

Tibolonun Transdermal Östradiol Tedavisiyle Yükselmiş Serum Lipoprotein (a) Düzeylerine Etkisi

*Süha SÖNMEZ, **Levent YAŞAR, ***Asiye TOKLAR, ***Yakup ŞENSOY, ***Ziya ÇEBİ,
***Serdar KOÇ, ***Latif KÜPELİOĞLU, *Fehmi YAZICIOĞLU, ***Kamil KURT

Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Araştırma ve Eğitim Hastanesi, İstanbul

*Klinik Şefi, **Klinik Şef Yrd ***Uzman Dr

Yazışma Adresi: Levent Yaşar Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Araştırma ve Eğitim Hastanesi
Şifahane Sk No :1 Eminönü ,İSTANBUL

Tel: 0-212-5209735 **e-mail:** leventderya @ superonline.com

ÖZET

Amaç: Cerrahi menopozdaki hastalarda 17- α -östradiol ve tibolonun serum lipoprotein(a) düzeyi üzerindeki etkilerini değerlendirmek

Materyal metod: Çalışmaya benign nedenlerle yapılan histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi sonrası cerrahi menopoza giren 46 olgu alındı. Çalışmaya alınan tüm olgularda operasyon öncesi lipoprotein(a) seviyeleri ölçüldü. Olgulara postoperatif 10. gün transdermal 17- α -östradiol tedavisi başlandı. Bundan sonra bir yıl süre ile her üç ayda bir olguların lipoprotein(a), seviyelerine bakıldı. Takip sırasında serum lipoprotein(a) seviyesi 30 mg/dl üzerine çıkan hastaların tedavilerine tibolon eklendi.

Bulgular: Transdermal östradiol başlamadan önce lipoprotein(a) seviyeleri ortalama 17.7 ± 7 olarak ölçülürken 3 ay transdermal östradiol tedavisi sonrasında ölçülen lipoprotein(a) seviyeleri $33,1 \pm 29,4$, 6 ay sonraki lipoprotein(a) seviyesi $54,6 \pm 28,4$, 9.ay serum lipoprotein(a) seviyesi $43,0 \pm 8,9$, 12.ayda lipoprotein(a) seviyesi $29,5 \pm 2,5$ olarak ölçüldü. Tedavi öncesine göre 3,6,9 ve 12. aylardaki serum lipoprotein(a) seviyelerindeki artış anlamlı bulundu ($p < 0,01$). Transdermal 17- α -östradiol tedavisine tibolon eklenmesiyle artmış lipoprotein(a) seviyelerinde anlamlı düşüşler gözlemlendi.

Sonuç: Cerrahi menopozdaki kadınlarda serum lipoprotein(a) seviyesinde transdermal östradiol kullanmalarına rağmen yükselme olabilir. Bizim çalışmamızda tedaviye tibolon 1,25 mg tablet eklenmesi ile serum lipoprotein(a) seviyelerinin 9 ay içerisinde normal seviyelere döndüğü gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Lipoprotein(a), tibolon, 17- α östradiol, menopoz

SUMMARY

Effects of Tibolon on increased lipoprotein (a) levels by transdermal estradiol therapy

Objective: to evaluate the effects of tibolon on serum lipoprotein (a) levels in patients with surgical menopause .

Materials and methods: Forty-six premenopausal women (mean age $42 \pm 5,1$) undergoing surgical menopause were included in the study and transdermal estradiol was started 10 days after surgery. Serum lipids including lipoprotein(a) were measured before and after the surgery for 1 year with 3 month- intervals. Tibolone was added to the therapy in patients with serum concentration of lipoprotein(a) greater than 30 mg/dl.

Results: Thirty-five women were still under follow-up at the end of 12 months. In 19 of them lipoprotein(a) levels increased despite transdermal estradiol. Lipoprotein(a) level before transdermal estradiol therapy was $17,7 \pm 7$. Serum lipoprotein(a) levels at the 3rd month, 6th month, 9th and 12th month of transdermal estrogen therapy were $33,1 \pm 29,4$, $54,6 \pm 28,4$ ($p < 0,001$), $43 \pm 8,9$ ($p < 0,002$) and $29,5 \pm 2,5$ ($p < 0,002$) respectively. Increased serum lipoprotein(a) levels during postmenopausal transdermal estradiol treatment were decreased by adding of tibolon to the treatment.

Conclusions: Lipoprotein(a) levels may increase in patients with surgical menopause despite transdermal estradiol replacement therapy. In our study, serum lipoprotein(a) levels returned to normal limits within 9 months by addition of 1,25 mg tibolone to the therapy.

Key Words: Lipoprotein(a), Tibolone, 17- α -estradiol, menopause

GİRİŞ

Menopoz sonrasında kardiyovasküler hastalıkların insidansında bir artma olduğu uzun yıllardır gözlenmiştir(1). Menopoz sonrası kadınlarda görülen kolesterol seviyelerindeki artış, aynı yaştaki erkeklerde görüldenden daha fazladır ve bu durum artmış kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır(2-4). Birçok çalışmanın sonucunda; progestin içersin ya da içermesin değişik östrojen replasman modellerinin kardiyovasküler hastalık riskini yaklaşık olarak % 50 azalttığı ileri sürülmüştür(5-8). Ancak 2002 yılında yayınlanan (Women's Health Initiative) WHI çalışma sonuçlarına göre (meme kanseri riskinden dolayı erken durdurulmuş olmasına rağmen) ortalama 5,2 senelik takip süresince ortaya çıkan koroner arter hastalığı (KAH) sayısı, çalışmanın planlanmış bitiş noktasına kadar devam ettirilmesi durumunda bile, hormon replasman tedavisi (HRT) ile primer veya sekonder KAH proflaksisin olamayacağını göstermiştir(9).

Yaklaşık 35 yıl önce Berg tarafından tanımlanan lipoprotein(a) koroner kalp hastalığı ve inme ile ilişkisi, koroner kalp hastalığı etyolojisinde bağımsız risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır(10-12). Lipoprotein(a) ateroskleroza neden olan bir maddedir ve plazma konsantrasyonları genetik olarak saptanmaktadır(13). Postmenopozal kadınlar, premenopozal kadınlara göre daha yüksek plazma lipoprotein(a) seviyelerine sahiptirler(14). Ayrıca hormon replasman tedavisi alan postmenopozal kadınlarda almayanlardan daha düşük plazma lipoprotein(a) seviyeleri tespit edildiği bildirilmektedir(15). Lipid metabolizması üzerinde östrojen tedavisinin etkinliği ilacın dozuna, uygulama yoluna, tipine ve beraberinde progestin verilir verilmediğine bağlıdır(16). Oral östrojenin lipid profili üzerindeki olumlu etkisini gösteren çalışmalara karşın, transdermal uygulamada bu etkinin minimal olduğu bildirilmektedir (17,18,19).

Androjenik etkisi olan steroidlerin plazma lipoprotein(a) konsantrasyonlarını düşürdüğü bilinmektedir(20). Androjenik yapısı nedeni ile tibolonun da bu tip bir etki gösterdiği ileri sürülmektedir(2,21,22). Tibolon serum total kolesterol ve trigliserid seviyelerini azaltır. Tibolon aynı zamanda HDL seviyesini de azalttığından lipid profilini olumsuz

etkilediği ileri sürülmektedir(21,22). Fakat lipoprotein(a) üzerindeki olumlu etkilerinin bu olumsuzluğu dengelediği düşünülmektedir(21). Androjenik steroidlerin serum lipoprotein(a) hangi mekanizma ile düşürdüğü kesin olarak açıklanamamıştır. Tibolon ile lipoprotein(a) arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar lipoprotein(a) seviyesinin ortalama %20-48 oranında düştüğünü bildirilmektedir (20-25).

Bu çalışmada,benign nedenlerle total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi (TAH+BSO) yapılarak cerrahi menopoza giren ve transdermal östradiol verilen kadınlarda lipoprotein(a) düzeyleri takip edilmiş ve lipoprotein(a) seviyesi yükselen olgulara tibolon ilavesinin sonuçları araştırılmıştır

MATERYAL METOD

Bu çalışmaya Şubat 1998-Mart1999 yılları arasında Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Araştırma ve Eğitim Hastanesinde benign nedenler ile total histerektomi+ bilateral salpingo-ooferektomi operasyonu geçirmiş, toplam 46 olgu alındı ve 35 olgu çalışmayı tamamladı. Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması $41,98 \pm 5,16$ idi. Tüm olgularda operasyon öncesi serum lipoprotein(a) seviyesi ölçüldü. HRT'nin kontrendike (aktif karaciğer hastalığı, akut derin ven trombozu, akut tromboembolik hastalık ve iskemik kardiyovasküler hastalığı) olduğu olgular çalışmaya alınmadı. Tüm olgulara postoperatif 10. gün transdermal $17-\alpha$ -östradiol (Climara, Schering-Germany) tedavisi başlandı. Olgular bir yıl süre ile üç ayda bir kontrole çağırılarak serum lipoprotein(a) seviyesi ölçüldü. Takip sırasında serum lipoprotein(a) seviyesi 30mg/dl üzerine çıkan olgularda tedaviye tibolon (Livial tb,2.5mg/gün, Organon-Türkiye) eklendi. 3. ayın sonunda lipoprotein(a) seviyesi 30 mg/dl yüksek olan ve tedavisine tibolon eklenen olgular GrupI, 6. ayın sonunda lipoprotein(a) seviyesi 30 mg/dl yüksek olan ve tedaviye tibolon eklenen olgular GrupII, 9. ayın sonunda lipoprotein(a) seviyesi 30 mg/dl üzerinde olan ve tedaviye tibolon tablet eklenen olgular Grup III olarak sınıflandırıldı. Çalışma esnasında olgulardan günlük diyet ve aktivitelerini korumaları istendi. Hiçbir hasta

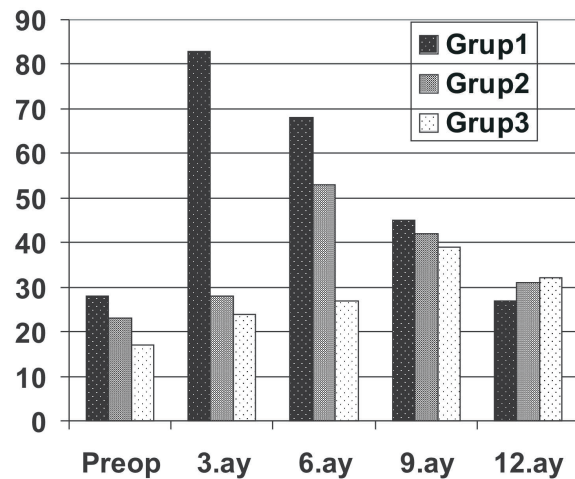
kullanılan ilacın yan etkisine bağlı olarak tedaviyi kesmedi. Lipoprotein(a) ölçümü için bir gecelik açlıktan sonra venöz kan örnekleri alındı. -20 derecede saklanan kan örneklerinde, üç gün içinde, Behring Nephelometre Analiz cihazı (Behringwerke, Marhung, Germany) kullanılarak, immunonephelometri yöntemi ile serum lipoprotein(a) ölçümü yapıldı. Tedavi sırasında gruplar arasındaki fark ANOVA, tedavi öncesi ve sonrası farklılıklar ise student-t test ve X2 kare test ile araştırıldı. Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi Windows altında SPSS 10,0 programı ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 46 olgunun yaş ortalaması $42 \pm 5,2$ idi. Ortalama gravida $5,4 \pm 1,2$ (0-9), parite $3,2 \pm 1,4$ (0-6) olarak hesaplandı. 12.ayın sonunda 35 olgu tedaviye devam ediyordu. 11 olgu tedaviye devam etmedikleri için çalışmadan çıkarıldı. 19 olguda transdermal östradiol kullanmalarına rağmen lipoprotein(a) seviyesinin yükseldiği gözlemlendi. Transdermal östradiol başlamadan önce lipoprotein(a) seviyeleri ortalama $17,7 \pm 7$ mg/dl iken, 35 olgunun transdermal östradiol tedavisinin 3. ayında ölçülen lipoprotein(a) seviyeleri $33,1 \pm 29,4$ mg/dl idi. 3 ay transdermal östradiol kullanımı sonucu lipoprotein(a) seviyesindeki artış anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

3.ayın sonunda transdermal östradiol kullanmalarına rağmen lipoprotein(a) seviyesi 30mg/dl üzerine çıkan 9 olgunun (%25,7) (Şekil-1)

Şekil 1: Tedavilerine tibolon eklenen olguların 3 aylık aralarla ortalama serum lipoprotein (a) seviyelerinin değişimi



bundan sonraki 9 aylık takiplerinde transdermal östradiol ve tibolon tablet birlikte

kullanıldı. 9 olgunun (Grup I) tibolon tablet tedavisi eklenmeden önceki ortalama serum lipoprotein(a) seviyesi $83 \pm 35,4$ olarak ölçüldü. Daha sonraki takiplerinde 6.ay serum lipoprotein(a) seviyesi: $68,3 \pm 32,1$, 9. aydaki serum lipoprotein(a) seviyesi: $45,4 \pm 9,8$ ve 12. ay serum lipoprotein(a) seviyesi $27,4 \pm 1,7$ olarak ölçüldü. 9 ay süreli tibolon eklenmesi sonucunda serum lipoprotein(a) seviyesindeki düşüş ($p < 0,002$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 3. ayın sonunda serum lipoprotein (a) seviyesi normal sınırlarda bulunan 26 olgunun 6.ayın sonundaki serum lipoprotein(a) seviyeleri ise $20,9 \pm 5,2$ mg/dl bulundu. 26 olgunun 6 tanesinin (%23, Şekil-2) serum lipoprotein(a) seviyesi 30 mgr/dl üzerine idi ve bu olguların tedavisine tibolon tablet eklendi. 6 olgunun (GrupII) tedaviye tibolon tablet eklenmeden önceki ortalama serum lipoprotein(a) seviyesi $52,5 \pm 16,5$ mg/dl iken 9. ayda serum lipoprotein(a) seviyesi $41,7 \pm 10,2$ mg/dl, 12.ayda serum lipoprotein (a) seviyesi: $30,9 \pm 1,4$ mg/dl olarak ölçüldü. ($p < 0,001$) aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. 6.ayda serum lipoprotein(a) seviyeleri normal sınırlarda bulunan 20 olgunun 9. ayda ortalama serum lipoprotein(a) seviyesi $23,6 \pm 4,2$ mg/dl idi. 20 olgunun 4 (%20) tanesinin (Şekil-1) lipoprotein(a) seviyesi 30 mgr/dl üzerine çıktı.

Bu 4 olgunun (GrupIII) tedavisine tibolon eklendi. 4 olgunun tedaviye tibolon eklenmeden önceki ortalama serum lipoprotein(a) seviyesi $39,3 \pm 2,6$ mg/dl olarak bulundu (Tablo 1).

Tablo 1 : Tedavi öncesi ve tedavi sırasında gruplarda ortalama serum lipoprotein (a) seviyeleri (mg/dl)

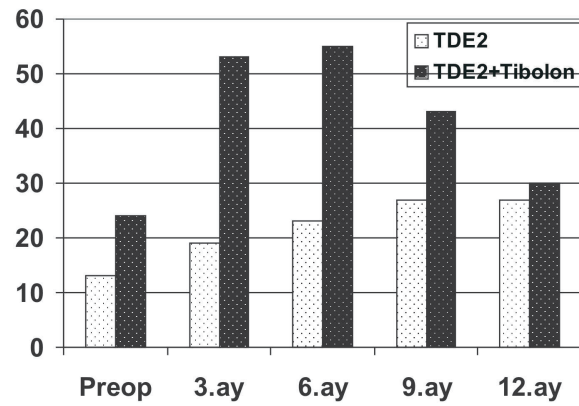
	Preop	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay
Grup I (no:9)	27,9 ± 1,8	83 ± 35,4	68,3 ± 32,1	45,4 ± 9,8	27,4 ± 1,7
Grup II (no:6)	23,2 ± 1,0	28,4 ± 0,6	52,5 ± 16,5	41,7 ± 10,2	31 ± 1,4
Grup III (no:4)	17 ± 5,2	23,5 ± 4,2	26,7 ± 3,9	39,3 ± 2,6	32,1 ± 1,0
TDE2	13,1 ± 5	18,8 ± 4,2	23,1 ± 4,1	26,6 ± 7,3	27,1 ± 3,5
TDE2+Tibolon	24,1 ± 5	53,2 ± 37,5	54,6 ± 28,4	43 ± 8,9	29,5 ± 2,5
Tüm Olgular	17,7 ± 7	33 ± 29,4	36,1 ± 24	33,3 ± 11,4	27,5 ± 3,5
Lipo(a)>30mg/dl	0	9	15	19	20

TDEZ: Transdeomal Ez

12. ayda bu 4 olgunun ortalama lipoprotein(a) seviyesi $32,1 \pm 1$ mg/dl idi. Aradaki fark anlamlı idi ($p < 0,05$). 9.ayın sonunda toplam 19 olgunun (%54, Şekil 1) tedavisine serum lipoprotein(a) düzeyindeki yükselmeye bağlı olarak tibolon tablet

eklenirken, geri kalan 16 olgunun tedavilerine transdermal östradiol ile devam edilmekteydi. Bu 16 olgunun lipoprotein(a) seviyeleri yükselmelerine rağmen normalin üstüne çıkmadı. Ancak bu olguların transdermal östradiol başlamadan önceki ortalama serum lipoprotein(a) seviyesi $13,1 \pm 4,2$ mg/dl iken 12 ay transdermal östradiol tedavisinden sonra serum ortalama lipoprotein(a) seviyesi $24,1 \pm 3,5$ mg/dl bulundu(Şekil-2). Aradaki fark ($p < 0,001$) anlamlı idi.

Şekil 2: Sadece transdermal estradiol alanlarla, transdermal estradiol ile birlikte tibolon alan olguların 3 aylık aralarla serum lipoprotein (a) seviyelerinin



TARTIŞMA

Transdermal östrojenlerin lipid metabolizmasına etkisi, oral östrojenlerle kıyaslandığında daha az belirgindir. Oral östrojenlerin karbohidrat metabolizmasını olumsuz etkilemeleri, pıhtılaşma eğilimini artırmaları gibi yan etkileri vardır (18,19). Bu durum karaciğerden ilk geçiş etkisinin olmaması ile açıklanmaktadır.

Bazı araştırmalara göre, transdermal östradiol, serum lipid ve lipo-protein(a) seviyelerini düşürmekte, bazılarında ise önemli bir etki yapmamakta, hatta artırmaktadır (16,19,27,28,29). Bizim çalışmamızda 35 hastadan, serum lipoprotein(a) seviyeleri normal (30 mg/dl) sınırlarda kalan 16 hasta, transdermal östradiol ile tedaviyi sürdürdü. 16 hastanın lipoprotein(a) seviyesi yükselmesine rağmen 30 mg/dl üstüne çıkmadı. Ancak hastaların transdermal östradiol başlamadan önceki serum lipoprotein(a) seviyesi $13,1 \pm 4,2$ mg/dl iken 12 ay transdermal östradiol kullandıktan sonra ortalama serum lipoprotein(a) seviyeleri $27,1 \pm 3,5$ mg/dl

bulundu ve yükselme istatistiksel olarak ($p < 0,001$) anlamlı idi. Bu sonuçlara göre transdermal estradiol uygulaması serum lipoprotein(a) seviyesini artırmaktadır. Ancak burada transdermal estradiol kullanırken serum lipid ve lipoprotein (a) seviyeleri artan olguların diğer faktörler (genetik, diyet özellikleri) açısından değerlendirilmesi gerekebilir. Çalışma süresi hastaların bu tür uzun süreli tedavilere uyum gösteremedikleri için 12 ay ile sınırlı kalmıştır. Daha uzun süreli takipler, daha farklı bulgulara ulaşmamızı sağlayabilir. Diğer taraftan tedaviye tibolon eklenmesiyle serum lipoprotein(a) seviyeleri (bu kısa süre içinde) anlamlı olarak düşmüştür.

Çalışmamızda transdermal östradiol kullanan 19 cerrahi menopozdaki olgunun serum lipoprotein(a) seviyeleri 30 mg/dl' nin üstüne çıktığı için tedavilerine tibolon eklendi. Olguların tibolon tedavisi eklenmeden önceki serum ortalama lipoprotein(a) seviyesi $54,6 \pm 28,4$ mg/dl iken, 9 ay tibolon tedavisi sonrası ölçülen serum lipoprotein(a) seviyesi $29,5 \pm 2,5$ mg/dl düzeyine kadar düştü. ($p < 0,001$). Düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu sonuç literatürdeki diğer çalışmaların sonuçlarına benzer bulunmuştur(20-24).

WHI ve HERS çalışmalarının sonuçlarında, uterusu olan kadınlarda postmenopozal östrojen + progestinin KAH oluşumunu veya ilerlemesini engellenmede bir yarar sağlamadığı belirtilmektedir (9,27). Böylece HRT kullanımını tartışmalı hale gelmiş ve birçok araştırmacı artık başka tedavi yöntemlerini (fitoöstrojenler, selektif östrojen reseptör modülatörleri gibi) östrojen tedavisine alternatif olarak görmeye başlamıştır. Ancak postmenopozal kadınların tedavisinde bundan sonra östrojenik, progestajenik ve zayıf androjenik özelliklere sahip bir steroid olan tibolon alternatif bir tedavi olarak öne çıkabilir. Tibolonun KAH için bağımsız risk faktörü olan serum lipoprotein(a) düzeyini düşürmesi bir avantaj olabilir. Ancak bu bulgular WHI ve HERS gibi büyük hasta gruplarında ve uzun süreli çalışmalarla desteklenmelidir.

SONUÇLAR

Transdermal östradiol kullanımı ile serum lipoprotein(a) seviyelerinde anlamlı artışlar olmaktadır. Tedaviye tibolon eklenerek

miştir. Kardiyovasküler hastalık bakımından bağımsız bir risk faktörü olan serum lipoprotein(a) seviyesini azaltmak, kardiyovasküler hastalıkları azaltmada faydalı olabilir. Ancak bu sonucu destekleyen, daha büyük ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Witteman J, Grobde DE, Kok FJ, Hofman A, Valkenburg HA, Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. *BMJ* 1989; 298:642-5
2. Jackson G, Tibolone and the cardiovascular system. *Eur Heart J Suppl* 2001; 3: 16-21
3. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T, Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447-52
4. Kannel WB, Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham study. *Am Heart J* 1987; 114: 413-9
5. Mosca L., Manson JE, Cardiovascular disease in women statement for healthcare professionals from the American cardiovascular disease in women statement for healthcare professionals. *American Heart Association Circulation*. 1997; 96: 2468-82
6. Stampfer MJ, Estrogen replacement therapy and coronary heart disease a quantitative assesment of the epidemiologic evidence. *Prev Med*. 1991; 2047-63
7. Psaty BM, The risk of myocardial infarction associated with the combined use estrogen and progesterin in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1994;154: 1333-9
8. Grodstein F, Postmenopausal estrogen and progesterin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335:453-61
9. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progesterin in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA* 2002; 288:321-33
10. Morrisett JD, The role of lipoprotein(a) in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2(3):243-50.
11. Scanu A, Lipoprotein(a) heterogeneity and biological relevance. *J Clin Invest* 1990, 85: 1709-1715
12. Uterman G, The mysteries of lipoprotein(a). *Science* 1989; 246:904-10
13. Wang S R, Changes in lipo(a) lipoprotein and lipid levels after cessation of female sex hormone production and estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1996,156: 11
14. Brown SA, Plasma lipid lipoprotein kolesterol and apoprotein distribution in selected US communities the atherosclerosis risk in communities study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1993; 13: 1139-1158
15. Nabulsi AA, Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women *N Engl J Med* 1993; 15: 1069-75
16. Şendağ F, Karadağ N., Effects of sequential combined transdermal and oral hormone replacement therapies on serum lipid and lipoproteins in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266:38-43
17. Meldrum DR, Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986; 314:1615-20
18. Crook D, Comparison of transdermal and oral estrogen progesterin replacement therapy effects of serum lipids and lipoproteins *Am J Obstet Gynecol* 1992;166: 950-5
19. Speroff L, International consensus conference on postmenopausal hormone replacement therapy and the cardiovascular system. *Fertil Steril* 1994 ; 61: 592-5
20. Haenggi W, Reiesen W, Postmenopausal hormone replacement therapy with tibolone decreases serum lipoprotein(a). *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993;31: 645-50
21. Rymer J, Crook. D, Effects of tibolone on serum concentrations of lipoprotein(a) in postmenopausal women. *Acta Endocrinol* 1993; 128(3): 259-62
22. Moliterno DJ, Jokinen E.V., Mserez A.R., et al: No association between plasma lipoprotein(a) concentrations and presence or absence of coronary atherosclerosis in African Americans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 850-85,
23. Haenggi W, Reiesen W, Postmenopausal hormone replacement therapy with tibolone decreases serum lipoprotein(a) *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993, 31: 645-650
24. Haeggi W., Lippuner K., Long term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomised study *Br J Obstet Gynaecol*. 1997; 7:108-117
25. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progesterin for secondary

prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280: 613.

26. Chetkowski RJ, *Biological effects of transdermal estradiol. N Engl J Med 1986; 314: 1615-20*

27. Grady D, Herrington D, Bittner V, ve ark. *for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). JAMA 2002 ; 288: 49-57.*

28. İrican M, Sarandöl E, Uncu G, ve ark. *Postmenopozal Kadınlarda Tibolon veTransdermal Östrojen Kullanımının Lipid Düzeylerine ve Apolipoprotein B-İçeren Lipoproteinlerin Oksidasyonuna Etkisi. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 1999; 13:202-207.*

29. Şan K, Api M, Ünsal M, ve ark. *Cerrahi Menopozda Kullanılan Konjuge Östrojen,Transdermal Östradiol ve Tibolonun Lipid Profili ve Kardiyovasküler Risk Üzerine Etkileri. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 1999; 13: 30-35.*