

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Hasan Hüseyin TELLİ
ANABİLİM DALI BAŞKANI

**HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNİN
KARDİYOVASKÜLER PERFORMANSA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

124406

Dr. Mehmet Akif DÜZENLİ

124496

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Kurtuluş ÖZDEMİR

T.C. YERLİ ÜRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

KONYA-2003

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
1.KISALTMALAR	1
2.GİRİŞ	2
3.GENEL BİLGİLER	4
3.1.Menopoz	4
3.1.1. Menopozun Tanımı	4
3.1.2. Östrojenin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	7
3.2.Hormon Replasman Tedavisi	11
3.2.1. Hormon Replasman Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	12
3.2.2. Hormon Replasman Tedavisi Uygulama Yöntemleri	14
3.2.3. Hormon Replasman Tedavisi Endikasyonları	16
3.2.4. Hormon Replasman Tedavisi Kontrendikasyonları	22
3.2.5. Hormon Replasman Tedavisi Komplikasyonları	24
3.2.6. Hormon Replasman Tedavisi Uygulama Yolları	27
3.2.7. Hormon Replasman Tedavisinde Yeni Uygulamalar	28
3.2.8. Alternatif Yöntemler	29
3.2.9. Hormon Replasman Tedavisinde Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar	32
3.3.Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi	36
3.3.1. Sistolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi	36
3.3.2. Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi	37
3.3.3. Doku Doppler Görüntüleme	39
3.3.4. Miyokardiyal Performans İndeksi	42
4.MATERYAL - METOD	45
5.BULGULAR	48

6.TARTIŖMA ve SONUÇ	54
7. ÖZET	61
8. SUMMARY	63
9. KAYNAKLAR	65
10.TEŖEKKÜR	74



1.KISALTMALAR

CRP	:	C-reaktif protein
EZ	:	Ejeksiyon Zamanı
FK	:	Fraksiyonel Kısılma
HDL	:	Yüksek Yoğunluklu Kolesterol
HERS	:	Heart Estradiol Progesteron Replacement Study
HRT	:	Hormon Replasman Tedavisi
İKZ	:	İzovolümik Kontraksiyon Zamanı
İRZ	:	İzovolümik Relaksasyon Zamanı
KVH	:	Kardiyovasküler Hastalık
KAH	:	Koroner Arter Hastalığı
LDL	:	Düşük Yoğunluklu Kolesterol
MPA	:	Medroksiprogesteron Asetat
MPI	:	Miyokard Performans İndeksi
PWDD:		Pulsed Wave
SV	:	Sol Ventrikül
TG	:	Trigliserid
WHI	:	Women's Health Initiative

2.GİRİŞ

Menopoz, kadının reprodüktif hayatının sona erdiğini gösteren fizyolojik bir dönemdir. Menopoz ve sonrası, kadın hayatının devrelerinden en uzun olanıdır. Bu devre yaşlanma ile beraber seyretmektedir ve bireyin genetik yapısı ile çevre etkilerine göre kadından kadına zamanlama bakımından 3-5 yıl fark göstermektedir. Menopoz öncesi oluşmaya başlayan yaşlanma süreci ve hormonal değişiklikler, bir takım fizyolojik değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler istenmeyen ve rahatsız edici akut belirtilerin yanı sıra uzun sürede kadının yaşam kalitesini ve süresini etkileyebilecek sonuçlar doğurur. Bunlar; nörolojik ve psikiyatrik belirtiler, ürogenital atrofi ve en önemlileri de iskelet ve kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerdir.

Kadınlarda kardiyovasküler hastalık (KVH)'lara ait semptomların ilk ortaya çıkışı erkeklerden 10 yıl geç olmaktadır. Bu geç başlayış, sıklıkla östrojenin kardiyoprotektif etkisine bağlanmaktadır. Bu teori, menopoz sonrası kalp hastalığına bağlı morbidite ve mortalitenin artması ile desteklenmektedir. Dahası, bu teoriyi destekleyen bir kanıt da cerrahi olarak menopoza giren kadınların aynı yaş grubundaki menopoza girmeyen kadınlara göre daha fazla KVH riskine sahip olmalarıdır. Son yıllarda KVH'lar kadınlarda daha sık görülmeye başlanmıştır ve son 15 yıl içinde KVH'lardan ölen kadın sayısı erkek sayısını geçmiştir. Ayrıca, kadınlarda görülen kardiyovasküler risk paterni erkeklerde görülen klasik paternden farklıdır. Kadınlarda tanı daha zordur ve kadınlar erkeklere uygulanan agresif tedaviden aynı oranda yararlanamamaktadır. Bu nedenle, hormon replasman tedavisi (HRT) ile yapılan çalışmalarda genellikle HRT'nin ateroskleroz ile olan ilişkisi üzerinde durulmuş, HRT'nin kardiyak fonksiyonlar üzerindeki etkileri yeteri kadar değerlendirilmemiştir. Gözleme dayalı çalışmalar HRT'nin kardiyovasküler hastalık riskini %50 oranında azalttığını göstermiştir. Fakat son zamanlarda yayınlanan geniş kapsamlı randomize primer ve sekonder koruma çalışmaları, HRT'nin beklenenin aksine

kardiyovasküler olay riskini azaltmadığını ortaya koymuştur. Bu bilgiler ışığında, günümüzde KVH'lardan primer ve sekonder korunmada HRT tavsiye edilmemektedir.

Menopozun ve HRT'nin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkilerini değerlendiren çalışmalar ise sınırlı sayıda olup sonuçları tartışmalıdır. Biz, bu çalışmada HRT'nin kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık. Kardiyak fonksiyonları değerlendirmek amacıyla daha önce değerlendirilen parametrelere ilave olarak sistolik ve diyastolik fonksiyonların kombine ölçümünü yansıtan yeni bir Doppler parametresi olan miyokardiyal performans indeksi (MPI)'ni kullandık. Bununla birlikte efor testi ile HRT'nin egzersiz performansını üzerine olan etkisini değerlendirdik.



3.GENEL BİLGİLER

3.1.MENOPOZ

3.1.1.Menopozun tanımı

Menopoz, kadın yaşamının reproduktif döneminin sonları ile yaşlılık dönemi başlangıcı arasında klimakteryumda bir nokta olmasına karşın, kadın hayatının en önemli dönüm noktalarından birisidir. Klimakteryum; kadının üreme çağından, üreme sonrası çağa geçişini gösteren bir evre olup 40 yaşları civarında başlar ve yaklaşık 20-30 yıl sürerek yaşlılık dönemi kabul edilen 65 yaş sınırına kadar devam eder. Klimakteryum; premenopozal, menopozal ve postmenopozal dönemleri içine alır (1).

Premenopoz; ilk semptomların görüldüğü klimakteryum başlangıcından menopoza kadar geçen süredir. Yaklaşık 10 yıl sürer.

Menopoz; Dünya Sağlık Örgütü'nün bu konudaki komitesinin önerdiği ve yaygın olarak kabul görerek kullanılan tanıma göre “ovaryum aktivitesinin kalıcı yitilmesi sonucunda menstrüasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır” (2). En az bir yıl adet görmemiş bir kadında menopoz kesinleşmiştir ve postmenopozal döneme girilmiştir.

Postmenopoz; menopozdan yaşlılık dönemine kadar geçen süreyi kapsar ve over fonksiyon kaybına bağlı patolojik değişikliklerin aşikar hale geldiği dönemdir.

Erken menopoz, menopozun 40 yaşından önce görülmesidir. **Geç menopoz** ise 55 yaş ve sonrasında menopozun görülmesidir.

ABD ve batı ülkelerinde menopoz yaşı 45-55, ortalama 51.4 iken ülkemizde 45-49 yaşları arasında değişmektedir. Menopoz, yaşayan her kadın için fizyolojik ve doğal olmasına karşın oluşturacağı sonuçlar açısından patolojik kabul edilmelidir. Son yıllarda menopoz ve postmenopozal döneme artan ilginin başlıca nedeni, ortalama yaşam süresindeki

ve hayat standartlarındaki artıştır. Batı ülkelerinde beklenen yaşam süresi kadınlar için 80 yılı aşmıştır. Ülkemizde bu rakam, Devlet Planlama Teşkilatı verilerine göre 1995-2000 yılları arasında 72.4'dür. Bu kaynağa göre 2000 yılında ülkemizde tahmini olarak 45 yaş üzeri kadınların sayısı 6.800.000 ve ortalama yaşam süresi kadınlar için 75.5'e yükselmiştir (3). Bu istatistiksel veriler, ileriki yıllarda ülkemizde menopoza sonrası dönemde yaşayan kadın nüfusunda büyük bir artış olacağını göstermektedir. Bu da postmenopozal kadın yaşamının önümüzdeki yıllarda ülkemiz için ne kadar önemli bir sorun olacağını ortaya koymaktadır. Menopozda iki nedene bağlı organ ve sistem değişiklikleri olmaktadır. Birincisi, yaşlanmaya bağlı morfolojik değişiklikler, ikincisi overlerdeki östrojen eksikliğine bağlı genital ve ekstragenital değişikliklerdir. Tablo 1'de pre ve postmenopozal dönemde görülen çeşitli sistemlere ait semptomlar yer almaktadır. Bunlar içerisinde kardiyovasküler ve kemik dokusundaki değişiklikler en önemli yeri tutar.

Reprodüktif dönemdeki kadınlar, aynı yaştaki erkeklere oranla 2.5-4.5 kat daha az KVVH riskine sahip olmakta, bu hastalıktan ölüm oranı ise erkeklerde kadınlardan 6 kat fazla olmaktadır. Elli yaşın altında, KVVH'ların erkeklerde kadınlara göre daha fazla rastlandığının bilinmesine karşılık menopoza sonrasında KVVH riski, her iki cinsiyette de aynı orandadır (4). Hatta 7. dekadından sonra erkekleri geçmeye başlar. Kadınlardaki tüm ölümlerin yaklaşık üçte birinin koroner arter hastalığı (KAH)'na bağlı olması onu erkeklerde olduğu gibi ölümlerin en sık sebebi yapmaktadır. Kardiyovasküler ölümlerin tümü ele alınırsa bu oran %50'ye ulaşmaktadır. Ayrıca erkeklerde KVVH'lardan ölüm son 20 yılda belirgin azalma gösterirken kadınlarda değişmemiştir. Problemin büyüklüğüne rağmen kadınlarda optimal primer ve sekonder koruma stratejileri, medikal ve cerrahi tedaviye cevap konusunda erkeklerdekine oranla çok daha az bilgi mevcuttur (5). Menopoz, KVVH'lar açısından kesin bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bir çalışmada erken histerektomi ve overektomi yapılmış kadınların, aynı yaştaki kadınlardan 2 kat daha fazla KVVH'a yakalanma riskine sahip

oldukları gösterilmiştir (6). Östrojenin kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkileri yapılan pek çok çalışma ile ispat edilmiştir. Kadınlarda koroner aterosklerozun iki koşul altında hızlanabileceği bildirilmektedir. Birincisi, menopozda olduğu gibi dolaşımdaki östrojen eksikliği, ikincisi ise arter duvarındaki hedef hücrelerde östrojen reseptör ekspresyonunun azlığı veya yokluğudur. Postmenopozal koroner arter örneklerinin incelendiği bir çalışmada premenopozal kadınlarda koronerleri normal olan premenopozal kadınlara göre östrojen reseptör ekspresyonunun az olduğu gösterilmiştir (7).

Tablo 1: Klimakteryuma bağlı değişimler

<u>ORGAN VEYA SİSTEM</u>	<u>MUHTEMEL SEMPTOMLAR</u>
Vulva	Atrofi Distrofi Pruritis vulva
Vajina	Atrofik ve infeksiyöz vajinit Disparoni Hafif kanlı akıntılar
Mesane ve Üretra	Sistoüretit Pollakiüri Ektropion Stres inkontinans
Deri ve Mukozalar	Atrofi, kuruluk ve kaşıntı Esneklik kaybı Saçlarda kuruluk ve dökülme Ağız kuruluğu
Vokal kord	Seste kalınlaşma
Kardiyovasküler sistem	Ateroskleroz Koroner arter hastalığı riskinde artış
Kemik metabolizması	Osteoporoz ve buna bağlı kırıklar
Meme	Meme çapında küçülme Memede gevşeme ve sarkma
Nöroendokrin Sistem	Sıcak basması Psikolojik semptomlar Uyku düzensizlikleri

3.1.2 Östrojenin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Östrojenin kardiyovasküler sistem üzerine doğrudan ve dolaylı yoldan koruyucu etkileri vardır. Dolaylı yoldan gözlenen koruyucu etkileri, esas olarak serum lipidleri üzerinden olan yararlı etkilerine bağlıdır. Önceleri östrojenin kardiyoprotektif etkilerinin serum lipid konsantrasyonlarına olan hormonal etkilerine bağlı olduğu düşünülürken son zamanlarda östrojenin klinik faydasının sadece üçte birinin serum lipidleri üzerine olan faydalı etkiler ile açıklanabildiği, esas faydanın östrojenin damar duvarı üzerine olan doğrudan etkilerine bağlı olduğu gösterilmiştir (8,9). Östrojenin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Östrojenin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri (10)

Direk etkileri	Dolaylı etkileri
<u>Hızlı genomik olmayan etkiler</u> Arteriyel vazodilatasyon ↑ Nitrik oksit sentezi ↑	<u>Lipoproteinler üzerine etkileri</u> LDL-Kolesterol ↓ HDL-Kolesterol ↑ Trigliserid ↑
<u>Uzun dönem genomik etkiler</u> Vazodilatatör enzimler ↑ Vasküler hasar ↓ Vasküler endotel hücre çoğalması ↑ Vasküler düz kas hücre çoğalması ↓	<u>Koagülasyon ve fibrinoliz üzerine etkileri</u> Net etki östrojenin tipi ve dozu ile tedavinin süresine bağlıdır. ↓ <u>Antioksidan etkiler</u> LDL-kolesterol oksidasyonu (17 β östradiol) ↓

3.1.2.1. Östrojenin kardiyovasküler sistem üzerine direk etkileri

Östrojenin kardiyovasküler sistem üzerine doğrudan gösterdiği koruyucu etkiler; genomik (gen ekspresyonu üzerinden) uzun dönem etkiler ve hızlı nongenomik etkileri içerir. Şu an yetersiz veri olmasına rağmen, östrojenin damar yapısı üzerine direk etkilerinin kardiyoprotektif etkilerden kaynaklandığı tahmin edilmektedir (10). Genomik yoldan sağlanan doğrudan yararlı etkiler, östrojen uygulanmasını takiben saatler veya günler sonra ortaya çıkar. Genomik etkiler, prostasiklin sentezi ve endotel nitrik oksit sentezi gibi önemli vazodilatatör enzimlerin gen ekspresyonunda artışı içerir. Sonuç olarak endotel

hücreleri, düz kas hücreleri ve miyokardiyal hücrelerde nitrik oksit üretimini arttırmak yoluyla adezyonu önler, vasküler kontraksiyon ve düz kas hücre profilasyonunda azalmaya yol açar. Genomik yoldan bir diğer direk etkisi, vasküler düz kas hücreleri ve miyokard hücrelerinde yeniden biçimlenmeyi inhibe etmesi, endotel hücre apoptozisini önlemesidir. Ayrıca vasküler hasara cevapta, vasküler endotelyal büyüme faktörünün lokal ekspresyonunu arttırarak, endotelyal hücre büyümesi ve replasmanını hızlandırır. Östrojenin nongenomik yoldan sağladığı yararlı etkiler hızlı olup, östrojen uygulanmasını takiben 5-20 dakika içerisinde görülür. Endotelyal hücrelerde nitrik oksit sentezini aktive ederek arteriyel vazodilatasyonu hızla indükler. Trombositlerde nitrik oksit üretimini arttırmak yoluyla da antiagregan etki sağlar. Östrojen, nitrik oksit miktarını hem gen ekspresyonunu uyararak hem de nitrik oksitin yıkımını önleyerek arttırmaktadır. Östrojenin fizyolojik konsantrasyonu vasküler düz kas hücrelerinin hücre membranındaki L tipi kalsiyum kanallarını inhibe eder ve potasyum iyon kanallarının hızla açılmasını uyararak vazodilatasyona neden olur (10,11).

3.1.2.2.Östrojenin Kardiyovasküler Sistemde Dolaylı Etkileri

Östrojenin kardiyovasküler sistem fonksiyonları üzerine direk etkilerine ek olarak serum lipid konsantrasyonu, koagülasyon ve fibrinolitik sistemler üzerine etkileri yanısıra antioksidan etkileri ve diğer vazoaktif bileşenlerin üretimi üzerine dolaylı etkileri de vardır. Bu etkilerin çoğu, koagülasyon ve fibrinolitik enzimlere ait genler veya apoprotein genleri gibi spesifik genlerin hepatik ekspresyonu üzerine reseptör aracılığıyla gerçekleşen etkileri kapsar (10).

Serum lipoproteinleri üzerine olan etkileri:

Östrojen, hepatik lipaz aktivitesini azaltan ve lipoprotein lipaz aktivitesini kısmen arttıran bir hormondur. Ayrıca karaciğerde lipoprotein reseptörlerini arttırarak lipidlerin dolaşım dışına alınmasını sağlar. Bu nedenle postmenopozal dönemde östrojenin ve östrojen/androjen oranının azalmasına bağlı olarak lipid ve lipoprotein metabolizmasında

önemli değişimler meydana gelir. Menopozdan 2-3 yıl sonra total kolesterol %6, trigliseridler (TG) %11, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) %8 oranında artarken yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyleri %7 oranında azalır. Lipoprotein metabolizması içerisinde en önemli olan ve ölümcül kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak değerlendirilen parametre, HDL düzeylerindeki azalmadır. LDL, TG ve total kolesterol düzeylerindeki yükselmeler de risk faktörü olmasına karşın, ölümcül hastalık açısından belirleyicikleri HDL'deki düşüş kadar değildir. Bu nedenle, östrojen azalmasının meydana getirdiği değişimler içerisinde HDL düzeylerindeki özellikle hepatik lipaz aktivitesi yükseldiği için kardiyoprotektif HDL-2 düzeylerindeki azalma, lipid metabolizmasındaki en önemli değişim olarak kabul edilmektedir (11,12). Lipid metabolizmasındaki değişimlerden bir diğeri ise Lipoprotein (a) düzeylerindeki artıştır (10,13). Bir çok büyük randomize çalışmada, postmenopozal kadınlarda HRT'nin serum total kolesterol, LDL ve lipoprotein (a) konsantrasyonunu azalttığı, HDL ve trigliserid konsantrasyonunu ise arttırdığı gösterilmiştir (14,15). Östrojenin uygulama yolları, serum lipid seviyeleri üzerine etkilerini değiştirebilir. Örneğin oral olmayan östrojen uygulamaları da kardiyovasküler sistem için faydalı olabilirken; bu uygulama şekli ile oral yoldan verilen östrojene göre TG seviyelerinde daha fazla düşme, HDL seviyelerinde ise daha az artış sağlanır (16). Oral ve oral olmayan 42 farklı HRT uygulamasının lipidler üzerine etkilerini değerlendiren 200'den fazla çalışmanın derleme ve havuz analizi, bu eğilimleri doğrular (17). Transdermal östrojen uygulaması ile hem HDL hem de LDL seviyelerinde olumlu değişikler olmasına rağmen, oral östrojenlerle gözlemlenenler kadar anlamlı değildir. Değişik HRT uygulamalarında kullanılan progesteronun spesifik tip ve dozuna bağlı olarak lipid seviyeleri üzerine farklı etkileri vardır (16).

Östrojenin koagülasyon, fibrinolitik ve diğer vazoaktif proteinler üzerine etkisi:

Çeşitli koagülasyon ve fibrinolitik proteinlerin karaciğerdeki genleri östrojen reseptörleri tarafından idare edilirler. Östrojen, adenozin difosfat aracılı trombosit agregasyonunu inhibe eder (18). Sürekli östrojen tedavisi; fibrinojen, antitrombin-III, protein S konsantrasyonunu düşürür (19). Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-I) düzeyini %50 oranında azaltarak fibrinolizisi artırır (20). Tüm bunların yanısıra östrojen, pıhtılaşma faktörlerini artırır. Özellikle faktör 2,8,10 düzeyleri ve koagülasyon sisteminin son ürünleri olan protrombin fragmanları ve fibrinopeptid A düzeylerinin artmasına neden olur (12). Koagülasyon sistemi üzerine östrojenlerin etkisi, kullanılan östrojen formuna, doza ve tedavi süresine bağlı olarak değişmekle birlikte net sonuç, trombozu artırması yönündedir.

Vazoaktif proteinler üzerine etkisi:

Östrojen; renin, anjiyotensin konverting enzim, endotelin-1 plazma konsantrasyonlarını ve anjiyotensin II reseptör tip-1 geninin ekspresyonunu azaltır. Aynı zamanda damar duvarından nitrik oksit ve prostasiklin salınımını dolayısıyla nitrik oksit/endotelin-I oranını artırır. Bu değişimlerin sonucunda potansiyel direk vazodilatör etkisi gerçekleşmiş olur (8,21).

Adezyon molekülleri, sitokinler, ve büyüme faktörleri üzerine etkiler:

Postmenopozal östrojen alanlarda intrasellüler adezyon molekülü-1'in daha düşük seviyede olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte östrojen+progesteron alanlarda homosistein düzeylerinin daha düşük olduğu fakat tek başına östrojen alanlarda ise homosistein düzeylerinde azalmanın olmadığı gösterilmiştir (18,22). HRT alan postmenopozal kadınlarda C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin artmış olduğu bir kaç çalışmada gösterilmiştir (14,23,24). HRT ile ilişkili CRP artışının klinik anlamı açık değildir. Bununla beraber *Heart Estradiol Progesteron Replacement Study* (HERS) (25) çalışmasında birinci

yıldaki artmış kardiyovasküler riskten yükselmiş CRP seviyelerinin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. HRT'nin CRP formasyonuna güç verdiği ve kompleman kaskadını aktive ettiği düşünülmektedir. Alternatif olarak, CRP üzerine östrojenin etkisi karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına bağlı olabilir ve vasküler inflamasyonla ilişkili olmayabilir. HRT'nde kullanılan progesteronların dozu ve tipi de CRP üzerine değişik etkilere neden olabilir (13).

Antioksidan etkiler:

Östrojen antioksidan olarak aktivite gösterir. Bazı çalışmalarda, LDL oksidasyonu uzun ve kısa dönem 17 β östradiol tedavisi alan postmenopozal kadınlarda azalmıştır. LDL oksidasyonundaki bu azalma, östrojenin reseptör vasıtasıyla süperoksidin yıkımı ve lokal üretimi üzerine etkisi yüzünden olabilir (10).

Karbonhidrat metabolizması üzerine olan etkiler:

Östrojen insülin direncini azaltır. Diğer taraftan pankreas beta hücrelerinin glikoza verdiği cevabı hızlandırarak insülin seviyesini artırır. Östrojen ayrıca glukoz toleransını iyileştirir. Bunu glukoneogenezi engelleyerek, karaciğerdeki glikojen depolanmasını uyararak ayrıca kas ve yağ dokusuna glukoz alımını artırarak sağlar (26).

3.2.HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ

Menopoz, over yetmezliğine bağlı östrojen hormonundaki azalma sonucu meydana gelen endokrinolojik bir olaydır. Bu nedenle ortaya çıkan bir çok major ve minör semptomların tedavisi için uygulanacak en ideal yöntemin östrojen replasmanı olduğu kabul edilmektedir (12). Postmenopozal dönemdeki bir kadının tedavisinde temel prensip, tedavinin adından anlaşılacağı üzere eksik olan hormonun yani östrojenin yerine konulması ve ilk seçenek olarak tercih edilmesidir. Menopozda hormon tedavisi 19. yüzyılın sonlarına doğru Marie Bra'nın over yetmezliğinin tedavisinde over dokusundan yararlanılması fikri ile ortaya atılmıştır. İlk ticari amaçlı östrojenler 1926 ve 1931' de piyasaya çıkmış ve 1960'lı

yıllardan itibaren ise kabul gören bir yöntem halini almıştır. Fakat 1970'li yıllarda tedavide sentetik östrojen (diethylstilbestrol) kullanımının kardiyovasküler risk artımına neden oluşu ve yüksek doz östrojen bulunduran kontraseptiflerin yol açtığı pulmoner emboli riski, replasman tedavisindeki östrojenleri tartışılır hale getirmiştir. Yine aynı yıllarda östrojen kullanımının endometriyum ve meme kanseri riskini arttırdığı ileri sürülünce HRT uygulaması azalmıştır. Ancak son yıllarda yapılan geniş kapsamlı araştırmalarda, progesteron ilavesi ile endometriyal kanser riskinin tamamen kaybolduğu, ayrıca meme kanseri riskindeki artışın da belli bir süreye kadar klinik ve istatistiksel olarak anlamsız düzeylerde bulunduğunun gösterilmesi üzerine HRT tekrar gündeme geldi. Bu kapsamdaki çalışmalar sonucu, 1980'li yıllarda HRT'nin postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler ve iskelet sistemindeki koruyucu etkileri belirlendi. Erken menopoz yıllarından itibaren 5-6 yıl süre ile HRT uygulanan kadınlarda koroner arter hastalığına bağlı ölümler ile kalça, vertebra kırılmalarında %50'ye varan azalmaların tespit edilmesi, HRT'nin tekrar yaygın olarak kullanılmasına yol açtı. HRT'nin asıl amacı, kadın hayatını uzatmak değil, yaşanan ömür içinde premenopozal-menopozal ve postmenopozal yaşam kalitesini arttırmaktır. HRT bu amaç doğrultusunda, hormon eksikliğinin akut dönem (ateş basması, vazomotor bozukluklar, nöro-endokrin sorunlar), ara dönem (ürogenital sorunlar ve ciltteki değişiklikler) ve uzun dönemde (osteoporoz ve kardiyovasküler sorunlar) ortaya çıkacak semptomlarını iyileştirmek prensibi ile uygulanmaktadır (27).

3.2.1.Hormon Replasman Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

3.2.1.1.Östrojenler

Günümüzde postmenopozal replasman tedavisi amacıyla kullanılan başlıca östrojenler (28):

Sentetik Esterler

- Östradiol benzoat

- Östradiol sipriyonat
- Östradiol valerat
- Östradiol dipropiyonat

Sentetik Östrojenler

- Etilin östradiol
- Mestranol

Konjuge östrojenler (doğal orjinli östrojenler)

- Sodyum östron sülfat
- Sodyum 17 α östrodiosülfat
- Sodyum ekilin sülfat
- Piperazin östron sülfat

İnsan doğasında bulunan östrojenler

- 17 β östradiol
- Östron
- Östron sülfat
- Östriol

Günümüzde en sık kullanılan oral östrojen, gebe kısrak idrarından elde edilen konjuge östrojenlerdir. Günlük ortalama dozu 0,625 mg olup, bu miktar genellikle ideal serum östradiol düzeyi olan 40-100pg/ml'yi sağlayabilmektedir (12).

3.2.1.2.Progesteronlar

HRT'nde progesteronların kullanım amacı, östrojenin özellikle endometriyumdaki etkilerini karşılamaktır. Östrojen, progesteron ile kombine edilmediği takdirde %20-30 oranında endometriyal hiperplaziye neden olur ve endometriyum kanseri riskini yaklaşık 2,8-8 kat artırır. Ancak, progesteron ilave edildiği zaman bu risk, HRT almayan kadınlarla

aynı düzeye ve hatta daha alt seviyelere düşer. Histerektomi geçirmiş bir kadına progesteron vermeye gerek yoktur (29). Günümüzde yaygın olarak kullanılan progesteronlar, molekül yapıları ve karbon atom sayılarına göre grublara ayrılırlar:

Pregnan grup

- Medroksiprogesteron asetat (MPA)
- Megestrol asetat
- Klormadion asetat

Estran grup

- Noretindron
- Noretinodrel
- Noretindron asetat
- Etinadiol diasetat

Gonan grup

- Levonorgestrel
- Desogestrel
- Norgestimate
- Gestodene

İdeal progesteron kullanımının, östrojenin endometriyumdaki hiperplazi ve kanser riskini önlemesi, psikolojik ve metabolik yan etkilerinin olmaması ya da en alt düzeyde olması ve östrojenin olumlu etkilerini antogonize etmemesi gerekir.

3.2.2.HRT Uygulama Yöntemleri

HRT'nde kullanılan hormonların alımında değişik veriliş yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin ana hedefi, sabit dozda ve uzun süreli ilaç salınımına imkan sağlayarak, mümkün olan en düşük kan ilaç seviyeleri ile en az yan etki ve metabolik etki oluşturarak

semptomların giderilmesidir. Diğer bir deyişle, yan etki oluşturmuyarak tedavinin etkinliğini sağlamak ve kullanım kolaylığı oluşturmaktır. HRT kullanımının devamlılığını sağlamak için kullanılacak yöntemin kadın tarafından kabul edilebilir olması gerekmektedir. Dolayısıyla uygulama yönteminde asıl belirleyici faktör, kullanıcı olan kadının tercihi olmalıdır (30).

3.2.2.1.Östrojen replasman tedavisi: Progesteron ile kombine edilmemiş östrojen replasman tedavisi endometriyum kanseri gelişme riskini 4-7 kat arttırır (30). Östrojen kullanımına ardışık veya sürekli progesteron eklenmesiyle, endometriyum üzerindeki hiperplastik değişimler önlenebilir (31). Dolayısıyla uterusu bulunan postmenopozal kadınlarda HRT'nde, endometriyumu korumak amacıyla ardışık veya sürekli progesteron kullanımı gerekmektedir. Uterusu bulunmayan olgularda ise, östrojenin endometriyum üzerine olumsuz etkisi olmayacağından östrojen replasman tedavisi kullanılabilir. Bunun dışında ürogenital semptomların tedavisi amacıyla düşük doz östrojenler kısa süreli olarak vajinal yoldan, sistemik ve endometriyal hiperplazi gibi yan etkiler oluşturmadan progesteronsuz kullanılabilir. Bu durumda tedavi 2-3 ayı aşmamalıdır (32).

3.2.2.2.Östrojen ve Progesteronun Birlikte Uygulamaları: Başlıca iki farklı uygulama yöntemi mevcuttur.

Ardışık (kesintili) HRT: Bu yöntemde hormonların alımına belirli günlerde ara verilip sonra tekrar başlanır. Klasik örneği; adet 1-25 günleri arasında alınan östrojene 12-25. günler arasında progesteron ilave etmektir. Yirmi beşinci günde ara verilir ve çekilme kanaması olur. Daha sonra tedaviye tekrar başlanır. Uzun siklus kesintili protokollerde, östrojenler 3 ay süre ile tek başına kullanılır ve 3 aylık dönemim son 14 gününde progesteronlar tedaviye eklenir (30).

Sürekli (kesintisiz) HRT: Kesintisiz kombine östrojen ve progesteron tedavilerinde, ara vermeksizin östrojen ve progesteron her gün alınır. Kesintisiz kullanılan düşük doz progesteron, uzun süreli kullanımda endometriyumda atrofiye neden olur. Bu tür kullanımda tedaviye başlandıktan 1 yıl sonra %5' den daha az oranda kanamaya rastlanır. Uygulamada östrojen ve progesteron, oral yoldan ayrı ayrı alınabileceği gibi aynı tablet içinde (östradiol 0,625mg/gün+MPA 2,5 mg/gün) her gün bir tane olacak şekilde de kullanılabilir (30,33).

3.2.3.HRT'nin Endikasyonları:

HRT, menopoza bağlı semptomların giderilmesi ve menopozda uzun dönemde ortaya çıkabilecek sorunların önlenmesi amacıyla kullanılır. Hormon eksikliğinin akut dönem, ara dönem ve uzun dönemde ortaya çıkacak belirtilerinin ortadan kaldırılması, tedavinin ana prensibidir (30). HRT endikasyonları tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Hormon Replasman Tedavisinin Endikasyonları

<u>Tedavi stratejisi</u>	<u>Süre</u>	<u>Endikasyonlar</u>
Kısa dönem tedavi	1-2 yıl	<ul style="list-style-type: none">•Vazomotor semptomlar (sıcak basmaları, gece terlemeleri)•Psikolojik semptomlar•Psikiyatrik semptomlar
Orta dönem tedavi	2-5 yıl	<ul style="list-style-type: none">•Kısa dönem tedaviden sonra relaps•Alt genital sistem atrofisi (disparoni, üretral sendrom)•Deri değişiklikleri
Uzun dönem tedavi	5-10 yıl	<ul style="list-style-type: none">•Orta dönem tedavi sonrası semptomların yinelenmesi•Prematür menopoz/overyan yetersizlik (idyopatik ya da cerrahi)•Osteoporotik kırık riski olan kadınlar

3.2.3.1.Akut dönem semptomların iyileştirilmesi (kısa dönem tedavi)

HRT kullanımının önemli amaçlarından birisi, menopozun akut dönem semptomlarını iyileştirmektir. Bu amaçla, genellikle 1-2 yıl süreyle kullanılır. Sıcak basması,

gece terlemesi, uyku bozuklukları ve nöroendokrin sorunlar, HRT'ne en iyi cevap veren akut dönem sorunlarıdır.

Sıcak basması: Kadınların tedavi için başvurdukları semptomlar arasında en sık belirleneni sıcak basmasıdır. Sıcak basmaları, baş ve boyundan başlayarak vücudun diğer taraflarına yayılan sıcaklık hissi olarak tanımlanır. Postmenopozal dönemdeki kadınların %75-85'i sıcak basmalarından yakınmaktadır. Bu şikayet, östrojen eksikliğinin akut etkilerindedir. Ancak kadınların yaklaşık %10'unda 10 yıldan daha uzun süre devam edebilir (34). Sıcak basmaları menopozdaki kadınları oldukça rahatsız eden ve HRT ile önlenebilen bir semptomdur.

Uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon: Postmenopozal dönemde anksiyete, uyku bozuklukları ve depresyon sıklığı artmaktadır ve HRT ile bu sorunlarda önemli iyileşme sağlanmaktadır (35).

Psikiyatrik Sorunlar ve Cinselliğe Etkisi: Psikolojik değişimler östrojen replasman tedavisine ilk yanıt veren semptomlar arasındadır. HRT; irritabilite, ağlama isteği, endişe, kendine güvensizlik gibi psikolojik sorunlarda azalma, libidoda ise artış sağlamaktadır (36).

3.2.3.2.Ara dönem semptomlarının iyileştirilmesi (orta dönem tedavi)

Menopoz döneminin akut dönem semptomlarını takip eden ara dönem semptomlar, genellikle ürogenital sorunlar ve ciltteki değişimlerdir. Bu sorunların düzeltilmesi ve tekrarlayan kısa dönem semptomların tedavisi amacıyla 2-5 yıl arasında HRT kullanımı önerilir.

Ürogenital Sorunlar: HRT; ürogenital atrofinin, incelmeyin, kuruluğun, ve elastikiyet kaybının düzelmesini sağlar ve dispareni semptomlarını ortadan kaldırır. HRT'nin bu etkileri pek çok kadında cinsel fonksiyonların düzelmesini de sağlar. HRT bu amaçla lokal veya sistemik olarak uygulanabilir. HRT'nin inkontinans üzerine etkileri ile ilgili çelişkili veriler

mevcuttur. Bazı bulgular, HRT ile üriner sıkışma, stres inkontinansı, sık idrara çıkma ve dizüri gibi semptomlarda düzelme olduğunu gösterirken, bazı veriler de HRT'nin inkontinans üzerinde negatif etkileri olduğunu göstermiştir (35).

Deri Değişiklikleri: Postmenopozal dönemde cildin kollajen ve elastik lif miktarında her yıl anlamlı oranda azalma meydana gelir (37). Deride meydana gelen bu değişiklikler nedeniyle kadınlarda cilt, yaşlanmanın en kolay farkedildiği bölgedir. HRT, deri kalınlığını, keratinositlerin mitotik aktivitesini, kollajen miktarını ve derinin su, hiyaluranik asit içeriğini artırır (38). Cilt üzerindeki bu olumlu etkileriyle kadının psikolojik olarak da kendini iyi hissetmesini sağlar.

3.2.3.3.Uzun dönem semptomlarının önlenmesi (uzun dönem tedavi)

Menopozal dönemin ciddi sorunlarını uzun dönem hormon eksiklikleri oluşturur. Osteoporoz, KVH, Alzheimer hastalığı, olası bağırsak kanseri ve diş kayıplarına karşı korunmada esas olan uzun dönem HRT uygulama stratejisi, karmaşık ve tartışmalıdır. Son zamanlarda KVH'lardan korunmada HRT'nin etkisiz olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle şu an için uzun dönem tedavinin uygulandığı en önemli endikasyonlar; orta dönem tedavi sonrası tekrarlayan semptomların önlenmesi ve osteoporoz profilaksisidir.

Osteoporoz: Osteoporozdan korunma ve tedavi çalışmaları, HRT'nin gerekli olduğunu ortaya koymuş ve HRT uygulanması geniş ölçüde kabul edilmiştir. HRT'nin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki yararlı etkileri ispatlanmıştır. Bu konuda yayınlanan bir derleme ve meta-analizde HRT'nin bir çok anatomik bölgede kemik yoğunluğunda düzelme sağladığı gösterilmiştir. Bu bulgular, tek başına östrojen uygulaması, kombine östrojen uygulaması, progesteron tipi ve HRT'nin uygulama yolundan etkilenmemiştir (39). *Women's Health Initiative* (WHI) (40), HRT'nin kalça kırığı riskini azalttığını gösteren ilk randomize prospektif çalışmadır. HERS'de (25) ise kalça kırığı veya diğer kırıklar için belirgin risk azalması bulunmamıştır. Bazı çalışmalarda (41,42) HRT ile bilek kırıkları, vertebra kırıkları

ve diğer kırıklarda risk azalması olduğu gösterilmiştir. HRT'nin optimal başlama süresi ve ne kadar devam edileceği hakkında çelişkiler mevcuttur. Yararları, HRT'nin devam ettiği sürece devam etmektedir. Fakat tedavi bırakıldığında kemik kaybı eski durumuna geri döner ve sağlanan yarar hızla kaybolur.

Kardiyovasküler Sistem: Geniş epidemiyolojik çalışmalarda HRT'nin kardiyovasküler olayları %50 azalttığı rapor edilmiştir. Fakat son yıllardaki veriler, uzun yıllardır inanılan, HRT'nin koroner arter hastalığı (KAH) gelişmesinde ve ilerlemesinde koruyucu etkiye sahip olduğu düşüncesini tekrar sorgulamıştır. Bu veriler, daha önce yayınlanan randomize olmayan, HRT ile KAH riskini değerlendiren primer ve sekonder korunma çalışmalarının sonuçları ile ilgili şüphe uyandırmıştır. HERS çalışması (25), sekonder korunma için HRT kullanımı ile ilgili ilk randomize plasebo kontrollü çalışmadır. Bu çalışmada 80 yaş altında (ortalama 67 yaş) KAH bulunan 2763 postmenopozal kadına 0,625mg konjuge östrojen+2,5 mg MPA verilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü veya KAH'na bağlı ölüm olarak kabul edilmiştir. Ortalama 4,1 yıllık izlemde LDL'de %11 azalma, HDL'de %10 artış olmasına rağmen birincil ve ikincil kardiyovasküler sonlanım noktaları bakımından plaseboya göre fark bulunamamıştır. HRT alan grupta tedavinin ilk yılında plaseboya karşı primer son noktada %52'lik (özellikle ölümcül olmayan miyokard infarktüsü) bir artış görülmüştür. Üçüncü yıldan itibaren koroner olaylarda azalma görülmüş, 4 ve 5. yıllarda primer son noktada istatistiki anlama haiz bir düşüş tespit edilmiştir (p=0,009). Plasebo grubu ile HRT grubu arasında inme veya geçici iskemik atak riski bakımından fark saptanmamıştır. Fakat tromboemboli riskinde HRT grubunda 3 kat artış bulunmuş, ayrıca safra kesesi hastalıklarında da artma görülmüştür. Bir diğer sekonder koruma çalışması olan *Estrogen Replacement and Atherosclerosis* (ERA)'da koroner anjiyografi ile KAH tespit edilmiş kadınlara randomize olarak HRT verilmiştir. Üç yıllık izlem sonucunda ateroskleroz üzerine HRT'nin etkisi görülmemiştir (43). Randomize, çift

kör, plasebo kontrollü primer koruma çalışması olan *Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial* (EPAT)'da ise LDL'si 130 mg/dl'nin altında olan sağlıklı postmenopozal kadınlarda plaseboya karşı 1mg mikronize 17 beta-östradiol'ün subklinik ateroskleroz ilerlemesini azaltıp azaltmadığı karotid arter ultrasonografisi ile test edilmiştir. İki yıl sonra plasebo grubunda karotid duvar kalınlığı artmış, östrojen grubunda ise ya hiç ilerleme görülmemiş ya da hafif bir gerileme gözlenmiştir (44). HERS çalışmasında 4. ve 5. yıllarda KAH riskinde görülen azalmanın devam edip-etmediğinin araştırılması amacıyla hayatta kalan 2320 hasta 2,7 yıl daha takip edilerek HERS II (45) çalışması yayınlanmıştır. HERS çalışmasında 3.yıldan sonra görülen kardiyovasküler olaylarda azalma eğilimi, HERS II çalışmasında desteklenmemiş ve toplam 6,8 yılın sonunda KAH bulunan kadınlarda HRT'nin kardiyovasküler olay riskini azaltmadığı sonucuna varılmıştır. Bu beklenmeyen sonuçlar, gözleme dayalı çalışmalardaki kadınlara göre, HERS çalışmasındaki kadınların daha yaşlı olması ve bilinen KAH bulunması ile HRT'ne menopozdan uzun yıllar sonra başlanmasına bağlanmıştır. Fakat çoğu sağlıklı, etnik olarak farklı, geniş bir yaş grubundaki (50-79 yaş) 16608 postmenopozal kadının östrojen+progesteron ve plaseboya randomize edildiği WHI (40) çalışmasının sonuçları da HERS çalışmasını desteklemiştir. Bu çalışmada östrojen+progesteron alanlarda KAH'nda %29 oranında istatistiki olarak anlamlı artış bulunmuştur. KAH riskindeki artış HERS çalışmasında olduğu gibi tedavinin ilk yılına sınırlı kalmıştır. Artışların büyük kısmından ölümcül olmayan miyokard infarktüsü sorumludur. KAH'na bağlı ölümler veya revaskülarizasyon işlemlerinde (koroner arter baypass cerrahisi veya perkütan translüminal koroner anjiyoplasti) fark gözlenmemiştir. Artmış meme kanseri (%26) nedeniyle çalışma 8.5 yıl olarak planlanmasına rağmen 5.2 yılda durdurulmuştur. Devam eden yıllarda KAH sayısında bir azalma olmasına rağmen yapılan analizlerde bu azalmanın çalışmanın devam etmesi halinde potansiyel bir yarar sağlamayacağı belirtilmiştir. İnme oranları östrojen+progesteron alanlarda yine yüksek

(%41) bulunmuştur. Bu artışların çoğundan da ölümcül olmayan olaylar sorumlu tutulmuştur. Venöz tromboemboli de östrojen+progesteron alan kadınlarda 2 kat fazla görülmüştür. İnme riskindeki artış 2. yıldan sonra başlayıp 5 yıl boyunca sürerken venöz tromboemboli riski, tedavinin başlamasından sonra ortaya çıkıp 5 yıl boyunca devam etmiştir. Ayrıca hastaneye yatış gerektiren toplam kardiyovasküler olayların östrojen+progesteron alan grupta arttığı bildirilmiştir (%22). Bunun yanında HRT'nin CRP seviyesini arttırdığı görülmüştür. Bu çalışmada endometriyum kanseri riskinde artış bildirilmemiştir. HRT'nin kalça kırığı, diğer kırıklar ve kolorektal kanser riskinde sırasıyla %33, %24 ve %37 oranında azalmaya neden olması gibi faydalı etkilerinin de görülmesine rağmen, sağlık üzerine olan olumsuz etkileri ve riskleri faydalı etkilerinden daha fazla olduğu için bu çalışmanın sonucunda KAH'nın primer önlenmesi amacıyla HRT'ye başlanmaması ve daha önceden alan hastalarda ise bu tedaviye devam edilmemesi önerilmiştir. Son yapılan bir derlemede (46), WHI ve HERS II'inde yer aldığı ve 4-9 yıl takip edilen 20000 hastayı kapsayan 4 randomize çalışma, önemli potansiyel öldürücü durumlar için analiz edilmiştir. HRT'nin anlamlı olarak artmış meme kanseri, inme ve pulmoner emboli, azalmış kolorektal kanser ve femur boynu kırığı insidansı ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Endometriyal kanser ve KAH'nda anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır. Şu anda eldeki mevcut veriler, KAH'ndan primer veya sekonder korunmada HRT'nin yeri olmadığını göstermektedir.

Hafıza Bozukluğu ve Alzheimer Hastalığı: Östrojenin, beyin kimyası ve kan akımı üzerine etkileri mevcuttur. Bu etkileri neticesinde hafıza ve öğrenme fonksiyonları üzerine olumlu değişikliklere yol açar (47). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çalışmalarda Alzheimer hastalığının 85 yaş üzerindeki kadınların yaklaşık %50'sinde görüldüğü ileri sürülmektedir. HRT ve Alzheimer hastalığı ile ilişkili 12 çalışmanın metaanalizinde HRT'nin demans riskinde azalma yaptığı gösterilmiştir (48). Uzun dönem HRT kullanımı,

Alzheimer hastalığı riskini azaltabilir ve Alzheimer hastalığı olan yaşlı kadınlarda kognitif fonksiyonları ve duygusal durumların düzelmesini sağlayabilir (35). HERS'in subgrup analizinde ise HRT'nin, Alzheimer hastalığının ilerlemesini yavaşlatmadığı ve kognitif fonksiyonları düzeltmediği belirtilmiştir (49).

Kolon kanseri: Kolorektal kanser ve HRT ile ilgili 18 gözlemsel çalışmanın yayınlanmış bir meta-analizinde herhangi bir zamanda HRT alanlarda kolon kanseri gelişiminde %20'lik bir düşüş, şu anda kullananlarda %34'lük bir düşüş bildirilmiştir (50). HRT süresi bu risk azalmalarını etkilememiştir. WHI benzer sonuçları rapor eden ilk randomize kontrollü çalışmadır (40). HERS'de HRT kullanıcıları arasında risk azalması tespit edilmemiştir (25).

3.2.4.HRT'nin Kontrendikasyonları

HRT'nin kesin kontrendikasyonları, rölatif kontrendikasyonları, ve kullanılmasında dikkatli davranılması gereken durumlar tablo 4,5,6'da gösterilmiştir (30). Tedaviye başlamadan önce detaylı bir anamnez ve sistemik fizik muayene yapılmalıdır. HRT'nin sakıncalı olduğu durumlarda tedavi önerilmemelidir. Anormal vajinal kanaması ve memede kitlesi olup araştırılması yapılmamış kadınlarda, bu sorunlar çözülmeyen tedaviye başlanmamalıdır. Kendisinde veya ailesinde derin ven trombozu hikayesi olan kadınlar HRT tedavisine başlanmadan önce pıhtılaşma faktörleri açısından araştırılmalı ve sonuçlarına göre tedavi düşünülmelidir. Anamnezinde ve fizik muayenesinde safra taşı, karaciğer hastalığı, varis, epilepsi ve hipertrigliseridemi olan olgularda oral yol dışındaki HRT rejimleri tercih edilmelidir. Migren, sistemik lupus eritematozus ve multipl sklerozu olan hastaların bazılarında HRT hastalığı şiddetlendirebilir. Bu açıdan hastalar yakından takip edilmeli ve HRT'nin hastalığa olan etkisine göre tedavi bireyselleştirilmelidir.

Tablo 4: HRT'nin Kesin Kontrendikasyonları

- Gebelik
 - Aktif derin ven trombozu
 - Aktif karaciğer hastalığı
 - Nüks endometriyum kanseri
 - Nüks meme kanseri
 - Kadınının tedaviyi istememesi
-

Tablo 5: HRT'nin Relatif Kontrendikasyonları

- Anormal vajinal kanama
 - Göğüste kitle (incelenmemiş)
 - Endometriyum kanseri
 - Meme kanseri
 - Ailede yoğun meme kanseri anamnezi
 - Geçirilmiş derin ven trombozu
 - Ailede derin ven trombozu anamnezi
-

Tablo 6: HRT Kullanımında Dikkatli Olunması Gereken Durumlar

- | | |
|--------------------------------------|---------------------|
| ●Yüzeysel tromboflebit | ●Diyabetes Mellitus |
| ●Safra kesesi taşı | ●Epilepsi |
| ●Karaciğer hastalığı hikayesi | ●Endometriyozis |
| ●Sistemik lupus eritamatozus | ●Multipl skleroz |
| ●Miyom Uteri | ●Varis |
| ●Hipertrigliseridemi | ●Migren |
| ●Yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü | |
-

3.2.5.HRT'nin Komplikasyonları

Uzun dönem tedavide en korkulan sorun komplikasyonların gelişmesidir. Bu komplikasyonların en önemlisi neoplazilerdir.

Endometriyum kanseri

Postmenopozal kadınlarda östrojen tedavisi, endometriyumda karşılanmayan östrojen stimülasyonuna yol açarak kısa dönemde endometriyal hiperplazi, uzun dönem de ise adenokarsinoma riskine neden olur. Tek başına östrojen kullanımı ve endometriyal kanser insidansını inceleyen 29 gözlemsel çalışmanın meta-analizinde endometriyal kanser insidansı için kombine rölatif risk, tek başına östrojen kullananlarda hiç kullanmayanlara kıyasla anlamlı olarak artmıştır. Artan risk, kullanım süresinin uzaması ile ilişkilidir ve bu risk tedavi kesildikten 5 yıl sonra veya daha uzun yıllar devam eder. Fakat endometriyal kanser mortalitesi anlamlı olarak artmamıştır (51).

Meme Kanseri

Bir derlemede on sekiz gözlemsel çalışmanın 14'ü ve 8 meta-analizin 7'sinde östrojen kullanımı ile meme kanseri riskinde artış olmadığı bildirilmiştir. Bununla beraber aynı derlemede 3 meta-analize göre östrojen kullanımının artmış meme kanseri riski ile ilişkili olduğu rapor edilmiş ve bu ilişkiyi değerlendiren tüm meta-analizlerde daha uzun süre kullanım ile riskin arttığı bildirilmiştir (52). WHI sonuçları, 5,2 yıl sonra östrojen+progesteron kullanan kadınlar için artmış meme kanseri riski göstermektedir. HERS'de ise meme kanserinde artış bulunmamıştır.

Tromboemboli

HRT ile tromboemboli gelişme riskinin değerlendirildiği bir derlemenin meta-analiz sonuçları (53) ile WHI (40) ve HERS (25) östrojen kullanıcıları arasında tromboembolik olaylarda (derin ven trombozu ve pulmoner emboli) riskin 2 kat arttığını rapor etmiştir. Bir başka derlemede ise tromboembolik olayların zamanını rapor eden 6 çalışmanın 5'i riskin ilk yıl boyunca sonraki yıllardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Üç çalışmada artmış östrojen dozu ile yüksek risk rapor edilmiş, 3 çalışmada ise tek başına östrojen kullanımı ile karşılaştırıldığında östrojen+progesteron kullanımında daha fazla risk olduğu gösterilmiştir (52).

İnme

Dokuz çalışmanın meta-analizinin (52) yapıldığı derlemede, HRT kullanımı ile inme insidansının arttığı fakat tüm inme mortalitesinin belirgin olarak azaldığı rapor edilmiştir. WHI'da (40) HRT ile ölümcül olmayan inme riskinde artış olduğu bildirilmişken, ölümcül inme için risk artışı olmadığı belirtilmiştir. HERS II'de (45) ise HRT kullanımı ile inme arasında artış rapor edilmemiştir.

Kolesistit

HRT ve kolesistit arasındaki en detaylı rapor, Nurses Health Study çalışmasında bildirilmiştir (54). HRT ile kolesistit riskinin kullanmayanlara göre arttığı tespit edilmiştir. Bu risk, 5 yıllık kullanım sonrasında artmış, 10 yıl ve daha uzun süre yüksek olarak kalmıştır. HERS'de 6.8 yıllık takipte HRT ile mesane ameliyatlarında artış rapor edilmiştir. Kanada da 80000 kadının değerlendirildiği bir çalışmada HRT ile safra kesesi ve diğer hastalıkların ilişkisi araştırılmıştır. Östrojen alanlarda anlamlı olarak daha fazla kolesistektomi ve primer apendektomi geçirme ihtimali olduğu öne sürülmüştür (55).

HRT uygulaması ve takipde dikkat edilecek hususlar tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: HRT Uygulamasında Takip

1.Tedaviye Başlamadan Önce (İlk Muayene)

- Hasta ile HRT konusunda detaylı konuşma
- Anamnez
- Menopoz şeklinin belirlenmesi: Cerrahi, erken, doğal
- Risk faktörlerinin belirlenmesi: mevcut ve geçirdiği hastalıklar, aile anamnezi (meme ve derin ven trombozu),
- Kardiyovasküler ve kemik açısından risk faktörleri (sigara v.b.)
- Kan basıncı ölçümü
- Sistemik muayene
- Jinekolojik muayene, Vajinal smear
- Transvajinal ultrasonografi (endometriyum ve overlerin değerlendirilmesi)
- Meme muayenesi, Mamografi

2-İkinci Muayene; tedaviye başladıktan sonra 3 ila 6 ay arasında olmalıdır.

- Uygulanan tedavinin kadın üzerindeki etkileri detaylı olarak konuşulmalıdır.
- Tedavinin menopoz şikayetlerine yönelik faydaları, yan etkileri, kanama paterni sorgulanmalıdır.
- İlk 6 aylık tedaviden sonra kanama düzensizlikleri olan olgularda endometriyum değerlendirilmelidir.
- Kan basıncı ölçülmelidir.

3-Daha sonraki takipler; 6 ayda bir kontrole çağrılmalıdır

- Jinekolojik muayene, vajinal smear, meme muayenesi, mamografi, kan basıncı ölçümü yapılmalıdır
- Anormal kanama şikayeti olan olgularda mutlaka endometriyum değerlendirilmelidir.

3.2.6.HRT Uygulama Yolları

3.2.6.1.Oral Yol

Oral yoldan alınan östrojenler, gastrointestinal kanaldan emilerek, sistemik dolaşıma geçmeden portal sistem yoluyla karaciğere ulaşır. Bu nedenle, karaciğerde yüksek konsantrasyonlara ulaşırlar. Karaciğerde de protein metabolizması üzerine etkili enzimleri aktive eder ve hepatik protein sentezini artırır. Bu artışın genellikle iyileştirici etkileri olsa da istenmeyen yada sorun doğuran yan etkileri de vardır. Oral HRT şu anda en yaygın kullanılan yoldur ve yaklaşık kadınların % 80'i oral tedaviyi tercih etmektedirler (56).

3.2.6.2.Parenteral Yol

Transdermal yol: Cilde yapıştırılan bantlar (transdermal peçler), cilde sürülen peçler (perkütan jeller) ve subdermal implantlardır. Cilde yapıştırılan bantlarda hormonları içeren peçler derinin dışında bulunduğundan transdermal olarak isimlendirilir. Buna karşılık *cilde sürülen jellerde* ise derinin kendisi rezervuar işlevi görür ve bu sistemler de perkutan jeller olarak isimlendirilmektedir. Jellerin sakıncaları; günlük kullanım ihtiyacı olması, kan hormon düzeyinin kullanıcının jeli cilde yedirmesine bağımlı olması ve ciltte irritasyon oluşturabilmeleridir. Transdermal peçler menopoz semptomlarının giderilmesinde ve HRT'nin olumlu etkilerinin oluşmasında son derece etkilidir. Cilt irritasyonu ve yapıştırıldığı yerden erken ayrılma en sık rastlanılan sakıncalarıdır. *Cilt altı dokusuna yerleştirilen implantlar*, çok yavaş bir şekilde parçalanarak cilt altı yağ dokusuna sabit miktarlarda ve uzun süreli hormon salınımına olanak sağlayan sistemlerdir. Etkinlikleri, yerleştirilen implantın büyüklüğüne bağılı olarak 6 ay ile 1,5 yıl arasında devam eder. Başlıca sakıncaları; cerrahi işlem gerektirmeleri, istenildiği zaman çıkartılmalarının zorluğu ve bazı kişilerde düzensiz kanamalara neden olmalarıdır (57).

İntramusküler Enjeksiyonlar: Östrojen veya östrojen ve progesteron esterlerini içeren preparatlar postmenopozal şikayetlerin tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. İntramusküler enjeksiyonların en büyük sakıncası, etkilerinin kısa süreli olması ve kan hormon düzeylerinin değişkenlik göstermesidir. Bundan dolayı, ateş basması gibi akut şikayetlerin giderilmesinde kullanılabilmelerine karşın, uzun süreli HRT’nde yerleri yoktur (30).

Vajinal halkalar: Steroid içeren ve vajinaya yerleştirilerek nispeten uzun süreli (ortalama 3 ay) hormon salınımına olanak sağlayan halkalar henüz gelişim aşamasındadır (30).

İntrauterin sistemler: Levonorgestrel salan rahim içi araç (RIA), uzun süreli kontrasepsiyon sağlamak amacıyla geliştirilen bir sistemdir. Bu sistemin HRT’nde progesteron kullanımı için de uygun ve avantajlı olacağına yönelik veriler mevcuttur (57).

3.2.7.HRT’nde Yeni Uygulamalar

Düşük doz östrojenler:

Son yıllarda östrojenin doza bağlı yan etkilerini azaltmak amacı ile normal tedavi dozları yarı yarıya azaltılarak HRT’leri uygulanmaya başlanmıştır. Bu şekilde kullanılan düşük doz tedavilerle, menopozda görülen vazomotor belirtiler, genitoüriner semptomlar ve psikolojik bulgular normal dozlardakine yakın ölçülerde tedavi edilebilmektedir. Kardiyovasküler sistem üzerinde normal doz östrojenlere yakın olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Ancak literatürde kemik üzerine olan etkileri ile ilgili sınırlı sayıda çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda da pozitif sonuçlar olduğu bildirilmiştir. Ancak özellikle kırık riski üzerine etkileri hakkında fikir sahibi olabilmek için uzun süreli ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle, düşük doz HRT uygulanan olan hastalarda mutlaka 2 yılda bir

kemik dansite ölçümü yapılmalı, kemik üzerine olan koruyucu etkisi incelenmeli ve gerekirse kemik üzerine etkileri olan diğer bir ilaç tedaviye eklenmelidir (58).

İntranazal östrojen tedavisi:

Son yıllarda nazal mukozadan süratle emilen 2-3 dakika içinde bolus halinde kana karışan pulsed östrojen tedavileri gündemdedir. Bu tip tedavilerde her pulse ile yeterli sayıda östrojen reseptörleri aktive olur ve bu reseptör aktivasyonu 24 saat devam ettiği için östrojen etkisi 24 saat sürmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda östrojen seviyelerinden ziyade aktive olan östrojen reseptörlerinin sayısının östrojen etkinliğinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bu tip tedavilerde verilen doz 300mg/gün dür. Karaciğerde ilk geçiş etkisi yoktur ve endometriyumu olan hastalarda tedaviye mutlaka progesteron da eklenmelidir (59).

Dienogest kullanılan HRT'leri:

Dienogest yeni geliştirilen, antiandrojen özelliği olan sentetik bir progestasyonel steroiddir. Dienogest diğer progestinlerin etki göstermediği düşük dozlarda bile hormon-bağımlı kanserler üzerinde antikanserojen bir etki gösterir. Endometriyum ve meme kanser hücrelerinin büyümelerini baskırlar (58).

3.2.8.Alternatif Yöntemler

Östrojenin kontrendike olduğu durumlarda menopozla ilgili bulguları tedavi etmek amacıyla östrojen preparatları dışında belirli bazı ilaçlar ve yöntemler kullanılmakta, bazen de bu ilaç ve yöntemler, östrojenin etkisini potansiyelize etmek için östrojen tedavisine eklenmektedir.

Tibolon

Bir 19-Nortestosteron derivativesidir. En önemli özelliği zayıf östrojenik, zayıf progesterojenik ve zayıf androjenik etkiye sahip oluşudur. Oral yoldan alındıktan sonra süratle emilerek barsak ve karaciğerde metabolize olup metabolitlerine ayrılır ve bu metabolitler her üç steroidin reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Postmenopozal replasman amacı için ortalama günlük dozu 2,5mg dır ve kesintisiz uygulanır. Bu dozda sıcak basması ve gece terlemeleri gibi vazomotor semptomların giderilmesinde etki göstermektedir. Benzer östrojenik etkiler sonucunda vajinal kuruluk ve disparoni gibi ürogenital atrofi semptomlarının ortadan kalktığı bildirilmiştir (60). En büyük avantajı düşük kanama insidansısıdır (%10-20). Menopoz sonrası hızlı kemik kaybını önlediği gösterilmiştir. Sekiz yıllık bir çalışmadan elde edilen veriler tibolonun kemik üzerindeki etkilerinin uzun süreli olarak devam ettiğini doğrulamaktadır (61). Kardiyovasküler sistem ve lipid metabolizması üzerindeki etkileri östrojene göre farklıdır. Lipoprotein (a) ve TG'yi belirgin olarak azalttığı ve LDL'yi orta derecede düşürdüğü, ancak aynı zamanda HDL'yi de azalttığı bilinmektedir (62). Tibolon, kan basıncı veya kalp hızını etkilememektedir. İnsüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus hastalarında kardiyak output, atım volümü ve ejeksiyon fraksiyonunu arttıran pozitif inotropik bir etki gösterdiği bildirilmiştir. Kardiyovasküler sistem üzerindeki diğer yararlı etkileri, kan akımı ve damar relaksasyonunun stimülasyonu ve koagülasyon parametreleri üzerinde önemli etkiler olmaksızın fibrinoliziste artırır. Tibolon, östrojenin aksine memeyi uyarmamaktadır. Memede östrojenin yol açtığı dolgunluk ve gerginlik, tibolonda görülmemektedir. Tibolon tedavisinin meme kanserinden koruyucu etki gösterebileceği ve muhtemelen meme kanserli kadınlarda da yararlı olabileceği bildirilmiştir (58).

Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri: Farklı dokularda östrojenik ve antiöstrojenik etki gösteren yeni bir grup madde olarak bilinmektedir. Bu maddeler, kemik

metabolizmasına ve serum lipitlerine östrojen benzeri etki gösterirlerken meme dokusuna ve endometriyuma östrojen antogonisti etki yapmaktadırlar (63). İdeal bir selektif östrojen reseptör modülatörünün kemik, kalp damar sistemi ve beyinde östrojenik, meme ve endometriyumda da antiöstrojenik bir etki göstermesi istenir. Ancak henüz böyle özellikleri taşıyan bir selektif östrojen reseptör modülatörü geliştirilmemiştir. Bu gün belli başlı bilinen iki tipi vardır; tamoksifen ve raloksifen. Raloksifen, lipid metabolizması ve iskelet sistemi üzerinde östrojen benzeri olumlu, meme ve endometriyum üzerinde ise östrojen karşıtı etkiler sergilemektedir. Raloxifen, bu etkilerini spesifik östrojen reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirir. Ayrıca osteoblastik faaliyeti arttırdığı, osteoklastik aktiviteyi ise inhibe ettiği bilinmektedir. Üç önemli yan etkisi vardır. Bunlar; ateş basması, bacak adalelerinde kramplar ve tromboemboli riskini artırmasıdır (64). Raloxifen, serum total kolesterol ve LDL düzeylerini düşürmesi, endometriyumda profilerasyona yol açmaması, kemik üzerine pozitif etkileri nedeniyle hiperlipidemisi olan veya meme kanseri riski taşıyan kadınlarda ilk tercih olabilir (59). Ayrıca raloksifenin nitrik oksit sentaz aktivitesini arttırmak süretiyle nitrik oksit oluşumunu uyardığı gösterilmiştir (65).

Fitoöstrojenler

Fitoöstrojenler, yiyeceklerde bulunan östradiole benzeyen doğal bileşiklerdir. Zayıf östrojenik etki göstermeleri yanında antiöstrojenik etkileri de vardır. Kalp, kemik ve vazomotor sistem üzerine olumlu etki yaparken uterus ve meme üzerine negatif etki yaparlar. Kanda aktif seks steroidlerini azaltırlar. Aratomatoz ve tirozin-spesifik protein kinazı inhibe ederek antikanserojen etki gösterirler. Etkili antioksidan ve radikal temizleyicileridir (66).

Diğerleri:

- **Kalsitonin**
- **Bifosfanat**

- **Vitamin D analogları**
- **Florid tuzları**
- **Kalsiyum**
- **Egzersiz**

3.2.9.HRT Uygulanmasında Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

HRT uygulanırken bazı uyulması gereken prensipler bulunmaktadır. Bu prensiplere uyulmadığı takdirde hastada istenmeyen bazı yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Östrojen ve progesteronun tipi ve verilmiş şekli, organizmada değişik etkiler yapmaktadır. Bu nedenle hastalara en uygun hormon preparatı seçilmeli ve ilacın verilme şekli, hastanın ihtiyacı doğrultusunda belirlenerek kişiye özgü HRT uygulanmalıdır.

TG yüksekliği olan hastalarda HRT: Oral olarak verilen östrojenler TG seviyelerini doza bağlı olarak artırırlar. Tibolon ve transdermal olarak verilen östrojen ise TG seviyelerini azaltır. Bazı araştırmacılar, kısa süreli kullanımda bu etkilerin önemli olmadığını kabul etseler de uzun süreli kullanımda bu TG artışı olumsuz etki gösterebilir (67). Östrojen tedavisine progesteron eklenmesi halinde ise TG artışlarında azalma olabilir (68).

b.Diyabetes mellitus ve HRT: Bazı tip östrojenlerin insülin rezistansını arttırmasının glukoz tolerans testini önemli ölçüde bozduğu, hiperglisemik bir duruma sebep olduğu hatta diyabetojenik bir etki yaptığı bildirilmiştir. Her ne kadar küçük dozlarda bu tip östrojenlerin böyle bir etki yapmadığı ileri sürülse de bu tip hastalıklara meyilli olanlarda bu ilaçlar kullanılmamalıdır. İnsülin rezistansını en fazla arttıran östrojenlerin başında ise konjuge östrojenler gelmektedir. Düşük dozda (0,625mg/gün) insülin rezistansını bozmadığı veya en az değişiklik oluşturduğu ileri sürüldüğü halde günde 1,25 mg dozunda insülin rezistansını arttırdığı ve glukoz toleransını bozduğu bildirilmiştir. Ancak unutulmaması gereken bir husus da östrojen tedavisine eklenen progesteronların da insülin rezistansını arttıran etkisi

olduğudur. Oral östradiollerde insülin rezistansındaki artış en az seviyededir. Transdermal östradiollerde ise bir değişiklik olmamakta ve nötr bir durum görülmektedir. Dolayısıyla diyabeti olan veya diyabete meyili olan hastalarda transdermal östrojenler tercih edilmeli ve buna uygun gestagenler seçilmelidir (14,69,70).

Obezite ve HRT: Obez hastalarda artmış insülin rezistansı, glukoz intoleransı ve artmış leptin seviyelerinden dolayı insülin rezistansını arttırmayan ve leptin seviyelerini düşüren östrojen tipi kullanmaya dikkat edilmelidir. Bu nedenle, ilk seçenek transdermal östrojenler, ikinci seçenek ise oral östrojenler olmalıdır. Eğer konjuge östrojenler düşünülüyorsa 0,625 mg östrojen kullanılmalı ve bunun yanına progesteron seçilirken MPA veya levonorgestrel değil norethisteron seçilmelidir (71,72). Diğer bir önemli husus da erken menopozda görülen kilo artışıdır. Menopoz döneminde HRT almayanlarda vücut ağırlığının arttığı, gövde ve kollarda yağ toplandığı gözlenmiştir. Bir çalışmada menopozda görülen yağ dokusundaki artışın HRT ile önlenebileceği, özellikle transdermal östrojenle önemli ölçülerde bu yağ dokusu artışının önlendiği gösterilmiştir. Transdermal tedavi ile serum leptin seviyeleri de önemli ölçüde azalmaktadır. Bu nedenle, kilolu hastalarda HRT kullanırken ilk seçenek transdermal östrojenler olmalıdır (14,71,72).

Hipertansiyonlu hastalarda HRT: HRT normotansif hastalarda kan basıncı artışına neden olmamaktadır. Ancak oral yoldan verilen konjuge östrojen gibi östrojenler, direk olarak karaciğere uğrayarak orada ilk etkilerini yapmakta ve bu etkiler sonucu olarak kan basıncı ile yakından ilgili plazma renin ve aldesteron gibi maddelerin plazma seviyeleri artmaktadır. Bu maddeler ise hassas bünyelerde kan basıncı artışına neden olabilmektedir. Transdermal yoldan verilen östrojenler ise böyle bir etki yapmamaktadır. Kan basıncı artışına neden olmadıkları için hipertansiyonlu hastalarda HRT'nde ilk seçenek transdermal östrojenler olmalıdır (73). Fakat randomize kontrollü primer koruma çalışması olan WHI

(40) ve sekonder koruma çalışması olan HERS’de (25) oral HRT kullanımı ile kan basıncında anlamlı artış olmamıştır.

Tromboembolik Hastalıklar ve HRT: Tromboembolik hastalıkların akut dömenlerinde HRT kontrendikedir. Akut dönemi atlatan hastalarda ise rahatlıkla kullanılabilir. Ancak, östrojenler karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerini farklı yönde etkilediklerinden, tromboembolik hastalarda HRT kullanırken dikkatli olunmalıdır. Karaciğer üzerine etkileri incelendiğinde sentetik östrojenlerin karaciğerdeki pıhtılaşma faktörlerini östradiole göre 4-18 kat daha fazla arttırdıkları saptanmıştır. Konjuge östrojenlerin ise pıhtılaşma faktörlerini sentetik östrojenlerden daha az fakat östradiole göre 2-3 kat daha fazla arttırdığı gösterilmiştir (74). Oral olarak kullanılan östrojenler direk olarak karaciğere uğradıklarından karaciğerde sentez edilen pıhtılaşma faktörlerinin yapımını artırarak homeostatik dengeyi önemli ölçüde etkiler. Bu etkilerinden dolayı, oral östrojenlerin tromboemboli riskini daha fazla arttırdığı bildirilmektedir. Transdermal östrojenlerde ise böyle bir etki en azdır. Bu nedenle, tromboemboli riski taşıyan hastalarda transdermal östrojenler tercih edilmelidir. Bu durum, daha önce derin ven trombozu veya tromboflebit geçiren, ailevi derin ven trombozu öyküsü ile kilo fazlalığı bulunanlar gibi tromboemboli geçirme riski yüksek olanlar için de geçerlidir. Ayrıca risk artışı kullanılan östrojen dozu ilede yakından ilgilidir. Netice olarak tromboembolik hastalıklarda veya tromboemboli geçirme riski fazla olanlarda HRT’nde ilk seçenek transdermal östrojenler olmalıdır (73).

Fibrokistik hastalığı olanlar ve HRT: Bu tip hastalığı olanlarda kombine kesintisiz HRT tercih edilmeli ve progesteron seçilirken androjenik tipte olmayan progesteron seçilmelidir. Ancak son yıllarda yeni geliştirilen anti-androjen etkili sentetik bir progestasyonel steroid olan dienogest bu konuda ilk tercih edilen ilaç olmalıdır. Mastalji ve

mastodinisi olan hastalarda da aynı mekanizmalarla kombine kesintisiz tedavi uygulanmalı, androjenik olmayan gestagenler tercih edilmelidir (73).

Ailede meme kanseri riski ve HRT: Tartışmalı bir konudur. Bazı çalışmalarda ailesinde meme kanseri olan olgularda HRT kullanımı ile meme kanseri riskinin 3-4 kat arttığı gösterilmiştir ve bu hastalara HRT önerilmemiştir (75). Bunun aksine diğer bazı çalışmalarda ise ailesinde meme kanseri olanlarda HRT'ne bağlı relatif riskin 1,02, meme kanseri olmayanlarda ise 1,10 olduğu bildirilmiş ve HRT'nin meme kanseri riskini arttırmadığı ifade edilmiştir. Günümüzde bu görüşte olanlar çoğunluktadır (76). Bu hastalarda da antikanserojenik etkisinden dolayı, temin edilebilirse dionegest tercih edilmelidir.

Safra taşı olanlar ve HRT: Oral östrojenlerin direk olarak karaciğere olan etkileri göz önüne alındığında bu ilaçların safra taşı olanlarda kullanılmaması gerekir. Oral yoldan alınan östrojenler, serum östrojen düzeylerini diğer formlara göre daha fazla yükseltir. Bu yüksek östrojen ise safra kolesterol saturasyon indeksini arttırarak taş oluşumunu arttırır. Oral östrojenlerde safra taşı görülme riski 2-2,5 kat daha fazladır. Parenteral östrojenlerde ise bu risk yoktur. Bu nedenle safra taşı olanlarda transdermal östrojenler kullanılmalıdır (77).

Antiepileptik ilaç kullananlar ve HRT: Antiepileptik ilaçlar (sodyum valproat hariç) hepatik glukuronidleşmeyi arttırarak östrojen metabolizmasını hızlandırır. Böylece oral alınan östrojenler böbreklerden hızla atılır ve kan seviyesi düşer. Transdermal östrojenlerde ise bu durum görülmez. Bu sebeple tercih edilmelidir (78).

Ağır sigara tiryakileri: Sigara, östrojenin etkinliğini önemli ölçüde azaltır. Sigara içen kadınlarda östrojen seviyelerinin düşük olduğu ve bunun sonucunda infertilite, erken menopoz ve kemiklerde kırılma riskinin arttığı gözlenmiştir. Bütün bu gözlemler, sigaranın antiöstrojenik etki yaptığını gösterir. Sigaranın anti östrojen etkisi, hepatik mekanizmaları

etkilemesinden kaynaklanır. Bu nedenle sigara tiryakilerinde oral alım yerine parenteral yoldan östrojen verilmelidir (79,80).

HRT'nin etki yapmadığı hastalıklar: Porfiri, epilepsi, orak hücreli anemi, talasemi, bronşiyal astım ve otosklerozda HRT'nin nötr olduğu bildirilmiştir (73).

3.3.KARDİYAK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

3.3.1. Sistolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Sistolik fonksiyonun tespiti, ventriküler büyüklük ve hacimdeki değişikliklere dayanır. Bu ölçümler, iki boyutlu ve M-mode ekokardiyografi yöntemleri ile yapılabilir. İki boyutlu ekokardiyografi, global ve bölgesel ventriküler fonksiyonların değerlendirilmesini sağlayan ventriküler duvarların endokardiyal kalınlaşmasının görüntülenmesine izin verir (81). Global sistolik fonksiyonun değerlendirilmesinde yaygın olarak 3 parametre kullanılır;

a.Ejeksiyon Fraksiyonu (EF)

b.Fraksiyonel Kısalma (FK)

c.Kardiyak Output

EF; Sol ventrikül (SV)'ün sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde geniş çapta kullanılan en iyi parametrelerden birisidir. Sistol sırasında atılan kan volümünün diyastolik kan volümüne oranı olarak tanımlanır (82). [EF: (diyastol sonu volüm—sistol sonu volüm) / diyastol sonu volüm]. Bu ölçümler 2 boyutlu ve M-mode ekokardiyografi ile sağlanabilir. İki boyutlu ekokardiyografi; SV ve çevresini bir çok düzlemde görüntüleyebildiğinden, hacimlerin ve EF'nun hesaplanmasında M-mode ekokardiyografiye göre belirgin olarak üstündür (83). Deneyimli bir gözlemcinin göz kararı değerlendirmesi de oldukça doğru sonuç verebilir (84). EF değerleri; kalp hızından, kontraktiliteden, ön ve ard yükten etkilenir. Şu andaki ekokardiyografi cihazlarının çoğu SV endokardiyal yüzeyi izleyerek hacim ölçme

yeteneğine sahiptir. Amerikan kalp cemiyeti ventrikül hacmi ölçmek için modifiye Simpson metodunu tavsiye eder (85).

FK; yaygın olarak kullanılan sistolik performans göstergelerinden birisidir. [FK: (diyastol sonu çap—sistolsonu çap) / diyastol sonu çap]. Hesaplanmasında genellikle M-mode yöntemi kullanılır. Fakat yansıttığı fonksiyon, SV'ün yalnızca izlenen düzlemdeki fonksiyonudur. Ayrıca kalp kasılmasının eş zamanlı olmadığı durumlarda (sol dal bloğu vb.) yada segmenter disinerji durumunda yanlış yorumlara neden olabilir (86). Normal fraksiyonel lif kısalması %18-42 arasındadır.

Kardiyak output; sistemik dolaşıma dakikada atılan kan miktarıdır. İnsan dolaşımı pulsatil olduğundan kardiyak outputu atım volümünün kalp hızıyla çarpımı verir. Atım hacmi ya EF hesaplamasında olduğu gibi iki boyutlu volümetrik ölçüm ile yada Doppler metodu ile tespit edilir (82).

3.3.2.Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Diyastolik fonksiyon bozukluğu, ventrikülün normaldeki gibi düşük dolum basıncı ile dolmaması, doluşunda bir gecikme meydana gelmesi ve bunu kompanse etmek için zamanla sol atriyum basıncının yükselmesine bağlı olarak kalp yetmezliği bulgularının ortaya çıkmasıdır. Diyastolik fonksiyonlar ilk olarak 1980'lerin başında M-mode ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Daha sonra geliştirilen Doppler tekniği ile mitral akımın değerlendirilmesi ve pulmoner ven akımlarının ölçülebilmesi, diyastolik fonksiyonun daha güvenilir olarak değerlendirilmesine imkan sağlamıştır. Son yıllarda renkli M-mode Doppler ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi gibi tekniklerle SV'ün diyastolik fonksiyonunun non invaziv olarak daha hassas ve detaylı değerlendirilmesi mümkün olmuştur (87).

Diyastolik disfonksiyonun dereceleri: Kalp hastalıklarının çoğunda, diyastolik disfonksiyonun birinci aşaması relaksasyonun bozulmasıdır. Gecikmiş relaksasyonda (evre1) SV gevşeme hızı yavaşlamış, ancak halen normale yakın kompliyans ve dolum basıncı vardır. Hastalığın daha da ilerlemesiyle SV relaksasyonu ve kompliyansı azalırken kardiyak debinin idamesini sağlayabilmek için dolum basıncı artar (evre 2; psödonormal patern). Bu dönemde hastalarda hafif-orta derecede pulmoner konjesyon semptomları görülür. Sol atriyum basıncında hafif-orta derecede artışlar ile standart Doppler mitral akım paterni normal vakalara benzer. Bundan sonraki dönem ise, SV gevşemesi ve kompliyansının çok azaldığı, dolum basıncının çok arttığı, sol atriyumun büyüdüğü, ejeksiyon fraksiyonunun ileri derecede düştüğü ve belirgin kalp yetmezliği bulgularının ortaya çıktığı evre 3 (restriktif tipde bozukluk) tür (88).

SV diyastolik fonksiyon bozukluğunun evrelerine göre pulsed wave Doppler ile elde edilen mitral ve pulmoner ven akımları, renkli M-mode ve doku Doppler parametreleri tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: Diyastolik fonksiyon bozukluğu evreleri (89)

	<u>Normal</u>	<u>Normal</u>	<u>Evre1</u>	<u>Evre2</u>	<u>Evre3</u>
	<i>(genc)</i>	<i>(yaslı)</i>	<i>(gecikmiş relaksasyon)</i>	<i>(psönormal)</i>	<i>(restriktif dolum)</i>
E/A	>1	≤1	<1	1-2	>2
EDZ(msn)	<220	<220	>220	50-200	<150
İRZ(msn)	<100	<100	>100	60-100	<60
S/D	<1	≥1	≥1	<1	<1
AR(msn)	<35	<35	<35	≥35	≥25
Vp(cm/sn)	>55	>45	<45	<45	<45
Em(cm/sn)	>10	>8	<8	<8	8

Kısaltmalar: E/A:Transmitral erken ve geç diyastolik akım oranları, EDZ: erken diyastolik akım hızı yavaşlama zamanı, İRZ: izovolumik gevşeme süresi, AR: pulmoner ven atriyal geri akımı, S/D: pulmoner venlerdeki sistolik/diyastolik akım, Vp: renkli M-mode ile ölçülen kanın ventriküle ilerleyiş hızı, Em: PWDD ile ölçülen miyokardiyal erken diyastolik hız.

3.3.3.Doku Doppler Görüntüleme

Doku Doppler ekokardiyografi, son zamanlarda kullanıma giren oldukça yeni bir ekokardiyografik tekniktir. Rutin klinik uygulamada henüz fazla kullanılmasa da sistolik ve diyastolik fonksiyonların global veya bölgesel değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir tekniktir. Bu yeni yöntem, miyokarddan yansıyan Doppler sinyallerine dayanarak kalp siklusu sırasında miyokard hareketinin kantitatif olarak değerlendirilmesi prensibine dayanmaktadır (90). Doku Doppler görüntüleme tekniği iki ayrı kategoride incelenir.

Renkli doku Doppler: İki boyutlu ve renkli M-mod doku Doppler olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Bu tekniklerde duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi renkle kodlanır. Renkli M-mod Doppler, özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymada kullanım alanı bulmuştur (91).

Pulsed wave doku Doppler (PWDD): Sample volüm miyokarda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Elde edilen veriler, sadece sample volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları, her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Sistol ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif Doppler dalgaları elde edilir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir (90). PWDD tekniği de standart Doppler metodunda olduğu gibi açı bağımlıdır. İncelemenin yapıldığı pencereye göre PWDD ile kalbin uzun eksen veya kısa eksen hareketi değerlendirilir. Parasternal yapılan incelemede sadece anteriyor septum ve posteriyor duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilir. Apikal pencereden ise 4 boşluk ve 2 boşluk görüntülemelerle SV'ün tüm duvarlarının ve mitral annulusun uzun eksen boyunca olan hareketleri

değerlendirilir. Bu değerlendirmeler, bazal ve orta segmentlerde de yapılabilir. Fakat SV apeksinin pozisyonu kardiyak siklus boyunca sabit olduğu için bu segmente ait hareket hızlarının elde edilmesi çoğu zaman mümkün olmamaktadır (92).

3.3.3.1.Doku Doppler ile sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi:

PWDD ile sistolde ardışık iki dalga elde edilir. Bunlar izovolümik kontraksiyon fazında ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalardır. İzovolümik kontraksiyon fazında düşük hızlı, çok kısa süreli, ünifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir. Ejeksiyon fazında apikal incelemede pozitif bir dalga kaydedilir (93). Bu sistolik dalga (Sm) semilüner kapakların açılmasıyla başlar ve ikinci kalp sesinden önce sonlanır. PWDD'den elde edilen normal Sm değerleri bir çok araştırmacı tarafından kontrol bireylerinde rapor edilmiştir. Genellikle 9cm/sn'den yüksek değerler normal kabul edilir. Bununla beraber Sm'ın değerlendirilmesinde hasta yaşı önemlidir. Sistolik hızlar gençlerle karşılaştırıldığında yaşlılarda daha düşüktür. Sm hızının bazal seviyede normal değerleri; lateral duvarda 10.6 ± 2.3 cm/sn ile en yüksek, anterior duvarda 9.2 ± 1.8 cm/sn ile en düşük bulunmuştur (90). Sm, SV global sistolik fonksiyonu ile iyi korelasyon gösterir. Bir çalışmada apikal 2 ve 4 dört boşluk görüntüleri ve uzun aks görüntüdeki 6 bölgeden PWDD ile ölçülen Sm değerlerinin ortalamasının SV global EF ile iyi korele olduğu gösterilmiştir (94). Diğer bir çalışmada ise parasternal ve apikal açıdan ölçülen Sm'ın, kardiyomiyopati veya hipertansif kalp hastalığı olanlarda pik pozitif dp/dt ve EF ile iyi korele olduğu gösterilmiştir (95). Valvüler kalp hastalığı ve hipertrofik kardiyomyopatide de Sm değerleri düşük çıkmıştır. Miyokardiyal segmentlerden elde edilen Sm değerleri, segmenter sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılabilir. Miyokardiyal iskemi veya infarktın kaynaklanan bölgesel fonksiyon bozukluğu PWDD ile belirlenebilir. Koroner arter hastalarında balon anjiyoplastiden sonra Sm değerlerinin yükseldiği bulunmuştur. Yine miyokardiyal iskemi veya canlılığının gösterilmesinde de PWDD'in faydalı olabileceği ifade edilmiştir (96).

3.3.3.2. Doku Doppler ile diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi:

Diyastolik fonksiyonların incelenmesi, SV relaksasyonunu, katılığını ve doluş basıncını değerlendirmek amacıyla yapılır. Bu parametreler, sadece tanı amaçlı değil prognozu tahmin etmek ve tedavinin etkilerini değerlendirmek amacıyla da yapılır. Genç ve sağlıklı bireylerde miyokardın diyastoldeki hareketi, mitral Doppler trasesinin ayna hayali gibidir (87). PWDD ile diyastolde üç dalga kaydedilir. İzovolümik relaksasyon sırasında düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga elde edilir. İzovolümik relaksasyonu takiben erken diyastolik doluşla birlikte apikal incelemede negatif erken miyokardiyal hız (Em) dalgası izlenir. Em dalgası normalde gençlerde $>10\text{cm/sn}$, erişkinlerde $>8\text{cm/sn}$ olarak ölçülür (90). Geç diyastolde ise, atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventriküle yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu negatif geç miyokardiyal hız (Am) dalgası görülür.

PWDD yöntemi ile hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, aort darlığı, hipertrofik kardiyomyopati ve miyokardiyal tutulumu gösteren çeşitli hastalıklarda meydana gelen diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilebilir. Koroner arter hastalarında sistolik fonksiyonlar ve transmitral akım paterni bozulmadan önce PWDD ile iskemik segmentlerde diyastolik fonksiyonların bozulduğu gösterilmiştir (97). SV hipertrofisinde, standart Doppler ekokardiyografik incelemelere göre PWDD ile elde edilen diyastolik fonksiyon parametrelerinin SV kitle indeksi ile daha kuvvetli korelasyon gösterdiği bulunmuştur (98). Hipertrofik kardiyomyopatide ise PWDD ile yapılan değerlendirmelerde global SV disfonksiyonunun sadece hipertrofik segmentlerden değil aynı zamanda hipertrofik olmayan segmentlerden de kaynaklandığı gösterilmiştir (99). Diyastolik fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde klinikte yaygın olarak kullanılan transmitral E dalgası ve E/A oranı; ön yük, kalp hızı ve sol atriyumdaki basınç değişikliklerinden etkilenir. PWDD'nin bu kısıtlamaları yoktur ve başlıca kullanım alanlarından biri yalancı normal ve restriktif doluş paterninin normal doluş paterninden ayrılmasıdır (96). Ayrıca restriktif kardiyomyopati ve

konstriktif perikarditin ayırıcı tanısında standart ekokardiyografi yöntemlerine üstün olduğu gösterilmiştir (100). Kalp transplant alıcılarının takibinde de PWDD yönteminden yararlanılabilir (90).

PWDD ile sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonları da değerlendirilebilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda, sağ ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu ve sağ ventrikül infarktüsüne bağlı olarak gelişen sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu, PWDD ile gösterilmiştir (101,102).

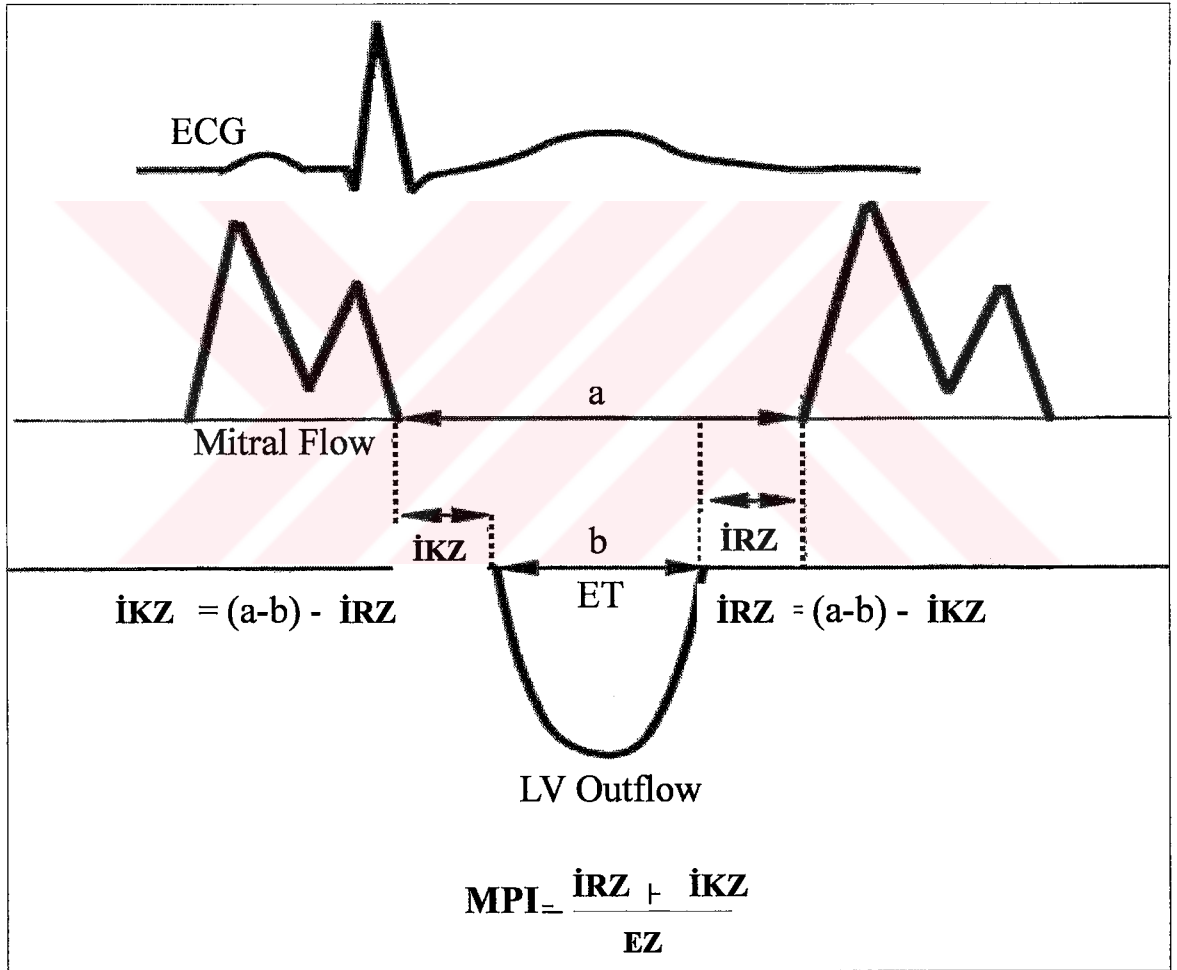
3.3.4.MİYOKARDİYAL PERFORMANS İNDEKSİ (MPI)

MPI, kombine sistolik ve diyastolik miyokard performansının ölçülmesinde son yıllarda kullanılmakta olan yeni bir Doppler indeksidir. Kardiyak fonksiyonun kantitatif değerlendirilmesinde oldukça yararlı olan global miyokardiyal performansın tahmininde ümit verici bir parametredir (103). Dilate kardiyomiyopati, amiloidozis ve antrasikline bağlı kardiyomiyopati hastalarda klinik sonuçlarla iyi korele olduğu gösterilmiştir (104,105,106). Ayrıca konjenital kalp hastalığı olan hastaların seri değerlendirilmesinde de yararlı olduğu bildirilmiştir (107). Şu anda global kardiyak fonksiyonun kolayca ölçülebilen bir parametresi yoktur. MPI kolayca hesaplanabilen invaziv olmayan bir metottur. $MPI = \frac{\text{İzovolümik kontraksiyon zamanı (İKZ)} + \text{İzovolümik relaksasyon zamanı (İRZ)}}{\text{Ejeksiyon zamanı (EZ)}}$ formülünden hesaplanır (şekil 1). Normal değerler $0,39 \pm 0,05$ dir. Zaman aralıkları standart Doppler ekokardiyografi ve PWDD (şekil 2,3) ile hesaplanabilir (103,108).

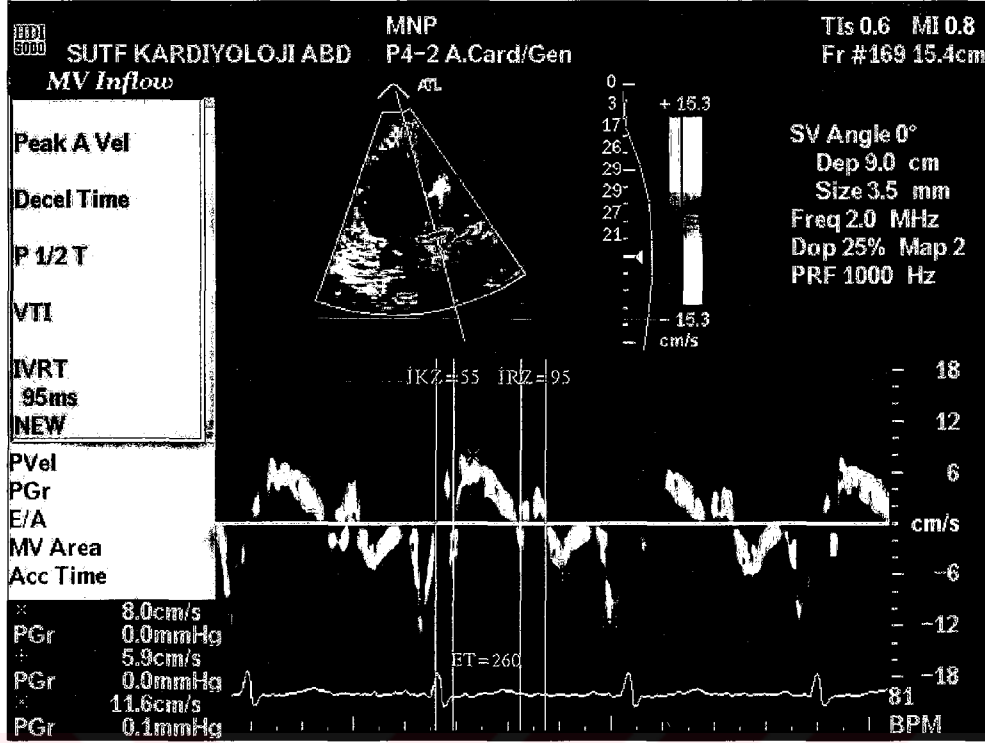
İKZ; Standart Doppler ekokardiyografide mitral A dalgası sonu ile ejeksiyon başlangıcı arasındaki mesafedir. PWDD de ise miyokardiyal Am dalgasının bitiminden miyokardiyal Sm dalgasının başlangıcına kadar olan süredir.

EZ; Standart Doppler ekokardiyografide sol ventrikülün çıkış yolundan elde edilen aort ejeksiyon akımının başlangıcı ile sonlanması arasındaki mesafedir. PWDD de ise miyokardiyal Sm dalgasının başlangıcı ve bitimi arasındaki süredir.

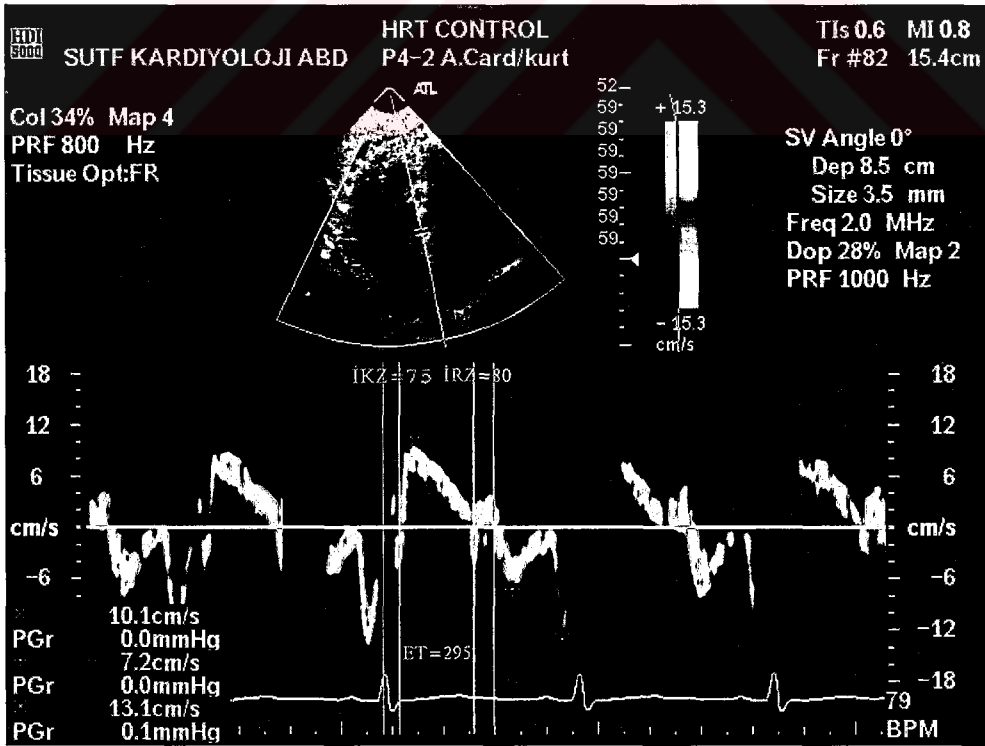
İRZ; Standart Doppler ekokardiyografide ejeksiyon süresinin sonu ile mitral doluşun başlangıcı arasındaki mesafedir. PWDD de miyokardiyal Sm dalgasının bitimi ile miyokardiyal Em dalgasının başlangıcı arasındaki süredir.



Şekil 1: Miyokard Performans İndeksinin hesaplanmasında kullanılan zaman aralıklarının nasıl elde edildiğini gösteren şema MPI $(a-b)/b$ veya $(İRZ+İKZ)/EZ$ olarak tanımlanır



Şekil 2: HRT öncesi PWDD ile zaman aralıklarının kaydı. $MPI = \frac{IKZ + IRZ}{ET}$ formülünden $55 + 95 / 260 = 0.57$



Şekil 3: HRT sonrası PWDD ile zaman aralıklarının kaydı. $MPI = \frac{IKZ + IRZ}{ET}$ formülünden $75 + 80 / 295 = 0.52$

4.MATERYAL-METOD

Çalışmaya alınan bireyler kadın doğum polikliniğine başvuran ve HRT uygulanmasına karar verilen kadınlar arasından seçildi. Çalışmaya alınan tüm kadınların rızası alındı. Bir-beş yıldır menopozda bulunan kadınlar çalışmaya dahil edildi. Postmenopozal durum FSH >30 IU/lit ve östradiol <30 pg/ml ile doğrulandı. Hipertansiyon (>140/90mmHg), diyabetes mellitus, herhangi bir kalp hastalığı, hipo-hipertroidi öyküsü olanlar, sigara içen ve aşırı kilolu olanlar ile kardiyovasküler sistemi etkileyen ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı. Kardiyoloji polikliniğine başvuran sağlıklı postmenopozal kadınlar arasından aynı özelliklere sahip olanlar kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya alınan her kadından detaylı bir öykü alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Rutin biyokimya ve hematolojik inceleme için kan alınarak tam kan ve biyokimyasal tetkikler yapıldı. Olguların 12 derivasyonlu elektrokardiyografileri çekildi. Elektrokardiyografilerinde anormal değişiklik olanlar ve kan sonuçlarında karaciğer ve böbrek yetersizliği şüphesi olanlar çalışma dışı tutuldular.

Çalışma dizaynı: Çalışmaya dahil edilen kadınlardan lipid profili, CRP ve fibrinojen düzeyleri için serum kan örnekleri alındıktan sonra kalp hızı, boy-kilo, diyastolik ve sistolik kan basıncı ölçümü yapıldı. Ekokardiyografi yapıldıktan sonra Bruce protokolu kullanarak semptom sınırlı egzersiz testi yapıldı. Egzersiz süresi ve metabolik ekivalan (METS) değeri belirlendi. HRT olarak 0,625 mg konjuge östrojen ve 2,5 mg MPA tedavisi başlandı. Değişik nedenlerden dolayı 5 hasta (2 hasta medyada yer alan haberlerden dolayı, 1 hasta takip dışı kalması, 2 hasta ilaca bağlı yan tesir nedeniyle) kayıtlardan çıkarıldı. Tüm hastalarla telefonla haberleşerek 3 ay sonra kontrollerini yapıldı. Lipid profili, CRP ve fibrinojen düzeyleri için tekrar kan alındı. Kalp hızı ve kan basınçları kaydedilip ekokardiyografi ve egzersiz testi tekrarlanarak HRT 'nin bu parametrelere etkisi değerlendirildi.

Ekokardiyografik Metodlar: Tüm ekokardiyografik incelemeler iki boyutlu, M-mode, PWDD donanımı olan ATL-5000 ekokardiyografi cihazı (Advanced Technology

Laboratoires Bothel, Wash) ile 2-4 MHz fazlı transduser kullanılarak gerçekleştirildi. Ekokardiyografik incelemeler eş zamanlı elektrokardiyografi kaydı alınarak sol lateral dekubitus pozisyonunda yapıldı. Standart kısa-uzun aks ve apikal görüntüler sağlanarak sistol sonu ve diyastol sonu çaplar ölçüldü. Global sistolik fonksiyonun göstergesi olarak EF hesaplandı. Transmitral akım örnekleri, pulsed wave Doppler ile apikal dört boşluk görüntülerde sample volümü kan akımına paralel olacak şekilde mitral kapak uçları hizasına yerleştirilerek elde edildi. Erken zirve diyastolik akım hızı (E), geç zirve diyastolik akım hızı(A) ölçüldü ve E/A oranı hesaplandı.

Doku Doppler yöntemi ile apikal iki ve dört boşluk görüntüler yoluyla miyokardın beş segmentinden ölçümler yapıldı. PWDD yöntemiyle sample volümü septal, lateral, anterior ve inferior mitral annulusa, sağ ventrikül serbes duvarı bölgesinde triküspit annulusa yerleştirilerek miyokardiyal hızlar kaydedildi. Artefaktları elemine etmek için, hastalar nefesini tutarken ölçümler alındı. Her segmentin ayrı ayrı Sm, Em, Am hızları ölçüldü ve her segment için ayrı ayrı Em/Am oranları hesaplandı. SV'ün dört farklı bölgesinden ölçülen Sm, Em, Am hızlarının ve Em/Am oranının toplamının dörde bölünmesiyle SV'ün ortalama miyokardiyal hızları hesaplandı. Ayrıca her segmentte Sm'nin başlangıcı ve bitimi arasındaki mesafe EZ olarak, Sm'nin sonu ile Em'nin başlangıcı arasındaki mesafe İRZ olarak ve Am'nin sonu ile Sm'nin başlangıcı arasındaki mesafe İKZ olarak ölçüldü. MPI, $(\text{İRZ} + \text{İKZ} / \text{EZ})$ formülü ile her segment için ayrı ayrı hesaplandı. SV'ün dört segmenti için hesaplanan MPI'lerin toplamının dörde bölünmesiyle SV'ün ortalama MPI'si bulundu. Her bir ölçüm, üç ardışık kalp siklusunun ortalaması alınarak elde edildi.

Egzersiz Testi: Olguların tamamına Marguette Electronics Inc. Case Treadmill 50Hz cihazında Bruce protokolü ile egzersiz testi yapıldı. Test başlangıcında, test sırasında her 3 dakikada bir dinlenme döneminin 2. dakikasında birer kez 12 derivasyonlu

elektrokardiyografi kaydı alındı. Başlangıç elektrokardiyografisine oranla 2mm ve daha fazla ST segment çökmesi, 1 mm ve üzerinde ST yükselmesi, sistolik kan basıncında %10'dan fazla azalma, kalp hızında artış olmaması veya bradikardi oluşması, kan basıncının 250/130 mmHg'nın üzerine çıkması, klas 3-4 angina oluşması, ciddi aritmi gelişmesi, belirlenen hedef kalp hızına ulaşılması ve teste devam edemeyecek kadar yorulma testi sonlandırma kriterleri olarak kabul edildi.

İstatistik: İstatistiki analiz için SPSS istatistik programı kullanıldı. Veriler ortalama \pm SD olarak ifade edildi. Ölçülen tüm parametreler için, bağımsız sample t-testi kullanılarak gruplar arası farklılıkların istatistiki analizi yapıldı. HRT öncesi ve sonrası elde edilen değişkenler paired t testi kullanılarak karşılaştırıldı. $P < 0.05$ olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu düşünüldü.

5.BULGULAR

Daha önce ifade edilen kriterlere uyan 67 kadından 35'i HRT uygulanmak, 32'side kontrol grup olmak üzere iki grup oluşturuldu. İki grup arasında yaş, vücut kitle indeksi, diyastolik ve sistolik kan basıncı, kalp hızı menopoz süresi ve kan östradiol düzeyi açısından istatistiki olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 9). HRT alan grupta 3 aylık takip sonucunda total kolesterol (219±38 mg/dl'ye karşın 194±33 mg/dl, P<0.001), LDL kolesterol (140±37 mg/dl'ye karşın 119±33 mg/dl, p<0.001), fibrinojen (383±108 mg/dl'ye karşın 338±96 mg/dl, p<0.05) düzeyleri anlamlı olarak azalmış, CRP değerleri (4.6±2.6 mg/dl'ye karşın 6.1 ±3.9 mg/dl, p=0.05) anlamlı olarak artmış bulundu. TG ve HDL düzeylerinde daha önceki çalışmaların aksine istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 10). Kontrol grubunda ise total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, TG, CRP ve fibrinojen düzeylerinin değerlerinde istatistiki olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi (Tablo10).

Tablo 9: Grupların klinik özellikleri

	HRT grubu n=35)	Kontrol grubu (n=32)
Yaş (yıl)	48.7±3,8	49.8±2.4
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27.8±3.9	29.2±3.9
Sistolik KB (mmHg)	130.7±10.5	132.9±11.5
Diyastolik KB (mmHg)	78.2±8.1	80.2±7.6
Kalp hızı (atım/dk)	79±12	79±11
Menopoz süresi (ay)	32±21	34±21
Östradiol düzeyi (pg/ml)	24±3	23±4

Tablo 10: HRT ve kontrol grubunda bazal ve 3. ay kan değerleri

	HRT grubu (n=35)			Kontrol grubu (n=32)		
	Bazal	3.ay	p	Bazal	3.ay	p
Total Kolesterol(mg/dL)	219±38	194±33	< 0.001	238±47	236±43	AD
LDL-Kolesterol (mg/dL)	140±37	119±33	< 0.001	152±35	48±37	AD
HDL-Kolesterol (mg/dL)	48.5±22.5	47.2±21.0	AD	47±13	49±11	AD
Trigliserid (mg/dL)	163±88	155±118	AD	179±80	80±79	AD
CRP (mg/dL)	4.6±2.6	6.1±3.9	= 0.05	5.9±4.2	6.2 ±3.8	AD
Fibrinojen (mg/dL)	383±108	338±96	< 0.05	384±88	398±96	AD

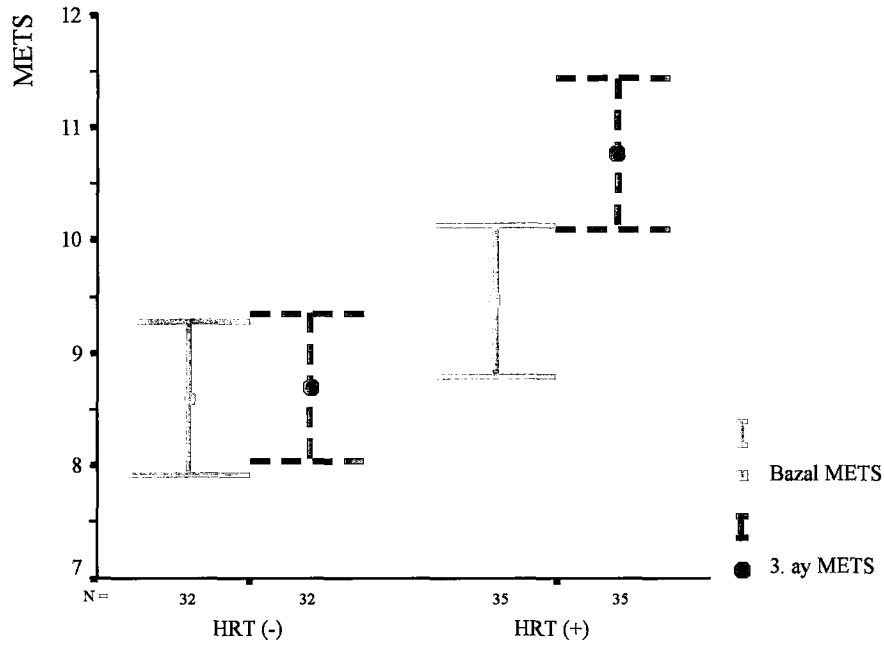
AD=Anlamlı Değil

Egzersiz süresi ve METS değerleri HRT grubunda 3 ay sonunda belirgin artış gösterdi (sırasıyla, 8.1±2.0 dk'ya karşın 9.5±1.9 dk, p<0.001; 9.5 ±1.9'a karşın 10.8±1.9 METS p<0.001). Kontrol grubunda ise egzersiz ve METS değerlerinde değişiklik olmadı. (Tablo 11, Şekil 4)

Tablo 11: HRT ve kontrol grubunda bazal ve 3. ay egzersiz ve METS değerleri

	HRT grubu (n=35)		Kontrol grubu (n=32)	
	Bazal	3.ay	Bazal	3.ay
Egzersiz süresi(dk)	8.1±2.0	9,5±1.9≠	7.3±1.7	7.5±1.7
METS	9.5±1.9	10.8±1.9≠	8.6±1.9	8.7±1.8

≠ p<0.001



TEDAVİ GRUBU

Şekil 4: HRT öncesi, 3 ay sonrası ile kontrol grubunda METS değerlerinin ortalama \pm SE değerleri. (Tedavi grubunda bazal 9.5 ± 1.9 'a 3.ayda 10.8 ± 1.9 METS, kontrol grubunda 8.6 ± 1.9 'a 8.7 ± 1.8 .METS)

HRT ve kontrol grubunda bazal ve 3. ay M-mode ekokardiyografik özellikleri karşılaştırıldığında; SV diyastol sonu çapı, SV sistol sonu çapı, ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma, SV kitle indeksi, sol atriyum çapında farklılık bulunmadı (tablo 12).

Tablo 12: HRT ve kontrol grubunda bazal ve 3. ay iki boyutlu ve M-mode ekokardiyografik değerler

	HTR grubu (n=35)		Kontrol grubu (n=32)	
	Bazal	3.ay	Bazal	3.ay
Diyastol sonu çap (cm)	4.57±0.33	4.54±0.39	4.55±0,36	4.57 ±0.33
Sistol sonu çap (cm)	2.67±0.31	2.74±0.31	2.72±0.28	2.78±0.25
Sol atriyum çapı (cm)	3.26±0.38	3.22±0.37	3.33±0.38	3.35±0.35
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	72.2±4.9	70.2±4.4	70.6±4.4	69.5±3.8
Fraksiyonel kısalma (%)	41.2±4.3	39.7±4.0	40.1±3.8	39.1±3.4
SV kitle (gr)	135.4±23.5	126.9±24.0	136.5±30.8	124.9±24.7

Üç ay sonunda HRT ve kontrol grubunda mitral akım pulsed wave Doppler ve PWDD kullanılarak sistolik ve diyastolik fonksiyonlar değerlendirildi. HRT grubunda mitral akım parametrelerinden E dalga akım hızı, A dalga akım hızı değişmedi; E/A oranı artmasına rağmen istatistik olarak anlamlı değildi. Kontrol grubunda da bu parametrelerde değişiklik bulunmadı.

Doku Doppler parametrelerinden SV segmenter Sm, ortalama Sm ve triküspit Sm düzeylerinde her iki grupta da 3 ay sonra istatistik olarak anlamlı değişiklik bulunmadı. HRT grubunda ortalama SV Em artarken Am azaldı. Em/Am oranı ise arttı. Fakat bu değişiklikler istatistik anlamlılığa ulaşmadı. Aynı ayrı SV ve sağ ventrikül segmentlerindeki Em/Am oranı genel olarak bir düzelleme eğilimi göstermekle birlikte, bu değişiklikler istatistik olarak anlamlı bulunmadı. Kontrol grubunda ise önemli bir değişiklik saptanmadı. (Tablo 13).

SV'ün bölgesel (anteriyor, inferiyor, lateral, septum) ve ortalama MPI değerleri HRT alan grupta 3 ay sonra istatistik açıdan anlamlı olmayan azalma gösterirken, kontrol grubunda değişmedi. Triküspit MPI değerlerinde de HRT alan grupta anlamlı olmayan azalma varken, kontrol grubunda yine değişiklik görülmedi. (Tablo 14, Şekil 5).

Tablo 13: HRT ve kontrol grubunda bazal ve 3. ay mitral akım pulsed wave (PW) Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi değerleri

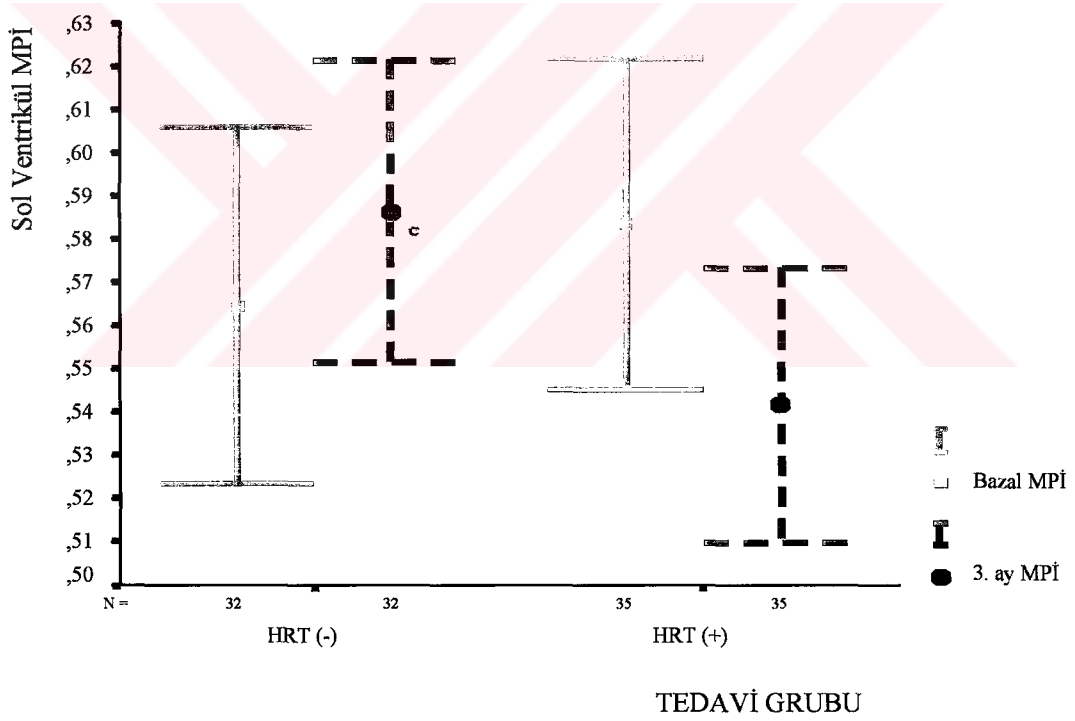
	HRT grubu (n=35)		Kontrol grubu (n=32)	
	Bazal	3.ay	Bazal	3.ay
<u>Mitral akımPW Doppler</u>				
Edalga akım hızı(cm/sn)	0.63±0.15	0.67±0.19	0.66±0.14	0.70±0.14
Adalga akım hızı(cm/sn)	0.70±0.16	0.67±0.13	0.72±0.15	0.74±0.15
E/A oranı	0.94±0.22	1.00±0.26#	0.95±0.29	0.97±0.24
<u>Doku Doppler</u>				
Ortalama SV Em(cm/sn)	10.06±1.84	10.97±4.95	9.43±1.77	9.50±1.69
Ortalama SV Am (cm/sn)	11.76±1.82	11.39±1.55	11.92±1.90	11.53±1.57
Ortalama SV Em/Am	0.88±0.24	0.97±0.41£	0.81±0.20	0.83±0.19
Anteriyor Em/Am	0.96±0.35	1.01±0.30	0.85±0.28	0.88±0.26
İnferiyor Em/Am	0.80±0.24	0.80±0.20	0.77±0.25	0.81±0.20
Lateral Em/Am	0.98±0.29	1.27±0.48 #	0.89 ±0.27	0.94±0.30
Septum Em/Am	0.78±0.22	0.80±0.23	0.79±0.22	0.78 ±0.19
Triküspit Em/Am	0.76±0.25	0.81±0.21	0.79±0.18	0.79±0.26
Ortalama SV Sm (cm/sn)	9.15±1.37	9.12±1.36	8.93±1.24	8.59±1.03
Anteriyor Sm (cm/sn)	9.87±2.56	9.37±1.86	9.22±1.82	8.34±1.98
İnferiyor Sm (cm/sn)	9.01±1.25	8.88±1.26	8.84±1.37	8.94±1.48
Lateral Sm (cm/sn)	9.48±1.52	9.83±2,21	9.02±1.66	9.01±1.89
Septum Sm (cm/sn)	8.2±1.39	8.38±1.42	8.68±1.81	8.04±1.34
Triküspit Sm (cm/sn)	14.9±2.78	14.8±3.01	15.25±2.49	15.05±2.68

p=0.09, £ p<0.09

Tablo 14: HRT ve kontrol grubunda bazal ve 3. ay MPI değerleri

	HRT grubu (n=35)			Kontrol grubu (n=32)		
	Bazal	3.ay	p	Bazal	3.ay	p
SV ortalama MPI	0.58±0.10	0.54±0.09	=0.07	0.57±0.12	0.59±0.09	AD
Triküspit MPI	0.54±0.18	0.50±0.11	AD	0.51±0.14	0.51±0.15	AD
Anteriyor MPI	0.58±0.14	0.53±0.11	=0.08	0.58±0.16	0.57±0.10	AD
İnferiyor MPI	0.57±0.10	0.55±0.11	AD	0.55±0.12	0.57±0.11	AD
Lateral MPI	0.57±0.16	0.52±0.09	AD	0.55±0.15	0.57±0.12	AD
Septum MPI	0.60±0.10	0.57±0.12	AD	0.56±0.12	0.62±0.12	AD

AD: Anlamlı Değil



Şekil 5: HRT öncesi, 3 ay sonrası ile kontrol grubunda miyokard performans indeksi (MPI) değerlerinin ortalama ± SE değerleri. (HRT alanlarda bazal 0.58±0.10'a 3.ay 0.54±0.09, kontrol grubunda 0.57±0.12'a 0.59±0.09).

6.TARTIŞMA ve SONUÇ

Son yıllarda kadınlarda en önemli ölüm sebebinin KAH olduğunun anlaşılması nedeniyle menopozda HRT'nin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini değerlendiren çalışmalarda, tedavinin direk kardiyak etkileri nisbeten görmezden gelinerek HRT-aterosklerotik hastalık ilişkisi üzerinde durulmuştur (109). Spesifik olarak menopozun ventrikül fonksiyonları üzerine etkisini inceleyen çok az çalışma vardır. Bu çalışmalarda incelenen pre ve postmenopozal hastalar arasında anlamlı yaş farkı olması ve sayının az olması, yorumları güçleştirmiştir (110,111). Pines ve arkadaşları bir çalışmada yaş ortalamaları 52 olan 80 premenopozal kadın ile yaş ortalaması 58 olan 60 postmenopozal kadını karşılaştırmış; kan basıncı farklı bulunmaz iken premenopozal kadınlar da basınç volüm oranı, EF ve ejeksiyon hızı daha yüksek bulunmuştur (112). Bu çalışmada menopozun azalmış kontraktilite ile birlikte olduğu sonucuna varılmıştır. Benzer bir çalışmada premenopozal kadınlar ile karşılaştırıldığında postmenopozal kadınlarda EF ve zirve akım hızının azaldığı gösterilmiştir (113). Elli beş postmenopozal kadını üç grupta inceleyen bir başka çalışmada aortik akım hızının ve aortik akım hızlanmasının azaldığı gösterilmiştir (110).

Sol ventrikül hipertrofisi kardiyovasküler nedenli ölümlerde bağımsız bir risk faktörüdür (114). Otuz dokuz hastayı ihtiva eden bir çalışma sonucunda anlamlı olarak daha yaşlı olmalarına rağmen postmenopozal kadınlarda premenopozal olanlara göre sol ventrikül (SV) duvar kalınlığının artmış olduğu tespit edilmiştir (111). Karpanov ise menopoza giren 18 kadını üç yıl takip etmiş ve SV çaplarının arttığını, duvar kalınlığının ise azaldığını bulmuştur. Benzer yaştaki premenopozal kadın ve erkeklerden oluşan kontrol grubunda da aynı şekilde değişiklikler görülmüştür (115). Bu çalışmada menopozun SV üzerindeki etkileri için gruplar arasında fark bulunmamıştır. Bu bulgu, fizyolojik değişimlerin sadece menopoza atfedilmesinden önce daha geniş ve iyi kontrollü çalışmalara olan ihtiyacı

vurgulamaktadır. HRT'nin sol ventrikül duvar kitle indeksi üzerine etkisi hususunda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Üç ay ve bir buçuk yıl süreli HRT'nin etkisinin değerlendirildiği iki çalışmada sol ventrikül duvar kitle indeksi üzerine HRT'nin belirgin bir etki göstermediği saptanmıştır (116,117). Buna karşılık 574 postmenopozal kadını kapsayan bir çalışmada HRT alan kadınlarda, kontrol grubu ve sadece östrojen alanlara göre SV hipertrofisi oranının daha düşük olduğu bulunmuştur (118). Yine 39 postmenopozal kadında yapılan küçük bir vaka kontrol çalışmasında, uzun süre HRT'nin daha düşük SV kitle indeksi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (119).

SV fonksiyonları üzerine HRT'nin etkisi ile ilgili veriler çelişkilidir. On iki haftanın üzerinde östrojen kullanımının kardiyak etkilerini inceleyen bir çalışmada sadece diyastol sonu volüm üzerine önemsiz etkiler bulunurken, EF ve akım hızları üzerine etki bulunamamıştır (118). Sağlıklı 6 postmenopozal kadında 3 aylık transdermal östradiol tedavisinin SV fonksiyonları üzerine etkisinin doku Doppler yöntemi ile değerlendirildiği bir çalışmada sistolik ve diyastolik fonksiyonların göstergeleri olan Sm, Em ve Am ile Em/Am oranlarında ve izovolümetrik relaksasyon zamanında belirgin bir değişiklik saptanmamıştır (120). Buna karşın başka bir çalışmada oral östrojen verilen hipertansiyonlu ve SV diyastolik fonksiyon bozukluğu olan postmenopozal kadınlarda, normatansif ve SV diyastolik fonksiyon bozukluğu olmayan kadınlara göre izovolümetrik relaksasyon zamanında anlamlı düzelme ve mitral E/A oranında düzelme eğilimi saptanmıştır (121). Kombine HRT'nin 10 hafta kullanıldığı kısa dönem çalışmalardan bir tanesinde aortik zirve hız ve atım volümünde anlamlı artış bulunmuş (122), randomize olmayan benzer bir çalışmada da ejeksiyon göstergelerinde anlamlı artış gösterilmiştir (113). Bu bulgular artmış inotropizm ve azalmış vazodilatasyona bağlanmıştır. Uzun dönem kombine HRT'nin değerlendirildiği çalışmalar sınırlı sayıdadır. Altı aylık östrojen ve progesteron tedavisinin etkilerinin 28 sağlıklı postmenopozal kadın üzerinde değerlendirildiği bir çalışmada, SV sistol sonu ve diyastol

sonu hacimlerde azalma, EF'nunda artış ve diyastolik fonksiyon parametrelerinde anlamlı düzelme (E/A oranında artış ve deselerasyon zamanında azalmayı içeren) rapor edilmiştir (123). Bir diğer çalışmada 30'u östrojen+progesteron, 16'sı östrojen kullanan 46 sağlıklı postmenopozal kadın 6 ay takip edilmiştir. Her iki grupta da SV boyutları ve biri hariç sistolik fonksiyon parametrelerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiş, östrojen+progesteron alanlarda sadece sistol sonu hacimde azalma görülmüştür. Fakat her iki grupta diyastolik fonksiyonda düzelmeyi gösteren mitral A dalgasında ve İRZ'nında azalma, mitral E/A oranında artış tespit edilmiştir. Düzelmeyi çalışma öncesi diyastolik fonksiyon bozukluğu olanlarda daha belirgin olduğu tespit edilmiştir (124). Sonuç olarak, HRT'nin SV fonksiyonları üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalar sınırlı ve yetersizdir. Ayrıca HRT'nin pozitif etkilerinin görüldüğü çalışmaların nispeten az vakadan oluşması, randomize ve kontrollü olmaması yüzünden bu konuda net bir fikir oluşmamıştır.

Kardiyak fonksiyonlar üzerine menopozun ve HRT nin değerlendirildiği daha önceki çalışmalarda kontrol grubunun olmadığı; olanlarda da anlamlı demografik özellik ve yaş farkı bulunduğunu göz önüne alarak, çalışmamızda kontrol grubu ve HRT grubunun aynı yaş ve demografik özelliklere sahip olmasını sağladık. Biz bu çalışmada yeni bir Doppler ekokardiyografi parametresi olan MPI üzerine HRT'nin etkisini değerlendirdik. MPI, miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını kombine olarak yansıtan, kolay ölçülen, tekrarlanabilen noninvazif bir parametredir. SV sistolik fonksiyon bozukluğu, preejeksiyonda uzama, ejeksiyon zamanında kısalma ve EF'nda düşme ile sonuçlanır. SV diyastolik fonksiyon bozukluğu ise erken olduğu kadar geç SV dolumu ve SV'ün relaksasyon fazının uzaması ile kendini gösterir. MPI hesaplamasında kullanılan zaman aralıkları standart Doppler ve doku Doppler yöntemiyle ölçülebilir. Standart Dopplerden hesaplanan MPI'nin farklı kardiyak hastalıklarda morbitide ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (104,105,106,125,126). MPI'nin SV geometrik değişikliklerinden

etkilenmemesi, kan basıncından ve kalp hızından bağımsız olması önemli avantajlarından (108). Oysa sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde sık kullanılan bir parametre olan EF, SV geometrik şekillerine bağlıdır ve anormal şekilli SV bulunan vakalarda yanlış sonuç verebilir. Yine diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesinde sık kullanılan mitral akım hızları (E,A) ve hız oranları (E/A) ön yükten ve kalp hızından etkilenir. MPI üzerine önyük değişikliklerinin etkisi henüz detaylı olarak araştırılmamıştır. Sadece bir çalışmada standart Doppler ile hesaplanan MPI'nin normal bireylerde önyük değişikliklerinden etkilendiği fakat daha önce MI geçiren hastaların önyük değişikliklerinden daha az etkilendiği gösterilmiştir (127). Standart Doppler ile elde edilen MPI'nin önemli bir dezavantajı zaman aralıklarının aynı kalp siklusunda ölçülememesidir. Bu nedenle hastada eğer kalp hızı değişkenliği varsa sonuçlar daha az güvenilir olmaktadır. Buna karşılık doku Doppler yöntemiyle sistolik ve diyastolik zaman aralıkları aynı sıklısta elde edilebilir (128).

Doku Doppler görüntüleme tekniği, son zamanlarda kullanıma giren yeni bir ekokardiyografik tekniktir. Global veya bölgesel SV sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve farklı klinik durumların sebep olduğu anormal SV relaksasyon durumlarının tanımlanmasında standart ekokardiyografik yöntemlere göre daha kantitatif olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda doku Doppler Sm'in EF ile iyi korele olduğu rapor edilmiştir (90). EF normal olsa dahi SV sistolik fonksiyonlarındaki çok erken bozukluklar doku Doppler yöntemiyle değerlendirilmesiyle tespit edilebilir. SV diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde doku Doppler yöntemi, diğer standart Doppler yöntemlerine göre ön yük, kalp ritmi ve sol atriyum basıncı değişikliklerinden etkilenmediği için daha üstündür (90,96). Biz bu nedenlerle menopoz döneminde kalp üzerine etkileri tartışmalı olan HRT'nin sistolik ve diyastolik fonksiyonlara etkisini ilk kez doku Doppler yöntemiyle hesapladığımız MPI ile değerlendirdik.

Sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları ile EF her iki grupta benzer bulundu. PWDD ile sistolik ve diyastolik hızlar da her iki grupta değişmedi. Üç aylık tedavi sonunda HRT grubunda istatistiki olarak anlamlı olmamakla beraber, SV ortalama MPI değeri azaldığını tespit ettik. SV fonksiyonlarında düzelmeyi gösteren bu azalma eğilimi, anterior ve lateral bölgelerde daha belirgin iken septum ve inferiyor segmentlerde daha azdı. Buna ek olarak diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametre olan mitral zirve hızlı doluş hızının geç doluş hızına oranı, HRT grubunda 3 ay sonunda artma eğiliminde bulundu. Kontrol grubunda ise SV ortalama MPI'nde değişiklik gözlenmedi. Bu çalışmada kullanılan aynı HRT rejiminin 6 ay süreyle kullanıldığı iki çalışmada özellikle SV diyastolik fonksiyonlarda belirgin düzelmeye gösterilmiştir. Biz ise aynı HRT rejiminin 3 ay süreyle uygulanmasını değerlendirdik. Bu nedenle MPI değerlerinde tespit ettiğimiz artma eğiliminin uzun dönemde istatistiki olarak anlamlılığa ulaşp-ulaşmayacağını ortaya çıkarmak için uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Pek çok çalışma, özellikle aterosklerotik hastalık varlığında HRT'ye cevap olarak koroner arter çaplarında iyileşmeyi ortaya çıkarmıştır. Bununla bağlantılı olarak koroner arter hastalığı bulunan kadınlarda yapılan çalışmalarda egzersiz elektrokardiyografide HRT'nin yararları bildirilmişse de bu yararlı etkilerin normal menopozdaki kadınlarda meydana gelip gelmediği yeterince araştırılmamıştır (129,130). Bir çalışmada 31 sağlıklı postmenopozal kadında 12 haftalık östrojen uygulanması, kardiyovasküler cevabın düzeltilmesinde ve egzersiz toleransının artmasında başarısız bulunmuştur (131). Buna karşılık konjuge östrojen tedavisinin uygulandığı menopoz dönemindeki 16 normal kadını ihtiva eden başka bir çalışmada egzersiz değişiklikleri detaylı olarak araştırılmıştır. Bir aylık tedavinin değerlendirildiği bu çalışmada HRT ile belirgin bir hemodinamik değişiklik bulunmazken egzersiz süresinde artış tespit edilmekle birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (132). Son bir çalışmada (133) KAH bilinen 18 kadına efor testi

yapılıp sadece östrojen verilmiş ve efor testi pozitif olan 2 hastanın bir aylık tedaviden sonra efor testleri negatif olmuştur. Çalışmanın devamında hastalar 2 gruba randomize edilerek bir gruba sürekli 0,625 mg konjuge östrojen+2,5 mg MPA, bir gruba 0,625 mg konjuge östrojen ve 10-14. günler arasında 10 mg MPA siklik olarak verilmiştir. Sürekli 0,625mg konjuge östrojen+2,5 mg MPA uygulaması egzersizin ortaya çıkardığı miyokardiyal iskemiye azaltmış, 1 mm ST çökmesi için geçen süreyi ve egzersiz süresini arttırmıştır. MPA'ın siklik olarak daha yüksek dozda verildiği diğer grupta ise değişiklik olmamıştır. Biz de bu çalışmayla uyumlu olarak 3 aylık HRT tedavisi ile (sürekli 0,625mg konjuge östrojen+2,5 mg MPA) kan basıncı ve kalp hızında değişiklik bulamazken egzersiz süresinde ve METS değerlerinde benzer belirgin artış tespit ettik. Kardiyovasküler performansda düzelme eğilimiyle paralel olduğu düşünülen egzersiz kapasitesindeki bu iyileşmenin, östrojenin kalsiyum kanal blokleri benzeri, adrenerjik inhibitör ve prostasiklin biyosentezini uyarma gibi gösterilmiş etkilerine bağlı olabileceğini düşündük (134,135).

Gözleme dayalı olan çalışmalarda menopoz sonrası dönemde kullanılan östrojen veya östrojen+progesteron kombine tedavisinin KAH riskini %50 oranında azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmaların sonuçları, kapsamlı randomize çalışmalar ile desteklenmediği gibi, aksine zararlı etkilerinin olabileceği yönünde bulgular da elde edilmiştir. Son yıllarda sonuçları yayınlanan geniş kapsamlı randomize primer ve sekonder koruma çalışmalarında HRT'nin KAH riskini azaltmadığı bildirilmiş ve KAH'ndan koruma amacıyla HRT verilmemesi sonucuna varılmıştır. Bu konuda gelecekteki değişik doz ve preparat içeren HRT rejimleriyle yapılacak çalışmalar bizlere yol gösterecektir. Kadınlarda en önemli ölüm nedeninin KAH olmasına rağmen, hekimler ve kadınların KAH'nı erkeklerin hastalığı gibi algulamaları, kadınlarda KAH'nın erkeklere göre daha sık atipik semptom ve bulgularla ortaya çıkması hızlı ve etkili tedaviyi engellemektedir. Bu da kadınlarda KAH'nın daha ağır seyretmesine yol açmaktadır. Bu nedenle, hekimler ve kadınlara eğitim ve danışmanlık

hizmeti verilerek erken ve kapsamlı risk düzenlenmesi ile pozitif hayat tarzı değişiklikleri yapılarak KAH'nın önlenmesine çalışılması mantıklı bir yaklaşımdır. Bununla birlikte sıcak basması ve ürogenital atrofi gibi menopoza semptomlarının kısa dönem tedavisi için veya uzun dönem tedavide osteoporozun önlenmesi gibi diğer sebeplerden kullanımının endike olduğu durumlarda kardiyak performans üzerine HRT'nin yararlı etkileri, en azından postmenopozal semptomların iyileşmesine katkıda bulunabileceği düşünülebilir.

SONUÇ: Biz çalışmamızda menopoza döneminde uygulanan HRT'nin akut dönemde SV fonksiyonlarında anlamlı olarak düzelmeye yol açmadığını tespit ettik. Fakat üç aylık HRT ile egzersiz performansında artış ve buna ilaveten istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kardiyak performansta düzelmeye eğilimi gözlemledik. Bu nedenle, olumlu etkilerin uzun dönemde devam edip-etmeyeceği ve istatistiksel olarak anlamlı olup-olmayacağını ortaya çıkarmak için HRT'nin kardiyak fonksiyonlar üzerindeki uzun süreli etkisinin değerlendirildiği daha fazla sayıda vakayı kapsayan randomize çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7.ÖZET

Hormon Replasman Tedavisinin Kardiyovasküler Performans Üzerine Etkisi

AMAC: Menopoz, kadın yaşamının yaklaşık üçte birini ilgilendiren fizyolojik bir süreçtir. Menopozda over yetersizliğine bağlı hormon eksikliği nedeniyle bir çok organ ve sistemde değişiklikler meydana gelir. Bu değişikliklerden en çok etkilenen sistemlerden bir tanesi de kardiyovasküler sistemdir.Son yıllarda yapılan çalışmalarda HRT'nin kardiyovasküler hastalıklardan korunmada yeri olmadığı anlaşılmıştır. Fakat kardiyak fonksiyonlar üzerinde HRT'nin etkisi yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışma sağlıklı postmenopozal kadınlarda HRT'nin kardiyak fonksiyonlar üzerinde kısa dönem etkilerinin araştırılması amacıyla planlandı.

MATERYAL - METOD: Çalışmaya HRT uygulanacak 37 ve kontrol grup için de aynı özelliklere sahip 32 sağlıklı postmenopozal kadın alındı. Tüm bireylere treadmill egzersiz testi ve standart ekokardiyografi yapıldı. Ardından doku Doppler pulsed wave yöntemi uygulanarak miyokardiyal hızlar ile sistolik ve diastolik zaman intervalleri ölçülerek miyokard performans indeksi hesaplandı.Üç ay sonra aynı işlemler tekrarlanarak bazal ve üç ay sonraki değerler karşılaştırıldı.

BULGULAR: HRT alan grupta üç ay sonra egzersiz süresi ($p<0.001$) ve METS değerinde ($p<0.001$) anlamlı artış tesbit edildi. MPI değerlerinde HRT alan grupta üç ay sonra azalma olmasına ($p<0,07$) rağmen bu sonuç istatistiki olarak anlamlılığa ulaşmadı. Doku Doppler parametrelerinden SV segmenter Sm, ortalama Sm ve triküspit Sm düzeylerinde her iki grupta da 3 ay sonra istatistiki olarak anlamlı değişiklik bulunmadı.HRT grubunda ortalama SV Em artarken Am azaldı. Em/Am oranı ise arttı. Fakat bu değişiklikler istatistiki anlamlılığa ulaşmadı.

SONUÇ: Üç aylık HRT tedavisi ile egzersize kardiyak cevapta düzelme tespit ettik. Kardiyak fonksiyonlarda düzelmeyi gösteren MPI azalması ise istatistiki anlamlılığa ulaşmadı. Bu düzelme eğiliminin anlamlı olup olmadığının ortaya çıkarılması için uzun süreli, geniş katılımlı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.



8.SUMMARY

The Effect of Hormone Replacement Therapy on Cardiovascular Performance.

OBJECTIVE: Menopause is a physiologic period concerning one third of a woman's life. Changes in many organs and systems occur in menopause because of hormone deficiency due to ovarian failure. Cardiovascular system is one of the most affected system from these changes. Recent studies demonstrated that HRT had no place at preventing from cardiovascular diseases. However, the effect of HRT on cardiovascular functions hasn't been investigated widely. In this study, it is aimed to investigate the short term effects of HRT on cardiovascular functions in healthy postmenopausal women.

METHODS: Thirty-seven patients given HRT were taken as study group and 32 patients with qualifications similar to study group were taken as control group. Treadmill exercise test and standard echocardiography were performed to every patient. Sequentially, by using pulsed wave tissue Doppler, systolic and diastolic time intervals were measured and myocardial performance index was calculated. After three months, the same processes were repeated, and then baseline and 3 month values were compared.

RESULTS: Exercise duration ($p < 0.001$) and METS ($p < 0.001$) value were detected to increase significantly after 3 months in HTR taking group. Although MPI values decreased after 3 months in HRT taking group, this result was not statistically significant. There was no statistically significant change at LV segmental Sm, mean Sm, and tricuspid Sm levels of the tissue Doppler parameters after 3 months in both groups. As mean LV Em increased in HRT group, Am level decreased and Em/Am ratio increased. Nevertheless these changes couldn't reach to a statistically significance.

CONCLUSION: We detected improvement in cardiac response to exercise by using HRT. MPI reduction indicating improvement in cardiac functions didn't reach to statistically

significance. Long term, wide spectrum randomized studies are needed to expose whether this improvement trend will be significant or not.



9.KAYNAKLAR

- 1.Ertüngealp E. Menopoz ve osteoporoz tarihçesi. Ertüngealp E, Seyisoğlu H, editörler. Menopoz ve Osteoporoz. İstanbul: 2000. s. 1-10
- 2.Teed H, Burger HG. The menopausal transition. In: Studd J ed: The management of the Menopause. New York, London: Parthenon Publishing; 1988.
- 3.Sağlık Bakanlığı (Türkiye): Hacettepe Üniversitesi Nüfus Enstitüsü, Macro International Inc, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2000, Ankara, Türkiye 2001.
- 4.Gorodeski G, Ution WH. Epidomiology and risk factors of cardiovascular disease in postmenopausal women. In: Lobo RA, ed. Treatment of postmenopausal women. New York: Rawen Press; 1994.
- 5.Sharonne NH. Heart Disease in Women. Mayo Clinic Cardiology Rewiev eds Joseph G. Murphy. Second Edition. Lippincott Williams-Wilkins; 2000. p. 1109-1129.
- 6.Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC. Menopause and heart disease. In: Flint M, Krononberg F, Uitan W, eds. Multidisciplinary Perspectives on Menopause. New York: Academy of Sciences; 2001. p. 193-203.
7. Losordo DW, Kearrey M, Kim EA, Jekanowski J, Isner JM. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. Circulation 1994; 89: 1501-1510.
- 8.Sowers JR. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. Arc Intern Med 1998; 158: 617-621.
- 9.Rosano GM, Panina G. Oestrogens and the heart. Therapie 1999; 54: 381-385.
- 10.Mendelsohn ME. Protective Effects of Estrogen on the Cardiovascular System. Am J Cardiol 2002; 89 (suppl): 12E-18E.
- 11.Mendelsohn ME, Karas RH. The Protective Effects of Estrogen on the Cardiovascular System. N Eng Med 1999; 340: 1801-1811.
- 12.-Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Klimakteryum ve menopoz. Kisnişci, Gökşin editörler.Temel Kadın Hast. ve Doğum Bilgisi. Günes Ktb; 1996. s. 1331-1346.
- 13.Knopp RH. Risk Factors for Coronary Artery Disease in Women. Am J Cardiol 2002; 89 (suppl): 28E-35E.
- 14.The writing group for the PEPI trial. Effect of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopozal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA 1995; 273: 199-208.
- 15.McFarland KF, Boniface ME, Hornung CA, Earnhardt W, Humphries JO. Risk factors and noncontraceptive estrogen use in women with and without coronary disease. Am Heart J 1989; 117: 1209-1214.
- 16.Lee PS. Effects of Progestins in Different Hormone Replacement Therapy Formulations on Estrogen-Induced Lipid Changes in Postmenopozal Women Am J Cardiol 2002; 89 (suppl): 47E-55E

17. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein and lipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril* 2001; 75: 898-915.
18. Tolbert T, Oparil S. Cardiovascular effects of estrogen. *Am J Hypertens* 2001; 14: 186-193.
19. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, et al. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *N Eng J Med* 1993; 328: 1069-1075.
20. Koh KK, Mincemoyer R, Bul MN, Csako G, et al. Effect of hormone replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *N Eng J Med* 1997; 336: 693-690.
21. Bilsel AS, Moini H, Tetik E, Aksungur F, Kaynak B, Özer A. 17 β -estradiol modulates endothelin-1 expression and release in human endothelial cells. *Cardiovascular Research* 2000; 46: 579-584.
22. Walsh BW, Paul S, Wild RA, Tracy RP, Cox DA, Anderson PW. The effect of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomised, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 241-218.
23. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 713-716.
24. Skouby SO, Gram J, Andersen LF, Sidelmann J, et al. Hormone replacement therapy: Estrogen and progestin effects on plasma C-reactive protein concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 969-977.
25. Hulley S, Grady P, Bush T, Furberg C, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
26. Husmann F. *Das Klimakterium der Frau*. Leonberg: K. Paminger Verlag; 1996.
27. Hassa H. *Hormon Replasman Tedavisi*. Ertüngenalp E, Seyisoğlu H, editörler. *Menopoz ve Osteoporoz*. İstanbul: 2000. s. 142-178.
28. Atasü T. *Menopozda Tedavi Koşulları ve Alternatifleri*. Atasü T, Özekici Ü, Hekim N, editörler. *Menopoz Tedavisi ve Kanser*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001. s. 533-565.
29. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ ve ark. Association of exogenous estrogens and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 293: 1164, 1975.
30. Atasü T, Madazlı R. *Hormon Replasman Tedavisi Kullanımı ve Takibi*. Atasü T, Özekici Ü, Hekim N, editörler. *Menopoz Tedavisi ve Kanser*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001. s. 487-505.
31. The Writing Group of PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996; 275: 370.
32. Read C. *Vaginal therapy*. In: Sturde D ed. *Managing the menopause*. London: Fusion communications and publishing LTD; 1993.
33. Archer DF. *Hormone Replacement Therapy and Uterine Bleeding*. *Menopausal Medicine* 1993; 1: 1.

34. Feldman BM, Vada A, Gronseth E, et al. The prevalence of hot flash and associated variables among perimenopausal women. *Res Nurs Health* 1985; 8: 261.
35. Hormon Replasman Tedavisi. Sendrom II, Kasım 2002; Cilt 1, sayı 11: 1-20.
36. Kaptanoğlu C. Psikiyatrik açıdan menopoz. Hassa H ed. *Klinikte Menopoz*. İstanbul: Gested Basım Ltd; 1996.
37. Castello-Branco C, Pons F, Gratacos F et al. Relationships between skin collagen and bone changes during aging. *Maturitas* 1994; 18:199.
38. Vaillant L, Callens A. Hormone replacement treatment and skin aging. *Therapie* 1996; 51: 67.
39. Cranney A. Hormone replacement therapy for postmenopausal osteoporosis. In: Abstracts of the National Institutes of Health Consensus Development Conference on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy Program; March 27-29, 2000; Bethesda, Md.
40. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
41. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women : Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1995; 122: 9-16.
42. Maxim P, Ettinger B, Spitalny GM. Fracture protection provided by long-term estrogen treatment. *Osteoporos Int* 1995; 5: 23-29.
43. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Eng J Med* 2000; 343: 522-529.
44. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shobpe D, Sevanian A, Mahrer PR, Selzer RH, Liu C-R, Liu C-H, Azen SP. for the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939-953.
45. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, et al. Cardiovascular disease outcome during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
46. Valeria Beral, Emily Banks, Gillian Reeves. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942-44.
47. Barrat-Connor E, Kritz D. Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. *JAMA* 1993; 269: 2637.
48. Paganini A. Estrogen replacement therapy and Alzheimer's disease. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103: 80.
49. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, for the HERS Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. (HERS) Trial. *JAMA* 2002; 287: 591-97.

- 50.Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med.* 1999; 106: 574-582.
- 51.Grady D, Gebretsadik T, Emster VL, Petitti DB. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304-313.
- 52.Heidi DN, Linda LH, Peggy N, Steven MT, Janet DA. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy. *Scientific Review. JAMA* 2002; 288: 7.
- 53.Miller J, Chan BKS, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2001; 136: 682-92.
- 54.Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 5-11.
- 55.Mamdani MM, Tu K, Walveren C, Austin PC, Naylor CD. Postmenopausal estrogen replacement therapy and increased rates of cholecystectomy and appendectomy. *CMAJ* 2000 ;162: 1421-1424.
- 56.Sturdee DW. Never Hormone Replacement Therapy Regimens. *Brit J Obstet Gynecol* 1997; 104: 1109.
- 57.Frase LS, Wang Y. New delivery systems for hormone replacement therapy :In Studd J (ed) *The management of the menopause.* New York, London: Parthenon Publishing Group; 1998.
- 58.Turfanda A, Turfanda T. HRT'de yeni tedaviler. HRT'de Temel Prensipler 3. Baskı. Esin ofset; 2002. s. 22-3.
- 59.Mattson LA, Christiansen C. Clinical equivalence of intranasal and 17 β -estradiol for postmenopausal symptoms. *Am J Obst Gynecol* 2000; 182: 3-547.
- 60.Palacios S. Tibolon: A tissue specific approach to menopause. *Eur Heart J Supplements* 2001; 3 (Suppl): M12-M16.
- 61.Rymer J, Robinson J, Fogelman I. Effects of 8 years' treatment with tibolon 2,5 mg daily on postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 478-83.
- 62.Castello-Branco C, Calas E, Figueras F et al. Two-year prospective and comparative study on the effect of tibolon on lipid pattern, behaviour of apolipoproteins AI and B. *Menopause* 1999; 6: 92-7.
- 63.Özörnek H, Bielfelt P. Menopoz tedavisinde Kullanılan İlaçlar. Atasü T, Özekici Ü, Hekim N, editörler. *Menopoz Tedavisi ve Kanser.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001. s. 443-478.
- 64.Walsh BW, Kuller LH, Wild RA et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279: 1445.
- 65.Simoncini T, Geazzani AR. Raloxifene acutely stimulates nitric oxide release from human endothelial cells via an activation of endothelial nitric oxide synthase. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2966-2969.
- 66.Turfanda A, Turfanda T. Alternatif Yöntemler. HRT'de Temel Prensipler. 3. Baskı. Esin ofset; 2002. s. 24-34.

67. Crook D. Choices for women with hypertriglyceridemia HRT. Whitehead M, ed. New York: Parthenon publishing group; 1998. p. 183-186.
68. Walsh BW, Schiff I. Effects of postmenopausal ERT on the concentrations of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325:1196.
69. Lindheim SR, Presser SC et al. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. *Fertil Steril* 1993; 60: 664-7.
70. Goldsland I, Gangar K, Walton C. Insulin resistance, secretion, and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal HRT. *Metabolism* 1993; 42: 846.
71. Goldsland I, Gangar K. Insulin resistance, secretion and elimination in postmenopausal women. *Metabolism* 1993; 42: 84.
72. Gambacciani M, Ciaponi M. Body weight, body fat distribution and HRT in early menopause. *J Clin Endoc Metab* 1997; 82: 414-17.
73. Turfanda A, Turfanda T. HRT'de Ana Prensipler. HRT'de Temel Prensipler. 3. Baskı. Esin ofset; 2002. s. 1-6.
74. Mashchak CA, Lobora D, Eggena P. Comparison of Pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obst Gynecol* 1982; 144: 511-18.
75. Steinberg K, Thacker S. A metaanalysis of the effect of ERT on the risk of Breast Ca. *JAMA* 1991; 265:1985-90.
76. Colditz GA, Egan KM. HRT and risk of Breast Ca. *Am Obst Gynecol* 1993; 168:1473.
77. Boston Collaborative Drug Surveillance Program (19 surgically confirmed cases of gallbladder disease, venous thromboembolism, breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy). *N Eng J Med* 1974; 290: 15-18.
78. Englund PE, Johansson EDB. Plasma levels of estrone, estradiol and gonadotropins in postmenopausal woman after oral and vaginal administration of conjugated estrogens. *Br J Obst Gynecol* 1978; 85:957.
79. Jensen J, Christiansen C. Effects of smoking on serum lipoproteins and BMD during HRT. *Am J Obst Gynecol* 1988; 159:820.
80. Baron JA, La Vecchia C. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women *Am J. Obst. Gynecol* 1990; 162: 502.
81. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Assessment of Ventricular Systolic Function. *The Echo Manual. Second Edition. Lippincott Williams; 1999. p. 37-45.*
82. Feigenbaum H. Echocardiographic Evaluation of Cardiac Chambers. *Echocardiography. Fifth edition. Williams-Wilkins; 1994. p. 143-147.*
83. Schiller NB, Acquatella H, Ports TA, et al. Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1979; 60: 547-555.

- 84.İlerigelen B. Sol Ventrikülün Değerlendirilmesinde Ekokardiyografi. Binak K, İlerigelen B, Güzelsoy D, Okay T editörler. Teknik Kardiyoloji. 2. Baskı. 2001. s. 59-76.
- 85.Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr 1989; 2:358-367.
- 86.Feigenbaum H. Echocardiographic examination of the left ventricle. Circulation 1975; 51: 1-7.
- 87.Boyacı AA. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının ekokardiyografi ile değerlendirilmesi: Eski yöntemler ve yeni gelişmeler. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Ekokardiyografi Özel sayısı 1999; 4: 157-64.
- 88.Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Assessment of Diastolic Function. The Echo Manual. Second Edition. Lippincott Williams; 1999. p. 45-58.
- 89.Mikel DS. Left Ventricular Diastolic Function. Otto M.C, ed. The Practice of Clinical Echocardiography. Second Edition. W.B. Saunders Company; 2002. p. 65-88.
- 90.Alan DW, Michelle B. Tissue Doppler Imaging: Useful Echocardiographic Method for the Cardiac Sonographer to Assess Systolic and Diastolic Ventricular Function. J Am Soc Echocardiogr 2001; 14: 1143-52.
- 91.McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon LN. Color Doppler velocity imaging of the myocardium. Ultrasound Med Biol 1992; 18: 651-4.
- 92.Gaulito L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler Echocardiography. Am J Cardiol 1998; 81: 609-14.
- 93.Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler Echocardiography: from ualitative analysis to a quantative approach. J Am Soc Echocardiogr 2001; 14: 85-96.
- 94.Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorscan J. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. Am J Cardiol 1996; 77: 979-84.
- 95.Yamada H, Oki T, Tabata T, Iuchi A, Ito S. Assessment of left ventricular systolic wall motion velocity with pulsed tissue Doppler imaging: comparison with peak dP/dt of the left ventricular pressure curve. J Am Soc Echocardiogr 1998; 11: 442-9.
- 96.Yılmaz R, Baykan M, Erdöl C. Pulsed Wave Doppler Echocardiografi. Anadolu Kardiyoloji Dergisi. 2003; 3: 54-60.
- 97.Fukuda K, Oki T, Tabata T, Iuchi A, Ito S. Regional left ventricular wall motion abnormalities in myocardial infarction and mitral annular descent velocities studied with pulsed tissue Doppler imaging. J Am Soc Echocardiogr 1998; 11: 841-8.
- 98.Dağdelen S, Eren N, Karabulut H, ve ark. Sol ventrikül hipertrofisi ile diyastolik fonksiyonlar arasındaki ilişkinin yeni ekokardiyografik yaklaşımlarla değerlendirilmesi. Türk Kardiyoloji Derneği Arşiv 2001; 29: 173-80
- 99.Mishiro Y, Oki T, Yamada H, et al. Use of angiotensin II stress pulsed tissue Doppler imaging to evaluate regional left ventricular contractility in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiogr 2000, 13: 1065-73.

100. Rajagopalan N, Garcia MJ, Rodriguez L, et al. Comparison of new Doppler Doppler Echocardiographic methods to differentiate constrictive pericardial heart disease and restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001; 87: 86-94.
101. Caso P, Galderisi M, Cicala S, et al. Association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease: Analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 970-7.
102. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Right ventricular function in patients with first inferior myocardial infarction: assessment by tricuspid annular motion and tricuspid annular velocity. *Am Heart J* 2000; 139: 710-5.
103. Tei C. New noninvasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995; 26: 135-136.
104. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 658-64.
105. Eto G, Ishii M, Tei C, Tsutsumi T, Akagi T, Kato H. Assessment of global left ventricular function in normal children and in children with dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 1058-1064.
106. Eidem BW, Sapp BG, Suarez CR, Cetta F. Usefulness of the myocardial performance index for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1020-22.
107. Eidem BW, O'Leary PW, Tei C, Seward JB. Usefulness of the myocardial performance index for assessing right ventricular function in congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000; 86: 654-658.
108. Harada K, Tamura M, Toyono M, Oyama K. Assessment of Global Left Ventricular Function by Tissue Doppler Imaging. *The American Journal of Cardiology* 2001; 88: 15.
109. Christopher SH, Raymond PK, Peter C. The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 28-49.
110. Pines A, Fisman EZ, Dnary T et al. Menopause-induced changes in Doppler derived parameters of aortic flow in healthy women. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1104-1106.
111. Pines A, Fisman EZ, Levo Y et al. Menopause-induced changes in left ventricular wall thickness. *Am J Cardiol* 1993; 72: 240-241.
112. Pines A, Fisman EZ, Shemesh J et al. Menopause-related changes in left ventricular function in healthy women. *Cardiology* 1992; 80: 413-416.
113. Prelevic GM, Beljie T. The effect of estrogen and progestogen replacement therapy on systolic flow velocity in healthy postmenopausal women. *Maturitas* 1994; 20: 37-44.
114. Levy D, Garrison GJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990, 322: 1561-66.
115. Karpanau EA, Vyssoulis GP, Papakyriakou SA, Toutouza MG, Toutouzas PK. Effects of menopause on aortic root function hypertensive women. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1562-1566.

116. Snabes MC, Payne JP, Kopelen HA, Dunn JK, Zoghbi WA. Physiologic estrogen replacement therapy and cardiac structure and function in normal postmenopausal women: a randomized, double blind, placebo controlled, crossover trial. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 332-339.
117. Pines A, Fisman EA, Levo Y, Drory Y, Ben-Ari E, Motro M, Ayalon D. Menopause-induced changes in left ventricular wall thickness. *Am J Cardiol* 1993; 72: 240-241.
118. Kuch B, Hense HW, Muscholl M, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy and left ventricular mass and geometry. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 297A.
119. Lim WK, Wren B, Jepson N, Roy S, Caplan G. Effect of hormone replacement therapy on left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 1999; 83 (7): 1132-1134.
120. Mercurio G, Zoncu S, Paoletti AM, Melis GB, Vacca AMB, Cherchi A. Study of myocardial contractility by pulsed wave Doppler tissue imaging does not reveal an inotropic effect of estrogen at physiologic dose. *Am J Cardiol*:1999; 83:677-1679.
121. Fak AS, Erenus M, Tezcan H, Caymaz O, Oktay S, Oktay A. Effects of a single dose of oral estrogen on left ventricular diastolic function in hypertensive postmenopausal women with diastolic dysfunction *Fertil Steril* 2000; 73: 66-71.
122. Pines A, Fisman EZ, Levo T et al. The effects of hormone replacement therapy in normal postmenopausal women: Measurements of Doppler derived parameters of aortic flow. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 806-812.
123. Taşkın O, Gökdeniz R, Müderrisoğlu H, Korkmaz ME, Uryan I, Atmaca R, Kafkaslı A. The effects of hormone on echocardiographic basic cardiac functions in postmenopausal women. *Hum Reprod* 1998; 13: 2399-2401.
124. Yıldırım A, Yaralı H, Kabakçı G, et al. Hormone replacement therapy to improve left ventricular diastolic functions in healthy postmenopausal women. *International Journal of Gynecology Obstetrics* 2001; 75: 273-278.
125. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived MPI combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1157-1161.
126. Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB. Prognostic value of a Doppler MPI combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1071-1076.
127. Müller JE, Poulsen SH, Egstrup K. Effect of preload alternations on a new doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 135: 1065-72.
128. Isaaq K, del Romeral LM, Lee E, Schiller NB. Quantitation of the motion of the cardiac base in normal subjects by Doppler echocardiography. *J Am Soc* 1993; 6: 166-174.
129. Barrett-Connor E, Wilcosky T, Wallace RB, Heiss G. Resting and exercise electrocardiographic abnormalities associated with sex hormone use in women. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 81-88.
130. Rosano GMC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collins P. Beneficial effect of estrogen on exercise-induced myocardial ischemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 1993; 342: 133-136.

131. Snabes MC, Herd JA, Schuyler N, Dunn K, Spence DW, Young RL. In normal postmenopausal women physiologic estrogen replacement therapy fails to improve exercise tolerance: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Obstet* 1996 Jul; 175(1): 110-4.
132. Lee M, Giardina EGV, Homma S, DiTullio MR, Sciacca RR. Lack of effect of estrogen on rest and treadmill exercise in postmenopausal women without known cardiac disease. *Am J Cardiol* 1997; 80: 793-797.
133. Cerquetani E, Leonardo F, Pagnotta P, et al. Anti-ischemic effect of chronic estrogen replacement therapy alone or in combination with medroxyprogesterone acetate in different replacement schemes. *Matirutas* 39 (2001) 245-251.
134. Jiang C, Poole-Wilson PA, Sarrel PM, Mochizuki S, Collins P, MacLeod KT. Effect of 17 β -estradiol on contraction, Ca²⁺ current and intracellular free Ca²⁺ in guinea-pig isolated cardiac myocytes. *Br J Pharmacol* 1992; 106: 739-745.
135. Chang WC, Nakao J, Orimo H, Murota SI. Stimulation of prostacyclin biosynthetic activity by estradiol in rat aortic smooth muscle cells. *Biochem Biophys Acta* 1980; 619: 107-118.



10.TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmeme katkıda bulunan, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. H.Hüseyin TELLİ ve Öğretim Üyeleri Prof.Dr.Hasan GÖK, Doç.Dr. Ahmet TEMİZHAN, Doç.Dr. B.Bülent ALTUNKESER, Doç.Dr. Mete ALPASLAN, Yrd.Doç.Dr. Mehmet TOKAÇ ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Kurtuluş ÖZDEMİR'e rotasyon eğitimimde emeği geçen İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki bütün hocalarıma, hastaların seçiminde ve takibinde yardımlarını esirgemeyen başta Kadın Doğum ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Cemalettin AKYÜREK, Yrd. Doç.Dr. Çetin ÇELİK, Dr. Kazım GEZGİN'e birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlara teşekkür ederim.

Ayrıca ansızın aramızdan ayrılan dürüst, mert ve saygıdeğer hocam Doç.Dr. Bayram KORKUT'u rahmet ve şükranla anıyorum.

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**