

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Dr. Lütfü Kırdar
Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Aile Hekimliği.
Koordinatör Doç. Dr. Ayça Vitrinel

**POSTMENOPOZDAKİ KADINLARDA DÜŞÜK DOZLU
HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ VE RALOKSİFEN'İN KAN
BİYOKİMYASI VE KUPPERMAN İNDEKSİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Tez Danışman Op. Dr.
Yasemin Karageyim Karşıdağ

Dr. Nazike Aydoğdu

İSTANBUL – 2005

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	1
ÖNSÖZ.....	2
KISALTMALAR.....	3
GİRİŞ VE AMAÇ.....	4 - 5
GENEL BİLGİLER.....	6 - 22
MATERYAL - METOD.....	23 - 24
BULGULAR.....	25 - 33
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	34 - 40
KAYNAKLAR.....	41-45

ÖNSÖZ

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki ihtisas sürem içinde, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen değerli hocalarım, en başta Aile Hekimi Koordinatörü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları şefi Doç. Dr. Ayça Vitrinel'e, 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Doç. Dr. Orhan Ünal'a, 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği şefi Doc. Dr. Cem Turan'a, 1.Genel Cerrahi kliniği şefi Op. Dr. Ergin Olcay'a, 2. İç Hastalıkları Klinik şefi Uz. Dr. Birsnel Kavaklı'ya, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri kliniği şefi Uz. Dr. Mecit Çalışkan'a, Tez uzmanım 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği başasistanı Op. Dr. Yasemin Karageyim Karşıdağ'a;

Rotasyon yaptığım kliniklerdeki tüm şef yardımcılara, başasistanlara ve uzmanlarıma; asistanlık sürem acı tatlı günlerini birlikte paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nazike Aydoğdu
İstanbul 2005

KISALTMALAR

1-VLDL : Very Low Density Lipoprotein - çok düşük dansiteli lipoprotein

2-HDL :High Density Lipoprotein - yüksek dansiteli lipoprotein

3-LDL : Low Density Lipoprotein - düşük dansiteli lipoprotein

4-IDL : İntermediate Density Lipoprotein - orta dansiteli lipoprotein

5-FSH : Follikül Stimulating Hormon

6-GnRH : Gonadotropin Releasing Hormon

7-DHEAS : Dehidroepiandrosteron Sülfat

8-DHEA : Dehidroepiandrosteron

9- KKH : Koroner Kalp Hastalığı

10-KVH : Kardiyovasküler Hastalık

11-BMI : Body Mass İndex

12-GH: Growth Hormon

13-TG: Trigliserid

14-TC: Total Cholesterol

15-KI :Kupperman indeksi

16-AKS: Açlık Kan şekeri

17-SERM: Selektif Estrojen Reseptör Modülatörü

GİRİŞ VE AMAÇ

Menopoz Yunanca'da ay (men) ve sonlanma (pause) kelimelerinden türemiş olup, sözlük anlamı son adet' tir. Adet kanamalarının kesin olarak bitmesi anlamına gelmektedir (1-3).

Menopoz; kadın yaşam döngüsünde üreme yeteneğinin sona ermesiyle karakterize bir dönemdir. Ovaryan foliküler fonksiyonun kaybıyla birlikte menstruasyonun kalıcı olarak sona ermesidir. Kadın sağlığını biyolojik, psikolojik ve sosyal yönden etkiler.

Klimakterium ise Yunanca kritik periyod ve merdiven basamağı anlamına gelen "klimakter" kelimesinden türemiştir (4). Klimakterium, kadının doğurganlık devresinden, doğurgan olmadığı döneme geçişi içeren tüm evreye verilen addır. Premenopozal, menopozal ve postmenopozal dönemleri içine alır. Bu sürede ortaya çıkan hormonal ve biyokimyasal farklılaşmalar kadın vücudunda çeşitli semptomlara ve biyokimyasal değişikliklere yol açar.

ABD'de kadınların ortalama menopoz yaşı 51.4 + 3.8 yıldır. Menopoz yaşı; ırk, sosyo-ekonomik durum, gebelik sayısı, oral kontraseptif kullanımı, eğitim, fiziksel özellikler, alkol tüketimi, menarş yaşı veya son gebeliğin tarihinden etkilenmemektedir. Sadece sigara içiminin kesin biçimde folikül tükenmesini hızlandırdığı saptanmıştır (5). Türk toplumunda ise menopoz yaşı 46-48 olarak bildirilmektedir. Türkiye Menopoz Derneği tarafından ülkemiz genelindeki menopoz merkezlerinden elde edilen verilere bakıldığında, Türkiye'deki menopoz yaşınının 46,7 olduğu anlaşılmaktadır. Ülkemizde ortalama kadın yaşam süresi 66-67 yıl olarak hesaplanmıştır. Bu durumda kadınlar yaşamlarının üçte birine yakını postmenopozal dönemde geçirmektedirler

(1-3).

Menopozla birlikte overlerde östrojen hormon yapımının azalmasına bağlı olarak sadece genital organlarda değil, tüm vücutta önemli değişiklikler olmaktadır. Menopozda yaşanan ateş basması, terlemeler, baş ağrıları, uyku ve ruh durum bozuklukları gibi belirtiler kişinin yaşam kalitesini ciddi şekilde bozmaktadır. Tanımı çok karmaşık olmakla birlikte "Sağlık Yaşam Kalitesi" kabaca, bireyin hem fiziksel hem de psikoseksüel fonksiyonları açısından tam bir iyilik halinde olması anlamına gelmektedir. Aynı zamanda kişinin hayattan beklenti ve umutlarının ne oranda gerçekleştiğiyle de yakından ilgilidir. O halde fiziksel sağlığın tam anlamıyla iyi durumda olması da o bireyin yaşam kalitesinin çok iyi olduğu anlamına gelmeyebilir. Menopozun bilinen organik etkileri yanında psiko-sosyal etkilerinin de olduğu aşıkardır.

Menopozda, erken dönemde kadınların %75-80' inde vazomotor semptomlar, genitoüriner atrofi görülürken; geç döneminde yaşamı ciddi şekilde tehdit eden osteoporoz ve atherosklerotik kardiyovasküler sistem hastalıkları da görülmektedir (5). Menopoz semptomlarının giderilmesinde hormon replasman tedavisi kullanılmaktadır.

Son yıllarda tüm dünyada menopoz ve postmenopozal dönemde düşük dozlu HRT ve selektif östrojen reseptör modölatörleri (SERM) kullanılmaya başlanmıştır.

Bu tezin amacı menopozdaki hastalarda kullanılan düşük dozlu HRT(Activelle 1mgE2 / 0,5mg/gün - NETA) ve SERM'lerin (Evista 60mg/gün Raloksifene HCl) kan biyokimyası, lipidler ve Kupperman indeksine etkilerini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

MENOPOZDA FİZYOPATOLOJİK VE ENDOKRİN DEĞİŞİKLİKLER: OVERLER VE MENOPOZ

Menopozu her yönü ile tanımlayabilen tek bir teori yoktur. Gebeliğin 42. gününe kadar farklılaşmamış gonadlarda bulunan 300-1300 kadar primordial germ hücresi; ogonia yada spermatozoa olur. Dişilerde, bunlar mitoz sonrası oogoniayı yapar. Oogonialar çoğalır ve gebeliğin sekizinci haftasında yaklaşık 600.000, gebeliğin 20. haftasında ise yaklaşık 6- 7 milyonu bulur. Tahminlere göre, bunlardan sadece 700.000-2 milyonu primordial folikülleri oluşturur. Yani, değişken fakat sınırlı sayıda primordial folikül bulunmaktadır. Menarş'da overlerde ortalama 380.000 oosit mevcuttur. Belli bir primordial folikülün ovulasyon veya atreziye gitmesini saptayan faktörler bilinmemektedir. Pubertedeki toplam oosit sayısı ve atretik sürecin verimliliği, menopoz yaşını belirler. Doğumda overlerde var olan primordial foliküller, ovulasyon veya foliküler atrezi sonucunda tükenir.

45 yaşına ulaşan kadında, ortalama 5000-20.000 kadar oosit kalır. Zamanla foliküller azaldıkça, overden salgılanan steroid hormonlar da azalır. Primordial foliküllerin sayısının azalması yanında gonadotropinlere olan duyarlılıkları da azalır (6).

Menopoz, kadınlarda iki sürece bağlı gelişir: gonadotropinlere duyarlı oositler overde tükenirken, geride kalan az sayıdaki oositler de gonadotropinlere yanıt vermezler. Yapılan histolojik gözlemlerde, postmenopozal dönemdeki kadınların ovaryumlarında da bazen primordial foliküller bulunmuştur. Bu, fonksiyonel olarak normal olan foliküllerin daha önce tüketildiğini düşündürür. Bunun sonucunda, kadın yaşlandıkça, gonadotropine direnci artmış ve hormonal aktivitesi azalmış foliküllere sahip olur (7-8). Adetin 40 yaşından önce kesilmesi, prematür menopoz yada prematür ovaryan yetmezlik olarak adlandırılır.

ABD'deki kadınların % 0.9' unda prematür menopoz gözlenmektedir. Prematür menopoz menarş sonrası birkaç yıl içinde de görülebilir. Prematür menopozun sebepleri henüz bilinmemektedir (8).

KLİMAKTERİK DÖNEMDEKİ KADINDA REPRODUKTİF ENDOKRİN SİSTEMDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Her menstruel siklusta oositlerin bir kısmı gelişmek üzere stimüle edilir. Dominant olan dışında diğerleri atreziye uğrar. Bu şekilde folikül sayısında azalma olur ve bunlar over stromasında saklanır. 35 yaş üstünde over gerilemeye, atrezik ve dejenere folikül içermeye başlar. Bu oosit ve folikül kaybı en sonunda östrojen ve inhibinde azalma ile sonuçlanır. Hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninde meydana gelen değişiklikler, perimenopoza ait menstruel düzensizliklerden sorumludur. Östrojen seviyesi preovulatuvar düzeyine ulaşamadığından, anovulatuvar sikluslar oluşur (5,9).

Menopozda inhibin azalması, FSH' ın yükselmesine yol açmaktadır. Artmış FSH, hızlı foliküler gelişime neden olmakta ve bunu izleyen siklusun kısalması perimenopozun ilk belirtisi olmaktadır. Foliküllerin sayısının daha da azalması ile östrojen yapımı düşmeye başlar ve ani LH artışı olur. LH indüksiyona uygun olmayan düzeye ulaştığından, ovulasyon durabilir veya daha sık olarak düzensizleşir. Bu hormonal tablo, klinik yönden düzensiz sikluslar ve kısalmış luteal dönemle veya karşılanmamış östrojen uyarısının eşlik ettiği anovulatuvar sikluslar ve endometrial hiperplazi ile beraberdir. Ovulasyon tamamen durduğunda LH yükselmeye başlar ve adetlerin kesilmesi ile menopoz oluşur. Yine de overlerde cevap verecek folikül kaldığından, ilk bir iki yılda klinik bulgu ve semptomların yanında laboratuvar bulgularının da tersine dönebileceği akılda tutulmalıdır. Postmenopozal overler normalde östrojen ve progesteron salgılayan foliküllerden yoksun olmasına karşın, birçok postmenopozal kadın tamamen östrojensiz değildir. Perimenopozda, 40mIU/ml veya üstünde FSH değerlerine sıklıkla rastlanır. 100 mIU/ml'nin üstündeki değerler hemen daima foliküler tükenmeyi gösterir. FSH, puberteden

beri ilk kez LH düzeylerini aşmıştır. LH ve FSH' da ki maksimum artış, menopozdan sonraki ilk 2-3 yıl içinde saptanır. FSH ve LH, kastrasyon düzeyine (40 mIU/ml) çıkar, serum östradiol konsantrasyonu ise 20 pikogram/ml'nin altına düşer (5-12).

Premenopozdaki kadınların dolaşımındaki başlıca östrojen, 17- β östradiol' dür. 17- β östradiol' ün serum konsantrasyonları, over folikülünün ve corpus luteumun olgunlaşması ve involüsyonuna bağlıdır. Premenopozdaki kadınlarda uygulanan ooforektomi, dolaşımdaki östrojen yoğunluklarını, ortalama 120 pikogram/ml'den 18 pikogram/ml'ye düşürür. Buna göre, dolaşımdaki östradiolün %95'i over kökenlidir. Foliküller tükendikçe östradiol konsantrasyonları giderek düşer. Zaman geçtikçe daha az folikül kalır ve östradiol yoğunlukları, premenopozda ooforektomi geçirmiş kadınların östradiol düzeyine yaklaşır (5).

Postmenopozdaki baskın östrojen ise, östron' dur. Östronun biyolojik etkisi, östradiolün etkisinin üçte biri kadardır. Postmenopozdaki over veya adrenal, hemen hemen hiç östron üretmez. Postmenopozda yapılan ooforektomi, dolaşımdaki östron veya östradiol düzeylerinde anlamlı değişime yol açmaz. Östronun çoğu, androstenedionun, ekstrasglandüler aromataz tarafından periferik dönüşümünün ürünüdür. Aromataz karaciğer, yağ dokusu ve bazı hipotalamik nukleuslarda bulunmuştur. Ekstrasglandüler aromatazın aktivitesi, yaşa ve vücut ağırlığına bağlıdır.

Postmenopozdaki kadınlarda östradiolün hepsi, östrondan östradiole dönüşümünün ürünüdür. Postmenopozda, testosteron yapımı sabit kaldığı halde, testosteronun sadece yaklaşık % 0.1' i östradiole dönüşür. Menopozdan sonra, östron miktarı, östradiolün dört katına çıkmaktadır (5).

Klimakteriumda kısmen overden salınan androjenlerin düzeyleri de düşmektedir. Postmenopozdaki kadınlarda, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve dehidroepiandrosteron (DHEA) düzeyleri sırası ile % 20 ve % 40 düşüş göstermektedir. Östrojen takviyesi, DHEAS değerlerinde iki kat artışa yol açmaktadır. Bu nedenle, bu iki androjenin azalma sebebi herhalde östrojen yetmezliğidir. Serum kortizol düzeyleri ise östrojen tedavisinden etkilenmemektedir. İn vitro verilere göre, östrojen, 3 β -hidroksisteroid dehidrogenazın bir nonkompetitif inhibitörüdür. Bu bölgedeki kısmi blok, DHEA ve DHEAS yapımını arttıracaktır (5).

Doğurganlık çağındaki kadında en fazla üretilen androjen olan

androstenedion klimakteriumda azalır. Postmenopozal kadında, androstenedion yapımı 1500 pg/ml' den 800 pg/ml' ye düşer.

Postmenopozdaki over, dolaşımdaki androstenedionun ancak % 20' sini sağlar. Postmenopozda testosteron düzeyleri azalır, fakat bu azalış östrojeninkine eşdeğer değildir. Premenopozda, dolaşımdaki testosteron kaynakları; overler (%25), adrenal bez (%25), ve androstenedionun ekstraglandüler dönüşümü (%50)' dür. Postmenopozdaki overler, premenopozdakinden daha fazla testosteron yapar ve dolaşımdaki yoğunlukların yaklaşık % 50'sini oluşturur (5).

Postmenopozal kadınlarda ovaryan venlerdeki testosteron seviyelerinde büyük artışlar bulunmuştur. Bu artışlar, postmenopozal overin premenopozal overe göre daha fazla testosteron salgıladığı hipotezini desteklemektedir (8).

MENOPOZDA KLİNİK BULGULAR

Reproduktif organlar ve üriner sistem

Menopozun ilk belirtisi menstruel siklustaki değişikliklerdir. En sık görülen menstruel kan akımının hem miktar hem de süresinde tamamen kesilmeye kadar giden, tedrici azalmadır. Over fonksiyonundaki azalma sıklıkla yavaş geliştiği için, menstruasyonun birden kesilmesi oldukça nadirdir. Hastaların küçük bir kısmında daha sık ve fazla miktarda vajinal kanamalar olur, İntermenstruel kanama da olabilir. Bu tip bir kanamanın varlığı, ovulasyon olsun veya olmasın hala devam eden folliküler aktiviteyi gösterir. Ancak atipik endometrial hiperplazi veya endometrium karsinomu gibi organik bir hastalığı da gösterebilir. Bir sene kadar süren amenore menopoz tanısı için yeterli kabul edilmektedir. Bir yıl süren amenoreyi takiben, folliküler aktivite sonucu vajinal kanama oldukça nadir görülür. Yaşlı kadınlarda, uzun süren amenore sonrası uterin kanama şikayeti, daha çok organik bir hastalığı düşündürür. Over fonksiyonu azaldıkça, over hormon salgısındaki azalmayı yansıtabilecek şekilde, mastodini, abdominal şişkinlik, ödem, baş ağrısı ve siklik emosyonel bozukluklar geriler (8).

Postmenopozal kadınlarda, vajina epitelinde farklı derecelerde atrofik değişiklikler oluşur. Vajina zamanla kısalır ve daralır. Vajina cildi incelmış, rugalar düzleşmiştir. Epitel incelidikçe, kapiller yatak yaygın ve yama tarzında parlar. Yüzey kapillerlerinin yırtılması düzensiz olarak dağılmış peteşi ve kahverengine çalan akıntıya sebep olabilir. Vajinal duş veya koitusa bağlı minimal travma, hafif vajinal kanamaya sebep olabilir. Östrojen yetersizliği sonucu, vajina epiteli hücrelerinde yeterli glikojen depolanamaz.

Döderlein basilleri için yeterli gıda ortamı kaybolduğundan bu bakterilerin yerine çeşitli bakterilerden oluşan bir flora oluşur. Vajinanın asit reaksiyonu geriler. Bu nedenlerden dolayı, vajinal atrofi ve lokal bakteriyel yayılım, vajinal akıntı ve kaşıntıyı erken dönemde başlatabilir. Vajinal epitelin ileri derece atrofisi ile kapiller yataklar giderek seyrekleşir; hiperemik görünümün yerini, düz, parlak ve soluk renkli görünüm alır (6-8).

Serviks uterusun rengi de, vajina gibi soluklaşır. Östrojenlerin azalmasına paralel olarak servikal kanalı döşeyen silindirik epitelin yerini yassı epitel alır (6) . Genellikle serviks küçülür ve servikal mukus salgısında azalma olur. Bu durum disparoni şikayetine neden olabilecek vajinal kuruluğu arttırır (8).

Klimakterik kadında, uterusun aşağı inmesi, sistosel ve rektosel insidensi artabilir. Bu durum muhtemelen östrojen kaybı ile birlikte, yaşa bağlı hücre bölünmesi yavaşlaması ve doku esnekliğinin azalması ile de ilişkilidir (5). Östrojen, mesane ve üretra epitelinin devamlılığında önemli bir rol oynar. Belirgin östrojen eksikliği, bu organlarda atrofiye neden olabilir. Bu durum, üriner urgency, inkontinans, piyüri veya disüri olmadan pollaküri ile karakterize atrofik sistite yol açabilir. Meatusun sarkması ve epitelin incilmesi ile üretral tonusun kaybı, dizüri, üretral meatusda hassasiyet ve bazen hematüriye neden olan üretral karüncül oluşumunu kolaylaştırır (8).

Hem endometrium hem de myometriyumun küçülmesiyle birlikte, uterus atrofiye uğrar. Bu küçülme, küçük ve orta boy uterus myomu olan kadınlar için faydalıdır. Myomun boyutlarındaki küçülme ve semptomların kaybolması, sık olarak cerrahi tedavi gerekliliğini ortadan kaldırabilir. Folliküler aktivitenin durmasıyla, endometriumun uyarımı da son bulur. Bu doku yalnız uterus içinde değil, ektopik yerleşimde de inaktif olur. Böylece, endometriozisin semptomatik alanları giderek küçülür ve daha az rahatsızlık verir. Ayrıca tubalar ve overler de küçülür (8).

Vazomotor Semptomlar:

Perimenopoz ve postmenopozdaki kadınların % 75- 80' i ateş basmalarından yakınıdır. Vazomotor semptomların en sık olduğu dönem erken postmenopozal dönemdir (5) .

Ateş basması, yüz, boyun ve göğüste sıcaklık veya yanma hissi ve bunu takiben baş, boyun, göğüs kafesinin üst kısmı ve sırtta daha belirgin olmak üzere tüm vücudu etkileyen terleme atağı ile karakterizedir. Daha az sıklıkla görülen semptomlar, zayıflık, halsizlik, bayılma hissi ve baş dönmesidir (8). Ateş basması sırasında fiziksel rahatsızlık da

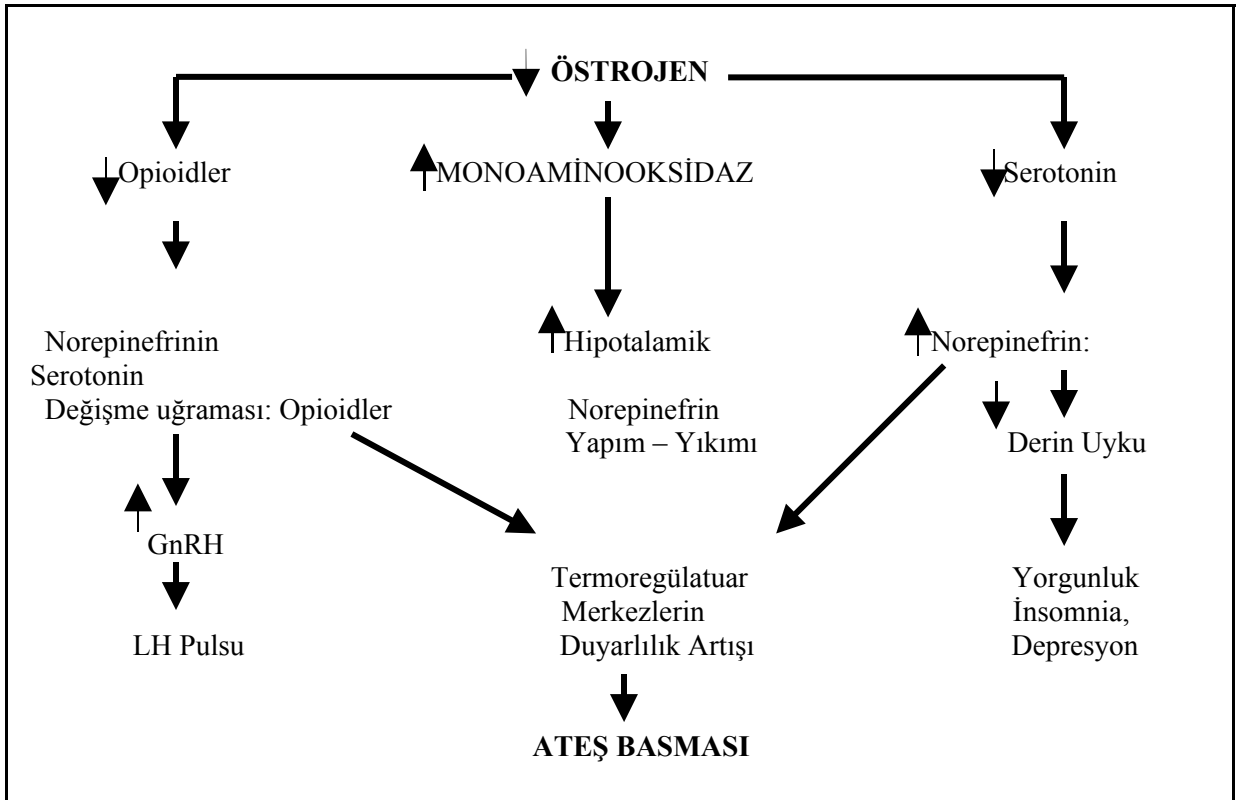
duyulur. Vazodilatasyonu takiben vazokonstriksiyon olur ve ateş basmasını, üşüme hissi takip eder. Aynı olay gece uykuda da olabilir (7).

Sıcak basmalarından sorumlu mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Ancak veriler santral termoregülatuar fonksiyondaki bir bozukluktan oluştuğunu göstermektedir (8). Meldrum ve ark., ateş basmaları esnasında cilt ısısını ölçebilecek bir tekniği standardize etmişler ve ateş basması semptomları arasının, ortalama 54+10 dakika olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, ciltte herhangi bir ısı artışının gerçekleşmesinden önce, sübjektif ısı hissinin belirdiğini ve bu hissin, maksimal periferik ısı kaydında kaybolmuş olduğunu saptamışlardır. Bu nedenle ateş basmasının nedeninin, bir periferik bozukluk olmadığını düşünmüşlerdir. Vazomotor semptomlu hastalarda, bu semptomun bulunmadığı hastalara kıyasla, LH / FSH oranında veya LH / total östrojen oranında bir fark olmadığını saptamışlardır. Ayrıca, ateş basmalarının bildirildiği zamanlarda östron veya östradiol düzeylerinde belirgin bir değişiklik saptamamışlardır. Her ateş basması ile LH piki arasında önemli bir ilişki gözlemlenmiştir. Buna göre, gonad yetmezliği vakalarında ya bizzat LH ya da LH salgısını başlatan faktörler ateş basmalarından sorumlu tutulmuştur (10.).

Hipofizektomi sonrası da ateş basmalarının gözlemlenmesi mekanizmanın doğrudan LH salınımına bağlı olmadığını düşündürmektedir (8).

Termoregülasyonu kontrol eden hipotalamik merkezler, preoptik ve anterior hipotalamik nükleuslarda bulunur. Bu nükleuslardaki dört aktif transmitter, GnRH, norepinefrin, dopamin ve β -endorfin'dir; bunların hepsi gonadotropin salgısını etkilerler. Dopamin ve β -endorfin, gonadotropin salgısına inhibitör etkili olduklarından, bunların muhtemelen ateş basmalarında rolü yoktur. Ateş basmalarının, östrojen takviyesi kesildiğinde ve Kallman sendromlu vakalarda da görülmesinden dolayı GnRH'nın muhtemel faktör olmadığı söylenebilir. Norepinefrinin, gonadotropinleri uyarmasından dolayı, bu olayda rolü olabilir. Ooforektomi geçirmiş sıçanlarda, hipotalamik norepinefrinin yoğunluğu ve aktivite dönüşümü artmaktadır. İnsanda, klonidin (bir α -adrenerjik agonist-antagonist) ateş basmalarını oldukça etkili biçimde tedavi etmektedir. Bu nedenle, gonad yetmezliği, hipotalamik norepinefrini artırmakta, bu ise pulsatil GnRH ve ardından LH'yı yükseltmektedir. Norepinefrindeki artış, termoregülasyonu kontrol eden otonom sinir sisteminde aktivasyona yol açmaktadır

(tablo MMMMMMMMMDCXXXIII)



Tablo I: Östrojen azalışının, klimakterik kadında, ateş basmaları ve psikososyal semptomları oluşturmasının muhtemel şeması.

KLİMAKTERYUMDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR:

Gelişmiş batı ülkelerinde tüm ölümlerin en az yarısı kardiyovasküler hastalıklara ve bunlarında dörtte üçü aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlıdır. ABD'de her yıl 600.000 kişi iskemik kalp hastalığından ölmektedir. Problemin büyüklüğüne rağmen 1978'den beri mortalitede azalma sağlanmıştır. Bu azalma, kolesterol seviyesi ve sigara içme oranındaki düşümlere, yaşam tarzındaki değişikliklere bağlıdır. Ayrıca, bu azalmada, hastane öncesi resusitasyon uygulanması, koroner yoğun bakım üniteleri, trombolitik tedavi, balon anjioplasti ve koroner by-pass cerrahisi gibi revaskülarizasyon girişimleri de etkili olmuştur. Genel olarak erkekler aterosklerotik koroner arter hastalığına, kadınlardan dört kat daha fazla yakalanırlar. 40 yaşından önce erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan sekiz kat daha fazla iken, 40-60 yaş arası dört kat fazla, 70 yaşından sonra ise aynı sıklıktadır (14).

Kardiyovasküler hastalığın risk faktörleri, kronolojik yaş, erken menopoz, kardiyovasküler hastalık anamnezi, kolesterol düzeyinin yükselmesi, hipertansiyon, diabetes mellitus ve sigara kullanımınıdır (5).

Koroner arter hastalığı hemen daima ateroskleroz sonucu gelişir; diğer nadir sebepleri arterit, embolizm, koroner mural kalınlaşma- lümen daralması ve konjenital koroner arter hastalığıdır (14).

Hipertansiyon, koroner kalp hastalığı riskini beş kat arttırır; 45 yaş üzerinde kalp hastalığında hiperlipidemiden daha önemlidir ve kadınlardaki cinsiyet avantajını ortadan kaldırır (7). Yükselmiş kan basıncı, vasküler endotelde hasar oluşturarak lipoproteinlerin damar duvarına geçişini arttırabilir (14).

Diabetiklerde risk artışı, lipoproteinlerin etkisi veya trombosit adhezyonundaki artışa bağlıdır. Serum glikoz seviyesi kontrolünün aterosklerotik lezyonlar ve komplikasyonlarını azalttığı gösterilememiştir. İnsülinin kendisi de bir büyüme faktörü olup düz kas hücre proliferasyonunu uyarır.

Lipoproteinler, plazmada trigliserid ve kolesterol esterlerini taşıyan yüksek molekül ağırlıklı küresel partiküllerdir. Lipoprotein molekülünün dansitesi, proteine

bağlanmış kolesterol ve trigliserid miktarına bağlıdır. Başlıca üç sınıf tanımlanmıştır: VLDL (very low density lipoprotein - çok düşük dansiteli lipoprotein), LDL (low density lipoprotein-düşük dansiteli lipoprotein) ve HDL (high density lipoprotein-yüksek dansiteli lipoprotein). Karaciğer aktif olarak VLDL salgılar. VLDL' nin başlıca içeriği trigliserid olmasına karşın yapısında kolesterol, fosfolipidler ve apolipoprotein B-100, E ve C' de bulunur. Yağ dokusunda bulunan lipoprotein lipaz, VLDL' yi IDL' ye (intermediate density lipoprotein-orta dansiteli lipoprotein) dönüştürür. Sonradan apoprotein C ve E ayrılıp, IDL' yi LDL' ye dönüştürürler. LDL kolesterol, adrenaller ve overlerde steroid yapımında kritik bir role sahiptir. Karaciğerde IDL ve LDL için spesifik reseptörler mevcuttur. Bu reseptörlerin tutabileceğinden fazla miktarlar oluşursa birikir. IDL ve LDL artışı kolesterol birikimine yol açar ve bu durum sonunda ateroskleroza götürür. Açığa çıkan kolesterol, HDL tarafından ortadan kaldırılır. HDL, hem karaciğerde hem de barsakta oluşur. Başlangıçta HDL bir küçük yoğun HDL-3 partikülü olarak salgılanır. Kolesterolü topladıktan sonra HDL-2 partiküllerine dönüşür. Böylece dolaşımdaki fazla kolesterolü toplayarak karaciğere yardımcı olur. Özetle; VLDL-IDL-LDL sistemi, ateroskleroza desteklerken, HDL-3 ve HDL-2 sistemi kolesterolün ortadan kaldırılması ile ateroskleroza engeller (5).

ABD popülasyonunda, düşük HDL düzeyleri diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış kalp hastalığı ile birlikte dir. HDL-kolesterol düzeyinin 35 mg/dl olmasıyla 45 mg/dl olması arasında KKH (Koroner Kalp Hastalığı) riski % 50 artmaktadır. Türkiye'de ortalama HDL-kolesterol düzeyi erkeklerde 37 mg/dl, kadınlarda ise 43 mg/dl'dir. Türklerin, tüm bölgelerdeki değişik diyet tüketimlerine bakılmaksızın, dünya toplumlarında rastlanılan en düşük HDL-kolesterol'a sahip oldukları gözlemlenmiştir. Düzeyler, Avrupa ve Amerikalılarda görülenden 10-15 mg/dl aşağıdadır. Total kolesterol / HDL-kolesterol oranı KKH riskinin oldukça duyarlı bir göstergesidir. Ortalama TK / HDL-kolesterol oranları Türkiye' de erkeklerde 5.5, kadınlarda 4.2'dir; total kolesterol / HDL-kolesterol oranına göre sınıflandırma yapılmıştır (15).

Lipoprotein-a kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili yeni bir bağımsız faktör olarak belirlenmiştir. Lipoprotein-a, LDL' ye benzer, fakat disülfid köprüsü ile lipoprotein-a plazminojene benzer

yapıdadır. Fibrin pıhtısının erimesinde önemli bir plazma proteinidir. Lipoprotein-a seviye artışlarının plazminojenin trombolitik aktivitesini inhibe ettiği ileri sürülmüştür. Lipoprotein-a' nın yapım yeri ise karaciğerdir (13).

Kronik hiperlipidemi, hipertansiyon ve sigara içimi gibi faktörlerle endotel hasarı geliştiğinde, dolaşan monositler ve trombositler intimanın hasarlı segmentine yapışabilir. Monositler, kemotaktik olarak endotel hücreleri arasından göç ederek subendotelyal boşluğa geçerler. Burada makrofajlara dönüşürler ve modifiye LDL partikülleri için reseptörler oluşturmaya başlar. Sonuçta LDL bu hücrelerde sindirilir ve toplanır. Böylece oluşan köpük hücrelerinin bir kısmı düz kas orijinli olsa da esas kısmı lipidlerle dolu makrofajlardır. Bunlar yağ izlerinin (fatty streak) oluşmasını başlatırlar. Yağ izleri, makrofaj ve düz kas orijinli köpük hücreleri olarak bilinen geniş lipit yüklü hücrelerin, hasarlı veya disfonksiyonel endotel hücreleri altına toplanmasıyla oluşur. Bu lezyonlar klinik olarak önemsiz olsalar da birçok araştırmacı bu lezyonların daha kötü fibröz plakların öncüsü olduğuna inanmaktadır. Endotel disfonksiyonunda, lipidler için permeabilite artışı ve makrofajların oksidatif metabolitlerle teması sonucu LDL' nin lokal toplanması kolaylaşır. LDL makrofajların sindirebileceği şekle dönüşür (14).

Menopozda, kadınlarda klinik kardiyovasküler hastalık insidansının hızla yükseldiği bilinmektedir. Östrojen yetmezliğinin bu artışla ilişkili olabileceği, erken cerrahi menopoza giren ve özellikle 35 yaşın altında ooforektomi yapılanlarda görece riskin 7 kat arttığı bildirilmiştir (7).

Yapılan araştırmalar, menopozdan sonra aterojenik özellikte bir lipid ve lipoprotein profiline doğru bir kayma olduğunu göstermektedir. Postmenopozal dönemde yaşın ilerlemesine bağlı etkiyi aşan ölçüde HDL' de azalma ve LDL' de artma olduğu ortaya konulmuştur. Yine bir başka faktör olarak bilinen santral obezite kadınlarda koroner kalp hastalığı için bir risk faktörüdür ve nispi bir androjenik durum, hipertansiyon, lipid ve karbonhidrat metabolizması bozuklukları ile beraberdir. Kadınlarda santral yağ dağılımının, total kolesterol, trigliseridler ve LDL artışı ile pozitif; HDL ile negatif olarak bağlantısı bulunmuştur (16).

SELEKTİF ESTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ

Bir steroid hormon olan östrojenin, vücutta pek çok sistem üzerinde etki gösterdiğini bilmekteyiz. Hızla ilerleyen teknoloji sayesinde, östrojen reseptörlerinin belirlenmesi ile birlikte, bu hormonun etki mekanizması hakkındaki bilgilerimiz genişlemiş, fizyolojik ve patolojik şartlarda östrojenin rolü daha belirgin olarak ortaya çıkmıştır. Vücutta uterus, vagina, tuba, overler, plasenta, meme, beyin, yağ dokusu, karaciğer, böbrek, akciğer ve kemikler üzerinde östrojen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Östrojen miktarının normalden az ve çok olması halinde, tüm bu sistemlerde osteoporozdan, endometrium ve meme kanserine dek çeşitli değişiklikler meydana gelmektedir. Günümüzde östrojen etkisini modifiye edebilen ve bu tip patolojik durumlarda kullanılabilecek ajanlar mevcuttur. Antiöstrojenler dediğimizde ilk akla gelen meme kanseri hastalarında

kullanıldığını bildiğimiz tamoksifendir. Bu ajanlar meme kanseri tedavisinde kullanılırken şüphesiz farklı sistemlerde de etki göstermekte, bu nedenle bazı faydalı ve zararlı etkilere de sebep olmaktadır. Antiöstrojenler, özellikle parsiyel agonistik etkilerine dayanarak vücutta östrojenin etkilerini ortadan kaldıran bileşiklerdir. SERM' ler şu şekilde sınıflanmaktadır:

SERM Sınıflandırılması

- Trifeniletillen Türevleri
- Benzotiyofen Türevleri
- Saf Steroidal Anti Östrojenler

- Raloksifen
 - ICI 164,384
 - ICI 182,780
 - EM – 800
-
- Droloksifen
 - TAT – 59
 - İdoksifen
 - Tamoksifen
 - Toremifen

Raloksifen (Evista 60mg/gün, Lilly, Türkiye), selektif östrojen reseptör modülatörleri ailesinin benzotiyofen grubuna dahil olan bir tamoksifen analogudur. Raloksifen de tamoksifen gibi belirgin doku spesifik etki özelliği taşımaktadır (8).

Lipit metabolizması ve iskelet sistemi üzerinde östrojen benzeri, meme ve endometriyum üzerinde ise östrojen karşıtı etkiler sergilemektedir. Temelde raloksifen biyolojik etkisi spesifik östrojen reseptörlerine bağlanması aracılığı ile gerçekleşmektedir. Raloksifen östrojen reseptörlerine östrodiyolden 1,5-2,9 kat daha yüksek affinite ile bağlanmaktadır. Bu bağlanma neticesinde, farklı dokulardaki östrojene bağlı genlerde, farklı ekspresyon mekanizmaları harekete geçmektedir. Östrojen reseptörleri gen ekspresyonunu ligand, doku veya gen spesifik olmak üzere farklı şekillerde yönlendirilebilir (17). Günümüzde α ve β olarak adlandırılan iki ayrı östrojen reseptörü olduğu bilinmektedir ve östrojenlerin veya SERM' in dokularda farklı reseptörü etkileyerek etki gösterdikleri düşünülmektedir (18). Yine etki mekanizmasında östrojen reseptörlerinden bağımsız faktörlerin de rol oynadığı, örneğin raloksifenin TGF- β 3 faktörünü kodlayan geni uyardığı ve diğer bazı sitokinlerin de yardımıyla osteoblastik aktiviteyi arttırdığı, osteoklastik aktiviteyi ise inhibe ettiği bilinmektedir (14).

Raloksifen bileşiğinde antiöstrojenik etkiden sorumlu esas bölge alkil – amino – etoksik yan zinciridir. Bu zincirde yer alan nitrojen spesifik olarak östrojen reseptörlerindeki aspartat ile etkileşime girmekte ve antiöstrojenik etkinin sergilenmesini başlatmaktadır (15).

Oral yol ile verilen raloksifenin yaklaşık % 60 kadarı emilmekte, kalan kısmı hızlı bir presistemik glukoronidasyona uğramaktadır. Raloksifenin biyoyararlanımı % 2 civarında kalmaktadır (16). Raloksifen yüksek oranda proteinlere (albumin) bağlanmakta seks steroidlerine ise bağlanmamaktadır. İn vitro şartlarda Raloksifen; Warfarin, Fenitoin veya Tamoksifenin plazma proteinlerine bağlanması ile etkileşime girmektedir (16).

Raloksifen büyük oranda bir ilk geçiş metabolizasyonuna tabi tutulmakta ve çok sayıda glükoronit metabolitler ortaya çıkmaktadır (19). İlaç ile metabolitleri arasındaki dönüşüm ve entero-hepatik sirkülasyon sebebiyle Raloksifenin plazma yarı ömrü 11 ile 27 saat arasında değişmektedir (20). Raloksifen ve metabolitleri feçesle ve % 6 kadarı da idrarla atılmaktadır (16).

RALOKSİFENE BAĞLI YAN ETKİLER

Klinik deneyimlerde dikkati çeken iki önemli yan etki ateş basması ve bacak adalelerinde kramplardır.

Ateş basması sıklıkla tedavinin ilk 6 ayında gözlenmektedir. FDA onayı 60 mg/gün dozu için geçerlidir. 60 mg/gün dozda raloksifen kullananlar ve plasebo alanlar arasında, ateş basması nedeni ile tedaviye son verilme oranları açısından fark bulunmamıştır (21). Delmas ve arkadaşlarının çalışmasında da; raloksifen grubunda ateş basması, memelerde hassasiyet ve vajinal kanama şikayetlerinde plasebo grubuna göre anlamlı farklılık bildirilmemektedir (22).

Raloksifenin önemli yan etkisi venöz tromboemboli (Derin Ven Trombozu, Pulmoner Emboli veya Renal Ven Trombozu) riskinin artışıdır. Vasküler tromboemboli insidansı raloksifen grubunda 3,7/1000, plasebo grubunda ise 1,4/1000 olarak saptanmıştır (16). Tromboemboli riskinin tedavi başlangıcındaki ilk 4 aylık süre içerisinde daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir.

Sonuç olarak raloksifenin kemik minarel dansitesini arttırdığı, serum total kolesterol ile LDL düzeylerini düşürdüğü ve endometriyumda prolirelatif etkilere yol açmadığı gösterilmiştir.

Raloksifen özellikle hiperlipidemisi olan veya meme kanseri riski taşıyan kadınlarda düşük dozlu HRT' ye alternatif olarak ilk tercih olabilir (22).

Raloksifen östrojenin terapötik etkilerini endometriyum üzerinde uyarıcı etki yapmaksızın göstermektedir. Raloksifen oofektomize hastalarda endometriyum stimülasyonu yapmaksızın kemik ve serum lipitleri üzerinde olumlu etkiler göstermektedir (23). Raloksifen uterus ve memedeki östrojen reseptörleri üzerinde östrojenle karşılaştırılabilir bir etki göstermekte ve östrojenin uterotropik etkisini bloke etmektedir (24).

DÜŞÜK DOZLU HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ

Son yıllarda 17- β östradiol (1mg) + noretisteron asetat (0.5mg) (Activelle, Novo-Nordisk, Türkiye) düşük dozlu kesintisiz kombine hormon replasman tedavisi için kullanılmaktadır. Activelle histerektomi yapılmamış kadınlarda postmenopozal birinci yıldan sonra kullanılmalıdır.

17- β östradiol, fizyolojik eksigi yerine koyar; doğal insan östrojeni olduğu için karaciğer fonksiyonlarını etkilemez. Karbonhidrat metabolizması ve pıhtılaşma faktörleri üzerine nötr etkilidir. Üç aylık 1 mg 17 β -östradiol dozu sonrası kararlı E2 plazma seviyeleri yaklaşık 60 pg /ml düzeyindedir. Bu, postmenopozal kadınlarda semptomları gidermek için optimal bir dozdur. Activelle içerisindeki 17 β -östradiol, hızlı emilimin sağlanabilmesi için mikronize haldedir. Activelle' in oral olarak alımını takiben mikronize 17 β -östradiol gastrointestinal sistemden hızla emilir. 17 β -östradiol karaciğer ve diğer enterik organlarda ilk-geçiş etkisine uğrar. Tek doz Activelle uygulanmasının ardından 17 β -östradiol, östron ve östron sülfat'ın plazma seviyeleri hızla yükselir. 17 β -östradiol maksimum plazma seviyelerine 5 ila 8 saat içinde ulaşır ve yarı ömrü yaklaşık 12 ila 14 saattir (25).

Noretisteron asetat, potansi yüksek, düşük dozda verildiğinde endometriumu etkin olarak koruyan iyi dökümante edilmiş güçlü bir gestagendir. Bu nedenle 10 gün kullanılması yeterlidir. NETA, tek başına kullanıldığında bile kemik yapım parametrelerini artırmaktadır. 17- β östradiol ile kombine edildiğinde additif bir etki göstermektedir. Yapılan çalışmalarda NETA' nın karbonhidrat metabolizması üzerine nötr etkisi olduğu ve insülin direncini artırmadığı kanıtlanmıştır. NETA, mood ve libidoyu da artırır. C 19- nortestosteron türevi olan noretindron asetat, endometriumda diğer progesteron türevlerine kıyasla belirgin atrofik değişimlere yol açan güçlü bir progestasyonel ajandır (25).

Kesintisiz kombine HRT rejimleri, günlük, birlikte ve kesintisiz östrojen ve progesteron uygulaması ile karakterizedirler ve siklik tedavi ile ilişkili aylık kanamaları istemeyen postmenopozal kadınlar için bir tercihtir. Kesintisiz kombine rejimler aylık çekilme kanamalarına neden olmamalarına rağmen, tedavi sırasında beklenmeyen kanama epizodları görülebilir. Bu kanama epizodları, tedavinin ilk aylarında daha sık görülür ve zamanla azalma eğilimindedir ve çoğu kadında kanama durur. Kesintisiz kombine tedavinin ilk yılında oluşan kanamaların, endometriyum anomalilerinin varlığı ve gelişiminden ziyade, endometriyumun tedaviye adaptasyonunu yansıttığına ilişkin kanıtlar vardır (7). Önceki çalışmalar oral kesintisiz-kombine HRT ile ilişkili kanamaların hem östrojen, hem de progestogen bileşimlerinin dozuna bağlı olduğunu göstermiştir (10,11).

MATERYAL - METOD

Çalışmamıza Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Menopoz Polikliniği' ne 01.04.04 – 01.07.04 tarihleri arasında başvuran postmenopozdaki 90 hasta alındı..

Geçirilmiş veya mevcut serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalığı, safra kesesi hastalığı, bilinen veya şüpheli östrojen bağımlı tümörü olanlar, kontrolsüz DM, daha önce hormon replasman tedavisi kullanma öyküsü, anormal pap smear sonucu, anormal karaciğer fonksiyon test sonuçları, tromboembolik hastalıklar, kronik böbrek veya karaciğer hastalıkları olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya katılan hastalardan belirgin vazomotor semptomları olup hormon kullanmak isteyenler Activelle grubunu, osteopenisi olup hormon replasmanı almak istemeyenler ve vazomotor semptomları şiddetli olmayanlar Evista grubunu oluşturmuştur. Tüm sonuçları normal olup, semptomu olmayan ve ilaç kullanmayan gruptan da rastlantısal olarak kontrol grubu oluşturulmuştur.

Grup 1' deki hastalara Activelle, Grup 2' deki hastalara Evista, Grup 3' teki kontrol hastalarına Cal-D-Vita (Roche 600mg elementar kalsiyum ve 400 İU D3) günlük verildi.

Bütün vakaların fizik muayene, jinekolojik muayene, boy-kilo ölçümü, yaş, menopoza giriş yaşları ve menopoz tipi, menopoz süreleri, sigara alışkanlıkları, ilaç kullanımı, spor ve egzersiz öyküsü alınıp takiplerine başlandı. Ayrıca tüm dünyada standart olarak kullanılan vazomotor semptomların subjektif değerlendirilmesini sağlayan 11 soruluk Kupperman indeksi dolduruldu.(Tablo MMMMMMMMMDCXXXIII)

BELİRTİLER		YOK(O)	HAFİF(1)	ORTA(2)	ŞİDDETLİ(3)
ATEŞ BASMASI	X				

PARESTEZİ	X				
INSOMNIA	X				
SINIRLILIK	X				
DEPRESYON	X				
VERTIGO	X				
YORGUNLUK	X				
ATRALJİ/MİYALJİ	X				
BAŞ AĞRISI	X				
ÇARPINTI	X				
KARINCALANMA	X				
TOPLAM					

Tablo II : Kupperman İndeksi

Hastalara daha önce anlatılan kriterlere göre Activelle, Evista ve Cal-D-Vita başlandı ve hastalar 3 ay sonra kontrole çağrıldı.

Tüm hastaların Açlık Kan Şekeri, SGOT, SGPT, LDL, HDL, Total Kolesterol, E2, FSH, LH, TSH, FT3, FT4, HBA1C değerleri başlangıçta ve 3 ay sonraki kontrolde tekrar bakıldı.

Bu çalışmada istatistiksel analizler Graph Pad Prisma V.3 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Grupların tedavi öncesi ve sonrası farkları karşılaştırılmasında dağımlar göz önüne alınarak Kruskal Wallis testi alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p \leq 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Activelle, Evista ve kontrol grubu arasında yaş, menopoz yaşı, menopoz süresi ve BMI açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo MMMMMMMMMDCXXXIII, Şekil 1).

Tablo III: Hastaların yaş, menopoz yaşı, BMI ortalamaları ve standart sapmaları

	Activelle Grubu	Evista Grubu	Kontrol Grubu	F	p	BMI: Body Mass Index
	Ort±SS (n:30)	Ort±SS (n:30)	Ort±SS (n:30)			Grup1:
Yaş	49,17±4,04	50,37±3,75	50,23±4,22	0,80	0,449	Activelle
Menopoz Yaşı	46,1±5,33	47,27±3,32	47,77±3,87	1,21	0,303	Grup2: Evista
Menopoz Süresi	2,8±2,47	4,43±3,58	3,1±3,17	2,35	0,101	Grup3:
BMI	29,31±3,69	27,25±3,57	28,57±4,26	2,20	0,117	

Kontrol Grubu – Cal-D-Vita

Endometrial line, Activelle grubunda 3 ay sonunda başlangıca göre anlamlı olarak azaldı (p=0,023). Endometrial line, kontrol grubunda 3 ay sonra anlamlı düzeyde arttı (p=0,005).

Kupperman İndeksinde (KI), Activelle, Evista ve kontrol grubunda 3 ay sonrasında grup içi düşme istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,0001) (Şekil 2). Tedavi başlangıcında KI Evista grubunda Activelle grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=0,002). Üç ay sonunda Evista grubunda, Activelle ve kontrol grubuna göre KI daha düşük çıktı (p=0,0001) (Tablo MMMMMMMMMDCXXXIIIIV).

Tablo IV: Gruplarda tedavi öncesi ve sonrası Endometriyal line ve Kupperman İndeksi değerleri ve karşılaştırmaları.

		Activelle Grubu	Evista Grubu	Kontrol Grubu	p
		Ort±SS (n:30)	Ort±SS (n:30)	Ort±SS (n:30)	
Endometrial Line	Başlangıç	2,67±1,18	2,34±0,6	2,54±0,87	0,482
	3 Ay	2,31±0,55	2,38±0,48	2,79±1,07	0,054
	p	0,023	0,603	0,005	
Kupperman İndeks	Başlangıç	20,2±8,39	12,87±6,78	17,03±7,97	0,002
	3 Ay	10,63±7,57	3,97±5,18	14,1±8,39	0,0001
	p	0,0001	0,0001	0,0001	

	KPI	KPI
Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	KPI (B)	(3Ay)
Activelle Grubu / Evista Grubu	P < 0.01	P < 0.05
Activelle Grubu / Kontrol Grubu	P > 0.05	P > 0.05
Evista Grubu / Kontrol Grubu	P > 0.05	P < 0.001

Kandaki hormon düzeyleri incelendiğinde (Tablo V); 3 ay sonraki Activelle ve Evista grubu sonuçlarında **E2** kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,0001). 3 ay sonraki kontrol grubunda E2 istatistiksel olarak anlamlı azaldı (Şekil 3).

LH, başlangıçta Activelle grubunda anlamlı olarak Evista grubundan yüksek çıkmıştır. Evista grubunda ise anlamlı olarak kontrol grubundan az saptandı.

FSH, başlangıçta Evista grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p=0,05), 3 ay sonra da bu fark devam etmekte (p=0,001) idi. Kontrol grubunda ise 3 ay sonra anlamlı düşüş mevcuttu (p=0,004).

FT3, 3 ay sonunda Activelle grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştı (p=0,05).

Tablo V: Kandaki hormon değerleri ve karşılaştırması

		Activelle Grubu	Evista Grubu	Kontrol Grubu	p
		Ort±SS (n:30)	Ort±SS (n:30)	Ort±SS (n:30)	
E2	Başlangıç	19,34±11,84	25,4±15,33	19,3±7,45	0,082
	3 Ay	44,21±30,11	50,97±22,42	17,53±7,18	0,0001
	p	0,0001	0,0001	0,009	
LH	Başlangıç	30,14±10,38	22,77±9,31	31,63±13,01	0,005
	3 Ay	26,94±11,56	23,93±8,09	29,53±10,26	0,104
	p	0,145	0,507	0,163	
FSH	Başlangıç	65,22±25,58	57,72±15,09	72,93±25,37	0,037
	3 Ay	58,94±23,86	47,67±10,99	67,37±22,66	0,001
	p	0,105	0,0001	0,004	
TSH	Başlangıç	2,85±6,53	2,32±1,93	1,28±0,54	0,301
	3 Ay	2,31±4	2,17±1,91	1,5±0,7	0,431
	p	0,291	0,579	0,089	
FT3	Başlangıç	5,14±2,32	5,36±1,84	4,9±1,4	0,642
	3 Ay	5,55±1,18	5,1±0,74	4,69±1,39	0,017
	p	0,329	0,452	0,456	
FT4	Başlangıç	15,87±2,16	16,03±2,2	16,25±3,35	0,85
	3 Ay	16,02±1,88	16,39±2,31	16,24±1,34	0,752
	p	0,748	0,381	0,981	

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	E2 (3Ay)	LH (B)	FSH(B)	FSH(3Ay)	FT3(3Ay)
Activelle Grubu / Evista Grubu	P > 0.05	<0,05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Activelle Grubu / Kontrol Grubu	P < 0.001	>0,05	P > 0.05	P > 0.05	P < 0.05
Evista Grubu / Kontrol Grubu	P < 0.001	<0,01	P < 0.05	P < 0.001	P > 0.05

Kan biyokimyası değerlendirildiğinde (Tablo VI); Açlık kan şekeri, Evista grubunda 3 ay sonunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p=0,001) (Şekil 5).

HbA1C, Evista grubunda 3 ay sonunda istatistiksel olarak anlamlı düşük çıktı. SGOT; 3 ay sonrasında kontrol grubu Evista ve Activelle gruplarına göre anlamlı olarak yüksek değerlere sahip çıkmıştır.

SGPT'de hem Activelle hem de Evista grubunda grup içinde anlamlı düşüş mevcuttu. Üç ay sonunda kontrol grubunda hem Activelle hem de Evista grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıktı.

HDL, başlangıçta kontrol grubunda Evista' dan anlamlı olarak düşük çıkmış ve bu fark 3 ay sonunda sebat etmiştir. Üç ay sonra Evista grubunda grup içinde anlamlı olarak düşmüştür ($p=0,006$) (Şekil 4).

Kolesterol, 3 ay sonunda kontrol grubunda Evista' ya göre azalmış ($p=0,001$) ve

3 ay sonunda hem Activelle' de hem de Evista' da grup içinde anlamlı olarak düşmüştür.

LDL, hem Activelle hem de Evista grubunda anlamlı olarak düşmüştür.

Trigliserid ise Evista' da grup içinde anlamlı olarak düşmüştür ($p=0,047$).

Tablo VI: Kan biyokimyası sonuçları ve karşılaştırması

		Activelle	Evista Grubu	Kontrol Grubu	p
		Ort±SS (n:30)	Ort±SS (n:30)	Ort±SS (n:30)	
Açlık Kan Şekeri	Başlangıç	101,23±24,66	106,5±15,63	104,37±28,33	0,684
	3 Ay	98,97±12,98	98,3±13,32	101,07±21,03	0,789
	p	0,571	0,001	0,196	
HbA1C	Başlangıç	5,52±0,48	5,52±0,44	5,35±0,55	0,068
	3 Ay	5,42±0,32	5,38±0,38	5,37±0,52	0,899
	p	0,088	0,039	0,081	
SGOT	Başlangıç	22,2±5,26	23,07±5,94	22,07±6,99	0,789
	3 Ay	17,07±3,76	20,03±5	24,4±5,82	0,0001
	p	0,0001	0,006	0,154	
SGPT	Başlangıç	21,73±11,14	19,63±5,35	21,73±10,57	0,608
	3 Ay	15,83±5,19	17,33±4,74	23,9±7,96	0,0001
	p	0,004	0,044	0,249	
HDL	Başlangıç	57,53±20,7	66,73±18,93	55,27±12,7	0,035
	3 Ay	57,57±16,94	59,33±15,86	48,73±11,2	0,016
	p	0,988	0,006	0,0001	
LDL	Başlangıç	133,63±57,24	138,07±40,66	114±47,87	0,136
	3 Ay	111,4±34,76	121,23±48,72	106,73±42,99	0,407
	p	0,032	0,01	0,183	
Kolesterol	Başlangıç	214,5±42,25	240,23±42,51	204,47±41,55	0,004
	3 Ay	184,47±49,52	209,4±34,63	196,83±34,67	0,061
	p	0,0001	0,0001	0,084	
Trigliserid	Başlangıç	125,83±72,41	144,97±73,85	128,63±70,98	0,545
	3 Ay	109,67±50,09	122,63±48,36	127,5±58,49	0,4
	p	0,146	0,047	0,802	

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	SGOT(3Ay)	SGPT(3Ay)	HDL (B)	HDL(3Ay)	Kol(B)
Activelle Grubu / Evista Grubu	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Activelle Grubu / Kontrol Grubu	P < 0.001	P < 0.001	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Evista Grubu / Kontrol Grubu	P < 0.05	P < 0.001	P < 0.05	P < 0.05	P < 0.01

Sistemik hastalık varlığı kontrol grubunda (%33,3) anlamlı olarak yüksekti. Egzersiz ve sigara kullanımı açısından gruplar arasında fark saptamadık.

Tedavi öncesi ve sonrası değişim farkları hesaplandığında (Tablo VII); Endometrial Line ölçümü Activelle grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış bulunmuştur (p= 0,0001).

Kupperman İndeksinde tedavi sonrası azalma hem Activelle hem de Evista grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur (p=0,0001).

E₂' nin tedavi sonrası artışı Activelle ve Evista gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı çıkmıştır (p=0,0001).

TSH' nin tedavi sonrası Evista grubunda azalması kontrol grubundaki artışa göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,029).

AKŞ' nin Evista grubunda tedavi sonrası düşmesi kontrol grubuna göre daha anlamlı idi (p=0,037).

HbA1C deki tedavi ile hem Evista hem de Activelle grubundaki düşüş kontrol grubuna göre anlamlı idi (p=0,002).

ALT' deki Activelle ile tedavideki düşüş ve AST'deki hem Activelle hem de Evista ile düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

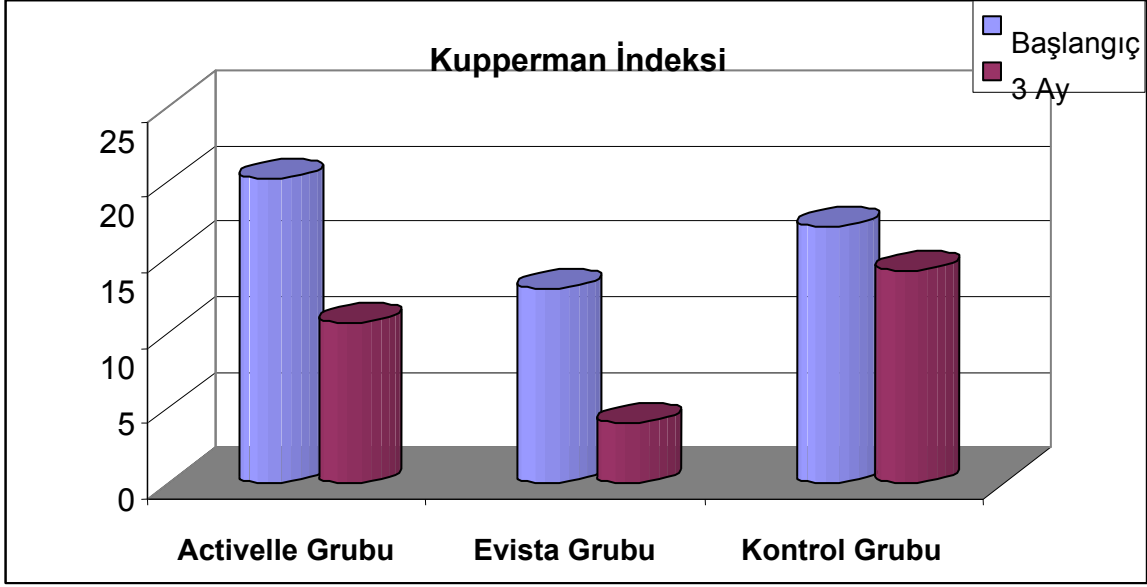
Kolesteroldeki hem Activelle hem de Evista grubundaki tedavi sonrası düşüşler, kontrol grubuna göre anlamlı bulundu. Activelle grubunda tedavi sonrası HDL' nin artışı ve LDL' nin azalışı saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Tablo VII: Gruplardaki bulguların değişim farkına göre karşılaştırılması

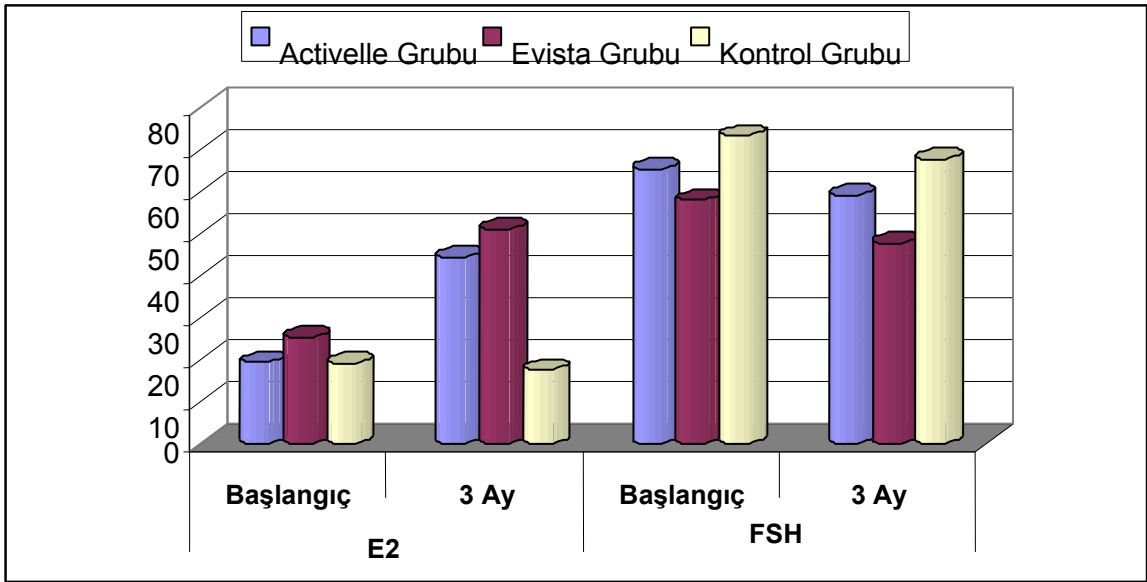
Değişim Farkı	Activelle Grubu	Evista Grubu	Kontrol Grubu	KW	p
	Ort±SS (n:30)	Ort±SS (n:30)	Ort±SS (n:30)		
Endometrial Line	0,363±0,831	-0,033±0,289	-0,244±0,373	17,24	0,0001
Kupperman İndeks	9,567±6,678	8,9±4,326	2,933±3,787	29,92	0,0001
E2	-24,878 ±26,468	-25,567 ±17,071	1,767±3,471	47,67	0,0001
LH	3,2±11,712	-1,167±9,509	2,1±8,027	3,53	0,171
FSH	6,277±20,518	10,057±8,93	5,567±9,836	3,57	0,168
TSH	0,535±2,724	0,152±1,482	-0,211±0,657	7,05	0,029
FT3	-0,408±2,251	0,265±1,9	0,216±1,564	4,64	0,098
FT4	-0,157±2,651	-0,36±2,219	0,015±3,364	0,18	0,915
Açlık Kan Şekeri	2,267±21,664	8,2±11,636	3,3±13,671	6,58	0,037
HbA1C	0,133±0,414	0,133±0,336	-0,119±0,267	12,21	0,002
SGOT	5,133±5,348	3,033±5,611	-2,333±8,727	24,24	0,0001
SGPT	5,9±10,403	2,3±5,972	-2,167±10,079	12,38	0,002
HDL	-0,033±11,883	7,4±13,68	6,533±8,807	5,91	0,052
LDL	22,233±54,164	16,833±33,231	7,267±29,164	5,71	0,058
Kolesterol	30,033±36,963	30,833±42,373	7,633±23,335	14,52	0,007
Trigliserid	16,167±59,223	22,333±58,841	1,133±24,544	2,51	0,285

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	End.L	KPI	E2	TSH
Activelle Grubu / Evista Grubu	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Activelle Grubu / Kontrol Grubu	0.001	0.001	0.001	P > 0.05
Evista Grubu / Kontrol Grubu	P > 0.05	0.001	0.001	P < 0.05

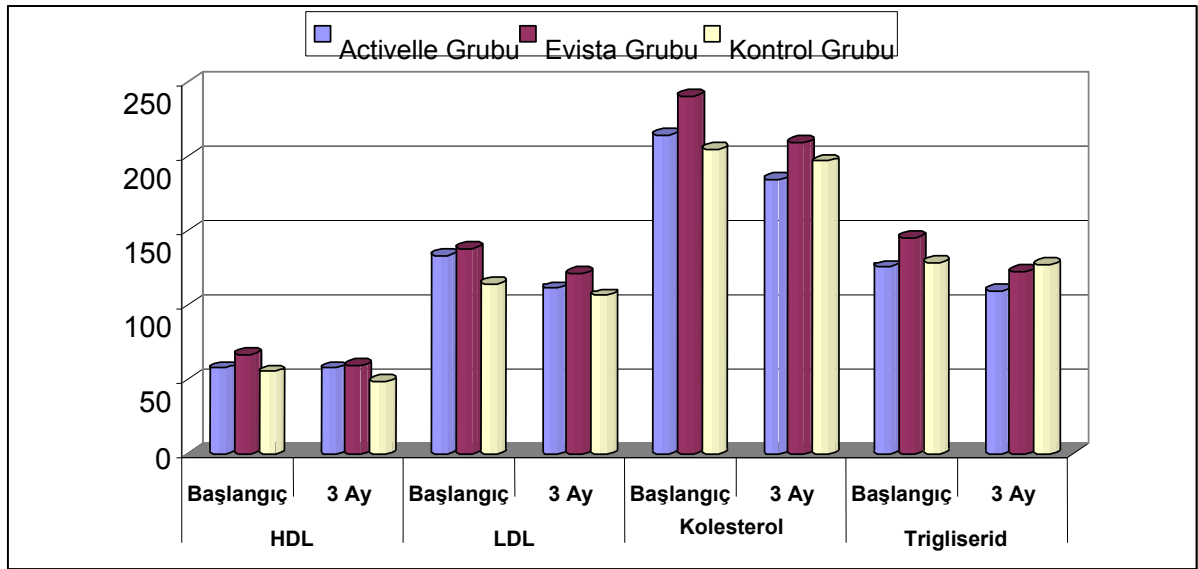
Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	AKŞ	HbA1C
Activelle Grubu / Evista Grubu	P > 0.05	P > 0.05
Activelle Grubu / Kontrol Grubu	P > 0.05	P < 0.05
Evista Grubu / Kontrol Grubu	P < 0.05	P < 0.01



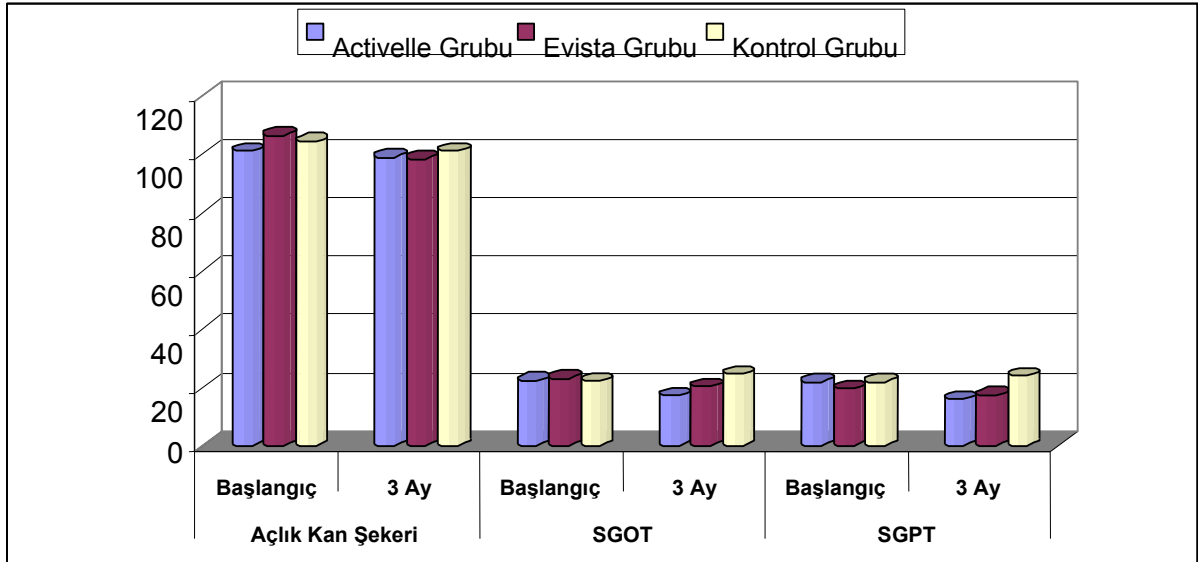
Şekil 2 : Kupperman İndeksinin üç gruptaki değişimi



Şekil 3: hormonların üç gruptaki değişimleri



Şekil 4: Lipid değerlerinin üç gruptaki değişimi



Şekil 5 Kan biyokimyasındaki değişimler

TARTIŞMA

Draper ve ark., çalışmasında raloksifen ve konjuge estrogen tedavisi alan gruplarında 8 hafta sonunda yapılan endometriyal biyopsi incelemelerinde, raloksifen grubunda değişiklik saptanmazken, östrojen grubunda belirgin endometriyal proliferasyon bulguları saptamışlardır (21).

Delmas ve ark. 24 ay süreyle raloksifen kullanan hastalardan yapılan örneklemeler sonucunda, endometriyumda proliferatif özellikler saptanmadığı bildirmişlerdir (22).

Boss ve ark. 45-60 yaşları arasında 251 sağlıklı postmenopozal kadına plasebo, raloksifen günde 200mg ve 600mg veya konjüge östrojen (premarin 0,625mg/gün) vermiştir (23).

Goldstein ve ark. çalışmasında 415 postmenopozal kadına randomize olarak günde 60 ve 150 mg raloksifen, sürekli 0,625 mg/ gün konjuge östrojen veya plasebo vermişlerdir. Endometriyum hiperplazisi 1mg E2 monoterapisi ile tedavi edilen hastaların %14,6'sında oluşurken kesintisiz kombine grupların hepsinde %1'in altına düşmüştür. E2-noretindron asetat 0,1mg kombinasyonu alan hastalar arasında insidans %8; 0,25mg ve 0,5mg alan hastalar arasında %0,4 bulunmuştur. Kesintisiz kombine tedavi yeterli endometriyal koruma sağlar. Ancak her tedavi rejiminde farklı kanama profilleri mevcuttur. E2 + noretindron asetat 0,5mg ile kombinasyonunda kanama insidansı en düşüktür (24). Biz de çalışmamızda Activelle (1mg E₂ + 0,5 mg NETA) grubunda endometrial kalınlıkta anlamlı derecede azalma saptadık.

Kurman ve arkadaşlarının çalışmasında, 45 yaş ve üzerindeki 1176 sağlıklı postmenopozal

kadına monoterapi olarak 1mg E₂ ya da 1mg E₂'ye ilave olarak sırasıyla 0,1mg, 0,25mg ve 0,5mg noretindron asetat içeren kesintisiz kombine hormon replasman tedavisi başlanmış; sonuç olarak kesintisiz kombine E₂-noretindron asetat rejimleri 12 aylık endometrium hiperplazisi insidansını 1mg E₂ monoterapisine kıyasla anlamlı olarak azaltmıştır (p<0,001) (27).

Noyes ve ark. hormon tedavisine başlangıçta ve 8 hafta sonrasında endometriyal biyopsi uygulamışlardır. Biyopsi sonuçları postmenopozal endometriyumda östrojene bağlı oluşan proliferasyon kriterleri ile geliştirilen bir skorumla sistemi ile yorumlanmıştır (28). Günde 200mg ve 600mg raloksifen ile tedavinin endometriyumu stimule etmediği saptanmıştır. Raloksifen kullananlar plasebo grubuyla karşılaştırıldığında da glanduler ve stromal skorlarda artış gözlenmemiştir (28). Hatta raloksifen kullanan kadınlarda östrojenin etki derecesi plasebo grubundan daha düşük bulunmuştur. Buna karşın, östrojen tedavisi endometriyal doku üzerinde yüksek proliferatif etki göstermiş, glanduler ve stromal morfolojik skorlarda östrojen ile dikkat çekici bir artış görülmüştür.

Raloksifen grubundan farklı olarak sürekli estrojen kullanan grubun endometriyal kalınlık ölçümlerinde bazal ölçümlere göre artış saptanmıştır.

Hüster ve ark., 969 postmenopozal kadını 6 ay aralıklarla yapılan transvajinal ultrasonografi ile değerlendirmiş ve 30-150 mg / gün raloksifen kullanan grupla plasebo grubu arasında endometriyal kalınlık açısından fark saptamamıştır (29).

Boss ve ark. 128 postmenopozal kadın ile gerçekleştirdikleri randomize çift kör çalışmada 200-600 mg/günde raloksifen kullanan kadınlarda 8 hafta sonrasında endometriyal biyopside patolojik bulgu saptamamıştır. Buna karşın 0,625 mg/gün konjüge östrojen kullanan kadınların %77'sinde ve plasebo kullananların %15'inde belirgin östrojenik proliferasyon bulguları saptanmıştır (23). Bizim Evista grubumuzda da tedavi sonrasında endometriyal kalınlık ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim ve kontrol grubu ile kıyaslanmasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Loh ve ark. düşük doz estradiol (E₂) ve noretisteron acetate(NETA) kombinasyonunun lipid profili, kanama profili ve menopoz semptomları üzerindeki etkileri değerlendirmek amacıyla 96 sağlıklı postmenopozal kadına, 6 ay boyunca 1mg E₂ / 0,5 NETA ve 2mg E₂ / 1mg NETA rastgele seçilerek vermiştir (30). Total kolesterol, LDL ve trigliserid seviyeleri her iki tedavi grubunda da düşmüştür. Diğer çalışmalarda da aynı bulguları destekler sonuçlar

çıkıştır (31-33). 6 aylık tedavi sonrası kanama şikayeti 1mg E2 / 0,5mg NETA grubunda %2 görülürken, 2mg E2 / 1mg NETA' da %23 görülmüştür. Düşük doz HRT' de yüksek doz HRT' ye nazaran kanamanın daha az olduğu görülmüştür. Archer ve ark., Stadberg ve ark., Baerug ve ark. düşük doz HRT alanlarda kanama riskinin menopoz süresi ile ilgisi bulunmadığını, yüksek doz HRT alan hastalarda kanama riskinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (26,33,34). Bizim çalışma grubumuzda Activelle alan hastalardan 2 (%6,7) sinde kanama görülürken Evista grubunda hiçbir hastada saptanmamıştır.

Stadberg ve ark. sürekli kombine HRT de E2 + NETA' nın düşük dozlarının vazomotor semptomlar, vajinal kanamalar, mastalji ve endometriyal histoloji üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla 1 yıl süre ile 60 postmenopozal kadını randomize olarak 3 gruba ayırmıştır (33). Birinci gruba(A) 1mg E2 / 0,25mg NETA, ikinci gruba(B) 1mg E2 / 0,5mg NETA, üçüncü gruba(C) 2mg E2 / 1mg NETA verilmiştir. Sonuç olarak tüm gruplarda klimakterik semptomlarda anlamlı bir azalma görülmüştür (p<0,05). Grup A ve B' deki hastalarda, daha yüksek doz alan C grubuna göre daha az mastalji görülmüştür. Tüm hastalarda 12. ayın sonundaki endometriyal biyopsilerde tamamında atrofi saptanmıştır. Özellikle tedavinin ilk aylarında lekelenme şeklinde kanamalar sık görülmüştür. B grubundaki hastalarda daha az kanama görülmüş ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Preparatlardaki östrojen progesteron komponentlerinin oranı kanama paternini etkilemektedir.

Sporrong ve ark. hastaları randomize olarak 4 gruba ayırmışlardır. 2mg E2 / 1mg NETA veya 0,5mg NETA yada 2mg E2 / 5mg veya 2,5 mg megestrol acetate almışlardır. Bu çalışmada amenore insidansı en yüksek 2mg E2 / 1mg NETA grubunda bulunmuştur (35).

Weinstein ve ark., 92 hastaya bir yıl boyunca 0,625 mg konjüge östrojen + 2,5 veya 5mg MPA vermiştir. Tedavinin 13. ve 26. haftalarında kanama insidansında progressif düşmeler gözlenmiştir. Farklı progesteron dozları arasında kanama açısından fark görülmemiştir (36).

Archer ve ark., çalışmasında 0,625 mg konjüge östrojen + 2,5mg veya 5mg MPA yı karşılaştırmıştır. Çalışma boyunca kadınların %50'sinde tüm sikluslarda amenore gözlenirken bu oran 2,5mg MPA alan grupta %61'e 5mg MPA alan grupta ise %73'e yükselmiştir (26). Bizim çalışmamızda da Endometrial line, Activelle grubunda 3 ay sonunda başlangıca göre anlamlı olarak azaldı (p=0,023).

Gambacciani ve ark. 50 postmenopozal kadını randomize olarak iki gruba ayırıp 1mg 17β estradiol + 0,5mg NETA veya sadece kalsiyum (kontrol grubu) vermiştir (37). Yaş, menopoz

yaşı, kronik hastalık öyküsü veya sosyo ekonomik açıdan belirgin fark olmayan hastalara yaşam kalitesini değerlendiren WHQ (The Women's Health Questionnaire) testi (38) başlangıçta ve tedavinin 6 ve 12. haftalarında uygulamıştır. Düşük doz HRT grubunda vazomotor semptom (korku, anksiyete, depresyon ve uyku problemleri) skorlarında belirgin azalma izlenmiştir. Düşük doz HRT' nin postmenopozal kadınlarda sadece vazomotor semptomları değil, genel olarak fizik ve fizyolojik iyilik halini etkilediği sonucuna varılmıştır (37, 39).

Wikland ve ark. tarafından estradern TTS ile menopozdaki kadınların yaşam kalitesinde neredeyse menopozda olmayan kontrol grubuna eşit düzeyde iyileşme sağlandığını göstermişlerdir (40).

Ditkoff ve ark. progesteron ile karşılanmamış östrojenin asemptomatik kadınlarda psikolojik fonksiyonları iyileştirdiğini göstermişlerdir (41). Bu sonuçların yaşam kalitesi üzerinde östrojenin olumlu etkisini gösterdiğini düşünmüşlerdir. Bizim çalışmamızdaki bulgularımızda literatürle uyumlu çıkmış olup Activelle kullanan hastalarda Kupperman indeksi tedavi sonrası anlamlı olarak düzelmiş, kontrol grubu ile kıyaslandığında da anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Sporrong ve ark. 60 postmenopozal kadını randomize olarak 4 gruba ayırmışlardır (35). Hastalara 2mg 17 β estradiol + NETA 1mg veya 0,5mg ; ya da 2mg 17 β estradiol + megestrol acetate 5mg veya 2,5mg verilmiştir. Başlangıçta, 1, 4 ve 12. aylarda kolesterol LDL, VLDL ve HDL düzeylerine bakılmış, sonuç olarak progestin tipinden çok dozunun lipid metabolizması üzerinde daha etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca NETA kullananlarda lipidlerde değişiklik olmadığı saptanmıştır (35, 42). 19 nortestesteron türevi androjenler ve progestrinlerin trigliserid düzeylerin azalttığı bilinmektedir (43). Epidemiyolojik çalışmalarda serum LDL lipoproteinlerindeki kolesterol KKH (Koroner kalp hastalığı) için en önemli risk faktörü olarak gösterilmiştir (44)

Ertunç ve ark. çalışmalarına en az üç yıldır menopozda, belirgin vazomotor semptomları olmayan, uterus ve overleri intakt, sağlıklı 100 postmenopozal kadını dahil etmiştir. 6 ay boyunca hastaların yarısına risedronat 5 mg/gün yarısına ise raloksifen 60 mg/gün verilmiştir (45). Bu çalışmanın amacı raloksifen ve risedronat monoterapilerinin kemik mineral yoğunluğu ve serum lipid profili üzerindeki etkilerinin karşılaştırılmasıdır. Raloksifen tedavisi ile 6 ay sonunda total ve LDL kolesterol düzeylerinin risedronattan anlamlı düzeyde daha fazla düştüğü

gözlenmiştir ($p<0,05$). Açlık kan şekeri, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyindeki değişiklikler açısından fark gözlenmemiştir. Raloksifenin LDL kolesterol düzeyini azaltmadaki etki mekanizmasının hepatic LDL reseptörlerinin indüklenmesi ile LDL kolesterolün kandan temizlenmesi olduğu düşünülmektedir (46). HDL kolesterol düzeyini arttıramaması ise östrojenin etkilediği hedeflere karşı tam agonistik etkiye sahip olmaması ile açıklanmaya çalışılmıştır (47).

Tsai ve ark. hem raloksifen hem de kombine östrojen – progesteronun total ve LDL kolesterolü azalttığını, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyini arttırdığını gözlemişlerdir (48).

Delmas ve ark., raloksifenin serum total kolesterol ve LDL düzeylerini HRT'ye benzer şekilde azalttığı bildirmiştir bu azalma tedavinin ilk 3 ayı içerisinde başlamış ve tedavi süresince devam etmiştir. Buna karşın raloksifen, HRT gibi trigliserid ve HDL düzeylerinde bir artışa yol açmamıştır (22)

Draper ve ark. çalışmasında raloksifen ve HRT gruplarında LDL kolesterol düzeyleri benzer oranda azalma göstermiş ve plasebo grubu ile aralarında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,05$) HDL düzeyleri ise HRT grubunda artmış olarak saptanırken raloksifende bu artış gözlenmemiştir. Raloksifen grubunda total kolesterol düzeylerinde plasebo grubuna oranla belirgin derecede azalma saptanmıştır ($p<0,05$). Bu azalma HRT grubunda gözlenmemiştir (21).

Walsh ve ark., çift kör randomize çalışmasında 390 sağlıklı postmenopozal hastaya 6 ay süre ile verilen 60-120 mg/gün raloksifenin total serum kolesterol, LDL düzeylerinde azalmaya neden olduğunu bununla birlikte HDL, trigliserid düzeylerini deyiştirmediğini saptamıştır (49). Buna karşın 0,625 mg/gün konjüge östrojen uygulanmasının LDL düzeyini raloksifenden daha etkin olarak azalttığı ($p<0,001$), HDL ve trigliserid düzeylerini arttırdığı saptanmıştır.

Delmas ve ark. 50-600 mg/gün dozlarda Raloksifen kullanıldığında trigliserid konsantrasyonunu arttırmaksızın kolesterol konsantrasyonlarını azalttığını bulmuştur (22). Raloksifenin bu doku spesifik östrojenik agonist veya antagonist etkileri, östrojen reseptörleri aracılığıyla yaptığı ve bir tür farklı gen aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (14).

Walsh ve ark. çalışmasında günlük 60-120 mg düşük dozlarda raloksifen ile LDL kolesterol azalmış, trigliserid düzeyi etkilenmemiş, HDL düzeyleri artmış bulunmuştur (49). Epidemiyolojik çalışmalar LDL düzeylerinin hem kadınlarda hem de erkeklerde koroner arter

hastalığı gelişimi ile bağlantılı olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada kadınlarda LDL düzeylerindeki %30'luk azalmanın kardiyovasküler hastalık insidansını %46 azalttığı bulunmuştur (50).

Çalışmamızın sonuçlarına göre Activelle grubunda LDL ve total kolesterol anlamlı düzeyde azalırken HDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinde bir fark saptanmamıştır. Evista grubumuzda ise total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit düzeyleri anlamlı olarak düşmüştür. Tedavi sonrası sonuçlar kontrol grubu ile kıyaslandığında ise sadece HDL Evista grubunda anlamlı düşük bulunmuştur. Tedavi öncesi ve sonrası oluşan değişimler kıyaslandığında Activelle grubundaki HDL artışı, LDL azalışı ve total kolesterol azalışı kontrol grubundaki değişimlere göre anlamlı bulunmuştur. Evista grubunda ise bu değişim farkı sadece total kolesterol azalışında kontrol grubundan anlamlı çıkmıştır. Tüm sonuçlarımız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Connor ve ark. MORE çalışmasında 3 yıl boyunca düzenli olarak günde 60 mg raloksifen alan kadınlardan diyabetik ve diyabetik olmayanları plasebo ile karşılaştırdığında; HBA1C, açlık kan şekeri, HDL ve trigliseritte belirgin bir farklılık saptanmamışlardır. Diyabetik ve diyabetik olmayan raloksifen kullanan kadınlarda total kolesterol, LDL ve fibrinojen düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmiştir. Sonuç olarak diyabetik ve diyabetik olmayan osteoporotik post menopozal kadınlarda günde 60 mg raloksifen glisemik kontrolü etkilememiş total kolesterol, LDL ve fibrinojen seviyelerinde olumlu etki göstermiştir (51).

Lee ve ark. 8 hafta süre ile sağlıklı postmenopozal kadınlara raloksifen, plasebo ve östrojen vermişlerdir. Plasebo ve östrojen grubunda insülin sensitivitesinde belirgin değişiklik olmazken raloksifen grubundan insülin sensitivitesinde düşme gözlenmiştir ($p=0,03$) (52).

Cagnacci ve ark. sağlıklı postmenopozal kadınlarda plasebo ve raloksifen tedavisini karşılaştırmıştır. Altı ay sonunda plasebo alanlarda bir değişiklik saptanmazken, raloksifen alan grupta HDL ve Trigliserit seviyelerinde önemli değişiklik olmamış ancak LDL ve LDL/HDL oranları önemli ölçüde düşmüştür. Raloksifenin insülin sensitivitesinde ve glikoz metabolizmasında önemli etkisi saptanmamıştır (53).

Ceresini ve ark. çalışmasında raloksifen serum tiroksin oranlarını belirgin olarak arttırırken bu değişikliklere FT4 ve TSH'ta değişiklikler eşlik etmemektedir. Bu da uzun dönem raloksifen tedavisinin ötiroid postmenopozal kadınlarda tiroid durumunu klinik olarak etkilemediğini düşündürmektedir (54).

Duntas ve ark. 29 postmenopozal (14 osteopenik, 15 osteoporotik) kadını çalışmalarına almıştır. Birinci grup kontrol grubunu oluştururken, ikinci grup TSH'ı baskılayıcı dozda levotiroksin kullanmıştır. Ayrıca tüm hastalar 6 ay boyunca günde 60 mg raloksifen almıştır. Sonuçlar raloksifen tedavisinin TBG seviyeleri ve tiroid fonksiyonları üzerine önemli etkisi olmadığını göstermiştir. (55).

Literatürden farklı olarak çalışmamızda TSH' nın tedavi sonrası Evista grubunda azalmasını kontrol grubundaki artışa göre istatistiksel olarak anlamlı saptadık.

Ayrıca çalışmamızda FT3, Activelle grubunda 3 ay sonunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştı.

Spencer ve ark. sağlıklı postmenopozal kadınlarda uzun dönem raloksifen tedavisinin glikoz toleransını etkilemeksizin insülin sensitivitesini azaltabileceğini bildirmişlerdir (56).

Çalışmamızda hem açlık kan şekeri hem de HbA1C, Evista grubunda tedaviden 3 ay sonra anlamlı düzeyde düşük bulundu. AKŞ' nin Evista grubunda tedavi sonrası düşmesi kontrol grubuna göre anlamlı idi ($p=0,037$). HbA1C de ise tedavi ile hem Evista hem de Activelle grubundaki düşüş kontrol grubuna göre anlamlı idi ($p=0,002$).

Sonuç olarak düşük dozlu HRT ve risedronat postmenopozal hastalarda güvenle kullanılabilir, yan etkisi düşük preparatlardır.

KAYNAKLAR

1. Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Menopoz ve osteoporoz. Ulusal menopoz ve Osteoporoz Derneği, İstanbul, 2000; s: 28.
2. Yıldırım A editör. Menopozda oluşan fizyolojik değişiklikler. Hikmet Hassa. Klinikte menopoz. Eskişehir: Gestet Basımevi; 1996, s: 1-13.
3. Ertüngealp E, Seyisoğlu H editör. Klimakterium ve Menopoz. Kışnişçi, Gökşin, Durukan, Üstay, Ayhan, Gürkan, Önderoğlu. Temel Kadın Hast. Ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996; s: 1319 – 1351.
4. Arısan K editör. Kadın Hastalıkları (Jinekoloji). İstanbul: 1986; s: 117-136.
5. Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN editör. Danforth Obstetrik ve Jinekoloji. İstanbul: Yüce Yayın; 1986; s: 771-789.
6. Bersot TP, Gladstone Lipid Kliniği Eğitim Programı, bölüm 5-8, Türk -Kardiyoloji Derneği Yayınlan, MSD, İstanbul, 2000.

7. Sperrof L, Glass RH, Kase NG, Klinik Jinekoloji Endokrinoloji ve İnfertilite, Nobel Kitabevi, İstanbul, 1996.
8. Mitlak BH, Cohen FJ. In search of optimal long term female hormone replacement: The potential of selective estrogen modulators. *Horm Res* 1997; 48(4):155-163.
9. Godsland IF, Gangar K, Walton C, Cust MP, Whitehead MI, Wynn V, Stevenson JC. İnsülin resistance, secretion, and elimination in postmenopozal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. *Metabolism* 1993; 42:846-853.
10. Meldrum DR, Defazio JD, Erlik Y, et all. Pituitary hormones during the menopausal hot flash. *Obstet Gynecol.* 1984;64(6):752-756.
11. Üner M editör. Kadın Hastalıkları. Ankara: Palme Yayınevi; 1996; s: 291-318.
12. Pernoll M editör. Çağdaş Obstetrik ve Jinekoloji Teşhis ve Tedavi. Cilt 2. İstanbul: Barış Kitabevi; 1994; s: 1328 - 1357.
13. Gök H editör. Klinik Kardiyoloji. İstanbul: Nobel Kitabevi; 1996.
14. Yang NN, Bryant HU, Hardikar S. Estrogen and raloxifene simulate transforming growth factor-Beta 3 gene expression in rat Bone; a potancial mechanism for estrogen of reloxifene mediated bone maintenance. *Endocrinology* 1996; 137: 2075-2084.
15. Levenson AS, Jordan VS. The key to antiestrogenic mechanism of raloxifene is aminoacid 351(aspartate) in the estrogen receptor. *Cancer Res* 1998;58(9): 1872-1875.
16. Balfour JA, Goa KL. Raloxifene. *Drugs&Aging* 1998;12(4) :335-341.
17. Mac Gregor JI, Jordan VC. Basic guide to mechanisms of antiestrogen action. *Pharmacol Rev* 1998; 50(2): 151-196.
18. Barkhem T, Carlsson B, Nilsson Y, Enmark E, Gustafsson J, Nilsson S. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor Beta to partial estrogen agonists/antagonists. *Mol Pharmacol* 1998;54(1):105-112.
19. Knadler MP, Landz RJ, Gillespie TA. The disposition and metabolism of 14C- labeled raloxifene in humans. *Pharm Res* 1995;12:372.
20. Baker VL, Draper M, Paul S, Allerheiligen S, Glant M, Shifren J, Jaffe RB. Reproductive endocrine and endometrial effects of raloxifene hydrochloride, a selective estrogen receptor modulator, in women with regular menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(1):6-13.
21. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Mitlak BH A controlled trial of raloxifene (LY

139481) HCl: impact on Bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. *Y Bone Miner Res* 1996; 11: 835-842.

22. Delmas PD, Byarhason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah HA, Huster VJ, Draper MW, Christiansen C. Effects of raloxifene on Bone mineral density serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337(23):1641-1647.

23. Boss SM, Huster WJ, Neild JA, Glant MD, Eisenhut CC, Draper MW., Effects of raloxifene hydrochloride on the endometrium of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 ;177(6):1458-1464.

24. Goldstein SR, Scheele WH, Rajagopalan SK, Wilkie JL, Walsh BW, Parsons AK. A 12-month comparative study of raloxifene, estrogen, and placebo on the postmenopausal endometrium. *Obstet Gynecol.* 2000;95(1):95-103.

25. King RJ, Whitehead ML. Assessment of the potency of orally administered progestins in women. *Fertil Steril* 1986;46:1062-1066.

26. Archer DF, Dorin MH, Heine W, Nanavati N, Arce JC. Uterine bleeding in postmenopausal women on continuous therapy with estradiol and norethindrone acetate. *Obstet Gynecol* 1999;94:323-329.

27. Kurman RJ, Felix JC, Archer DF, Nanavati N, Arche J, Moyer DL. Norethindrone acetate and estradiol-induced endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol.* 2000 ;96(3):373-379.

28. Noyes RW, Hertig AT, Rock. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950;1:3-25.

29. Huster WJ, Shah A, Cohen F. Effect of raloxifene on the endometrium in healthy postmenopausal women. 8th Annual Meeting of The North American Menopause Society, Massachusetts, 1997.

30. Loh FH, Chen LH, Yu SL, Jorgensen LN. The efficacy of two dosages of a continuous combined hormone replacement regimen. *Maturitas.* 2002 26;41(2):123-131.

31. Stadberg E, Mattsson LA, Uvebrant M. Low doses of 17 estradiol and norethisterone acetate as a continuous combined replacement therapy in postmenopausal women: lipid metabolic effects. *Menopause* 1996;3:90-96.

32. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *New Engl J Med* 1996;335:453-461.

33. Stadberg E, Mattsson LA, Uvebrant M. 17 -Estradiol and norethisterone acetate in low doses as continuous combined hormone replacement therapy. *Maturitas* 1996;23:31-39.

34. Baerug U, Winge T, Nordland G, et al. Do combinations of 1 mg estradiol and low doses of NETA effectively control menopausal symptoms? *Climacteric* 1998;1:219-228.

- 35.** Sporrang T, Hellgren M, Samsioe G, Mattsson LA. Metabolic effects of continuous estradiol-progestin therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 754-758.
- 36.** Weinstein, L, Bewtra C, Gallagher J. Evaluation of a continuous combined low-dose regimen of estrogen-progestin for treatment of the menopausal patient. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1534-1542.
- 37.** Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Monteleone P, Benussi C, Bevilacqua G, Genazzani AR. Effects of low-dose, continuous combined estradiol and noretisterone acetate on menopausal quality of life in early postmenopausal women. *Maturitas*. 2003 25;44(2):157-163.
- 38.** Genazzani AR, Nicolucci A, Campagnoli C, et al. Validation of Italian version of the Women's Health Questionnaire assessment of quality of life of women from the general population and those attending menopause centers. *Climacteric* 2002;5(1):70-77.
- 39.** Hilditch JR, Lewis J, Ross AH, Peter A, Van Maris B, Franssen E, Charles J, Norton P, Dunn EV. A comparison of the effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estradiol-17 beta combined with an oral progestin on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 1996;24(3):177-184.
- 40.** Wiklund I, Karlberg J, Mattsson LA. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:824-830.
- 41.** Ditkoff EC, Crary WG, Cristo M, Lobo RA. Estrogen improves psychological function in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991;78(6):991-995.
- 42.** Stadberg E, Mattsson LA, Uvebrant M. 17 β estradiol and norethisterone acetate in low doses as continuous combined hormone replacement therapy. *Maturitas* 1996;23:31-94.
- 43.** Derman RJ, Dawood MY, Stone S. Quality of life during sequential hormone replacement therapy: a placebo-controlled study. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1995;40(2):73-78.
- 44.** (No authors listed-pub med) Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365-374
- 45.** Ertunc D, Tok E, Hakverdi A, Dilek S, Kadayifci O. Postmenopozal Hastalarda Raloksifen ve Risedronatın Kemik Mineral Yoğunluğu ve Lipit Profili Üzerindeki Etkinliklerinin Değerlendirilmesi. *Artemis* 2004;5(3):224-229.
- 46.** Windler EE, Kovanen PT, Chao YS, Brown MS, Havel RJ, Goldstein JL. The estradiol-stimulated lipoprotein receptor of rat liver. A binding site that membrane mediates the uptake of rat lipoproteins containing apoproteins B and E.

J Biol Chem. 1980 10;255(21):10464-1071.

47. Ma PT, Yamamoto T, Goldstein JL, Brown MS. Increased mRNA for low density lipoprotein receptor in livers of rabbits treated with 17 alpha-ethinyl estradiol. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986;83(3):792-796.

48. Tsai KS, Yen ML, Pan HA, Wu MH, Cheng WC, Hsu SH, Yen BL, Huang KE. Raloxifene versus continuous combined estrogen/progestin therapy: densitometric and biochemical effects in healthy postmenopausal Taiwanese-women. Osteoporos Int. 2001;12(12):1020-1025.

49. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB, Shah AS, Anderson PW. Effects of Raloxifene on Serum Lipids and Coagulation Factors in Healthy Postmenopausal Women JAMA 1998. 13;279(18):1445-1451.

50. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med. 1996;335:1001-1009.

51. Barrett-Connor E, Ensrud KE, Harper K, Mason TM, Sashegyi A, Krueger KA, Anderson PW. Post hoc analysis of data from Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial on the effects of three years of raloxifene treatment on glycemic control and cardiovascular disease risk factors in women with and without type 2 diabetes. Clin Ther. 2003 Mar;25(3):919-930.

52. Lee CC, Kasa-Vubu JZ, Supiano MA. Differential effects of raloxifene and estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women. J Am Geriatr Soc. 2003;51(5):683-688.

53. Cagnacci A, Paoletti AM, Zanni A, Arangino S, Ibba G, Orru M, Melis GB, Volpe A. Raloxifene does not modify insulin sensitivity and glucose metabolism in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(9):4117-4121.

54. Ceresini G, Morganti S, Rebecchi I, et al. A one year follow-up on the effects of raloxifene on thyroid function in postmenopausal women. Menopause. 2004;11(2):176-179.

55. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Lack of substantial effects of raloxifene on thyroxine-binding globulin in postmenopausal women: dependency on thyroid status. Thyroid 2001;11(8):779-782.

56. Spencer CP, Godsland IF, Cooper AJ, Ross D, Whitehead MI, Stevenson JC. Effects of oral and transdermal 17beta-estradiol with cyclical oral norethindrone acetate on insulin sensitivity, secretion and elimination in postmenopausal women. Metabolism 2000 ;49(6):742-747.

