

Farklı Hormon Replasman Tedavilerinin Sol Ventrikül Sistolik ve Diastolik Fonksiyonları Üzerindeki Etkisinin Ekokardiografik Değerlendirilmesi

ECHOCARDIOGRAPHIC EVALUATION OF THE EFFECTS OF DIFFERENT HORMON REPLACEMENT THERAPIES ON LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTION

Gündüz DEMİR*, Özer ÖZTEKİN*, Sanem ÇİMEN*, Atila KESKİN**, Ferit SOYLU***

* Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi,

** Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Servisi,

*** Op.Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi, İZMİR

Özet

Amaç: Bu çalışmada; doğal menapoz hastalarına uygulanan farklı hormon replasman tedavisi yöntemlerinden Tibolon ve Konjuge Equine Estrojen (KEE)+Medroksiprogesteron Asetat (MPA)'nın sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonları üzerindeki etkilerini inceledik.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Materyal ve Metod: Hastalara HRT(Hormon replasman tedavisi) başlamadan önce EKO ile sistolik fonksiyonu değerlendirmek için EF (Ejeksiyon Fraksiyonu), diastolik fonksiyonu değerlendirmek için DT (Akım hızı yavaşlama zamanı), E/A (erken dolun dalga akım hızının,geç dolun dalgası akım hızına oranı), hem sistolik hem de diastolik fonksiyonu değerlendirmek içinde MPI (Myokard performans indeksi) parametrelerini kullandık. Başlangıç verileri 3 ay sonra EKO bulguları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Sadece Tibolon uygulanan grupta EF'ununda istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi. Heriki grupta da diğer kriterlerde artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsız değerlendirildi.

Sonuç: HRT, yaşla ilgili olarak diastolik disfonksiyonu geciktirmekte, hatta tersine çevirebilmektedir. HRT'nin bu olumlu etkileri metabolik ve kardiovasküler sistemde gözlenen direkt ve indirekt etkilerine bağlı olabilir. Ancak HRT'nin kardioprotektif etkileri konusunda daha fazla randomize çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sistolik fonksiyon, Diastolik fonksiyon, Hormon replasman tedavisi

T Klin Jinekoloj Obst 2003, 13:368-373

Summary

Objective: We aimed to investigate the effects of different hormone replacement therapies (conjugated equine estrogen + medroxyprogesteron acetate and tibolone) on systolic and diastolic functions of left ventricle in natural menopause patients.

Setting: Ataturk Education and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology Clinics, Izmir.

Material and Methods: Before starting HRT(Hormon replacement therapy), Ejection Fraction (EF) for systolic function, Flow Rate Slowing Time (DT), Rate of early filling wave flow rate to late filling wave flow rate (E/A) for diastolic function and Myocard Performance Index (MPI) for both systolic and diastolic functions were measured echocardiographically. Initial data were compared with the findings of three months later's.

Results: A statistically significant increase was observed only in tibolone group in EF rates. Increase in the other parameters were observed in both groups but these findings were insignificant.

Conclusion: HRT delays even reverse the diastolic function age dependantly.These positive effects of HRT may be related with the indirect effects on metabolic and cardiovascular systems.But more randomised studies are needed to evaluate the cardioprotective effects of HRT.

Key Words: Systolic function, Diastolic function, Hormon replacement therapy

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:368-373

Yaşam standartlarının yükselmesi ve Tıp Bilimindeki gelişmelerin etkisi ile özellikle endüstrileşmiş ülkelerde beklenen yaşam süresi gün geçtikçe artmaktadır. Örneğin ABD'deki beyaz ırk kadınların da ortalama yaşam süresi 85 yılın üzerindedir ve bu kadınların ortalama menapoz yaşı 51'dir. Bu da şu anlama gelir; bir kadın yaşamının üçte birinden fazlasını postmenapozal dönemde geçirecektir.

Menapoz bir kadın için "artık adet görmeme" şeklinde basitçe geçirilebilecek bir durum olmaktan çok, uzun yıllar sürecek problemler yumağı olacaktır. İşte bu nedenle Jinekoloji pratiğinin belki de en sık karşılaşılan soru ve sorunları bu döneme aittir. Ve menapoz yalnızca jinekolojik bir konu başlığı değil, yol açtığı sorunlar itibari ile adeta sistemik bir hastalık haline gelebilmektedir. Bu noktada

menapoz ile başlayan bu dönemin iyi anlaşılması, etkilerinin iyi bilinmesi, uygun ve yeterli replasman tedavisinin yapılması, kadınların hem artmış yaşam sürelerini konforlu hale getirir hem de morbidite hatta mortalite oranlarını azaltır.

Postmenapozal dönem, yaşa bağlı medikal sorunların insidansının belirgin artması ile çakışan bir dönemdir. Ancak özellikle osteoporoz ve kardiovasküler sistem hastalıkları gibi olaylar yaşa bağlı olduğu kadar ve belki de daha fazla östrojen eksikliğine de bağlıdır. Bugün artık postmenapozda östrojen tedavisinin gerekliliği geniş kabul görmüştür ve replasman tedavisinin lipid profilini düzelttiği, KVS hastalığı riskini azalttığı ve osteoporoz üzerine etkili olduğu bilinmektedir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine Eylül 2001 ile Şubat 2002 tarihleri arasında başvuran, en az 1 yıldır doğal menapoz döneminde olan 45 hasta alınmıştır.

1. aşamada; olgulara menapoz ve hormon replasman tedavisi hakkında bilgi verilip sözlü onayları alınmıştır.

Çalışmaya alınan olgularda aşağıdaki kriterler aranmıştır:

1. Çalışmaya katılan tüm olgular 40-60 yaşları arasında olması,
2. En az 1 yıldır doğal menapozda olmak,
3. Daha önce HRT almamış olmak,
4. Akut ve kronik karaciğer hastalığının olmaması,
5. Tedaviye başlangıçta TA 140/90 mmHg'nin altında olması,
6. Kardiyak, serebrovasküler, tromboembolik ve renal hastalık öyküsünün olmaması,
7. Çalışma süresince kardiovasküler sistemle ilgili bir ilaç tedavisi almamak,
8. Aşırı obez olmamak ($BMI \leq 40 \text{ kg/m}^2$),
9. Cerrahi menapoza giren hastaların çalışma dışı bırakılması,
10. Çalışmaya katılan olguların günde 5 taneden az sigara içiyor olması,
11. Serum FSH ve estradiol değerleri ile olguların postmenapozal durumda olmaları,
12. Tedaviye başlamadan önce endometrium kalınlığının 5mm altında olması,
13. Açlık kan şekeri, üre, kreatinin, tiroid fonksiyon testi normal sınırlarda olması.

14. Ailede meme kanseri veya diğer genital kanser öyküsü olmaması ve mamografide patolojik oluşum saptanmamış olması.

2. aşamada; tedaviye başlamadan önce olguların hepsine sistemik ve jinekolojik muayene yapıldı. Servik-ovajinal smear alındı. USG ve endometrial kalınlık ölçüldü. Mamografileri değerlendirildi. Tüm olgulara başlangıçta Elektrokardiografi (EKG) çekimi yapıldı. EKG sonucu anormal bulunan hastalar çalışmaya alınmadı.

3. aşamada; hastaların 2.5MHz WingMed 725 Ekokardiografi cihazı ile HRT'ne başlamadan önce sol lateral dekubitus pozisyonunda standart 2-D (iki boyutlu) ile LA (sol atrium), M Mode ile sol ventrikül çapları (LVEDD:sol ventrikül end diastolik diameter, LVESD: sol ventrikül end sistolik diameter) ve EF (ejeksiyon fraksiyonu), Doppler Ekokardiografik yöntemle E/A(erken dolum dalga akım hızının,geç dolum dalgası akım hızına oranı), DT (akım hızı yavaşlama zamanı), ET (ejeksiyon zamanı) ve MPI'i (myokard performans indeksi) ölçüldü. Tüm gözlemler benzer koşullarda aynı odada ve tek bir gözlemci tarafından gerçekleştirildi. Gözlemci olguların hangi gruptan olduğunu bilmediği için kördü. Ölçümlerde hata payının minimuma indirilmesi amacı ile her bir ölçüm üçer defa yapılarak ortalamaları alındı.

4. aşamada; Hastalar rastgele 2 gruba ayrıldı. Örnek seçimi topluluğu iki kısma ayırma sonrası basit randomize kura usulü ile yapıldı. I.gruba (n=22) Tibolon 2.5mg tb/gün (Livial-Organon ilaçları A.Ş.), II.gruba (n=23) konjuge östrojen 0.625mg+ Metroksiprogesteron Asetat 5mg/gün (premelle 5mg-Wyeth İlaç. A.Ş.) verildi.

5. aşamada; her iki replasman tedavi şekli de kesintisiz protokol şeklinde uygulandı. HRT tedavisine olguların uyumlulukları ve devam edip etmedikleri ayda 2 kez düzenlenen telefon görüşmeleri ile kontrol edildi. Çalışma süresince analjezikler dışında kalan başka hiçbir ilaç tedavisine başlanmadı.

Tedavi sırasında Tibolon grubunda 2 hasta, konjuge östrojen grubunda 3 hasta kontrollere gelmeyerek, bağlantıyı kopardılar. Çalışmaya her grupta 20 'şer hasta ile devam edildi.

6. aşamada; hastaların HRT'nin 3.ayın sonunda sol lateral dekubitus pozisyonunda standart 2-D ile sol atrium, M Mode ile sol ventrikül çapları ve EF ile Doppler Ekokardiografik yöntemle E/A, DT, ET ve MPI'i tekrar ölçüldü.

7. aşamada; HRT'nin sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonları üzerindeki etkileri analiz edildi.

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi SPSS 10.0 programı ile değerlendirildi. Analitik işlemlerde iki bağımsız örneklem karşılaştırılmalarında student T, ikiden fazla seviyesi olan faktörlerimizle ilgili karşılaştırmalarımızda

ANOVA testi ve nominal verilerimizde ki kare(Chi-Square) testleri kullanıldı.

Bulgular

Bu çalışmaya katılan 45 olgudan 40 olgu çalışmayı tamamladı. Çalışmaya katılan olguların bazal klinik özellikleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 2’de EF-I, hastaların tabloda bahsedilen parametre için HRT öncesi, EF-II ise 3. ay sonundaki değerleri göstermektedir.

Yapılan istatistiksel analize göre:

$P=0,200>0,05$ olduğundan %95 güvenle KEE verilmeden önce EF değerleri ile KEE verildikten sonra EF değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Fakat KEE verilmeden önceki EF değerleri ile KEE verildikten sonraki EF değerleri arasında aynı yönde %81’lik kuvvetli bir ilişki vardır. KEE verilmeden önce EF değerleri arttıkça KEE verildikten sonra EF değerleri de artacaktır.

Tibolon verilmeden önceki EF değerleri ile Tibolon verildikten sonraki EF değerleri arasında anlamlı bir farklılık vardır ($P<0,05$). Bu farklılık incelendiğinde EF değerlerinin Tibolon verildikten sonra yükseldiği anlaşılmaktadır. Aynı zamanda Tibolon verilmeden önce EF değerleri ile Tibolon verildikten sonra EF değerleri arasında aynı yönde %80’lik kuvvetli bir ilişki vardır. Tibolon verilmeden önce EF değerleri arttıkça Tibolon verildikten sonra EF değerleri de artacaktır.

$P=0,495>0,05$ olduğundan %95 güvenle KEE verilmeden önce DT değerleri ile KEE verildikten sonra DT değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Aynı za-

manda KEE verilmeden önce DT değerleri ile KEE verildikten sonra DT değerleri arasında ters yönde %16’lık zayıf bir ilişki vardır.

Tibolon verilmeden önce DT değerleri ile Tibolon verildikten sonra DT değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($P>0,05$). Aynı zamanda Tibolon verilmeden önce DT değerleri ile Tibolon verildikten sonra DT değerleri arasında ters yönde %24’lük zayıf bir ilişki vardır.

$P>0,05$ olduğundan %95 güvenle KEE verilmeden önce E/A değerleri ile KEE verildikten sonra E/A değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Fakat KEE verilmeden önce E/A değerleri ile KEE verildikten sonra E/A değerleri arasında aynı yönde %56’lik kuvvetli bir ilişki vardır. KEE verilmeden önce E/A değerleri arttıkça KEE verildikten sonra E/A değerleri de artacaktır.

Tibolon verilmeden önce E/A değerleri ile Tibolon verildikten sonra E/A değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($P>0,05$). Fakat Tibolon verilmeden önce E/A değerleri ile Tibolon verildikten sonra E/A değerleri arasında aynı yönde %55’lik kuvvetli bir ilişki vardır. Tibolon verilmeden önce E/A değerleri arttıkça Tibolon verildikten sonra E/A değerleri de artacaktır.

KEE verilmeden önceki MPI değerleri ile KEE verildikten sonraki MPI değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($P>0,05$). Aynı zamanda KEE verilmeden önceki MPI değerleri ile KEE verildikten sonraki MPI değerleri arasında aynı yönde %25’lik zayıf bir ilişki vardır.

$P>0,05$ olduğundan %95 güvenle Tibolon verilmeden önceki MPI değerleri ile Tibolon verildikten sonraki MPI değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Aynı zamanda Tibolon verilmeden önceki MPI değerleri ile Tibolon verildikten sonraki MPI değerleri arasında aynı yönde %18’lik zayıf bir ilişki vardır.

Tablo 1. Olguların bazal klinik özellikleri

	Tibolon	KEE+MPA
Hasta Sayısı	20	20
Hasta Yaşı	48 ± 5	51 ± 5
Menapoz Yaşı	45 ± 4	47 ± 4
Menapoz Süresi (Ay)	28 ± 3,8	37 ± 4,2
FSH (iu/lt)	65 ± 30	80 ± 40
E2 (pg/ml)	25 ± 3	20 ± 3
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	70 ± 2	71 ± 2
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	120 ± 11,6	121 ± 11,2
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	40 ± 3,7	39 ± 3

Tablo 2. Hormon Replasman Tedavisi (HRT) ve Ejeksiyon Fraksiyonu (EF)

	EF-I (%)	EF-II (%)	P
KEE+MPA (n=20)	55,80 (44-70)	56,95 (44-68)	0,200
TİBOLON (n=20)	53,95 (45-73)	56,75 (48-73)	0,005

Tartışma

Pek çok çapraz kesit çalışmasında tespit edildiği gibi menopoz kalp fonksiyonları üzerinde olumsuz bir etkiye yol açar (1,2). Doppler aortik akım parametrelerinden olan tepe-akım hızı, ortalama hızlanma ve akım hızı integrali gibi parametrelerde gözlenen giderek artan azalmaların menopozdan sonra geçen yıl sayısı ile ilişkili olduğu görülmüştür (1). Epidemiyolojik çalışmalar östrojen replasman tedavisinin ve kombine östrojen/progesteron replasman tedavisinin (HRT) sağlıklı postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu bir etki gösterdiğini düşündürmektedir (3). Aksine koroner arter hastalığı olduğu bilinen kadınlarda sekonder korunma ile ilgili olarak yapılan Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) çalışmasında HRT’nin kalp hastalıklarına karşı koruyucu etkisinin olmadığı, bunun yerine tedavinin 1.yılı sonunda kardiyovasküler hastalık gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (4). Ancak bu bulgu

Tablo 3. Hormon Replasman Tedavisi (HRT) ve E dalgası yavaşlama zamanı (DT)

	DT-I (ms)	DT-II (ms)	P
KEE+MPA (n=20)	0,1865 (0,09-0,34)	0,2025 (0,01-0,71)	0,495
TİBOLON (n=20)	0,17 (0,070-0,340)	0,2375 (0,050-0,71)	0,189

Tablo 4. HRT (Hormon replasman tedavisi) ve erken ve geç tepe mitral akım hızları arasındaki oran (E/A)

	E/A-I	E/A-II	P
KEE+MPA (n=20)	0,9363 (0,63-1,17)	0,9879 (0,57-1,36)	0,14
TİBOLON (n=20)	0,874 (0,6-1,490)	0,971 (0,570-1,45)	0,069

sadece daha önceden yapılmış epidemiyolojik çalışmalara zıt olmakla kalmayıp aynı zamanda HRT'nin çeşitli kardiovasküler risk faktörleri ile ilgili olarak bilinen olumlu özelliklerine de ters düşmektedir. HERS tedavisinde gözlenen kardiovasküler risk artışı büyük ölçüde HRT'nin protrombotik ve proenflamatuar etkisine bağlanabilir. Ancak bu etkiler sağlıklı kadınların çoğu için önemli düzeyde değildir ve kardiovasküler hastalıklardan primer korunma ile ilgili olarak yapılan çalışmaların çoğunda yaygın olarak kabul edilmiş bir durumdur (5). Buna karşın HERS çalışmasına katılan kadınlar, ileri derecede KAH bulunan yaşlı kadınlardı, dolayısıyla HRT'nin akut dönemde gözlenen protrombotik etkileri, uzun dönemde gelişmesi beklenen anti-aterosklerotik etkilerinin önüne geçmişti. Bizim çalışmamızda sadece sağlıklı kadınlar değerlendirildiği için bu durum söz konusu değildir. Çalışmamızda yer alan kadınların hiçbirinde kardiyak bir semptom söz konusu değildi. Hepsinde başlangıçta uygulanan EKG normaldi.

Kalp dokusu ve damarlarda östrojen reseptörlerinin bulunması, over steroidlerinin direkt myokardial etkilerini düşündürmektedir (6). Mevcut çalışmamızda HRT'nin kalp üzerinde gözlenen bir diğer önemli etkisini saptamış bulunuyoruz. Bu da postmenopozal sağlık kadınlarda, EKO ile değerlendirilen sol ventrikül (SV) sistolik ve diastolik fonksiyonları üzerinde olumlu etkileridir.

Mevcut çalışmamızda grup II'de (KEE + MPA) sistolik fonksiyonda (EF), diastolik fonksiyonlarda (DT, E/A) ve hem sistolik hem de diastolik fonksiyonu gösteren MPI'de artış saptanmış olmakla beraber bu bulgular istatistiksel olarak anlamsız olarak değerlendirilmiştir. Tibolon verilen grupta da (Grup I) DT, E/A ve MPI'de artış saptanmış olup bulgular istatistiksel olarak anlamsızdır. Tibolon verilen grupta EF'deki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bunun da muhtemel sebebi tibolon verilen gruptaki hastaların daha genç yaşta menopoz hastaları olmaları, menopozdaki sürelerinin daha kısa ol-

ması ve EF'nin aynı kişi tarafından bile farklı ölçülebilir olmasındandır.

HRT'nin SV diastolik fonksiyonları üzerindeki etkisi ile ilgili olarak çok az bilgi mevcuttur. Voutilainen ve arkadaşları (7) yaptıkları bir çapraz kesit çalışmasında 28 olguda HRT'nin SV diastolik fonksiyonları üzerindeki etkilerini değerlendirdiler. Bu 28 olgunun sadece 16'sı HRT alıyordu. 16 olgunun 12'si siklik östrojen + progesteron tedavisi geri kalan 4 tanesi ise histerektomi sonrasında sadece östrojen tedavisi görmekteydi. Ortalama HRT uygulama süresi 5.8 yıldır. HRT kullananlarla kullanmayanlar arasında 2 farklı diastolik fonksiyon parametresi için HRT lehine önemli değişiklikler gözlemlendi. Bu parametreler E/A ve atrial filling (dolma) fraksiyonu idi. Uzun süreli östrojen tedavisinin etkilerini değerlendiren tek çalışma bu çalışmadır. Bu çalışmada SV sistolik fonksiyonları üzerinde bir değişiklik saptanmamıştır.

Yıldırım ve arkadaşları (8) sağlıklı postmenopozal kadınlarda sol ventrikül diastolik fonksiyonlarını arttırmak için HRT'yi 6 ay uyguladıktan sonra tekrar EKO ile diastolik fonksiyonları değerlendirmişler. Hem KEE hem de KEE+MPA uygulanan grupta E/A oranında önemli bir artış gözlenmiş olup diastolik fonksiyonlarla ilgili EKO parametrelerinde hafif bir klinik iyileşme tespit edilmiştir. Bu da bizim çalışmamızla uyumlu görünmektedir. Bizim çalışmamızdaki kısa süreli takip süresinde gözlenen bu hafif iyileşme klinik açıdan anlamlı olabilir.

Taskin ve arkadaşları (9) 28 sağlıklı postmenopozal kadında sürekli KEE + MPA tedavisinin SV sistolik ve diastolik fonksiyonları üzerindeki etkilerini incelemiştir. 6 aylık tedavi sonrasında SV sistolik fonksiyonlarında önemli bir düzelme görülmüştür. Bu değişiklikler SV end-sistolik ve end-diastolik volümlerin azalması ve EF artışıdır. Diastolik fonksiyonlarla ilgili olarak ta önemli düzelmeler tespit edilmiştir. Bunlar arasında E/A oranında artma ve DT zamanında azalma yer almaktadır.

HRT'nin SV diastolik fonksiyonlarını iyileştirmesinde çeşitli mekanizmalar etkili olabilir. Bunlardan biri de östrojenin Ca^{++} antagonistik etkisi olabilir (10). HRT'nin aortik tepe-akım hızı, hız-zaman integrali ve ortalama hızlanma zamanlarını iyileştirdiği bildirilmiştir (11). Ayrıca arterial empedansı da azalttığı ileri sürülmüştür (12). Bu değişiklikler SV relaksasyonunu hızlandırmakta ve böylece SV fonksiyonlarını iyileştirmektedir.

Sites ve ark. (13) kısa süreli HRT'nin sol ventrikül kitlesi ve kontraktıl fonksiyon üzerindeki etkisini incelemişlerdir. 4 ayın sonunda sol ventrikül kitlesinde, stroke volümde ve EF'da artış izlenmiştir. Bu bulgular bizim çalışmamızda tibolon verilen gruptaki EF'deki artış ile uyumlu olup istatistiksel olarak da anlamlıdır. Pines ve arkadaşlarının (14) çalışmalarında elde edilen sonuçlarla da uyumludur. Pines ve ark. HRT ile EF artışını yansıtabilecek şekilde aorttaki ortalama hızlanma zamanında artış saptamışlar. Ancak Snabes ve arkadaşları (15) HRT ile EF'de bir artış tespit edememişlerdir. Bunun muhtemel sebebi progesteron içermeyen sadece östrojen rejimleri uygulamış olmalarıdır. Ayrıca daha yaşlı bir postmenopozal kadın grubunda çalışmışlardır.

Schilacci ve ark. (16) hipertansiyonu olan ve olmayan premenopozal ve postmenopozal kadınlarda sol ventrikül duvar kalınlığının daha fazla olduğunu saptamışlar ve bunun orta duvar fraksiyonel kısalmasındaki azalmaya ve gece gündüz arası tansiyon farklılığının azalmasına eşlik ettiğini belirtmişlerdir.

Kangro ve ark. (17) postmenopozal kadınlarda SV dolma fonksiyonunun bozulmaya başladığını göstermişlerdir. Bu gözlemler östrojen eksikliğinin kalp fonksiyonları üzerindeki direkt etkisini göstermektedir. Bu da sonuç olarak menopozun kalpte yol açtığı olumsuz değişikliklerin kısmen de olsa östrojen tedavisi ile düzeltilebileceğini gösterir.

Bizim bilgilerimize göre bu çalışmamız sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarının global bir göstergesi olan myokard performans indeksini 3 ay HRT alan hastalarda araştıran ilk çalışmadır. MPI'nde hem KEE + MPA verilen grupta hem de tibolon verilen grupta artış olmakla beraber bu bulgular istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Ancak HRT'nin MPI üzerindeki etkileri konusunda daha fazla ve uzun süreli randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Tibolonun kardiovasküler sistem üzerinde teorik olarak yararlı olabilecek etkileri bulunmaktadır. Örneğin, sağlıklı postmenopozal kadınlarda tibolonun vasküler etkileri ile ilgili 6 haftalık bir çalışmada ön kol kan akımında belirgin artış tespit edilmiştir (18). Sağlıklı postmenopozal kadınlarda 12 aylık tibolon tedavisinin ardından yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada oral ve

transdermal östradiol ile birlikte progesteron tedavisi ile karşılaştırıldığında tibolonun periferik kan akım hızı ve tırnak yatağı kapillerinde akım hızı velositesini belirgin olarak daha fazla arttırdığı tespit edilmiştir (19). Kan akımındaki bu artışa endotelin serum konsantrasyonlarında düşüş eşlik etmektedir. Sağlıklı postmenopozal kadınlarda tibolon ile vasküler endotelial büyüme faktörü serum düzeylerinde de artış gözlenmiştir (20). İnsüline bağımlı olmayan diabet tanısı olan 15 postmenopozal kadında tibolon tedavisi 6 ay içinde atım volümü, kardiyak output ve EF'da belirgin artış ile sonuçlanmıştır (21). Ayrıca erken diastolik dolma zamanı ve diastolik dolma tepe velositesinde yine belirgin bir artış ile birlikte tepe akım velositesi, akım velositesi intervali ve ortalama akselaresyonda da gözle görülür bir yükselme tespit edilmiştir.

Yukarıda tibolonla yapılan çalışmalardaki bulgular bizim çalışmamızla uyumlu görülmektedir. Çalışmamızın süresi kısa olmasına rağmen tibolon verilen hasta grubunda EF'nda istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir. DT, E/A ve MPI'de artış olmakla beraber istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

KEE ile birlikte MPA'nın verilmesi estradiolün kardiyak etkisini azaltmış olabilir. MPA arteriyel duvardaki konstriktif etkisinin yanında kardiyak fonksiyona da etki ederek estradiolün olumlu etkilerini azaltabilir (22).

Örnek sayısının az olması, kontrol grubunun bulunmaması ve kısa süreli bir takip uygulanmış olması bizim çalışmamızın en önemli eksiklikleridir. Ancak bu çalışmada her olgu kendisinin kontrol grubunu oluşturmuştur. 3 aylık HRT tedavisi sonunda sistolik ve diastolik fonksiyonlarla ilgili EKO parametrelerinde hafif bir iyileşme olduğunu tespit ettik. Kısa süreli takip süresinde gözlenen bu hafif iyileşme çok belirgin klinik iyileşmeye yol açmayabilir. Ancak tedavinin yıllarca uygulanması durumunda önemli bir boyuta ulaşacağı düşünülmektedir.

Sonuçlarımıza göre HRT, yaşla ilgili diastolik disfonksiyonu geciktirmekte, hatta tersine çevrilebilmektedir. HRT'nin bu olumlu etkileri metabolik ve kardiovasküler sistemde gözlenen direkt ve indirekt etkilerine bağlı olabilir.

Sonuç

Sonuç olarak HRT sol ventrikül diastolik ve sistolik fonksiyonları, sağlıklı postmenopozal kadınlarda progesteron kullanılmasından bağımsız olarak iyileştirmektedir. Sol ventrikül doluşunun artması, HRT'nin kalp üzerindeki olumlu etkilerinin en önemli mekanizmasıdır. Ancak HRT'nin kardiyoprotektif etkileri konusunda daha fazla randomize çalışmaya ihtiyaç vardır. Bugün için HRT'nin kardiyak açıdan sağlıklı olan ve olmayan kadınlardaki kardiyak etkileri henüz büyük bir tartışma konusudur.

KAYNAKLAR

1. Pines A, Fisman EZ, Drory Y, Levo Y, Shemes J, Ben-Ari E, et al. Menopause-induced changes Doppler-derived parameters of aortic flow in healthy women. *Am J Cardiol* 1992; 69:1104-6.
2. Pines A, Fisman EZ, Shemes J, Levo Y, Ayalon D, Kellerman JJ, et al. Menopausal-related changes in left ventricular function in healthy women. *Cardiology* 1992; 80:413-6.
3. Van Baal WM, Kooistra T, Stehouwer CD. Cardiovascular disease risk and hormone replacement therapy (HRT): a review based on randomized, controlled studies in postmenopausal women. *Curr Med Chem* 2000; 7:499-517.
4. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. The Heart and Estrogen/Progesterone Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *J Am Assoc* 1998; 280:605-13.
5. McPherson R. Is hormone replacement therapy cardioprotective? Decision-making after the heart and estrogen/progestin replacement study. *Can J Cardiol* 2000; Suppl A:14 A-19A.
6. Stumpf WE. Steroid hormones and the cardiovascular system: direct actions of estradiol, progesterone, testosterone, gluco- and mineralocorticoids and soltrial (vitamin D) on central nervous regulatory and peripheral tissues. *Experientia* 1990; 46:13-25.
7. Voutilainen S, Hippelainen M, Hulkko S, Karppinen K, Ventila M, Kupari M. Left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography in reaction to hormonal replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1993; 71:614-7.
8. Yildirim A, Yarali H, Kabaci G, Aybar F, Akgul E, Bukulmez O. Hormone replacement therapy to improve left ventricular diastolic function in healthy postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 75:273-8.
9. Taskin O, Gökdeniz R, Muderrisoglu H, Korkmaz ME, Uryan I, Atmaca R, et al. The effect of hormone replacement therapy on echocardiographic basic cardiac function in postmenopausal women. *Hum Reprod* 1998; 13: 2399-2401.
10. Collins P, Rosano GMC, Jiang C, Lindsay D, Sarrel PM, Poole-Wilson PA. Cardiovascular protection by estrogen – a calcium antagonist effect? *Lancet* 1993; 341:1264-65.
11. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF, Collins P, Whitehead MI. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: nonlipid effects. *Drugs* 1994; 47 (Suppl 2): 35-41.
12. Gangar KF, Vyas S, Whitehead M, Crook D, Meire H, Campbell S. Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. *Lancet* 1991; 338:839-42.
13. Sites CK, Tischler MD, Blackman JA, Niggel J, Fairban JT, O'Connell M, Ashikaga T. Effect of short-term hormone replacement therapy on left ventricular mass and contractile function. *Fertil Steril* 1999; 71: 137-42.
14. Pines A, Fisman EZ, Levo Y, Averbuck M, Lidor A, Drory Y, et al. The effect of hormone replacement therapy in normal postmenopausal women: measurements of Doppler-derived parameters of aortic flow. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:806-12.
15. Snabes MC, Payne JP, Kopelan HA, Dunn JK, Youg RL, Zoghbi WA. Physiologic estradiol replacement therapy and cardiac structure and function in normal postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Obstet Gynecol* 1997; 89:332-9.
16. Schilacci G, Verdecchia P, Borgioni G, Giucci A, Porcellati C. Early cardiac changes after menopause. *Hypertension* 1998; 32:764-9.
17. Kangro T, Henriksen E, Jonassen T, Leppert J, Nilsson H, Sörensen S et al. Effect of menopause on left ventricular filling in 50 year old women. *Am J Cardiol* 1995; 76:1093-6.
18. Hardiman P, Nihoyannopolous P, Kicovic P, Ginsburg J. Cardiovascular effects of org OD14: a new steroidal therapy for climacteric symptoms. *Maturitas* 1991; 130:235-42.
19. Haenggi W, Linder HR, Birkhauser MH, Schneider H. Microscopic findings of the nail-fold capillaries: dependence on menopausal status and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1998; 22:37-46.
20. Agrawal R, Prelevic G, Conway GS et al. Serum vascular endothelial growth factor concentrations in postmenopausal women: the effect of hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2000; 73:56-60.
21. Prelevic GM, Beljic T, Ginsburg J. The effect of tibolone on cardiac flow in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Maturitas* 1997; 130:235-42.
22. Rosano GMC, Sarrel PM, Chierchia SL, Morgagni GL, Donato P, Ermini M, Leonardo F, Sontag G, Beale C, Collins P. Medroxyprogesterone acetate but normal natural progesterone reverses the effect of estradiol 17-beta upon exercise induced myocardial ischemia. A double-blind cross-over study. 8th International Congress on the Menopause, 3-7 November 1996, Sydney, Australia, Abstract Book F126.

Geliş Tarihi: 16.04.2003

Yazışma Adresi: Dr.Özer ÖZTEKİN

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi
İZMİR
ozeroz55@hotmail.com