

# Postmenopozal Kadınlarda İntranasal Hormon Replasman Tedavisinin Hemostatik Sistem ve Serum Lipid Düzeylerine Etkisi

## Effect of Intranasal Hormone Replacement Therapy on Hemostatic System and Serum Lipid Levels in Postmenopausal Women

Mehmet YILMAZER<sup>1</sup>, Veysel FENKÇİ<sup>1</sup>, Serhan CEVRİOĞLU<sup>1</sup>,  
Ahmet AKYOL<sup>1</sup>, Tülay KÖKEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Afyon. <sup>2</sup> Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, Afyon.

**AMAÇ:** Sağlıklı postmenopozal kadınlarda intranasal hormon replasman tedavisinin (HRT) hemostatik sistem ve serum lipid düzeylerine erken dönem etkilerini araştırmak.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu prospektif kontrollü çalışma 52 sağlıklı postmenopozal kadın içermektedir. Toplam 32 kadın 3 ay süreyle intranasal 17-beta estradiol (17β-E<sub>2</sub>) 300 µg/gün ve devamlı medroksiprogesteron asetat (MPA) kullanmıştır. Kalan 20 kadın ise herhangi bir HRT rejimi kullanmayan kadınlardır ve kontrol grubu olarak alınmıştır. Çalışmanın başlangıcında ve 3 ay sonrasında her iki grupta serum aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PT), INR, kan sayımı ve lipid seviyeleri saptanarak analiz edilmiştir.

**SONUÇLAR:** Ortalama aPTT seviyesi 3 aylık intranasal 17β-E<sub>2</sub>+MPA tedavisini takiben anlamlı oranda artmış olarak saptanmıştır (p<0.001). Serum trigliserid seviyelerini HRT kullananlarda azalmış olarak tespit etmiş olmamıza rağmen total kolesterol, HDL ve LDL seviyelerinde anlamlı değişiklik saptamadık.

**SONUÇ:** Bu çalışmanın sonuçları göstermektedir ki intranasal 17β-E<sub>2</sub>+MPA tedavisi kısa dönemde hemostatik sistem ve trigliserid seviyelerini etkileyebilir. İntranasal HRT'nin koagülasyon sistemine ve lipid profiline etkisini saptamak için daha büyük gruplarda randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

[Anahtar Kelimeler: İntranasal hormon replasman tedavisi, koagülasyon, hemostaz, lipid profili]

**OBJECTIVE:** To evaluate short-term effects of intranasal hormone replacement therapy (HRT) on hemostatic system and serum lipid levels in healthy postmenopausal women.

**MATERIALS AND METHODS:** This prospective, controlled study included 52 healthy postmenopausal women. A total of 32 women were received intranasal 17-beta estradiol (17β-E<sub>2</sub>) 300 µg/day plus continuous medroxyprogesterone acetate (MPA) for three months. Remaining 20 women did not use any HRT regimens. Activated partial thromboplastin time (aPTT), prothrombin time, International normalised ratio, counter blood count and lipid levels were calculated in baseline and in 3-month serum samples.

**RESULTS:** Mean aPTT (p<0.001) level increased significantly after intranasal 17β-E<sub>2</sub>+MPA treatment for three months. Although we detected decrease in serum triglyceride levels, there was no significant change in total cholesterol, HDL and LDL levels in HRT users.

**CONCLUSION:** This study confirms that intranasal 17β-E<sub>2</sub>+MPA treatment may effect hemostatic system and triglyceride levels in short term treatment. Large randomized studies need in order to define the effect of intranasal HRT on coagulation system and lipid profiles.

[Keywords: Intranasal hormone replacement therapy, Coagulation, Hemostasis, Lipid profile]

## GİRİŞ

Postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisi (HRT) kullanımı pek çok açıdan menopozal dönemin oluşturduğu etkilere karşı koruyucudur. Subjektif şikayetleri azaltır, vajinal atrofi ve osteoporoz oluşumunu engeller (1).

Eskiden beri kullanılan HRT preparatlarının hemostatik faktörleri venöz tromboemboli oluşumu yönünde oldukça düşük oranda etkilediğine inanılırdı (2-5). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda HRT'nin venöz tromboemboli riskini hafif derecede arttırdığı saptanmış olup bu durum hemostatik sistem-

de olan östrojene bağlı değişikliklere bağlanmaktadır (6-11). Yapılan bazı çalışmalarda HRT kullanımı ile koagülasyon faktörlerinde artma ve koagülasyon inhibitör kapasitede azalma tespit edilmiş olmakla birlikte (12-14), aksi sonuç bulan bazı çalışmalar da mevcuttur (15).

Günümüzde HRT amacıyla verilen preparatların sayısı hızla artmakta ve yeni HRT preparatları postmenopozal kadınların hizmetine sunulmaktadır. 17β-östradiolün (17β-E<sub>2</sub>) intranasal kullanım formu (Aerodiol nazal sprey, Servier, Fransa) son zamanlarda ülkemizde kullanıma girmiş yeni bir HRT preparatıdır. En önemli avantajlarından birisi karaciğerde ilk geçiş etkisi göstermediğinden metabolik yan etkilerinin daha az olmasıdır. Preparatın günlük kullanım dozu 300 µg olup, bu dozda kullanımı postmenopozal semptomları en az 2 mg/gün oral östradiole eşdeğer ölçüde azaltmaktadır (16).

Bu prospektif, kontrollü çalışmada amacımız yeni kullanıma girmiş bir preparat olan intranasal hormon replasman tedavisinin kısa dönemde (3 ay) hemostatik sistem ve plazma lipid düzeyleri üzerine olan etkisini incelemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif, kontrollü çalışma özgeçmişinde herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan, en az bir yıldır menopozda olan, son altı aydır hiç bir hormon replasman tedavi preparatı almamış, 52 normotansif sağlıklı kadında yapılmıştır. Kadınlara menopoz teşhisi konulurken en az 1 yıldır amenoreik olmaları, FSH düzeylerinin 30 mIU/mL üzerinde, östradiol düzeyinin 30 pg/mL altında olması kriter olarak alınmıştır. Diabet, kardiovasküler sistem hastalığı, romatizmal hastalık öyküsü ve malignansi şüphesi olan kadınlar çalışmaya alınmadığı gibi, laboratuvar incelemeleri esnasında her hangi bir hematolojik, metabolik, renal anormallığı olan kadınlarda çalışmaya alınmamıştır. Sigara içen kadınlar, antikoagulan tedavi alan kadınlar, hormon replasman tedavisi için kontrendikasyonu olan kadınlar da çalışma gruplarına dahil edilmemiştir.

Postmenopozal dönemde oldukları tespit edilen kadınların genel jinekolojik muayeneleri, mamografi, ultrasonografi, servikal smear değerlendirilmeleri ve rutin kan biyokimyası değerlendirilmeleri yapıldı. Çalışmaya alınması uygun olan ve HRT kullanmak isteyen hastalara intranasal 17β-E<sub>2</sub> 300 µg/gün+oral devamlı medroksiprogesteron asetat (MPA) 2.5 mg/gün olacak şekilde HRT başlandı (n=32). Hastalar aylık olarak telefonla aranarak ilaçlarını kullanıp kullanmadıkları ve ilaçlarından memnun olup olmadıkları konusunda sorgulandı. En az bir yıldır menopozda olan ve daha önce hiç HRT almamış, bundan sonrada HRT kullanmak istemeyen kadınlar kontrol grubu olarak alındı (n=20).

Kontrol ve çalışma gruplarında, çalışmanın başlangıcında ve 3. ayında hasta serumlarında protrombin zamanı (PT), aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), *International Normalized Ratio* (INR), tam kan ve lipid düzeyleri analiz edilmiştir. Kan örnekleri

kadınların hepsinden sabah açken alınmıştır. PT ve aPTT düzeyleri Biomerieux Inc (Durham NC, USA) kitleri kullanılarak saptanmıştır. Total kolesterol (T.Koll), trigliserid (TG) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyeleri *Roche Diagnostic* kitleri kullanılarak saptanmış, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) seviyeleri ise *Friedewald's formülü* kullanılarak hesaplanmıştır.

Çalışma başlangıcında kadınların genel özelliklerini karşılaştırmak için *Mann-whitney U-testi*, verilerin istatistiksel analizinde *Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi* ve *Paired t-test* kullanılmıştır. Değerler ortalama±standart sapma (SD) olarak verilmiş, istatistik işlemi için SPSS 11.0 istatistik programı kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmanın başlangıcında çalışma ve kontrol grubu arasında yaş, menopoz süresi, FSH, östradiol değerleri açısından farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 1). İntranazal 17β-E<sub>2</sub>+MPA kullanan kadınlarla 3 aylık tedavi sonrasında ortalama hemoglobin konsantrasyonunda ve beyaz küre sayısında anlamlı değişiklik saptanmazken, ortalama trombosit sayısında anlamlı oranda düşme saptanmıştır (p<0.05). Yine tedavi alan grupta 3 ay sonunda çalışma başlangıcına göre ortalama PT ve INR değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmemiş, aPTT değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır (sırasıyla 24.98±3.18 sn ve 32.13±9.49 sn, p<0.001). Hiç tedavi almayan kontrol grubunda çalışma başlangıcı ve üç aylık izlem sonunda ortalama beyaz küre ve trombosit sayısı, ortalama hemoglobin, PT, aPTT, INR değerleri açısından fark bulunamamıştır (Tablo 2).

Serum lipid düzeyleri açısından karşılaştırma yapıldığında intranasal HRT alan kadınlarda 3 aylık tedavi sonrası ortalama TG düzeylerinde anlamlı oranda düşme saptanırken (p<0.05), T. Koll, HDL, LDL seviyeleri açısından fark saptanmamıştır. Kontrol grubunda ise üç aylık izlem sonrasında herhangi bir lipid parametresinde değişiklik izlenmemiştir (Tablo 2).

**Tablo 1.** Araştırma gruplarında çalışma başlangıcında hastaların genel özellikleri

	Kontrol (n=20)	Intranasal 17β-E <sub>2</sub> +MPA (n=32)	P
<i>Yaş, Yıl</i>	50.4±6.3	50.7±4.4	>0.05
<i>Menopoz süresi, Yıl</i>	5.5±4.9	6.3±5.7	>0.05
<i>FSH, mIU/mL</i>	67.7±23.2	58.0±23.4	>0.05
<i>E2, pg/mL</i>	20.1±7.9	17.9±10.5	>0.05

Veriler ortalama±SD olarak verilmiştir.

17β-E<sub>2</sub>: 17-beta östradiol, MPA: Medroksiprogesteron asetat

**Tablo. 2.** Çalışma ve kontrol grubunda çalışma başlangıcında ve sonunda hemostatik değişkenler ve lipid profilleri

	Kontrol (n=20)		İntranasal 17β-E <sub>2</sub> +MPA (n=32)	
	Başlangıç	3.ay	Başlangıç	3.ay
Hemoglobin, g/dL	13.9±1.3	13.8±0.9	14.2±1.1	14.0±1.1
Beyaz Küre (x10 <sup>3</sup> /uL)	6.3±1.5	6.3±1.0	6.3±1.7	5.9±1.2
Trombosit (x10 <sup>3</sup> /uL)	254.4±41.7	243.4±55.5	257.1±63.2	226.4±66.8*
PT, sn	12.43±1.30	12.17±1.38	11.75±0.73	12.22±4.54
aPTT, sn	25.12±1.64	25.32±2.22	24.98±3.18	32.13±9.49*
INR	1.05±0.13	1.04±0.15	0.98±0.06	1.01±0.38
T.Koll, mg/dL	195.7±27.2	198.6±34.7	202.4±37.4	199.1±29.7
TG, mg/dL	162.0±85.4	142.7±52.6	141.2±71.7	119.0±67.0**
HDL, mg/dL	48.8±11.5	49.9±13.2	54.3±12.8	53.1±11.5
LDL, mg/dL	111.9±29.3	121.1±37.2	119.9±34.9	122.6±32.3

Veriler ortalama±SD olarak verilmiştir.

PT: Protrombin zamanı, aPTT: Aktif parsiyel tromboplastin zamanı, INR: International Normalized Ratio, 17β-E<sub>2</sub>: 17-beta östradiol, MPA: Medroksiprogesteron asetat

\* p<0.05, İntranasal HRT kullanan hastalar için başlangıç değeri ile 3. ay değeri karşılaştırıldığında

\*\* p<0.001, İntranasal HRT kullanan hastalar için başlangıç değeri ile 3. ay değeri karşılaştırıldığında

## TARTIŞMA

Hormon replasman tedavisinin hemostatik sistem üzerine etkileri ve etki mekanizması hala tartışılan bir konudur. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar HRT'nin hemostatik sistemi etkileyerek venöz tromboemboli oluşum riskini hafif derecede arttırdığını göstermiştir (6-11). Ancak altta yatan mekanizma kesin olarak belli değildir.

Östrojenler hemostatik fonksiyonları doğrudan ya da dolaylı olarak etkileyebilirler. Hemostaziste yer alan faktörlerin karaciğerde sentezini etkileyebildikleri gibi dolaylı olarak kan akımını da değiştirebilirler (17). Bazı çalışmalar HRT kullanımının faktör VII sentezini arttırdığını (18-20) belirtirken karşıt raporlar da mevcuttur (21,22). Ayrıca oral HRT kullanımı ile faktör IX seviyelerinde artış rapor edilmekle birlikte (23) antitrombin III seviyesinde değişim olduğunu belirten yayınlarda mevcuttur (18,19). Bütün bu değişimler HRT kullanan kadınlarda hemostazı etkileyen faktörlerdir.

Protrombin zamanı koagülasyon kaskadında hem ekstresek hem de ortak yolun birlikte değerlendirildiği bir tarama testidir. Aktif parsiyel tromboplastin zamanı ise intrinsek ve ortak yolun birlikte değerlendirildiği bir tarama testidir. Ekstresek ve intrinsek yollarda bulunan koagülasyon faktörlerinin düzeyinde ve aktivitesinde olan değişimler kendini PT, aPTT düzeylerinde değişikliklerle gösterir. Ekstresek yolda ve ortak yoldaki herhangi bir pıhtılaşma faktörünün eksikliğinde PT uzarken, intrinsek ya da ortak yolda herhangi bir faktörün eksikliğinde aPTT uzayabilmektedir. Yine aynı şekilde izole faktör fazlalıklarında da

PT ve aPTT kısalmakta ve pıhtılaşmaya eğilim oluşmaktadır (24).

Daha önce oral ve transdermal HRT kullanımının PT ve aPTT değerlerine etkisi konusunda az olmakla birlikte çalışmalar mevcuttur. Demirol ve arkadaşları yayınladıkları çalışmalarında 6 ay süreyle oral HRT kullanan kadınlarda aPTT ve PT değerlerinin uzadığını, HRT kullanımı ile oluşan hemostatik sistem değişikliklerinin kardioprotektif etki ile bağlantılı olabileceğini belirtmişlerdir (25). Literatürde aPTT'nin oral HRT kullanımı ile değişmediğini (26,27) veya azaldığını (28) belirten raporlar da mevcuttur. Ancak literatür tarandığında intranasal HRT kullanımının bu parametrelere etkisi konusunda yapılmış detaylı çalışmaya rastlanmamıştır. Sadece Mattsson'un yayınladığı bir raporda intranasal östradiolün antitrombin III ve aktif faktör VII seviyelerini değiştirmediği belirtilmiştir. (29) Biz çalışmamızda intranasal HRT alan kadınlarda 3 aylık tedavi sonrasında ortalama aPTT değerini çalışma başlangıcına göre yüksek bulduk. Her ne kadar intranasal HRT kullanımında karaciğerden ilk geçiş etkisi olmaması nedeni ile metabolik etkiler az olarak beklense de bizim çalışmamızda aPTT değerindeki artma intrinsek ya da ortak yolda bulunan koagülasyon faktörlerinde olan değişiklik nedeniyle ortaya çıkmış olabilir.

HRT'nin trombosit sayısı ve fonksiyonlarına etkisi konusunda çok fazla çalışma mevcut değildir. Ancak yayınlanan bir raporda kısa dönem östrojen ya da kombine HRT alan kadınlarda dolaşımda aktif trombositlerin arttığı saptanmıştır (30). Başka bir çalışmada ise oral östradiol valerat-noretisteron alan kadınlarda trombosit sayısının tedavi ile değişmediği be-

lirtilmiştir (31). İntranazal HRT kullanımının trombosit sayı ve fonksiyonlarına etkisi konusunda çalışmaya rastlanmamış olmakla birlikte biz çalışmamızda 3 aylık tedavinin dolaşımında trombosit sayısında çok fazla olmamakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı oranda düşme meydana getirdiğini saptadık.

Plazma lipid seviyelerinde olan değişimler özellikle koroner arter hastalıklarının oluşumu açısından önemlidir. Bazı çalışmalar oral olarak kullanılan hormon replasman tedavisinin plazma T Koll ve LDL seviyelerini azalttığını, HDL seviyelerini ise arttırdığını rapor etmişlerdir (9,32-34). İntranazal HRT'nin postmenopozal kadınlarda plazma lipid profillerine etkisi randomize çift kör bir çalışmada incelenmiş ve oral mikronize östradiolle karşılaştırılmıştır (29). Bu çalışmada oral mikronize östradiolün serum TG ve HDL seviyelerini artırdığı LDL seviyelerini ise anlamlı oranda düşürdüğü gözlenirken, intranazal östrojen tedavi sonrasında yukarıda belirtilen parametrelere hiçbirinde anlamlı değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Biz çalışmamızda üç aylık intranazal östrojen tedavisiyle plazma ortalama TG seviyesinin anlamlı oranda düştüğünü, HDL, T Koll ve LDL seviyelerinin ise değişmediğini saptadık. T Koll, HDL, LDL seviyeleri ile ilgili sonuçlarımız daha önce belirtilen raporla uygunluk göstermekle birlikte TG seviyesinde değişim daha önce belirtilen sonuçla farklılık göstermektedir. Ancak intranazal HRT kullanımının lipid profillerine etkisi konusunda yeterli çalışma mevcut değildir ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, intranazal HRT son zamanlarda kullanıma girmiş yeni bir postmenopozal tedavi yöntemidir ve 3 aylık kısa dönem kullanımı sonrasında hemostatik sistemde ve plazma trigliserid seviyelerinde olumlu değişiklikler oluşturabilir. Ancak bu konuda daha net sonuçlara ulaşabilmek için daha büyük gruplarda yapılmış, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Yasui T, Irahara M, Aono T. Effects of oral and transdermal hormone replacement therapy in relation to serum estrogen levels. In Studd, J. (ed) The management of the menopause. The millennium review 2000. Parhenon Publishing Group Press, London, UK, 2000; 27-33.
2. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med*, 232:155-60, 1992.
3. Devor M, Barrett-Connor E, Renvall M, Feigal D, Ramsdel J. Estrogen replacement therapy and the risk of venous thrombosis. *Am J Med*, 92: 275-82, 1992.
4. Petitti DB, Wingerd J, Pellegrin F, Ramcharan S. Risk of vascular disease in women. *J Am Med Assoc*, 224:1150-4, 1979.
5. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problem. *Obstet Gynecol*, 54:74-9, 1979.
6. Daly E, Vessey MB, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 348:977-80, 1996.
7. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet*, 348:983-7, 1996.
8. Jick H, Derby LE, Wald Myers M, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet*, 348:981-3, 1996.
9. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) research group. *J Am Med Assoc*, 280: 605-613, 1998.
10. Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with hormone replacement therapy. *Lancet*, 348:1668, 1996.
11. Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM. Risk of venous thrombosis with hormone replacement therapy. *Lancet*, 348:972, 1996.
12. Henrikson-Henriksson P, Blomback M, Bratt G, Edhag O, Eriksson A. Activators and inhibitors of coagulation and fibrinolysis in patients with prostatic cancer treated with oestrogens or orchidectomy. *Thromb Res*, 44:783-791, 1986.
13. Lindberg-Lindberg UB, Crona N, Stigendal L, Teger-Nilsson AC, Silfverstolpe G. A comparison between the effects of estradiol valerate and low dose ethinyl estradiol on haemostasis parameters. *Thromb Haemost*, 61:65-69, 1989.
14. Gilabert-Gilabert J, Fernandez JA, Espana F, Aznar J, Estelles A. Physiological coagulation inhibitors (protein S, Protein C, and antithrombin III) in severe preeclamptic states and in users of oral contraceptives. *Thromb Res*, 49:319-329, 1988.
15. Campagnoli-Campagnoli C, Prelato TL, Belforte P, Ferrusse L, Dolfen AM, Morra G. Effects of conjugated equine estrogens and oestradiol on blood clotting, plasma lipids and endometrial proliferation in postmenopausal women. *Maturitas* 3:135-144, 1981.
16. Al-Azzawi F, Mattsson LA, Donnez J. A nasal 17 $\beta$ -estradiol spray (S21400-AERODIOL) is at least as equivalent in efficacy as oral estradiol in the treatment of the postmenopausal symptoms. Proceedings of the 10th NAMS Meeting, New York, P-118, 1999.

17. Tikkanen MJ. The menopause and hormone replacement therapy: lipids, lipoproteins, coagulation and fibrinolytic factors. *Maturitas*, 23:209-16, 1996.
18. Kroon UB, Silfverstolpe G, Tengborn L. The effects of transdermal estradiol and oral conjugated estrogens on haemostasis variables. *Thromb Haemost*, 71:420-3, 1994.
19. Boschetti C, Cortellaro M, Nencioni T, Bertoli V, Della Volpe A, Zanussi C. Short and long-term effects of hormone replacement therapy (transdermal estradiol vs oral conjugated equine estrogens, combined with medroxyprogesterone acetate) on blood coagulation factors in postmenopausal women. *Thromb Res*, 62:1-8, 1991.
20. Andersen LF, Gram J, Skouby SO, Jespersen J. Effects of hormone replacement therapy on hemostatic cardiovascular risk factors. *Am J Obstet Gynecol*, 180:283-9, 1999.
21. Kroon UB, Tengborn L, Rita H, et al. The effects of transdermal oestradiol and oral progestagens on haemostasis variables. *Br J Obstet Gynaecol*, 104 (Suppl. 16):32-7, 1997.
22. 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*, 70:584-7, 1993.
23. Lowe GDO, Upton MN, Rumley A, McConnachie A, O'Reilly DSJ, Watt GCM. Different effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on factor IX, APC resistance, t-PA, PAI and C-reactive protein. *Thromb Haemost* 86:550-6, 2001.
24. Bithell TC. The diagnostic approach to the bleeding disorders. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN (eds). Volume 2, Ninth Edition, Lea & Febiger, Pennsylvania, 1993; 1301-1323.
25. Demirel A, Baykal C, Kirazli S, Ayhan A. Effects of hormone replacement on hemostasis in spontaneous menopause. *Menopause* 8:135-40, 2001.
26. Notelovitz M, Kitchens C, Ware M, Hirschberg K, Coone L. Combination estrogen and progestogen replacement therapy does not adversely affect coagulation. *Obstet Gynecol*, 62:596-600, 1983.
27. Winkler UH, Altkemper R, Kwee B, Helmond FA, Bennink HJ. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double-blind, randomised study. *Fertil Steril*, 74:10-9, 2000.
28. Sporrang T, Mattsson LA, Samsioe G, Stigendal L, Hellgren M. Haemostatic changes during continuous estradiol-progestogen treatment of postmenopausal women. *BJOG* 97:939-944, 1990.
29. Mattsson LA, Christiansen C, Colau JC, Palacios S, Kenemans P, Bergeron C, Chevallier O, Holst TV, Gangar K. Clinical equivalence of intranasal and oral 17 $\beta$ -estradiol for menopausal symptoms. *Am J Obstet Gynecol*, 182: 545-52, 2000.
30. Thijs A, Van Baal WM, Van Der Mooren MJ, Kenemans P, Drager AM, Huijgens PC, Stehouwer CDA. Effects of hormone replacement therapy on blood platelets. *Eur J Clin Invest*, 32:613-618, 2002.
31. Perry W, Wiseman RA. Combined oral estradiol valerate-norethisterone treatment over 3 years in postmenopausal women Effect on lipids, coagulation factors, haematology and biochemistry. *Maturitas*, 42:157-164, 2002.
32. The writing group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 273: 199-208, 1995.
33. Lobo RA, Pickar JH, Wild RA, Walsh B, Hirvonen E. Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*, 84:987-95, 1994.
34. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnkar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement therapy on the concentration and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med*, 325:1196-204, 1991

