değerlendirilmiştir (13-29). WHI çalışması, mevcut çalışmalar içinde en medyatik olanlarından biridir. Bu çalışmada, östrojen+progesteron tedavisinin sağlıklı kadınlarda felç riskini arttırdığı ortaya çıkmaktadır. Östrojen+progesteron kullanımının, sadece östrojen kullanımına oranla daha yüksek felç riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (30-32).

Bu çalışma ile menopozdaki kadınlarda, bir hormon replasman tedavisi seçeneği olarak Schering Alman İlaç ve Ecza Limited Şirketi'nin (2 mg EV/2 mg DNG) kombinasyonu Climodien® draje kullanımının hemostatik parametrelere etkisi, bu etkinin aktive Protein C sensitivite oranlarına nasıl yansıtıldığının incelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot

Bu prospektif, plasebo kontrollü çalışma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışmaya Kasım 2003 ile Haziran 2005 tarihleri arasında Menopoz Polikliniği'ne başvuran 40-60 yaşları arasında, doğal menopoz tanısı almış, en az altı aydır HRT almayan sağlıklı postmenopozal kadınlar alındı. Menopoz tanısı, kadınların son bir yıl süreyle âdet görmemiş olması veya serum folikül stimulan hormon (FSH) ve estradiol (E_2) düzeylerinin normal postmenopozal aralıkta ($FSH>40$ mIU/ml, $E_2<30$ pg/ml) olması ile konuldu. Araştırma kurumsal etik komite tarafından onaylandı. Çalışma öncesi dönemde, HRT konusunda ayrıntılı şekilde bilgilendirilen hastaların onayları alındı. İlk başvuruda, genel ve jinekolojik anamnezleri alınarak,

özellikle tromboembolik olay ve risk faktörleri açısından sorgulandılar. Kupperman İndeks skoru, genitoüriner yakınmalar, memede hassasiyet ve ağrı ile vajinal kanama değerlendirildi. Hastaların yaşı ve menopoz süresi belirlendi, vücut kitle indeksi hesaplandı, sistolik ve diastolik kan basınçları ölçüldü ve jinekolojik muayeneleri yapıldı. Tüm hastalardan tedaviye başlamadan önce karaciğer (SGOT, SGPT) ve böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin), açlık kan şekeri, lipid paneli (total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, total kolesterol/HDL), hemogram tetkikleri ve önceki 12 ayda yapılmamışsa bilateral mamografi, abdominal ve pelvik ultrasonografi, Papanicolaou servikal smear, kemik mineral densitometrisi istendi.

Araştırma dışında bırakılma kriterleri: HRT almaya kontraendike bir hastalığı olanlar, böbrek, karaciğer veya kardiyovasküler hastalık, meme kanseri, diğer hormonlara bağlı tümörler, endometriyal hiperplazi, anormal Pap smear ve son altı ay içinde HRT kullananlar ile venöz veya arteriyel tromboemboli öyküsü, aktif enfeksiyon veya immün hastalık, kronik immobilite, son dört hafta içinde travma, cerrahi ya da akut medikal hastalık, yakın zamanda veya halen antikoagülan ya da antiplatelet ilaç kullanımı ve sigara kullanımı kriterlerinden bir veya daha fazlasına sahip hastalar çalışmaya alınmadı.

Örneklemi, çalışma kriterlerine uygun toplam 138 hasta oluşturdu. Hastaların 71'i Climodien® (2 mg EV/2 mg DNG) grubuna, 67'si plasebo grubuna randomizasyon ile dahil edildi. Plasebo, Climodien® (2 mg EV/2 mg DNG) ile aynı renk, aynı büyüklük ve aynı şekildeki görünümü ile Schering Alman İlaç ve Ecza Limited Şirketi tarafından sağlandı. Çalışma başlangıcında, bütün hastaların kilo ve boy ölçümleri tedavi rejimlerini bilmeyen bağımsız bir hemşire tarafından yapıldı. Hastalardan, tedavi öncesi ve dört aylık tedavi sonrasında karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), böbrek fonksiyon testleri (BFT), tam kan ve lipid paneli ve Faktör V, VII, VIII, Protein C, serbest Protein S, aktive Protein C (APC) rezistansı ölçümleri için venöz kan örnekleri alındı. Tedaviye başlamadan önce ve sonrası vücut kitle indeksi (VKİ) ve Kupperman İndeksi yeniden kaydedildi, dört aylık tedavi sonrası vajinal kanama, meme hassasiyeti ve ağrı, libido azalması gibi ilaç memnuniyet durumu değerlendirildi. Gerekli görülen hastalar-

dan endometriyal örnek alındı. Kan örnekleri, tedaviye başlamadan önce ve tedaviden dört ay sonra on iki saatlik açlıktan sonra, sabah saat 8-11 arası, hastaların antekübital venlerinden, minimal staz ile "vacutainer" kullanılarak alındı. İçeriğinde %3.8 sodyum sitrat bulunan plastik tüplere (Vacutest IN®) alınan 4 adet 2 ml'lik kan örnekleri, 20-40 dk içinde, oda sıcaklığında 3500 g'de 5 dakika santrifüje edilerek plazmaları ayrıldı. Plazma örnekleri test zamanına kadar -80°C'de konuldu. Örneklemenin yapıldığı gün, 0.04 ml EDTA içeren 1 tüpe (Vacuette®) alınan 2 ml kan ile hemoglobin, hematokrit ve trombosit sayısı çalışıldı ve sonuçlar kaydedildi. Aktive Protein C rezistansı tespit edilen hastalardan 0.04 ml EDTA içeren 1 tüpe (Vacuette®) alınan 2 ml kan, genetik analiz için +4°C'de saklandı. Polimeraz zincir reaksiyon (PCR: Polymerase chain reaction) için tüm örnekler analiz yapılmaya kadar -80°C'de saklandı.

Pıhtılaşma faktörleri, "Instrumentation Laboratory ACL Advance" marka koagülometre cihazı ile Faktör V, Faktör VII, Faktör VIII, serbest Protein S, Protein C ticari kitleri (Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA, USA) kullanılarak belirlendi. Mutasyonlar "Coulter GEN-S" analizör ve "Real Time PCR (Roche)" yöntemiyle "LightCycler-Faktör V Leiden" saptama kitleri (Roche) göz önünde bulundurularak gerçekleştirildi. Plazma aktive Protein C değerleri; Modifiye "APC resistance kit, IL Test™ APC™ Resistance V (Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA, USA)" ile belirlendi. Trombosit sayısı, hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Htc) değerleri ise "Coulter GES" analizörü ile belirlendi. Genetik analiz Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarı'nda yapıldı.

Veriler SPSS for Windows 11.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Yaş, kilo, vücut kitle indeksi, menopoz süresi, Kupperman İndeksi ve hemostatik değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için *t*-testi uygulandı. Hemostatik değişkenlerin ölçüm değerleri "normal" ve "anormal" olarak sınıflandırılarak yapılan gruplandırmalarda χ^2 testi ve McNemar testi, tedavi öncesi ve sonrası ölçüm değerlerinde bağımlı gruplar için *t*-testi uygulandı. Hemostatik parametrelerin, aktive Protein C rezistansı ile korelasyonu Pearson korelasyon testi ile incelendi. Ayrıca, aktive Protein C düzeyine etki edebileceği düşünülen Climodien® (2 mg EV/2 mg DNG) tedavisi, Faktör V, VII, VIII, Protein C, serbest Protein S bağımsız değişkenlerinin etkileri, çoklu lineer regresyon analizi ile değerlendirildi. Faktör V Leiden mutasyonu saptanan kadınların potansiyel etkisini dışlamak için hemostatik parametreler yalnızca mutasyonu olmayan kadınlarda incelendi.

Sonuçlar

Bulgular Tablo 1-6 ve Grafik 1'de özetlendi. Climodien

uygulanan 71 kadından 14'ü (%19.7), kanama, medyan olumsuz etkilenme, migren, ulaşılamama gibi çeşitli nedenlerle plasebo grubuna alınan 67 kadının 17'si ise (%25.4), ilaçtan yarar görmediğini düşünme, göç, ulaşılamama, ameliyat olma gibi çeşitli nedenlerle izlenmeden çıkarıldı. Climodien tedavisine devam eden 57 olgunun yedisinde (%12.3) aktive Protein C rezistansı saptanmış, rezistans saptanan olguların genetik inceleme sonucunda altısında (%85.7) Faktör V Leiden mutasyonu için heterozigotide bulundu. Tedaviye devam eden 50 kadının üçünde (%6.0) APC rezistansı saptandı, bunların genetik incelemesi sonucunda ikisinde (%66.7) Faktör V Leiden mutasyonu için heterozigotide bulundu. Sonuç olarak; HRT grubunu 57 kadın, plasebo grubunu 50 kadın oluşturdu. HRT grubundaki 57 kadının altısında (%10.5), plasebo grubundaki 50 kadının ikisinde (%4.0) Faktör V Leiden mutasyonu için heterozigotide saptandı.

HRT grubunda aktive Protein C rezistansı görülme sıklığı %9.3 olarak saptandı ve rezistansı olan kadınların %80'inde heterozigot Faktör V Leiden mutasyonu bulundu. Mutasyon saptanan kadınların hemostatik değişkenlere potansiyel etkisini dışlamak için çalışma dışı bırakıldı. Bu çalışma, mutasyonu olmayan plasebo grubundan 48, çalışma grubundan 51 kadın ile gerçekleştirildi.

Gruplar arasında tedavi öncesi kilo, vücut kitle indeksi, Kupperman İndeksi değerleri açısından anlamlı fark sap-

Tablo 1. Çalışma ve plasebo grubunun tedavi öncesi yaş, menopoz süresi, kilo, vücut kütle indeksi ve Kupperman indeksi değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$)

	Olgu grubu (n=57)	Plasebo grubu (n=50)
Yaş (yıl)	50.9±5.3	51.0±5.1
Menopoz süresi (yıl)	4.3±3.3	4.2±3.1
Kilo (kg)	71.7±10.9	71.2±9.8
VKİ (kg/m ²)	29.3±4.2	29.7±3.7
Kupperman İndeksi	28.6±12.5	27.9±14.9
Bağımsız örneklem <i>t</i> -testi		

Tablo 2. Tedavi öncesi değerlerin karşılaştırılması

Tedavi öncesi	Çalışma grubu (n=51)	Plasebo grubu (n=48)
Faktör V* %	107.7±21.2	97.2±25.1
Faktör VII %	134.5±145.0	125.8±72.9
Faktör VIII %	91.7±77.9	69.6±58.1
Serbest Protein S %	94.1±15.5	88.4±13.8
Protein C* %	126.9±25.6	113.9±25.6
APC ratio	2.4±0.2	2.4±0.3
Bağımsız örneklem <i>t</i> -testi; * $p < 0.05$		

Tablo 3. Tedavi sonrası değerlerin karşılaştırılması

Tedavi öncesi	Çalışma grubu (n=51)	Plasebo grubu (n=48)
Faktör V %	97.8±24.8	89.0±28.6
Faktör VII* %	111.8±37.4	149.7±102.1
Faktör VIII** %	138.2±144.1	51.6±51.4
Serbest Protein S %	91.8±22.8	85.1±19.1
Protein C %	109.1±23.4	105.5±30.0
APC ratio	2.6±0.2	2.6±0.2
Bağımsız örneklem t-testi; *p<0.05; **p<0.01		

Tablo 4. Çalışma grubunda hemostatik parametrelerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılması

Çalışma grubu	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Faktör V* %	107.7±21.2	97.8±24.8
Faktör VII %	134.5±145.0	111.8±37.4
Faktör VIII %	91.7±77.9	38.2±144.1
Serbest Protein S %	94.1±15.5	91.8±22.8
Protein C** %	26.9±25.6	109.1±23.4
APC** ratio	2.4±0.2	2.6±0.2
Eşleştirilmiş t-testi; *p<0.05; **p<0.01		

Tablo 5. Plasebo grubunda hemostatik parametrelerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılması

Plasebo grubu	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Faktör V %	97.2±25.1	89.0±28.6
Faktör VII %	125.8±72.9	149.7±102.1
Faktör VIII %	69.6±58.1	51.6±51.4
Serbest Protein S %	88.4±13.8	85.1±19.1
Protein C %	113.9±25.6	105.5±29.9
APC** ratio	2.4±0.3	2.6±0.2
Eşleştirilmiş t-testi; **p<0.001		

Tablo 6. Çalışma ve plasebo grubunun tedavi öncesi ve sonrasında APC sensitivite oranlarının dağılımı

	n (sayı)	Tedavi öncesi APC ratio	Tedavi sonrası APC ratio	p
Climodien	6	1.75±0.18	1.74±0.07	p>0.05
Plasebo	2	1.77±0.03	2.29±0.65	p>0.05
n	8	1.76±0.16	1.88±0.36	p>0.05
Eşleştirilmiş t-testi				

tanmadı ($p>0.05$) Tablo 1. Çalışma süresince toplam 57 olgunun 12'sinde (% 21.1) libido azalması, 40'ında (%70.1) kanama, 41'inde (%71.9) meme hassasiyeti görülmüştür Tablo 2. HRT grubunun tedavi sonrası kilo, vücut kitle indeksi, Kupperman İndeks değerlerinin tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde azaldığı saptandı ($p<0.001$). Plasebo grubunun, tedavi öncesi ile sonrası kilo, vücut kitle indeksi, Kupperman İndeks değerleri

arasında önemli bir fark saptanmadı ($p>0.05$). HRT ve plasebo grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası kilo, vücut kitle indeksi değerleri açısından önemli bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Hemostatik değişkenler

FV Leiden mutasyonu olmayan HRT ve plasebo grubunda hemostatik parametreler değerlendirildiğinde, HRT ve plasebo grupları arasında tedavi öncesi Faktör VII, VIII, serbest Protein S, aktive Protein C sensitivite oranı açısından önemli bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 2).

HRT ve plasebo grupları arasında tedavi sonrası Faktör V, serbest Protein S, Protein C, aktive Protein C sensitivite oranı açısından fark önemsizdir ($p>0.05$) (Tablo 3).

HRT grubunda tedavi sonrası; Faktör V, Protein C değerleri tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde azalmış, buna karşın aktive Protein C sensitivite oranı artmıştır ($p<0.05$).

Tedavi sonrası Faktör VII, Faktör VIII, serbest Protein S ortalama değerleri açısından tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo 3-4).

Plasebo grubunda tedavi öncesi ve sonrası Faktör V, VII, VIII, serbest Protein S, Protein C ortalama değerleri için tedavi öncesine göre anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) ve anormal aktive Protein C değeri görülmedi (Tablo 5-6).

Pearson korelasyon analizi; HRT grubunda aktive Protein C ile Faktör V, VII, VIII, Protein C, serbest Protein S sensitivite oranları arasında önemli olmayan bir negatif ilişkiye işaret etmektedir. Çoklu lineer regresyon analizi de bu değişkenlerin aktive Protein C sensitivite oranı üzerine önemli bir etkisinin olmadığını göstermektedir ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tartışma

Koagülasyona eğilim yaratan ve trombotik olaylara yol açabilen birçok kalıtsal ve edinsel hastalık tanımlanmıştır. Aktive Protein C rezistansı bunlar arasında familial trombofilinin en sık nedenidir (12). Olguların çoğunda aktive Protein C'ye rezistans gelişimi, Faktör V geninde oluşan bir nokta mutasyonuna bağlıdır. Hastaların büyük çoğunluğunda aktive Protein C rezistans fenotipi, Faktör V Leiden mutasyonu için heterozigotiden kaynaklanır (31).

Mathonnet ve arkadaşları (32), gebeler ve kombine oral kontraseptif (KOK) kullanan kadınlarda yaptıkları bir çalışmada, gebelerin aktive Protein C değerlerinde rezistans gelişimini, kontrol ve kombine oral kontraseptif alan gruba göre daha yüksek olduğunu bildirdiler, ancak

bunlarda Faktör V Leiden mutasyonu görülmemiştir. Benzer şekilde, başka bir çalışmada kombine oral kontraseptif kullananlarda Faktör V Leiden mutasyonu bulunmamış, ancak kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek aktive Protein C rezistansı saptanmıştır (33,34). Mutasyon olmaksızın rezistans izlenmesi edinsel aktive protein C rezistansı tanımını gündeme getirmiştir (33). Marcucci ve arkadaşları (34), HRT alan ve derin ven trombozu (DVT) için yüksek risk taşıyan olguların saptanmasında genetik çalışma yerine aktive Protein C rezistansının taranmasını önermişlerdir. Literatür bilgileri doğrultusunda, Climodien®'in aktive Protein C rezistansına etkisini inceleyen başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada, tedavi öncesinde aktive Protein C'ye rezistansın görülme sıklığı %9.3 olarak saptandı. Sadece hastaneye başvuran kadınlardan seçilen örnekleme saptanan bu sıklık, Batı Avrupa'da genel popülasyonunda bildirilen prevalansa benzerlik göstermektedir (35). Aktive Protein C'ye rezistans saptanan olguların genetik analizi, %80'inin Faktör V Leiden mutasyonu için heterozigot olduklarını göstermiştir.

Bulgular, genel olarak HRT kullanımı ile venöz tromboemboli riski arasında güçlü bir ilişkiye işaret etmektedir (36). Çeşitli çalışmalarda HRT'nin tromboemboli riskini 2 ila 4 kat artırdığı bildirilmiştir (37-39). Aktive Protein C'ye rezistansın varlığı derin ven trombozu için önemli ve yaygın bir risk faktörü olarak kabul edilse de (40), Faktör V Leiden mutasyonunun saptanmadığı olgularda görülen aktive Protein C'ye edinsel rezistansın nedenleri ve önemi henüz tam olarak saptanamamıştır. Postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada Faktör VIII değerinin yüksek olduğu ve aktive Protein C rezistansı ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmış ve bunun edinsel bir rezistansın nedeni olabileceği bildirilmiştir (34). İki yeni randomize, plasebo kontrollü çalışmada ise HRT'nin Faktör VIII'i değiştirmediği (41) ya da azalttığı gösterilmiştir (42). Prokoagulan bir substrat olan Faktör VIII arttıkça aktive Protein C'nin fonksiyonel antikoagulan aktivitesi azalmakta ve bu aktive Protein C sensitivite oranında azalmaya sonuçlanmaktadır (43).

Bu çalışmada, HRT ve plasebo gruplarının tedavi öncesi ve sonrası Faktör VIII düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Hoibraaten ve arkadaşları (44), venöz tromboemboli öyküsü olan hastalarda 2 mg 17 β -estradiol+1 mg noretisteronun aktive Protein C rezistansını arttırdığını, buna karşın Protein S'yi azalttığını saptamışlardır. Yani, serbest Protein S düzeylerindeki bir azalma, aktive Protein C sensitivite oranında azalmaya neden olarak aktive Protein C rezistansına yol açıyor görünmektedir. İki çalışmada da, oral kombine HRT'nin protein S düzeylerini azaltabileceği bildirilmiştir (45,46). Sadece

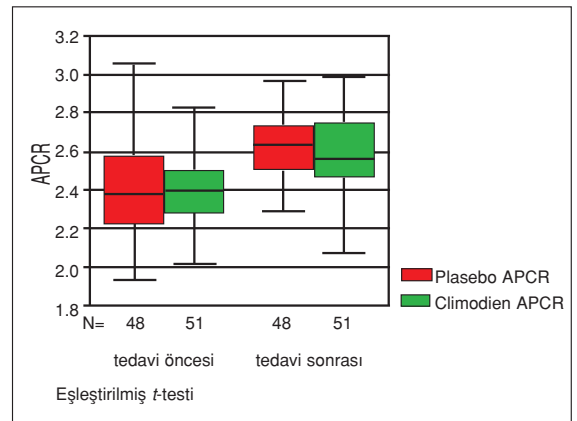
karşılanmamış östrojen ile yapılan çalışmaların sonuçlarından, bu mekanizmadan daha çok HRT de kullanılan östrojenin sorumlu olduğu düşünülmektedir (47,48). Buna göre HRT'nin Protein S düzeylerini azaltarak aktive Protein C sensitivite oranında azalmaya neden olabileceği düşünülebilir.

Bu çalışmada ise HRT ve plasebo gruplarının tedavi öncesi ve sonrası serbest Protein S düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

HRT'nin prokoagulan bir substrat olan Faktör VII düzeyleri üzerine etkileri tartışmalıdır. Bazı çalışmalar HRT'nin Faktör VII düzeylerini arttırdığını (49), bazıları azalttığını (50), bazıları da değiştirmediğini (51,52) rapor etmişlerdir. Bu çalışmada HRT ve plasebo gruplarının tedavi öncesi ve sonrası ortalama Faktör VII değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Oral kombine HRT ile yapılan çalışmalarda Faktör VII düzeylerinin değişmediği, bu etkinin HRT de kullanılan progestinin, östrojenin Faktör VII düzeyini artırıcı etkisini baskılamasından kaynaklandığı bildirilmiştir (13,53). Bu çalışmanın bulguları da literatürü desteklemektedir.

HRT'nin Protein C düzeylerine etkisi konusundaki bulgular oldukça tutarsızdır. Bazı çalışmalarda HRT ile Protein C düzeylerinin azaldığı (41,52), bazılarında da herhangi bir değişikliğin olmadığı belirtilmiştir (54,55). Bu çalışmada da HRT'nin Protein C aktivitesini azalttığı bulunmuştur. Bu azalma, östrojen/progestin kombinasyonunun kullanılmasının sonucudur. Sadece östrojenin (49,56) ya da transdermal (49) HRT'nin, Protein C düzeylerini artırdığı veya etkilemediği bildirilmiştir. Bu çalışmanın tedavi öncesinde, HRT alan grubun Protein C değerleri plasebo grubunun düzeylerinden anlamlı ölçüde yüksekti ($p<0.05$). Ancak, bu yükseklik Protein



Grafik 1. Olgu ve plasebo gruplarında tedavi öncesi ve sonrası APC sensitivite oranlarının dağılımı

C'nin normal değer aralığında (%71.8-146.2) yer alıyordu. Tedavi sonrası, HRT grubunda Protein C değerleri başlangıç değerlerine göre azalmıştır ($p<0.05$). Bu bulgu kombine östrojen/progestin kullanılan çalışmalarda elde edilen bulgularla uyumludur. Ancak, bu azalma normal değer aralığında gerçekleştiğinden klinik olarak bir öneminin olmadığını düşünülür. Plasebo grubunda ise tedavi sonrası Protein C değerleri başlangıç değerlerine göre kısmen azalmıştır ($p>0.05$). Ancak tedavi sonunda da, Protein C düzeyleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Protein C ile APC sensitivite oranları arasında önemsiz bir negatif korelasyon bulundu.

Bir çalışmada, plasebo ile 2 mg estradiol valerat+3 mg dienogest uygulanan postmenopozal kadınlar arasında Faktör VII, Protein C ve S düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (57). Bu bulgu, çalışmanın bulguları ile uyumludur.

Bazı çalışmalar, Faktör V düzeyleri ile aktive Protein C sensitivite oranları arasında kayda değer bir ilişki olmadığını bildirirken (53,54) bir yayında, Faktör V'in yüksek düzeylerinin aktive Protein C sensitivite oranlarını etkileyebileceği öne sürülmüştür (58).

HRT'nin Faktör V düzeylerine etkisi konusundaki bulgular çelişkilidir (59,60). Bazı çalışmalarda HRT'nin Faktör V üzerine etki etmediği bulunmuştur (61). Bu çalışmada HRT grubunun ortalaması Faktör V değerleri plasebo grubununkinden yüksekti ($p<0.05$). Ancak, bu yükseklik Faktör V'in normal değer aralığında yer alıyordu (%50-150). Tedavi sonrası HRT grubunda FV değerleri başlangıç değerlerine göre daha düşüktü ($p<0.05$). Bu azalma da normal değer aralığında gerçekleştiğinden klinik olarak önemsiz olduğu düşünülmüştür. Plasebo grubunda ise tedavi sonrası Faktör V değerleri, başlangıç değerlerine göre önemsiz bir azalma göstermiştir ($p>0.05$). Tedavi sonunda ise Faktör V düzeyleri için gruplar arasında yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Postmenopozal kadınlarda yapılmış randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda karşılanmış ya da karşılanmamış östrojen içeren oral preparatların tümünde aktive Protein C rezistansının arttığı bildirilmiştir (42,44,53). HRT kullanımının edinsel aktive Protein C rezistansı ile ilişkili olduğu, bunun tek başına olmasa da artan venöz tromboemboli riskine büyük olasılıkla katkısı olduğu sonucuna varmışlardır (42,44). Bu çalışmada, HRT ve plasebo gruplarının tedavi öncesi ve sonrasında aktive Protein C sensitivite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Grafik 5). Bu çalışmanın her iki grubunda, Faktör V Leiden mutasyonu olmayan postmenopozal kadınlarda Climodien® (2 mg EV/2 mg DNG) tedavisi ile edinsel aktive Protein C rezistansı oluşmadı.

Kazanılmış aktive Protein C'ye rezistans oluşumunun mekanizması açık değildir (62). Hoibraaten ve arkadaş-

larına göre (139), HRT aktive koagülasyon belirteçlerinde artışla bağlantılıdır. Bu artış, aktive Protein C rezistansı ile korele değildir. Bu da, kazanılmış APC rezistansının, östrojenin protrombotik etkisi dışında başka potansiyel mekanizmalardan etkilenebileceğine işaret eder. HRT'nin venöz tromboemboli riskini nasıl etkilediği tam olarak açıklanamamıştır. Değişik HRT formleri, koagülasyonda rol oynayan birçok proteinin plazma konsantrasyonunu etkilemekte (63), ancak tedavi sırasındaki değişiklikler genelde normal sınırlar içinde kalmaktadır. Ayrıca, artmış venöz tromboemboli riskini açıklayacak hemostatik değişiklikleri etkileyen tek başına veya kombine herhangi bir etki de bulunamamıştır. Olası bir mekanizma, HRT'nin artmış trombin jenerasyonu ve bozulmuş fibrinoliz ile karakterize bir prokoagulan durum meydana getirmesidir. Aynı durum kazanılmış aktive Protein C rezistansında (64,65), antifosfolipid antikor sendromunda veya hiperhomosisteinemi de görülmektedir (66, 67). Son çalışmalarda gebelik ve KOK kullanımının (33,68), kazanılmış aktive Protein C rezistansı ile bağlantılı olabileceği gösterilmiştir. Kazanılmış aktive Protein C rezistansının tromboz riskindeki artışı açıklayabileceği bildirilmektedir (69).

Çalışmada, HRT grubundaki olgularda ailevi tromboz öyküsü ve kendilerinde venöz veya arteriyel tromboembolik öykü ile protrombotik bir bozukluk yoktu. Çalışma sürecinde Faktör V Leiden mutasyonu olan ve olmayan olguların hiçbirinde herhangi bir tromboembolik tablo görülmedi.

Bütün bu verilerin ışığında, APC sensitivite oranına etki edebileceğini düşündüğümüz Climodien® (2 mg EV/2 mg DNG) tedavisinin Faktör V, VII, VIII, Protein C, serbest Protein S bağımsız değişkenlerinin etkileri, çoklu lineer regresyon analizi ile değerlendirilmiş ve bu değişkenlerin aktive Protein C sensitivite oranı üzerine önemli bir etkisinin olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). Plasebo kontrollü diğer çalışmaların aksine, bir östrojen/progestin kombinasyonu olan Climodien®, aktive Protein C sensitivite oranlarında herhangi bir azalma yaratmamış ve edinsel aktive Protein C rezistansına neden olmamıştır. Bunun nedeni olarak progestin tipinin etkisi düşünülebilir; ancak bunun ve genel olarak HRT'nin pıhtılaşma kaskadı üzerine etkilerinin açıklanabilmesi için ayrıntılı, kontrollü çalışmalara gereksinim duyulduğu görülmektedir.

Teşekkür

İstatistik değerlendirmelerdeki yardımlarından dolayı Dokuz Eylül Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalından Dr. Esin Kulaç'a teşekkürlerimizle.

Kaynaklar

1. Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Klimakterium ve Menopoz, In: Kişnişiçi H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L, editors. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara, Türkiye: Güneş Kitabevi; 1996: 1319-51.

2. Hassa H. Hormon Replasman Tedavisi. In: Ertüngealp E, Seyisoğlu H, editors. Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği. İstanbul, Türkiye. 2000:142-8.
3. James R, Scotte Philip J, Disata Charles B et al. Klimakterium. In: Erez S, Erez R, editors. Obstetrik ve Jinekoloji. 7th edition. İstanbul, Türkiye: JB Lippincott Company & Yüce Yayın A.Ş.; 1997:771-90.
4. Madazlı R, Atasü T. Perimenopoz Dönemine Yaklaşım, In: Atasü T, Ozekici Ü, Hekim N, editors. Menopoz Tedavisi ve Kanser. İstanbul, Türkiye: Nobel Tıp Kitabevi; 2001: 479-86.
5. Samsioe G, Bryman I, Ivarsson E. Some antropological aspects of the climacteric syndrome. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl. 1985;130:5-7.
6. Payer L. The menopause in various cultures. In: Burger H, Boulet M, editors. A portrait of the menopause. New York, USA: Lanchester: The Parthenon Publishing Group; 1991: 3-23.
7. Kaptanoğlu C. Psikiyatrik açıdan menopoz, In: Hassa H. (Ed). Klinikte Menopoz. İstanbul, Türkiye: Gested Basım Ltd; 1996: 27-37.
8. Hassa H. Menopozdaki olguda hormon replasman tedavisi ve olgu izleme yöntemleri, In: Hassa H. (ed). Klinikte Menopoz. İstanbul,Türkiye: Gested Basım Ltd; 1996: 89-122.
9. Batmaz F. Osteoporoz, osteoporozla bağlı ağrı ve tedavisi, in: Hassa H. (ed). Klinikte menopoz. İstanbul, Türkiye: Gested Basım Ltd; 1996: 39-52.
10. Colditz GA, Willet WC, Stampfer MJ et al. Menopause and risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1987; 316:1105-10
11. Anderson FA, Brownell Wheeler H, Goldberg RJ et al. A population based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. Arch Intern Med 1991; 151:933-8.
12. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci USA 1993 Feb; 90(3):1004-8.
13. Peverill RE. Hormone therapy and venous thromboembolism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2003 Mar; 17(1):149-64.
14. Kjos SL, Peters RK, Xiang A et al. Hormonal choices after gestational diabetes. Subsequent pregnancy, contraception, and hormone replacement. Diabetes Care. 1998 Aug;21 Suppl 2:50-7.
15. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers: relationship to fetal hyperinsulinism. Diabetes Care 1995; 18:611-8.
16. WHO Study Group on Prevention of Diabetes Mellitus. World Health Organization, editor. Prevention of diabetes mellitus: report of a WHO study group. Geneva,Switzerland. World Health Organization. WHO Technical Report Series. 1994; 844:1-100.
17. Seyisoğlu H. Postmenopozal dönemde kardiyovasküler sistem, In: Ertüngealp E, Seyisoğlu H (Edts). Menopoz ve osteoporoz. İstanbul: Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği Yayını; 2000:96-104.
18. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A-26-years follow-up of the Framingham population. Am Heart J 1986 Feb; 111(2):383-90.
19. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary artery disease in women. JAMA 1991 Apr 10; 265(14):1861-7.
20. Kuhn FE, Rackley CE. Coronary artery disease in women. Risk factors, evaluation, treatment and prevention. Arch Intern Med 1993 Dec 13; 153(23):2626-36.
21. Rosselli M, Imthurn B, Keller PJ et al. Circulating nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17 beta-estradiol and norethisterone acetate. A two-year follow-up study. Hypertension 1995 Apr; 25(4 Pt2):848-53.
22. The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. Control Clin Trials. 1998; 19: 61-109.
23. 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 Aug 19; 280(7):605-13.
24. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. N Engl J Med 2000 Aug 24; 343(8):522-9.
25. Schulman SP, Thiemann DR, Ouyang P et al. Effects of acute hormone therapy on recurrent ischemia in postmenopausal women with unstable angina. J Am Coll Cardiol. 2002 Jan 16; 39(2):231-7.
26. Grady D, Herrington D, Bittner V et al. HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). JAMA. 2002 Jul 3; 288(1):p.49-57. Erratum in: JAMA 2002 Sep 4; 288(9):1064.
27. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al.; 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 Jul 17; 288(3):321-33.
28. Simon JA, Hsia J, Cauley A et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). Circulation. 2001 Feb 6;103(5):638-42.
29. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN et al. A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med. 2001 Oct 25; 345(17):1243-9.
30. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med. 2000 Dec 19; 133(12):933-41.
31. Zoller B, Svensson PJ, He XH, Dahlback B. Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C. J Clin Invest. 1994 Dec; 94(6):2521-4.
32. Mathonnet F, Mazancourt P, Bastenaire B et al. Activated protein C sensitivity ratio in pregnant women at delivery. Br J Haematol. 1996 Jan; 92(1):244-6.
33. Olivieri O, Friso S, Manzota F et al. Resistance to activated protein C in healthy women taking oral contraceptives. Br J Haematol. 1995 Oct; 91(2):465-70.
34. Marucci R, Abbate R, Fedi S et al. Acquired activated protein C resistance in postmenopausal women is dependent on factor VIII: C levels. Am J Clin Pathol 1999 Jun; 111(6):769-72.
35. Lindblad B, Svensson BJ, Dahlbäck B. Arterial and venous thromboembolism with fatal outcome in a young man inherited resistance to activated protein C. Lancet. 1994 Apr 9; 343(8902):917.
36. Douketis JD, Gordon M, Johnston M et al. The effects of hormone replacement therapy on thrombin generation, fibrinolysis inhibition and resistance to activated protein C: Prospective cohort study and review of literature. Thromb Res. 2000 Jul 1; 99(1):25-34.
37. Jick H, Derby LE, Myers MW et al. Risk of admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal estrogens. Lancet. 1996 Oct 12; 348(9033):981-3.
38. Grodstein F, Stampfer M.J., Goldhaber SZ et al. Prospective study of exogenous hormone use and risk of pulmonary embolism. Lancet. 1996 Oct 12;348(9033):983-7.
39. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. Lancet. 1996 Oct 12; 348(9033):977-80.
40. Spannagl M, Dick A, Assmann A et al. Resistance to activated protein C in women using oral contraceptives. Semin Thromb Hemost. 1998;24(5):423-30.
41. Hoibraaten E, Qvistad E, Andersen TO et al. The effects of hormone replacement therapy on hemostatic variables in women with previous venous thromboembolism: results from a randomized, Double-blind clinical trial. Thrombosis and Haemostasis. 2001; 85:775-81.
42. Demiroglu A, Baykal C, Kirazlı S, Aytan A. Effects of hormone replacement on hemostasis in spontaneous menopause. Menopause. 2001 Summer;8(2):135-40.
43. Clark P, Brennard J, Conkie A et al. Activated protein C sensitivity, Protein C, Protein S and coagulation in normal pregnancy. Thromb Haemost. 1998 Jun;79(6):1166-70.
44. Hoibraaten E, Mowinckel M-C, De Ronde H, Bertina RM, Sandset PM. Hormone replacement therapy and acquired resistance to activated protein C: results of a randomized,Double-blind Placebo-controlled trial.Br J Haematol. 2001 Nov; 115(2):415-20.
45. Chen FP, Lee N, Soong YK, Huang KE.Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: effects on cardiovascular risk factors. Menopause. 2001 Sep-Oct; 8(5):347-52.
46. Gilbert J, Estelles A, Cano A et al. The effect of estrogen replacement therapy with or without progestogen on the fibrinolytic system and coagulation inhibitors in postmenopausal status. Am J Obstet Gynecol. 1995 Dec; 173(6):1849-54.
47. Meade TW, Mellows S, Brozovic M et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. Lancet. 1986 Sep 6;2(8506):533-7.
48. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD et al. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. N Engl J Med. 1995 Mar 9;332(10):635-41.
49. Kroon UB, Silfverstolpe G, Tengborn L. The effects of transdermal estradiol and oral conjugated estrogens on haemostasis variables. Thromb Haemost. 1994 Apr;71(4):420-3.
50. The Writing Group for the Estradiol Clotting Factors Study. Effects on haemostasis of hormone replacement therapy with transdermal estradiol and oral sequential medroxyprogesterone acetate: a 1-year, double-blind, placebo-controlled study. Thromb Haemost 1996 Mar;75(3):476-80

51. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G et al. 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 Nov; 17(11):3071-8.
52. Hoibraaten E, Os I, Seljeflot I, Andersen TO, Hofstad A-E, Sandset PM. The effects of hormone replacement therapy on haemostatic variables in women with angiographically verified coronary artery disease: results from the Estrogen in Women with Atherosclerosis Study. *Thromb Res* 2000; 98:19-27.
53. Post MS, Rosing J, Van Der Mooren MJ et al. Ageing Women' and the Institute for Cardiovascular Research-Vrije Universiteit (ICaR-VU). Increased resistance to activated protein C after short-term oral hormone replacement therapy in healthy post-menopausal women. *Br J Haematol.* 2002 Dec; 119(4):1017-23.
54. Nozaki M, Ogata R, Koera K et al. Changes in coagulation factors and fibrinolytic components of postmenopausal women receiving continuous hormone replacement therapy. *Climacteric.* 1999 Jun; 2(2):124-30.
55. Kroon UB, Tengborn L, Rita H, Backstrom AC. The effects of transdermal oestradiol and oral progestogens on haemostasis variables. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104:32-7.
56. Gottsäter A, Rendell M, Hulthen UL et al. Hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women: A randomized, placebo-controlled study of effects on coagulation and fibrinolytic factors. *J Intern Med.* 2001 Mar; 249(3):237-46.
57. Graser T, Koytchev R, Muller A, Oettel M. Comparison of the efficacy and endometrial safety of two estradiol valerate/dienogest combinations and Kliogest for continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Climacteric.* 2000 Jun; 3(2):109-18.
58. Freyburger G, Bilhou-Nabera C, Dief S et al. Technical and biological conditions influencing the functional APC resistance test. *Thromb Haemost.* 1996 Mar; 75(3):460-5.
59. Chen FP, Lee N, Wang CH et al. Effects of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 1998 Feb; 69(2):267-73.
60. Andersen LF, Gram J, Skouby SO, Jespersen J. Effects of hormone replacement therapy on haemostatic cardiovascular risk factors. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Feb; 180(2 Pt 1):283-9.
61. Lind T, Cameron C, Hunter WM et al. A prospective controlled trial of six forms of hormone replacement therapy given to postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1979; 86 Suppl 3:1-29.
62. Tans G, Curvers J, Middeldorp S et al. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel. *Thromb Haemost.* 2000 Jul; 84(1):15-21.
63. Koh KK, Horne MK, Cannon RO. Effects of hormone replacement therapy on coagulation, fibrinolysis and thrombosis risk in postmenopausal women. *Thromb Haemost.* 1999 Aug; 82(2):626-33.
64. Şimşek Y. Hormon replasman tedavisi ve venöz tromboembolizm. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 2001; 15:240-6.
65. Martinelli I, Bottasso B, Duca F et al. Heightened thrombin generation in individuals with resistance to activated protein C. *Thromb Haemost.* 1996 May; 75(5):703-5.
66. Ames PR, Tommasino C, Iannaccone L et al. Coagulation activation and fibrinolytic imbalance in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies—a crucial role for acquired free protein S deficiency. *Thromb Haemost.* 1996 Aug; 76(2):190-4.
67. Kyrle PA, Stumpflen A, Hirschl M et al. Levels of prothrombin fragment F1+2 in patients with hyperhomocysteinemia and a history of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1997 Nov; 78(5):1327-31.
68. Clark P, Walker ID, Greer I. Acquired activated protein C resistance in pregnancy and association with increased thrombin generation and fetal weight. *Lancet.* 1999 Jan 23; 353(9149):292-3.
69. Rosing J, Middeldorp S, Curvers J et al. Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: A randomized cross-over study. *Lancet.* 1999 Dec 11; 354(9195):2036-40.