

Farklı Hormon Replasman Tedavi Şekillerinin Postmenopozal Kadınlarda Serum Lipid Lipoprotein Düzeyleri ve Enflamasyon Belirteçleri Üzerine Etkileri

Levent AKMAN¹, Murat ULUKUŞ¹, Hamza DUYGU², Mustafa ULUKUŞ¹, Filiz ÖZERKAN², Mustafa AKIN²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

²Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

Received 21 October 2007; received in revised form 07 February 2008; accepted 09 February 2008;
published online 05 May 2008

Abstract

Effect of Different Hormone Replacement Therapies on Serum Lipid Lipoprotein Levels and Inflammation Markers in Postmenopausal Women

Objective: The aim of this study is to investigate the effects of estrogens, combined estrogen-progestin, raloxifene and tibolone on serum lipid profile and inflammation markers in postmenopausal women.

Materials and Methods: Sixty-two postmenopausal women were included in this study. Among them, 49 women were randomly assigned to 1 of 4 treatment groups and received estrogens, combined estrogen-progestin, raloxifene and tibolone for six months. First group (n=16) is consisted of women in surgical menopause and received only estrogen treatment (0.625 mg conjugated equine estrogen). The second group (n=12) is consisted of women who received combined estrogen-progestin treatment (0.625 mg conjugated equine estrogen and 2.5 mg medroxyprogesterone acetate), the third (n=10) and the fourth groups (n=11) received raloxifene (60 mg) and tibolone (2.5 mg), respectively. Thirteen women who did not receive hormone replacement therapy consisted the fifth group (control group). In all women, serum concentrations of total cholesterol (TC), HDL, LDL, triglycerid (TG), apolipoprotein A₁ (Apo A₁), apolipoprotein B (Apo B), lipoprotein a [Lp(a)], high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and fibrinogen were measured at baseline and after 6 months of therapy, and the effects of different replacement therapies on these parameters were compared.

Results: In all treatments groups serum TC, LDL and Apo B levels decreased significantly ($p<0.05$) whereas, hs-CRP remained unchanged. HDL and Apo A₁ levels increased significantly in all treatment groups ($p<0.05$) except tibolone. Lp(a) levels decreased in all treatment groups except raloxifene ($p<0.05$). TG levels decreased only in women receiving combined estrogen-progestin treatment ($p<0.05$). Fibrinogen levels decreased in women receiving combined estrogen-progesteron and raloxifene treatments ($p<0.05$).

Discussion: In addition to classic HRT, raloxifene and tibolone treatments have also positive effects on lipid profile and inflammation markers in postmenopausal women.

Keywords: menopause, lipid profile, hs-CRP, fibrinogen, coronary artery disease, hormone replacement therapy

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, postmenopozal kadınlarda östrojen, östrojen-progestin kombinasyonu, raloksifen ve tibolonun serum lipid profili ve enflamasyon belirteçleri üzerine olan etkilerinin araştırılmasıdır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya postmenopozal dönemde olan toplam 62 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 49'u randomize olarak dört alt gruba ayrılmış ve altı ay süreyle östrojen, östrojen-progestin kombinasyonu, raloksifen ve tibolon tedavisi almıştır. Cerrahi menopozdaki kadınlar (n=16) Grup 1'de toplanmış olup, bu gruba sadece östrojen (0.625 mg konjüge östrojen) tedavisi verilmiştir. Grup 2 (n=12) östrojen-progestin kombinasyonu (0.625 mg konjüge östrojen + 2.5 mg medroksiprogesteron asetat) alan kadınlardan, Grup 3 (n=10) raloksifen (60 mg) ve Grup 4 (n=11) ise tibolon (2.5 mg) alan kadınlardan oluşmaktadır. Hormon replasman tedavisi (HRT) almayan 13 hasta ise Grup 5'i (kontrol grubu) oluşturmaktadır. Tüm gruplardaki hastalarda

Corresponding Author: Dr. Murat Ulukuş

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Bornova 35100 İzmir, Türkiye

Phone : +90 232 390 17 00/1706

GSM : +90 532 254 02 96

E-mail : murat.ulukus@ege.edu.tr]

başlangıçta ve tedavi sonrası altıncı ayda serum total kolesterol (TK), HDL, LDL, trigliserid (TG), apolipoprotein A₁ (Apo A₁), apolipoprotein B (Apo B), lipoprotein a [Lp(a)], yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) ve fibrinojen düzeyleri ölçülerek farklı replasman tedavilerinin bu parametreler üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır.

Sonuçlar: Tüm tedavi gruplarında serum TK, LDL, Apo B düzeyleri anlamlı olarak azalırken ($p<0.05$), hs-CRP değerlerinde değişiklik olmamıştır. HDL ve Apo A₁ tibolon alan hastalar dışında diğer HRT gruplarında anlamlı olarak artmıştır ($p<0.05$). Lp(a) düzeyleri ise raloksifen dışındaki tüm gruplarda azalmıştır ($p<0.05$). TG düzeyleri ise sadece östrojen-progesteron kombinasyonu alan kadınlarda anlamlı olarak azalmıştır ($p<0.05$). Fibrinojen düzeyleri ise östrojen-progesteron kombinasyonu ve raloksifen alan kadınlarda anlamlı olarak azalmıştır ($p<0.05$).

Tartışma: Klasik HRT'ye ek olarak raloksifen ve tibolon tedavilerinin de, postmenopozal kadınlarda lipid profili ve enflamasyon belirteçleri üzerine olumlu etkileri vardır.

Anahtar sözcükler: menopoz, lipid profili, hs-CRP, fibrinojen, koroner arter hastalıkları, hormon replasman tedavisi

Giriş

Menopozal dönemde östradiol seviyesinde azalma sıklıkla vazomotor semptomlar, uyku bozuklukları, duyu durumunda değişiklikler ve ürogenital atrofi şikâyetleri ile beraberdir (1). Ayrıca kadınlarda postmenopozal dönem, koroner kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıkları açısından kesin bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Kadınlarda endojen östrojen seviyesinde azalma ve ilerleyen yaşla birlikte KVS hastalıkları insidansında hızlı bir artış meydana gelmektedir. Reprodüktif dönemde kadınlarda erkeklere göre daha fazla KVS hastalıklarının gözlenmesi, premenopozal dönemde bu riskin oldukça düşük olması, doğal veya cerrahi olarak erken menopoz ile bu riskin çok artması ve östrojen replasman tedavisi ile bu riskin belirgin olarak azalması östrojenin KVS üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermektedir (2).

Serum total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinin yüksekliği ile serum yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinin düşüklüğü koroner arter hastalığı (KAH) için bağımsız risk faktörleridir (3). Ayrıca enflamasyon, aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP: high sensitive C-reaktive protein) ve fibrinojen gibi enflamasyonun sistemik belirteçleri KAH'ı öngörmede kullanılmaya başlanmıştır (4-6).

Postmenopozal dönemde lipid profili değişmektedir. Total kolesterol, lipoprotein (a) ve trigliserid (TG) belirgin derece artarken, HDL kolesterol azalmaktadır. Östrojen replasman tedavisi lipoprotein metabolizması üzerine olumlu etkiler yapmaktadır (7).

Bu çalışmada, postmenopozal kadınlarda, klasik olarak sadece östrojen veya progesterin ile kombinasyonun yanı sıra sonradan kullanılmaya başlanan yeni hormon replasman tedavisi (HRT) şekillerinin, serum lipid profili ve enflamasyon belirteçleri üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmaya, kliniğimize doğal menopoz veya bilateral oofektomi ve histerektomi operasyonu sonucunda cerrahi olarak menopozal döneme giren ve vazomotor semptomlar nedeniyle başvuran toplam 62 kadın dahil edilmiştir. Postme-

nopozal dönem kriteri olarak doğal yolla menopoza giren kadınlar için en az bir yıllık amenoreik bir periyot, cerrahi postmenopozda olan kadınlar için ise operasyon sonrası en az üç aylık bir sürenin geçmesi şartları aranmıştır. Menopoz, tüm kadınlarda serum FSH düzeylerinin 40 mIU/L üzerinde saptanması ile doğrulanmıştır. Sigara kullananlar, diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler sistem hastalığı olanlar, obez hastalar (vücut kitle indeksi >30) ve daha önce HRT kullanmış olan kadınlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hormon replasman tedavisi kullanımı için bilinen kontrendikasyonları olan, sistemik bir hastalık ve buna bağlı düzenli ilaç kullanımı olan hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil olan kadınlarda, serum biyokimyası ve tam kan sayımları normal sınırlarda bulunmuştur.

Vazomotor semptomları nedeniyle hormon replasman tedavisi başlanması düşünülen ve bu konuda herhangi bir kontrendikasyonu olmayan 49 kadın randomize olarak 4 ayrı alt grupta toplanmıştır. Grup 1; (n=16) cerrahi menopozdaki tüm kadınlar bu grupta toplanmış olup, bu gruba sadece östrojen (0.625 mg konjüge at östrojeni) tedavisi verilmiştir. Grup 2 (n=12) östrojen ve progesteron kombinasyonu (0.625 mg konjüge at östrojeni + 2.5 mg medroksiprogesteron asetat) alan kadınlardan, Grup 3 (n=10) raloksifen (60 mg) ve Grup 4 (n=11) tibolon (2.5 mg) alan kadınlardan oluşmaktadır. Yukarıda sayılan dışlama kriterlerine uygun 13 postmenopozal kadın ise kontrol grubu olarak belirlenmiş (Grup 5) ve herhangi bir tedavi verilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar kullanacakları tedavi ajanı ve çalışma hakkında bilgilendirilerek onam formları alınmıştır. Beş ayrı alt grupta toplanan 62 postmenopozal kadın 6 ay süresince izlenmiştir. HRT öncesinde ve düzenli HRT kullanımının 6 ay sonrasında; en az 12 saatlik açlık dönemini takiben serum örnekleri toplanmıştır. Alınan serum örneklerinde total kolesterol (TK), HDL, LDL, TG, apolipoprotein A₁ (Apo A₁), apolipoprotein B (Apo B), lipoprotein a [Lp(a)] ve hs-CRP düzeyleri otoanalizator ile çalışılmıştır (Olympus AU2700, Hamburg, Germany). Fibrinojen düzeyi BCS analizi ile ölçülmüştür (Dade Behring Co., Marburg, Germany). HRT sonrası bu değerlerdeki değişimler, tüm hasta popülasyonu ve alt gruplarda araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde tedavi süresince vajinal kanama izlenmemiştir.

Tablo 1. Grupların yaş ortalaması

Alt grup	Yaş ortalaması (yıl)
Grup 1 (Östrojen)	48±3
Grup 2 (Östrojen + progesteron)	49±5
Grup 3 (Raloksifen)	52±8
Grup 4 (Tibolon)	48±5
Grup 5 (Kontrol)	51±5

$p > 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 3. HRT alt gruplarında bazal ve 6. ay lipid değerlerinin mg/dl olarak karşılaştırılması

	TK	LDL	HDL	TG
Ö	230±25	135±29	51±11	215±15
	198±28	116±34	60±11	197±11
	$p=0.0001$	$p=0.0001$	$p=0.001$	
Ö+P	219±39	134±32	58±6	133±40
	198±31	114±22	65±4.7	105±43
	$p=0.007$	$p=0.005$	$p=0.002$	$p=0.05$
Raloksifen	230±37	146±37	52±8	152±69
	194±28	125±30	61±8	125±61
	$p=0.007$	$p=0.001$	$p=0.007$	
Tibolon	205±34	128±28	56±12	102±40
	188±24	123±16	48±12	77±22
	$p=0.007$	$p=0.04$	$p=0.003$	
Kontrol	214±42	134±36	56±10	129±70
	220±44	139±36	56±9	131±73

Ö: östrojen; Ö+P: östrojen + progesteron; TK: total kolesterol; LDL: düşük dansiteli lipoprotein; HDL: yüksek dansiteli lipoprotein (HDL); TG: trigliserid. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 2. HRT alan 4 gruptaki toplam 49 hastanın tedavi öncesi ve sonrasındaki serum lipid profili ve enflamasyon belirteç düzeylerindeki değişiklikler

	Bazal (mg/dl)	6. ay (mg/dl)	p
TK	222±34	195±28	0.001
TG	157±104	135±85	0.004
LDL	135±30	119±27	0.001
Apo B	111±22	95±22	0.001
Lp(a)	27±23	19±17	0.001
HDL	54±10	59±11	0.001
Apo A ₁	137±25	160±33	0.001
hs-CRP	0.42±0.07	0.36±0.07	>0.05
Fibrinojen	362±50	318±78	0.001

TK: total kolesterol; TG: trigliserid; LDL: düşük dansiteli lipoprotein; Lp(a): lipoprotein a; HDL: yüksek dansiteli lipoprotein; hs-CRP: yüksek duyarlıklı C-reaktif protein; $p < 0.05$.

İstatistiksel analiz

Niteliksel veriler ortalama ± standart sapma, niceliksel değerler ise yüzde olarak ifade edilmiştir. İki grup arasındaki kategorik verilerde χ^2 testi veya Fisher'in kesin χ^2 testi kullanılırken, devamlılık gösteren verilerin karşılaştırılmasında Student *t* testi uygulanmıştır. İstatistiksel analizler SPSS 11.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Karşılaştırmalarda $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Sonuçlar

Çalışmaya dahil edilen tüm gruplardaki hastaların ortalama yaşları arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır.

Tablo 4. HRT alt gruplarında lipoprotein ve enflamasyon göstergelerinin bazal ve 6. ay değerlerinin mg/dl olarak karşılaştırılması

	Apo A ₁	Apo B	Lp(a)	hs-CRP	Fibrinojen
Ö	140±25	117±25	28±17	0.25±0.16	334±36
	170±30	101±25	17±11	0.34±0.16	317±44
	$p=0.0001$	$p=0.004$	$p=0.0001$		
Ö+P	152±29	108±22	13±5	0.25±0.16	379±48
	175±29	85±21	9±3	0.34±0.16	292±102
	$p=0.002$	$p=0.005$	$p=0.005$		$p=0.02$
Raloksifen	137±20	102±20	40±35	0.26±0.15	377±35
	161±32	87±19	36±33	0.26±0.18	317±47
	$p=0.005$	$p=0.005$			$p=0.005$
Tibolon	124±19	113±21	33±25	0.57±0.55	369±68
	128±24	100±17	16±12	0.32±0.26	346±109
		$p=0.003$	$p=0.003$		
Kontrol	157±23	102±30	18±12	0.30±0.23	357±51
	156±26	109±31	19±12	0.30±0.16	357±38
			$p=0.05$		

Ö: östrojen; Ö+P: östrojen + progesteron; Apo A₁: apolipoprotein A₁; Apo B: apolipoprotein B; Lp(a): lipoprotein a; hs-CRP: yüksek duyarlıklı C-reaktif protein. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

(Tablo 1). HRT verilen toplam 49 hasta, bir arada incelendiğinde 6. ay sonunda bazal değerlere göre TK, TG, LDL, Apo B ve Lp(a) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlenirken ($p<0.05$), HDL ve Apo A₁ düzeylerinde de yine anlamlı bir artış kaydedilmiştir ($p<0.05$). Diğer taraftan enflamatuvar göstergelerden hs-CRP düzeylerinde HRT öncesi ve sonrasında anlamlı değişiklik izlenmezken, fibrinojen düzeylerinde 6 aylık HRT sonrasında anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür ($p<0.05$) (Tablo 2). Kontrol grubunda ise lipid ve enflamatuvar göstergelerde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir (Tablo 3 ve 4).

Alt gruplardaki tedavilerin 6 ay sonrasında bu göstergeler üzerine etkileri Tablo 3 ve 4'te gösterilmiştir. Serum TK, LDL, Apo B düzeyleri tüm farklı HRT uygulamaları ile azalırken, hs-CRP değerlerinde ise hiçbir grupta anlamlı değişiklik saptanmamıştır. HDL ve Apo A₁ tibolon alan hastalar dışında diğer HRT gruplarında anlamlı olarak artmıştır. Lp(a) düzeyleri ise raloksifen dışındaki tüm gruplarda azalırken, TG düzeylerinde sadece östrojen-progesteron kombinasyonu alan grupta anlamlı azalma saptanmıştır. Fibrinojen düzeylerinin ise östrojen-progesteron kombinasyonu ve raloksifen alan hasta gruplarında anlamlı olarak azaldığı görülmüştür.

HRT alan 4 alt grupta bu göstergelerin değişim miktarlarına bakıldığında serum TK, Apo B, TG, hs-CRP ve fibrinojen seviyeleri açısından gruplar arasında fark izlenmezken; HDL ve Apo A₁ değerlerini en fazla artıran, LDL düzeyini ise en fazla azaltan HRT rejimi olarak saf östrojen grubu; Lp(a)'yı en fazla azaltan ilaç ise tibolon olarak bulunmuştur. Bazal hs-CRP düzeyi yüksek olan hastalarda HRT ile Apo A₁'deki artış miktarı ($R=0.470$, $p=0.03$) ve Lp(a)'daki azalma miktarı daha fazla olurken ($R= -0.398$, $p=0.01$), diğer lipid parametrelerindeki değişim miktarı ile hs-CRP arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Tartışma

Yüksek serum total kolesterol ve LDL düzeyleri ile düşük serum HDL düzeyleri KAH için bağımsız risk faktörleridir. Postmenopozal dönemde olumsuz yönde değişen bu lipid profili üzerine, östrojen replasmanı ile meydana gelen olumlu etkiler birçok çalışmada gösterilmiştir (8-10). Lp(a) miyokard enfarktüsü için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilen yüksek bir ateroskleroz lipoproteindir. Enflamasyon aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinde önemli bir faktördür. İlerideki KAH riskinin belirlenmesinde özellikle hs-CRP ve fibrinojen gibi enflamasyonun sistemik belirteçleri üzerinde durulmaktadır. Bununla beraber, son yıllarda yapılan birçok araştırma sonucunda, HRT kullananlarda CRP düzeyinde yükselme olduğu da bildirilmiştir (11-15).

Çalışmamızda, TK, LDL ve Apo B düzeylerinde anlamlı azalma farklı ajanlarla HRT alan tüm gruplarda izlenmiştir. Bununla birlikte, Lp(a) düzeyinde azalma raloksifen hariç tüm aktif HRT gruplarında, TG düzeyinde azalma ise sadece kombine östrojen-progesteron tedavisi alan grupta izlenmiş-

tir. HDL ve Apo A₁ düzeylerinde ise, tibolon hariç tüm gruplarda artış olduğu saptanmıştır. Buna karşın, kontrol grubunda hiçbir parametrede anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Davidson ve arkadaşları, yapmış oldukları randomize kontrollü çalışmada, iki tip kombine östrojen-progesterin replasman tedavisini [1 mg 17- β östradiol + 0.25 mg noretindron asetat (NETA) ve 1 mg 17- β östradiol + 0.5 mg (NETA)] karşılanmamış östrojen (1 mg 17- β östradiol) ve plasebo grupları ile karşılaştırmışlar ve tüm aktif HRT alan gruplarda LDL düzeyinin benzer derecede azalmış olduğunu göstermişlerdir (8). Yine aynı çalışmada, karşılanmamış 17- β östradiol grubu ile kıyaslandığında, 17- β östradiol-0.5 mg NETA grubunda TK ve Apo B düzeylerindeki azalma daha fazla bulunmuştur. Tek başına 17- β östradiol ile meydana gelen HDL, Apo A₁ ve TG düzeylerindeki artışın NETA eklenmesi ile azaldığı gösterilmiştir (8). Östradiol/NETA (1 mg/0.25 mg), östradiol/NETA (1 mg/0.5 mg) ve plasebo gruplarının karşılaştırıldığı bir diğer randomize kontrollü çalışmada; on iki ay takip sonrasında TK, LDL ve Lp(a) düzeylerinde her iki tedavi grubunda plasebo grubuna kıyasla anlamlı azalma saptanmış, buna karşın Apo B düzeyinin anlamlı olarak sadece östradiol/NETA (1 mg/0.25 mg) grubunda azaldığı gösterilmiştir (9). Aynı çalışmada, her iki HRT grubu arasında TG, VLDL, HDL, Apo A düzeyleri açısından anlamlı değişiklik saptanmamıştır (9).

Konjüge östrojen-medroksiprogesteron asetat kombinasyonu (KE-MPA; 0.625 mg/5 mg) ile 17- β östradiol-NETA (E2-NETA; 2 mg/1 mg) kombinasyonunu serum lipid ve lipoprotein fraksiyonları üzerine olan etkileri açısından kıyaslayan, Odmark ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer prospektif randomize çalışmada, bir yıl sonunda, her iki grupta da Lp(a) düzeyinde anlamlı düşüş bulunmuştur (10). Bununla beraber, KE-MPA grubunda TK, HDL ve LDL düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmazken, TG düzeyinde anlamlı bir artış izlenmiştir. Diğer taraftan E2-NETA grubunda ise TK, HDL ve LDL düzeylerinde anlamlı azalma saptanmasına karşın, TG düzeyinin değişmediği izlenmiştir (10). Çalışmamızda, Odmark ve arkadaşlarının (10) yapmış oldukları çalışmanın sonuçlarından farklı olarak KE-MPA grubunda TK, HDL ve LDL düzeylerinde anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Her iki çalışmanın sonuçları arasındaki bu farklılıkların, progesteron dozu ve tedavi sürelerinden kaynaklanabileceği düşünülebilir. Bununla beraber, Davidson ve arkadaşları (8) ile Odmark ve arkadaşlarının (9) sonuçlarının aksine, çalışmamızda östrojen-progesterin kombinasyonu alan grupta TG düzeyinde anlamlı bir azalma saptanmış olmakla beraber, ülkemizde Karadeniz Bölgesi'nden yapılan bir çalışmada da çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde KE-MPA kombinasyonunun TG düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (16).

Benzer şekilde raloksifen (60 mg) ve sürekli kombine HRT'nin (2 mg östradiol ve 1 mg NETA) karşılaştırıldığı bir diğer prospektif randomize çalışmada, bir yıllık takip sonrasında her iki tedavi grubunda da TK ve LDL değerlerinin an-

lamli olarak düşük bulunduğu, buna karşın HDL düzeyinin raloksifen grubunda anlamlı olarak artarken, HRT grubunda ise azaldığı belirtilmiştir (17). Raloksifenin değerlendirildiği bir diğer çalışmada, HDL-C ve Apo A₁ düzeyi, kontrol ve bazal değerlere göre anlamlı olarak artış gösterirken, Apo B, TK/HDL-C, LDL/HDL-C ve Apo B/Apo A₁ oranlarının anlamlı olarak azaldığı rapor edilmiştir (18). Araştırmamızda, diğer çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde, raloksifenin TK, LDL, Apo B ve fibrinojen düzeylerini dşurdğn, buna karşın HDL ve Apo A₁ düzeylerini artırdığını, Lp(a) ve hs-CRP zerine ise etkisi olmadığını göstermiş bulunmaktayız. Yaptığımız çalışmada, raloksifen alan grup dışındaki tüm HRT gruplarında Lp(a) düzeyinde anlamlı bir azalma saptanmıştır. Literatürde raloksifenin Lp(a) düzeyi üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmaların yanı sıra (19,20) sonuçları bizimki ile paralellik gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (21,22).

Tibolonun (2.5 mg), KE (0.625 mg/gün) ile norgestrel (0.15 mg/gün) kombinasyonu alan grupla karşılaştırıldığı bir çalışmada, 18 aylık tedavi sonrasında, tibolon grubunda TG, HDL, Apo A₁ ve A₂ düzeylerinin azaldığı, buna karşın kombine HRT alan grupta ise LDL düzeylerinin azaldığı bulunmuştur. Aynı çalışmada, her iki tedavi rejiminin de Lp(a)'da anlamlı azalma meydana getirdiği saptanmıştır (23).

Yapmış olduğumuz çalışmada HDL ve Apo A₁ düzeylerinde artış, tibolon hariç tüm gruplarda mevcut olmakla birlikte, Lp(a) düzeyinde en fazla azalma ise tibolon grubunda izlenmiştir. Tibolon grubunda saptadığımız HDL düzeyinde anlamlı düşüş literatürdeki diğer araştırmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir (16,23,24). Tibolonun, HDL seviyelerini hepatik lipaz enziminin aktivitesini artırmak yoluyla gerçekleştirdiği ileri sürülmektedir (24). Bununla birlikte, tibolonun postmenopozal kadınlarda kolesterol atılım kapasitesini azaltmadığı veya paraoksanaz aktivitesini etkilemediği için azalmış HDL'ye rağmen HDL'nin antiaterojenik etkisini koruduğu ileri sürülmektedir (25).

Yapılmış olan birçok kontrollü çalışmada, oral yolla yapılan HRT'nin CRP seviyesini artırdığı gösterilmiş (11-13,26), buna karşın, transdermal östrojenin tek başına veya progesterin ile kombinasyonlarında bu yükselmenin olmadığı rapor edilmiştir (13,26,27). Ülkemizde yapılan bir araştırmada c aylık tibolon (2.5 mg) ve KE-MPA (0.625 mg/2.5 mg) kombinasyonunun serum CRP düzeyleri üzerine olumsuz bir etki yapmadığı gösterilmiştir (28). Benzer şekilde SERM'nin serum CRP zerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (29). Literatürde tibolonun CRP düzeylerini artırdığını gösteren tek bir analiz bulunmaktadır (30). Çalışmamızda, tüm gruplarda gözlenen lipid ve lipoprotein düzeylerindeki değişikliklere, hs-CRP düzeylerinde anlamlı değişiklik eşlik etmemiştir.

Nickelsen ve arkadaşları (17), raloksifen ve kombine HRT alan grupları karşılaştırdıkları çalışmalarında, on iki aylık takip sonrasında, fibrinojen düzeylerinde raloksifen ile %7,

HRT ile %3.6'lık bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda fibrinojen düzeyinde anlamlı düşüş, önceki çalışmaları destekler nitelikte, sadece östrojen-progesteron kombinasyonu ve raloksifen alan gruplarda izlenmiştir.

Günümüzde HRT'ye başlamak isteyen hasta sayısı giderek azaldığından, araştırmamıza katılmayı kabul eden hasta sayısı da nispeten az olmuştur. Metodoloji yönünden eleştiriler almış olmalarına karşın, WHI (Women's Health Initiative: Kadın Sağlık Girişimi) ve Milyon Kadın çalışmalarının gerek meme kanseri, gerekse kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili sonuçları bu azalmada önemli bir yer tutmaktadır (31,32).

Özetle, yapmış olduğumuz araştırmada, gruplardaki olgu sayılarımızın kısmen az olması sonuçlarımızın dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini gerektirmekle beraber, postmenopozal kadınlardaki farklı HRT rejimlerinin hastanın aterojenik ve antiaterojenik lipid profilini farklı şekillerde etkilediğini söyleyebiliriz. Lipid ve lipoprotein profilinde maksimum iyileşmenin sağlanabilmesi için, seçilecek HRT rejimi öncesi hastanın lipid profili dikkate alınmalıdır. Bu sayede, postmenopozal kadınlarda HRT ile KAH için birincil korunmada daha etkili olunabilir. Araştırmamızın önemli sonuçlarından biri, HRT sonrası lipid ve lipoprotein profilindeki iyileşmeye hs-CRP'de azalmanın eşlik etmemesidir. Çalışmamızda HRT ncesi HDL'si düşük, LDL'si yüksek olan hastalarda diğer durumlar için kontrendikasyon yoksa, ilk tercihin saf östrojen içerikli rejimler, Lp(a) düzeyi yüksek olanlarda ise tibolon olması gerektiği sonucuna vardık. Sonuç olarak, klasik HRT ve daha yeni kullanıma başlanan raloksifen ve tibolon tedavisinin, postmenopozal kadınlarda lipid profiline olumlu etkileri olmaktadır. Eğer postmenopozal kadınlarda tedavi öncesi lipid profilini göz önüne alırsak, tedavinin ek olarak lipid parametrelerindeki olumlu etkisini de artırabiliriz.

Teşekkür

Araştırmanın istatistiksel analizlerindeki katkılarından dolayı Dokuz Eylül Üniversitesi İstatistik Bölümü ğretim Görevlisi Sayın Banu zakan zgrel'e teşekkürlerimizi sunarız.

Kaynaklar

1. Te Velde ER, van Leusden HA. Hormonal treatment for the climacteric: alleviation of symptoms and prevention of postmenopausal disease. *Lancet* 1994;343:654-8.
2. Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal woman. *N Eng J Med* 1994;330:1062-71.
3. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991;338:1073-4.
4. Verma S, Kuliszewski MA, Li SH et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation* 2004;109:2058-67.
5. Suh W, Kim KL, Choi JH et al. C-reactive protein impairs angiogenic functions and decreases the secretion of arteriogenic chemo-cytokines in human endothelial progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;321:65-71.

6. Levinson SS. Inflammatory and long-term risk markers. *Clin Lab Med* 2006;26:553-70.
7. Stevenson JC. Metabolic effects of hormone replacement therapy. *J Br Menopause Soc* 2004;10:157-61.
8. Davidson MH, Maki KC, Marx P et al. Effects of continuous estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2000;160:3315-25.
9. Samsioe G, Li C, Borgfeldt C et al. Changes in lipid and lipoprotein profile in postmenopausal women receiving low-dose combinations of 17beta-estradiol and norethisterone acetate. *Menopause* 2002;9:335-42.
10. Odmark IS, Backstrom T, Haeger M et al. Effects of continuous combined conjugated estrogen/medroxyprogesterone acetate and 17beta-estradiol/norethisterone acetate on lipids and lipoproteins. *Maturitas* 2004;48:137-46.
11. Skouby SO, Gram J, Andersen LF et al. Hormone replacement therapy: estrogen and progestin effects on plasma C-reactive protein concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:969-77.
12. Lamon-Fava S, Posfai B, Schaefer EJ. Effect of hormonal replacement therapy on C-reactive protein and cell-adhesion molecules in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2003;91:252-4.
13. Bukowska H, Stanosz S, Zochowska E et al. Does the type of hormone replacement therapy affect lipoprotein (a), homocysteine, and C-reactive protein in postmenopausal women? *Metabolism* 2005;54:72-8.
14. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538-54.
15. Zegura B, Guzic-Salobir B, Sebestjen M, Keber I. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2006;13:643-50.
16. Osmanagaoglu MA, Osmanagaoglu S, Osmanagaoglu T et al. Effect of different preparations of hormone therapy on lipid and glucose metabolism, coagulation factors, and bone mineral density in overweight and obese postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005;84:384-93.
17. Nickelsen T, Creatsas G, Rechberger T et al. Differential effects of raloxifene and continuous combined hormone replacement therapy on biochemical markers of cardiovascular risk: results from the Euralox 1 study. *Climacteric* 2001;4:320-31.
18. Francucci CM, Daniele P, Iori N et al. Effects of raloxifene on body fat distribution and lipid profile in healthy post-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2005;28:623-31.
19. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA et al. Effect of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998;279:1445-51.
20. Mijatovic V, van der Mooren MJ, Kenemans P et al. Raloxifene lowers serum lipoprotein (A) in healthy postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison with conjugated equine estrogens. *Menopause* 1999;6:134-7.
21. Smolders RG, Vogelvang TE, Mijatovic V et al. A 2-year, randomized, comparative, placebo-controlled study on the effects of raloxifene on lipoprotein (a) and homocysteine. *Maturitas* 2002;41:105-14.
22. Christodoulakos GE, Lambrinouadaki IV, Panoulis CP et al. Effect of hormone replacement therapy, tibolone and raloxifene on serum lipids, apolipoprotein A1, apolipoprotein B and lipoprotein (a) in Greek postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2004;18:244-57.
23. Farish E, Barnes JF, Fletcher CD et al. Effects of tibolone on serum lipoprotein and apolipoprotein levels compared with a cyclical estrogen/progestogen regimen. *Menopause* 1999;6:98-104.
24. Koh KK, Han SH, Shin MS et al. Significant differential effects of lower doses hormone therapy or tibolone on markers of cardiovascular disease in post-menopausal women. *Eur Heart J* 2005;26:1362-8.
25. Von Eckardstein A, Schmiddem K, Hovels A et al. Lowering of HDL cholesterol in postmenopausal women by tibolone is not associated with changes in cholesterol efflux capacity or paraoxanase activity. *Atherosclerosis* 2001;159:433-9.
26. Lacut K, Oger E, Le Gal G et al. Differential effects of oral and transdermal postmenopausal estrogen replacement therapies on C-reactive protein. *Thromb Haemost* 2003;90:124-31.
27. Yilmazer M, Fenkci V, Fenkci S et al. Hormone replacement therapy, C-reactive protein, and fibrinogen in healthy postmenopausal women. *Maturitas* 2003;46:245-53.
28. Kiran H, Kiran G. Short-term effects of hormone replacement therapy on serum C-reactive protein levels in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274:9-12.
29. Lakoski SG, Herrington DM. Effects of hormone therapy on C-reactive protein and IL-6 in postmenopausal woman: a review article. *Climacteric* 2005;8:317-26.
30. Prelevic GM, Kwong P, Byrne DJ et al. A cross sectional study of the effects of hormone replacement therapy on the cardiovascular disease risk profile in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 2002;77:945-51.
31. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women; principal results from the Women's Health Initiative. *JAMA* 2002;288:321-33.
32. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.



**Online manuscript
submissions and
peer review
(JournalAgent)**

Available at
J Turkish German Gynecol Assoc
www.jtggga.org

www.journalagent.com