

Üç Farklı HRT Protokolünün Serum Lipid Ve Lipoprotein Düzeyleri Üzerine Etkisi

M.Ali YÜCE¹, Turgut YARDIM², Faruk YORULMAZ³, Metin KURTUL⁴, Cenk SAYIN⁴

ÖZET

Amaç: Menopozdaki kadınlarda farklı HRT protokollerinin serum lipid ve lipoproteinleri üzerine olan etkilerini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Cerrahi yada doğal menopozda olan 101 olgu çalışmaya alındı. Bu olguların yaş ve menopoz süreleri ve vücut-kitle indeksleri değerlendirildi. Olguların 39'una (Grup 1) 2 mg östradiol valerat ve 1 mg siproteron asetat ihtiva eden siklik preparat, 26'sına (Grup 2) 2 mg β -östradiol ve 1 mg noretisteron asetat ihtiva eden sürekli preparat, 37'sine ise (Grup 3) tibolon ihtiva eden preparat başlandı. Başlangıç ve tedavi sonrası serum HDL-K, LDL-K, TK ve TG seviyeleri tayin edilerek karşılaştırıldı.

Bulgular: Her üç grupta olguların yaş, menopoz süresi, vücut-kitle indeksi ile başlangıç serum lipid ve lipoprotein değerleri kıyaslanabilir düzeydeydi. 6 aylık HRT sonrası tüm gruplar değerlendirildiğinde yalnızca Grup 1'de ortalama serum HDL-K seviyesi istatistiki olarak anlamlı yüksek bulundu. Grup 1'de başlangıç ve 6 aylık HRT sonrası HDL-K %13.7, TG %10.1 oranında yükselirken, LDL-K %15.8, TK %8.4 oranında azaldı. HDL-K, LDL-K ve TK'deki değişimler istatistiki olarak anlamlı idi. Grup 2'de başlangıç ve 6 aylık HRT sonrası HDL-K %3.4, LDL-K %6.1, TK %5.0 ve TG %18.9 oranında azaldı. Bu değişimlerden sadece TG değerlerindeki azalma istatistiki olarak anlamlı idi. Grup 3'de ise HDL-K % 11.8, LDL-K %2.1, TK %1.0 ve TG % 12.6 oranında azaldı. Bu değişimlerden de sadece TG değerindeki azalma istatistiki olarak anlamlı idi.

Sonuç: Siklik östrojen-progesteron ve tibolon kullanımının yanı sıra sürekli östrojen-progesteron kullanımının serum lipid ve lipoproteinlerinde olumlu değişimler oluşturduğu, bu değişimlerin içinde anlamlı olanın ise TG'lerdeki azalma olduğu görülmüştür. Farklı HRT protokollerinin farklı lipid değişimleri meydana getirmekle beraber, hastaların tedaviye uyumunu arttıracığı düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: HRT, sürekli progesteron, serum lipidleri.

SUMMARY

THE EFFECT OF THREE DIFFERENT HRT PROTOCOLS ON SERUM LIPIDS AND LIPOPROTEINS

Purpose: To evaluate the the effect of three different HRT protocols on serum lipids and lipoproteins in menauposal women.

Material and method: 101 cases either in surgical or natural menopause were included into the study. Age, menopause duration and body-mass indexes were evaluated. Cyclic therapy comprising of 2 mg estradiol valerate and 1 mg cyproterone acetate was initiated for 39 cases (Group I), continuous therapy comprising of 2 mg β -estradiol and noretisterone acetate was initiated for 26 cases (Group II), and tibolon therapy was initiated for 37 cases (Group III). Pre- and post-therapy serum HDL-K, LDL-K, TK and TG levels were measured and compared.

Results: In all three groups age, menopause duration body-mass index and initial serum lipid and lipoprotein results were in comparable levels. After 6 months of HRT among all groups in only group I, mean serum HDL-K level was found to be statistically significantly higher. In group I, after 6 months' therapy HDL-K increased by 13.7% and TG increased by 10.1%, whereas LDL-K decreased by 15.8% and TK decreased by 8.4%. The differences in HDL-K, LDL-K and TK were statistically significant. In group II, after 6 months' therapy HDL-K decreased by 3.4%, LDL-K decreased by 6.1% TK decreased by 5.0% and TG decreased by 18.9%. Of these changes only TG results were statistically significant. In group III, HDL-K, LDL-K, TK, and TG decreased by 11.8%, 2.1%, 1.0% and 12.6% respectively. % Of these changes only TG results were statistically significant.

Conclusion: Beside cyclic estrogen-progesterone and tibolon, continuous estrogen-progesteron utilisation also causes positive changes in serum lipids and lipoproteins and among those changes the decrease in TG was found to be

¹ Yrd.Doç.Dr. T.Ü.Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Edirne

² Prof.Dr. T.Ü.Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Edirne

³ Doç.Dr. T.Ü.Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Edirne

⁴ Araş.Gör.Dr. T.Ü.Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Edirne

significant. Although different HRT protocols causes different lipid changes, it is believed that this will increase the patient adaptation to therapy.

Keywords: HRT, continuous progesterone, serum lipids

GİRİŞ

Hormon replasman tedavisi (HRT) menopozdaki kadınlarda giderek artan oranlarda uygulanmaktadır. HRT'nin kısa ve uzun dönemdeki yararları artık tartışmasız kabul edilmektedir. HRT, vazomotor semptomlar olan sıcak basması ve terleme, sıkıntı, anksiyete gibi şikayetlerin kısa sürede ortadan kalkmasını sağlar. Uzun dönemdeki etkileri ise genitoüriner atrofinin düzelmesi, kardiyovasküler hastalık riski artışının ve osteoporozun önlenmesidir.

Post-menopozal dönemdeki kadınlarda serum lipidlerinde değişimler olduğu bilinmektedir. Bunlar serum total kolesterol (TK), trigliserid (TG), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol seviyelerinde (LDL-K) yükselme ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) seviyesinde azalma şeklindedir(1). Post menopozal dönemdeki kadınlarda kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinde meydana gelen artışın nedenlerinden bir kısmının kan lipidlerinde meydana gelen bu değişiklikler olduğu bildirilmektedir. Düşük serum HDL-K ve yüksek serum LDL-K seviyelerinin KVH riskini arttırdığı, yüksek serum TG seviyesinin ise KVH için bağımsız bir mortalite risk faktörü olduğu bildirilmiştir (2). HRT'nin kardiyoprotektif etkisinin yalnızca lipidlerde oluşturduğu olumlu değişimlerden kaynaklanmadığı, damar endoteline direkt etki ile kan nitrik oksit artışını sağlayarak kısa sürede vazodilatasyon oluşturduğu da bilinmektedir (3).

Kısa ve uzun dönemdeki yararları bilinen HRT'nin değişik kullanım yolları bulunmaktadır. Oral, transdermal, vaginal yollarla östrojen ve progesteronlar değişik kombinasyonlarda kullanılmaktadır. Yalnız östrojen bulunan preparatlar ile progesteronla kombine siklik ve kontinü preparatlar mevcuttur. Sürekli olarak yeni preparatlar piyasada hekimlerin kullanımına sunulmaktadır. HRT'nin kan lipidlerine etkisi, veriliş yoluna ve kullanılan kombinasyona göre değişmektedir. Oral yolla alınan östrojen karaciğerden ilk geçişte yaptığı etki ile (first-pass effect) hepatik lipaz aktivitesini inhibe ederek ve apolipoprotein A1'in hepatik sentezini artırarak HDL-K artışına yol açar. Oral östrojenler hepatik first-pass effect ile serum TG seviyelerinde de yükselmeye yol açar(4).

Endometriumda hiperplazi ve kanser gelişimini engellemek amacıyla östrojen ile birlikte verilen progesteronların kan lipidleri üzerine etkisi ise androjenik potensine ve tedavi süresine göre değişir. Bu amaçla progesteron deriveleri C-19 ve C-21 olmak üzere iki kategoride incelenir. C-19 nortestosteron deriveleri olan norgestrel ve noretindron'un bazı androjenik etkileri vardır. C-21 deriveleri olan medroksiprogesteron asetat ise, daha az androjenik etkisi yanında depresyon ve anksiyeteye neden olabilir. Tedaviye ilave edilen progesteronlar östrojenin kan lipidlerinde yaptığı olumlu etkilerde değişikliğe yol açar (5).

Klinik kullanımda östradiol valerat ile siproteron asetat kombinasyonu bir preparat da bulunmaktadır. Siproteron asetat anti-androjenik etkili bir progesterondur ve östrojenin endometriumda yaptığı etkileri antagonize eder. Kan lipidleri üzerine de diğer progesteronlara benzer etkiler yapar(6).

HRT'nde kullanılan diğer bir alternatif preparat ise tibolondur. Tibolon, 19-notestesterondan türeyen ve kimyasal yapı olarak noretinodrel ve noretisterona benzeyen sentetik bir steroiddir. Yapılan çalışmalarda zayıf östrojenik, zayıf androjenik ve zayıf progesteronik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (7).

Bugün gelinen noktada HRT'nin başarısı, hasta için en uygun preparatın seçilmesi ve başlanan tedavinin uzun süre devam ettirilmesine bağlı olacaktır. Hasta uyumunu sağlayan en önemli problem vaginal kanamadır. Premenopozal dönemdeki kadınlar siklik kanama arzu etmekte, postmenopozal kadınlar ise yeniden başlayacak herhangi bir kanamada tedaviyi bırakmaktadırlar. Bu nedenle preparat seçiminde hastanın durumu, istekleri, geçirilmiş histerektomi ve kan lipid seviyeleri gözden geçirilmelidir(8-12). Biz bu çalışmamızda farklı tedavi protokolleri başlanan olgularımızdaki kan lipid değişimlerini birarada değerlendirdik. Ülkemizde yeni kullanıma başlanan 2 mg 17 β -östradiol +1 mg noretisteron asetat kontinü kombinasyonu ile 2 mg östradiol valerat+ 1 mg siproteron asetat siklik kombinasyonu ve 2.5 mg tibolon başlanan olgularımızdaki serum lipid değişimlerini inceledik. Böylece farklı tedavi protokollerinin kan lipidlerinde arzu edilen olumlu değişimleri

hangi oranda etkilediğini kendi deneyimlerimizle ortaya koymaya çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine 1997 yılı içinde müracaat eden cerrahi ya da doğal menopozda olan 101 olgu çalışmaya alındı. Bu olguların yaş ve menopoz süreleri belirlendi. Vücut ağırlığı ve boy ölçümleri yapılarak vücut-kitle (BMI) indeksleri kg/m² cinsinden hesaplandı.

Olgu seçiminde hormon kullanmasına kontrendikasyon olacak bir durumun ve serum lipidleriyle lipoprotein profilini bozacak başka bir patolojinin olmamasına dikkat edildi.

Olguların başlangıç serum HDL-K, LDL-K, TK ve TG seviyeleri sabah açlık venöz kanında tayin edildi. Daha sonra randomize edilen olguların 39'una (Grup 1) 2 mg östradiol valerat ve 1 mg siproteron asetat ihtiva eden siklik preparat (Climen, Schering ilaçları), 26'sına (Grup 2) 2 mg 17β-östradiol ve 1 mg noretisteron asetat ihtiva eden kontinü preparat (Kliogest, Novo-Nordisk), 37'sine ise (Grup 3) 2.5 mg tibolon ihtiva eden preparat (Livial, Organon) başlandı. Altıncı ayın sonunda HRT'ye devam edilirken kan lipid ölçümleri tekrarlandı.

İstatistiksel incelemede Microsoft Excel ve SPSS for Windows bilgisayar programları yardımı ile ANOVA testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 değeri kabul edildi.

BULGULAR

Grup 1, 2 ve 3' deki olguların yaş, menopoz süresi ve vücut-kitle indeksleri tablo 1'de görülmektedir. Buna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ve kıyaslanabilir düzeydedir (p>0.05).

Tablo 1- Grupların yaş, menopoz süresi ve vücut-kitle indeksleri.

	Grup 1 (n=39)	Grup2 (n=26)	Grup3 (n=37)	p
Yaş (Yıl)	44.7±5.9	46.8±3.8	47.0±5.0	0.054
Menopoz Süresi (Ay)	21.5±28.0	22.7±23.1	25.2±13.3	0.893
BMI (kg/m ²)	28.4±3.5	31.6±5.6	30.6±3.6	0.098

Olgularımızın başlangıç serum lipid ve lipoprotein değerleri ise tablo 2'de görülmektedir. Buna göre gruplar arasında serum HDL-K, LDL-K, TK ve TG değerleri arasında istatistiksel bir fark bulunmamaktadır.

Olguların 6 aylık HRT sonrası serum lipid ve lipoprotein değerleri ise tablo 3'de görülmektedir. Bu bulgulara göre tüm gruplar değerlendirildiğinde Grup 1'de ortalama serum HDL-K seviyesi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.05). Diğer parametrelerde meydana gelen değişimler ise istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 2- Olguların başlangıç serum lipid ve lipoprotein değerleri (mg/dl).

	Grup 1 (n=39)	Grup2 (n=26)	Grup3 (n=37)	p
HDL-K	48.9±9.9	46.7±11.1	50.6±11.8	0.465
LDL-K	147.2±36.2	149.8±37.1	145.0±42.6	0.943
TK	219.9±39.0	224.3±35.1	218.6±41.9	0.829
TG	128.0±55.3	158.8±84.1	147.7±79.1	0.166

Tablo 3-HRT sonrası 6. ayda serum lipid ve lipoprotein değerleri.

	Grup 1 (n=39)	Grup2 (n=26)	Grup3 (n=37)	p
HDL-K	55.6±10.5	45.1±6.3	44.7±8.4	0,006*
LDL-K	124.0±39.2	140.7±37.2	141.9±38.8	0,167
TK	201.6±34.5	213.1±46.1	216.5±42.3	0,444
TG	140.9±58.5	128.8±84.6	129.1±66.1	0,748

*Grup 1 anlamlı ölçüde diğerlerinden yüksek.

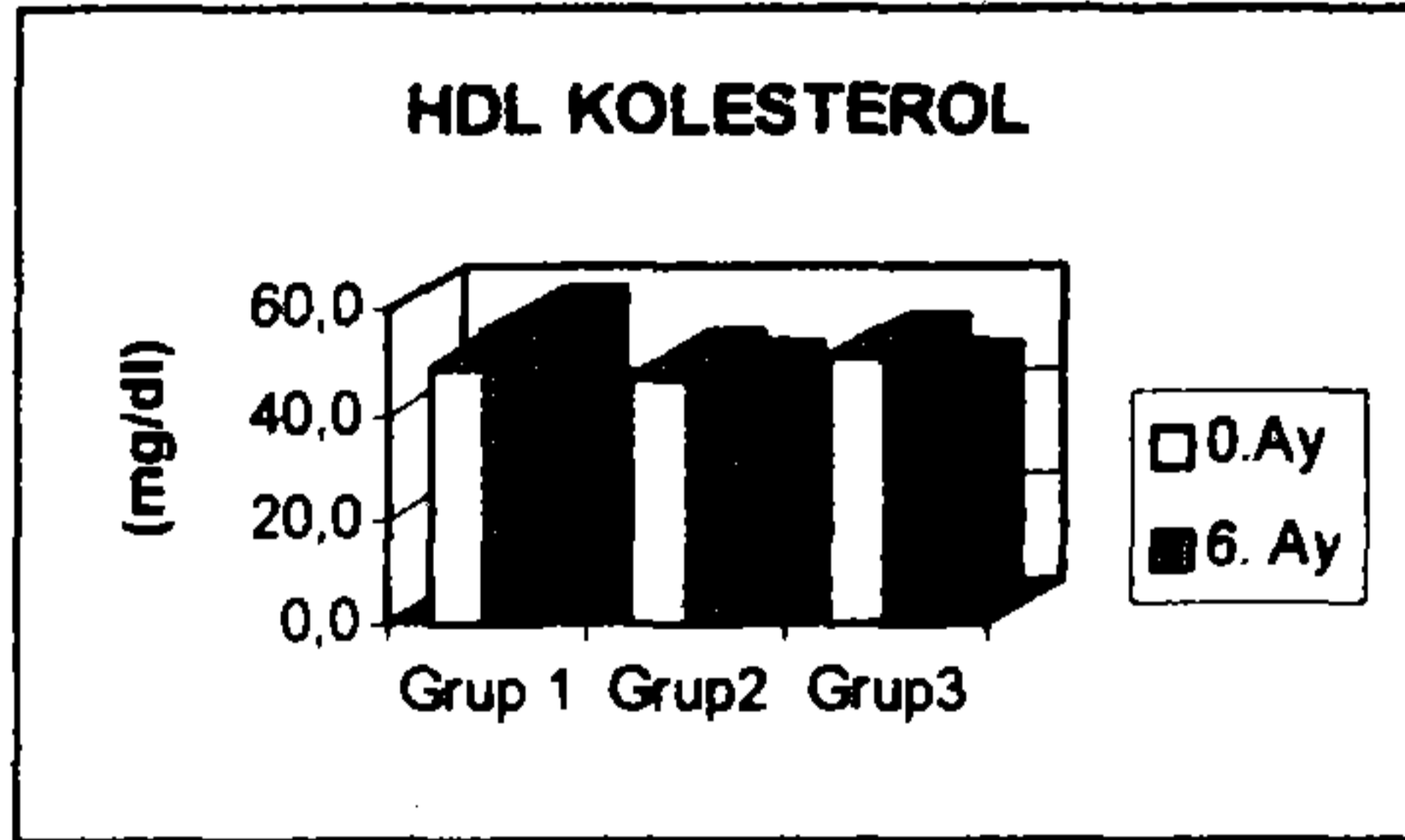
Tablo 4- Olguların HRT sonrası lipid ve lipoprotein değişimleri.

	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	% Değişim	p	% Değişim	p	% Değişim	p
HDL-K	+13.7	0.003*	3.4	0.767	11.8	0.842
LDL-K	15.8	0*	6.1	0.584	2.1	0.989
TK	8.4	0.016*	5.0	0.157	1.0	0.435
TG	+10.1	0.216	18.9	0.005*	12.6	0.033*

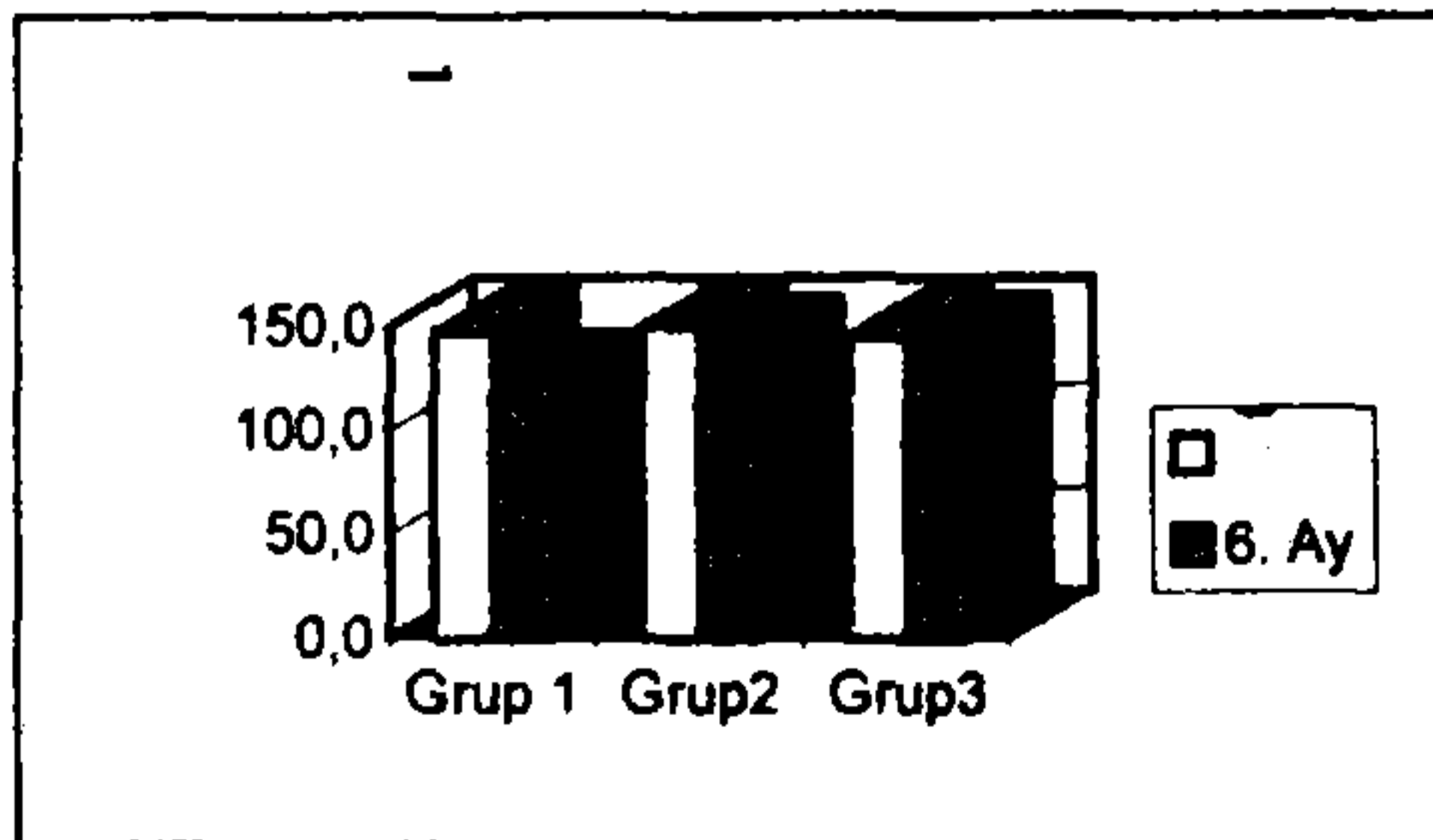
*İstatistiksel olarak anlamlı değerler

Grupların başlangıç ve 6 aylık HRT sonrası serum lipid ve lipoprotein değerlerinde meydana gelen değişimler ise tablo 4'de görülmektedir. Buna göre Grup 1'de HDL-K %13.7, TG %10.1 oranında yükselirken, LDL-K %15.8, TK %8.4 oranında azaldı. HDL-K, LDL-K ve TK'deki değişimler istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

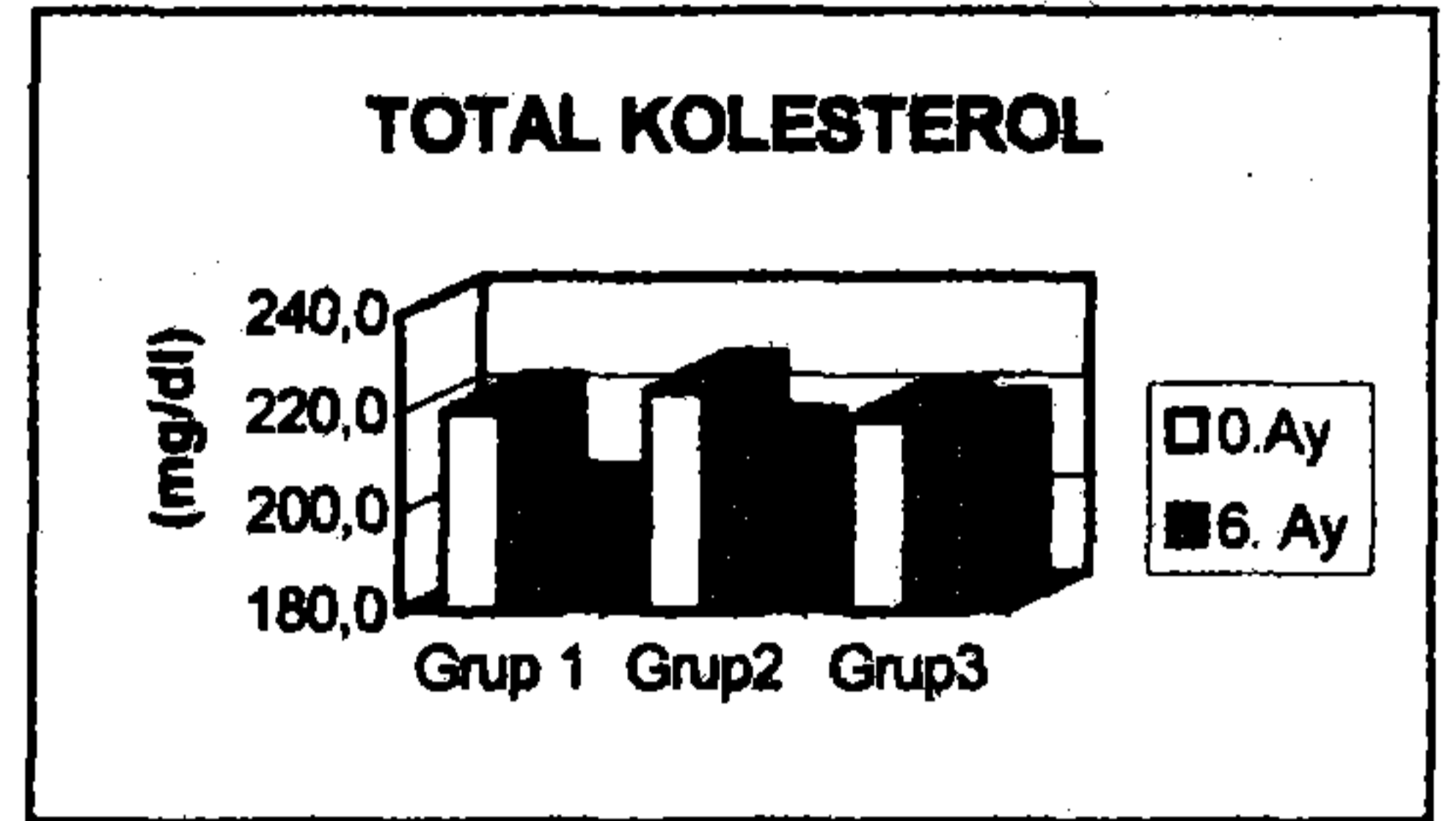
Şekil 1- Başlangıç ve 6. ay HDL-K değerleri.



Şekil 2- Başlangıç ve 6. ay LDL-K değerleri.

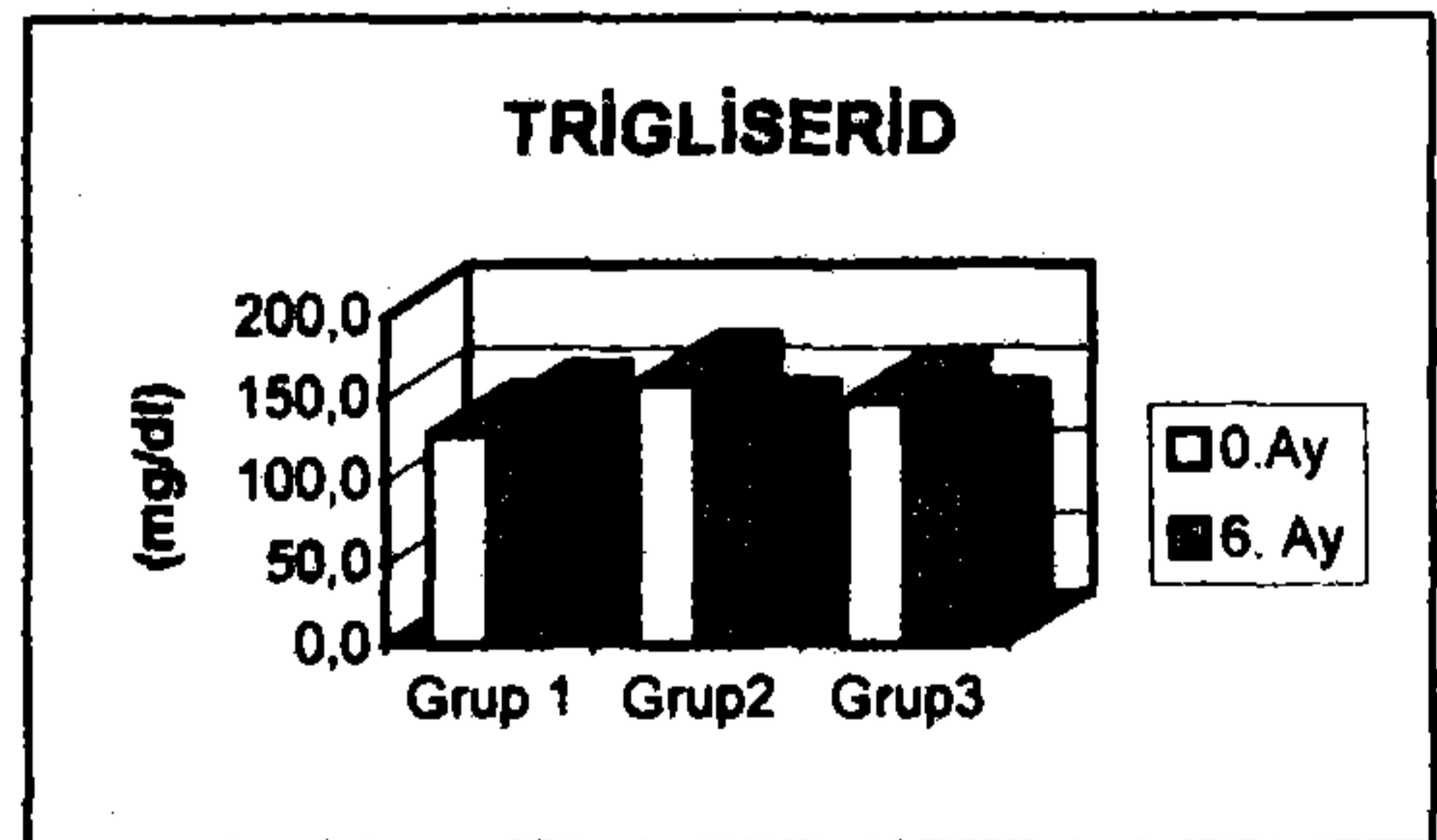


Şekil 3- Başlangıç ve 6. ay TK değerleri.



Grup 2' de tedavi öncesi ve sonrası değerlere göre ise HDL-K %3.4, LDL-K %6.1, TK %5.0 ve TG %18.9 oranında azaldı. Bu değişimlerden sadece TG değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Grup 3'de HDL-K % 11.8, LDL-K %2.1, TK %1.0 ve TG % 12.6 oranında azaldı. Bu değişimlerden de sadece TG değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Her üç olgu grubunda tedavi öncesi ve sonrası meydana gelen değişimler şekil 1,2,3 ve 4'de grafik olarak da görülmektedir.

Şekil 4- Başlangıç ve 6. ay TG değerleri.



TARTIŞMA

Ortalama yaşam ve postmenopozal dönemde geçirilen yaşam süresinin uzaması, kadınlarda giderek artan HRT kullanımını

güncel hale getirmektedir. Bu dönemdeki kadınların yaşamdan beklentileri yaşam kalitesinin artırılması ile sağlanabilir. Postmenopozal dönemde lipid ve lipoprotein seviyelerindeki değişim KVH artışına neden olmaktadır (1,2). HRT, serum lipid ve lipoprotein seviyelerini düşürmesinin yanı sıra direkt kardiyovasküler etki ile de KVH artışına engel olur. HRT'de olumlu lipid değişimlerini sağlayan komponent esas olarak östrojendir. Ancak HRT'de östrojenle kombine edilen progesteronlar da lipidlerde ilave değişimlere neden olurlar (13).

Bizim çalışmamızda 2 mg östradiol valerat+1 mg siproteron asetat ihtiva eden siklik preparat (Grup 1), 2 mg 17 β -östradiol+1 mg noretisteron asetate ihtiva eden kontinü preparat (Grup 2) ve tibolon ihtiva eden preparat (Grup 3) kullanan olgularda 6 ay sonrası serum lipid ve lipoproteinlerde meydana gelen değişimler değerlendirildi. HRT sonrası serum HDL-K, LDL-K, TK ve TG değerlerindeki değişimler, her üç grup birarada değerlendirildiğinde yalnızca Grup 1'de HDL-K'de istatistiki olarak anlamlı bir yükselme tespit edildi. Gruplar kendi arasında HRT öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde ise Grup 1'de HDL-K %13.7, TG %10.1 oranında yükselirken, LDL-K %15.8, TK %8.4 oranında azaldı. HDL-K, LDL-K ve TK'deki değişimler istatistiki olarak anlamlı idi. Böylece kardiyoprotektif etkisi bilinen HDL-K artışı, LDL-K ve TK azalması yanısıra istatistiki olarak anlamlı olmayan TG yükselmesinin ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Grup 2 HRT öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde ise, HDL-K %3.4, LDL-K %6.1, TK %5.0 ve TG %18.9 oranında azaldı. Bu değişimlerden sadece TG değerlerindeki azalma istatistiki olarak anlamlı idi. Böylece TG'de anlamlı bir azalma sağlanırken, HDL-K'de anlamlı olmayan bir azalma oluştuğu tespit edildi. Benzer etki Grup 3'de de görüldü. Burada HDL-K % 11.8, LDL-K %2.1, TK %1.0 ve TG % 12.6 oranında azaldı. Bu değişimlerden de sadece TG değerlerindeki azalma istatistiki olarak anlamlı idi. Ancak oranlara baktığımızda TG'de en büyük azalma Grup 2'de, HDL-K'de yükselme şeklindeki olumlu değişim ise Grup 1'de tespit edildi. LDL-K ve TK'de ise tüm gruplarda değişik oranlarda azalma tespit edildi.

Siproteron asetat ile kombine bir preparat ve plasebo ile yapılan çalışmada TK ve LDL-K önemli oranda azalırken HDL-K ve TG seviyelerindeki değişimlerin anlamlı olmadığı

belirtilmektedir (6). Bizim çalışmamızda ise her üç grup değerlendirildiğinde HDL-K'de Grup 1'de (Siproteron asetat ile kombine) anlamlı yükselme tespit edildi. Bu farklılığın bahsedilen çalışmanın plasebo ile yapılmış olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

0.625 mg konjuge equine östrojen ile 5 mg medroksiprogesteron asetat'ın kontinü ve 12 gün siklik kombinasyonu ile 2.5 mg Tibolon kullanımı ile yapılan bir çalışmada, Tibolonun HRT'de alternatif bir yol olacağı belirtilmektedir (14). Bu çalışmada tibolonun serum lipid ve lipoprotein düzeylerini olumsuz yönde etkilemediği ve bu açıdan östrojen-progestin tedavisine alternatif bir yöntem olduğu vurgulanmaktadır. Bir başka çalışmada da tibolonun kolay kullanımı ve postmenopozal kadınlarda çekilme kanaması oluşturmaması nedeniyle HRT'de avantajlı bir preparat olduğu bildirilmektedir (15). Bizim çalışmamızda da tibolon kullanan grupta TK, LDL-K, ve TG'de azalma şeklinde bir değişim görülürken HDL-K'de arzu edilen yükselme görülmedi. Ancak bu değişimlerden yalnızca TG'deki değişimin istatistiki olarak anlamlı olması, tibolonun alternatif bir preparat olarak düşünülebileceğini göstermektedir.

Östrojenlere kontinü progesteron ilavesi bir başka kullanım yoludur. Bu yolla siklik progesteron kullanımında görülen vaginal kanama şikayetlerinin daha az görüldüğü ve HRT'ye uyumun arttığı belirtilmektedir (5,16). Kontinü östrojen-noretisteron asetat ve plasebo ile yapılan bir çalışmada 3,6,9 ve 12. Ayda başlangıç değerlerine göre serum TK ve LDL-K seviyelerinde plaseboya göre anlamlı azalma tespit edilmiştir (17). Aynı çalışmada HDL-K'de 3 ve 9. Ayda önemli azalma görülürken son üç ayda her iki grupta bir yükselme tespit edilmiştir. HDL-K'de istatistiki olarak anlamlı olmayan, hormon grubunda % 10, plasebo grubunda % 5 azalma tespit edilmiştir. Bu çalışmada TG seviyelerinde anlamlı bir değişim görülmemiştir.

Kombine kontinü ve sekansiyel östradiol-noretisteron asetat tedavisi ile plasebo arasında yapılan ve iki yılda serum lipid ve lipoproteinlerdeki değişimlerin incelendiği bir başka çalışmada da benzer sonuçlar alınmıştır (18). Burada kontinü tedavi alan grupta anlamlı derecede TK, LDL-K ve HDL-K azalması tespit edilmiştir. Siklik tedavi alan grupta ise TK ve LDL-K'de azalma, TG seviyesinde ise artış tespit edilmiştir. Ancak bu değişimler başlangıç

değerlerine göre anlamlı, plaseboya göre anlamsız bulunmuştur.

2 mg östradiol+1 mg noretisteronun sıklık ve sürekli kombinasyonu ile yapılan tedavilerin güvenilirliğinin incelendiği bir makalede sürekli progesteron kullanımının meme kanseri riskinde bir artış yapmadığı ve endometriumu koruma için bir seçenek olduğu belirtilmektedir (19).

Giderek yaygınlaşan HRT'de yeni tedavi alternatifleri oluşmaya devam edecektir. Bu farklı tedavi metodları hastanın tedaviye uyumunu arttırmayı amaçlamaktadır. Burada da en büyük tartışma preparatın östrojen komponentine ilave edilen progesteronlarda olmaktadır. Çalışmalar incelendiğinde farklılıklar olmakla birlikte tüm preparatlarda olumlu serum lipid ve lipoprotein değişimleri olmaktadır.

Bizim çalışmamızda sıklık östrojen-progesteron ve tibolon kullanımının yanı sıra

kontinü östrojen-progesteron kullanımının serum lipid ve lipoproteinlerinde olumlu değişimler oluşturduğu, bu değişimlerin içinde anlamlı olanın ise TG'lerdeki azalma olduğu görülmüştür. Çalışmamız 6 aylık değişimleri yansıtmaktadır. HRT'nin uzun sürecek bir tedavi olduğu düşünülecek olursa diğer çalışmalarda görüldüğü gibi bu değerlerin farklılaşabileceği düşünülebilir. Ayrıca HRT'nin kardiyoprotektif etkisinin bir kısmı serum lipidleri üzerinden oluşmaktadır. Bu nedenle uzun dönemdeki değişimlerin incelendiği başka çalışmalara ihtiyaç vardır. HRT'nin uzun süre kullanımı için en önemli olayın hastanın tedaviye uyumu olduğu düşünülecek olursa farklı preparat seçeneklerinin gereği daha iyi anlaşılacaktır. Çalışmamızda farklı preparatların birer alternatif yöntem olarak görülmesi gerektiği sonucuna varılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. I. van BE, Korevaar JC, Huijbregts PC, Schouten EG, Burema J, Kok FJ, Perimenopausal increase in serum cholesterol: a 10-year longitudinal study. *Am.J.Epidemiol.* 1993; 137:383-392.
2. Bengtsson C, Bjorkelund C, Lapidus L, Lissner L, Associations of serum lipid concentrations and obesity with mortality in women: 20 year follow up of participants in prospective population study in Gothenburg, Sweden [see comments]. *BMJ.* 1993; 307:1385-1388.
3. Cicinelli, E. Effects of short-term transdermal estradiol administration on plasma levels of nitric oxide in postmenopausal women. *Fertility and Sterility* 1998; 69: 58-61.
4. Stevenson, J. C. Are changes in lipoproteins during HRT important? *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1996; 103: 39-44.
5. Whitehead MI, Hillard TC, Crook D, The role and use of progestogens. *Obstet.Gynecol.* 1990; 75:59-76.
6. Jensen J, Riis BJ, Christiansen C, Cyproterone acetate, an alternative progestogen in postmenopausal hormone replacement therapy? Effects on serum lipids and lipoproteins. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1987; 94:136-141.
7. de VJ, Coert A, Feenstra H, van-der VJ, Endocrinological studies with (7 alpha, 17 alpha)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-one (Org OD 14). *Arzneimittelforschung.* 1984; 34: 1010-1017.
8. Lauritzen C. HRT prescribing guidelines: dream or reality? *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 1996; 52 (Suppl 1):3-9
9. Tikkanen MJ. The menopause and hormone replacement therapy: lipids, lipoproteins, coagulation and fibrinolytic factors. *Maturitas* 1996; 23:209-216.
10. Mattsson LA, Milsom I, Stadberg E. What do women want? *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1996;103 (Suppl 13):104-106.
11. Cano A, Compliance to hormone replacement therapy in menopausal women controlled in a third level academic centre. *Maturitas* 1994; 20:91-99.
12. Hammond CB, Women's concerns with hormone replacement therapy--compliance issues. *Fertil.Steril.* 1994; 62:157-160.
13. Seyisoglu, H., Erel, C, Tamer, Beşe, T, Yalçınkaya, T., and Ertüngealp, E. Postmenopozal östrojen replasmanında progesteron ilavesinin lipid metabolizması ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etkisi. *Jinekoloji Obstetrik Pediatri Dergisi* 1994; 2: 19-25.
14. Erel, C, Tamer, Seyisoglu, H., Şentürk, L, Beşe T, Gezer, A, and Ertüngealp, E. Tibolonun serum lipid ve lipoprotein düzeyleri üzerine etkisi: Kıyaslamalı, prospektif bir çalışma. *Türk Fertilite Dergisi/Turkish Journal of Fertility* 1996; 1: 91-98.
15. Ross LA, Alder EM, Tibolone and climacteric symptoms. *Maturitas* 1995; 21:127-136.
16. Plunkett ER, Wolfe BM, Prolonged effects of a novel, low-dosage continuous progestin-cyclic estrogen replacement program in postmenopausal women. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1992; 166:117-121.
17. Jensen J, Riis BJ, Strom V, Christiansen C, Continuous oestrogen-progestogen treatment and serum lipoproteins in postmenopausal women. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1987; 94:130-135.
18. Munk JN, Ulrich LG, Obel EB, Nielsen SP, Edwards D, Meinertz H, Continuous combined and sequential estradiol and norethindrone acetate treatment of postmenopausal women: effect of plasma lipoproteins in a two-year placebo-controlled trial. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1994; 171:132-138.
19. Ulrich LG, Accumulated knowledge of Kliogest safety aspects. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1996; 103 Suppl 13:-