

Postmenopozal Kadınlarda Tibolon ve İntranasal Östradiol'ün Kan Lipid Parametreleri Üzerine Olan Etkileri

Mustafa Kaplanoğlu*, Hakan Kıran*, Gürkan Kıran**

*Prof. Dr.M. Turan Çetin Kadın Sağlığı ve Tüp Bebek Merkezi, Adana,

**Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. Kahramanmaraş

Amaç: Tibolon ve intranasal östrojen replasman tedavisi'nin serum lipid seviyeleri üzerine etkilerinin karşılaştırılması
Gereç ve Yöntem: Çalışmaya toplam 84 postmenopozal kadın dahil edildi. Hastalara günlük tibolon (2,5 mg)(Grup I; n= 35) ve intranasal östrojen (Grup II; n= 49) verildi. Tedavi süresi 6 aydı. Tedavinin başlangıcı ve sonu lipid seviyeleri her grup için ölçüldü ve farklı iki grubun değerleri karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için Student-t testi kullanıldı.

Sonuç: Her iki grup değişkenlerin basal seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta total kolesterol seviyeleri başlangıç seviyelerine göre belirgin artmıştı. Fakat 6 aylık tedavi sonrasında iki grup arasında istatistiksel fark saptanamadı. LDL kolesterol (LDL-C) seviyelerinde her iki grupta da tedavi öncesine göre değişim saptanamadı. HDL kolesterol (HDL-C) seviyeleri intranasal 17β-E2 grubunda belirgin olarak azalırken, tibolon grubunda belirgin olarak artmıştır. Trigliserid (TAG) seviyeleri intranasal 17β-E2 grubunda belirgin azalırken tibolon grubunda belirgin değişiklik saptanmadı. Her iki grup Lipoprotein (a) (Lp(a)) seviyeleri her iki tedavide de değişim saptanmadı.

Tartışma: Postmenopozal kadınlarda, tibolon ile kısa süreli tedavinin iyi klinik-laboratuar güvenlik profili gösterdiği saptandı.. Ayrıca postmenopozal kadınlarda diğer HRT protokollerine iyi bir alternatif olabilir.

Anahtar Kelimeler: Tibolon, İntranasal östrojen, Lipidler.

The Effectiveness of Tibolone Versus Intranasal Oestrogen Replacement Therapy on Serum Lipid Profile in Postmenopausal Women

Objective: To compare tibolone therapy with intranasal estrogen replacement therapy protocols on their effects on serum lipid profiles.

Material Method: 84 post-menopausal women were included in the study. They were given either oral daily treatment with tibolone (2.5 mg) (Group I; n= 35); or intranasal administration of estrogen (Group II; n = 49). The duration of the treatment was 6 months. At the beginning and at the end of the therapy, lipid levels were measured in each of the group and then these two different groups were compared. Student-t test was used for statistical analysis.

Results: No statistical difference was observed at baseline levels between two groups. Total cholesterol levels were increased significantly from baseline levels in both groups. However, at the end of the 6 months no statistical difference was found between two groups. LDL-cholesterol (LDL-C) levels were not changed from the baseline levels in both of the groups. In intranasal estrogen group, while HDL-C levels were decreased, it has increased in tibolone group. While triglycerides (TAG) levels were significantly decreased in intranasal 17β-E2 group, no significant change has been found in tibolone group. Lp(a) levels were not changed with therapy in both group.

Conclusion: Short-term treatment with tibolone showed a good clinical-laboratory safety profile in postmenopausal women. Also it may be a good alternative to other HRT protocols in postmenopausal women.

Key Words: Tibolone, İntranasal estrogen, Lipids

Over fonksiyonlarının zamanla azalması veya cerrahi olarak overlerin alınması sonucunda gonadal steroidlerin (özellikle östrojen) eksiklikleri ile gerçekleşen menopoz, beraberinde pek çok emosyonel ve fiziksel problemleri de getirmektedir. Bu nedenle eksik gonadal hormonların yerine konması amacı ile HRT geliştirilmiştir. HRT'nin

kullanım şekli ve içeriğinde değişimler yapılarak en etkin ve en az yan etkiye sahip tedavi rejiminin geliştirilmesine çalışılmıştır.

Premenopozal dönemde gonadal hormonların gerek lipid gerekse glukoz metabolizması üzerine olan olumlu etkisi, koroner kalp hastalığı ve buna bağlı mortalitede erkeklere oranla kadınları daha avantajlı konuma getirmiştir. Ancak postmenopozal dönemde ortadan kalkan gonadal hormonlar nedeni ile kalp hastalığı ve buna bağlı mortalite ve morbidite erkekler düzeyine ulaşmaktadır.¹⁻⁴

Östrojenlerin serum HDL-C ve trigliserid seviyesini arttırdığı, LDL-C ve total kolesterol seviyesini azalttığı ve koroner kalp hastalıklarının önlenmesinde etkin olduğu pek çok çalışma ile doğrulanmıştır. Bu amaçla postmenopozal HRT ile östrojenin eksikliğine bağlı ortaya çıkan serum lipid değişimleri ve artmış koroner arter hastalıkları riskinin önüne geçilmeye çalışılmıştır. Ancak östrojen ile kombine progesteronun kullanıldığı HRT protokollerinde yalnız östrojenin kullanıldığı HRT tiplerinde gözlenen lipid değişimleri gözlenmemiştir.⁵⁻⁷

Tibolon, 1980'li yıllarda geliştirilip klinik kullanıma sunulan yeni nesil HRT seçeneğini oluşturmaktadır. Tibolonun mevcut intrinsek androjenik, östrojenik ve progestajenik etkilerinden yararlanılmıştır. Tibolonun direkt olarak kendisi aktif olmayıp Δ^4 , α ve β metabolitleri aracılığı ile aktivite gösterir. Hepatik ve intestinal 3α ve 3β hidroksi steroiddehidrogenaz enzimleri aracılığı ile α ve β aktif metabolitlerine dönüşür ve tibolonun östrojenik etkilerinden sorumludur. Tibolondan izomeraz enzimi aracılığı ile elde edilen Δ^4 metaboliti, progesteron ve androjen reseptörünü etkilerken östrojen reseptörünü etkilemez. Kemik ve vajinal dokuda östrojenik aktivite belirginken, progestajenik etkiler Δ^4 metaboliti ile endometrial dokuda, androjenik etkiler ise yine Δ^4 metaboliti ile beyin ve karaciğerde baskındır. Meme dokusunda ise sülfataz aktivitesinin güçlü, 17 hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesinin zayıf inhibisyonu ile östron sülfatın güçlü östradiole dönüşümü engellenir. Osteoporoz ve libido kaybını önlemesi, lipid profiline olumlu etkisi ve bu etkileri gerçekleştirirken endometriumu stimule etmemesi geniş kullanım alanı doğurmuştur.

Gerek tibolon gerekse östrojen tedavisinin klimakterik semptomlara ve kan lipid profili üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir.⁸ Çalışmamızda, tibolon ve intranasal 17β -E2'nin kan lipid parametreleri üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne menopozal semptomlar nedeni ile başvuran ve daha önce hiçbir HRT almayan 83 kadın dahil edildi.

Çalışmanın başlangıcında postmenopozal kadınların serum FSH seviyelerine bakıldı. Hastaların tamamının FSH değeri > 40 mIU/ml olarak saptandı. Rutin vaginal muayene, transvaginal ultrasonografi, servikal smear, mamografi, tam kan-biyokimya tetkiki yapıldı ve ek medikal patolojiler ile birlikte muhtemel HRT kullanım kontraendikasyonları dışlandı. Benign patolojiler nedeni ile histerektomi yapılan 49 hasta intranasal 17β -E2 (Aerodiol, Servier) grubuna ve çalışmaya alınan diğer 35 hasta da Tibolon (Livial, Organon) grubuna dahil edildi. Her iki grubun demografik verileri ve başlangıç kan lipid seviyeleri kaydedildi. Hastalar tedaviye başladıktan 6 ay sonra tekrar çağrılarak kan lipid parametrelerine (LDL-C, HDL-C, Total kolesterol, Lp(a), TAG) bakıldı. Tedavi gruplarına 6 ay süre ile 150 mcg/gün intranasal 17β -E2 (sabah ve akşam her bir burun deliğine birer puf olacak şekilde) ve 2,5 mg/gün tibolon verildi. Hastaların tedaviye uyumu ve devamlılığı tamdı.

Tedavi öncesi ve sonu kan lipid profilindeki değişimler grup içi ve gruplar arası olarak değerlendirildi ve değerlendirmede paired ve unpaired -t test kullanıldı ve $P<0,05$ değeri anlamlı sonuç olarak değerlendirildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan hasta gruplarının yaş ortalamaları benzerdi (intranasal 17β -E2 grubunda $49,3\pm 3,8$ ve tibolon grubunda $51,3\pm 3,7$) ve sosyo-demografik verileri arasında anlamlı fark saptanmadı ($P> 0,005$).

Kırkdokuz hastanın intranasal 17β -E2, 35 hastanın da tibolon çalışma grubuna alındığı bu prospektif çalışmada, hastalar kan lipid parametrelerinde oluşan değişimler açısından toplam 6 ay izlendi. Hastaların tedavi öncesi serum lipid seviyeleri değerlendirildi. Grup içi değer dağılımı normaldi ve gruplar arasında başlangıç serum lipid seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P>0,05$). Hastaların 6 aylık tedavi sonrası lipid profilindeki değişimleri grup içi ve gruplar arası olarak değerlendirildi.(Tablo I: Grupların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerleri)

Postmenopozal Kadınlarda Tibolon ve İntranasal Östradiol'ün Kan Lipid Parametreleri Üzerine Olan Etkileri

Tablo I. Grupların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerleri (mean±SD)

	Tibolon n=35		17β Östradiol n=49	
	Başlangıç	Tedavi sonu	Başlangıç	Tedavi sonu
T Kolesterol	213,3±44,9	193,6±42,9	206,5±37,2	191,3±40,4
LDL-C	133,1±36,8	129,1±36,5	132,5±33,1	125,9±31
HDL-C	50,7±11,1	54,0±9,7	52,6±15,1	43,1±10,5*
TAG	125,9±47,1	123,3±54,7	128,2±60,8	95,2±26,3*
Lp(a)	32,5±28,3	33,8±36,1	31,6±29,2	25,1±18,8

n, hasta sayılarını ifade eder

* ; P<0,05; HRT sonrasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığı belirtir

Total kolesterol seviyelerinin değerlendirilmesinde her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (P<0,05) (intranasal 17β-E2 grubu; P=0,007, tibolon grubu; P=0,004). Ancak her iki grubun total kolesterol seviyeleri arasındaki değişim dikkate alındığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P>0,05).

LDL-C değerlerinin incelenmesinde her iki grubun başlangıç ve tedavi sonu değerleri ile tedavi sonu birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P>0,05).

Serum HDL-C seviyeleri değerlendirildiğinde, her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (P<0,05). Ancak değerler incelendiğinde intranasal 17β-E2 grubunda HDL-C seviyesindeki değişim tibolon grubundan farklı olarak azalma yönündeydi (tibolon grubunda % 6,3 oranında artma, intranasal 17β-E2 grubunda % 17,8 azalma saptandı). Sonuç olarak tedavi sonu serum HDL-C seviyeleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı ve tibolon grubu lehineydi (P<0,05).

Serum TAG seviyelerinin değerlendirilmesinde 6 aylık tedavi sonrasında her iki grubun tedavi sonu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Tibolon grubunda anlamlı değişiklik saptanmazken (P>0,05), intranasal 17β-E2 grubunda değişim % 23,2 oranında azalma yönündeydi (P<0,05).

Lp(a) seviyelerinin değerlendirmesinde her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası serum değer değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (P>0,005).

TARTIŞMA

Postmenopozal kadınlarda koroner kalp hastalığı önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Etyolojisinde, postmenopozal dönemde kaybolan over fonksiyonları nedeni ile kan lipid seviyelerinde meydana gelen değişim önemli yer tutmaktadır. LDL-C, trigliseridler, apolipoprotein A1 (Apo A1), apolipoprotein B (Apo B) seviyelerinde artış ve HDL-C seviyelerinde azalma postmenopozal dönemde saptanan lipid seviye değişimleridir. Artan kolesterol vasküler duvarda birikerek ateroskleroza neden olmaktadır. Buna karşılık, ateroskleroza kritik rol oynayan plazma HDL-C seviyeleri ile koroner arter hastalık gelişimi arasındaki ters orantı çeşitli epidemiyolojik ve klinik çalışmalarla doğrulanmıştır.⁹⁻¹¹ Postmenopozal dönem azalan HDL-C kolesterol seviyesi de ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır. İlave olarak özellikle östrojenin glukoz metabolizmasına olan insülin duyarlılığındaki artış gibi olumlu etkilerinin menopozda ortadan kalkması, koroner kalp hastalığının gelişimine katkıda bulunmaktadır.^{12,13} Ancak bunun yanında farklı HRT tiplerinin kan lipid profili üzerine olan olumlu etkilerinin koroner kalp hastalığına karşı koruyucu olduğu çeşitli çalışmalarla doğrulanmıştır.^{14,15}

Postmenopozal dönemde kullanılan oral östrojen içeren HRT ile plazma HDL-C seviyesinde artış sağlanmıştır. HDL-C seviyesinde meydana gelen bu artışın, HDL nin önemli bir yapıtaşı olan Apo A1 seviyesinde olan artışa bağlı olduğu ileri sürülmüştür.¹⁶ Ancak östrojen-progesteron içeren HRT ile HDL seviyesinde beklenen artış sağlanamamıştır. Lamon-Fava ve ark. yaptığı çalışmada östrojen-progesteron içeren HRT ile yalnız östrojen içeren HRT'nin serum Apo A1 seviyesi ve kinetiği üzerine olan etkileri, plasebo ile karşılaştırılmıştır.¹⁶ Sonuç olarak yalnız östrojen içeren HRT ile sağlanan serum Apo A1 seviyesindeki artış, östrojen-progesteron içeren HRT grubunda saptanmamıştır. Benzer sonuç Lipoprotein A1 seviyesinde de saptanmıştır. Diğer yandan aynı çalışmada Apo A1 seviye değişimlerinin katabolizmadan bağımsız olduğu ve artan HDL-C fraksiyonunun esas olarak HDL2 olduğu tespit edilmiştir. Diğer bir çalışmada ise farklı HRT rejimleri içerisinde yalnız oral östrojen HDL-C'yi % 20-30 arttırırken, östrojen ve progesteron kombinasyonunda %10-14 oranında artış saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Aynı çalışmada transdermal östrojen grubunda HDL-C'de belirgin değişiklik saptanmamıştır.¹⁷

Ancak, HRT'nin koroner arter hastalığı üzerine olan olumlu etkisi son zamanlarda yapılan çalışmalarla doğrulanamamıştır. WHI (Women Health Initiative) çalışması prospektif, randomize, çift kör olarak planlanmış ve sağlıklı postmenopozal kadınlarda

HRT'in primer koruyuculuğu incelenmiştir. Östrojen-progesteron (medroksiprogesteronasetat) ve sadece östrojen içeren gruplar oluşturulmuş ve özellikle koroner kalp hastalığında kombine tip HRT grubunda anlamlı artış saptanmıştır.¹⁸ Benzer bulgular HERS (Heart and Estrogen/ progestin Replacement Study) çalışmasında da elde edilmiştir.¹⁹ Sonuç olarak WHI ve HERS çalışmalarında HRT'nin koroner kalp hastalığına karşı primer ve sekonder koruyuculuğu düşüncesi doğrulanmamıştır.

Androjenik, östrojenik ve progesteronik özellikleri olan sentetik bir steroid olan tibolonun özellikle koroner kalp hastalık riskini belirleyen lipid profili üzerine olan etkisi pek çok çalışma ile araştırılmıştır. Tibolonun lipid profili üzerine olan net etkisi özellikle HDL 2 de olmak üzere total HDL-C'de artış, Lp(a)'da azalmadır. Trigliseridler üzerine olan etkisi azalma veya serum seviyesinde değişim yönündedir.²⁰⁻²⁹

Tibolonun serum lipid seviyeleri üzerine olan etkilerini östrojen ile karşılaştıran bir çalışmada tibolonun lipid profili üzerine oral östrojenden daha az olumlu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.³⁰ Diğer yandan, tibolon ile konjuge östrojen-medroksiprogesteron asetat içeren kombine tip HRT'nin lipid profili üzerine etkisini inceleyen çalışmada tibolonun serum HDL-C ve trigliserid seviyelerini kombine HRT grubuna göre anlamlı derecede azalttığı tespit edilmiştir.³¹

Rontu ve ark. yapmış olduğu yalnız östrojen içeren HRT ile östrojen ve progesteron kombinasyon HRT'nin kan lipid profili üzerine olan etkisinin karşılaştırıldığı çalışmada: yalnız östrojen verilen grupta aterosklerozun önlenmesinde önemli rolü olan HDL-C ve Apo A1 seviyesinde artma, LDL-C/HDL-C oranında azalma saptanmıştır. Trigliserid seviyelerinde iki grup arasında fark saptanmamış, ateroskleroz gelişiminde önemli olan Lp(a) seviyesinin yalnız östrojen verilen grupta daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada her iki grubun LDL-C oksidasyon parametreleri değerlendirilmiş ve gruplar arasında LDL-C oksidasyonu bakımından anlamlı fark bulunmamıştır.³² Konjuge östrojen ile konjuge östrojen-medroksiprogesteron asetat kombinasyonunun Türk postmenopozal kadınlarda serum lipid ve lipoproteinleri üzerine olan etkisini karşılaştıran çalışmada, 18 aylık tedavi sonrasında HDL-C seviyeleri konjuge östrojen grubunda kombinasyon grubuna oranla daha fazla artış göstermiştir. Diğer yandan trigliserid, total kolesterol, Apo B seviyelerinde iki grupta azalma, Lp(a) seviyesinde kombinasyon grubunda artış saptanmıştır.

Sonuç olarak lipid profili üzerine olan etkinin, konjuge östrojen grubunda daha belirgin olduğu bulunmuştur.³³

Transdermal 17 β -E2 ile tibolonun klimakterik şikâyetler ve kan lipid profili üzerine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada tibolon, transdermal 17 β -E2'den klimakterik semptomların düzelmesinde anlamlı derecede etkin bulunmuştur.⁸ Diğer yandan trigliserid seviyelerindeki değişim transdermal 17 β -E2 grubunda belirgin azalma yönündeyken tibolon grubunda belirgin değişim saptanmamıştır.⁸ Sunulan çalışmada, koroner arter hastalığı önlenmesinde önemli yeri olan HDL-C seviyesinde transdermal 17 β -E2 grubunda azalma tibolon grubunda ise artma saptanmış ve değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda, tibolon ile intranasal 17 β -E2 kullanan postmenopozal kadınlarda serum HDL-C, LDL-C, total kolesterol, Lp(a) ve trigliserid seviyeleri değerlendirilmiştir. Altı aylık tedavi sonunda tibolon grubunda saptanan HDL-C seviyesinde artma ve total kolesterol seviyelerinde azalma diğer çalışmalarla koreledir. Ancak trigliserid, Lp(a) ve LDL-C seviyelerinde anlamlı değişim saptanmamıştır. Benzer sonuçlar pek çok çalışma ile doğrulanmıştır.²¹⁻²⁹ İntranasal 17 β -E2 grubunda serum total kolesterol ve trigliserid seviyelerinde saptanan değişim diğer pek çok çalışma sonuçları ile koreledir. Ancak dikkat çekici olan serum HDL-C seviyelerinde oral kullanılan östrojen tedavisinin aksine azalma saptanmasıdır. İntranasal kullanılan HRT ile serum LDL-C ve Lp(a) seviyelerinde değişim saptanmazken HDL-C seviyelerinde azalma saptanması intranasal 17 β -E2 kullanımının koroner kalp hastalığına karşı koruyuculuğu fikrinde önemli bir soru işaretini oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, tibolon ile intranasal 17 β -E2'nin serum lipid profiline etkisi incelendiğinde, tibolon daha avantajlı görünmektedir. Serum total kolesterol ve HDL-C seviyelerindeki değişim dikkate alındığında, koroner ateroskleroza karşı diğer çalışmalarla doğrulanmış koruyuculuğu ile koreledir. Ancak intranasal 17 β -E2 grubunda saptanan HDL-C seviyesindeki azalmanın, koroner kalp hastalığı ve buna bağlı mortalite ve morbiditeyi ne derecede etkilediği daha ileri çalışma gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Raunika V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of lipoproteins. *New Engl J Med* 1991;325:1196-204.

Postmenopozal Kadınlarda Tibolon ve İntranasal Östradiol'ün Kan Lipid Parametreleri Üzerine Olan Etkileri

- Wild RA. Estrogens: effects on the cardiovascular tree. *Obstet Gynecol* 1996;87:27 – 35.
- The writing group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *J Am Med Assoc* 1995;273:199 –208.
- Williams C. High level of high-density Lipoprotein cholesterol (HDL-C) does not attenuate increased risk of elevated triglycerides. *Arch Intern Med* 2001;161(19):2385.
- Sposito AC, Mansur AP, Maranhao RC, Martinez TR, Aldrighi JM, Ramires JA. Triglyceride and Lipoprotein (a) are markers of coronary artery disease severity among postmenopausal women. *Maturitas* 2001;39(3):203 –8.
- Sprecher DL. Triglycerides as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82(12A):49U–56U (discussion 85U–86U).
- Watts NB, Notelovitz M, Timmons MC, Addison A, Wuita B, Downey JJ. Comparisons of oral estrogens plus androgen on bone mineral density, menopausal N. Mendoza, A.M. Sua' rez, F. A' lamo, E. Bartual, F. Vergara, A. Herruzo. Lipid effects, effectiveness and acceptability of tibolone versus transdermic 17b-estradiol for hormonal replacement therapy in women with surgical menopause. *Maturitas* 37 (2000) 37–43
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WE, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med.* 1977; 62:707–14.
- The Expert Panel. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *J Am Med Assoc.* 2001; 285: 2486–97.
- Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, McNamara JR, Kashyap ML, Hershman JM, Wexler LF, Rubins EB. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. VA-HIT: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2001;285:1585–91
- Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK, Szklo M: Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women: the Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *N Engl J Med* 1993; 328:1069–75,
- Godsland IF, Gangar K, Walton C, Cust MP, Whitehead MI, Wynn V, Stevenson JC: Insulin resistance, secretion, and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. *Metabolism* 1993; 42: 846–53,
- Wild RA. Estrogens: effects on the cardiovascular tree. *Obstet Gynecol* 1996;87:27 – 35.
- The writing group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *J Am Med Assoc* 1995;273:199 –208
- Lamon-Fava S, Postfa' B, Diffenderfer M, DeLuca, O'Connor J J, Francine K, Welty, Gregory G, Dolnikowski, P. Hugh R. Barrett, Ernst J. Schaefer Role of the Estrogen and Progestin in Hormonal Replacement Therapy on Apolipoprotein A-I Kinetics in Postmenopausal Women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26;385-91
- De Aloysio D, Fabiani AG, Mauloni M, Bottiglioni F. Use of Org OD14 for the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1987;1:49 –65.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321–33. Jul 17.
- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/ progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280(7):605–13.
- Lapidus L, Lindstedt G, Lundberg PA, Bengtsson C, Gredmark T. Concentrations of sex-hormone binding globulin and corticosteroid binding globulin in serum in relation to cardiovascular risk factors and to 12-year incidence of cardiovascular disease and overall mortality in postmenopausal women. *Clin Chem* 1986; 32(1):146–52. Pt 1.
- Milner MH, Sinnott MM, Cooke TM, Kelly A, McGill T, Harrison RF. A 2 years study of lipid and Lipoprotein changes in postmenopausal women with tibolone and estrogen and progestogen. *Obstet Gynecol* 1996;87:593–9.
- Crona N, Silverstolpe G, Samsioe G. A double blind cross-over study on the effects of ORG OD 14 compared to oestradiol valerate and placebo on lipids and carbohydrate metabolism in oophorectomised women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983;102:451–5.
- Farish E, Barnes JF, Rolton HA, Spowart K, Fletcher CD, Hart DM. Effect of tibolone on lipoprotein (a) and HDL subfractions. *Maturitas* 1995;20: 213–9.
- Hanggi W, Lippuner K, Riesen W, Jaeger P, Birkhauser MH. Long term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein (a): a randomised study. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:708–17.
- Cagnacci A, Mallus E, Tuveri F, Cirillo R, Setteneri AM, Melis GB. The effect of tibolone on glucose and lipid metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:251–3.
- Rosati D, Pinto S, Fedi S, et al. Changes in lipid and haemodynamic parameters induced by tibolone treatment. *Thrombosis Res* 1997;85:273–8.
- Kloosterboer HJ, Benedek-Jazmann LJ, Kicovic PM. Long term effects of Org OD 14 on lipids metabolism in postmenopausal women. *Maturitas* 1990;12:37–42.
- Campos H, Roeder GO, Lussier Cacan S, Davignon J, Krauss RM. Predominance of large LDL and reduced HDL 2 cholesterol in normolipidemic men with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1043–8.
- Stampfer MJ, Sacks FM, Simonetta S, Willett WC, Henkens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins and the risk of myocardial infarction. *New Engl J Med* 1991;325:373–81.
- Lobo RA, Speroff L. International consensus conference on postmenopausal hormone therapy and the cardiovascular system. *Fertil Steril* 1994;61:592–5
- E. C. Baracat, I. C. Barbosa, M. G. Giordano, M. A. Haidar, R. M. Marinho, J. C. Menegocci, K. M. Morais, G. Tomaz and S. Wehba et al. A randomized, open-label study of conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone: effects on symptom control, bleeding pattern, lipid profile and tolerability. *Climacteric* 2002;5:60–9
- R. Rontu, T Solakivi, K Teisala, T Lehtima, R Punnonen, H Jokela. Impact of Long-term Hormone Replacement Therapy on In vivo and In vitro Markers of Lipid Oxidation. *Free Radical Research*, Volume 38 Number 2 (February 2004), pp. 129–37
- A. Bayrak, D A Aldemir, T Bayrak, A Corakci, P Dursun. The effect of hormone replacement therapy on the levels of serum lipids, apolipoprotein AI, apolipoprotein B and lipoprotein (a) in Turkish postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* (2006) 274:289–96

Yazışma Adresi:

Dr. Mustafa KAPLANOĞLU

Prof.Dr.M.Turan Çetin Kadın Sağlığı ve IVF Merkezi

100. Yıl Mah. 132 Sok. No:1 ADANA

Tel : 322 256 3177

Fax : 322 256 3186

E-posta: mustafakaplanoglu@gmail.com