

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**POSTMENOPOZAL KADINLARDA RALOKSİFEN VE
HORMON TEDAVİSİNİN SERUM MATRİKS
METALLOPROTEİNAZ-2, C-REAKTİF PROTEİN VE
VASKÜLER ENDOTELYAL KADHERİN
KONSANTRASYONLARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Deniz GÜLERYÜZ ÇAKMAK

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Gülay KURTAY**

**ANKARA
2008**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**POSTMENOPOZAL KADINLARDA RALOKSİFEN VE
HORMON TEDAVİSİNİN SERUM MATRİKS
METALLOPROTEİNAZ-2, C-REAKTİF PROTEİN VE
VASKÜLER ENDOTELYAL KADHERİN
KONSANTRASYONLARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Deniz GÜLERYÜZ ÇAKMAK

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Gülay KURTAY**

**ANKARA
2008**

ÖNSÖZ

Son yıllarda yapılan geniş katılımlı, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda postmenopozal hormon tedavisinin sağlıklı kadınlarda kardiyovasküler sistem hastalıklarından korumada etkisiz olduğunun gösterilmesi üzerine, bu amaca uygun yeni tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir.

Raloksifen; selektif östrojen reseptör modülatörü olup, bu ajanın kardiyovasküler sistem üzerine etkileri ile ilgili daha az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu tez çalışması da temelde postmenopozal hormon tedavisine göre raloksifenin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerini karşılaştırmak amacıyla planlandı ve yapıldı.

Bu çalışmanın her aşamasında bana yardımcı ve yol gösterici olan başta tez danışmanım Prof. Dr. Gülay Kurtay'a, laboratuvar çalışmalarımda desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Aydan İkinciloğulları'na, kadın hastalıkları ve doğum uzmanı olarak yetişmemde katkıda bulunan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalının bütün öğretim üyelerine ve uzmanlarına teşekkürü borç bilirim.

En büyük teşekkürüm ise beni yetiştiren ve her zaman yanımda olan annem, babam ve kardeşim ile her işte en büyük destekçim olan eşimedir.

Dr. Deniz GÜLERYÜZ ÇAKMAK

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Menopoz.....	4
2.2. Menopozda Meydana Gelen Hormonal Değişiklikler	5
2.2.1 Menopoz Geçiş Dönemi	5
2.2.2 Menopoz Dönemi	6
2.3. Menopoz Semptomları.....	7
2.4. Postmenopozal Dönem ve Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları	8
2.5. Menopoz ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri Arasındaki İlişki.....	9
2.6. Ateroskleroz Biyolojisi.....	10
2.6.1 Başlangıç Evresi	11
2.6.2 Gelişim Evresi.....	11
2.6.3 Komplikasyonların Görüldüğü Evre.....	13
2.6.4 Vasküler Endotelyal-Kadherin.....	13
2.6.5 Matriks Metalloproteinaz-2	15
2.6.6 C-Reaktif Protein	16
2.7. Postmenopozal Hormon Tedavisi.....	17
2.7.1. Östrojenler.....	17
2.7.1.i Östrojenlerin Vasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	18
2.7.1.ii Hormon Tedavisinde Kullanılan Östrojenler	19
2.7.2. Progesteronlar	19
2.7.2.i Hormon Tedavisinde Kullanılan Progesteronlar.....	19
2.7.3. Postmenopozal Hormon Tedavisi Protokolleri	20

2.7.4	17- β Estradiol (2 mg) + Noretisteron Asetat (1 mg).....	21
2.8.	Postmenopozal Hormon Tedavisi ve Kardiyovasküler Sistem.....	22
2.8.1.	Postmenopozal Hormon Tedavisi ve Gözlemsel Çalışmalar.....	24
2.8.2.	Postmenopozal Hormon Tedavisi ve Randomize Klinik Çalışmalar.....	24
2.8.3.	Gözlemsel ve Randomize Klinik Çalışmaların Sonuçları Arasındaki Farkların Nedenleri.....	28
2.8.4.	Postmenopozal Hormon Tedavisi ve Serum VE-Kadherin, MMP-2, CRP Düzeylerine Etkisi.....	31
2.9.	Raloksifen	32
2.9.1.	Genel Farmakolojik Özellikleri.....	33
2.9.2.	Farmakokinetik Özellikleri.....	34
2.9.3.	Raloksifen ve Yan Etkileri	35
2.10.	Raloksifen ve Kardiyovasküler Sistem	35
2.11.	Raloksifen ve Kardiyovasküler Sistem Klinik Çalışmaları	37
3.	GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	39
3.1.	Araştırma Gruplarının Belirlenmesi.....	39
3.2.	Serum Örneklerinin Toplanması ve Saklanması.....	41
3.3.	Serum Örneklerinde VE-kadherin, MMP-2 ve CRP Düzeylerinin Tespiti.....	41
3.4.	İstatistiksel Değerlendirme	41
4.	BULGULAR.....	43
5.	TARTIŞMA	52
6.	SONUÇLAR.....	58
	ÖZET	60
	SUMMARY.....	62
	KAYNAKLAR	64
	EKLER	
	Ek 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu.....	81
	Ek 2. Hasta Takip Formu.....	82

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG	:	American College of Obstetricians and Gynecologists
ALT	:	Alanin Aminotransferaz
AST	:	Aspartat Aminotransferaz
BUN	:	Kan Üre Azotu
CEE	:	Konjuge Ekin Östrojen
CI	:	Güven aralığı
CORE	:	Continuing Outcomes Relevant to Evista
CRP	:	C-Reaktif Protein
DHEA	:	Dehidroepiandrostenodion
DHEAS	:	Dehidroepiandrostenodion Sülfat
DNA	:	Deoksiribonükleik asid
E ₁	:	Östron
E ₂	:	Östradiol
E ₃	:	Östriol
ER α	:	Östrojen Reseptörü- α
ER β	:	Östrojen Reseptörü- β
ERA	:	Estrogen Replacement and Atherosclerosis
ESPRIT	:	Estrogen In The Prevention of Reinfarction Trial
Hb A1c	:	Hemoglobin A1c
FSH	:	Folikül Stimüle Edici Hormon
HDL	:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HERS	:	Heart Progestin/Estrogen Replacement Study
HT	:	Hormon Tedavisi
ICAM-1	:	İntersellüler Adezyon Molekülü-1
IFN- δ	:	İnterferon Gama
IL-6	:	İnterlökin-6
IL-1	:	İnterlökin-1
KAH	:	Koroner Arter Hastalığı
KEEPS	:	Kronos Early Estrogen Prevention Study
KVH	:	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	:	Düşük Dansiteli Lipoprotein

LH	:	Lüteinize Edici Hormon
M-CSF	:	Makrofaj Koloni Stimule Edici Faktör
MCP-1	:	Monosit Kemoatraktan Protein-1
MI	:	Miyokard İnfarktüsü
MMP	:	Matriks Metalloproteinazlar
MORE	:	Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation
MPA	:	Medroksiprogesteron Asetat
NHS	:	Nurses Health Study
NO	:	Nitrik Oksit
PDGF	:	Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PEPI	:	The Postmenopausal Estrogen Progestin Intervention Trial
PGI ₂	:	Prostoglandin I ₂
PAI-1	:	Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
RR	:	Relatif risk
RUTH	:	Raloxifene Use for the Heart
SERM	:	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
SHBG	:	Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
STRAW	:	Stages of Reproductive Aging Workshop
TGF- β	:	Transforme Edici Büyüme Faktörü- β
TIMP	:	Matriks Metalloproteinazların Spesifik Doku İnhibitörleri
TNF- α	:	Tümör Nekrozis Faktör- α
TAF-1	:	Transcriptional Activation Function-1
TAF-2	:	Ttranscriptional Activation Function-2
TSH	:	Tiroid Stimüle Edici Hormon
VCAM-1	:	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VEGF	:	Vasküler Endotelial Büyüme Faktör
VE-kad	:	Vasküler Endotelyal-Kadherin
VKI	:	Vücut Kitle İndeksi
WHI	:	Women's Health İnitative

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. STRAW evreleme sistemi 2001.....	5
Tablo 2. Randomize klinik çalışmaların özeti.....	28
Tablo 3. NHS ve WHI çalışmalarının sonuçlarının karşılaştırılması.....	31
Tablo 4. Çalışmaya katılan postmenopozal kadınların demografik özellikleri.....	44
Tablo 5. Raloksifen ve E2/NETA tedavi gruplarının başlangıç ve 6 ay sonraki değerlerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 6. Raloksifen ve E2/NETA tedavi grupları arasında başlangıca göre serum CRP, VE-kadherin, MMP-2 konsantrasyonlarındaki yüzdesel değişimlerin karşılaştırılması.....	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Serum FSH ve inhibin seviyelerinde yaşa bağlı görülen değişiklikler	6
Şekil 2. Aterosklerotik plak gelişiminde rol oynayan hücreler ve bu hücreler arasındaki ilişki görülmektedir	12
Şekil 3. VE-Kadherin glikoprotein morfolojik görünümü.....	14
Şekil 4. Matriks Metalloproteinaz-2 enzim yapısının morfolojisi	16
Şekil 5. Tedavi öncesi ve sonrası serum CRP düzeyindeki değişimin raloksifen ve E ₂ /NETA tedavi grupları içindeki dağılımı.....	47
Şekil 6. Tedavi öncesi ve sonrası serum VE-Kadherin düzeyindeki değişimin raloksifen ve E ₂ /NETA tedavi grupları içindeki dağılımı.....	47
Şekil 7. Tedavi öncesi ve sonrası serum MMP-2 düzeyindeki değişimin raloksifen ve E ₂ /NETA tedavi grupları içindeki dağılımı.....	48
Şekil 8. Raloksifen ve E ₂ /NETA tedavi gruplarının başlangıca göre serum CRP düzeyindeki yüzdesel değişimlerinin karşılaştırılması.....	49
Şekil 9. Raloksifen ve E ₂ /NETA tedavi gruplarının başlangıca göre serum MMP-2 düzeyindeki yüzdesel değişimlerinin karşılaştırılması.....	50
Şekil 10. Raloksifen ve E ₂ /NETA tedavi gruplarının başlangıca göre serum VE- kadherin düzeyindeki yüzdesel değişimlerinin karşılaştırılması.....	50

1. GİRİŞ

Menopoz, Dünya Sağlık Örgütü tarafından overlerin fonksiyon kaybı veya cerrahi olarak çıkarılması sonucunda, her ay görülen menstrüel periyodların kesilmesi ve üreme fonksiyonunun sona ermesi olarak tanımlanmaktadır (1). Gelişmiş ülkelerde menopoz yaşı 45–55 arasında değişirken, ortalama menopoz yaşı ise 51.4 olarak bildirilmektedir (2). Türkiye Menopoz Derneği tarafından ülkemiz genelindeki menopoz merkezlerinden elde edilen verilere göre Türkiye'deki ortalama menopoz yaşı 47'dir (3).

Kardiyovasküler sistem hastalıkları (KVH) ise, gelişmiş ülkelerde postmenopozal dönemdeki kadınların en önemli ölüm sebebidir (4). Günümüzde KVH açısından yüksek riskli grubu 55 yaş üstü erkekler ve 65 yaş üstü kadınlar oluşturmaktadır (5). Yaş dışında belirlenmiş diğer risk faktörlerine bakıldığında kadınlarla erkekler aynı risk faktörlerini paylaşırlar. Bu risk faktörleri; hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara içimi, dislipidemi (plazma total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), trigliserid ve lipoprotein (a) yüksekliği, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü, obezite (Vücut kitle indeksi (VKI) $> 30 \text{ kg/m}^2$), fiziksel hareketsizlik, glomerüler filtrasyon hızı $\leq 60 \text{ ml/dakika}$ olması, KVH aile öyküsü varlığı şeklinde sıralanmaktadır (5). Ayrıca günümüzde inflamasyon belirteçlerinin de KVH gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri arasında olduklarını gösteren yayınlar da mevcuttur (6).

Kardiyovasküler hastalık prevalansının kadınlarda 50 yaşa kadar erkeklere göre düşük olması ve postmenopozal dönemde sıklığının belirgin olarak artması menopozla birlikte görülen östrojen eksikliğine bağlanmaktadır (6). Östrojen eksikliği nedeniyle uygulanmaya başlanan postmenopozal hormon tedavisi (HT) yeni gözlemsel ve randomize klinik çalışmaların yapılmasına yol açmıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda postmenopozal HT'nin KVH riskini % 50 oranında azalttığı gösterilmiştir (7). Bu çalışmalara zıt olarak, *Heart Progestin/Estrogen Replacement Study (HERS)* (8), *HERS II* (9), *Estrogen In The Prevention of*

Reinfarction Trial (ESPRIT) (10), *Women's Health Initiative (WHI)* (11,12) gibi geniş randomize plasebo-kontrollü çalışmalarda, HT'nin KVH'dan primer ve sekonder korumada yeri olmadığı sonucu ortaya konmuştur (13). Ayrıca tek başına östrojen tedavisinin meme kanseri insidansını artırdığı ve ilave edilen progesteronun bu risk artışına katkıda bulunduğu, ister tek başına, ister kombinasyon tedavisi şeklinde olsun, meme kanseri gelişim riskinin kullanım süresiyle ilişkili olarak artış gösterdiği bildirilmiştir (11,12). Tüm bu nedenlerden dolayı uzun süreli kullanıma uygun, östrojenin faydalı etkilerini paylaşan ancak istenmeyen etkilerini göstermeyen, östrojene benzer yapıdaki bileşikler üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır.

Bu amaçla üzerinde en çok araştırma yapılan ajan, selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) ailesinden, non-steroidal benzotiyofen yapısında bir molekül olan raloksifendir. İskelet sistemi ve serum lipid düzeyleri üzerine östrojen benzeri, meme ve endometriyum üzerine ise komplet antagonistik etki göstermektedir (14). HDL kolesterol düzeyine etki etmezken, total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerini düşürmektedir (15,16). Glukoz ve insülin metabolizması üzerine olumsuz etkisi bulunmamaktadır (17,18).

Ateroskleroz, yaşamın ilk yıllarından itibaren damarların intima tabakasında gelişen düşük dereceli kronik inflamatuvar bir süreçtir. İnflamasyon, aterosklerozun her aşamasında önemli rol oynar (19). C-reaktif protein (CRP), karaciğer tarafından inflamatuvar durumlarda salgılanan bir akut faz reaktanıdır. Vasküler inflamasyonun önemli belirteci olup, aterogenezde aktif olarak rol almaktadır (20). Kompleman kaskadını ve makrofajlardan proaterojenik sitokinlerin salınımını stimüle etmektedir (21). Günümüzde yüksek serum CRP düzeyi KVH için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir (20).

Vasküler endotelyal kadherin (VE-kadherin), endotel hücrelerinde VE-kadherin geni tarafından kodlanan endotel spesifik, kalsiyum bağımlı transmembranöz yerleşimli bir glikoproteindir (22). Aterosklerozun erken aşamasında görülen sistemik ve lokal inflamatuvar etki, VE-kadherin-katenin kompleksinin dağılmasına yol açmakta ve VE-kadherinin sistemik dolaşıma

geçmesine, dolayısı ile de serumda tespit edilmesine neden olmaktadır (23,24). Prospektif çalışmalarda artmış serum VE–kadherin konsantrasyonunun KVH'ın gelişiminde prediktif rolü olduğu üzerinde durulmaktadır(25).

Matriks metalloproteinazlar (MMP), kalsiyum ve çinko bağımlı, birbirleri ile homoloji gösteren, ekstrasellüler matriksin homeostazında önemli rol oynayan endopeptidaz ailesine ait enzimlerdir (26). Matriks metalloproteinaz-2, miyokard hücreleri ve damar duvarında en çok bulunan metalloproteinazlardandır (27). Fizyolojik olarak önemi olmasının yanı sıra, akut miyokardial ve serebral iskemi, reperfüzyon hasarı, akut koroner sendrom gibi patolojik olaylarda da rol aldığı gösterilmiştir (28,29).

Oral HT'nin serum CRP konsantrasyonu üzerine etkisini araştıran çalışmaların hemen tamamında, CRP'yi artırıcı etkisi üzerinde durulmaktadır (30,31). Raloksifen ise HT'nin aksine serum CRP konsantrasyonunu etkilememekte (32), serum VE-kadherin düzeylerini HT'ye göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla düşürmektedir (33). Serum MMP-2 konsantrasyonunu ise HT'ye göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla artırmaktadır (34).

Bu veriler ışığında çalışmamız, menopoz polikliniğimize başvuran postmenopozal sağlıklı kadınlarda HT ve raloksifenin serum CRP, MMP-2, VE-kadherin konsantrasyonları üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Menopoz

Menopoz, Dünya Sağlık Örgütü tarafından overlerin fonksiyon kaybı veya cerrahi olarak çıkarılması sonucunda, her ay görülen menstrüel periyodların kesilmesi ve üreme fonksiyonunun sona ermesi olarak tanımlanmaktadır (1). Gelişmiş ülkelerde menopoz yaşı 45–55 arasında değişirken, ortalama menopoz yaşı ise 51.4 olarak bildirilmektedir (2). Türkiye Menopoz Derneği tarafından ülkemiz genelindeki menopoz merkezlerinden elde edilen verilere göre Türkiye'deki ortalama menopoz yaşı 47'dir (3). Menopoz yaşı ırk, sosyo-ekonomik durum, gebelik sayısı, oral kontraseptif kullanımı, eğitim, fiziksel özellikler, alkol tüketimi, menarş yaşından etkilenmemektedir. Sadece sigara içiminin folikül tükenmesini hızlandırarak menopozun 1.5 yıl kadar erken görülmesine yol açtığı saptanmıştır (2).

Günümüzde reproduktif yaşam 2001 yılında *Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)* tarafından yapılan tanımlamalarla 5 döneme ayrılmıştır (Tablo 1) (35):

Reproduktif dönem: Menarş ile perimenopozun (siklus sürelerinin değişken olmaya başladığı zaman) başlangıcı arasındaki dönem.

Menopoz geçiş dönemi: Menstrüel siklus süresinde değişikliklerin görülmesi ile başlar, son menstrüel periyod ile biter. Erken menopozal geçiş dönemi, menstrüel siklus sürelerinin 7 gün veya daha fazla uzadığı, serum folikül stimüle edici hormon (FSH) seviyesinin yükselmeye başladığı dönemdir. Geç menopozal geçiş dönemi, takip eden en az 2 siklusta menstruasyonun görülmediği veya 60 gün ve daha uzun süre amenorenin görüldüğü dönemdir.

Menopoz dönemi: Son menstrüel periyoddan sonraki ilk bir yıldır.

Perimenopozal dönem: Menopozal geçiş dönemi ile menopoz dönemini kapsar. Bu dönemin süresi değişmekle birlikte yaklaşık 7 yıl kadar sürmektedir.

Postmenopozal dönem: Son menstrüel kanamayı takip eden süreçte başlar. On iki ay amenore gözlenene kadar postmenopozal dönem tanısı konulamamaktadır.

Tablo 1: STRAW evreleme sistemi, 2001

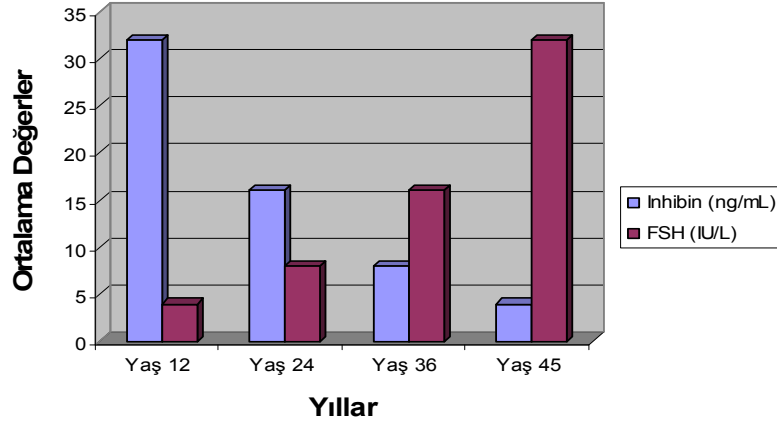
Son Menstrüel Periyod

Dönemler	-5	-4	-3	-2	-1	+1	+2	
Terminoloji	Reproduktif Dönem			Menopoz Geçiş Dönemi		Postmenopozal Dönem		
	Erken Dönem	Pik Dönem	Geç Dönem	Erken Dönem	Geç Dönem	Erken Dönem	Geç Dönem	
				Perimenopoz				
Dönemin Süresi	Değişken			Değişken		1 yıl	4 yıl	Ölüme kadar
Menstrüel Sikluslar	Değişken-Düzenli	Düzenli		Değişken Siklus Süreleri (normalden 7 gün fazla uzaması)	Takip eden en az 2 siklusta menstruasyonun görülme	Amenorenin 12 ay sürmesi		
Hormonal Değişiklikler	Normal FSH		Yüksek FSH	Yüksek FSH		Yüksek FSH		

2.2 Menopozda Meydana Gelen Hormonal Değişiklikler

2.2.1. Menopoz Geçiş Dönemi

Overden salgılanan inhibin ve aktivin denilen peptidler bu dönemde meydana gelen hormonal değişikliklerden sorumludurlar (36). İnhibin, granuloza hücrelerinden salgılanan, FSH hormonunu inhibe eden peptiddir. Aktivin ise, FSH hormonunun salınımını stimüle eder. Menopoz geçiş döneminde inhibin düşme eğiliminde, FSH ve aktivin ise eş zamanlı yükselme eğilimindedir (37). Şekil 1'de inhibin ve FSH değerindeki yaşa bağlı değişiklikler görülmektedir. Bu dönemde inhibin seviyesindeki düşmenin ve aktivin seviyesindeki artışın östradiol üretiminde değişikliğe yol açmadan FSH değerinde monotropik yükselmeye yol açtığı görülmektedir. Folikül stimüle-edici hormon değeri 20 IU/L'nin üzerindedir (38). Lüteinize-edici hormon (LH) düzeyinde ise değişiklik görülmemektedir.



Şekil 1: Serum FSH ve inhibin seviyelerinde yaşa bağlı görülen değişiklikler

2.2.2 Menopoz Dönemi

Gonadotropinler: Menopozla birlikte overde hemen hemen hiç folikül kalmamasına bağlı serum FSH değeri tepe noktasına çıkmaktadır. Menopozdan 1-3 yıl sonra FSH seviyesi 10-20 kat, LH seviyesi de 3 kat pik düzeye ulaşır (39). Folikül stimüle-edici hormon seviyesinin daha yüksek olmasının sebebi, LH'ın yarı ömrünün daha kısa olmasına ve inhibin ve östradiol gibi negatif feedback yanıtı yol açan peptid ve hormonun ortadan kalkmasına bağlanmaktadır.

Östrojenler: Menopozla birlikte meydana gelen en önemli değişiklik dolaşımdaki östrojenin yapısının ve kaynağının değişmesidir. Overden östrojen üretimi menopozda oldukça azalmıştır. Dolaşımdaki temel östrojen östron olmuştur. Menopoz sonrası östron seviyesi yaklaşık 30–70 pg/ml iken, östradiol seviyesi 10-20 pg/ml düzeyindedir (39). Östronun büyük kısmı, adrenal ve ovaryan androjen prekürsörü olan androstenedionun periferal aromatzasyonundan üretilmektedir (40). Bu periferal dönüşüm vücut yağ kitle indeksi ile orantılıdır. Kilo artışı ile androjenlerin aromatzasyonu artmaktadır (39). Periferde androstenedionun aromatzasyonundan östron, östronun da periferal dönüşümünden östradiol üretilmektedir.

Androjenler: Androstenedion menopozla birlikte overden salgılanan temel steroid olup, üretimi % 40 oranında azalmaktadır (41). Androstenedion sentezinin çoğu adrenal bezden sağlanmaktadır. Dehidroepiandrostenodion (DHEA) ve dehidroepiandrostenodion sülfat (DHEAS) adrenal bezden sentezlenmekte ve yaşla seviyeleri belirgin olarak düşmektedir; menopozdan sonra DHEA seviyesi % 70, DHEAS seviyesi ise % 74 oranında azalmaktadır (42). Testosteron üretimi ise menopozdan sonra yaklaşık % 25 oranında azalmakta ve en çok overlerdeki üretimi etkilenmektedir. Testosteronun primer kaynağı olan periferal dönüşüm, androstenedion seviyesinin düşmesine bağlı olarak azaldığı için total testosteron düzeyi de azalmaktadır (43).

Progesteron: Menopozda overlerden üretilen progesteron seviyesi çok düşük düzeydedir. Önce progesteron düzeyi, sonra östrojen düzeyi azalmaktadır. Sonuçta, östrojen seviyesi endometriyumu uyarmaya yetecek seviyedeysen, progesteron bunu karşılamaya yetecek düzeyde değildir. Bu da perimenopozal dönemde endometriyal hiperplazi ve kanser görülme sıklığında artışa yol açmaktadır (44).

2.3 Menopoz Semptomları

Menopoz, orta yaş grubunda görülen semptomların çoğunun etiolojisinde rol aldığı gibi osteoporoz ve kardiyovasküler sistem hastalıkları (KVH) gibi kronik süreçlere de neden olmaktadır. McKinlay'e göre tipik menopoz semptomları 3 grupta incelenebilir (45):

Kısa dönem semptomlar: Sıcak basması, gece terlemesi, psikolojik semptomlar (unutkanlık, konsantrasyon bozukluğu, halsizlik, gerginlik, sinirlilik, duygu durum bozukluğu)

Orta dönem semptomlar: Vajinal kuruluk, dispareni, üriner sisteme ait semptomlar (sık idrara çıkma, urgency, hafif stress inkontinans)

Uzun dönem semptomlar: Osteoporoz, KVH

2.4 Postmenopozal Dönem ve Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları

Özellikle gelişmiş ülkelerde kadınlar için ortalama yaşam beklentisinin 80’li yaşlar üzerine çıktığı, ortalama menopoz yaşının 51 olduğu göz önüne alındığında, kadınların yaşamlarının 1/3’ünden fazlasını postmenopozal dönemde geçirdikleri gerçeği ortaya çıkmaktadır. Postmenopozal kadınlarda mortalitenin en önemli nedeni KVH’dır (4). Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 500.000 kadın KVH’dan dolayı ölmekte, bu kadınların 1/9’unu 45–63 arasındaki yaş, 1/3’ünü ise 65 yaş üstü grup oluşturmaktadır (46).

Kardiyovasküler sistem hastalıkları, her iki cinsiyet için de mortalitenin önemli nedeni olmakla birlikte, yaygın olarak bu hastalığın “erkek problemi” olduğu inancı halen devam etmektedir. Yapılan bir çalışmada kadınların çoğu KVH’ı önemli sağlık problemi olarak görmediklerini ifade etmişlerdir. Bu yaygın görüşe rağmen aslında tüm yaşam boyunca kadınlar erkeklere göre daha sık KVH’a maruz kalmakta ve tedaviye ihtiyaç duymaktadırlar (47). Avrupa’da kadınların % 55’i KVH’dan dolayı ölmekte iken erkeklerde bu oran % 43 olarak bildirilmektedir (48). Koroner kalp hastalığı, kadınlardaki mortalitenin % 23’ünden sorumlu iken, inme % 18’inden, diğer KVH ise % 15’inden sorumludur. Erkeklerde ise koroner kalp hastalığı mortalitenin % 21’inden, inme % 11’inden, diğer KVH ise % 11’inden sorumludur (48). Kadınların en çok korktuğu ölüm nedeni olan meme kanseri ise mortalitenin sadece % 3’ünden sorumludur (47).

Genç yaşlarda, KVH gelişimi için erkekler daha yüksek riske sahipken, kadınlarda risk artan yaşla birlikte erkeklerinkine yaklaşır. Kadınlarda 50 yaş altında KVH insidansı erkeklerden düşük iken, 70–90 yaşları arasında her iki cinsiyette de insidanslar birbirine yakın hale gelmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar için 35–44 yaşları arasında erkek/kadın mortalite oranı 5/1 iken, 75 yaş üzerinde erkek/kadın mortalite oranı 1.5/1 gibi neredeyse eşit hale gelmektedir (49). Menopozla birlikte, KVH sıklığının belirgin olarak artmasının nedeni doğal östrojen eksikliğine bağlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, prematür doğal menopoz ve bilateral ooferektomi nedeni ile erken cerrahi menopoza giren kadınların KVH açısından

doğal menopozlu kadınlara göre daha yüksek risk taşıdıkları ortaya konmuştur (50). On iki bin yüz on beş postmenopozal kadının katıldığı kohort çalışmasında erken menopozda KVH mortalitesinin arttığı, menopoza girme yaşındaki her 1 yıllık gecikmenin KVH mortalitesini % 2 oranında azalttığı gösterilmiştir (51). *Nurses Health Study (NHS)* çalışmasında ise menopozdan sonra her geçen yılda KVH riskinin % 2.6 oranında arttığı bildirilmiştir (7).

Günümüzde KVH açısından yüksek riskli grubu 55 yaş üstü erkekler ve 65 yaş üstü kadınlar oluşturmaktadır (5). Yaş dışında belirlenmiş diğer risk faktörlerine bakıldığında kadınlarla erkekler aynı risk faktörlerini paylaşırlar. Bu risk faktörleri, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara içimi, dislipidemi (plazma total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) trigliserid ve lipoprotein (a) yüksekliği, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü), obezite (Vücut kitle indeksi (VKI) $> 30 \text{ kg/m}^2$), fiziksel hareketsizlik, glomerüler filtrasyon hızının $\leq 60 \text{ ml/dakika}$ olması, KVH aile öyküsü varlığıdır (5).

2.5 Menopoz ve Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri Arasındaki İlişki

Menopoz ve metabolik faktörler: Menopozla birlikte plazma trigliserid, total kolesterol, LDL ve VLDL kolesterol, lipoprotein (a) seviyesinde artış, HDL kolesterol seviyesinde ise azalma görülmektedir (52).

Menopozun ilk yıllarından itibaren kadınlarda total vücut yağı artmakta ve vücut yağ dağılımı android değişiklik, yani viseral yağlanmada artış şeklinde görülmektedir (53). Viseral yağlanma, insülin rezistansında artışa neden olmaktadır. Serum insülin seviyesinde ise değişiklik görülmemektedir (52).

Menopoz ve vasküler faktörler: Menopozla endotelden vazodilatatör etkisi olan prostosiklin (PGI_2) ve nitrik oksit (NO) salınımı azalırken, vazokonstrüktör etkisi olan endotelin-1 salınımı artmakta, sonuçta endotel bağımlı vazodilatasyon bozulmaktadır (49).

Menopoz ve koagülasyon parametreleri: Menopoz dönemi, antikoagülan aktivitenin azaldığı, hiperkoagülabileteye yatkınlık gösteren bir dönemdir (54). Trombozise eğilim yaratan faktör 7, faktör 8 ve fibrinojen ile fibrinolizisin inhibisyonununda rol oynayan plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) seviyesinde artış görülmektedir (55-57). Menopozdan sonra ise koagülasyonu inhibe eden protein C ve antitrombin-3 düzeyinin artışı ile koagülasyona olan eğilim dengelenmektedir (54).

Menopoz ve inflamasyon belirteçleri: İnflamatuar belirteçler açısından bakıldığında kadınlarda yüksek CRP düzeyleri ile KVH gelişim riski korelasyon göstermektedir (58). Menopozla birlikte gelişen viseral yağlanmadaki artış, kadınlarda serum CRP, interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 (IL-1) seviyelerinin yükselmesine neden olmaktadır (58). Doku bazında yapılan çalışmalarda ise *ex-vivo* ortamda monosit, kemik iliği makrofajları, osteoblastlarla yapılan hücre kültürlerinde ortamdaki östrojen eksikliği durumunda IL-1, IL-6, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) nın ekspresyonu ve sekresyonunda spontan artışlar olduğu tespit edilmiştir (59). Daha sonra insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise doğal ve cerrahi menopoz sonrası serum IL-6 ve TNF- α düzeylerinde artış olduğu görülmüştür (59).

İnflamatuar belirteçlerin KVH gelişimindeki rollerinin anlaşılabilmesi için ateroskleroz biyolojisine göz atmakta fayda vardır.

2.6 Ateroskleroz Biyolojisi

Ateroskleroz, orta ve büyük çaplı damarların intima tabakasında yaşamın ilk yıllarından itibaren gelişen düşük dereceli kronik inflammatuar bir süreçtir (19). Okside lipoproteinler, hipertansiyon, diyabetes mellitus, infeksiyon ajanları endotel hasarı ile inflammatuar süreci başlatmaktadırlar (19). Ateroskleroz progresyonu başlangıç evresi, gelişim evresi ve komplikasyonlarının görüldüğü evre olmak üzere toplam 3 evreden oluşmaktadır.

2.6.1 Başlangıç Evresi

Lökosit kümelenmesi: Ateroskleroz, endotel hasarı ile başlamaktadır. Bu hasarlanma endotel yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonuna neden olmaktadır. Lökosit adezyon molekülleri iki kategoride incelenmektedir (60): İlk kategoride immünglobulin ailesine ait vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) bulunmaktadır. Diğer kategoride ise E-selektin ve P-selektin bulunmaktadır. Selektin molekülleri, lökositlerin endotel yüzeyinde yuvarlanmasına neden olur. Bu olay intimada inflamatuvar hücre toplanmasının ilk basamağıdır. Yuvarlanan lökositler, adezyon molekülleri ile endotele bağlanıp, intimaya göç ederler. Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi kemokinler ise proinflamatuvar sitokinlerden olup lökosit kemoatraksiyonu, migrasyonu ve aktivasyonundan sorumludurlar. Endotelden salınan IL-1, TNF- α , interferon- δ (IFN- δ) gibi sitokinler de lökositlerin aktivasyonuna neden olurlar (61).

Ekstrasellüler ortamda lipid depolanması: Aterosklerozun erken döneminden itibaren hasarlı endotel yüzeyinden lipoprotein partiküllerinin intima tabakasına geçişi görülmektedir. Kimyasal uyarılara karşı duyarlı olan lipoproteinler okside olma eğilimindedirler. Okside lipoprotein partikülleri intima tabakasında proteoglikan yapısını degrade ederek, agregatlar oluştururlar (62).

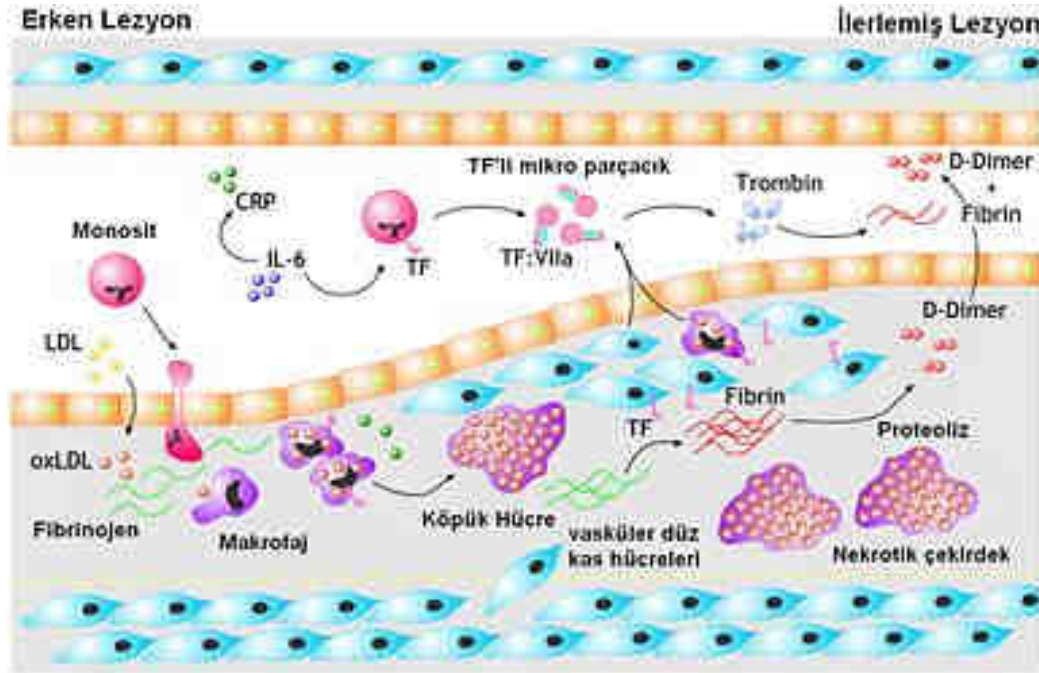
Köpük hücresi oluşumu: İntima tabakasına geçen monositler, çevre hücrelerce salınımı lipidlerle indüklenen makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) aracılığı ile makrofaja dönüşür (63). Bu olay sonucunda okside olmuş lipid partikülleri makrofajlarca fagosite edilir ve lipid yüklü makrofajlar, yani “köpük hücreleri” oluşur.

2.6.2 Gelişim Evresi

Düz kas hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonu: Vasküler düz kas hücrelerinin medya tabakasından intima tabakasına migrasyonu aterosklerozun progresyonunda önemlidir. Aktive makrofaj ve T lenfositlerinden salgılanan başta platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) olmak üzere çok sayıdaki kemoatraktan

sitokin, düz kas hücrelerinin damarın tunika medya kısmından intima kısmına göç etmesine neden olurlar (64). Düz kas hücreleri intimada proliferasyon olurlar. Fazla miktarda matriks proteini sentezlemeye başlarlar. Bu matriks proteinleri, lezyonun lipidden zengin çekirdek kısmının etrafında fibröz kapsülün oluşumu için salınırlar (Şekil 2). Fibröz kapsül, yüksek derecede trombojenik ve lipidden zengin olan nekrotik çekirdeğin trombositler ve koagülasyon kaskadındaki proteinlerle temasını engeller (65).

Ekstrasellüler matriks yapısının oluşumu: Ekstrasellüler matriks proteinleri, vasküler düz kas hücreleri tarafından PDGF ve transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) nin stimülasyonu ile sentezlenirler. Başta gelen ekstrasellüler matriks proteinleri, kollajen ve proteoglikanlardır. (66). Ekstrasellüler matriksin yapımı ve yıkımı matriks metalloproteinaz (MMP) enzimleri ile sürekli denge halindedir.



Şekil 2. Aterosklerotik plak gelişiminde rol alan hücreler ve bu hücreler arasındaki ilişki görülmektedir.

Anjiogenezis: Aterosklerotik plak yapısı geliştikçe, yeni damar pleksuslarını oluşturmak için endotel hücre migrasyonu ve proliferasyonu ile anjiogenezis gerçekleşmektedir. Anjiogeneziste rol oynayan en önemli peptid vasküler endotelyal büyüme faktörüdür (VEGF) (67).

2.6.3 Komplikasyonların Görüldüğü Evre

Arteriyal stenoz: Aterosklerotik plağın gelişim sürecinde plağın boyutları artar ve bunun sonucunda lümen çapı daralır. Lümen çapının daralmasıyla kan akımı engellenir.

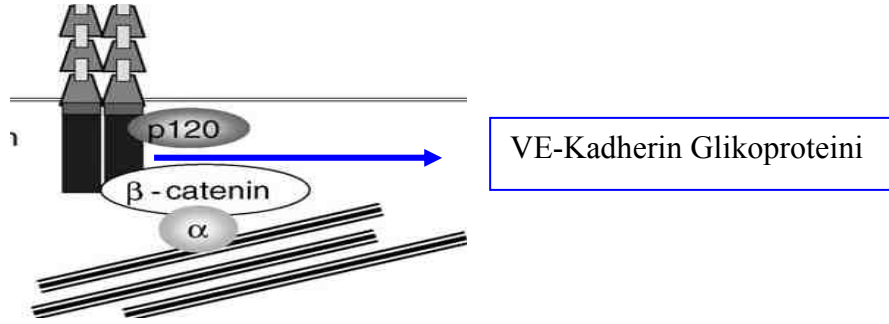
Aterosklerotik plak rüptürü: T hücre kaynaklı sitokin olan IFN- δ düz kas hücrelerinde kollajen sentezini inhibe etmektedir. Kollajen sentezinin azalması ve ekstrasellüler matriksin katabolizmasının artması fibröz kapsül yapısının zayıflamasına yol açar. İleri derecedeki aterosklerotik plaklarda makrofajlardan MMP salınımının arttığı gösterilmiştir (68). Sonuç olarak düz kas hücrelerinden kollajen sentezinin inhibisyonu, MMP'lerin ortamda artması degradasyonu hızlandırarak plak rüptürüne yol açmaktadır.

Tromboza eğilim: Herhangi bir nedenle fibröz kapsülün bütünlüğünün bozulması durumunda, lipidden ileri derecede zengin olan trombojenik iç kısım dolaşıma temas eder. Bu durum, trombosit birikimi ve aktivasyonuna, fibrin depolanmasına ve intravasküler tromboza neden olur (69).

2.6.4 Vasküler Endotelyal–Kadherin

Vasküler endotelyal kadherin (VE–kadherin), endotel hücrelerinde VE–kadherin geni tarafından kodlanan endotel spesifik, kalsiyum bağımlı transmembranöz yerleşimli bir glikoproteindir (22). Temel olarak endotel–endotel hücre bağlantılarında yerleşimli, interendotelyal bağlantının organizasyonundan ve vasküler permeabilitenin regülasyonundan sorumludur (70). Ayrıca hücreler arası sinyal iletimini de sağlamaktadır. İntrasellüler, membranöz, ekstrasellüler olmak

üzere üç bölümden oluşmaktadır. Ekstrasellüler kısmı, kalsiyum için bağlanma bölgeleri içermektedir. İntrasellüler kısmı ise katenin denilen birtakım sitoskeletal proteinlerle ilişki içindedir. Bu sitoskeletal proteinler β katenin, α katenin, plakoglobulindir. β katenin ve plakoglobulin (p120) α katenine, α katenin de ana hücrel sitoskeletal protein olan aktine bağlanmaktadır (Şekil 3) (71).



Şekil 3. VE-Kadherin Glikoproteinin Morfolojik Görünümü

Aterosklerozun erken aşamasında görülen sistemik ve lokal inflamatuvar etki, ortamdaki sitokin yanıtını artırmakta ve endotel aktive olarak hücrel adezyon moleküllerini eksprese etmektedir. Bu adezyon molekülleri, endotele lökosit bağlanmasını stimüle etmekte, VE–kadherin–katenin kompleksinin dağılmasına yol açarak, VE–kadherinin serumda tespit edilmesine yol açmaktadır (23,24). VE–kadherinin serum seviyesinin artması, vasküler permeabilitenin artışına ve inflamatuvar hücrelerin intima migrasyonuna neden olmaktadır.

Vasküler endotelial-kadherin ayrıca aterosklerotik plakta endotel hücrelerinde eksprese edilerek anjiogeneziste de önemli rol oynamaktadır (70). Aterosklerotik plakta köpük hücrelerindeki ekspresyonu ise hücre içi lipid depolanmasına yol açmaktadır (72).

Prospektif çalışmalar, artmış serum VE–kadherin konsantrasyonunun KVH’ın gelişiminde prediktif önemi olduğunu vurgulamaktadır (25). Günümüzde erken dönemde vasküler permeabiliteyi korumaya yönelik uygulanabilecek birtakım tedavi seçeneklerinin KVH’nın gelişiminde önleyici olacağı üzerinde durulmaktadır.

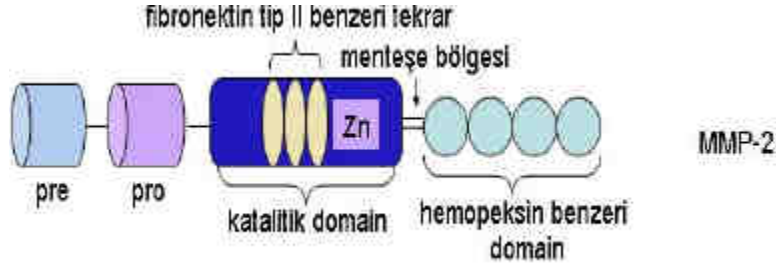
2.6.5 Matriks Metalloproteinaz-2

Matriks metalloproteinazlar, kalsiyum ve çinko bağımlı, birbirleri ile homoloji gösteren, ekstrasellüler matriksin homeostazında rol oynayan endopeptidaz ailesine ait enzimlerdir (26). Matriks metalloproteinazların 23 tipi bulunmaktadır; jelatinazlar, kollajenazlar, stromelizinler, membran tip proteinazlar ve substrat spesifik metalloproteinazlar olmak üzere gruplandırılmaktadırlar. Zimojen şeklinde üretilmekte olup propeptid kısmın proteolitik enzimlerce yapısından ayrılması sonucu aktifleşirler. Plazmin, proinflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri ile enzimatik olarak aktive olurlar (73). Spesifik doku inhibitörleri (TIMP) denilen bir takım enzim grubu ile aktiviteleri inhibe edilir.

Hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerde rol alabilirler. Damar duvarında yeni matriks sentezlenirken aynı zamanda yıkımı sağlayarak yeniden yapılanmada rol oynarlar. Bu yapım-yıkım dengesinin sağlanması önemlidir. Eğer aterosklerotik plakta MMP enzim düzeyi artarsa, plaktaki fibröz tabakanın degradasyonuna yol açarak rüptüre neden olurlar (75). Ayrıca düz kas hücrelerinin intima tabakasına göçüne ve proliferasyonlarına neden olarak damar duvarında kalınlaşmaya yol açarlar (74).

Matriks Metalloproteinaz-2 ise jelatinazlar ailesine aittir. Yapısında 17-29 aminoasitten oluşan sinyal peptid kısım, 77-87 aminoasitten oluşan propeptid kısım, enzimatik aktivitesinden sorumlu olan kalsiyum ve çinko iyonları içeren katalitik kısım, kollajen ve jelatinle ilişki kuran fibronektin benzeri kısım ve substrat spesifitesinden sorumlu hemopeksin benzeri kısım bulunmaktadır (Şekil 4). Aterosklerotik plaktaki MMP'lerin en büyük kaynağı makrofajdan dönüşümlü köpük hücreleridir; MMP-2'nin diğer MMP'lerden en önemli farkı vasküler düz kas hücrelerinde de eksprese edilmesidir (76). Bu da düz kas hücrelerinin medya tabakasından intima tabakasına migrasyonuna neden olmaktadır (77). Miyokard ve damar duvarında en çok bulunan metalloproteinazlardandır (27). Trombin, MMP-2 (Jelatinaz-A)'nin aterosklerotik plaktaki en büyük aktivatörüdür. Komplike plaklarda trombin, MMP-2 aktivitesini stimüle ederek plağın rüptürüne neden

olmaktadır. Aterosklerotik plakta, serebral iskemide, akut koroner sendromda artmış ekspresyonu ve aktivasyonu gösterilmiştir (28,29).



Şekil 4. Matriks metalloproteinaz-2 enzim yapısının morfolojisi

2.6.6 C–Reaktif Protein

C–Reaktif Protein; karaciğer tarafından enfeksiyon, immün sistem kökenli hastalıklar ve malignite gibi durumlarında sentez edilip dolaşıma salınan moleküler ağırlığı 20.946 mw olan 187 aminoasitten oluşan bir akut faz reaktanıdır. İnterlökin–6, karaciğerden CRP üretimini stimüle eden primer sitokin olarak bilinmektedir (65). Günümüzde yüksek serum CRP düzeyi KVH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Postmenopozal kadınlarda yüksek serum CRP seviyesi, herhangi bir vasküler hastalık gelişme riskini 5 kat, miyokard infarktüs (MI) ve inme riskini ise 7 kat artırmaktadır (20).

Vasküler inflamasyonun önemli belirteci olmakla birlikte, aterogeneizde aktif olarak rol almaktadır (20). Kompleman kaskadını aktive ederek, makrofajlardan IL–6 gibi proaterojenik sitokinlerin salınımını stimüle etmektedir (21). Endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ve monosit kemoatraktan protein-1 gibi kemokinlerin ekspresyonunu stimüle eder (21). Makrofajların LDL-kolesterolü fagosite etmesini uyarır (78). Nitrik oksit salınımını azaltarak aterosklerozun progresyonuna neden olur. Montero ve ark., CRP'nin ileri derecedeki aterosklerotik plaklarda MMP salınımında neden olduğunu göstermişlerdir (79).

2.7 Postmenopozal Hormon Tedavisi

Postmenopozal hormon tedavisi (HT), menopozla birlikte östrojen eksikliğine bağlı gelişen semptomları tedavi ederek hayat kalitesini artırmayı amaçlamaktadır. Menopoza bağlı ortaya çıkan yakınmaların doğal yaşlanma süreci içinde normal olarak ortaya çıktığı söylenebilirse de, bireyler arası farklılıklar ve ortaya çıkan sonuçlar özellikle bazı yakınmaların tedavi gereksinimi doğrduğunu göstermektedir. Bu nedenle, her kadın yaşlanma süreci içinde ortaya çıkacak olan östrojen eksikliği ve buna bağlı ortaya çıkan yakınmalar hakkında ve postmenopozal HT'nin yararlı etkileri, kontrendikasyonları, istenmeyen etkileri ve ön görülen riskleri konusunda bilgilendirilmelidir. *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* 'un en son verilerine göre HT'nin modern-güncel endikasyon ve kontrendikasyonları şu şekildedir (80):

Postmenopozal hormon tedavisinin endikasyonları:

1. Vazomotor semptomlar
2. Genito-üriner semptomlar

Postmenopozal hormon tedavisinin kontrendikasyonları:

1. Nedeni belli olmayan vajinal kanamalar
2. Aktif veya kronik karaciğer hastalığı
3. Akut derin ven trombozu
4. Akut tromboembolik hastalık
5. Meme veya endometriyum kanseri hikayesi
6. Hastanın tedaviyi reddetmesi

2.7.1 Östrojenler

Östrojenler, genital organların büyümesinden ve diferansiyasyonundan sorumludurlar. Doğal olarak vücudumuzda bulunan östrojenler östron (E_1), östradiol (E_2), ve östrioldur (E_3). Östrojen sentezi temel olarak kolesterolden başlar, sırasıyla; progesteron, 17-OH-progesteron, androstenedion ve testosteron basamaklarını

izleyerek östrodiol ve östronun oluşumuna dek sürer. Overden salgılanan E₂ ve E₁ olmak üzere iki temel östrojen vardır. Östradiol ve östron, 17-β-OH-dehidrogenaz etkisi altında karaciğerde birbirine dönüşebilir. Östradiol ve östronun karaciğer ve diğer bazı organlarda ortaya çıkan en önemli metaboliti ise östrioldür.

Östrojen reseptörü-α (ERα) ve östrojen reseptörü-β (ERβ) olmak üzere iki tip reseptörü bulunmaktadır. Bu reseptörlere afinitesi ve bağlanma süresi östrojenin gücünü belirlemektedir. Östradiol, kadınlarda östrojenik etkiden sorumlu ana hormon olup, en güçlü doğal östrojendir. Östriol ise reseptöre en kısa süre bağlanan, etkisi en zayıf olan östrojendir.

Plazmada albümine ve seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlanarak taşınmaktadırlar. Östradiolün yaklaşık % 70'inden fazlası proteinlere bağlanarak taşınmaktadır. Östradiol, östron ve östriol karaciğerde sülfirik asit ve glukuronik asitle konjuge edilerek inaktif duruma getirilmektedir. Bu konjugatların bir kısmı safra yolu ile atılmaktadır, safra içinde ince barsağa giden konjugatlar enterohepatik siklusa girmektedir. Konjugatların kalan kısmı ise böbreklerden idrar yolu ile atılmaktadır .

2.7.1.i Östrojenlerin Vasküler Sistem Üzerine Etkileri

Genomik etkileri: Östrojen, reseptörlerine bağlanınca hücre nükleusundaki transkripsiyon faktörlerini aktive ederek gen ekspresyonunu artırır. Genomik yol ile lipid ve koagülasyon sistemi üzerine olan uzun dönem etkilerini gösterir (81).

Nongenomik etkileri: Östrojen reseptörlerine bağlanınca nongenomik yol ile gen ekspresyonunda değişikliğe yol açmadan kısa sürede etkisini gösterir (82). En iyi örneği reseptörler üzerinde bulunan sinyal üreten kısımlar sayesinde nitrik oksit sentaz enzim aktivitesinde artışla vazodilatasyona yol açmasıdır.

2.7.1.ii Hormon Tedavisinde Kullanılan Östrojenler

Doğal Östrojenler;

- 1) 17- β -östradiol
- 2) Mikronize östradiol
- 3) Östradiol valerat
- 4) Konjuge ekin östrojenler (CEE)

Sentetik Östrojenler;

1. Etinil östradiol
2. Dietilstilbesterol

2.7.2 Progesteronlar

Progesteron kolesterolden sentezi başlayan, pregnandan türeyen 21 karbonlu bir steroiddir. Sentez edilen progesteronun bir kısmı salgılanırken geri kalan kısmı da hücrelerde östrojene, testosterona ya da kortikosteroidlere dönüştürülür. Kadında esas olarak overlerde korpus luteumdaki teka interna hücrelerinden salgılanır. % 50'si albumine, % 40'ı transkortine bağlı bulunur. Progesteronun sadece % 1'i serbest haldedir. Plazmadaki yarılanma ömrü 5 dakika olan progesteron karaciğerde hızla metabolize olur. Başlıca metaboliti 5- β -pregnandioldür. Pregnandiolum % 25-30'u idrar ile atılırken geri kalan kısmı karaciğerde glukuronik asitle konjuge edilir.

Östrojenin özellikle endometriyumdaki etkilerini karşılamaya yönelik kullanılır. Östrojen, progesteron ile karşılanmadan kullanıldığı takdirde % 20-30 oranında hiperplaziye neden olur ve endometriyum kanseri riskini yaklaşık 2,8-8 kat artırır. Ancak progesteron ilave edildiği zaman bu risk, HT kullanmayan kadınlarla aynı düzeye ve hatta daha alt seviyelere düşer (83).

2.7.2.i Hormon Tedavisinde Kullanılan Progesteronlar

Doğal progesteronlar

Progesteron

Mikronize progesteron

Didrogesteron

Progesteron yapısında olanlar (21 karbonlu)

Megesterol asetat	17-OH Progesteron asetat
Medroksiprogesteron asetat (MPA)	Siproteron asetat
17-OH Progesteron kaprionat	Dihidrogesteron

Testosteron Yapısında Olanlar (19 karbonlu)

Levonorgestrel	Norgestrel	Nongestimate
Desogestrel	Noretisteron asetat	
Gestoden	Noretinodrel	

2.7.3 Postmenopozal Hormon Tedavisi Protokolleri

Hormon tedavisinin temel öğeleri olan östrojen ve progesteron, başlıca iki şekilde uygulanır (84):

Kesintili tedavi protokolünün temel özellikleri (84):

- % 65-70 oranında periyodik çekilme kanamasının görülmesi
- Reprodüktif döneme benzer duyu durum değişimleri, kilo alımı, mastodini görülmesi
- Düzenli kanamalar arasında patolojik kanamaların daha kolay fark edilmesi

Kesintisiz tedavi protokolünün temel özellikleri (84):

- Endometriyumda atrofiye bağlı kanamaların görülmesi
- Devamlı progesteron kullanımının etkileri

Aslında, her iki yöntem arasında tedavinin amaçlarına yönelik farklılık yoktur. Hasta uyumunu bozmamak ve kişiye uygun tedavi protokolünü düzenlemek önemlidir. Kesintili tedavi protokolünün temel özelliği progesteronun kullanım şeklidir. Progesteron ayda 12 gün süre ile verilir. Bu sürenin endometriyumdaki östrojen etkisini nötralize etmesi açısından önemi vardır. Çünkü progesteronun bu

etkisi bir aylık tedavi süresince optimum 12 gündür. Bu süreden az kullanımlar, endometriyumda yeterli etki sağlayamamaktadır.

2.7.4 17-β Östradiol (2 mg) + Noretisteron Asetat (1 mg)

17-β Östradiol (2 mg) + Noretisteron asetat (1 mg) kesintisiz kombine hormon tedavisi amaçlı kullanılmaktadır. Siklik tedavide görülen aylık kanamaların olmasını istemeyen non-histerektomize kadınlarda postmenopozal 1. yıldan sonra kullanılması önerilmektedir. Kesintisiz kombine rejimler aylık çekilme kanamalarına neden olmamalarına rağmen, tedavi sırasında beklenmeyen kanama epizodları görülebilmektedir. Bu kanama epizodları, tedavinin ilk aylarında daha sık görülmekte, zamanla azalma eğilimindedir, çoğu kadında ise zamanla kanama kesilmektedir. Kanama sıklığı tedavinin ilk üç ayında % 40–60, 3–6 ay arasında % 25, 6–12 ay arasında ise % 10–15 oranında görülmektedir. Bir yılın sonunda ise kanama sıklığı % 5 in altına düşmektedir (85).

17-β östradiol doğal östrojen olup, oral alım sonrası hızla barsaklardan emilmektedir. Sistemik dolaşıma geçmeden önce enterohepatik sirkülasyona karışarak portal sistem yolu ile karaciğere ulaşmaktadır. Buna östrojenlerin karaciğerden “ilk geçiş etkisi” denir. Oral yolla alınan östradiolün barsak duvarındaki hızlı inaktivasyonu ve hepatik metabolizması nedeni ile sistemik dolaşımda yeterli etkiyi sağlaması için transdermal yola nazaran daha yüksek dozda alınması gereklidir. Yüksek dozda alımı, hepatik enzim aktivitesinin artmasına neden olarak hepatik proteinlerin sentezini artırır. Oral alımı takiben plazma pik konsantrasyonuna 4–6 saat sonra ulaşır. Eliminasyonu yavaş olup, plazma konsantrasyonu 24 saat kadar bazal seviyenin üzerinde kalır. Kararlı plazma seviyesi 70–100 pg/mL arasındadır. Yarı ömrü 35 saattir (86). Etki süresinin bu kadar uzun olmasının nedeni, oluşan metabolitler olan östron, östron sülfat ve östradiol sülfatın tekrar östradiole dönüşmesidir. Hızlı emilim sonrası, östron ve östron sülfat düzeyleri kanda yükselir ve tekrarlayan dozlarda kararlı plazma konsantrasyonuna erişir. Emilim sonrası % 37’si SHBG’ye ve % 61’i albümine bağlanır; % 2’si ise dolaşımda serbest halde bulunur. Östradiol ve östronun büyük

bölümünün hidroksilasyonu sitokrom P-450 sisteminin kontrolündedir. Sülfat ve glukuronidle konjuge edilerek 48 saat içinde idrar ve feçesle atılırlar.

Noretisteron asetat (NETA), 19-nortestosteron türevi, orta derecede androjenik özelliği olan bir progesterondur. Noretisteron asetat, oral alım sonrası hızla emilir, gastrointestinal sistem ve karaciğerde noretisterona hidrolize edilir. Metabolize edildikten sonra yaklaşık yarı konsantrasyonu 24 saat sonra idrarla atılır, geri kalan dozu 5–6 gün içinde vücuttan atılır. Plazma pik konsantrasyonuna 1–2 saat sonra ulaşır. Ortalama plazma yarı ömrü 3–6 saat arasındadır. Oral biyoyararlanımı % 50–77 arasında değişmektedir. Serumda % 36'sı SHBG'e, % 61'i ise albumine bağlanmaktadır. Noretisteronun anti-mineralokortikoid etkisi yoktur; orta derecede olan androjenik yan etkisi günlük 0.5 mg veya 1 mg dozlarında ise izlenmez (87).

En sık görülen yan etkiler, östrojen kullanımına bağlı memede hassasiyet, bacak krampları ve epigastrik yakınmalardır. Progesteronların yan etkileri ise memede hassasiyet, akne, mayi retansiyonu, depresyon, baş ağrısı, anksiyete, iştah artışı ve yorgunluktur.

2.8 Postmenopozal Hormon Tedavisi ve Kardiyovasküler Sistem

Postmenopozal hormon tedavisi ve metabolik sistem: Oral östrojen replasmanının lipid metabolizması üzerine en önemli etkisi serum total ve LDL-kolesterol seviyesinde % 5–15 azalmaya, HDL-kolesterolde % 10 ve trigliserid seviyesinde ise % 20–25 artışa yol açmasıdır (88). Oral yol, transdermal yola göre HDL kolesterol seviyesini daha fazla artırmaktadır. Bununla birlikte oral östrojenler, trigliserid seviyesini yükseltirken, transdermal formları trigliserid düzeyini düşürmektedir (89). Oral yol lipoprotein (a) seviyesini de azaltmaktadır (90).

Progesteronlar, androjenitelerinin derecesine bağlı olarak lipid ve lipoprotein metabolizmasını etkilemektedirler. Androjenik etkileri yüksek olan progesteronlar, LDL-kolesterol seviyesini yükseltir, HDL-kolesterol düzeyini ise azaltırlar.

Androjenik etkileri çok düşük olan yada hiç olmayan progesteronların lipid metabolizması üzerine etkileri yoktur (89).

İnsülin rezistansı ve açlık glukoz seviyesi üzerine 17- β Östradiolün olumlu etkileri izlenmektedir. Fakat konjuge-ekin östrojenlerde ve etinil östradiolde bu olumlu etki izlenmemektedir (91).

Progesteronların ise yine androjenik aktivitelerine göre insülin ve glukoz metabolizması üzerine olan etkileri değişmektedir. Androjenik etkili progesteronlar, insülin rezistansını artırırken, androjenik etkisi olmayan progesteronların glukoz metabolizması üzerine etkileri minimaldir (92).

Postmenopozal hormon tedavisi ve vasküler sistem: Östrojen, potent bir vazodilatör olan NO sentezini nitrik oksit sentaz enzimini aktive ederek artırmaktadır (93). Ayrıca östrojen fizyolojik dozlarda aterosklerotik koroner arterlere infüze edildiğinde asetilkolinin indüklediği vazokonstrüksiyonu tersine çevirip, vazodilatasyona yol açmaktadır (94). Endotelin seviyesini de azaltmaktadır.

Aterosklerotik plak oluşumunda önemli rol oynayan LDL-kolesterolün oksidasyonunu ve makrofajlardan köpük hücresi oluşumunu inhibe etmektedir (95). Vasküler yataktaki ve kardiyak myositlerdeki kalsiyum kanallarını bloke edip hücre içi kalsiyum miktarını düşürerek kas hücrelerinde relaksasyona yol açmaktadır (96).

Postmenopozal hormon tedavisi ve koagülasyon sistemi: Randomize kontrollü çalışmalarda HT'nin venöz tromboemboli riskini 3 ile 4 kat artırdığı gösterilmiştir (97). Özellikle prokoagülan aktiviteyi uyarmaktadır. Net olarak mekanizması bilinmemektedir. Doku faktörü, ekstresek pıhtılaşma sistemini aktive etmektedir. Hormon tedavisinin doku faktörü inhibitörlerinin seviyesini azaltarak prokoagülan sürece neden olduğu gösterilmiştir (98).

2.8.1 Postmenopozal Hormon Tedavisi ve Gözlemsel Çalışmalar

Hem vaka-kontrol hem de geniş kohort çalışmalarında HT'nin MI insidansında anlamlı derecede azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Gözlemsel çalışmaların sonucuna dayanarak 1992 yılında *American College of Physicians* tüm postmenopozal kadınlara KVH'ı önlemek için HT'yi önermiştir (99). Daha sonra yapılan gözlemsel çalışmalardan *Cardiovascular Health Study* çalışması ve 70.000 asemptomatik kadının katıldığı *Nurses' Health Study (NHS)* çalışmasında, HT kullananlarda hiç kullanmayanlara göre koroner kalp hastalığı insidansında anlamlı derecede azalma olduğu gösterilmiştir (7, 100). *Nurses' Health Study* çalışmasında HT'nin 55 yaş altında fatal ve fatal olmayan MI riskinde % 50 oranında azalmaya yol açtığı, bu etkinin de 10 yıl kadar sürdüğü gösterilmiştir. *Cardiovascular Health* çalışmasında ise 65 yaş altında HT'nin KVH riskinde % 12 oranında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Koroner kalp hastalığı riskinin, östrojen tedavisi alanlarda almayanlara göre (relatif risk [RR]: 0.70; % 95 güven aralığı [CI], 0.65–0.75), östrojenle birlikte progesteron tedavisi alanlarda hiç tedavi almayanlara göre (RR: 0.66; % 95 CI 0.53–0.84) kat daha az görüldüğü 1998 yılında yayınlanan bir metaanalizde bildirilmiştir (101).

2.8.2 Postmenopozal Hormon Tedavisi ve Randomize Klinik Çalışmalar

Gözlemsel çalışmaların aksine, randomize, plasebo-kontrollü çalışmalarda HT'nin KVH'dan primer ve sekonder korunmada olumlu etkileri olduğu gösterilememiştir.

Bu çalışmaların dönüm noktası, KVH'dan sekonder korunmanın incelendiği, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma olan ve 1998 yılında yayınlanan *Heart Progestin/ Estrogen Replacement Study (HERS)*'dir (8). Uterusu intakt, ortalama yaşı 66.7 olan, KVH öyküsüne sahip 2763 kadın çalışmaya alınmıştır. Plasebo ve 0,625 mg CEE + 2,5 mg MPA grubu olmak üzere çalışma randomize edilmiştir. Takipte 4.1 yılın sonunda, koroner arter hastalığına (KAH) bağlı ölümden HT'nin plasebo grubuna göre hiçbir etkisi olmadığı görülmüştür. (RR : 0,99; % 95 CI, 0,81 -

1,22). Olumlu etki görülmediği gibi, tedavinin ilk yılında HT alanlarda plasebo grubuna göre KAH'na bağlı olayların arttığı bildirilmiştir. (RR: 1,52; % 95 CI, 1,01 - 2,29). Bu risk artışının zaman içinde azaldığı, 4. ve 5. yıllarda ise riskin plaseboya göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel anlamlı farklılık göstermediği bildirilmiştir. İki bin üç yüz yirmi bir kadının takibine ortalama 2.7 yıl daha devam edilmiştir. Bu HERS II çalışmasının sonuçlarına göre orijinal çalışmada 4. ve 5. yıllarda görülen kardiyovasküler olay oranındaki azalma, sonraki yıllarda devam etmemiş ve çalışma sonunda plasebo grubu ile HT grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. (RR: 0,99; % 95 CI, 0,81 - 1,22) (9). Bu iki çalışmanın sonucuna göre HT'nin KVH'dan sekonder koruma amaçlı kullanılması önerilmemektedir.

Geniş kapsamlı randomize, plasebo kontrollü *Women's Health Initiative (WHI)* çalışmasında ise, HT ve KVH, meme kanseri, kolon kanseri, inme, venöz tromboembolik olay ve kırık gelişim riski arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Kardiyolojik açıdan bakıldığında bu çalışma primer koruma çalışmasıdır. Çalışmanın her iki kolu da planlanan süreden daha erken sonlandırılmıştır. Uterusu olan 16608 kadın, 0,625 mg CEE + 2,5 mg MPA tedavi grubu ve plasebo olmak üzere, histerektomize 10739 kadın ise sadece 0,625 mg CEE tedavisi ve plasebo olmak üzere randomize edilmiştir. Çalışmaya, % 15'i 50–54, % 20'si 55–59, % 40'ı 60-69 ve % 25'i 70-79 yaş arasında olmak üzere, 50-79 yaş arasındaki postmenopozal kadınlar dahil edilmiştir. Süresi 8.4 yıl olarak planlanan çalışmanın CEE/MPA kolu, meme kanserinde artış olması ve kardiyovasküler koruyucu etkinin görülmemesi nedeniyle 5,2 yıllık takip sonunda 2002 yılında durdurulmuştur (11). Koroner kalp hastalığı (RR 1.29, % 95 CI 1.02–1.63), inme (RR 1.41, % 95 CI 1.07–1.85), meme kanseri (RR 1.26, % 95 CI 1.00–1.59) ve pulmoner emboli riskinde (RR 2.13, % 95 CI 1.39–3.25) istatistiksel olarak anlamlı oranda artış, buna karşılık kemik kırık (RR 0.66, % 95 CI 0.45–0.98) ve kolorektal kanser riskinde (RR 0.63, % 95 CI 0.43–0.92) azalma olduğu izlenmiştir. Endometriyum kanseri riskinde ise istatistiksel olarak anlamlı etki görülmemiştir. Koroner arter hastalığı risk artışı, en fazla non-fatal MI şeklinde görülürken (RR; 1.30, % 95 CI, 1.01-1.67), KAH'dan ölüm açısından plaseboya göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Koroner arter hastalığı açısından risk artışı en belirgin tedavinin 1. yılında gözlenmiş (RR: 1.81, % 95 CI, 1.08-3.01) ve bu artışın çalışma

başlangıcındaki yaş, VKİ, vazomotor semptomların varlığı, aspirin veya statin kullanımı ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir. Bu sonuçlar ışığında, CEE/MPA kombinasyon tedavisinin postmenopozal kadınlarda KVH'dan primer koruma amaçlı kullanılamayacağı, yalnızca vazomotor semptomların azaltılması amaçlı kısa süreli kullanılabileceği önerisi getirilmiştir.

Sadece CEE tedavisi alan çalışma kolu, inme riskinde istatistiksel olarak anlamlı oranda artış olması nedeni ile 6.8 yılın sonunda 2004 yılında sonlandırılmıştır. İnme insidansında plaseboya göre % 39 oranında anlamlı artış olduğu saptanmıştır. (RR: 1.39; % 95 CI; 1.1-1.77) . Meme kanseri üzerinde de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da plaseboya göre % 23 oranında azalma olduğu izlenmiştir. Derin ven trombozunda istatistiksel oranda anlamlı artış, kemik kırık riskinde ise anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir. Koroner kalp hastalığı (RR: 0,91 % 95 CI 0,75-1,12) ve kolorektal kanser üzerine herhangi bir etki izlenmemiştir. Plaseboya göre LDL kolesterolde anlamlı düşüş (% 13.7 CEE kolunda, % 1 plasebo kolunda), HDL kolesterolde anlamlı artış (% 15.1 CEE, % 1.1 plasebo kolu) olduğu bildirilmiştir (12).

Women's Health Initiative çalışmasında vurgulanması gereken, primer korumanın araştırıldığı bir çalışma olmasına rağmen, hastaların bir kısmında kanıtlanmış hastalığın olmasıdır. Olguların % 1,6 sında MI, % 2,8'inde anjina, % 1,1'inde koroner by-pass öyküsü, % 35,7'sinde hipertansiyon, % 12'sinde hiperlipidemi ve % 4,4'ünde diyabet öyküsü mevcuttu. Kadınların çoğunda HT'ye ortalama 63 yaşta, yani menopozdan yaklaşık 10 yıl sonra başlanmıştır. Yine NHS çalışmasına göre % 49.9'a % 6.9 oranında daha fazla sigara içen ve daha yüksek VKİ olan olgular çalışma popülasyonunu oluşturmuştur. Uygun popülasyonda ve zaman periyodunda yapılmadığından WHI çalışmasının sonuçları üzerinde tekrar düşünülmesi gerekmektedir.

Çok merkezli randomize-plasebo kontrollü *Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA)* çalışmasında ise HT'nin anjiyografide koroner aterosklerozun progresyonuna etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Postmenopozal dönemde yaş aralığı 42–80 olan 309 kadına yalnız 0.625 mg CEE,

0.625 mg CEE/2.5 mg MPA, plasebo tedavisi uygulanmış ve 3.5 yıllık takip sonunda gruplar arasında anjiyografide ateroskleroz progresyonunda anlamlı fark saptanmamıştır. Hormon tedavisinin KAH'ı olan yaşlı kadınlarda sekonder koruma da etkili olmadığı gösterilmiştir (31).

Burada vurgulanması gereken en önemli iki nokta, her üç çalışmada da seçilen hasta populasyonunun ileri yaştaki olgulardan oluşması ve aynı tedavi rejimlerinin aynı dozlarda ve sürede uygulanmış olmasıdır; çalışmalarda sadece CEE ve MPA tedavisinin kullanılmış olması nedeni ile bu çalışmaların sonuçlarının diğer östrojen ve progesteron formlarına uygulanamayacağı görüşü öne sürülmektedir.

Estrogen In The Prevention of Reinfarction Trial (ESPRIT) çalışmasında, 50–69 yaş arası, 1 kez MI geçirmiş 1017 postmenopozal kadın, günlük 2 mg estradiol valerat + 1 mg noretindron asetat ve plasebo almak üzere randomize edilmiştir. İki yıllık takip sonucunda MI veya mortalite oranlarında plasebo grubuna göre anlamlı fark izlenmemiştir (RR; 0,99, % 95 CI 0,70-1,41). Araştırmacılara göre bu çalışma ile geçirilmiş MI sonrası başlanan östrojen tedavisinin, takip eden süreçte gelişebilecek KVH'dan koruyucu etkisi olduğu gösterilememiştir (10). Tablo 2'de randomize klinik çalışmaların özeti gösterilmektedir.

Heart Progestin/ Estrogen Replacement çalışması sonuçlarının 2001 yılında yayınlanmasından sonra *American Heart Association*; “Postmenopozal dönemde KVH'dan primer ve sekonder korunma amaçlı tek başına östrojen veya kombine östrojen ve progesteron rejimleri kullanılmamalıdır.” şeklinde görüş belirtmiştir (102). Benzer şekilde 2003 yılında *European Menopause & Andropause Society*, “Yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olan klimakterik semptomların tedavisine yönelik herhangi bir HT verilmesi düşünüldüğünde, bu tedavinin verilip verilemeyeceği konusunda olgunun dikkatli şekilde değerlendirilmesi gereklidir. Hormon tedavisi verilmiş ise 4. yılda tedavi ihtiyacı açısından hasta tekrar değerlendirilmelidir. Kardiyovasküler hastalıklar veya osteoporoz gibi kronik hastalıkların önlenmesi amacı tedavinin devamı için neden teşkil etmemelidir. Bunlar için varolan alternatif tedaviler değerlendirilmelidir.” şeklinde görüş bildirmiştir (103).

Tablo 2. Randomize klinik çalışmaların özeti

Çalışma	Test Edilen İlaçlar	Sonuçlar
Primer Koruma Çalışmaları		
Women's Health Initiative Trial (WHI) Histerektomize kadınlarda	Oral CEE	KVH için primer korumada etkinliği yok. İnme riskinde artış saptandı.
Women's Health Initiative Trial (WHI) Non-histerektomize kadınlarda	Oral CEE + MPA	KVH için primer korumada etkinliği yok. İlk yılda KVH risk artışı saptandı. İnme riskinde artış saptandı.
Sekonder Koruma Çalışmaları		
Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS I)	Oral CEE + MPA	KVH için sekonder korumada etkinliği yok. Risk artışının zamanla azaldığı saptandı.
Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS II)	Oral CEE + MPA	KVH için sekonder korumada etkinliği yok.
Estrogen Replacement and Atherosclerosis Study (ERA)	Oral CEE, CEE + MPA	Anjiyografide ateroskleroz progresyonuna etki izlenmedi. Sekonder korumada etkinliği yok
Oestrogen for the Prevention of Reinfarction (ESPRIT) trial	Oral estradiol	KVH için sekonder korumada etkinliği yok.

2.8.3 Gözlemsel ve Randomize Klinik Çalışmaların Sonuçları Arasındaki Farkların Nedenleri

Gözlemsel çalışmaların çoğu HT'nin KVH riskini azalttığını desteklese de, randomize kontrollü çalışmalarda sonuçlar aksini göstermektedir. Bu sonuç farklılığı konusunda uzun zamandır tartışmalar devam etmektedir. Genel olarak bazı metodolojik ve biyolojik faktörler üzerinde durulmaktadır.

Çalışmaların sonuçlarını etkileyen “sağlıklı kullanıcı etkisi”, “tedaviye uyumda yanlılık (komplians bias)”, “klinik olayların erken saptanmasında yetersizlik”, “değişken etkenler” gibi metodolojik faktörler söz konusudur (104).

Elimizdeki veriler postmenopozal HT'yi, sağlıklı kadınların veya sağlıklı yaşamı seçen kadınların daha çok kullanmak istediklerini göstermektedir (105). Eğer sağlıklı yaşam biçimi değerlendirilebilirse çalışmanın yanlılığı düşecektir. Epidemiyolojik çalışmalarda HT alan grubun, kendi sağlığına özen gösteren, düzenli aralıklarla doktora başvuran olgular olduğu öne sürülmektedir (sağlıklı kullanıcı etkisi). Bu kadınlar, menopoz semptomlarından kurtulmak ve osteoporoz riskinden korunmak için, HT'yi gönüllü olarak kullanmak isteyen ve bu nedenle de ilaç uyumu iyi olan olgulardır (tedaviye uyumda yanlılık). Tersine, WHI çalışmasında CEE/MPA kullanan hastaların % 42'si çalışma süresi sonunda tedaviyi bırakmışlardır (11). Bunun yanında, epidemiyolojik çalışmaların "kardiyak olayları erken dönemde saptayabilme" yeteneğine sahip olmadığı öne sürülmektedir. Örneğin, NHS'de veriler 2 yıllık aralıklarla toplanmıştır. Hem HERS hem de WHI çalışmasında kardiyak olayların büyük bir kısmı tedavinin başlangıç döneminde tespit edilmiştir. Ayrıca değişken etkenlerin değerlendirilmemesi de epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarında yanlılığa neden olmaktadır. Sosyoekonomik düzey, yaşam şekilleri, sağlık hizmetlerinin yeterliliği gibi faktörler değişken niteliktedir. Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda ise bu faktörler göz önüne alınmamıştır. Randomizasyon, bu değişken faktörlerin çalışmanın sonucunu etkilemesini engellemektedir (106).

Çalışmaların sonuçları arasında farklılığa yol açan diğer faktörler biyolojik nedenlerdir. Bu faktörler "HT' nin başlandığı andaki kadın yaşı", "genetik faktörler" ve "kullanılan ilaç rejimi"dir (105). Epidemiyolojik çalışmaların pek çoğunda, örneğin NHS'de, HT başlangıç yaşı 30–55 yaşlar arasında değişirken, büyük çoğunluğu menopozun ilk 2 yılında olan kadınlardı (17). Diğer taraftan hem HERS hem de WHI çalışmasındaki kadınların ortalama yaşları 65 civarındadır ki zaten bu yaş tek başına KVH açısından güçlü bir risk faktörüdür. *Women's Health Initiative* çalışmasının östrojen kolunda 50–59 yaş grubunda KVH riskinde % 44 azalma olduğu bildirilmiştir. Bu yaş grubunda inme ve tromboemboli riskinde artış izlenmemiştir. Zıt olarak, 70–79 yaş grubunda östrojen alan kadınlarda plasebo grubuna göre KVH riski daha yüksek bulunmuştur (12). Bu da tedavinin başlama

yaşının önemini vurgulamaktadır. Çalışmalar arası sonuçların farklılığının diğer bir nedeni de olguların genetik özellikleri olabilir. Postmenopozal HT'nin KVH açısından zararlı etkilerinin görüldüğü olguların altgrup analizleri, bu hastalarda venöz tromboembolinin yüksek oranda görüldüğünü göstermiştir. Sonuç olarak, kardiyak olayların HT grubunda plaseboya göre daha fazla görülmesi, aynı zamanda o kişinin zaten tromboza genetik yatkınlığı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Yine bazı araştırmacılara göre, eğer HERS ve WHI gibi geniş kapsamlı çalışmaların sonuçları temel alınmak isteniyorsa, her iki çalışmada da kullanılan tedavi rejiminin tek tip olduğu unutulmamalıdır. Bu çalışmalarının sonuçlarını tüm postmenopozal HT rejimlerine genellenmesi doğru değildir. Tablo 3'te gözlemsel çalışmalardan NHS ile randomize klinik çalışmalardan WHI'nin sonuçlarının karşılaştırılması görülmektedir.

Günümüzde, tüm bu gözlemsel ve randomize-plasebo kontrollü çalışmaların ışığında, östrojenin etki gösterebilmesi için "sağlıklı endotel" kavramı üzerinde durulmaktadır. Östrojen, yaşla birlikte ilerleyen ateroskleroza bağlı olarak, vazodilatör etkisini endotel üzerinde gösterememektedir. Postmenopozal HT'ye başlamak için en uygun zamanın, menopozdan hemen sonraki yıllar olduğu öne sürülmektedir. Erken yaşlarda tedaviye başlamanın KVH'dan koruma sağlayıp sağlayamayacağı sorusuna yanıt alabilmek için *Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)* çalışması başlatılmıştır (107). Yaşları 42 ile 58 arası değişen, menopoz sonrası 6-36 ay geçmiş, genel sağlık durumları iyi olan 720 kadın çalışmaya dahil edilmiştir. Karotis arter intima-medya kalınlığı ve koroner arter kalsiyumu x-ray tomografi ile ölçülmektedir. Takip süresi 4 yıl olarak planlanan çalışma 2005 yılında başlamıştır. Günde 0.45 mg CEE veya haftalık transdermal 0,05 mg 17-β östradiol; progestin olarak da siklik oral mikronize progesteron kullanılması planlanmıştır. Sonuçlarının 2010 yılında açıklanması planlanmaktadır.

Tablo 3. NHS ve WHI çalışmalarının sonuçlarının karşılaştırılması

	Nurses' health study	Women's health initiative
Yaş Aralığı	30–63 yaş	50–79 yaş
Tedaviye Başlama Zamanı	Menopoz Dönemi	Menopozdan yıllar sonra
Semptomların varlığı	Çoğu semptomatik	Çoğu asemptomatik
Sigara kullanımı	% 60	% 50
Hipertansiyon	% 18	% 28
Obezite	% 38	% 70
Diyabetes Mellitus	% 3	% 4
MI veya angina hikayesi	yok	% 4
Östrojen tipi	CEE 0.625–1.25 mg/gün	CEE 0.625 mg/gün
Progesteron tipi	Siklik MPA	MPA 2.5 mg/gün

2.8.4 Postmenopozal Hormon Tedavisi ve Serum VE-Kadherin, CRP, MMP-2 Düzeylerine Etkisi

Postmenopozal HT'nin serum VE-kadherin düzeyine etkisi ile ilgili elimizde oldukça sınırlı veri bulunmaktadır. Seks steroidleri endotel yüzeyinde VE-kadherin ekspresyonunu etkilemektedir. Umbilikal korddan elde edilen endotel hücrelerinde östrojenin VE-kadherin ekspresyonunu azalttığı, progesteronun ise östrojenin oluşturduğu bu etkiyi tersine çevirdiği gösterilmiştir (108). Christodoulakos ve ark. E₂/NETA tedavisinin serum VE-kadherin düzeyini anlamlı oranda düşürdüğünü göstererek, vasküler permeabilite üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermişlerdir (33). Günümüzde özellikle postmenopozal dönemde erken yaşta HT başlanmasının, endotel yüzeyindeki VE-kadherin-katenin kompleksinin dağılmasını engelleyeceği, böylece aterosklerozun patogeneğinde rol oynayan vasküler permeabilite artışının önleneceği üzerinde durulmaktadır (33).

Postmenopozal HT'nin serum MMP-2 konsantrasyonuna etkisi ile ilgili klinik çalışmaların çelişkili sonuçları bulunmakla birlikte, çoğu serum MMP-2 konsantrasyonunu artırdığı üzerinde durmaktadır. Zanger ve ark., KAH olan olgularda, tek başına CEE veya CEE/MPA tedavisi ile serum MMP-2 düzeyinde anlamlı değişiklik olmadığını saptamışlardır (109). Lewandowski ve ark., 195 sağlıklı postmenopozal kadında 0.625 mg/gün CEE tedavisinin serum MMP-2 düzeyini anlamlı oranda artırdığını saptamışlardır (111). Bununla beraber, Wingrove ve ark., 17- β östradiolün vasküler düz kas hücrelerinde MMP-2 sentezini artırdığını göstermişlerdir (110). Christodoulakos ve ark. da 28 postmenopozal kadında E₂/NETA tedavisinin serum MMP-2 seviyesini artırdığını göstermişlerdir (112).

Günümüze kadar yapılan çok sayıda çalışmada östrojenin serum CRP düzeyini artırdığı üzerinde durulmaktadır. Ridker ve ark. WHI çalışmasının sonuçlarını analiz ettiklerinde, yalnız başına östrojen veya östrojenle birlikte progesteron tedavisi alanlarda hiç tedavi almayan gruba göre CRP düzeyinde 2 katı oranında artış olduğunu, serum IL-6 düzeyinin ise normal olduğunu görmüşlerdir (30). Bu da, serum CRP artışının, sistemik proinflatuar yanıtı neden olan IL-6 artışından ziyade başka bir mekanizmaya bağlı olduğunu düşündürmektedir. Progesteronların CRP düzeyine etkisi ise net olarak bilinmemektedir. *Estrogen Replacement and Atherosclerosis* çalışmasında MPA'nın ve mikronize progesteronun serum CRP düzeyine etkisi olmadığı bildirilmiştir (31). Bununla birlikte, progesteronun tedaviye eklenmesinin CRP düzeyini artırdığını gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır. Skouby ve ark. 1 yıllık tedavi sonrası hem E₂/NETA hem de E₂/lokal levonorgestrel tedavileri sonrası CRP düzeyinde artış saptarken, E₂/siproteron asetat ve E₂/MPA tedavilerinin serum CRP konsantrasyonuna etkilerinin olmadığını göstermiştir (113). Bu veriler, östrojenle kombine edilen progesteron tipinin sonuçları etkilediğini düşündürmektedir.

2.9 Raloksifen

Yıllar boyunca östrojenler çeşitli tedavi rejimleri şeklinde postmenopozal semptomların tedavisinde dünyada yaygın biçimde kullanılmışlardır. Randomize

plasebo kontrollü çalışmalarda, tek başına östrojen tedavisinin meme kanseri insidansını arttırdığı ve ilave edilen progesteronun da bu risk artışına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (13). Postmenopozal HT'nin de KVH'dan korumada yeri olmadığı ortaya konunca, alternatif tedavi seçenekleri üzerinde yoğun araştırmalar başlamıştır.

Menopoz sonrası ortalama yaşam süresinin 30 yılın üzerinde olduğu düşünüldüğünde, uzun süreli kullanıma uygun, östrojenin faydalı etkilerini gösteren ancak istenmeyen etkilerini göstermeyen, östrojene benzer yapıda bileşikler üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır. Östrojen benzeri bileşikler önceleri memede kanser riskini azaltıcı etkileri nedeni ile anti-östrojenler olarak adlandırılmıştır. Gerçekte bu ajanların östrojen reseptörü ile yüksek afiniteli etkileşim sonucu hem agonistik hem de antagonistik etki gösterdikleri ve bu etkilerinin de dokuya göre değişkenlik gösterdiği saptanınca “selektif östrojen reseptör modülatörleri” (SERM) olarak isimlendirilmişlerdir (114).

Raloksifen, üzerinde en çok araştırma yapılan SERM olup, non-steroidal benzotiofen yapısındadır. Osteoporozdan koruma ve tedavi için onay almıştır. Preklinik çalışmalarda östrojen reseptörü (+) olan meme kanserinde antiproliferatif etkisi olduğu gösterilmiştir. Fakat ileri evre meme kanseri tedavisinde, antitümoral aktivitesinin olmadığı izlenince raloksifen ile ilgili yapılan çalışmalara devam edilmemiştir (115). Sonrasında osteoporoz tedavisindeki etkinliği ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmaya devam edilmiştir.

2.9.1 Genel Farmakolojik Özellikleri

Östrojen reseptörleri dokularda farklı ekspresyonlarda bulunmaktadır. Raloksifen ve östrojenin etkinliği, reseptörlerin dokudaki ekspresyonuna, reseptörün ligand bağlanan kısmının yapısına, ortamda bulunan transkripsiyonu aktive ve inhibe eden koaktivatör ve korepressörlerin ekspresyonuna bağlıdır (116).

Östrojen reseptörünün hem liganda hem de deoksiribonükleik aside (DNA) bağlanan kısımları mevcuttur. Ligand reseptöre bağlandığında, östrojen reseptörü

aktive olur ve ligand-reseptör kompleksi oluşur. Sonra aktive reseptör, ısı-şok protein kompleksinden ayrılır ve dimerizasyona gider. DNA'ya bağlanma sonrasında bu kompleks transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girer ve transkripsiyon meydana gelir. Östrojenin bu spesifik gen transkripsiyonu, reseptörde bulunan farklı bölgeler aracılığı ile olur. Bu bölgeler, *transcriptional activation function-1 (TAF-1)* ve *transcriptional activation function-2 (TAF-2)* olarak bilinir. (117).

Östrojen reseptörü- α hipofiz, uterus, adrenal bez, testis ve böbrekte yoğun olarak eksprese edilirken, ER- β over, testis, prostat, timus ve dalakta daha fazla eksprese edilmektedir. Her iki reseptör de osteoblast, meme, epitel ve beyin hücrelerinde bulunur. Östrojen, ER- α 'nın transkripsiyonunu aktive ederken, ER- β 'nin transkripsiyonunu inhibe eder. Raloksifen ise tam tersi ER- α 'nın transkripsiyonunu inhibe ederken, ER- β 'nin transkripsiyonunu aktive eder. Bu iki reseptör izoformunun hücrelerdeki ekspresyonu o hücrenin östrojene verdiği cevabı gösterir (118).

Raloksifen, östrojen reseptörlerine bağlanmak için endojen östrojenle yarışmaktadır. Östrojen reseptörlerine 17- β östradiolden 4 kat daha yüksek afinite ile bağlanmaktadır (118). Bağlanma afinitelerinde ki bu farklılıklar, reseptör aracılıklı gen transkripsiyonunda ve biyolojik etkinlikte farklılıklara yol açmaktadır. Raloksifen bazı dokularda östrojen agonistik etki gösterirken, bazı dokularda antagonistik etki göstermektedir (119). İskelet sistemi ve serum lipid düzeyleri üzerine östrojen benzeri etki göstermektedir. HDL kolesterol düzeyine etki etmezken genel olarak lipid sistemi üzerine olumlu etkileri mevcuttur. Meme ve endometriyum üzerine ise komplet antagonistik etki göstermektedir (14).

2.9.2 Farmakokinetik Özellikleri

Raloksifenin farmakokinetik parametreleri yaş, cinsiyet, ırk, kilo, alkol bağımlılığı ve böbrek yetmezliğinden etkilenmemektedir. Bununla birlikte, sirozlu ve sigara içenlerde daha yüksek serum konsantrasyonuna sahiptir (120). Gebelikte

veya gebe kalma olasılığı bulunan, emziren kadınlarda, venöz tromboembolik olay öyküsüne sahip kadınlarda kullanımı kontrendikedir (121).

Oral dozun yaklaşık % 60'ı hızla emilmektedir. Ancak, entero-hepatik dolaşıma girerek büyük oranda glukuronidle konjugasyona uğradığı için net biyoyararlanımı % 2 civarındadır. Maksimum plazma konsantrasyonu olan 0.5 ng/ml'ye 6 saat sürede ulaşmaktadır. Yüzde 95'inden fazlası albumin ve α -1 asid glikoprotein gibi plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Ana metaboliti raloksifen-4' glukuroniddir. Diğerleri ise raloksifen-6' glukuronid ve 4'-6' diglukuroniddir. Yarı ömrü 32.5 saattir. Yüzde 95 oranında feçesle, % 0.2'den azı hiç değişmeden idrarla, % 6 'sı ise glukuronid bileşikleri olarak idrarla atılmaktadır (121).

2.9.3 Raloksifen ve Yan Etkileri

Sıcak basmaları, 60 mg/gün'lük dozla östrojen tedavisine göre daha fazla görülmekle birlikte, plasebo grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (121). Sıcak basması yüzünden çok az olgu tedaviyi yarıda bırakmaktadır. Memede hassasiyet ve vajinal kanama şikayeti insidansı ise plasebo grubu ile benzerken, östrojen tedavisine göre anlamlı derecede daha az sıklıkta görülmektedir. En önemli yan etkisi venöz tromboemboli riskinde 3 kata yakın artışa yol açmasıdır (122). Yüzde 7 oranında bacak krampları, % 2.1 oranında influenza benzeri sendrom, % 0.7 oranında periferal ödem görülmektedir (123).

2.10 Raloksifen ve Kardiyovasküler Sistem

Raloksifen ve metabolik sistem: Hem hayvan çalışmaları hem de klinik çalışmalarda lipid profili üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Total serum kolesterol düzeyini % 8, LDL kolesterol düzeyini ise % 12 oranında azaltmaktadır. Bu etki tedaviye başladıktan sonra 3. ayda görülmeye başlamakta ve 4 yıl kadar sürmektedir (15,16). Trigliserid ve HDL kolesterol düzeylerine ise etkisi bulunmamaktadır. Lipoprotein (a) seviyesini % 7 oranında azaltmaktadır (16).

Açlık plazma glukozu, insülin ve hemoglobin A1c (Hb A1c) düzeylerini etkilememektedir (124). İnsülin bağımlı olmayan diyabetes mellituslu hastalarda da insülin duyarlılığını değiştirmemektedir (125).

Raloksifen ve koagülasyon sistemi: Raloksifen postmenopozal kadınlarda serum fibrinojen düzeyini anlamlı derecede düşürmektedir (126). Plazminojen aktivatör inhibitör-1, fibrinolitik aktiviteyi inhibe ederek aterosklerotik olaylara yatkınlığa neden olmaktadır. Raloksifen ise PAI-1, protrombin yıkım ürünleri, fibrinopeptid A üzerine etki göstermemektedir (127).

Raloksifen ve vasküler sistem: Tıpkı östrojen gibi *in-vitro* ve *in-vivo* modellerde endotelde NO/endotelin-1 oranını artırarak endotel kaynaklı vazodilatasyona yol açtığı gösterilmiştir (128). Nitrik oksit regülasyonu ile ilgili olası mekanizmalar öne sürülmektedir. İlki; NO sentaz enzim aktivitesini stimüle etmesidir (129). İkincisi; östrojenik agonistik etki sonucu VEGF ekspresyonunu artırmakta, bu artış da doz bağımlı olarak endotelyal NO üretimini artırmaktadır (130). Ayrıca, vasküler düz kas hücrelerindeki L-tipi kalsiyum kanallarından kalsiyumun hücre içine girişini engelleyerek vazodilatasyona yol açmaktadır (132).

Raloksifen, LDL kolesterolün oksidasyonunu östrojene göre daha etkili şekilde inhibe ederek aterosklerozun progresyonuna olumlu etki gösterir (131).

Raloksifen ve inflamasyon belirteçleri: Daha önce belirtildiği gibi CRP, KVH gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür. Karaciğerden salgılanan akut faz yanıtında önemli olan IL-6 ise CRP'nin salınımını artırmaktadır (65). TNF- α ise proaterojenik bir sitokin olup, endotelde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırmaktadır (61). Raloksifenin, HT'nin aksine, serum CRP ve IL-6 düzeyine etkisi yoktur; TNF- α seviyesini ise düşürmektedir (32,133).

Raloksifenin aterosklerotik plak üzerine etkileri ile ilgili veriler çoğunlukla hayvan modelleriyle yapılmış çalışmalardan elde edilmiştir. Kolesterolle beslenen tavşanlarda aterosklerotik lezyon içerisinde kolesterol birikimini inhibe ettiği gösterilmiştir (134). Ayrıca karotis arter intima tabakasında makrofaj birikimini ve MMP ekspresyonunu inhibe ederek plak stabilizasyonuna katkıda bulunduğu da

gösterilmiştir (135). Postmenopozal kadınlarda raloksifenin MMP üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili olup, bir çalışmada serum MMP düzeyleri değişmemiş bulunurken (32), bir başka çalışmada ise raloksifenin MMP salınımını artırdığı gösterilmiştir (136).

Yüksek serum adezyon molekül konsantrasyonları KVH riskini artırmaktadır (24). Postmenopozal kadınlarda serum adezyon moleküllerinin konsantrasyonunu östrojene göre daha az oranda azalttığı öne sürülmektedir (137). Serum VE-Kadherin konsantrasyonu üzerine etkisi ile ilgili sınırlı çalışma bulunmaktadır.

2.11 Raloksifen ve Kardiyovasküler Sistem Klinik Çalışmaları

Randomize, plasebo-kontrollü *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE)* çalışmasının sonuçları 2002 yılında açıklanmıştır (138). Ortalama yaşı 67 olan postmenopozal dönemde osteoporozlu 7705 kadın çalışmaya katılmıştır. Bu çalışmada esas olarak raloksifenin kemik mineral dansitesi ve vertebral kırık riski üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Osteoporoz çalışması olarak planlandığı için kişilerin KVH hikayeleri göz önüne alınmamıştır. Dört yıllık verilerin sonucunda KVH riski yüksek olan 1035 kadında, raloksifen tedavisi sonrası MI insidansında % 40 ve serebrovasküler olay insidansında % 62 oranında anlamlı düşüş olduğu (RR, 0.6; % 95 CI, 0.38-0.95) saptanmıştır. Çalışmanın KAH riski yüksek olan alt grubunda, raloksifen verilen kadınlarda % 7.8, plasebo verilenlerde ise % 12.9 oranında kardiyovasküler olay görülmüştür. Bununla beraber, tüm çalışma popülasyonu değerlendirildiğinde raloksifen ve plasebo grupları arasında KVH açısından anlamlı fark görülmemiştir (RR, 0.86; % 95 CI, 0.64-1.15).

Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) çalışması, raloksifenin invaziv meme kanseri üzerine olan etkisine yönelik planlanmıştır. Hastalar MORE çalışmasından sonra 4 yıl daha takip edilmiştir. *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation* çalışmasına 7705 olgu alınırken, CORE çalışmasına bu olguların 4011'i dahil edilmiştir. Sekiz yılın sonunda ciddi kardiyovasküler yan etki raloksifen grubunda % 5.5, plasebo grubunda % 4.7 oranında görülmüştür. Gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (RR; 1.16, % 95 CI 0.86 - 1.56) (139).

Randomize, plasebo-kontrollü *Raloxifene Use for the Heart (RUTH)* çalışmasında raloksifenin KVVH'a ve invaziv meme kanseri üzerine olan etkileri araştırılmıştır (140). Koroner arter hastalığı riski yüksek olan 55 yaş üzerinde 10.101 kadın çalışmaya katılmış ve 5.6 yıl süre ile takip edilmiştir. Çalışmanın sonucunda, KAH nedeniyle ölüm, non-fatal MI ve akut koroner sendrom tanısıyla yatış açısından plasebo ile raloksifen grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca, LDL kolesterol seviyesinde plasebo grubunda % 3.6 oranında artış saptanırken, raloksifen grubunda % 4.4 oranında azalma olduğu görülmüştür ($p < 0.001$). HDL kolesterol seviyesinde ise plasebo grubunda % 0.9, raloksifen grubunda % 2.3 artış saptanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Araştırma Gruplarının Belirlenmesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Menopoz Polikliniği'ne 2005–2006 yılları arasında genel değerlendirme amaçlı başvuran 60 postmenopozal kadın çalışmaya dahil edildi. Tek merkezli, prospektif, plasebo kontrollü olarak planlanan bu çalışma, iyi klinik uygulamalar kılavuzu ve 2001 yılında revize edilen Helsinki Deklarasyonu'na göre yapıldı. Çalışma öncesi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Onayı ve her olgudan çalışma öncesi, yazılı “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” (Ek.1.) alındı.

Çalışmaya dahil edilmede gerekli olan ön koşullar;

1. En az 12 aylık spontan amenore varlığı,
2. Folikül stimüle-edici hormon değerinin > 40 IU/lt ve E_2 seviyesinin < 20 pg/ml olması,
3. Kemik mineral dansitometri T skor değerinin vertebra ya da femur başı bölgesinde ≤ -1 olması,
4. Endometriyal kalınlığın < 5 mm olması,
5. Rutin tam kan sayımı (hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, trombosit sayımı) ve biyokimya analizlerininin (açlık/tokluk kan şekeri, kan üre azotu (BUN), kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), total bilirubin\direkt bilirubin, total protein/albumin) normal sınırlar içinde olması,
6. Mamografik değerlendirmede malignite lehine bulgu saptanmamış olması,
7. Klinik olarak anlamlı vazomotor semptomların olmaması olarak belirlendi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri;

1. Herhangi bir organ sistemi ile ilgili endokrinopati öyküsü,
2. Kronik sistemik inflamatuvar hastalık öyküsü,
3. Kronik karaciğer ve renal hastalık öyküsü,
4. Koroner kalp hastalığı ve kalp yetmezliği öyküsü,
5. Dislipidemi öyküsü,
6. Aktif veya geçirilmiş venöz tromboemboli ve serebrovasküler olay öyküsü,
7. Sigara ve alkol kullanımı öyküsü,
8. Nedeni açıklanamayan vajinal kanama öyküsü,
9. Önceden HT almış olması,
10. Son 5 yıl içinde herhangi bir kanser hikayesine sahip olması,
11. Son 6 ay içerisinde kemik üzerine antirezorptif etki gösteren bifosfonat, kalsitonin gibi ajan kullanımı, antiagregan, antilipidemik ve sistemik kortikosteroid tedavi öyküsü olması,
12. Cerrahi menopoza olan olgular çalışma dışı bırakılmışlardır.

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan 60 olgu, rastgele sayılar tablosu kullanılarak 3 gruba ayrıldı. 20 olguya raloksifen hidroklorür 60 mg/gün per oral tedavisi (Evista®, Lilly), 20 olguya 17-β Östradiol (E₂) (2 mg) + Noretisteron asetat (NETA; 1mg) per oral tedavisi (Kliogest ®, Novo Nordisk) verilmesi planlandı. Diğer 20 olgu ise kontrol grubunu oluşturdu. Tüm olguların 6 ay süre ile takibi planlandı.

Araştırmaya dahil edilen her bir bireyin kimlik bilgileri, demografik özellikleri, sistemik hastalık öyküsü, tedavinin görülen yan etkileri “Hasta Takip Formu” (Ek. 2.) üzerine kaydedilip daha sonra elektronik ortama aktarılmıştır. Raloksifen ve E₂/NETA tedavisi alan olgular çalışma süresince tedaviye bağlı gelişebilecek semptomlar açısından bilgilendirildiler. Herhangi bir şikayetleri olduğu takdirde belirlenen son kontrol tarihini beklememeleri ve kliniğe başvurmaları istendi.

3.2. Serum Örneklerinin Toplanması ve Saklanması

Çalışma öncesinde, total kolesterol, LDL, VLDL, HDL, trigliserid, açlık kan şekeri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri ve FSH, LH, E₂ düzeyleri ve diğer rutin laboratuvar incelemeleri için en az 12 saatlik açlık sonrası venöz kan örneklemeleri yapıldı. Bu laboratuvar örneklemeleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında değerlendirildi. Bütün bu incelemelere ek olarak serum MMP-2, VE-kadherin ve CRP ölçümleri için venöz kan örnekleri alındı ve bu örnekler 10 dakika içinde 2500g hızla 5 dakika süreyle santrifüj edilip serumları ayrılarak -25°C de saklandı.

3.3. Serum Örneklerinde VE-kadherin, MMP-2 ve CRP Düzeylerinin Tespiti

Çalışma öncesi ve 6 aylık takip dönemi sonrası alınıp saklanan serum örneklerinde VE-kadherin, MMP-2 ve CRP düzeyleri, *Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)* yöntemiyle ölçüldü. Bu amaçla kullanılan VE-kadherin, MMP-2, CRP kitlerinin (*R&D systems, USA*) sensitivitesi sırası ile 0.039 ng/mL, 0.16 ng/mL, 0.08 µg/mL idi. Bu laboratuvar incelemeleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Romatoloji ve İmmünoloji Laboratuvarında yapıldı.

3.4 İstatistiksel Değerlendirme

Veriler, SPSS vs 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma biçiminde ifade edildi. Kategorik değişkenler % olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamaların farklılığı, bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t veya Mann Whitney U testiyle, bağımsız grup sayısı ikiden fazla olduğunda Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) veya Kruskal Wallis testiyle araştırıldı. Tek Yönlü Varyans analizi veya Kruskal Wallis test istatistiğinin anlamlı görüldüğü yerlerde sırasıyla Tukey veya Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi yapılarak farka neden olan grup veya gruplar belirlendi. Gruplar içinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası CRP, E-kadherin

ve MMP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Student's t testi ya da Wilcoxon İşaret testi ile değerlendirildi. Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında CRP, VE-Kadherin ve MMP-2 düzeylerinde meydana gelen değişimler yüzde cinsinden hesaplandı. Kategorik karşılaştırmalar için Khi-Kare testi kullanıldı. $P < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ocak 2005-Ocak 2006 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Menopoz Polikliniğine genel değerlendirme amaçlı başvuran veya diğer anabilim dallarından değerlendirme amaçlı menopoz polikliniğine gönderilen olgulardan alınma kriterlerine uyan 60 sağlıklı postmenopozal kadın çalışmaya dahil edildi. Yirmi olguya raloksifen 60 mg/gün per oral tedavisi, 20 olguya 17-β E₂ (2 mg) + Noretisteron asetat (1 mg) per oral tedavisi başlandı. Yirmi olgu ise kontrol grubunu oluşturdu. Tedavi başlanan 40 olgudan 31'i (% 77,5) çalışmayı tamamlayabildi. Raloksifen grubundaki 5 olgudan 2'sine ulaşamadığı, 1 olgu sıcak basması şikayeti nedeni ile tedaviye devam edemediği, 1 olgu çalışma süresi içerisinde lipid düşürücü ajan kullandığı, 1 olguda antihipertansif tedaviye başladığı için çalışma dışı bırakıldı. Diğer 17-β E₂ + Noretisteron asetat grubunda ise 4 olgudan 2'sine ulaşamadığı, 1 olgu ara kanamaları olduğu, 1 olgu da memede hassasiyet şikayeti nedeni ile tedaviye devam edemediği için çalışma dışı bırakıldı.

Bu 60 olgunun yaş ortalaması $58,67 \pm 5,13$ olup yaşları 53-64 arasında değişmekte idi. Çalışma öncesi olguların yaş, menopoz süresi, menopoz yaşı, VKİ, sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) değerleri, FSH, E₂, tiroid stimüle edici hormon (TSH), ALT, AST, açlık kan glukozu, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri değerlendirildi (Tablo 4). Demografik parametreler değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemekle birlikte tek istisna FSH değerinde görülmekte idi. Folikül stimüle edici hormon değeri E₂/NETA grubunda ($73,9 \pm 27,12$ mIU/mL), kontrol ve raloksifen grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($60,3 \pm 18,41$ mIU/mL), ($67,1 \pm 16,18$ mIU/mL) ($p < 0,005$).

Tablo 4. Çalışmaya katılan postmenopozal kadınların demografik özellikleri

	Sağlam	Raloksifen	E₂/NETA	P
	N=20	N=20	N=20	
Yaş (yıl) <i>Ortalama ± SS</i>	52,3 ± 4,84	54,3 ± 3,47	52,1 ± 3,17	0,139 ^a
Menopoz süresi (yıl) <i>Ortalama ± SS</i>	6,6 ± 3,99	6,9 ± 3,38	5,6 ± 3,20	0,511 ^a
Menopoz yaşı (yıl) <i>Ortalama ± SS</i>	45,7 ± 3,63	47,5 ± 1,73	46,7 ± 5,90	0,389 ^a
VKI (kg/m²) <i>Ortalama ± SS</i>	25,4 ± 3,03	25,1 ± 2,34	24,9 ± 2,94	0,133 ^a
SKB (mmHg) <i>Ortalama ± SS</i>	124,0 ± 6,61	122,3 ± 6,78	118,9 ± 8,40	0,138 ^b
DKB (mmHg) <i>Ortalama ± SS</i>	79,0 ± 3,08	81,5 ± 5,16	79,7 ± 6,60	0,159 ^b
FSH(mIU/mL) <i>Ortalama ± SS</i>	67,1 ± 16,18 [‡]	60,3 ± 18,41 [‡]	73,9 ± 27,12	0,005 ^b
E2 (pg/mL) <i>Ortalama ± SS</i>	14,9 ± 5,08	12,5 ± 3,75	11,9 ± 4,70	0,213 ^b
TSH (µIU/mL) <i>Ortalama ± SS</i>	1,3 ± 0,76	1,4 ± 0,72	1,1 ± 0,85	0,272 ^b
ALT (mU/mL) <i>Ortalama ± SS</i>	19,3 ± 6,58	21,0 ± 8,51	20,0 ± 9,36	0,807 ^a
AST (mU/mL) <i>Ortalama ± SS</i>	19,9 ± 3,67	23,7 ± 5,83	20,8 ± 7,71	0,112 ^a
Açlık glukoz (mg/dL) <i>Ortalama ± SS</i>	89,9 ± 11,63	86,0 ± 10,40	86,7 ± 9,81	0,464 ^a
Kolestrol (mg/dL) <i>Ortalama ± SS</i>	142,3 ± 20,26	144,0 ± 26,37	143,2 ± 26,45	0,107 ^a
Trigliserid (mg/dL) <i>Ortalama ± SS</i>	127,0 ± 39,24	142,6 ± 29,75	134,7 ± 53,68	0,507 ^a

SS= Standart sapma

VKI= Vücut kitle indeksi

SKB= Sistolik kan basıncı

DKB= Diastolik kan basıncı

^a = Tek yönlü varyans analizi testi kullanılmıştır^b = Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır[‡] E₂/NETA ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,005).

Tedavi öncesinde serum VE-kadherin, MMP-2 ve CRP konsantrasyonları ölçüldü. Serum VE-kadherin, MMP-2 ve CRP değerleri karşılaştırıldığında tedavi grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (VE-kadherin değeri; raloksifen grubunda $51,5 \pm 6,35$ ng/ml, E₂/NETA grubunda $49,6 \pm 7,82$ ng/ml ($p = 0,290$). MMP-2 değeri; raloksifen grubunda $251,5 \pm 56,82$ ng/ml, E₂/NETA grubunda $239,6 \pm 54,16$ ng/ml ($p = 0,332$). CRP değeri; raloksifen grubunda $0,6 \pm 0,80$ mg/l, E₂/NETA grubunda $0,3 \pm 0,09$ mg/l ($p = 0,303$).

Altı ay takip sonrasında serum VE-kadherin, MMP-2 ve CRP konsantrasyonları tekrar değerlendirildi. Serum VE-kadherin değerinin 6 ayın sonunda her iki tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda düştüğü saptandı (raloksifen grubunda 6.ay; $34,7 \pm 7,42$ ng/ml $p < 0,001$, E₂/NETA grubunda 6.ay; $42,9 \pm 7,87$ ng/ml $p < 0,001$). Serum MMP-2 konsantrasyonunda ise her iki tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu saptandı. (raloksifen grubunda 6.ay; $288,9 \pm 56,99$ ng/ml $p < 0,001$, E₂/NETA grubunda 6.ay; $267,0 \pm 45,12$ ng/ml $p < 0,001$). Serum CRP konsantrasyonunda ise 6. ayın sonunda raloksifen grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma olduğu, E₂/NETA grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu saptandı. (raloksifen grubunda 6.ay; $0,3 \pm 0,00$ mg/l $p = 0,046$, E₂/NETA grubunda 6.ay; $1,1 \pm 0,83$ mg/l $p < 0,001$) Tablo 5’de raloksifen ve E₂/NETA gruplarının tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonraki serum CRP, MMP-2, VE-Kadherin değerlerinin karşılaştırılması görülmektedir.

Tablo 5. Raloksifen ve E₂/NETA tedavi gruplarının başlangıç ve 6 ay sonraki serum CRP, VE-cadherin, MMP-2 değerlerinin karşılaştırılması

		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
CRP (mg/l)	Raloksifen			
	<i>Ortalama ± SS</i>	0,6 ± 0,80	0,3 ± 0,00	0,046 ^b
	E₂/NETA			
	<i>Ortalama ± SS</i>	0,3 ± 0,09	1,1 ± 0,83	<0,001 ^b
		P^a	0,303	
VE-kadherin (ng/ml)	Raloksifen			
	<i>Ortalama ± SS</i>	51,5 ± 6,35	34,7 ± 7,42	<0,001 ^c
	E₂/NETA			
	<i>Ortalama ± SS</i>	49,6 ± 7,82	42,9 ± 7,87	<0,001 ^c
		P^a	0,290	
MMP-2 (ng/ml)	Raloksifen			
	<i>Ortalama ± SS</i>	251,5 ± 56,82	288,9 ± 56,99	<0,001 ^c
	E₂/NETA			
	<i>Ortalama ± SS</i>	239,6 ± 54,16	267,0 ± 45,12	<0,001 ^c
		P^a	0,332	

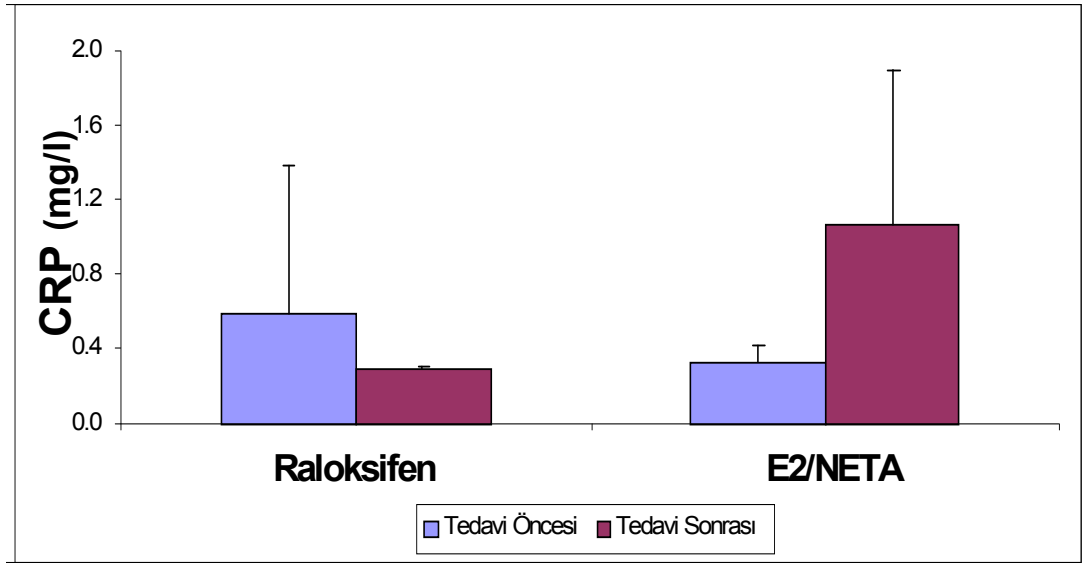
SS = Standart sapma

^a = Bazal değerlerin iki tedavi grubu arasında karşılaştırılması, Student's t testi

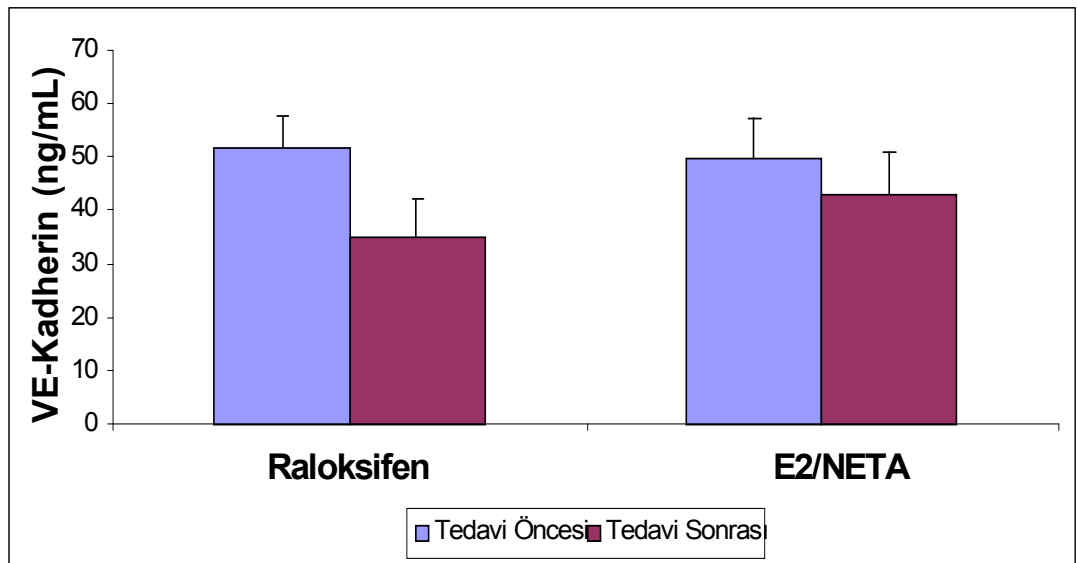
^b = Bazal ve 6. ay değerlerinin aynı tedavi grubu içerisinde karşılaştırılması, Wilcoxon signed rank test

^c = Bazal ve 6. ay değerlerinin aynı tedavi grubu içerisinde karşılaştırılması, Student's t testi

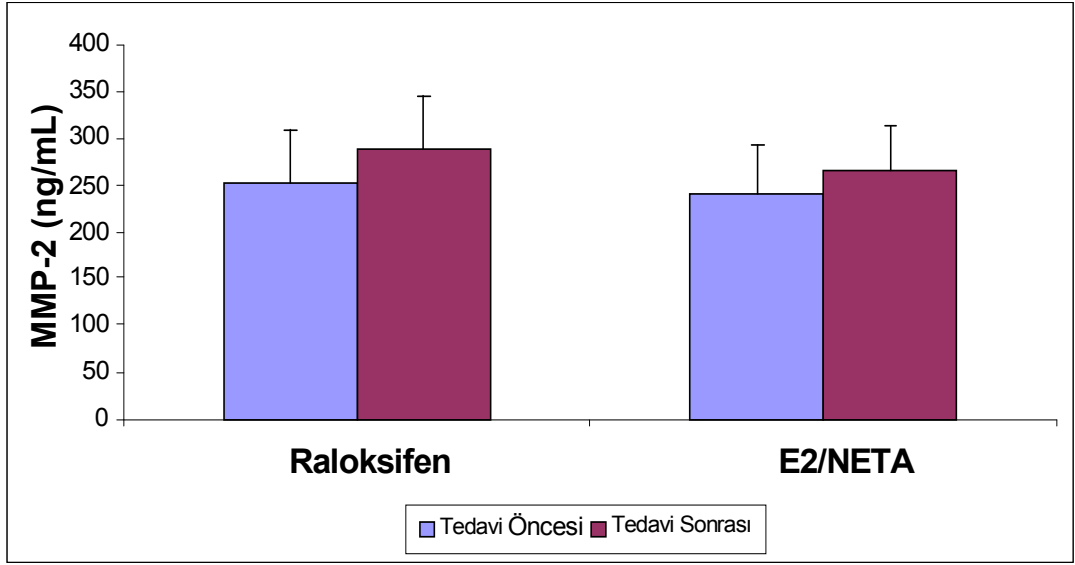
Şekil 5, 6, 7'de ise tedavi öncesi ve sonrası serum CRP, MMP-2, VE-Kadherin düzeyindeki değişimlerin raloksifen ve E₂/NETA tedavi grupları içindeki dağılımı görülmektedir.



Şekil 5. Tedavi öncesi ve sonrası serum CRP düzeyindeki değişimin raloksifen ve E₂/NETA tedavi grupları içindeki dağılımı



Şekil 6. Tedavi öncesi ve sonrası serum VE-Kadherin düzeyindeki değişimin raloksifen ve E₂/NETA tedavi grupları içindeki dağılımı



Şekil 7. Tedavi öncesi ve sonrası serum MMP-2 düzeyindeki değişimin raloksifen ve E₂/NETA tedavi grupları içindeki dağılımı

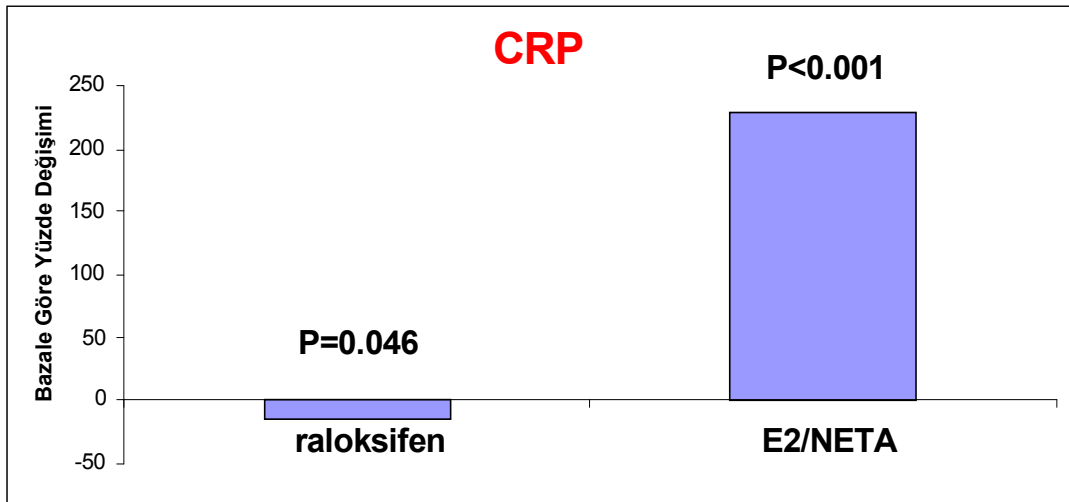
Serum CRP, VE-kadherin ve MMP-2 konsantrasyonlarındaki değişimleri nicel olarak gösterebilmek için bazal değerinden ortalama yüzde değişim miktarını da hesapladık. Serum VE-kadherin değerinde E₂/NETA grubunda % 12.1 (P<0.001), raloksifen grubunda % 32.3 (P<0.001) oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı. Her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında raloksifen grubunda daha anlamlı oranda düşme olduğu görüldü (P<0.001). Serum MMP-2 seviyesinde ise E₂/NETA grubunda % 8.8 (P<0.001), raloksifen grubunda ise % 13.2 (P<0.001) oranında istatistiksel olarak anlamlı yükselme olduğu saptandı. Her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında raloksifen grubunda istatistiksel olarak daha anlamlı artış olduğu görüldü (P=0.003). Serum CRP konsantrasyonunda E₂/NETA grubunda % 228.0 (P<0.001) oranında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görülürken, raloksifen grubunda % 14.6 (P = 0.046) oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü. Tablo 6 ve Şekil 8, 9, 10'da raloksifen ve E₂/NETA tedavi grupları arasında başlangıca göre serum CRP, VE-kadherin, MMP-2 konsantrasyonlarındaki yüzdesel değişimlerin karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo 6. Raloksifen ve E₂/NETA tedavi grupları arasında başlangıca göre serum CRP, VE-kadherin, MMP-2 konsantrasyonlarındaki yüzdesel değişimlerin karşılaştırılması

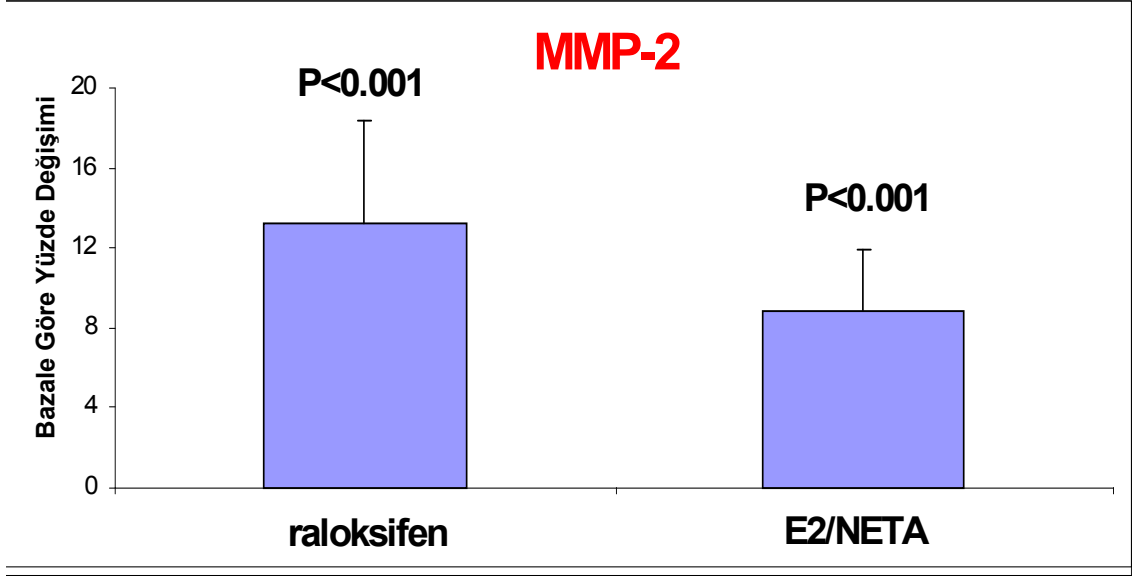
	Raloksifen N=15	E₂/NETA N=16	P
CRP (mg/l)			
<i>Ortalama ± SS</i>	-14,6 ± 25,91	228,0 ± 248,43	<0,001 ^a
VE-Kadherin (ng/ml)			
<i>Ortalama ± SS</i>	-32,3 ± 9,31	-12,1 ± 5,41	<0,001 ^a
MMP-2 (ng/ml)			
<i>Ortalama ± SS</i>	13,2 ± 5,16	8,8 ± 3,12	=0,003 ^a

SS = Standart sapma

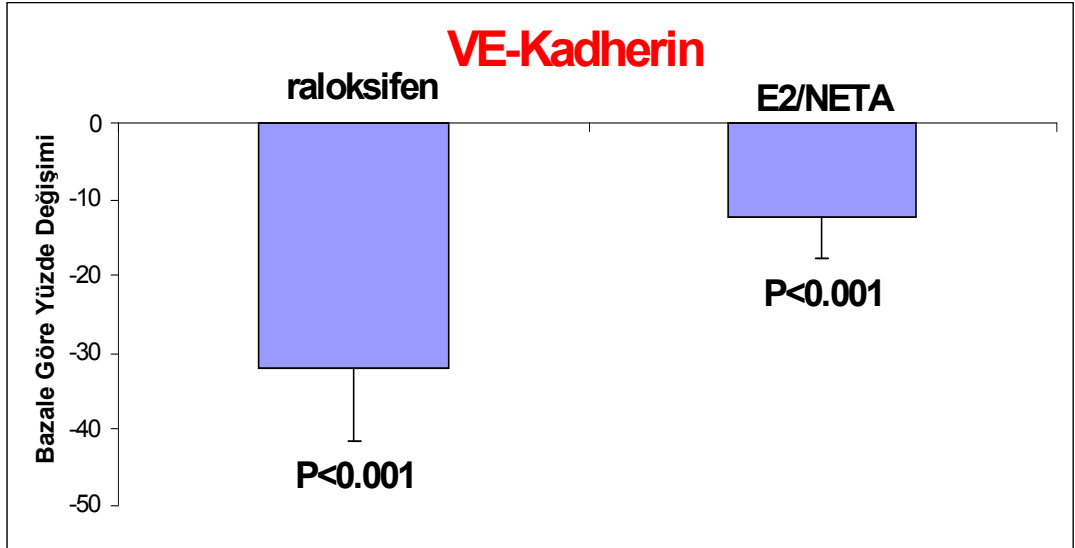
^a İki tedavi grubu arasında ortalama yüzde değişim değerlerinin karşılaştırılması, Student's t testi



Şekil 8. Raloksifen ve E₂/NETA gruplarının başlangıca göre serum CRP düzeyindeki yüzdesel değişimlerinin karşılaştırılması



Şekil 9. Raloksifen ve E₂/NETA gruplarının başlangıca göre serum MMP-2 düzeyindeki yüzdesel değişimlerinin karşılaştırılması



Şekil 10. Raloksifen ve E₂/NETA gruplarının başlangıca göre serum VE-kadherin düzeyindeki yüzdesel değişimlerinin karşılaştırılması

Yan Etkilerin Değerlendirilmesi:

Raloksifen 60 mg/gün per oral tedavisi genel olarak iyi tolere edildi. Takip sürecinde 2 olguda (% 10) sıcak basma şikayetinde artış olduğu görüldü. Olguların 1'i (% 5) çalışma dışı bırakıldı. 2 (% 10) olguda da hafif derecede bacak krampları görüldü.

17-β E₂ (2 mg)+NETA (1mg) per oral tedavisi de genel olarak iyi tolere edildi. Bir (% 5) olguda ara kanama şikayeti, 1 (% 5) olguda ise meme hassasiyeti şikayeti görüldü. Bu 2 (% 10) olgu da çalışma dışı bırakıldı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada raloksifenin ve HT'nin aterosklerozun patogenezinde rol oynayan inflamasyon belirteçleri, endotel hücresi adezyon molekülleri ve MMP'ler üzerine olan etkilerini değerlendirmek için serum CRP, VE-kadherin ve MMP-2 üzerinde çalışmayı seçtik.

Çalışmanın sonucuna göre sağlıklı postmenopozal kadınlarda E₂/NETA'nın tedavi öncesine göre serum VE-kadherin konsantrasyonunu istatistiksel olarak anlamlı oranda düşürdüğünü, serum MMP-2 ve CRP konsantrasyonlarını ise istatistiksel olarak anlamlı oranda artırdığını gördük. Raloksifen tedavisinin ise serum CRP ve VE-kadherin konsantrasyonlarını istatistiksel olarak anlamlı oranda düşürdüğünü, serum MMP-2 konsantrasyonunu ise istatistiksel olarak anlamlı oranda artırdığını gördük.

Olguların demografik parametreleri değerlendirildiğinde; sadece FSH değerinin E₂/NETA grubunda, raloksifen ve plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Bu E₂/NETA grubundaki olguların ortalama yaşı 52,1±3,17, menopoz süresi 5,6±3,20 yıl, FSH değeri ise 73,9±27,12 olarak saptandı. Literatüre bakıldığında bu FSH değerinin menopoz süresi ile uyumlu olduğu görülürken, olguların ortalama yaşına göre ise yüksek olduğu görüldü (141,142)

Raloksifen ve E₂/NETA'nın kardiovasküler sistem üzerine olan etkilerini lipoprotein profili ve karbonhidrat metabolizması üzerine olan olumlu etkileri kısmen açıklamaktadır. Aterosklerozun patogenezinde önemi olan inflamasyon üzerine de etkileri olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (64). Klinik ve deneysel çalışmalar, E₂/NETA ve raloksifenin ekstrasellüler matriksteki MMP-2 döngüsünü, endotel hücre yüzeyindeki VE-kadherin ekspresyonunu ve serum CRP konsantrasyonunu etkilediğini göstermektedir.

İnflamasyon belirteçleri ve aterosklerozis arasındaki ilişki net olarak anlaşılammakla birlikte KAH'nın patogeneğinde proinflatuar faktörler üzerinde durulmaktadır. Öncelikle CRP kompleman kaskadını aktive ederek inflamatuar sitokinlerin salınımına yol açmaktadır (143). Sitokin salınımından sonra hücre adezyon molekülleri, endotel ve lökosit hücre yüzeyinde eksprese olmaktadır. Endotel yüzeyindeki adezyon moleküllerine lökositlerin bağlanması, aterosklerotik sürecin en erken basmağıdır. Bu olay kadherin-katenin kompleksinin dağılmasına ve vasküler permeabilitenin artışına yol açmaktadır (144,145). Endotel disfonksiyonu sonucu oluşan artmış vasküler permeabilite lipoproteinlerin, lökositlerin ve diğer inflamatuar mediatörlerin intima tabakasına geçişine yol açar. Stromada biriken ekstrasellüler lipid depozitlerini inflamatuar hücreler, düz kas hücreleri ve bağ dokusu hücreleri çevrelemektedir. Lipid çekirdeğı çevreleyen bu kollajen ve düz kas hücreleri "fibröz tabaka" denilen yapıyı oluşturmaktadır. Aterosklerotik plaktaki MMP'ler, düz kas hücreleri tarafından sekrete edilmektedir. Bu enzimlerin ortamda fazla bulunması plak rüptürüne predispozisyon yaratır (146).

Günümüzde CRP, KVH'lar için prediktif değeri olan inflamatuar bir belirteç olarak kabul edilmektedir (20). Raloksifen ve HT'nin serum CRP düzeyine etkileri değerlendirildiğinde genel olarak raloksifenin olumlu etkileri üzerinde durulmaktadır. Birçok çalışmada ise HT'nin serum CRP düzeyinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Herrington ve ark. sağlıklı postmenopozal histerektomize kadınlarda 0,625 mg CEE ve droloksifen tedavilerini karşılaştırmış. Serum CRP konsantrasyonunda 0,625 mg CEE tedavi grubunda % 65.8 (p<0.001) oranında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu saptarken, droloksifenin serum CRP konsantrasyonu üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığını saptamışlardır (147). Walsh ve ark. 390 postmenopozal kadında CEE/MPA ve raloksifen tedavilerini karşılaştırdığında CEE/MPA grubunda CRP düzeyinde % 84 (p<0.001) oranında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu saptarken, raloksifen grubunda istatistiksel olarak anlamlı değışiklik saptamamışlardır (32). Geniş tabanlı WHI, ERA ve *The Postmenopausal Estrogen Progestin Intervention Trial (PEPI)* çalışmalarında da, HT'nin serum CRP düzeyinde sırası ile % 63, % 31 ve % 85 oranında istatistiksel olarak anlamlı artışa yol açtığı gösterilmiştir (11,12,31,148).

Fakat bu çalışmalarda serum CRP düzeyindeki artışa IL-6 artışının eşlik etmemesi ayrı bir mekanizmanın serum CRP düzeyine etki ettiğini düşündürmektedir (149).

Progesteronların CRP düzeyine etkisi ise net olarak bilinmemektedir. *Estrogen Replacement and Atherosclerosis* çalışmasında MPA'nın ve mikronize progesteronun serum CRP düzeyine etkisi olduğu gösterilememiştir (31). Bununla birlikte progesteronun tedaviye eklenmesinin CRP düzeyini artırdığını gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır. Skouby ve ark. 1 yıllık tedavi sonrası hem E₂/NETA hem de E₂/lokal levonorgestrel tedavileri sonrası CRP düzeyinde artış saptarken, E₂/siproteron asetat ve E₂/MPA tedavilerinin serum CRP düzeyine etkilerinin olmadığını göstermişlerdir (113). Sonuçta progesteron tipinin çalışmalarda sonuçları etkilediği gösterilmekle birlikte, elimizde net sonuçlar bulunmamaktadır.

Oral veya transdermal tedavi rejimlerinin serum CRP konsantrasyonuna etkileri karşılaştırıldığında ise, Zegura ve ark. çalışmasında histerektomize postmenopozal kadınlarda transdermal 50 µg E₂ ve oral 2 mg E₂ tedavileri sonrası, oral 2 mg E₂ tedavi grubunda serum CRP düzeyinde istatistiksel olarak (p<0.05) anlamlı artış olduğu saptanırken, transdermal E₂ tedavi grubunda anlamlı değişiklik olduğu saptanmamıştır. İnterlökin-6 düzeyinde ise her iki tedavi grubunda da anlamlı değişiklik görülmemiştir (150). Lacut ve ark. çalışmasında ise oral ve transdermal E₂/mikronize progesteron sonrası oral tedavi grubunda serum CRP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görülürken (p=0.010), transdermal tedavi grubunda serum CRP düzeyinde değişiklik olduğu görülmemiştir. Yine her iki tedavi grubunda da IL-6 düzeyinde anlamlı değişiklik görülmemiştir (151). Tüm bu çalışmaların ışığında transdermal HT'nin serum CRP düzeyinde artışa yol açmaması, oral HT'nin karaciğerde ilk geçiş etkisine neden olarak CRP üretimini artırdığı görüşünü öne çıkarmıştır. Raloksifen için ise karaciğerde ilk geçiş etkisine neden olmadığı için CRP sentezi üzerine etkisi olmadığı kabul edilmektedir (151).

Çalışmamızın sonucunda da literatürdeki çalışmaları destekler şekilde E₂/NETA tedavisinin 6 ayın sonunda serum CRP konsantrasyonunu % 228,0±248,43 (p<0,001) oranında istatistiksel olarak anlamlı artırdığını saptadık. Raloksifen için ise literatürde serum CRP seviyesini etkilemediği görüşü hakim iken

biz serum CRP düzeyini % 14,6±25,91 (p < 0,001) oranında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürdüğünü saptadık. Yani raloksifenin KVH üzerine olumlu etkisi olduğunu gördük.

Sağlıklı postmenopozal kadınlarda endotel hücre yüzeyinde VE-kadherin molekülünün ekspresyonu vasküler permeabilitenin regülasyonunda oldukça önemlidir. Endotel hücreleri arasındaki adezyonun bozulması, VE-kadherin-katenin kompleksinin dağılmasına ve VE-kadherin molekülünün ekstrasellüler kısmının serumda tespit edilmesine neden olur (23). Soeki ve ark. 2004 yılında yayınladıkları çalışmada (152) serum VE-kadherin konsantrasyonunun koroner aterosklerozisin derecesi bağlı olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir. Akut MI'lı, angina pektorisli hastalarda sağlıklı kişilere göre serum VE-kadherin konsantrasyonunun anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. Daha önce de belirtildiği gibi aterosklerotik plağın progresyonunda neovaskülarizasyon önemli bir basamaktır. Endotel-endotel hücre bağlantılarında VE-kadherin molekülünün ekspresyonu neovaskülarizasyona katkıda bulunmaktadır. Sigala ve ark. karotis arterdeki aterosklerotik plaklarda semptomatik hastalarda asemptomatiklere göre % 43 e % 13 (p<0.05), yüksek derecede stenozisi olanlarda % 83 e % 0 (p<0.005) oranında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek VE-kadherin ekspresyonunun olduğunu göstermişlerdir (153).

Christodoulakos ve ark çalışmasında; sağlıklı postmenopozal kadınlarda 6 ayın sonunda E₂/NETA ve raloksifen tedavilerinin sırayla % 21 ve % 26 oranında serum VE-kadherin konsantrasyonunu istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürdüğü göstermişlerdir (33). Raloksifenin E₂/NETA ya göre serum VE-kadherin düzeyinde istatistiksel olarak daha anlamlı (p<0.001) azalmaya yol açtığını saptamışlardır. Bizde Christodoulakos ve ark yaptığı çalışmanın sonuçlarını destekler şekilde E₂/NETA ve raloksifen tedavilerinin 6 ayın sonunda serum VE-kadherin konsantrasyonunu sırayla % 12,3±5,41 ve % 32,3±9,31 (p < 0.001) oranında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığını gördük. Yine raloksifenin E₂/NETA ya göre VE-kadherin düzeyinde istatistiksel olarak daha anlamlı (p<0.001) azalmaya yol açtığını gördük. Her iki çalışmanın sonucuda serum VE-kadherin düzeyinde anlamlı düşmenin saptanması, E₂/NETA ve raloksifen

tedavilerinin VE-kadherin-katenin kompleksinin parçalanmasını engelleyerek vasküler permeabiliteyi koruduklarını göstermektedir. Günümüzde sağlıklı kadınlarda postmenopozal dönemde E₂/NETA ve raloksifen tedavileri ne kadar erken başlanırsa vasküler permeabilitenin o kadar iyi korunacağı üzerinde durulmaktadır.

Postmenopozal dönemde KAH'dan primer ve sekonder korunmada MMP'lerin ekstrasellüler matriksteki rolü üzerinde durulmaktadır. Aterosklerozun erken döneminde damar duvarında MMP'lerin orta derecedeki artışı aterosklerotik plak progresyonunu engelleyerek, kan akımının korunmasına sağlar. İleri evrede ve stabil olmayan plaklarda ise MMP konsantrasyonundaki çok fazla artış plağın zayıflamasına ve rüptürüne yol açar (73).

Hormon tedavisinin MMP-2 konsantrasyonuna etkisi ile ilgili yapılmış çalışmaların sonuçları çelişkili olmakla birlikte genel olarak HT'nin MMP-2 konsantrasyonunu artırdığı üzerinde durulmaktadır. *In vivo* çalışmalarda insan vasküler düz kas hücrelerinde estradiolun doz bağımlı olarak MMP-2 salınımını artırdığı gösterilmiştir (110). Lewandowski ve ark. histerektomize postmenopozal sağlıklı kadınlarda CEE tedavisinin kontrol grubuna göre serum MMP-2 konsantrasyonunu istatistiksel olarak anlamlı derecede artırdığını göstermişlerdir (p<0.05) (111). Buna karşılık Zanger ve ark. KAH hikayesi olan postmenopozal kadınlarda CEE/MPA tedavisinin serum MMP-2 konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı değişikliğe yol açmadığını saptamışlardır (109). Christodoulakos ve ark. ise postmenopozal sağlıklı kadınlarda E₂/NETA tedavisinin serum MMP-2 düzeyinde % 27 oranında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artışa yol açtığını göstermişlerdir (34). Bizde Christodoulakos ve ark çalışmasının sonuçlarını destekler şekilde E₂/NETA tedavisinin 6 ayın sonunda MMP-2 konsantrasyonunu % 8.8 oranında istatistiksel olarak anlamlı derecede artırdığını saptadık (P<0.001).

Oral ve transdermal HT'lerin serum MMP-2 konsantrasyonu üzerine etkileri incelendiğinde; Lewandowski ve ark. (111) 0.625 mg/gün oral ve transdermal CEE tedavilerini karşılaştırmışlar. Oral CEE grubunda, transdermal gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek MMP-2 düzeyinin olduğunu

saptamışlardır. Oral HT sonrası yüksek serum MMP-2 seviyesinin nedeni net olarak bilinmemekle birlikte oral tedavi ile MMP-2 sentezinin direkt stimülasyonu üzerinde durulmaktadır. Bu sonuç transdermal östrojen replasmanı sonrası MMP-2 seviyesinde artış görülmemesi ile desteklenmektedir (111). Öne sürülen bir diğer yeni mekanizma da oral östrojen tedavisinin PAİ-1 proteininin serum seviyesini azaltarak plazmin aktivitesini artırmasıdır. Plazmin de MMP'leri inaktif zimojen formundan aktif forma dönüştürerek, serum seviyesini artırmasıdır (154,155).

Raloksifenin serum MMP-2 konsantrasyonuna etkileri ile ilgili elimizde sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Christodoulakos ve ark. 2004 yılında yayınladıkları çalışmada (34) raloksifenin serum MMP-2 konsantrasyonunu % 29 oranında istatistiksel olarak anlamlı derecede artırdığını saptamışlardır ($p<0.045$). *İn-vivo* çalışmalarda Ardan ve ark. (140) raloksifenin aktive monositlerde MMP-1 üretimini artırdığını göstermişlerdir. Buna karşılık Bellosa ve ark. ise aksine raloksifenin aterosklerotik plakta tavşan doku kültüründeki makrofaj ve düz kas hücrelerinden MMP salınımını % 40 oranında azalttığı ve makrofaj aktivitesini inhibe ettiğini göstermişlerdir (156). Bu çalışma ile raloksifenin aterosklerotik plak üzerine olan pozitif etkileri konusunda yeni bir bakış açısı gelişmiştir. Biz de çalışmamızda Christodoulakos ve ark. çalışmasını destekler şekilde raloksifen tedavisinin serum MMP-2 konsantrasyonunda % 13,2 oranında istatistiksel olarak anlamlı derecede artışa yol açtığını saptadık. Raloksifen tedavisi sonrası serum MMP-2 konsantrasyonundaki artış E_2 /NETA tedavisindeki artışa göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,003$).

Raloksifen 60 mg/gün per oral tedavisi genel olarak iyi tolere edildi. Gözlenen yan etki yüzdeleri (sıcak basması ve bacak krampları) MORE çalışması sonuçları ile paraleldi.

Hormon tedavisi de genel olarak iyi tolere edildi. Gözlenen yan etki yüzdeleri (ara kanaması ve meme hassasiyeti) WHI çalışması sonuçları ile paraleldi.

Sonuç olarak çalışmamıza göre raloksifen; sağlıklı postmenopozal kadınlarda KVH'dan korumada HT'ye alternatif olabilecek yeni bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Menopoz Polikliniği'ne 2005-2006 yılları arasında genel değerlendirme amaçlı başvuran 60 sağlıklı postmenopozal kadın dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan kadınların yaş ortalaması $58,67 \pm 5,13$ olup yaşları 53-64 arasında değişmekte idi. Yirmi olguya raloksifen 60 mg/gün per oral tedavisi, 20 olguya da 17B-E₂ (2 mg) + Noretisteron Asetat (1 mg) per oral tedavisi başlandı. Yirmi olgu ise kontrol grubunu oluşturdu. Tedavi başlanan 40 olgudan 31'i (% 77,5) çalışmayı tamamlayabildi. Raloksifen tedavi grubundan 5 olgu, E₂/NETA tedavi grubundan ise 4 olgu çalışma dışı bırakıldı. Çalışma sonuçlarına göre;

1. Demografik parametreler değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemekle birlikte tek istisna FSH değerinde görülmekte idi. Folikül stimüle-edici hormon değeri, E₂/NETA grubunda kontrol ve raloksifen grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p = 0.005).
2. Tedavi öncesinde serum VE-kadherin, MMP-2 ve CRP konsantrasyonları karşılaştırıldığında raloksifen ve E₂/NETA tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,303).
3. Tedavinin 6. ayında yapılan serum CRP konsantrasyonu ölçümlerinde; E₂/NETA tedavi grubunda % 228.0 (P<0.001) oranında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu saptandı. Raloksifen tedavi grubunda ise % 14.6 (P=0.046) oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı.

4. Tedavinin 6. ayında yapılan serum VE-kadherin konsantrasyonu ölçümlerinde; E₂/NETA tedavi grubunda % 12.1 (P<0.001), raloksifen tedavi grubunda % 32.3 (P<0.001) oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı. Her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında serum VE-kadherin konsantrasyonunda raloksifen grubunda istatistiksel olarak daha anlamlı azalma olduğu saptandı (P<0.001).
5. Tedavinin 6. ayında yapılan serum MMP-2 konsantrasyonu ölçümlerinde; E₂/NETA tedavi grubunda % 8.8 (P<0.001), raloksifen tedavi grubunda ise % 13.2 (P<0.001) oranında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu saptandı. Her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında serum MMP-2 konsantrasyonunda raloksifen grubunda istatistiksel olarak daha anlamlı artış olduğu görüldü (P = 0.003).
6. Raloksifen tedavisi genel olarak iyi tolere edildi. Takip sürecinde 2 (%10) olguda sıcak basma şikayetinde artış olduğu görüldü. Bu olgulardan sadece 1'i (%5) çalışma dışı bırakıldı. 2 (%10) olguda ise hafif derecede bacak krampları görüldü.
7. E₂/NETA tedavisi de genel olarak iyi tolere edildi. 1 (%5) olguda ara kanaması şikayeti, 1 (%5) olguda ise meme hassasiyeti şikayeti görüldü. Bu 2 (%10) olguda çalışma dışı bırakıldı.

ÖZET

Postmenopozal Kadınlarda Raloksifen ve Hormon Tedavisinin Serum Matriks Metalloproteinaz-2, C-Reaktif Protein, Vasküler Endotelyal-Kadherin Konsantrasyonları Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması

Menopoz, menstrüel periyodların kalıcı olarak kesilmesi ve üreme fonksiyonunun sona ermesi olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde postmenopozal kadınlarda mortalitenin en önemli nedeni kardiovasküler sistem hastalıklarıdır (KVH). Son yapılan çalışmaların sonucunda dünyada postmenopozal dönemde, hormon tedavisinin koroner arter hastalığından korumada etkin olmadığı görüşü hakim olmuştur. Bu da yeni alternatif tedavi arayışlarını gündeme getirmiştir. Raloksifen, üzerinde en çok araştırma yapılan selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM)'nden biridir. Genel olarak uterus ve meme üzerine antagonistik, kemik ve lipidler üzerine agonistik östrojenik etki gösterir.

Aterosklerozun patogeneğinde inflamasyon önemli rol oynar. Vasküler endotelyal kadherin (VE-kadherin), interendotelyal yerleşimli bir adezyon molekülüdür. Endotel hücre yüzeyinde VE-kadherin molekülünün ekspresyonunun azalması, vasküler permeabilite artışına ve inflamatuvar hücrelerin intimaya migrasyonuna neden olmaktadır. Matriks metalloproteinazlar (MMP) ise, ekstrasellüler matriksin yeniden yapılandırılmasında rol oynarlar. Serum MMP seviyesindeki değişiklikler, aterosklerotik plağın progresyonunu ve stabilitesini etkiler. Literatüre baktığımızda sağlıklı postmenopozal kadınlarda düşük serum MMP-2 ve yüksek serum VE-kadherin seviyelerinin KVH gelişimi açısından risk faktörü olduklarını gösteren çalışmalar mevcuttur. İnflamasyonun önemli belirteçlerinden olan C-reaktif protein (CRP)'in artmış serum düzeyleri ise, koroner ve periferik ateroskleroz, myokard infarktüs riski ile ilişkili bulunmaktadır. Günümüzde CRP, pek çok araştırmacı tarafından KVH gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Bu çalışmanın amacı da; sağlıklı postmenopozal kadınlarda hormon tedavisi ve raloksifen tedavisinin serum CRP, MMP-2, VE-kadherin konsantrasyonları üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

Çalışmaya yaşları 53-64 arasında değişen, kemik mineral dansitometri T skoru ≤ -1 olan 60 sağlıklı postmenopozal kadın dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bütün olgulara öncesinde jinekolojik muayene ve biyokimyasal incelemeler yapıldı. Yirmi olguya raloksifen 60 mg/gün per oral tedavisi, 20 olguya da 17- β Östradiol (E_2 ; 2 mg) + Noretisteron asetat (NETA; 1mg) per oral tedavisi başlandı. Yirmi olgu ise kontrol grubunu oluşturdu. Tedavi başlanan 40 olgudan 31'i çalışmayı tamamlayabildi. Serum CRP, MMP-2 ve VE-kadherin konsantrasyonları tedavi öncesinde ve 6 ay sonrasında ölçüldü.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre tedavi öncesi serum CRP düzeylerinde; E_2 /NETA grubunda % 228.0 ($P < 0.001$) oranında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu, raloksifen grubunda % 14.6 ($P = 0.046$) oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı. Tedavi öncesi serum VE-kadherin düzeylerinde ise; E_2 /NETA grubunda % 12.1 ($P < 0.001$), raloksifen grubunda % 32.3 ($P < 0.001$) oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı. Her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında serum VE-kadherin düzeyinde raloksifen grubunda istatistiksel olarak daha anlamlı azalma olduğu saptandı ($P < 0.001$). Tedavi öncesi serum MMP-2 düzeylerinde ise, E_2 /NETA grubunda % 8.8 ($P < 0.001$), raloksifen grubunda ise % 13.2 ($P < 0.001$) oranında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu saptandı. Her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında serum MMP-2 düzeyinde raloksifen grubunda istatistiksel olarak daha anlamlı artış olduğu saptandı ($P = 0.003$).

Bu çalışmanın sonucuna göre raloksifen; sağlıklı postmenopozal kadınlarda KVH'dan korunmada hormon tedavisine alternatif olabilecek yeni bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Hormon tedavisi, raloksifen, CRP, MMP-2, VE-kadherin

SUMMARY

Comprasion the Effects of Raloxifene and Hormone Therapy on Serum Matrix Metalloproteinase-2, Vascular Endothelial-Cadherin and C-Reactive Protein Concentrations in Postmenopausal Women

Menopause signifies the permanent cessation of menstrual periods and the end of a woman's reproductive potential. Cardiovascular disease (CVD) is the most common cause of mortality in postmenopausal women. At the end of the last trial results, the opinon around the world that postmenopausal hormone therapy (HT) doesn't have any efficacy for prevention of coronary artery disease in postmenopausal women. Consequently, the results let the clinical researchers to new alternative therapy modalities. Raloxifene is one of the most common selective estrogen receptor modulators (SERM), that has been investigated. Raloxifene has tissue specificity, with estrogen antagonistic effects on breast and uterus, but with estrogen agonistic effects on bone and plasma cholesterol levels.

Inflammation has an important role in the pathogenesis of atherosclerosis. Vascular endothelial cadherin (VE-cadherin), is an interendothelial adhesion molecule. A decrease in the cell-surface expression of VE-cadherin molecules, may indicate increased endothelial permeability, migration of inflammatory cells through the activated endothelium. Matrix metalloproteinases (MMP), play a central role in extracellular matrix remodelling. Modulation of serum MMP levels, alter the progress of atheromatous lesion and influence plaque stability. However increasing number of investigations suggest that increased levels of serum VE-cadherin and decreased serum levels of MMP-2 also can accepted as a risk factor for CVD. In addition, the increased levels of C-reactive protein (CRP), which is one of the major inflammatory markers, has been found to be associated with the risk of coronary and peripheral atherosclerosis, myocardial infarct and death caused by cardiovascular events. Today most of the autors accepted that CRP, is an independent risk factor for coronary artery disease (CAD).

The purpose of this study is to evaluate the effects of raloxifene and hormone therapies on serum CRP, MMP-2, VE-cadherin concentrations.

Sixty postmenopausal healthy women between 53-64 years of age and had a T-score bone mineral density measurements ≤ -1 were eligible to participate in the study. Before enrollment the study, participants had a gynecological and biochemical evaluation. There were 3 study groups that 20 subjects in the control group, 20 subjects in the raloxifene group (60 mg/day per oral), 20 subjects in the 17-B Estradiol (E_2 ; 2 mg) + Norethisterone Acetate (NETA; 1mg) (E_2 /NETA) group. But of the 40 subjects who were treated by raloxifene and HT, 31 completed the study. Serum concentrations of CRP, MMP-2, VE-cadherin were obtained at baseline and after a 6 month following period.

According to the results of this study; before the treatment of serum CRP levels were increased by % 228.0 in E_2 /NETA group and this increase reached statistical significance ($P < 0.001$), but in the raloxifene group CRP levels lowered by % 14.6 and this fall found to be statistically significant ($P = 0.046$). Before the treatment of serum VE-cadherin levels were either lowered by % 12.1 in E_2 /NETA group and % 32.3 in raloxifene group. These falls were also statistically significant ($P < 0.001$). When we compare the two treatment groups; raloxifene produce a statistically significant decrease on the serum VE-cadherin concentrations ($P < 0.001$). Serum MMP-2 levels were either increased by 8.8 % in E_2 /NETA group and 13.2 % in raloxifene group. This increase were also found to be statistically significant ($P < 0.001$). When we compare the two treatment groups; raloxifene produce a statistically significant increase on the serum MMP-2 concentrations ($P = 0.003$).

According to the results of this study; we suggest that raloxifene can be an alternative treatment method to the HT for the prevention of CVD in postmenopausal women.

Key words: Hormone therapy, raloxifene, CRP, MMP-2, VE-cadherin.

KAYNAKLAR

1. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Management of Menopause-Related Symptoms. *Ann Intern Med.* 2005;142:1003-1013.
2. Steve N, Hammond BC. Klimakterium. *Danfoth's Obstetrics and Gynecology.* Philadelphia. 9.edd. 2003;771-790.
3. Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Menopoz ve osteoporoz. *Ulusal menopoz ve Osteoporoz Derneği, İstanbul, 2008*
4. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease. *World Health Organization.* 1996.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. National Heart, Lung and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003 May 21;289(19):2560-72.
6. Stangl V, Baumann G, Stangl K. Coronary atherogenic risk factors in women. *European Heart Journal.* 2002.23, 1738-52.
7. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2000 Dec 19;133(12):933-41.
8. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA.* 1998 Aug 19;280 (7):605-13.
9. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart

- Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002 Jul 3;288(1):49-57.
10. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo controlled trial. *Lancet*. 2002 Dec 21-28;360(9350):2001-8.
 11. Writing Group For The Women's Health Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3) :321-33.
 12. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14) :1701-12.
 13. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women. *Fertility and Sterility*. Vol. 81, No.1 Jan 2004 : 231-41.
 14. Balfour JA, Goa KL: Raloxifene. *Drugs & Aging* 1998; 12(4):335-341.
 15. E. Barrett-Connor, D. Grady, A. Sashegyi et al., Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 287 (2002), pp. 847–857.
 16. Walsh B.W., Kuller L.H., Wild R.A. et al., Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998;279:1445–1451.
 17. Andersson B, Johannsson G, Holm G, Bengtsson B, Sashegyi A, Pavo I. Raloxifene Does Not Affect Insulin Sensitivity or Glycemic Control in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(1): 122-28.

18. Lee CC, Kasa-Vubu JZ and Supiano MA. Differential Effects of Raloxifene and Estrogen on Insulin Sensitivity in Postmenopausal Women. *JAGS* 2003; 51: 683-88.
19. Weissberg PL, Rudd JHF. Atherosclerotic biology and epidemiology of disease. *Textbook of cardiovascular medicine*. Second edition. Editor: Eric J Topol 2001. Section 1, pp:13-15.
20. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102: 2165–8.
21. Walsh BW, Cox DA, Sashegyi A. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein in postmenopausal women. *Am J Cardiol*. 2001 Oct 1;88(7): 825-8.
22. Friedl J, Puhlmann M, Bartlett DL, Libutti SK, Turner EN, Grant MF. Induction of permeability across endothelial cell monolayers by tumor necrosis factor (TNF) occurs via a tissue factor-dependent mechanism: relationship between the procoagulant and permeability effects of TNF. *Blood* 2002;100:1334–9.
23. Hofmann S, Grasberger H, Jung P, Bidlingmaier M, Vlotides J, Janssen OE. The tumor necrosis factor- α induced vascular permeability is associated with the induction of VE-cadherin expression. *Eur J Med Res* 2002;7:171–6.
24. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–43.
25. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 351: 88– 92.
26. Visse R and Nagase H: Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function and biochemistry. *Circ Res* 2003; 92: 827-839.

27. Creemers EEJM, Cleutjens JPM, Smits JFM, Daemen MJAP. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: A new approach to prevent heart failure? *Circ Res* 2001; 89: 201-210.
28. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MV, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 94: 2493-2503.
29. Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, Kai M, Seki Y, Kuwahara F, Ueno T, Sugi K, Imaizumi T. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinase-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol* 1998; 32: 368-372.
30. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-3
31. Lakoski SG, Brosnihan B, Herrington DM. Hormone therapy, C-reactive protein, and progression of atherosclerosis: data from the Estrogen Replacement on Progression of Coronary Artery Atherosclerosis (ERA) trial. *Am Heart J.* 2005; 150: 907-11.
32. Walsh BW, Paul S, Wild RA, Dean RA, Tracy RP, Cox DA. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 214-18.
33. Christodoulakos G, Lambrinoudaki I, Panoulis C, Papadias C, Economou E, Creatsas G. Effect of hormone therapy and raloxifene on serum VE-cadherin in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2004; 82: 634-8.
34. Christodoulakos GE, Panoulis CP, Lambrinoudaki IV et al. The effect of hormone therapy and raloxifene on serum matrix metalloproteinase-2 and -9 in postmenopausal women. *Menopause* 2004; 1: 299-305.
35. Soules M.R., Sherman S. and Parrott E. et al. Executive summary Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW), *Fertil Steril* . 2001; 76: 874-878.

36. The menopausal transition. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*. 2004; 82:107-10.
37. Burger H.G., Dudley E.C., Hopper J.L., Groome N., Guthrie J.R. and Green A. et al. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women, *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 4025–4030.
38. Klein N.A., Illingworth P.J., Groome N.P., McNeilly A.S., Battaglia D.E. and Soules M.R. Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles, *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 2742–2745
39. Chakravarti S, Collins WP, Forecast JD, Newton JR, Oram DH, Studd JWW, Hormonal profiles after the menopause, *Br Med J* ii 1976:784.
40. Sitteri PK, MacDonald PC. Role of extraglandular estrogen in human endocrinology. In: Greep RO, Astwood EB. eds. *Handbook of Physiology*, vol. 2, Part 1. Baltimore: Williams and Wilkins, 1973; 615-629.
41. Grodin JM, Sitteri PK, McDonald PC, Source of estrogen production in postmenopausal women, *J Clin Endocrinol Metab* 1963; 36: 207.
42. Labrie F, Belanger A, Cusan L, Gomez J-L, Candas B, Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol* 1997; 82: 2396.
43. Couzinet B, Meduri G, Lecce MG, Young J, Brailly S, Loosfelt H, Milgrom
44. Dennefors BI, Janson PO, Knutson F, Hamberger L. Steroid production and responsiveness to gonadotropin in isolated stromal tissue of human postmenopausal ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1980; 136: 997-1002.
45. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas*. 1992 Jan; 14(2):103-15.

46. American Heart Association. 2001 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2000.
47. Mosca L, Jones WK, King KB, Ouyang P, Redberg RF, Hill MN. Awareness, perception, and knowledge of heart disease risk and prevention among women in the United States. American Heart Association Women's Heart Disease and Stroke Campaign Task Force. *Arch Fam Med* 2000;9:506–15
48. Peterson S, Peto V, Rayner M, Luengo- Fernandez R, Gray A. *European Cardiovascular Disease Statistics*, 2nd edn. London: British Heart Foundation, 2005
49. Samsioe G. HRT and cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Nov; 997: 358-72.
50. Barwolf CG. Coronary artery disease-is menopause a risk factor? *Basic Res Cardiol.* 2000 Vol.95, Suppl.1 : I/77-I/83.
51. Van Der Schouw Y.T., Van Der Graaf Y., Steyerberg E.W., Eijkemans M.J.C. and Banga J.D., Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality . *Lancet* 1996; 347: 714–718.
52. Knopp R.H, Zhu X., Bonet B., Effects of estrogens on lipoprotein metabolism and cardiovascular disease in women . *Atherosclerosis* 110 (1994), pp. S83–S91.
53. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, Canussi B, De Simone L, Genazzani AR. Climacteric modifications in body weight and fat tissue distribution. *Climacteric* 1999; 2: 37–44.
54. Meade TW, Dyer S, Howarth DJ, Imeson JD, Stirling Y. Antithrombin III and procoagulant activity: sex differences and effects of the menopause. *Brit J Haematol* 1990; 74: 77-81.
55. Balleisen L, Assmann G, Bailey J, Epping PH, Schulte H, van de Loo J. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population: I. Baseline data on the relation to age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pillusing, and menopause. *Thromb Haemost* 1985; 54: 475-79.

56. Folsom AR. Epidemiology of fibrinogen. *Eur Heart J* 1995; 16(suppl A): 21-24.
57. Scarabin PY, Plu-Bureau G, Bara L, Bonithon-Kopp C, Guize L, Samama MM. Haemostatic variables and menopausal status: influence of hormone replacement therapy. *Thromb Haemost* 1993; 70: 584-87.
58. Stangl V, Baumann G, Stangl K. Coronary atherogenic risk factors in women. *European Heart Journal*. 2002. 23, 1738-52.
59. Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl R. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev*. 2002 Feb; 23(1): 90-119.
60. Frenette P, Wagner D: Adhesion molecules. *N Engl J Med* 1996; 334:1526–1529.
61. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. Effect of medroxyprogesterone acetate on vascular inflammatory markers in postmenopausal women receiving estrogen. *Circulation*. 2002;105:1436 –1439.
62. Kruth HS: The fate of lipoprotein cholesterol entering the arterial wall. *Curr Opin Lipidol* 8:246–252, 1997.
63. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, et al: Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: Pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis* 1998; 139: 205–222.
64. Ross R: Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340: 115–126.
65. Von Der Thüsen JH, Kuiper J, Van Berkel TJC. Interleukins in Atherosclerosis: Molecular Pathways and Therapeutic Potential. *Pharmacological Reviews*. 2003;55:133-166.
66. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, et al: Cytokines positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis* 1991;11:1223–1230.
67. O'Brien ER, Garvin MR, Dev R, et al: Angiogenesis in human coronary atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 1994; 145: 883–894.

68. Galis Z, Sukhova G, Lark M, et al: Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 94:2493–2503.
69. Weisberg PL, Rudd JHF. Atherosclerotic biology and epidemiology of disease. *Textbook of cardiovascular medicine*. Second edition. Editor: Eric J Topol 2001. Section 1, pp:13-15.
70. Bobryshev YV, Cherian SM, Inder SJ, Lord RSA. Neovascular expression of VE-cadherin in human atherosclerotic arteries and its relation to intimal inflammation. *Cardiovasc Res* 1999;43:1003–17.
71. Anastasiadis PZ, Reynolds AB. The p120 catenin family: complex roles in adhesion, signaling and cancer. *J Cell Sci* 2000;113:1319–34.
72. Bobryshev YV, Lord RS, Watanabe T, Ikezawa T. The cell adhesion molecule E-cadherin is widely expressed in human atherosclerotic lesions. *Cardiovasc Res* 1998;40:191–205.
73. Galis ZS, Khtzi JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad and the ugly. *Circ Res* 2002;90:251-262.
74. Geng Y-J, Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22: 1370– 80.
75. Masafumi K, Akihisa I. Role of matrix metalloproteinases in vascular remodelling. *J Atheroscler Thromb*, 2003; 10: 275-282.
76. Galis ZS, Sukhova GK, Kranzhöfer R, Clark S, Libby P. Macrophage foam cells from experimental atheroma constitutively produce matrixdegrading proteinases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92:402–406.
77. Aoyagi M, Yamamoto M, Azuma H, Nagashima G, Niimi Y, Tamaki M, Hirakawa K, Yamamoto K: Immunolocalization of matrix metalloproteinases in rabbit carotid arteries after balloon denudation. *Histochem Cell Biol* 1998; 109: 97-102.

78. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001;103:1194–1197.
79. Ines M, Josune O, Nerea V, Oscar B, José IM, José AR, Javier D, MD, Peter L, José AP. C-Reactive Protein Induces Matrix Metalloproteinase-1 and -10 in Human Endothelial Cells. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1369–78.
80. ACOG criteria set. Ambulatory care criteria set: hormone replacement therapy. Number 23, April 1997. Committee on Quality Assessment. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997;57: 331-2.
81. Pamela O, Erin DM, Richard HK. Hormone Replacement Therapy and the Cardiovascular System. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1741–53
82. Mendelsohn ME. Nongenomic, ER-mediated activation of endothelial nitric oxide synthase: how does it work? What does it mean? *Circ Res* 2000;87:956–60.
83. Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Klimakterium ve Menopoz. In: Kişnişçi HA (Ed). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara, Güneş Kitabevi; 1996; p:1319-1351.
84. Çiçek M, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara, Güneş Kitabevi; 2004; p: 1163-1180.
85. Archer DF. HRT and Uterine bleeding. *Menopausal medicine*. 1993; 1,2:1-3
86. Aedo AR, Landgren BM, Diczfalusy E. Pharmacokinetics and biotransformation of orally administered oestrone sulphate and oestradiol valerate in post-menopausal women. *Maturitas* 1990; 12: 333–43.
87. Klehr-Bathmann I, Kuhl H. Formation of ethinylestradiol in postmenopausal women during continuous treatment with a combination of estradiol, estriol and norethisterone acetate. *Maturitas* 1995; 21: 245–50.
88. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974–2000. *Fertility & Sterility* 2001; 75: 898–915.

89. Crook D, Cust MP, Gangar KF et al., Comparison of transdermal and oral estrogen/progestin hormone replacement therapy: effects on serum lipids and lipoproteins, *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 950–955
90. Crook D, Howell R, Sidhu M, Edmonds DK, Stevenson JC. Elevated serum lipoprotein (a) levels in young women with endometriosis. *Metabolism* 1997; 46: 735–739.
91. Cagnacci A, Soldani R, Carriero PL *et al.*, Effects of low doses of transdermal 17 β -estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 74:1396–1400.
92. Godsland IF, Gangar KF, Walton C et al., Insulin resistance, secretion, and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. *Metabolism* 1993; 42: 846–853.
93. Hishikawa K, Nakaki T, Marumo T, Suzuki H, Kato R, Saruta T. Up-regulation of nitric oxide synthase by estradiol in human aortic endothelial cells. *FEBS Lett.* 1995; 360: 291–293.
94. Collins P, Rosano GMC, Sarrel PM. 17 β -Estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 24–30.
95. Fraizer-Jessen MR, Kovacs EJ, Estrogen modulation of JE/monocyte chemoattractant protein-1 mRNA expression in murine macrophages, *J Immunol* 1995; 154: 1838.
96. Jiang C, Poole-Wilson P, Sarrel P, Mochizuki S, Collins P. Effects of 17 β -oestradiol on contraction, Ca² current and intracellular free Ca² in guinea-pig isolated cardiac myocytes, *Br. J. Pharmacol.* 1992; 106: 739–745.
97. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H., Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy. *Thrombosis and Haemostasis* 2000; 84: 961–967.
98. Hoibraaten E, Qvigstad E, Andersen TO., The effects of hormone replacement therapy (HRT) on hemostatic variables in women with previous venous

- thromboembolism—results from a randomised, double-blind, clinical trial. *Thrombosis and Haemostasis* 2001; 85: 775–781.
99. American College of Physicians Ethics Manual. Third edition. *Ann Intern Med.* 1992 Dec 1;117(11):947-60.
 100. Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA, Kuller LH, Manolio TA, Mittelmark MB, Newman A, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol.* 1991 Feb;1(3):263-76.
 101. Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Ann Rev Public Health* 1998;19:55–72.
 102. Mosca L, Collins P, Herrington DM, Mendelsohn ME; American Heart Association. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2001 Jul 24; 104: 499-503.
 103. Neves-e-Castro M, Samsioe G, Doren M; European Menopause & Andropause Society. Results from WHI and HERS II—implications for women and the prescriber of HRT. *Maturitas.* 2002 Aug 30; 42: 255-8.
 104. Penckhofer S, Hackbarth D, Schwertz DW. Estrogen plus progestin therapy: the cardiovascular risks exceed the benefits. *J Cardiovasc Nurs.* 2003 Nov-Dec; 18(5): 347-55.
 105. Matthews KA, Kuller LH, Wing RR. Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than nonusers? *Am J Epidemiol* 143:971-978, 1996
 106. Humphrey LL, Chan BK, Sox HC: Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 137:273-284, 2002
 107. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, Lobo R, Manson JE, Merriam GR, Miller VM, Naftolin F, Santoro N. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric.* 2005 Mar;8(1):3-12.

108. Fujimoto J, Sakaguchi H, Hirose R, Tamaya T. Sex steroidal regulation of vessel permeability associated with vessel endothelial cadherin (Vcadherin). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998;67:25–32.
109. Zanger D, Yang BK, Ardans J, Waclawiw MA, Csako G, Wahl LM, Cannon RO. Divergent effects of hormone replacement therapy on serum markers of inflammation in postmenopausal women with coronary artery disease on appropriate medical management. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1797-802.
110. Wingrove CS, Garr E, Godsland IF, Stevenson JC. 17 β -oestradiol enhances release of matrix metalloproteinase-2 from human vascular smooth muscle cells. *Biochim Biophys Acta* 1998;1406:169–74.
111. Lewandowski KC, Komorowski J, Mikhalidis DP et al. Effects of hormone replacement therapy type and route of administration on plasma matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3123-30.
112. Christodoulakos GE, Panoulis CP, Lambrinouadaki IV et al. The effect of hormone therapy and raloxifene on serum matrix metalloproteinase-2 and -9 in postmenopausal women. *Menopause* 2004; 1: 299-305.
113. Skouby SO, Gram J, Andersen LF, et al. Hormone replacement therapy: estrogen and progestin effects on plasma C- reactive protein concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:969 - 77.
114. Draper MW. The role of selective estrogen receptor modulators (SERMs) in postmenopausal health. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Nov; 997: 373-7.
115. Black LJ, Jones CD, Clark JH, Clemens JA. LY 156758: a unique antiestrogen displaying high affinity for estrogen receptors, negligible estrogenic activity and near-total estrogen antagonism in vivo. *Breast Cancer Res Treat* 1982; 2: 279-79.
116. Francucci CM, Camilletti A, Boscaro M. Raloxifene and Cardiovascular Health: Its Relationship to Lipid and Glucose Metabolism, Hemostatic and Inflammation Factors and Cardiovascular Function in Postmenopausal Women. *Current Pharmaceutical Design*, 2005; 11: 4187-4206.

117. Shiau AK, Barstad D, Loria PM, Cheng L, Kushner PJ, Agard DA, Greene GL, et al. The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. *Cell* 1998; 95: 927-37.
118. Kuiper GGJM, Carlsson B, Grandien K, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors a and b. *Endocrinology* 1997;138:863-70.
119. Fuchs-Young R, Glasebrook AL, Short LL, et al. Raloxifene is a tissue-selective agonist/antagonist that functions through the estrogen receptor. *Ann N Y Acad Sci* 1995;761:355-60.
120. Heringa M. Review on raloxifene: profile of a selective estrogen receptor modulator. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41(8): 331-45
121. Evista® Raloksifen HCL Ürün Monografi, 2002 Bölüm-3 sayfa:23-8.
122. Delmas PD, Mitlak BH, Christiansen C. Effects of raloxifene in postmenopausal women [Letter]. *N Engl J Med.* 1998;338:1313-4.
123. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999 Aug 18; 282(7): 637-45.
124. Andersson B, Johannsson G, Holm G, Bengtsson B, Sashegyi A, Pavo I, et al. Raloxifene Does Not Affect Insulin Sensitivity or Glycemic Control in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(1): 122-28.
125. Cucinelli F, Soranna L, Romualdi D, Muzj G, Mancuso S and Lanzone A. The Effect of Raloxifene on Glyco-Insulinemic Homeostasis in Healthy Postmenopausal Women: A Randomized Placebo-Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9):4186-92.
126. de Valk-de Roo GW, Stehouwer CD, Meijer P et al., Both raloxifene and estrogen reduce major cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal

- women: a 2-year, placebo-controlled study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19; 1999: 2993–3000.
127. Hamsten A, de Faire U, Walldius G et al., Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2: 3–9.
 128. Saitta A, Altavilla D, Cucinotta D, Morabito N, Frisina N, Corrado F, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study on effects of raloxifene and hormone replacement therapy on plasma NO concentrations, endothelin-1 levels, and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21: 1512–9.
 129. Simoncini T, Genazzani A. Raloxifene acutely stimulates nitric oxide release from human endothelial cells via an activation of endothelial nitric oxide synthase. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2966–9.
 130. van der Zee R, Murohara T, Luo Z, Zollmann F, Passeri J, Lekutat C, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor augments nitric oxide release from quiescent rabbit and human vascular endothelium. *Circulation* 1997;95:1030–7.
 131. Blumental RS, Baranowski B, Dowset SA, Cardiovascular effects of raloxifene: the arterial and venous systems. *Am Heart J* 2004 May;147(5) : 783-9.
 132. Tsang SY, Yao X, Essin K et al. Raloxifene relaxes rat cerebral arteries in vitro and inhibits L-type voltage-sensitive Ca²⁺ channels. *Stroke* 2004; 35: 1709–14.
 133. Walsh BW, Cox DA, Sashegyi A, Dean RA, Tracy RP, Anderson PW. Role of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in the effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2001; 88: 825-28.
 134. Bjarnason NH, Haarbo J, Byrjalsen I, Kauffman RF, Christiansen C. Raloxifene inhibits aortic accumulation of cholesterol in ovariectomized, cholesterol-fed rabbits. *Circulation*. 1997 Sep 16;96(6):1964-9.

135. Baetta R, Comparato C, Atlana C. Raloxifene reduces macrophage accumulation and matrix metalloproteinase expression in carotid lesions of ovariectomized, cholesterol-fed rabbits. *Circulation* 2001; 104(suppl II):II-67.
136. Ardans JA, Blum A, Mangan PR, Wientroub S, Cannon RO, Wahl LM. Raloxifene-mediated increase in matrix metalloproteinase-1 production by activated monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 1265-8.
137. Blum A, Cannon RO. Selective estrogen receptor modulator effects on serum lipoproteins and vascular function in postmenopausal women and in hypercholesterolemic men. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Dec;949: 168-74.
138. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A et al., Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002;287: 847–857.
139. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, Secrest RJ, Cummings S and CORE Investigators, Continuing Outcomes Relevant to Evista breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene, *J Natl Cancer Inst* 2004;96: 1751–1761.
140. Wenger NK, Barrett-Connor E, Collins P et al., Baseline characteristics of participants in the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) trial. *Am J Cardiol* 90 2002; 90: 1204–1210.
141. Sowers MR, Zheng H, McConnell D, Nan B, Harlow S, Randolph JF Jr. Follicle stimulating hormone and its rate of change in defining menopause transition stages. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jul 22.
142. Burger HG, Hale GE, Robertson DM, Dennerstein L. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. *Hum Reprod Update.* 2007 Nov-Dec;13(6):559-65. Epub 2007 Jul 14. Review.
143. Galve-de Rochemonteix B, Wiktorowicz K, Kushner I, Dayer JM. C-reactive protein increases production of IL-1 alpha, IL-1 beta, and TNF-alpha, and

- expression of mRNA by human alveolar macrophages. *J Leukoc Biol* 1993; 53: 439–445.
144. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991; 251: 788–791.
145. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA, Libby P. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993; 13: 197–204.
146. Lendon CL, Davies MJ, Born GVR, Richardson PD. Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophage density is increased. *Atherosclerosis* 1991; 87: 87 – 90.
147. Herrington DM, Brosnihan KB, Pusser BE et al. Differential effects of E and droloxifene on C reactive protein and other markers of inflammation in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4216–22
148. Hu P, Greendale GA, Palla SL et al. The effects of hormone therapy on the markers of inflammation and endothelial function and plasma matrix metalloproteinase-9 level in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen progestin intervention (PEPI) trial. *Atherosclerosis*. 2006; 185: 347-52.
149. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women’s Health Initiative observational study. *JAMA* 2002; 288 :980 –987.
150. Zegura B, Keber I, Sebestjen M, et al. Double blind, randomized study of estradiol replacement therapy on markers of inflammation, coagulation and fibrinolysis. *Atherosclerosis* 2003;168:123–9
151. Lacut K, Oger E, Le Gal G, et al. Differential effects of oral and transdermal postmenopausal estrogen replacement therapies on C-reactive protein. *Thromb Haemost* 2003;90:124–31

152. Soeki T, Tamura Y, Shinohara H, Sakabe K, Onose Y, Fukuda N. Elevated concentration of soluble vascular endothelial cadherin is associated with coronary atherosclerosis. *Circ J* 2004; 68: 1-5
153. Sigala F, Vourliotakis G, Georgopoulos S, Kavantzias N, Papalambros E, Agapitos M, Bastounis E. Vascular endothelial cadherin expression in human carotid atherosclerotic plaque and its relationship with plaque morphology and clinical data. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003 Nov;26(5):523-8.
154. Cajot JF, Shleuning WD, Medcalf RL, et al. Mouse L cells expressing human prourokinase-type plasminogen activator: effects on extracellular matrix degradation and invasion. *J Cell Biol* 1989;109:915–25.
155. Sperti G, Van Leeuwen RT, Quax PH, Maseri A, Kluft C. Cultured rat aortic vascular smooth muscle cells digest naturally produced extracellular matrix: involvement of plasminogen-dependent and plasminogen-independent pathways. *Circ Res* 1992;71:385–92.
156. Bellosta S, Baetta R, Canavesi M, et al. Raloxifene inhibits matrix metalloproteinases expression and activity in macrophages and smooth muscle cells. *Pharmacological Research* 2007;56:160–167

EK-1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Postmenopozal kadınlarda östrojen hormon miktarının azalması, kemik erimesi ile kalp ve damar sistemi hastalıklarının gelişiminde önemli neden oluşturmaktadır. Geçmişte hormon tedavisinin kalp ve damar hastalıklarından koruduğu ileri sürülmekteyken son zamanlarda yapılan çalışmalarda böyle bir etkisinin olmadığı ifade edilmektedir. Katılacağınız bu çalışmanın amacı menapoz döneminde kemik erimesinin önlenmesi ve tedavisinde kullanılan raloksifen isimli ilaçla, menopoza bağlı şikayetlerin giderilmesinde kullanılan hormon tedavisinin kalp ve damar sistemi üzerine olan etkilerini karşılaştırmaktır. Bu amaç ile sizden tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında olmak üzere 2 sefer kan örneği alınacaktır.

Raloksifen tedavisi altında; sıcak basması, terleme, uykusuzluk, kusma, karın ağrısı, memelerde gerginlik ve ağrı, vajinal kanama, damarlarda tıkanıklık gibi yan etkilerin görülebileceği bildirilmektedir. Ancak raloksifen tedavisi altında görülen bu yan etkiler hiçbir tedavi almayan grupta da aynı oranda görülmektedir.

Hormon tedavisi altında; memelerde duyarlılık, bulantı, kusma, baş ağrısı, damarlarda tıkanıklık gibi yan etkilerin görülebileceği bildirilmektedir. Yine görülen bu yan etkiler hiçbir tedavi almayan grupta da aynı oranda görülmektedir.

Çalışmaya katılmaya kabul eden ve etmeyen kadınların işlem sonrasındaki takipleri farklı olmayacaktır. Bu çalışmaya katılmayı red etme ve araştırma başladıktan sonra devam etmek istemediğiniz takdirde çalışmadan çıkarılma hakkına sahipsiniz.

Ben,bu araştırma ile ilgili yeterli bilgiye sahibim. Yukarıda okuduğum çalışma ile ilgili bilgiler bana sözlü olarak iletildi. Bu bilgiler ışığında çalışmaya gönüllü olarak kendi rızamla katılmak istiyorum.

Hastanın ADI SOYADI:

İmza:

Hasta yakını ADI SOYADI:

İmza:

Tanık ADI SOYADI:

İmza:

Doktorun ADI SOYADI:

İmza:

EK-2

HASTA TAKİP FORMU

Ad Soyad:

Yaş:

Adres:

Telefon:

Özgeçmiş:

Menopoz yaşı:

Geçirilmiş jinekolojik hastalık ve ameliyat öyküsü:

Çocuk sayısı:

Soygeçmiş:

Ailede aterosklerotik kalp-damar hastalığı öyküsü:

Tedaviye başlama tarihi:

Tedaviyi bırakma nedeni (eğer tedavi bırakılıyorsa):

Görülen yan etki:

Rutin Kan Analizleri: (yalnızca patolojik değerler not edilecek)

TEDAVİ ÖNCESİ

CRP:

MMP-2:

VE-KADHERİN:

TEDAVİ SONRASI (6 AY SONRA)

CRP:

MMP-2:

VE-KADHERİN:

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**POSTMENOPOZAL KADINLARDA RALOKSİFEN VE
HORMON TEDAVİSİNİN SERUM MATRİKS
METALLOPROTEİNAZ-2, C-REAKTİF PROTEİN VE
VASKÜLER ENDOTELYAL KADHERİN
KONSANTRASYONLARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Deniz GÜLERYÜZ ÇAKMAK

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Gülay KURTAY**

**ANKARA
2008**