

Postmenopozal Kadınlarda Hormon Replasman Terapisi ile Birlikte Verilen Düşük Doz Folik Asidin Kan Homosistein Düzeylerine Etkisi

The Effect of Hormone Replacement Therapy With Low Dose Folic Acid on Blood Homocysteine Levels in Postmenopausal Women

Özgün Araştırma
Research Article

Ebru şahin Güleç[®], Muzaffer Sancı[®], Esra Bahar Gür[®], Seçil Kurtulmuş[®]

Öz

Amaç: Postmenopozal dönem, kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı bir dönemdir ve yüksek kan homosistein düzeyleri, artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmanın amacı, postmenopozal kadınlarda, hormon replasman tedavisine eklenen folik asidin kan homosistein düzeyleri ve metabolik parametrelere etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Bu araştırmaya SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi Menopoz Polikliniğine 01.09.2002-01.06.2003 tarihleri arasında başvuran ve daha önce hormon replasman tedavisi (HRT) almamış 40 postmenopozal kadın dahil edildi. Çalışmaya uygun bulunan bireylere, 12 hafta süre ile oral yolla 800 mikrogram folik asit ve östradiol hemihidrat (2 mg/gün) / noretisteron asetat (1 mg/gün) verildi. Tedaviye başlamadan önce ve tedaviden 12 hafta sonra serum homosistein, trigliserit, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT), serum glutamik pirüvik transaminaz (SGPT), üre, kreatinin ve açlık kan şekeri düzeyleri ölçüldü. Sonuçlar student-t testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Olguların HRT ve folik asit verilmesinden önce ve tedavi başlangıcından 12 hafta sonraki metabolik parametreleri karşılaştırıldığında, HDL kolesterol düzeylerinde tedavi sonrası anlamlı artış (48,85±7,51'e karşı 56,97±7,59; p<0,01) saptanırken, diğer parametrelerde anlamlı değişiklik izlenmedi. Kırk katılımcının %25'inde (n=8) başlangıçta kan homosistein düzeyleri 15 mikromol/litre'nin üzerindeydi. Katılımcıların 31'inde (%77,5) folik asit replasmanı sonrası homosistein düzeylerinde ortalama %21,19 düşüş saptandı (13,92±3,69'a karşılık 10,97±2,71, p<0,01).

Sonuç: Postmenopozal dönemdeki kadınlarda, folik asit, kan homosistein düzeyinin düşürebilen etkin, yan etkisiz ve ucuz bir tedavi gibi görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Menopoz, homosistein, folik asit

ABSTRACT

Objective: The risk of cardiovascular disease significantly increases in women during postmenopausal period, and high blood homocysteine levels have been associated with increased cardiovascular risk. The aim of this study is to investigate the effect of folic acid combined with hormone replacement therapy, on blood homocysteine levels and metabolic profile in postmenopausal women.

Method: Forty postmenopausal women who had not received any hormonal replacement therapy (HRT) previously and presented to SSK Ege Maternity and Gynecology Training Hospital Menopause Outpatient Clinic between 09.01.2002, and 06.01. 2003 were included in this study. Patients who met study inclusion criteria were given 800 micrograms of folic acid and estradiol hemihydrate (2 mg/day) / norethisterone acetate (1 mg/day) for 12 weeks. Before and 12 weeks after treatment, serum homocysteine levels, triglyceride, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT), serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT), urea, creatinine and fasting blood glucose levels were measured. Results were compared with Student's-t test.

Results: When metabolic parameters of the patients were compared before and 12 weeks after HRT and folic acid administration, HDL cholesterol levels significantly increased (48.85±7.51 vs. 56.97±7.59; p<0.01), but other parameters did not change significantly. At baseline, 25% of the participants (n=8) had blood homocysteine levels above 15 micromol/liter. After folic acid replacement, homocysteine levels decreased in 31 (77.5%) participants and the mean decrease in homocysteine levels was 21.19% (13.92±3.69 vs. 10.97±2.71, p<0.01).

Conclusion: In postmenopausal women, folic acid appears to be an effective, inexpensive treatment without side effects that may lower the level of blood homocysteine.

Keywords: Menopause, homocysteine, folic acid

Alındığı tarih: 17.06.2019

Kabul tarihi: 08.07.2019

Online Yayın tarihi: 31.12.2019

Ebru şahin Güleç

SBÜ. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

✉ drebru9298@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-0327-5707

M. Sancı 0000-0002-8494-4302

SBÜ. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

E.B. Gür 0000-0002-1976-8795

S. Kurtulmuş 0000-0001-8340-7364
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Cite as: şahin Güleç E, Sancı M, Gür EB, Kurtulmuş S. Postmenopozal kadınlarda hormon replasman terapisi ile birlikte verilen düşük doz folik asidin kan homosistein düzeylerine etkisi. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi. 2019;29(3):229-34.

© Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğit. ve Araşt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health İzmir Tepecik Education and Research Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)



GİRİŐ

Menopoz overlerdeki aktivitenin kaybına bağlı olarak menstrüel siklusların kalıcı olarak kesilmesidir. Menopozdan hemen önceki döneme premenopoz, sonrasına ise postmenopoz denilmektedir. Geliřmiő ülkelerde ortalama kadın yaşam süresi yaklaşık 80 yıl olup, bunun %40'ı (33 yıl) postmenopozal dönemde geçmektedir. Postmenopozal dönemin erken yıllarında östrojen azalmasına sekonder olarak, vazomotor semptomlar, genital atrofi, üriner sistem enfeksiyonlarında artış, cilt atrofisi gibi semptomlar görülürken, geç dönemde osteoporoz ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış gibi sistemik değişiklikler meydana gelir⁽¹⁾. Reprodüktif periyotta, östrojenin kardiyoprotektif etkinliği nedeniyle, kadınlarda koroner kalp hastalığı riski, aynı yaş erkeklerden 3.5 kat daha azdır. Postmenopozal dönemde ise, artan yaş ve östrojendeki düşüş ile birlikte iki cinsiyet arasındaki kardiyovasküler risk eşitlenir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kadın popülasyonunda ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklar ilk sıradadır. Koroner arter hastalığına bağlı ölüm oranı meme ve akciğer kanserine bağlı ölümlerden 3 kat fazladır^(1,2).

Yapılan birçok çalışmada, yüksek homosistein düzeylerinin, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir⁽³⁻⁵⁾. Homosistein, esansiyel bir aminoasit olan metiyonin katabolizması sırasında oluőan bir sülfür aminoasididir, diyetle alınmaz. Homosisteinin, postmenopozal kadınlarda aynı yaş grubundaki premenopozal kadınlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁾. Homosisteinin kan düzeyleri için internasyonel olarak belirlenmiő, kesin referans aralıkları olmasa da sağlıklı popülasyonda normal plazma homosistein düzeyleri 5-15 (ortalama 10) $\mu\text{mol/L}$ olarak rapor edilmiştir. Plazma homosistein konsantrasyonunun 15 $\mu\text{mol/L}$ 'yi aştığı durumlar hiperhomosisteinemi olarak tanımlanır. Yaş, cinsiyet, etnik grup, genetik faktörler ve multi-vitamin kullanımı homosisteinin kan düzeylerini etkiler^(7,8). Konjenital metabolik bir hastalık olan homosistinüride plazma homosistein düzeyleri normalden yüksektir ve bu

hasta grubunda prematür koroner oklüzyon, serebral, renal, ve pulmoner infartlara neden olan tromboz daha sık görülmektedir. Koroner arter hastalığı tanısı alan bireylerde plazma homosistein konsantrasyonları normal populasyondan 2-5 kat yüksek bulunmuştur⁽⁹⁾. Plazma homosistein düzeyleri yüksek olanlarda homosistein düzeylerin düşürmenin kardiyovasküler hastalık riskini azalltığı gösterilmiştir^(4,9). Homosistein metiyonine re-metile edildiği enzimatik reaksiyonda folik asit ve B12 ko-faktördür. Ayrıca homosisteinin sisteine çevrildiği alternatif reaksiyonda ise vitamin B6 rol oynar. Bu üç esansiyel vitaminin eksikliğinde homosistein vücut sıvılarında birikir. Yüksek serum homosistein düzeylerinin folik asit, vitamin B6 ve vitamin B12 verilerek düşürülebileceği gösterilmiştir. Kan homosistein düzeylerini en etkili düşüren ajanın ise folik asit olduğu ve bu etkinin 0,5-5 mg dozlarında benzer olduğu bildirilmiştir⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Biz bu çalışmada, postmenopozal kadınlara hormon replasman tedavisiyle birlikte verilen folik asidin kan homosistein düzeylerine ve metabolik parametrelere olan etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırmaya SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi Menopoz Polikliniğine 01.09.2002-01.06.2003 tarihleri arasında, en az bir yıllık amenore sonrası kontrol amaçlı başvuran ve daha önce hormon replasman tedavisi (HRT) almamış 40 postmenopozal kadın dahil edildi. Sigara kullanımı, son üç ay içerisinde herhangi bir vitamin preparatı kullanımı ve diyabet, hipertansiyon, reno-vasküler hastalık gibi kronik medikal hastalık varlığı dışlama kriteri olarak belirlendi. Ayrıca, histerektomi ve bilateral salpigoo-ferektomi uygulanan kadınlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma için lokal Etik Kurul onayı alındı ve tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onay alındı.

Çalışmaya dahil edilen tüm kadınlar, vazomotor semptomları nedeniyle HRT tedavisi başlanması

planlanan bireylerdi. Tüm kadınlara HRT'nin olası yarar ve yan etkileri anlatılarak, tedaviye onayları alındı. Katılımcıların tümüne jinekolojik muayene ve meme muayenesi yapıldı, smear alındı ve mamografik değerlendirme yapıldı. HRT kullanmayı kabul etmeyen bireyler ile tromboembolik olay öyküsü olanlar, memede şüpheli kitlesi olanlar, meme kanseri için yüksek riskli aile öyküsü olanlar, aktif karaciğer hastalığı olanlar ve hiperlipidemisi olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya uygun bulunan bireylere, 12 hafta süre ile oral 800 mikrogram folik asit (Folic plus tablet®, Assos Pharmaceuticals, Türkiye) ve östradiol hemihidrat (2 mg/gün) / noretisteron asetat (1 mg/gün) (Kliogest tablet®, Novo Nordisk, Danimarka) verildi.

Tedaviye başlamadan önce ve tedaviden 12 hafta sonra venöz kan örnekleri alınarak tedavi öncesi ve sonrasında serum homosistein düzeyleri, trigliserit, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT), serum glutamik pirüvik transaminaz (SGPT), üre, kreatinin ve açlık kan şekeri düzeyleri ölçüldü. Kan örnekleri en az 12 saatlik açlıktan sonra, sabah saat 8 ile 10 arasında alındı. Homosistein için + 4 derecede soğutulmuş etilen daimin tetraasetikasit içeren tüpler kullanıldı. Kan örnekleri 6 saat buz içinde bekletildikten sonra 1.000 devir/dk.'da 10 dk. santrifüje edilerek serum ve plazma olarak ayrıldı. Becman Coulter firmasına ait Synchron LX 20 otoreaktörüne IMx marka homosistein kiti adapte edilerek Floresan Polarizasyon Immunassay yöntemi ile serum homosisteini çalışıldı. Miktar mikromol/litre cinsinden belirtildi.

Diğer parametreler için 12 saatlik açlıktan sonra venöz kan örnekleri vakumlu jelli düz tüplere alındı. 3.000 devir/dk. ile 10 dk. santrifüje edildikten sonra elde edilen serum örneklerinden total kolesterol, trigliserit, HDL, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, SGOT, SGPT Beckman Coulter firmasına ait Synchron LX20 otoreaktöründe çalışıldı. LDL kolesterol hesaplama yöntemi ile bulundu. Total kolesterol iki aşamalı enzi-

matik metod ile çalışıldı. Beckman Coulter marka kit kullanıldı. Renkli bileşik 510 nm dalga boyunda okunarak miktarı mg/dL cinsinden belirtildi. Trigliserit birkaç aşamalı enzimatik metod ile çalışıldı. Beckman Coulter marka kit kullanıldı. Renkli bileşik 500 nm dalga boyunda okunarak miktarı mg/dl cinsinden ifade edildi. HDL kolesterol direkt metod ile iki aşamalı çalışıldı. Randox firmasına ait kit adapte edilerek kullanıldı. Kolesterol oksidaz ve kolesterol esteraz ile şilomikron, VLDL ve LDL kolesterolün eliminasyonu sağlandı. Deterjan bileşikler ile HDL kolesterolün serbestleşmesi sağlanıp direkt olarak miktarı ölçüldü ve miktarı mg/dL cinsinden belirtildi. LDL kolesterol total kolesterol, trigliserit ve HDL miktarı üzerinden Friedewald formülü ile hesaplanıp mg/dL cinsinden belirtildi.

Glukoz, glukoz oksidaz metodu ile çalışıldı. Renksiz bileşik 400 nm dalga boyunda okunarak miktarı mg/dL cinsinden belirtildi. Üre, iki aşamalı enzimatik metod (üreaz metodu) ile çalışıldı. 340 nm dalga boyunda okunarak miktarı mg/dL cinsinden belirtildi. Kreatinin birkaç aşamalı enzimatik metod (kreatininaz metodu) ile çalışıldı. Beckman Coulter marka kit kullanıldı. Bileşik 340 nm dalga boyunda okunarak miktarı mg/dL cinsinden belirtildi. SGOT ve SGPT iki aşamalı enzimatik metod ile çalışıldı. Bileşik 340 nm dalga boyunda okunarak miktarı IU/L cinsinden belirtildi.

Vücut Kitle İndeksi (VKİ), $\text{kilo}/((\text{boy}(\text{cm})/100)^2)$ formülü ile hesaplandı.

Sonuçların SPSS 10.0 for Windows istatistik programı ile değerlendirildi. Katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası verileri, student-t testi ile karşılaştırıldı. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Katılımcıların yaş ortalaması $48,30\pm 3,15$ idi. Ortalama gebelik sayısı $3,4\pm 2,5$ ve ortalama doğum sayısı ise $2,2\pm 1,0$ olarak saptandı. Olguların vücut kitle indeksi

ortalaması $25,45 \pm 2,74$ olarak saptandı. Menopoz süre ortalaması ise $22,50 \pm 8,56$ ay idi (Tablo 1).

Olguların HRT ve folik asit verilmesinden önce ve tedaviden 12 hafta sonra metabolik parametreleri karşılaştırıldığında, yalnızca HDL kolesterol düzeyle-

Tablo 1. Katılımcıların genel karakteristik özellikleri.

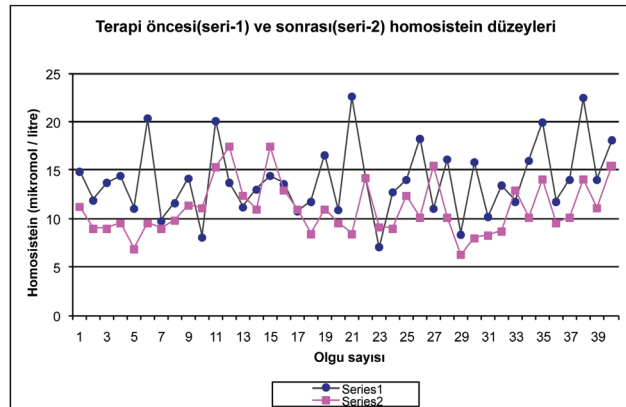
Özellik	Ortalama±SD (minimum-maximum)
Yaş	48,30±3,15 (40-55)
Gebelik sayısı	3,42±2,52 (0-16)
Parite	2,25±1,0 (0-5)
VKİ	25,45±2,74 (18,7-32,3)
Menopoz süresi (ay)	22,50±8,56 (12-36)
FSH	78,44±26,00 (29-110)
LH	19,69±8,61 (7,7-43)
E2	16,08±7,64 (9-40)

VKİ: vücut-kitle indeksi, FSH: folikül uyarıcı hormon, LH: lüteinizan hormon, E2: östradiol.

Tablo 2. HRT+folik asit tedavisi öncesi ve sonrası metabolik parametreler. P<0,05 istatistiksel anlamlılık.

Metabolik Parametreler	Tedavi Öncesi (Ort.±SD)	Tedavi Sonrası (Ort.±SD)	P
Trigliserid	123,77±61,30	121,92±57,72	0,6
Total kolesterol	194,57±27,94	196,27±35,36	0,6
LDL	119,85±33,95	122,63±30,64	0,5
HDL	48,85±7,51	56,97±7,59	<0,01
SGOT	20,02±4,87	20,95±7,27	0,3
SGPT	21,15±7,48	22,95±12,96	0,4
Üre	23,70±5,30	24,22±4,42	0,8
Kreatinin	0,72±0,12	0,73±0,11	0,6
glukoz	97,42±10,58	99,47±9,79	0,1
Homosistein	13,92±3,69	10,97±2,71	<0,01

HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, SGOT: serum glutamik oksaloasetik transaminaz, SGPT: serum glutamik pirüvik transaminaz.



Şekil 1. HRT ve folik asit tedavisinden önce ve sonra kan homosistein düzeylerindeki değişim.

rinde anlamlı artış ($48,85 \pm 7,51$ 'e karşı $56,97 \pm 7,59$) saptandı ($p < 0,01$) (Tablo 2).

Kırk katılımcının %25'inde ($n=8$) başlangıçta kan homosistein düzeyleri 15 mikromol/litrenin üzerindedi. Katılımcıların 31'inde (%77,5) 3 ay süre ile HRT ile birlikte folik asit verilmesi sonrası homosistein düzeylerinde ortalama %21,19 düşüş saptandı ($13,92 \pm 3,69$ 'a karşılık $10,97 \pm 2,71$) Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,01$) (Tablo 2, Şekil 1).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, vazomotor semptomlar nedeniyle HRT başlanan sağlıklı postmenopozal kadınlarda HRT ile birlikte verilen folik asidin kan homosistein düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğünü gözlemledik ($p < 0,01$). Çalışmamızdan elde edilen veriler, ilgili literatür ile uyumlu bulunmuştur. B grubu vitaminlerin kan homosistein düzeylerine etkisini karşılaştıran 12 çalışmanın meta-analizinde, folik asit kan homosistein düzeyini en etkin düşüren ajan olarak rapor edilmiştir. Aynı meta-analizde folik asidin 0,5 mg ve 1 mg günlük dozları arasında etkinlik farkı gözlenmemiş ve 0,5 mg/gün verilen folik asidin homosistein düzeylerini %25-30 oranında düşürdüğü bildirilmiştir ⁽¹²⁾.

Strandhagen ve ark. ⁽¹⁵⁾ yaşları 29-65 yaşları arasında değişen 121 gönüllüde yaptıkları bir çalışmada, diyetle eklenen 200 mikrogram folik asidin plazma homosistein düzeyini düşürmede oldukça etkin olduğunu bildirmiştir. Assenelli ve ark. ⁽¹⁶⁾ ise geçirilmiş myokard enfarktüsü öyküsü olan hiperhomosisteinmik 30 hastaya 3 ay süre ile verilen folik asidin plazma homosisteinini %41 oranında düşürdüğünü rapor etmiştir. Brouwer ve ark. ⁽¹⁷⁾ yaşları 18 ile 40 arasında değişen 144 sağlıklı kadında 500 mg/gün dozda verilen folik asidin plazma homosistein düzeyini %21 oranında azalttığını ve terapinin kesilmesinden 8 hafta sonra plazma homosistein düzeylerinin bazal düzeye geri dönmediğini bildirmiştir. Swefy, seksüel olarak matür iken oofektomi yapılmış 60 rata hormon replasman terapisi ve folik asit vererek yaptığı

bir çalışmada, folik asidin tek başına veya HRT ile kombine edildiğinde ooferektomi sonrası gelişen hipoöstrojenemik ortamda serum homosistein düzeylerini düşürmekte oldukça etkili olduğunu bildirmiştir ⁽¹⁸⁾. Dört bin hastanın dahil olduğu 27 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, genel popülasyonda homosisteine bağlı kardiyovasküler hastalık oranını %10 olarak saptanmış ve homosistein düzeylerindeki 5 mikromol/litrelik bir artışın, koroner hastalık riskini total kolesterol düzeyindeki 20 mg/dL artış ile aynı oranda arttırdığını bildirilmiştir. Kan homosistein düzeylerinde uzun süreli 1 µ mol/L düşüş vasküler hastalık riskini % 10 oranında azaltırken 3-4 µ mol/L'lik bir düşüş ise yaklaşık %30-40 oranında azalmaya neden olmuştur ⁽¹⁹⁾.

Çalışmamızda, HRT+folik asit tedavisi sonrası, plazma glukoz seviyesinde ve lipid profilinde anlamlı değişiklik olmazken, yalnızca HDL düzeyinde artış izlenmiştir (p<0,01). Deneysel çalışmalarda homosisteinin, insülinin periferik etkilerini oksidatif stresi artırarak önlediği ve insülin direncini ortaya çıkardığı ve karaciğerden kolesterol sentezini artırdığı gösterilmiştir ^(20,21). Buna karşın plazma homosistein konsantrasyonunun, plazma folik asit ve B12 vitamini düzeyleri ile ters ilişkili olduğu fakat plazma homosistein düzeylerinin serum lipit seviyeleri ile ilişkisi olmadığı gözlenmiştir ⁽²²⁾. Klinik olarak serum lipitleri ile homosistein arası anlamlı ilişki görülememiş, homosistein ve hiperlipidemi kardiyovasküler hastalıklar için ayrı risk faktörleri olduğu ortaya konulmuştur ⁽²³⁾. Çalışmamızdaki HDL artışının folik asitle mi, yoksa HRT ile mi ilişkili olduğu net değildir.

Çalışmamızın zayıf yanlarına gelince, ilk olarak çalışmamızın vaka sayısını azdır ve daha geniş olgu serilerine gereksinim vardır. İkinci olarak, çalışmamızda, HRT alan katılımcıların folik asit tedavisi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırılmıştır. HRT almayan postmenopozal kadınlar değerlendirilmemiştir. Son olarak, homosistein düzeyindeki düşüşün klinik olarak kardiyovasküler sisteme etkisi araştırılmamıştır.

Sonuç olarak, postmenopozal dönemdeki kadınlarda, folik asit, kan homosistein düzeyinin düşürebilen etkin, yan etkisiz ve ucuz bir tedavi gibi görünmektedir. Ancak homosistein düzeylerindeki bu düşüşün kardiyovasküler hastalık riski üzerindeki klinik etkisini araştıran ve daha yüksek katılımcılı yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Etik Kurul Onayı: SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onaylandı (16.07.2002/2002/5).

Çıkar Çatışması: Çalışmaya katılan yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Çalışma için finansal destek alınmamıştır.

Hasta Onamı: Çalışmaya dahil olan tüm gönüllülerden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Ethics Committee Approval: SSK Aegean Maternity and Women's Health Teaching Hospital Ethics Committee approved for this clinical research. (16.07.2002/2002/5).

Conflict of Interest: There is no conflict of interest between the authors participating in the study.

Funding: No financial support was received for the study.

Informed Consent: Informed Consent was obtained from all volunteers included in the study.

KAYNAKLAR

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG. The Perimenopausal transition clinical gynecologic endocrinology and infertility. 6th ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999:651-69.
2. Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM, Wenger NK, Whisnant JP, Winston M. Cardiovascular disease in women. *Circulation*. 1993;88(4):1999-2009. [CrossRef]
3. Hubert HB, Feinleib M, Mc Namara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67(5):968-77. [CrossRef]
4. Schnyder G, Roffi M, Pin R, et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345:1593-600. [CrossRef]
5. Bozkurt N, Erdem M, Yılmaz E, et al. The relationship of homocysteine, B12 and folic acid with the bone mineral density of the femur and lumbar spine in Turkish postmenopausal women. *Archives of Gynecology and Obstetrics*.

- 2009;280:381-7. [\[CrossRef\]](#)
6. Gambacciani M, Mannella P. Homocysteine, menopause and cardiovascular disease. *Menopause International*. 2007;13:23-6. [\[CrossRef\]](#)
 7. Schroecksnadel K, Frick B, Wirleitner B, Schennach H, Fuchs D. Homocysteine accumulates in supernatants of stimulated human peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol*. 2003;134(1):53-6. [\[CrossRef\]](#)
 8. Yuan X, Lu Y, Xiao C, et al. Application of a micro plasma collection card for the detection of homocysteine by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *J Sep Sci*. 2018;41(22):4167-76. [\[CrossRef\]](#)
 9. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J*. 2015;14(10):6. [\[CrossRef\]](#)
 10. Wald DS, Wald NJ, Morris JK, Law M. Folic acid, homocysteine, and cardiovascular disease: judging causality in the face of inconclusive trial evidence. *BMJ (Clinical Research Ed)*. 2006;333:1114-7. [\[CrossRef\]](#)
 11. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006; 354:1567-77. [\[CrossRef\]](#)
 12. Dawson SL, Bowe SJ, Crowe TC. A combination of omega-3 fatty acids, folic acid and B-group vitamins is superior at lowering homocysteine than omega-3 alone: A meta-analysis. *Nutr Res*. 2016;36(6):499-508. [\[CrossRef\]](#)
 13. Davison S, Davis SR. New markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2470-8. [\[CrossRef\]](#)
 14. De Leo V, La Marca A, Morgante G, Ciani F, Zammarchi E, Setacci C. Low-dose folic acid supplementation reduces plasma levels of the cardiovascular risk factor homocysteine in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(4):945-7. [\[CrossRef\]](#)
 15. Strandhagen E, Landaas S, Thelle DS. Folic acid supplement decreases the homocysteine increasing effect of filtered coffee. A randomised placebo-controlled study. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(11):1411-7. [\[CrossRef\]](#)
 16. Assanelli D, Bonanome A, Pezzini A, et al. Folic acid and Vitamin E supplementation effects on homocysteinemia, endothelial function and plasma antioxidant capacity in young myocardial-infarction patients. *Pharmacol Res*. 2004;49(1):79-84. [\[CrossRef\]](#)
 17. Brouwer IA, Van Dusseldorp M, Thomas CMG, et al. Low-Dose folic acid supplementation decreases plasma homocysteine concentrations: a randomised trial. *Indian Heart J*. 2000;52(7 Suppl):53-8.
 18. Swefy SE, Ali SI, Asker ME, Mohamed HE. Hyperhomocysteinaemia and cardiovascular risk in female ovariectomized rats: role of folic acid and hormone replacement therapy. *J Pharm Pharmacol*. 2002;54(3):391-7. [\[CrossRef\]](#)
 19. Boushey C. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57. [\[CrossRef\]](#)
 20. Kang YJ. Copper and homocysteine in cardiovascular diseases. *Pharmacol Ther*. 2011;129(3):321-31. [\[CrossRef\]](#)
 21. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, et al. Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy, non-obese subjects. *Atherosclerosis* 1998;139:197-8.
 22. Peng HY, Man CF, Xu J, Fan Y. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2015;16(1):78-86. [\[CrossRef\]](#)
 23. Veerkamp MJ, Graaf J, Heijer M, Blom HJ, Stalenhoef AF. Plasma homocysteine in subjects with familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2003;166:111-7. [\[CrossRef\]](#)