

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

PREMENOPUZ VE POSTMENOPUZ DÖNEMİNDE,
KARDİYAK FONKSİYONEL PARAMETRELERİN RADYONÜKLİD
VENTRİKÜLOGRAFI YÖNTEMİYLE İNCELENMESİ

Dr. Yusuf Zeki ÇELEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Y.Doç.Dr.Erol ERGÜLER

GAZİANTEP - 1994

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	25
BULGULAR	32
TARTIŞMA	41
SONUÇ	48
ÖZET	50
ABSTRACT	51
KAYNAKLAR	52

TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ

Tablo - 1 : Dünya nüfusunun yaşa göre dağılım çizelgesi.

Tablo - 2 : RNV çalışmasıyla vücudun maruz kaldığı radyasyon dozu.

Tablo - 3 : RNV yöntemiyle elde edilen kardiyak fonksiyonel parametreler
ve normal değerleri

Tablo - 4 : Çalışmamızda yapılan tetkikler ve normal değerleri.

Tablo - 5 : Postmenopoz grubunda elde edilen verilerin çizelgesi.

Tablo - 6 : Premenopoz grubunda elde edilen verilerin çizelgesi.

Tablo - 7 : Postmenopoz ve premenopoz grubunda elde edilen değerlerin
karşılaştırılması

Tablo - 8 : Premenopoz Grup-I e ait verilerin çizelgesi.

Tablo - 9: Premenopoz Grup-II ye ait verilerin çizelgesi.

Şekil - 1 : Klimakterium, menopoz öncesi ve sonrası.

Şekil - 2 : Klimakteriumda östrojen ve gonodotropin seviyeleri.

Şekil - 3 : LVEF ve kardiyak mortalite arasındaki ilişkinin gösterilmesi.

Şekil - 4 : Sol ventrikül volüm eğrisi ile EKG nin birlikte gösterilmesi.

Şekil - 5 : İstirahat LVEF' u normal olan koroner hastalarda PFR değerleri.

Şekil - 6 : Cihazımızda elde ettiğimiz Kardiyak fonksiyonel parametreler.

Şekil - 7 : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun bölgesel dağılımı

Şema - 1 : Koroner hastaların yönetiminde LVEF' nin yeri.

KISALTMALAR

- RNV : Radyonüklid Ventrikulografi
KAH : Koroner Arter Hastalığı
MI : Miyokart İnfarktı
ÖRT : Östrojen Replasman Tedavisi
BT : Bilgisayarlı Röntgen Tomografisi
MRG : Magnetik Rezonans Görüntüleme
DSA : Dijital Substraksiyon Anjiyografi
FPRA : First Pass Radyonüklid Anjiyografi
EF : Ejeksiyon Fraksiyon
LVEF : Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyon
BG : Background
PFR : Peak Filling Rate (Maksimum Doluş Oranı)
TPFR : Time to Peak Filling Rate (Maksimum Doluş Oranı Zamanı)
FTEF : First Third Ejeksiyon Fraksiyon (İlk 1/3 EF)
SV : Stroke Volume (Atım Hacmi)
EDV : End Diastolik Volume (Diastol Sonu Hacim)
PYP : Pirofosfat
LAO : Left Anterior Oblique (Sol Ön Oblik)

GİRİŞ VE AMAÇ

Ortalama yaşam süresinin gittikçe artması nedeniyle menopoza ulaşan kadın sayısında büyük bir artış olmuştur. 17. Asırda kadınların ancak % 28 'i menopoza dönemine ulaşabilmişken yakın bir gelecekte bu oranın % 95 olacağı tahmin edilmektedir (1). Bu nedenle hekimler gelecekteki çalışmalarının önemli bir kısmını MENOPOZ sorunlarına ayırmak zorunda kalacaklardır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1993 yılı verilerine göre Dünyada 45-54 yaş arası kadınların sayısı yaklaşık 234 000 000 olarak tahmin edilmektedir (2). Bu geniş kadın kitlesinin ortak sorunu olan menopoza ve menopoza sekonder rahatsızlıklar büyük bir toplumsal sağlık sorunu oluşturmaktadır. Postmenopoz döneminde arttığı ileri sürülen Kardiyovasküler Hastalıklar ise bu sorunun sadece bir parçasıdır. Menopoz dönemindeki hemen tüm rahatsızlıklardan sorumlu tutulan hipöstrojeneminin kardiyovasküler sistem üzerinde birtakım olumsuz etkiler gösterdiği ileri sürülmektedir. Bunlardan üzerinde en çok durulan hipöstrojenemiye bağlı olarak plazma lipid ve lipoprotein profilinde meydana gelen değişiklikler sonucu koroner arter hastalığı (KAH) riskinin artmış olduğu savıdır. KAH riskinin artmasından ise kardiyak fonksiyonların etkilenmemesi elbette mümkün değildir. Postmenopoz döneminde görülen KAH riskindeki bu artış ile ilgili olarak uzun zamandan beri çok sayıda araştırma yapılmış ve olumlu-olumsuz pek çok görüş ortaya atılmıştır. Ancak literatürde postmenopoz döneminde görülmesi muhtemel kardiyak fonksiyonel değişiklikler ile ilgili fazla çalışma yapılmadığı dikkat çekmektedir.

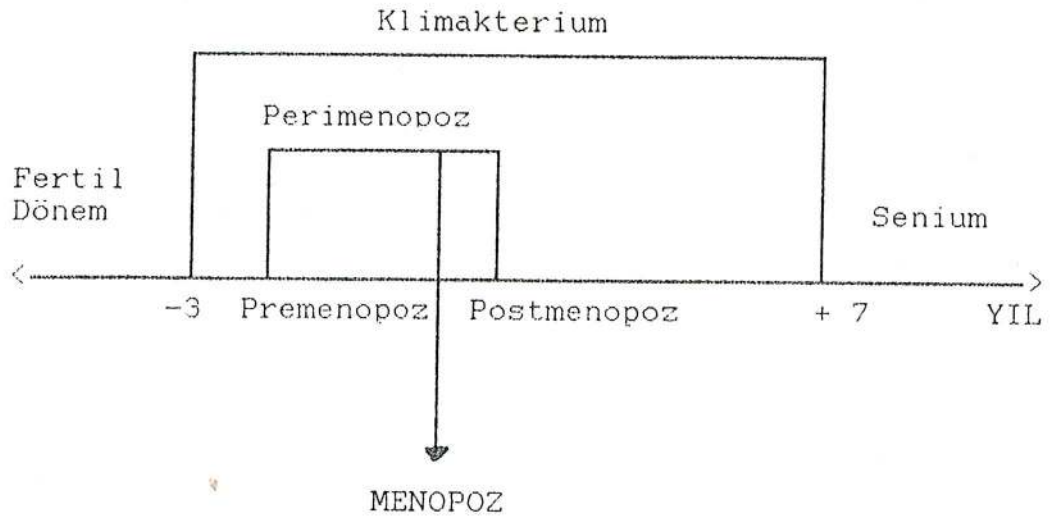
Radyonüklid ventrikülografi (RNV), kalbin fonksiyonları hakkında kantitatif ve kalitatif çok değerli bilgiler veren ve halen Nükleer Tıp'ta rutin olarak uygulanan noninvaziv bir tetkik yöntemidir. Günümüzde bilgisayarlarla donatılmış modern Gamma Kamera'lar sayesinde kalp fonksiyonlarının incelenmesi daha kolaylaşmış ve daha doğru bilgiler alınmaya başlanmıştır.

Bu tez çalışmasında premenopoz ve postmenopoz dönemindeki kadınların kardiyak fonksiyonlarının RNV yöntemi ile incelenmesi ve postmenopoz dönemindeki kadınların kardiyak fonksiyonlarında anlamlı bir değişiklik olup olmadığının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca KAH ile yakın ilişkisi nedeniyle çalışmaya alınan kadınların plasma lipid profilleri de çıkarılmış ve serum Östradiol seviyeleri tespit edilmiştir. Böylece hipoöstrojenemi ve plasma lipid profili arasında var olduğu ileri sürülen ilişkinin de açıklanmasına çalışılmıştır.

GENEL BİLGİLER

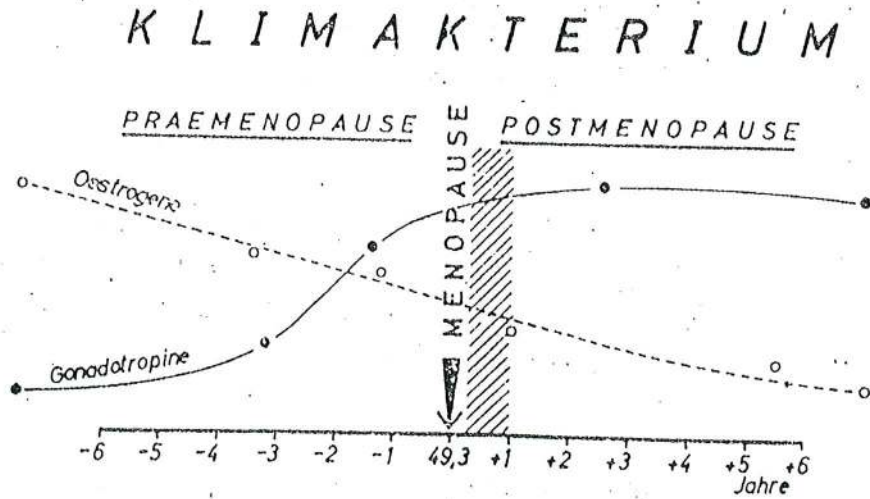
MENOPOZ : Dişide doğumdan sonra oogenez oluşmaz. Yeni doğmuş dişinin overlerinde yaklaşık 400.000 kadar hazır oosit bulunduğu tahmin edilir. Her menstrual siklusta foliküllerle birlikte oositlerde azalır. Ovulasyonda kaybedilen foliküllere ek olarak binlerce follikulde atreziye uğrar. Foliküllerin sayıca azalmasının yanısıra bu oluşumların gonodotropinlere duyarlılığında azalır. Bu durum overlerden salgılanan steroid hormonların eksilmesine yol açar. Ayrıca folikül işlevinin azalmasıyla hipotalamus-hipofiz-over fonksiyon dengesinde bozulmaya başlar. Zamanla ovulatuvar olan siklus sayısı azalır, östrojen salgılanmasındaki gerileme belirginleşir ve nihayet over fonksiyonu sona ererek adet kesilmesi meydana gelir. İşte kadının seksüel olgunluk çağından üreme fonksiyonlarının son bulduğu ve artık ihtiyarlık (senium) dönemine girdiği bu geçiş yıllarına KLİMAKTERİUM denmektedir. Bu geçiş yıllarında kadının üreme kapasitesi ve ovariumlardaki hormon yapımı giderek azalır ve sonunda ortadan kalkar. Klimakteriumun başlangıç ve bitimiyle ilgili tam bir yaş söylemek mümkün değildir. Ancak kişiden kişiye değişmekle birlikte genellikle 45-60 yaşları arasında görülmektedir.

Klimakterium içerisinde yer alan son adet kanamasına MENOPOZ denir ve ortalama 50.8 yaşında görülür (3). Menopoz öncesi klimakterium dönemine PREMENOPOZ, menopoz sonrası klimakterium dönemine ise POSTMENOPOZ dönemleri denmektedir (Şekil 1). Premenopoz döneminde siklus anomalileri meydana gelir, ovulatuvar siklus sayısı azalır ve sıklıkla oligomenore görülür. Premenopoz döneminin süresi yaklaşık 2-6 yıl kadardır. Postmenopoz döneminde ise üreme yeteneği ortadan kalkmış ve ovariumlar atrofik bir hal almaya başlamıştır. Bunun sonucu olarakta ovariumlarda östrojen



Şekil - 1 . Klimakterium, menopoz öncesi ve menopoz sonrası (3).

ve progesteron yapımı durmuştur. Postmenopoz süresi yaklaşık 6-8 yıl kadardır. Overlerdeki östrojen yapımının durması hipofizden aşırı miktarda gonodotropin salgılanmasına yol açar. Bu aşırı gonodotropin yüksekliği daha sonra giderek azalır ve yıllarca sonra normale döner (4). (Şekil 2).



Şekil - 2. Klimakteriumda Östrojen ve Gonodotropin seviyeleri (4).

ÖSTROJENLER VE FİZYOLOJİK ETKİLERİ : Östrojenler 17 karbonlu steroidlerdir. Prekürsörleri androjenik maddeler olup kolesterol üzerinden sentez edilirler. Östradiol, Östron ve Östriol olmak üzere 3 formu vardır. Bunlardan en etkili formu Östradioldur. Östron ve Östradiol kolaylıkla birbirlerine dönüşebilirler. Asıl yapım yerleri overler olup (folikül teca internası) buradaki sentez ve salgılanması folikül stimulan hormon (FSH) tarafından kontrol edilir. Ayrıca çok az miktarda olmak üzere adrenal korteks ve testisin yanı sıra cilt, karaciğer, böbrek, akciğer, beyin ve kas gibi dokularda da yapılmaktadır. Karaciğerde hızla konjuge edildiklerinden kanda kısa süre kalırlar.

Östrojenlerin bilinen başlıca fizyolojik etkileri şunlardır (6,7) :

- a)- Dişideki sekonder seks karakterlerinin gelişmesini sağlarlar.
- b)- Uterus düz kas hücrelerinin proliferasyonundan ve uterusun büyümesinden sorumludurlar.
- c)- Siklusun ilk yarısında endometrial hiperplaziyi ve vaskularizasyon artışını sağlarlar.
- d)- Serviksten spermlerin geçişini sağlayan mukus salgılatırlar.
- e)- Vagen epitelinin keratinizasyonundan ve vagen PH sınırın asitleştirilmesinden (biyolojik savunma sistemi) sorumludurlar.
- f)- Memede laktifer duktusları ve stromayı geliştirici etkileri vardır.
- g)- Kemik matriksinde Ca^{++} çökmesine yardım edici ve Ca^{++} rezorbsiyonunu inhibe edici etkiye sahiptirler (Osteositik osteolizisi inhibe ederler).
- h)- Plasma HDL (özellikle HDL2 alt grubunu) düzeyini artırır, LDL düzeyini ise düşürürler.
- ı)- Digoksin ile yapısal benzerliği vardır. Hem muskarinik hem de adrenerjik reseptörlerin yoğunluğunu düzenleyerek pozitif inotrop etki gösterdikleri ileri sürülür.

- j)- Damar duvarına direkt etki ile vazodilatasyon yaparak periferik rezistansı düşürücü etkisi vardır.
- k)- Karaciğerde faktör II, VII, IX ve X gibi koagulasyon faktörlerinin yapımını artırarak kanın pıhtılaşmasını kolaylaştırırlar.
- l)- Hormon ve metal taşıyan çeşitli globulinlerin karaciğerde yapımını artırır- lar. Buna karşılık albumin ve haptoglobulin sentezini azaltırlar.
- m)- Böbreklerden Na ve su atılımını azaltırlar.
- n)- Androjenler kadar olmasada kısmen anabolizan etkileri vardır.
- o)- Adenohipofizden prolaktin salgılanmasını artırıcı etkiye sahiptirler.
- p)- Ciltte hiperpigmentasyon yapıcı ve tıy dökücü etkisi vardır.
- r)- Pubertede büyümenin sağlanmasında rol oynarlar.
- s)- Tiroid bezinin çalışmasını artırırılar.
- t)- Antiinsülinik etkileri vardır.

Ekzojen Östrojenlerin yan etkileri :

- a)- Uterus kanamasına neden olabilir (en sık görülen yan etki).
- b)- Endometrial CA gelişimine yol açabilir.
- c)- Kilo artışı , sıvı birikimi ve bulantı yapabilir.
- d)- Vücuttaki sıvı miktarını artırarak kalp yetmezliğini ortaya çıkarabilir. (8)
- e)- Meme CA ve serviks CA ile östrojenler arasında ilişki üzerine tartışma olmasına karşın bu konuda henüz kesin bir kanıt bulunmamıştır.

MENOPOZ SENDROMU : Klimakterium boyunca kadında görülen semptomlar grubuna MENOPOZ SENDROMU denir. Genel kanı başlıca sorumlusunun östrojen eksikliği olduğu şeklindedir. Ancak östrojen eksikliğinin tek neden olmadığı da görülmektedir. Çünkü, hipofiz hipofonksiyonu sonucu meydana gelen östrojen yetersizliği vakalarında benzer

şiddette semptomlar görülmemektedir. Menopoz sendromunda görülen belirtilerin şiddeti kadından kadına değişiklik gösterir. Kadının vegetatif (otonom) sinir sisteminin yeni tabloya adaptasyon kudreti ve östrojenin azalma hızı semptomların şiddetini ve süresini tayin eden başlıca faktörlerdir (3,5). Bazı araştırmacılar, menopoz sendromunun etyolojisinde gonodotropinlerdeki yükselmesinin menopoz sendromunun etyolojisinde rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Ancak, Turner sendromunda östrojen eksikliği ile birlikte gonodotropinlerin yükselmesine karşın menopoz sendromuna benzer belirtilerin görülmemesi bu fikrin yetersiz olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca kadının sosyal statusu , kimlik yapısı ve yaşlılığa kendini hazırlayabilmesi gibi nonhormonal faktörler de menopoz sendromunun şiddetinin belirlenmesinde rol oynarlar (3). Bu dönemde kadınların yaklaşık % 25 i hekime başvuracak kadar şiddetli belirtilere maruz kalırlar.

Menopoz sendromunda görülen değişiklikler fonksiyonel ve sistemik değişiklikler olmak üzere iki bölümde incelenir (1) :

1)-*Fonksiyonel Değişiklikler :*

- a)- Sıcak basması, gece terlemesi, çarpıntı ve baş ağrısından oluşan vazomotor semptomlar.
- b)- Ovulatuvar siklus sayısında azalma ve oligomenore gibi premenopoz döneminde görülen menstrual anomaliler.
- c)- Letarji, irritabilite, pasif negatizm ve anksiyete nörozu gibi emosyonel değişiklikler.
- d)- Libido kaybı ve cinsel aktivitenin azalması gibi seksüel değişiklikler.

2)-*Sistemik Değişiklikler :*

- a)- Overler küçülür, atrofiye uğrar ve korteksi incelir. Vagen kısalır, kurur,

asiditesi azalır ve biyolojik savunma sistemi zayıflar. Atrofik vaginitis gelişir. Endometrium atrofiye uğrar ve uterus küçülüp sertleşir.

- b)- Memenin süt bezlerindeki alveoller zamanla kısalır ve kaybolur. Tubuler sistem incelir, meme küçülür ve yumuşar.
- c)- İskelet sisteminde Ca^{++} ve P kaybı sonucu Osteoporoz gelişir.
- d)- Plasma lipid profili değişir, HDL-C azalmasına karşın total kolesterol, VLDL-C, LDL-C, ve trigliserid düzeylerinde yükselme görülür. Bu durumun postmenopozal dönemde aterosjenik risk faktörü oluşturduğu pek çok araştırmacı tarafından ileri sürülür.
- e)- Düz adale tonusunda düşmeye bağlı olarak üriner inkontinans gelişir.
- f)- Cilt incelir, tüyler seyrekleşir.
- g)- Vücuttaki su miktarı azalır. Ancak, bu dönemdeki kadınların % 50 sinde kilo artışı görülür (muhtemelen düzensiz beslenme faktörüne bağlı) .
- h)- Merkezi sinir sisteminde subventriküler nukleusta hipertrofi oluşur.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1993 yılına ait istatistiki dünya nüfus çalışmasının (2) verilerine göre dünyadaki kadın nüfusunun % 8.396 sı 45-54 yaş arasında yer almaktadır. (Tablo 1) . Aynı kuruluşun verilerine göre dünya nüfusu 5.572.049.000 olduğundan aynı zaman diliminde menopoz sendromuna maruz kalabilecek kadın sayısı yaklaşık 234.000.000 kadardır. Yakın bir gelecekte kadınların yaklaşık % 95 inin menopoz dönemine ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bu açıdan bakıldığında henüz menopoz dönemine ulaşmamış yaklaşık 2.000.000.000 kadın 45-54 yaşlarına ulaşabilecek ve hafif veya şiddetli menopoz sendromuna maruz kalacaktır. Dolayısıyla menopoz sendromunun dünyada en çok kişinin maruz kaldığı rahatsızlıklardan biri olacağı düşünülmektedir.

Tablo - 1 Dünya Sağlık Örgütü'nün 1993 Yılı Verilerine Göre Dünya
Nüfusunun Yaşa Göre Dağılım Çizelgesi. (2)
(Toplam Dünya Nüfusu 5.572.049.000)

YAŞ GRUBU (YIL)	ERKEK %	Dişi %	HER İKİ CİNS %
0	2.558	2.471	2.396
1 - 4	9.513	9.231	9.490
5 - 9	10.824	10.472	10.649
10 - 14	9.954	9.609	9.783
15 - 19	9.989	9.627	9.809
20 - 24	9.477	9.137	9.308
25 - 29	8.458	8.204	8.332
30 - 34	7.355	7.175	7.266
35 - 39	6.585	6.476	6.531
40 - 44	5.326	5.253	5.290
45 - 49	4.341	4.335	4.338
50 - 54	3.994	4.061	4.027
55 - 59	3.486	3.604	3.544
60 - 64	2.912	3.179	3.045
65 - 69	2.167	2.591	2.378
70 - 74	1.424	1.837	1.629
75 - 79	0.958	1.406	1.181
80 - 84	0.429	0.814	0.602
85 +	0.250	0.518	0.402
TOPLAM %	100	100	100

POSTMENOPUZ DÖNEMİNDE GÖRÜLEN KARDİYOVASKÜLER

SORUNLAR : KAH ve miyokart infarktusü (MI) insidansı 45 yaşın altındaki kadınlarda çok düşük olmasına karşın erkeklerde 10 - 20 misli fazla olarak saptanmaktadır. 45 yaşın üzerindeki erkek ve kadınlarda ise KAH ve MI arasındaki bu fark hızla kapanmaya başlar ve 70 yaşında bu oran 1:1 olur (3,9). Bu eşitlenmede postmenopoz dönemdeki kadınlarda artan insidansın yanısıra bu yaşlardaki erkeklerde azalan insidansın da rolü olduğu belirtilmektedir (9). 45 yaş üzerindeki kadınlarda KAH insidansının artışı östrojenin KAH ' a karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu görüşünün ortaya atılmasına neden olmuştur.Cerrahi olarak prematür menopoza (ooferektomi) maruz kalan kadınlarda KAH ve MI insidansının artması ise bu görüşü desteklemiştir. Ayrıca bu görüşü destekleyen pek çok araştırmada yayınlanmıştır.

Postmenopoz döneminde meydana gelen birçok değişikliklerden kardiyovasküler sistemin etkilenmemesi elbette mümkün olmayacaktır. Özellikle hipooöstrojenemiye bağlı olarak plasma lipid ve lipoprotein profilinde meydana gelen değişiklikler , vücutta su miktarının azalması , emosyonel değişiklikler ve vegetatif sinir sisteminin adaptasyon sorunları kardiyovasküler sistemi etkileyen başlıca nedenlerdir. Çok eskiden beri var olan yaygın görüşe göre postmenopoz döneminde KAH insidansında bir artış görülür. Bir çok araştırıcı , bu artıştan hipooöstrojenemi ve bunun neden olduğu plasma lipid ve lipoprotein profilinde meydana gelen değişiklikleri sorumlu tutarlar. Postmenopoz döneminde plasma HDL-C düzeyinde düşüş, VLDL-C , LDL-C ve trigliserid düzeylerinde ise değişik derecelerde yükselme görülür.Bu değişikliklerden hipooöstrojenemiye sorumlu tutanların en büyük dayanağı, yukarıdaki tespitlere ek olarak, postmenopoz döneminde yapılan östrojen replasman tedavisiyle (ÖRT) plasma lipid ve lipoprotein profilinin menopoz öncesi oranlara döndüğünü ve KAH insidansının azaldığını ileri süren

çalışmalardır. Zaten bu görüşte olanların çoğunluğu postmenopoz dönemde rutin olarak ÖRT nin yapılmasını da önermektedirler. Ayrıca bazı araştırmacılara göre hipöstrojenemiye bağlı olarak negatif inotropik etki, periferik rezistansda yükselme ve kalb kitlesinde artış meydana gelmekte ve bu etkiler kardiyovasküler sorunların ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır.

Tüm bunlara rağmen östrojen eksikliğinin KAH ve MI insidanslarında artış yapacağını kabul etmeyen araştırmacılar da yok değildir. Bu araştırmacılara göre cerrahi olarak premature menopoza maruz kalan kadınlarda ÖRT'e rağmen KAH ve MI insidanslarında belirgin bir azalma meydana gelmemiştir. Diğer yandan prostat CA nedeniyle diethylstilbesterol tedavisi gören erkeklerde KAH ve MI' e bağlı artış saptanmıştır. Bu durum östrojenin KAH ve MI insidanslarını artırdığı fikrinin ileri sürülmesine yol açmıştır (10). Ayrıca oral kontraseptiv kullanan genç kadınlarda KAH ve MI insidanslarında ileri derecede artış olduğunun gözlenmesi bu görüşte olanları destekleyen bir diğer bulgudur (10,11). Postmenopoz dönemindeki kadınlarda kardiyovasküler sistem rahatsızlıklarındaki artışın belirgin boyutlarda olmadığını savunan bu araştırmacılar ayrıca karsinojen ve tromboembolik yan etkilerinden dolayı bu dönemde rutin östrojen kullanımında karşı çıkmaktadırlar.

Bu açıklamamızda görüldüğü gibi postmenopoz döneminde serum östrojen düzeyinde düşmeyle birlikte plasma lipid ve lipoprotein profilinde değişiklik meydana geldiği tartışılmaksızın kabul edilen durumdur. Ancak bu dönemde KAH insidansının arttığı ve kardiyak fonksiyonların etkilendiği konusunda kesin bir görüş birliği henüz oluşmamıştır. Bu amaçla yapılacak daha bir çok çalışmalara ve zamana ihtiyaç olduğu otoritelerin ortak bir kanısıdır.

KARDİYAK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
KULLANILAN YÖNTEMLER : Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla kullanılan başlıca yöntemler :

- I - Sine Bilgisayarlı Röntgen Tomografisi (BT)
- II - Magnetik rezonans görüntüleme (MRG)
- III- Digital Substraksiyon Anjiyografi (DSA)
- IV - Doppler Ekokardiyografi
- V - First Pass Radyonüklid Anjiyografi (FPRA)
- VI - Radyonüklid Ventrikkulografi (RNV) dir.

I - *BT*; Bu cihazın hızlı çekim yapabilenleriyle 15-25 mili saniye aralarla görüntüler elde edilebilir. Daha sonra bu görüntüler üzerinden sine mod, trigger mod veya volüm modlarıyla kardiyak fonksiyonlar değerlendirilebilir. Ayrıca görüntülerden elde edilen verilerle zaman dansite eğrileri de oluşturulabilir. Ancak BT ler ile kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi bugün için pek sık kullanılan bir yöntem değildir (10).

II - *MRG*; kardiyak anatomi ve fonksiyonların incelenebildiği noninvaziv bir tetkik yöntemidir. Bu yöntem ile yapılan çekimlerde kardiyovasküler yapılar ve kan havuzu doğal bir kontrast oluştururlar. Elektrokardiyografi cihazı yardımı ile senkronize olarak kısa aralıklarla elde edilen görüntülerin değişik modlarda incelenmesiyle kardiyak fonksiyonların tetkiki mümkün olmaktadır. Ayrıca uygulamaya yeni giren MRG tekniğine uygun kontrast ajanlarla kardiyak fonksiyonların değerlendirilebilmesi daha başarılı bir şekilde yapılabilecektir. Bu gün için kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi açısından MRG'nin Doppler Ekokardiyografi ve RNV ye bir üstünlüğü yoktur (12).

III - *DSA*; Bu yöntemde ventrikül içine kontrast madde verilmeden önce ve sonra Elektrokardiyografi cihazı yardımıyla senkronize olarak kısa zaman aralıklarıyla çekim yapılmaktadır. Bu ardışık çekimlerle elde edilen görüntüler video band veya magnetik disklere kaydedilir. Daha sonra bu görüntüler bilgisayar yardımı ile birbirinden çıkarılır ve sinematik yöntemle incelenerek kardiak fonksiyonların değerlendirilmesi yapılır(Kontrast sine ventrikulografi). Bu yöntemin diğer yöntemlerden farkı invaziv oluşudur. Her ne kadar konvansiyonel metodun 1/4 ü kadar kontrast madde veriliyorsa da yinede kontrast maddeye karşı allerji gelişebilir, küçükte olsa bir mortalite riski mevcuttur ($\leq$ % 1). Ancak operasyon düşünülen hastalara koroner anjiyografi ile birlikte uygulanmaktadır (12).

IV - *Doppler Ekokardiyografi*; Radyasyona veya invaziv bir girişime maruz kalınmadan kardiyak fonksiyonların incelenebildiği noninvaziv bir tetkik yöntemidir. Ventrikül fonksiyonları hem vizüel hemde kantitatif olarak değerlendirilebilmektedir. Bu yöntem ile EF, pik akım hızı, akselerasyon zamanı, ejeksiyon zamanı, akım hız integrali ve ortalama akselerasyon gibi akımla ilgili çeşitli fonksiyonel parametreler elde edilebilmektedir. Kapakların ve interkaviter septumların anatomisi incelenerek şant akımı ve regürjitasyonların tespiti de yapılabilmektedir.

V -*FPRA*; Bu yöntem, intravenöz yolla bolus tarzında sirkülasyona verilen aktivitenin kardiyopulmoner sistemden ilk geçişi sırasında kısa zaman aralıklarıyla görüntü alınması esasına dayanır. Alınan bu görüntüler bilgisayar aracılığı ile değerlendirilerek özellikle sağ ventrikül EF' u ve şant patolojileri incelenir. Noninvaziv bir metoddur (12).

VI - RNV; Nukleer tıpta rutin olarak uygulanan ve kardiyak fonksiyonlar hakkında güvenilirliği yüksek bilgiler sağlayan noninvaziv bir yöntemdir. Bu yöntem ile kardiyak fonksiyonlar hem vizüel hem kantitatif olarak değerlendirilir. Kalp yetmezliği , KAH ve MI gibi önemli kalp hastalıklarının teşhisinde, yönetiminde (Şema-1), prognozunun tayininde ve tedaviye verilen yanıtın takibinde güvenle kullanılır. RNV yapılması için önce kan havuzunun radyonuklidlerle işaretlenmesi gerekir. Bu amaçla eritrositler veya plasma proteinleri işaretlenir. Plasma proteinlerinin işaretlenmesi yönteminde Kan Havuzu / Background oranı daha düşük olduğundan eritrositlerin işaretlenmesi ile yapılan yöntem daha çok kullanılmaktadır. Eritrositlerin işaretlenmesinde in vitro, in vivo ve invivo/invitro yöntemleri kullanılmaktadır;

a)- *In vitro* işaretleme:

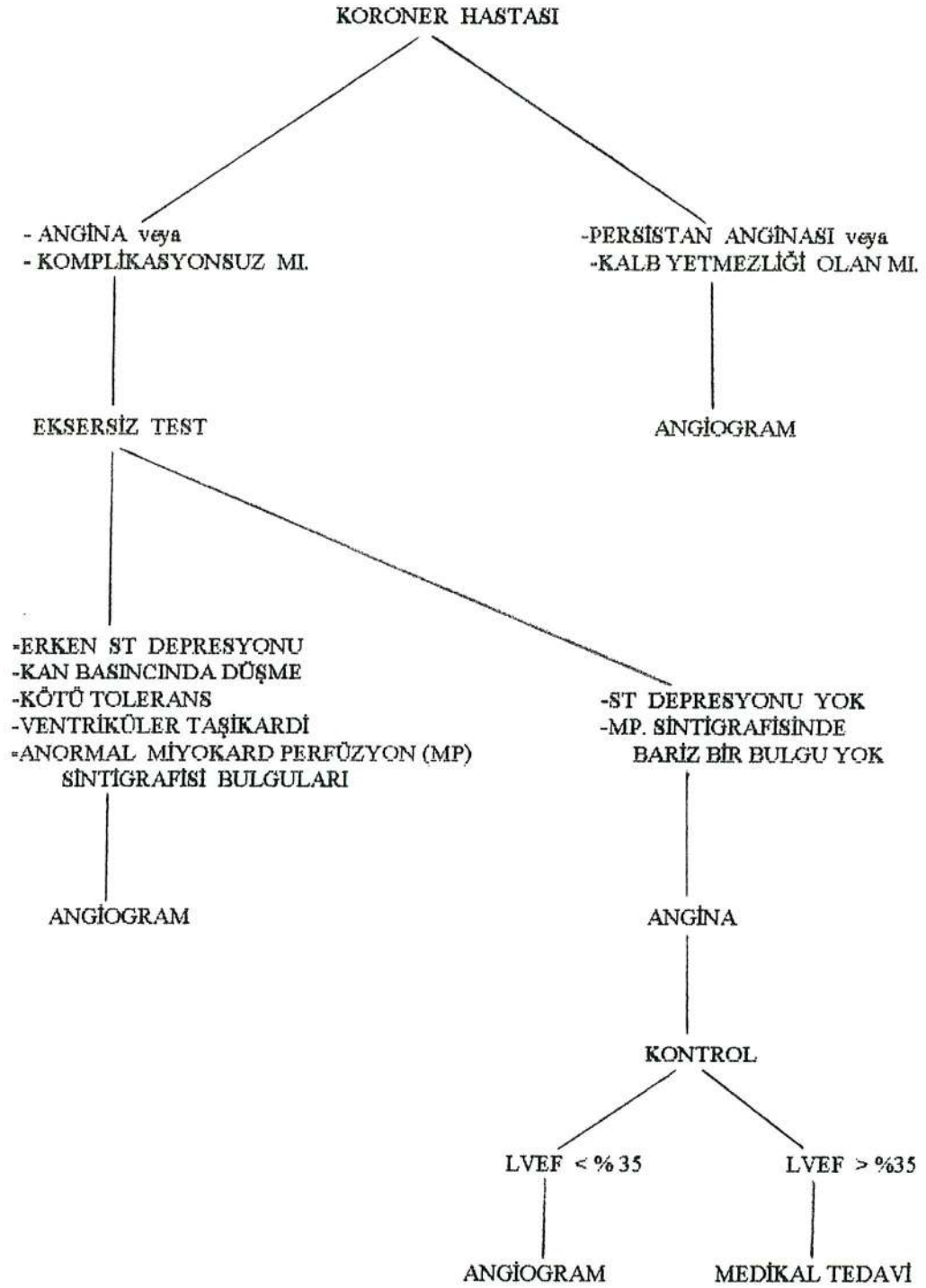
- 4 ml. heparinize kan alınarak içerisinde 2 değerli 2 mg kalay bulunan liyofilize kalay sitratlı şişeye konulur ve 5 dakika beklenir.
- Şişeye 1 ml % 4.4 lük EDTA ilave edilir. Karışım 5 dakika 1200 devirde santrifüj edilir. İçinden 1.25 ml . eritrosit çekilerek içerisinde 1 - 3 ml. hacminde 370 - 740 MBq (10-20 mCi) Tc-99m perteknetat bulunan şişeye konur ve karışım 10 dakika bekletilerek hastaya İ.V. yolla enjekte edilir.

b)- *In vivo* işaretleme :

- Pirofosfat kiti 1-10 ml. serum fizyolojikle sulandırıldıktan sonra 10-20 µg/kg olacak şekilde İ.V. olarak hastaya verilir.
- 30 dakika sonra 370 - 740 MBq Tc-99m perteknetat İ.V. olarak enjekte edilir. İşaretleme hemen olur.

c)- *In vivo/in vitro* işaretleme:

- 1-10 ml serum fizyolojikle sulandırılan pirofosfattan toplam 0.5 mg kalay iyonu olacak şekilde hastaya İ.V. olarak verilir. 20 dakika beklenir.



Şema -1 Koroner hastasının yönetiminde RNV ile ölçülen LVEF 'nun önemi (11).

İçerisinde 1ml. ACD (asid sitrat dekstroz) solüsyonu ve 370-740 MBq Tc-99m perteknetat bulunan enjektöre hastadan 5 ml kan çekilir. Karışım 10 dakika bekletilerek tekrar hastaya İ.V. yolla enjekte edilir.

Kolay uygulanabilirliği ve tekrarlamaya olanak vermesi nedeniyle daha çok *invivo* yöntem kullanılmaktadır. Kan havuzunun işaretlenmesi tamamlanmış olan hasta, bilgisayarla entegre edilmiş ve EKG ile senkronize olarak çalışan Gamma Kameraya alınır, her kalp siklusu (R-R intervali) bilgisayar yardımı ile 16-35 arası zaman dilimine bölünür. Her bir zaman diliminde ayrı bir görüntü alınır. Sayımı çok düşük olan bu görüntüleri değerlendirmek mümkün olmaz. Bu nedenle yüzlerce siklus boyunca elde edilen ve aynı zaman dilimine ait olan görüntüler bilgisayar yardımıyla üst üste getirilerek komposit görüntüler oluşturulur. Böylece görüntüler değerlendirilebilecek hale getirilmiş olurlar. RNV ile hem istirahat ve efor durumunda hem de bir kaç farklı düzlemden (Anterior, LAO-45° ve LAO-70°) çekim yapılabilir. Böylece daha detaylı bilgiler elde etmek mümkün olur. İstirahat ve efor çekimleri özellikle KAH teşhisinde ve MI nin prognozunun tayininde önem taşımaktadır. Eforla yapılan RNV ile KAH teşhisinde hassasiyet %90 , özgüllük ise %60 dolayındadır (14). Sol ventrikül alanından elde edilen görüntülerden sol ventrikül Zaman - Aktivite eğrisi (volüm eğrisi) çıkarılır. Bu eğri üzerinde yapılan Fourier analizi yardımıyla diastolik doluş ve sistolik boşalma ile ilgili bir çok parametre elde edilir. RNV yöntemiyle yapılan tetkikte dokuların absorbe ettiği radyasyon dozları Tablo-2 de verilmiştir.

RNV ile elde edilen görüntülerin yorumu vizüel ve kantitatif olmak üzere iki türlü yapılır ;

1- *Vizüel* değerlendirmede ventriküllerin büyüklüğü, pozisyonu ve şekli değerlendirilir. Görüntüler sinematik olarak incelendiğinde duvar hareketleri

Tablo- 2 RNV Çalışmasıyla Vücudun Maruz Kaldığı Radyasyon Dozu (15)

İLGİLİ BÖLGE	ALINAN RADYASYON DOZU
KEMİK İLİĞİ	5 mGy (500 mRad)
AKCİĞER	4 mGy (400 mRad)
GONADLAR	3 mGy (300 mRad)
TÜM VÜCUT	4 mGy (400 mRad)
EFEKTİF EŞDEĞER DOZ	6 mSv (600 mRem)

izlenir. Ventrikul duvarının hareketleri normokinetik, hipokinetik, akinetik ve diskinetik olarak değerlendirilir. Ayrıca duvar hareketlerinin bölgesel olarak kantitatif ölçümleride yapılabilir.

2- *Kantitatif* analiz genellikle LAO -45 derecelik pozisyonlarda alınan görüntüler üzerinde yapılır. Kantitatif analiz için şu parametreler elde edilir ;

- a) Her iki ventrikulün EF (%) değerleri
- b) Sol ventrikul Zaman-Aktivite eğrisi ve sistolik- diastolik parametreler
- c) Fonksiyonel imajlar
- d) Regurjitasyon indeksi ve fraksiyonu
- e) Sol ventrikul volümü
- f) Bölgesel duvar hareketleri

a) *Her iki ventrikulün EF değerleri* : EF, global kardiyak fonksiyonu gösteren çok değerli bir parametredir. Sol ventrikul EF (LVEF) için normal değer % 50-70 , sağ ventrikul EF için ise % 40-60 dır. Hesaplanması şu formüle göre yapılır:

$$EF (\%) = \frac{BG' u \text{ düzeltilmiş } DS \text{ sayım} - BG' u \text{ düzeltilmiş } SS \text{ sayım}}{BG' u \text{ düzeltilmiş } DS \text{ sayım}}$$

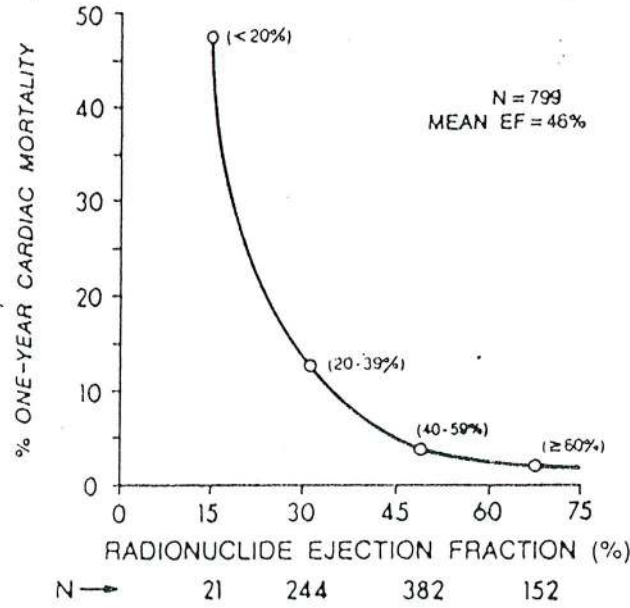
SS : Sistol Sonu

DS : Diastol Sonu

BG : Background

EF nin % 35 in altına düşmesi ciddi bir kalp yetmezliği göstergesidir. EF nin global değerinin yanı sıra bölgesel değerleri de elde edilebilir. Bölgesel EF

değerleri KAH ve MI 'nin teşhisinde ve takibinde kullanılırlar. KAH ve MI' nin teşhisinde ve prognozunun tayininde istirahat ve efor EF değerleri elde edilerek karşılaştırılmaları yapılır. Eforla azalan EF değerleri koroner iskeminin pozitif bir bulgusudur. MI nü takiben EF değeri % 30 un altında ise mortalite riskinin arttığına bir göstergesidir (Şekil-3). Global EF, kardiyotoksisitenin değerlendirilmesinde faydalı bilgiler verir. Özellikle kardiyotoksik etkiye sahip ve antineoplastik bir ilaç olan Adriamisin (doksorubisin) uygulanan hastalarda EF değerindeki % 15 lik bir düşüş kardiyotoksisiteyi gösterir ve ilacın kesilmesini gerektirir. RNV ile sağ ventrikül EF değeri ölçülebilirse bu değerlendirme pek sağlıklı olmayabilir. Sağ ventrikül EF değerinin FPRA yöntemi ile ölçülmesi daha güvenilir sonuçların elde edilmesini sağlar.

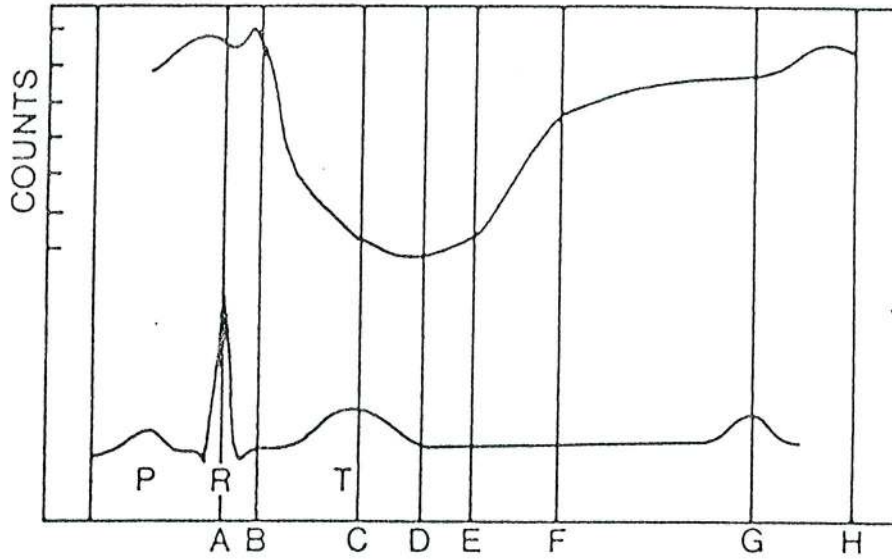


Şekil - 3 . LVEF değeri ve kardiyak mortalite arasındaki ilişkinin dört kategoride gösterilmesi (16).

b) Sol Ventrikül Zaman-Aktivite eğrisi ve Sistolik-Diastolik parametreler :

Sol ventrikül lümeninden elde edilen sayım miktarı lümendeki volüm ile doğru orantılı olduğundan Zaman-Aktivite eğrisi aynı zamanda sol ventrikül vo-

lüm eğrisini gösterir (Şekil-4). Bu eğrinin Fourier analizi ile bir çok Diastolik ve Sistolik parametre elde edilir (Tablo-3). Bu parametrelerin değerlendirilmesi ile sol ventrikülün fonksiyon bozuklukları erkenden tespit edilebilmektedir.



Şekil - 4 . Sol ventrikül volüm eğrisi ile EKG arasındaki ilişkinin gösterilmesi. A-B intervali preeksiyon periyodu, B-C sistolik boşalmanın hızlı fazı, C-D sistolik boşalmanın son bölümü, D-E diastolik doluşun ilk bölümü, E-F diastolik doluşun hızlı fazı, F-G diastazi, G-H atrial doluşu göstermektedir(17)

Çalışmamızda bakmış olduğumuz Diastolik-Sistolik parametreler şunlardır :

Peak Filling Rate (PFR) : Maksimum doluş oranı anlamına gelen bu değer diastolik bir parametre olup diastolik kompliansın önemli bir göstergesidir. KAH olan kişilerin % 85 inde EF değerinin normal olduğu dönemlerde bile PFR değerleri düşük bulunduğu için KAH erken teşhisinde önemli yer tutan değerli bir parametredir (16) (Şekil-5).

PFR değerleri aşağıdaki formüllere göre hesaplanır :

Tablo - 3 RNV Yöntemiyle Elde Edilebilen Kardiyak Fonksiyonel Parametreler ve Normal Değerleri (14).

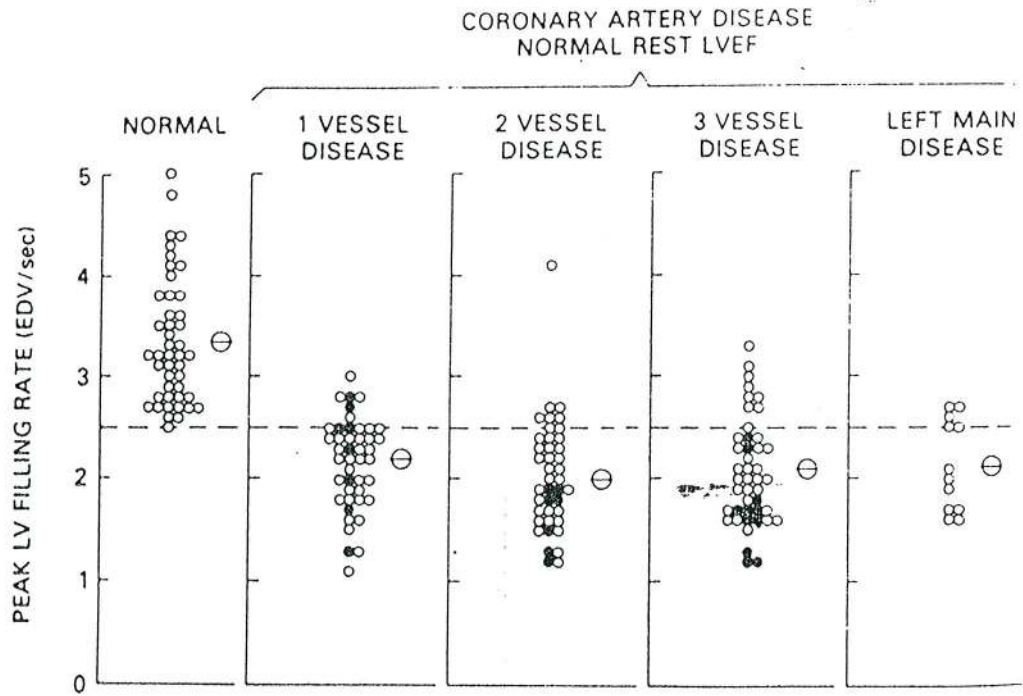
RNV İLE ELDE EDİLEBİLEN PARAMETRELER	NORMAL DEĞERLER
SOL VENTRİKÜL EF (LVEF)	% 50 - 70
BÖLGESEL SOL VENTRİKÜL EF ANTEROSEPTAL	% 66 ± 13
..... APİKAL	% 85 ± 12
..... İNEROPOSTERİÖR	% 74 ± 16
SAĞ VENTRİKÜL EF (RVEF)	% 40 - 60
SOL VENTRİKÜL DİASTOL SONU VOLÜM	150 mL
SOL VENTRİKÜL SİSTOL SONU VOLÜM	60 mL
PREEJEKSİYON PERİYOT (PEP)	0.08 - 0.12 saniye
SOL VENTRİKÜL EJEKSİYON ZAMANI (LVET)	0.22 - 0.28 saniye
PEP / LVET	< 0.44
SOL VENTRİKÜL DOLUŞ ZAMANI (LVFT)	0.57 - 0.71 saniye
MAKSİMUM DOLUŞ ORANI (PFR)	> 2.5 DSV / saniye
MAKSİMUM DOLUŞ ORANI ZAMANI (TPFR)	< 180 milisaniye
İLK 1/3 EF (FTEF)	% 25 - 36

$$\text{PFR (\% SV/saniye)} = \frac{\text{Maksimum Doluş Hızı}}{\text{Stroke volüm (SV)}}$$

$$\text{PFR (EDV/saniye)} = \frac{\text{Maksimum Doluş Hızı}}{\text{Diastol Sonu Volüm (EDV)}}$$

Bu iki farklı formül arasındaki ilişki şu şekilde olacaktır ;

$$\text{PFR (EDV/saniye)} = \text{PFR (\% SV/saniye)} \times \text{EF}$$



şekil - 5. İstirahat LVEF u normal olan koroner hastalarının büyük bir bölümünde PFR değerleri normalin altındadır (16).

Time to Peak Filling Rate (TPFR) : Diastolik bir parametredir. Sistol sonu ile PFR nin meydana gelmesi arasındaki süreyi ifade eder. Aynı zamanda Sol ventrikülün gevşemesi hakkında bilgi verir. Bu değer PFR ile birlikte kombine edilerek yorumlanırsa KAH lı kişilerin % 90 nından fazlasında sadece istirahat ile anormal değerler elde edilir (16).

First Third EF (FTEF) : Sol ventrikulün ejeksiyon zamanının ilk 1/3 undeki EF değeridir. Sol ventrikul miyokardının kontraktilesi hakkında bilgi verir.

c) *Fonksiyonel İmajlar* : Vizüel değerlendirmeye yardımcı olarak kullanılırlar. Bu imajlar arasında en çok kullanılanları faz ve amplitut imajlarıdır. Faz imajıyla ileti bozuklukları, amplitut imajıyla kontraktile bozuklukları incelenir. Ayrıca stroke volüm imajı, EF imajı ve paradoks imaj kullanılmakta olan diğer fonksiyonel imajlardır.

d) *Regürjitasyon İndeksi ve Fraksiyonu* : Kalp kapaklarına ait kaçakların tespit edilmesinde kullanılırlar. Ancak, Doppler Ekokardiyografinin yaygınlaşması nedeniyle bu yönteme pek başvurulmamaktadır.

e) *Sol Ventrikul Volümü* : Sol ventrikul Volüm hesabı RNV ile geometrik veya nongeometrik yöntem ile ölçülebilmektedir. Ancak, pek kullanılmayan ve RNV ile güvenilirliği az olan bir parametredir.

f) *Bölgesel duvar hareketleri*: Bilgisayar yardımıyla, elde edilen görüntülerin kenarları çizilerek kenar imajları oluşturulur. Üst üste getirilen bu imajların incelenmesiyle sol ventrikul duvarının radyal kısılması yani duvar kısılması bölgesel olarak değerlendirilebilir.

RNV Endikasyonları (14):

- 1°- KAH ve MI teşhisi, lokalizasyonunun belirtilmesi, prognozun tayini ve tedaviye alınan yanıtın takibi
- 2°- Sol veya sağ ventrikul patolojilerine bağlı kalb yetmezliğinin teşhisi ve takibi

- 3°- Valvüler patolojilerin teşhisi
- 4°- Nedeni belli olmayan dispnelerde patolojinin kardiyak olup olmadığının tayini
- 5°- Sistemik emboli vakalarında hastanın miksoma ve ventriküler trombus yönünden araştırılması
- 6°- Kongenital kalp hastalıklarına bağlı olarak gelişen kardiyak fonksiyonel bozuklukların değerlendirilmesi
- 7°- Kardiyomiyopatilerde sağ ve sol ventrikul fonksiyonlarının bilinmesi ile hasta takibi ve tedaviye alınan yanıtın değerlendirilmesi
- 8°- Kardiyotoksisitenin değerlendirilmesi
- 9°- Kunt göğüs travmalarında görülen kardiyak kontüzyonun teşhisi dir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 1994 yılı içerisinde Gaziantep Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında yürütüldü. Çalışmaya alınan olgular çeşitli polikliniklere nonkardiyak şikayetlerle müracaat eden kadınlar arasından seçildi. Çalışma, premenopoz ve natürel postmenopoz döneminde yer alan ve yaşları 45 ile 55 arasında olan toplam 44 kadın üzerinde yapıldı. Olgulardan birinde kan lipid değerlerinin ölçülememesi , birinde kabul edilebilir sınırların dışında aritminin mevcut olması , bir diğerinde ise teknik hatadan dolayı verilerin toplanamaması nedeniyle toplam üç olgu çalışma dışı bırakıldı. Böylece çalışma 41 kadın üzerinde tamamlandı. Bu kadınların 21' i natürel postmenopoz grubuna, diğer 20' si ise premenopoz grubuna dahil edildi. Postmenopoz döneminin özelliklerini daha iyi yansıtmasına rağmen yaş faktörünün verileri etkileyebileceği düşüncesiyle 55-60 yaş arası kadınlar çalışmaya dahil edilmediler. Çalışmaya alınan olgularda ateş(aksiller 36.5-37.0 C° arası), nabız(60-80 arası) ve kan basıncı (diastolik TA 60-90 mmHg , sistolik TA 90-140 mmHg arası) normal sınırlar içerisindeydi. Anamnez, fizik muayene, elektrokardiyografi ve laboratuvar tetkikleri normal olarak tespit edildi. Aşırı obes olanlar , aşırı uzun veya aşırı kısa boylu olanlar, diabetik olanlar , sigara ve alkol kullananlar ile hormon tedavisi görenler çalışmaya dahil edilmediler. Olguların hiçbirisi kardiyovasküler yan etkiye sahip herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Yapılacak çalışma için kendilerine durum açıklandı ve izinleri alındı.

Natürel postmenopoz grubuna alınan üyelerde enaz üç yıl önce son adetlerini görmüş olmaları ve serum östradiol (E2) seviyelerinin 30 pg/ml 'den az olması şartı arandı. Premenopoz grubuna ise son adetinin üzerinden bir yıldan daha fazla süre geçmeyenler ile serum E2 seviyesi 30 pg/ml 'den fazla olanlar dahil edildi. Adetten kesilme süresi 1-3 yıl arası olanlar hiç bir gruba dahil edilmedi. Bunun nedeni post menopoz dönemde meydana gelmesi muhtemel kardiyovasküler sorunlar için makul bir sürenin geçmesinin uygun görülmesiydi. Premenopoz grubu normal adet gören ve oligomenoreli olanlar olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Fakültemiz biokimya laboratuvarında, otoanalizör (Beckman Synchron CX5) ile çalışmaya alınan tüm kadınların 12 saatlik açlık sonrası serumlarında HDL-C, LDL-C, VLDL-C, Total Kolesterol ve Trigliserid düzeyleri tespit edildi. Total Kolesterol, HDL-C ve Trigliserid otoanalizörle ölçüldü. VLDL-C ve LDL-C ise aşağıdaki formüllere göre hesaplandı.

$$\text{VLDL-C} = \text{Trigliserid} / 5$$

$$\text{LDL-C} = \text{Total Kolesterol} - (\text{HDL-C} + \text{VLDL-C})$$

Nükleer Tıp Anabilim Dalı RIA laboratuvarında RIA-Coated metodla serum E2 düzeyleri ölçüldü. RNV ise anabilim dalımızdaki spect kabiliyetli, EKG triggerli, rectanguler dedektörlü gama kamera (Siemens - Diacam) ve buna bağlı bilgisayar (Micro Delta Plus) ile yapıldı. Böylece LVEF; PFR, TPFR ve FTEF gibi kardiyak fonksiyonu gösteren parametreler elde edildi. Çalışmamızda bakmış olduğumuz parametrelerin isimleri ve normal değerleri Tablo-4 de gösterilmektedir. Her iki grup için elde edilen verilerin istatistiki analizi MANN-WHITNEY U testine göre kıyaslanarak değerlendirildi (18).

Tablo - 4 Çalışmamızda yapılan tetkikler ve normal değerleri

TETKİKİN ADI	NORMAL DEĞERLER	BİRİM DEĞERİ
TOTAL KOLESTEROL	120 - 217	mg / dL
TRİGLİSERİD	35 - 160	mg / dL
HDL - C	27 - 85	mg / dL
VLDL - C	20 - 40	mg / dL
LDL - C	60 - 230	mg / dL
ÖSTRADİOL	Normal Siklus : 30 - 500 Postmenopoz : < 30	pg / mL
Sol Ventrikül EF (LVEF)	% 50 - 70	EDV
Peak Filling Rate (PFR)	> 2.5	EDV / saniye
Time to Peak filling Rate (TPFR)	< 180	milisaniye
First Third EF (FTEF)	% 25 - 36	EDV

KULLANILAN KİTLER

Kit veya Madde -----	Kodu -----	Markası -----
a. Trigliserid	442770	Beckman
b. T. Kolesterol	442780	Beckman
c. HDL-C çöktürücüsü	455417	Beckman
d. HDL-C kalibratörü	455483	Beckman
e. HDL-C	445395	Beckman
f. E2	3006200	Medgenix
g. PYP	Tc-IK-5	Izinta
h. Tc-99m Perteknetat.....	MCC 20M	Amersham

RNV İÇİN KULLANILAN CİHAZLAR

Cihazın Adı -----	Markası -----	Modeli -----
Gama Kamera	Siemens	Diacam
Entegre Bilgisayar	Siemens	Micro Delta Plus
Doz Kalibratörü	Nuclear Assoc.	34 056
Gama Counter	LKB	1275 Minigamma

RNV ' nin YAPILMASI

Kullanılan malzeme ve cihazlar :

- PYP (Pirofosfat) Kiti
- 99 Mo / 99m Tc Jeneratörü
- Steril serum fizyolojik
- 3 adet tek kullanımlık steril enjektör.
- 3 adet tek kullanımlık EKG elektrodu
- Doz Kalibratörü
- Gama Counter
- Gama Kamera (Bilgisayarlı ve EKG triggerli)

Hasta Hazırlanması :

Hastalar istirahat halinde ve en az iki saat aç bırakılarak çekime alındı. Çekim öncesi memeler büyük ise meme attenuasyonunu önlemek için yukarıya doğru kaldırılarak bantlandı.

İşlem Sırası :

1)- Oda ısısında İN VIVO işaretleme; 1mg kalay iyonu ihtiva eden PYP kiti şişesi içerisine 2 cc steril serum fizyolojik konuldu. Şişe hafifçe sallanarak içerisindeki muhteviyatın homojen hale gelmesi sağlandı. İçerisinde 10 µg/kg kalay iyonu (kalay pirofosfat şekline) olacak şekilde enjektöre çekilen PYP solusyonu I.V. yolla şahsa verildi. 30 dakika sonra jeneratörden taze sağılmış olan 740 MBq(20 mCi) Tc99m- Perteknetat solusyonu yine I.V. olarak enjekte edildi. Equilibrium fazı için 10 dakika beklendi.

2)- Kandaki bağlanma yüzdesini saptamak amacıyla 1 cc heparinize kan alındıktan sonra kişi düşük enerjili genel amaçlı (LEAP) kolimatör takılı Gama Kamera altına sırtüstü yatırıldı.

3)- Sağ ve sol omuzlarda klavikulanın orta ve alt hizalarına ve kalbin apeks bölgesine olmak üzere 3 adet elektrod yapıştırıldı. EKG triggerli gama kameranın ilgili kabloları tarifine uygun şekilde bu elektrodla bağlandı.

4)- Gama Kameraya entegre edilmiş bilgisayardan R dalgası ile senkronize olarak çalışan Multigated Bloodpool ACQ programına girildi. Bu programda;

R-R intervalinde görüntü sayısı20
Matriks.....64x64
Zoom.....2.0
Total sayım.....6 milyon
Reject Post PVC.....1
Pencere.....± % 10
ModWord
Açı.....LAO 45°

değerleri girildi. Dedektör, her iki ventrikülün ayrı ayrı en iyi seçildiği yaklaşık LAO 45 ° ve kaudal tilt 15° iken görüntüler alındı ve bilgisayara kaydedildi.

5)- Multigated Bloodpool Processing Programına girilerek görüntülerin kantitatif değerlendirilmesi yapıldı. Her kişi için ayrı ayrı LVEF, PFR, TPFR ve FTEF değerleri hesaplandı.

Bağlanma Yüzdesinin Kontrolü :

Bu amaçla eritrositleri işaretlenmiş kişiden çekimden hemen önce alınan 1 cc kan Gama Counter Cihazında 1 dakika süreyle saydırıldı. Sonra 2500 devirde 5 dakika süreyle santrifüj edilerek üzerindeki serum alındı. Tupun dibinde kalan hücre çökeğine 1 cc serum fizyolojik eklendikten sonra yine

aynı şekilde santrifüj edildi. Tüpün üst kısmında kalan serum fizyolojik alınıp kalan hücre çökeleği Gama Counter Cihazında tekrar 1 dakika süreyle saydırıldı. Hücre çökeleğinin sayımı kan sayımına bölünerek aktivitenin bağlanma yüzdesi bulundu.

$$\text{Bağlanma yüzdesi} = \frac{\text{Hücre çökeleğindeki aktivite (cpm)}}{(\text{Hücre çökeleği} + \text{plasma}) \text{ aktivitesi (cpm)}}$$

cpm :. Bir dakikalık sayım

BULGULAR

Olgularımız Postmenopoz ve Premenopoz olmak üzere iki grup halinde incelendi. Her iki gruba ilgili veriler Tablo-5 ve Tablo-6 de gösterilmektedir. Premenopoz grubu 21 kadından oluşmaktaydı. Ancak bir hastada teknik hatadan dolayı veriler toplanamadığı için bu grubun çalışması 20 kadın ile tamamlandı. Premenopoz grubundaki çalışması tamamlanan 20 kadının yaşları 45 - 54 arasında değişiyordu (ortalama 47.55 S.D. $\pm$ 2.66). Premenopoz grubundaki 12 kadın normal adet görmekteydiler ve yaşları 45 - 52 arasında değişmekteydi (ortalama 46.33 S.D. $\pm$ 2.01). Diğer 8 kadında ise oligomenore şikayetleri başlamıştı. Oligomenoreli kadınların yaşları 47 - 54 arasında değişiyordu (ortalama 49.37 S.D. $\pm$ 2.55) ve son adet tarihleri üzerinden geçen zaman 38 - 210 gün arasındaydı. Premenopoz grubu bu özelliklerine göre normal adet görenler ve oligomenoresi olanlar şeklinde iki alt gruba ayrıldı ve bu alt grupların verileri ayrıca kendi aralarında karşılaştırıldı. Postmenopoz grubu 23 kadından oluşmaktaydı. Ancak bir hastada serum HDL-C ve LDL-C düzeyleri ölçülemediği için, diğer bir hastada ise kabul edilebilir sınır dışında ($\pm$ % 10 luk pencere dışına çıkan vuru sayısı, kabul edilen vuru sayısının % 10 undan fazla) aritminin mevcut olması nedeniyle postmenopoz grubunun çalışması 21 kadın üzerinde tamamlandı. Bu gruptaki olguların yaşları 45-55 arasında değişiyordu (ortalama 51.90 S.D. $\pm$ 2.96). Son adetleri üzerinden geçen süre ise 3 - 10 yıl arasında değişmekteydi (ortalama 4.90 S.D. $\pm$ 1.92).

Premenopoz grubunun LVEF değerlerinin ortalaması 61.4 S.D. $\pm$ 2.76, Postmenopoz grubunun LVEF değerlerinin ortalaması ise 59.14 S.D. $\pm$ 2.53 idi. İki ortalama arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0.05$). Premenopoz grubunun ortalama PFR değeri 3.15 S.D. $\pm$ 0.47, Postmenopoz grubunun ortalama PFR

değeri 2.75 ± 0.29 olarak bulundu. Postmenopoz dönemindeki bu düşüş anlamlı olarak bulundu ($p < 0.05$). TPFR değerleri açısından ise premenopoz grubunun ortalaması 131.9 ± 24.32 , postmenopoz grubunun ortalaması 142.8 ± 24.34 idi. Postmenopoz dönemindeki bu artış istatistiki olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$). Yine premenopoz grubunda ortalama FTEF değeri 27.85 ± 2.18 iken postmenopoz grubunda 27.04 ± 2.37 olarak bulundu. Aradaki bu küçük farkta istatistiki olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$). Böylece iki grup arasında kardiyak fonksiyonlarla ilgili parametrelerin karşılaştırılmasında ve istatistiki analizinde LVEF ve PFR değerlerinin farklılığı anlamlı, TPFR ve FTEF değerlerinin farklılığı ise anlamsız olarak bulundu (Tablo 7).

Postmenopoz ve Premenopoz gruplarının plasma lipid ve liprotein profilleriyle ilgili verilerin kıyaslanmasında ise ; Total kolesterol seviyesinin ortalaması premenopoz grubunda 183.2 ± 21.73 iken postmenopoz grubunda 203.8 ± 31.22 olarak bulundu. Postmenopoz grubundaki bu artış anlamlı olarak bulundu ($p < 0.05$). Premenopoz grubundaki ortalama serum HDL-C seviyesi 55.6 ± 11.90 , postmenopoz grubundaki HDL-C seviyesi ise 48.71 ± 13.31 olup aralarındaki fark yine anlamlı bulundu ($p < 0.05$). VLDL-C seviyesinin ortalaması premenopoz grubunda 22.4 ± 7.80 , postmenopoz grubunda ise 29.23 ± 10.19 olup, aradaki fark anlamlı olarak bulundu. ($p < 0.05$). Aterosklerotik risk faktörü olması açısından LDL-C düzeylerine baktığımızda premenopoz grubundaki ortalamanın 105.2 ± 24.93 , postmenopoz grubundaki ortalama seviyenin ise 125.90 ± 31.50 olduğu görüldü. Postmenopoz grubundaki bu yükselme anlamlı olarak bulundu ($p < 0.05$). Trigliserid ortalaması ise premenopoz grubunda 111.4 ± 38.76 , postmenopoz grubunda 147.33 ± 50.1 idi. Bu farkta anlamlıydı ($p < 0.05$). Kısaca postmenopoz grubunda HDL-C hariç lipid ile ilgili diğer tüm parametrelerde anlamlı bir yükselme bulundu. HDL-C seviyesinde ise anlamlı

bir düşüş mevcuttu. Bu durum kardiyovasküler sorunlar açısından postmenopoz grubun daha fazla bir riske aday olduğunu destekler şekildeydi.

Kardiyak fonksiyonlardaki ve Kan lipid profilindeki değişikliklerin östrojen eksikliği ile ilgisine açıklık getirebilmek amacıyla, premenopoz grubu normal adet görenler (Grup I) ve oligomenoresi olanlar (Grup II) şeklinde iki alt gruba ayrıldı. Her iki alt grubunda serum östrojen seviyeleri normal sınırlar içerisindeydi. Elde edilen değerlerin karşılaştırılmasında ; Grup I de ortalama total kolesterol değeri $176.83 \text{ S.D.} \pm 19.83$, Grup II de ise $192.75 \text{ S.D.} \pm 22.14$ idi. Grup II deki bu artış anlamlı olarak bulundu ($p < 0.05$). HDL-C seviyesinin ortalaması Grup I de $58.58 \text{ S.D.} \pm 11.48$, Grup II de ise $51.125 \text{ S.D.} \pm 11.80$ olup aradaki fark anlamsız olarak bulundu. ($p > 0.05$). VLDL-C ortalama seviyesi Grup I için $21.41 \text{ S.D.} \pm 6.98$, Grup II için ise $23.87 \text{ S.D.} \pm 9.20$ olup fark anlamsız olarak bulundu. Aterojenik risk faktörü olan LDL-C ortalama seviyesi ise Grup I de $96.83 \text{ S.D.} \pm 23.62$, Grup II de $117.75 \text{ S.D.} \pm 22.60$ bulundu. Aradaki farkın anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.05$). Trigiserid ise Grup I de $105.5 \text{ S.D.} \pm 35.05$, Grup II de $120.25 \text{ S.D.} \pm 44.68$ olup, fark anlamsız olarak bulundu ($p > 0.05$). Grup I de LVEF 62.66 ± 2.67 iken Grup II de 59.5 ± 1.60 bulundu. Fark anlamlıydı ($p < 0.05$). PFR Grup I de 3.36 ± 0.47 , Grup II de 2.83 ± 0.24 bulundu. Fark anlamlıydı ($p < 0.05$). TPFR Grup I de 127 ± 24.83 , Grup 2 de 139.37 ± 23.07 bulundu . Fark anlamlı değildi ($p > 0.05$). FTEF Grup I de 29.16 ± 1.85 , Grup II de 26.37 ± 1.84 bulundu. fark yine anlamlıydı ($p < 0.05$). Kısaca östrojen eksikliği söz konusu olmayan Grup II de kardiyak fonksiyonlarda bir azalmanın yanı sıra total kolesterol ve LDL-C seviyesinin artmış olduğu, lipid ile ilgili diğer parametrelerde ise anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü (Tablo-8 , 9).

Her olgunun ayrı ayrı aktivite bağlanma yüzdeleri ölçüldü. Bulunan değerler % 82 ile % 89 arasında değişiyordu.

Tablo - 5 Postmenopoz grubuna ait kan lipid profilleri ve kardiyak fonksiyonel parametreler .

(*) Bu sütundaki rakamlar son adet tarihinin üzerinden geçen süreyi yıl olarak ifade etmektedir.

Sıra	Adı	Yaş	SAT (*)	Sist.TA mm/Hg	Dias.TA mm/Hg	T. Kol. mg/dL	TG. mg/dL	HDL-C mg/dL	VLDL-C mg/dL	LDL-C mg/dL	E 2 pg/mL	LVEF % DSV	PFR DSV/sn	TPFR mili sn	FTEF % DSV
1	ŞK	46	4	130	90	149	46	48	9	92	25	62	3.36	118	33
2	ZE	50	4	125	75	197	123	44	24	129	27	61	2.83	150	27
3	ND	51	8	120	70	185	101	75	20	90	30	58	3.04	139	30
4	MS	54	5	130	85	265	231	39	46	180	30	57	2.26	168	25
5	NA	55	3	120	70	222	240	39	48	135	21	60	2.75	175	26
6	FT	50	4	135	90	198	122	68	24	106	27	55	2.64	120	27
7	FE	53	6	135	80	266	187	36	37	193	25	61	2.31	175	24
8	PÖ	55	3	120	70	255	185	56	38	161	23	59	2.27	150	26
9	EA	55	10	125	80	202	193	49	39	114	27	56	2.82	128	25
10	ÜE	50	3	120	85	180	57	70	11	99	30	62	2.88	119	28
11	CG	54	7	135	80	172	104	63	20	89	21	61	2.73	108	26
12	AY	53	5	140	90	200	191	49	38	113	29	57	2.94	132	28
13	NA	49	3	120	75	240	174	35	34	171	22	60	2.91	175	27
14	VB	53	4	130	80	190	131	54	26	110	25	62	2.84	134	28
15	SK	55	6	135	85	170	123	42	24	104	23	56	2.93	104	31
16	SÇ	52	7	135	85	180	109	50	21	109	25	59	2.79	124	26
17	KH	55	6	130	90	200	156	36	31	133	30	63	3.14	117	30
18	ND	45	4	140	90	220	135	32	27	161	34	59	2.31	166	26
19	ET	49	5	135	85	190	155	38	31	121	30	62	2.95	170	27
20	ZK	52	3	120	80	210	171	33	34	143	26	55	2.72	165	24
21	GB	54	3	130	90	190	160	67	32	91	30	57	2.45	162	24
Ort.		51.90	4.90	129.0	82.14	203.85	147.33	48.71	29.23	125.90	26.66	59.14	2.75	142.80	27.04
SID		± 2.97	± 1.92	± 7.0	± 6.99	± 31.22	± 50.15	± 13.31	± 10.19	± 31.50	± 3.54	± 2.53	± 0.29	± 24.34	± 2.37

Tablo - 6 Premenopoz grubuna ait kan lipid profilleri ve kardiyak fonksiyonel parametreler.
(*) Bu sütundaki rakamlar son adet tarihi üzerinden geçen süreyi gün olarak ifade eder.

Sıra	Adı	Yaşı	SAT (*)	Sist.TA mm/Hg	Dias.TA mm/Hg	T.Kol mg/dL	TG mg/dL	HDL-C mg/dL	VDL-C mg/dL	LDL-C mg/dL	E 2 pg/mL	LVEF % DSV	PFR DSV/sn.	TPFR mili sn.	FTEF % DSV
1	Y.E	46	14	130	90	140	73	60	15	65	104	66	3.31	105	32
2	M.B	45	16	110	75	183	64	54	13	116	592	61	3.24	106	27
3	K.Ş	46	21	120	70	179	75	62	15	102	116	63	3.26	124	31
4	H.Ş	46	15	130	75	163	86	54	19	90	298	65	4.27	98	30
5	F.T	45	17	120	70	218	173	36	35	147	314	58	2.73	175	26
6	B.Ü	47	210	110	70	193	154	44	31	118	64	60	3.06	112	27
7	B.G	49	180	135	80	184	77	68	15	101	71	59	3.11	132	28
8	M.Y	45	25	120	70	174	78	74	16	84	137	64	3.29	121	31
9	S.E	49	150	130	85	224	185	39	37	148	68	57	2.51	178	23
10	G.N	47	11	120	70	168	125	64	25	79	93	61	2.92	134	28
11	S.K	45	27	135	80	203	149	41	30	132	60	59	2.8	148	28
12	N.B	46	38	140	75	184	130	47	26	111	78	62	3.08	117	27
13	N.A	45	25	120	75	168	90	58	18	92	91	66	3.66	162	27
14	H.D	49	60	130	65	179	64	56	12	111	84	61	2.65	131	27
15	İ.Ç	52	180	135	75	193	87	67	17	109	71	59	2.78	134	28
16	D.İ	48	12	135	80	177	95	71	19	87	158	63	4.06	98	29
17	F.A	54	210	130	80	225	165	37	33	155	169	58	2.54	168	24
18	K.C	52	25	140	75	184	143	71	29	84	103	61	3.15	134	28
19	V.N	46	18	135	70	165	115	58	23	84	95	65	3.67	119	29
20	A.K	49	150	120	80	160	100	51	20	89	128	60	2.97	143	27
Ort.		47.55	70.2	127.25	75.5	183.2	111.4	55.6	22.4	105.2	144.7	61.4	3.15	131.95	27.85
SD		± 2.66	± 75.77	± 9.10	± 6.04	± 21.73	± 38.76	± 11.90	± 7.80	± 24.93	± 126.52	± 2.76	± 0.47	± 24.32	± 2.18

Tablo - 7 Premenopoz ve Postmenopoz gruplarında elde edilen değerlerin ortalamalarının karşılaştırılması ve sonuçların istatistiki anlamlılık değerleri.

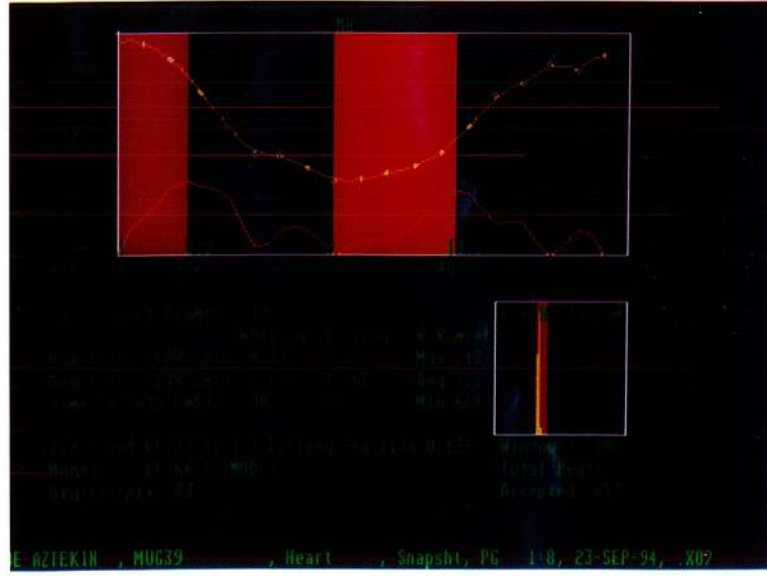
TETKİKİN ADI	PREMENOPOZ	POSTMENOPOZ	ANLAMLILIK DEĞERİ
TOTAL KOLESTEROL	183.2 mg/dL	203.8 mg/dL	$p < 0.05$
TRİGLİSERİT	111.4 mg/dL	147.3 mg/dL	$p < 0.05$
HDL - C	33.6 mg/dL	48.7 mg/dL	$p < 0.05$
VLDL - C	22.4 mg/dL	29.2 mg/dL	$p < 0.05$
LDL - C	105.2 mg/dL	125.9 mg/dL	$p < 0.05$
ÖSTRADİOL	144.7 pg/mL	26.6 pg/mL	$p < 0.05$
Sol Ventrikül EF (LVEF)	% 61.4 DSV	% 39.1 DSV	$p < 0.05$
Peak Filling Rate (PFR)	3.15 DSV/saniye	2.75 DSV/saniye	$p < 0.05$
Time to Peak Filling Rate (TPFR)	131.9 milisaniye	142.8 milisaniye	$p > 0.05$ -
First Third EF (FTEF)	% 27.85 DSV	% 27.0 DSV	$p > 0.05$ -

Tablo-8 Premenopoz Grup I (Normal Adet Görenler) 'e ait kan lipid profilleri ve kardiyak fonksiyonel parametreler.
(*) Bu Sütunda yer alan rakamlar son adet tarihi üzerinden geçen süreyi gün olarak ifade eder.

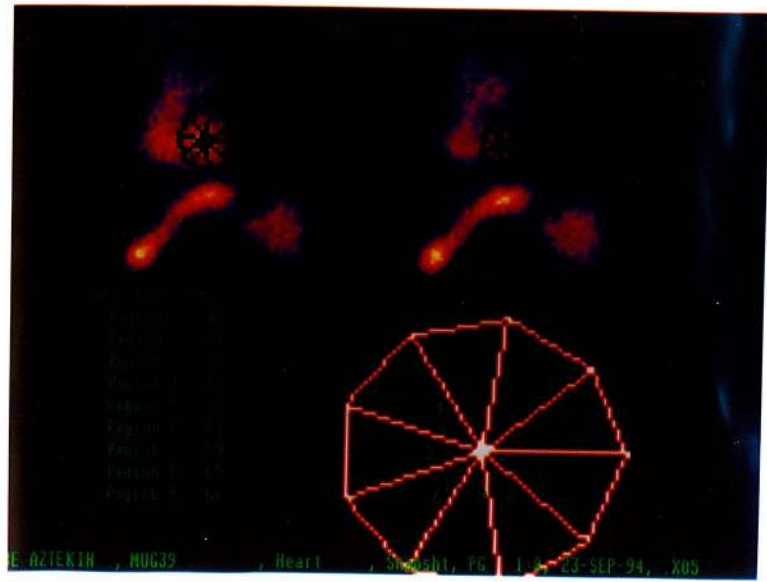
Sıra	Adı	Yaş	SAT (*)	Sist.TA mm/Hg	Dias.TA mm/Hg	T.Koll mg/dL	TG mm/dL	HDL-C mm/dL	VLDL-C mm/dL	LDL-C mm/dL	E2 pg/mL	LVEF % EDV	PFR EDV/sn	TPFR milim	FTEF % EDV
1	Y.E	46	14	130	90	140	73	60	15	65	104	66	3.31	105	32
2	M.B	45	16	110	75	183	64	54	13	116	592	61	3.24	106	27
3	K.Ş	46	21	120	70	179	75	62	15	102	116	63	3.26	124	31
4	H.Ş	46	15	130	75	163	86	54	19	90	298	65	4.27	98	30
5	F.T	45	17	120	70	218	173	36	35	147	314	58	2.73	175	26
6	M.Y	45	25	120	70	174	78	74	16	84	137	64	3.29	121	31
7	GN	47	11	120	70	168	125	64	25	79	93	61	2.92	134	28
8	S.K	45	27	135	80	203	149	41	30	132	60	59	2.80	148	28
9	N.A	45	25	120	75	168	90	58	18	92	91	66	3.66	162	27
10	D.İ	48	12	135	80	177	95	71	19	87	158	63	4.06	98	29
11	K.C	52	25	140	75	184	143	71	29	84	103	61	3.15	134	28
12	V.N	46	18	135	70	165	115	58	23	84	95	65	3.67	119	29
ORT		46.33	18.83	126.25	75	176.83	105.5	58.58	21.41	96.83	180.08	62.66	3.36	127	29.16
SD		± 2.01	± 5.58	± 9.07	± 6.03	± 19.83	± 35.05	± 11.48	± 6.98	± 23.62	± 152.81	± 2.67	± 0.47	± 24.83	± 1.85

Tablo-9 Premenopoz Grup II (oligomenorezi olanlar) ' ye ait kan lipid profilleri ve kardiyak fonksiyonel parametreler.
(*) Bu sütunda yer alan rakamlar son adet tarihi üzerinden geçen stireyi gün olarak ifade eder.

Sıra	Adı	Yaş	SAT (*)	Sist.TA mm/Hg	Dias.TA mm/Hg	T.Koll mg/dL	TG mg/dL	HDL-C mmg/dL	VLDL-C mg/dL	LDL-C mg/dL	E2 pg/mL	LVEF % EDV	PFR EDV/sn.	TPFR mili sn.	FTEF % EDV
1	BÜ	47	210	110	70	193	154	44	31	118	64	60	3.06	112	27
2	BG	49	180	135	80	184	77	68	15	101	71	59	3.11	132	28
3	SE	49	150	130	85	224	185	39	37	148	68	57	2.51	178	23
4	NB	46	38	140	75	184	130	47	26	111	78	62	3.08	117	27
5	HD	49	60	130	65	179	64	56	12	111	84	61	2.65	131	27
6	İÇ	52	180	135	75	193	87	67	17	109	71	59	2.78	134	28
7	FA	54	210	130	80	225	165	37	33	155	169	58	2.54	168	24
8	AK	49	150	120	80	160	100	51	20	89	128	60	2.97	143	27
ORT		49.37	147.25	128.75	76.25	192.75	120.25	51.12	23.87	117.75	91.62	59.50	2.83	139.37	26.37
SD		± 2.55	± 65.00	± 9.54	± 6.40	± 22.14	± 44.68	± 11.80	± 9.20	± 22.60	± 37.27	± 1.60	± 0.24	± 23.07	± 1.84



Şekil - 6. RNV ile elde ettiğimiz kardiyak fonksiyonel parametreler.



Şekil - 7. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun bölgesel dağılımı

TARTIŞMA

Post menopoz dönemindeki kardiyovasküler sorunlar üzerine yapılan araştırmalarda üzerinde en çok durulan konular, hipöstrojenemi , kan lipid ve lipoprotein profilindeki değişiklikler ve KAH ile MI insidansındaki artışlardır. Miyokardın kanlanması koroner arterler vasıtasıyla olduğundan koroner arter hastalıklarının kalb fonksiyonlarını etkilememesi düşünülemez. Bu nedenle bu tez çalışmasında kardiyak fonksiyonel parametrelerle birlikte KAH nın en büyük nedenlerinden biri olan kan lipid profilindeki değişikliklerin de incelenmesi amaçlanmıştır. Zaten literatür taramalarımızda, bu konuyla ilgili çalışmaların pek çoğunda , postmenopoz döneminde görülen KAH insidansı ve kan lipid profilindeki değişikliklerin östrojenle ilgisinin araştırıldığını gördük (19-72). Oysa postmenopoz dönemdeki kardiyak fonksiyonel değişikliklerle ilgili olarak yapılan çalışmaların çok az sayıda olduğu dikkatimizi çekti (73-77). Muhtemelen bunun nedeni, kardiyak fonksiyonel parametrelerin ölçülebildiği cihazların son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlamasıdır.

LVEF değerleri, RNV yönteminden den başka Doppler Ekokardiyografi ve DSA ile de ölçülebilir. Bu son iki yöntemin her ikisinde de ventrikülün sistol ve diastol sonu çapları ölçülerek volumler tayin edilmekte ve EF hesaplanması yapılmaktadır. Ancak lumen hiçbir zaman düzgün bir geometrik şekil olmadığından boyutlar yardımıyla elde edilen volüm ve EF hesapları da daima yaklaşık sonuçlar verecektir. RNV yönteminde sol ventrikül lumeninden elde edilen sayım miktarı ile ventrikül volumü arasında hassas bir doğru orantı mevcuttur. Bu nedenle RNV yöntemi ile ölçülen EF değeri Doppler Ekokardiyografi ve DSA yöntemleri ile ölçülen EF değerlerine göre daha kesin

ve daha güvenilir olacaktır.

Postmenopoz dönemindeki kardiyovasküler sorunlarla ilgili olarak yapılan çalışmalarda genellikle KAH insidansının artmış olduğu belirtilir. Gerçekten konuyla ilgili yayınların bir çoğu 50 yaş öncesi kadınlarda KAH insidansının erkeklere nazaran belirgin derecede düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Oysa 50 yaş sonrasında aradaki fark hızla kapanarak KAH insidansı her iki grupta eşitlenir. Bazı araştırmacılar, erkekler ve kadınlar arasındaki bu eşitlenmeden postmenopozla birlikte KAH insidansının artış göstermesini sorumlu tutmaktadır. Bir kısım araştırmacıya göre ise bu eşitlenmeden 50 yaş sonrası erkeklerdeki KAH insidansının azalması sorumludur (62).

Post menopoz dönemindeki kadınlarda görülen kardiyak fonksiyonel değişiklikler ve bu değişikliklerin östrojen eksikliği ile ilişkisi üzerine Pines A. ve arkadaşlarının birçok araştırması mevcuttur. Adı geçen bu araştırmacılar çalışmalarından birinde (74) erken menopoz (< 3 yıl) ve geç menopoz (> 5 yıl) dönemlerindeki kadınlarda RNV yöntemiyle elde ettikleri kardiyak fonksiyonel parametreleri karşılaştırarak değerlendirdiler. Erken menopoz dönemindeki max. ejeksiyon oranı (PER) nın geç menopoz dönemindekilere oranla belirgin derecede yüksek olduğunu buldular (3.3 e karşılık 2.8 EDV/san, $p < 0.05$). Keza PFR değerleri de erken menopoz grubunda daha yüksekti (2.8 e karşılık 2.1 EDV/san., $p < 0.05$). Bu çalışmada ölçülen bir diğer parametre olan ortalama basınç / volem oranı da erken menopozlularda yüksek bulundu (8.6 a karşılık 4.7 mmHg/ml/m², $p < 0.05$) Bu çalışma grubu elde ettikleri bu sonuçlara dayanarak erken menopoz dönemindeki kadınlarda miyokardial kontraktilitenin aynı yaştaki geç menopozlulara nazaran daha yüksek olduğunu belirtmektedir. Bu çalışma, literatürde bulabildiğimiz post menopoz dönemindeki kadınların kardiyak fonksiyonlarının RNV yöntemiyle incelendiği tek çalışmadır. Bu tez çalışmasında benzer değerlendirme premenopoz ve

postmenopoz dönemdeki kadınlar karşılaştırılarak yapıldı. Bulunan değerler Pines A. ve arkadaşlarınınkiyle büyük oranda uyumluydu. Kendi çalışmamızda miyokardial kontraktileyle ilgili olarak FTEF parametresi elde edildi ve premenopoz grubundaki kısmi yüksekliğin anlamlı derecede olmadığı bulundu (27.85 ± 2.18 e karşılık 27.04 ± 2.37 , $p > 0.05$). Ancak kardiyak fonksiyonun diğer parametreleri olan LVEF ve PFR değerleri premenopozlularda yüksek bulundu (LVEF için 61.4 ± 2.76 ya karşılık 59.14 ± 2.53 , $p < 0.05$, PFR için 3.15 ± 0.47 ye karşılık 2.75 ± 0.29 , $p < 0.05$). Kendi çalışmamızdan elde ettiğimiz bu sonucun anlamı, postmenopoz dönemde kardiyak fonksiyonlarda azalma olduğu ancak bu azalmanın belirgin bir kardiyovasküler sorun oluşturmaya yetmediği şeklindedir.

Postmenopoz dönemindeki kardiyak fonksiyonlarla ilgili olarak yapılan araştırmalarda kardiyak parametreleri elde etmek için genellikle Doppler Ekokardiografi kullanılmıştır. Eckstein N. ve arkadaşları (73) gonodotropin serbestleyen hormon agonisti (GnRH-a) ile hipoöstrojenemi oluşturdıkları genç kadınlarda Doppler Ekokardiografi ile GnRH-a uygulamasının öncesinde ve sonrasında kardiyak parametreleri elde ettiler. Bu parametrelerin incelenmesinde pik akım hızının (99 ± 11 e karşılık 86 ± 11 cm/sn. $p < 0.05$), kardiyak indeksin (3.0 ± 0.7 ye karşılık 2.5 ± 0.5 L/min/m², $p < 0.05$) ve ortalama hızlandırma değerlerinin (12.6 ± 2.6 ya karşılık 10.8 ± 1.8 M/sn/sn, $p < 0.05$) hipoöstrojenemi olgularında anlamlı derecede düştüğünü buldular. Akım hız integrali, hızlandırma zamanı ve ejeksiyon zamanı gibi parametrelerde ise anlamlı bir fark bulmadılar ($p > 0.05$). Sonuç olarak hipoöstrojeneminin daha küçük stroke volüm ve daha küçük akım hızlandırmayla birlikte olacağını belirttiler. Ayrıca bu olaya hipoöstrojeneminin kardiyovasküler performans üzerine direkt etkisinin neden olduğunu ileri sürdüler. Bu tez çalışmasındaki postmenopoz grupta elde edilen düşük değerler bu görüşle uyumludur.

Yine Pines A. ve arkadaşları (75) postmenopoz dönemdeki bir kadın grubuna ÖRT uyguladılar. ÖRT den önce ve 2.5 ay sonra olmak üzere iki kez Doppler Ekokardiografi ile kardiyak fonksiyonel parametreleri elde ettiler. ÖRT sonrasında fonksiyonel parametrelerin yükseldiğini gördüler. Pik akım hızı tedavi öncesi 108 ± 16.7 cm/sn., tedavi sonrası 123 ± 20.7 cm/sn. ($p < 0.05$), ortalama hızlandırma tedavi öncesinde 11.5 ± 1.9 m/sn/sn., tedavi sonrasında 13.1 ± 2.6 m/sn/sn. ($p < 0.05$) olarak bulundu. Dolayısıyla östrojenin hem stroke volümü hem de akım hızlandırılmasını artırdığını ileri sürdüler. Akım hızlandırılmasındaki artış östrojenin santral (pozitif inotrop) ve periferik (vazodilatasyon) etkilerine bağlandı. Bu araştırmacılar böylece post menopoz döneminde kardiyak performansın azaldığı ve bu azalmanın ÖRT uygulanmasıyla önlenebileceği sonucuna vardılar. Aynı sonuca Scheuer J. ve arkadaşları da (76) vardılar. Bu çalışma grubu yaptıkları hayvan deneylerinde gonodektomi uygulayarak hipoöstrojenemi oluşturdular ve olgularda kardiyak fonksiyonların azaldığını buldular. Ayrıca ÖRT uygulandığında bu azalmanın önlendiğini ileri sürdüler.

Amos Pines ve arkadaşları (77) bir başka çalışmalarında uzun süreli östrojen eksikliğinin kan lipid profilini değiştirerek indirekt yolla kardiyovasküler sistemi etkilediğini buldular. Östrojenin direkt olarak santral (pozitif inotrop) ve periferik (vazodilatasyon) etkileri olduğunu belirttiler. Ayrıca uzun süreli östrojen eksikliğinin sol ventrikül duvarında % 10 luk bir kalınlaşma yaptığını, bu kalınlaşmanın ise kardiyovasküler sorunların ortaya çıkmasında rol oynayabileceğini ileri sürdüler.

Yukardaki son üç çalışmadan ortaya çıkan sonuç, postmenopoz dönemindeki kardiyak performansın azalmasından başlıca hipoöstrojeneminin sorumlu olduğu şeklindedir. Oysa kendi çalışmamızın sonuçları bu görüşü desteklememektedir. Çünkü henüz postmenopoz dönemine girmemiş , ancak bu döneme yaklaşmış olan oligomenoreli kadınlarda hipoöstrojenemi olmamasına

rağmen kan lipid profilindeki değişikliklerle birlikte kardiyak fonksiyonlarda anlamlı bir değişiklik olduğunu gözledik. Bu sonuçtan hareketle, konuyla ilgili kendi düşüncemiz, östrojen eksikliğinin postmenopoz döneminde kardiyak performansı azaltan tek neden olamayacağı şeklindedir.

Amos Pines ve arkadaşları yine bir başka çalışmalarında (78) postmenopozal kadınlara ÖRT uyguladılar ve hem ÖRT öncesinde hemde ÖRT sonrasında kardiyak fonksiyonları değerlendirdiler. ÖRT uygulamasıyla kardiyak fonksiyonların önce arttığını daha sonra tekrar bazal değerlerine döndüğünü gördüler. Bu çalışma, postmenopoz dönemindeki kardiyak fonksiyonel değişikliklerden sadece hipoöstrojeneminin sorumlu olmadığını göstermesi açısından bizim çalışmamızla uyumludur.

Klangkalya ve arkadaşları (79) yaptıkları hayvan deneylerinde östrojenin hem muskarinik hemde beta adrenerjik reseptörlerin yoğunluğunu düzenleyerek miyokardial kontraktiletiyi artırdıklarını gösterdiler. Bu sonuç Amos Pines ve arkadaşlarının (75) görüşü olan östrojenin stroke volumu artırdığı görüşüyle uyumluydu.

Postmenopoz döneminde kardiyak fonksiyonların incelendiği bu araştırmalardaki ortak görüş postmenopozla birlikte kardiyak fonksiyonların azalma gösterdiğidir. Kendi çalışmamızın sonucu da bu genel görüşle uyumlu çıkmıştır. Ancak postmenopoz dönemde görülen kardiyak fonksiyonlardaki değişikliklerden ağırlıklı olarak östrojenin sorumlu tutulması bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu değildir. Gerçekte postmenopoz dönemdeki kan lipid ve lipoprotein profilinde meydana gelen değişikliklerdende sadece hipoöstrojenemiye sorumlu tutmak da mümkün değildir. Yeni bir döneme girmenin getirdiği emosyonel faktörler, günlük fiziksel aktivitenin azalması, siklusun neden olduğu ek metabolik faaliyetlerin ortadan kalkması, buna rağmen beslenme alışkanlığının aynen (bazen artarak) devam etmesi gibi nonhormonal faktörlerinde kanlipid profilinde meydana gelen değişikliklerden

ve KAH insidansındaki artıştan sorumlu olması kuvvetle muhtemeldir (80).. Ayrıca bu dönemde görülebilen glikoz intoleransı da kardiyovasküler sorunlarla ilgili bir faktör olabilir (81). Postmenopoz dönemindeki kardiyovasküler sorunların artışıyla ilgili görülen bir diğer unsur da yaş faktörüdür. Stumpfer ve arkadaşları (50) postmenopozun erken dönemlerinde KAH riskinde artış olmadığını, geç dönemdeki artıştan ise yaş faktörünün sorumlu olduğunu ileri sürmektedirler.

Bu tez çalışmamızda, postmenopoz döneminde kardiyak fonksiyonlarda kısmi bir azalma olduğunu ve kan lipid profilinde değişiklik meydana geldiğini gözledik. Kan lipid profilinde görülen değişiklik total kolesterol, LDL-C, VLDL-C ve trigliserid seviyelerinde yükselme, HDL-C seviyesinde ise azalma şeklindedir. Bu sonuç konuyla ilgili araştırmaların büyük bir çoğunluğuyla uyumludur. Ancak pek çok araştırmacı postmenopoz döneminde meydana gelen bu değişikliklerden hipoöstrojenemiye sorumlu tutmaktadır. Oysa yaptığımız bu çalışmada, oligomenoreesi olan ancak östrojen eksikliği olmayan premenopoz alt grubunda gerek kardiyak fonksiyonlarda gerekse kan lipid profilinde değişikliklerin başladığını gözledik. Östrojen seviyesi normal olmasına rağmen değişikliklerin meydana gelmeye başlaması, postmenopoz döneminde görülen değişikliklerde östrojen dışında başka faktörlerin de (emosyonel nedenler, beslenme düzensizliği.) rol oynadığını göstermektedir.

Postmenopoz dönemindeki kardiyovasküler sorunlardan östrojen eksikliği sorumlu tutulunca, gerek tedavi gerekse profilaktik olarak ÖRT uygulanması gündeme gelmiştir. ÖRT nin KAH riskini azaltarak yaşam süresini ve yaşam kalitesini artırdığı, dolayısıyla postmenopoz dönemine giren her kadına uygulanması gerektiği savına destek olan birçok yayın mevcuttur. (19, 20, 22, 23, 25, 26, 27, 30, 32, 34, 37, 41, 43, 44, 45, 46, 49, 51, 52, 54, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 68). Ancak bu konuya şüpheyle yaklaşan ve zorunlu olmadıkça ÖRT uygulanmasını tavsiye etmeyen araştırmacılar da yok değildir. (29, 53, 57,

62, 63, 65, 66, 69, 70, 71). Bazı araştırıcılar ise bu konuda karar vermek için henüz erken olduğunu ve konunun aydınlığa kavuşması için daha bir çok çalışmanın yapılması gerektiğini belirtmektedirler (24, 33, 36, 40, 64, 67).

SONUÇ

Premenopoz ve postmenopoz dönemindeki kadınların kardiyak fonksiyonlarının RNV yöntemiyle ölçülmesi ve kan lipid profillerinin çıkarılmasıyla elde edilen değerlerin karşılaştırılmasında şu sonuçlar elde edildi :

1) Postmenopoz grubunda LVEF ve PFR değerlerinde premenopoz grubuna göre anlamlı bir azalma görüldü ($p<0.05$). TPFR ve FTEF değerlerinde ise yine azalma olmasına rağmen bu fark anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Veriler, postmenopoz dönemindeki kardiyak fonksiyonel parametrelerde düşüş olduğunu , ancak bu düşüşün normal sınırlar içerisinde kaldığını gösterdi. Dolayısıyla kardiyak fonksiyonlarda görülen bu değişikliklerin, kardiyovasküler sorunlara yol açacak düzeyde olmadığı sonucuna varıldı.

2) Postmenopoz döneminde, kan lipid profilinde de değişiklik meydana geldiği görüldü. Bu değişiklik Total Kolesterol, LDL-C, VLDL-C ve trigliserid seviyelerinde yükselme ($p<0.05$), HDL-C seviyesinde ise azalma ($p<0.05$) şeklindeydi. Ancak bu değişiklikler normal kabul edilen değer sınırları içinde idi.

3) Çalışmamızda kan lipid profilinde görülen bu değişikliklerin postmenopoz döneminden önce, premenopoz döneminin sonlarına doğru (östrojen seviyesi normalken) başladığı gözlemlendi. Dolayısıyla postmenopoz döneminde görülen kan lipid profilindeki değişikliğin başlıca sorumlusunun hipoöstrojenemi olamayacağı sonucuna varıldı.

4) Östrojen seviyesinin normal olduğu oligomenoreli premenopozlularda kan lipid profilindeki değişikliklere ek olarak kardiyak fonksiyonel parametre-

lerde de bir azalma görüldü. Böylece postmenopoz dönemindeki kardiyak fonksiyonlarda görülen azalmanın yegane nedeninin hipöstrojenemi olamayacağı görüşüne varıldı.

5) Bu çalışmanın verilerine göre ÖRT nin kardiyovasküler sorunları önleyeceği düşüncesiyle postmenopozlularda ÖRT nin profilaktik olarak kullanılmasının doğru olmayacağı kanısına varıldı. ÖRT uygulamasında özellikle endometrial CA riskindeki artış ve sıvı yüklenmesi gibi yan etkilerine de dikkat edilmesi gereklidir. ÖRT ancak LDL-C / HDL-C oranı yüksek olanlarda veya belirgin KAH' lı kişilerde kullanılmalıdır (26). ÖRT nin profilaktik olarak uygulanmasından ziyade emosyonel faktörlerin giderilmesi, beslenmenin düzenlenmesi ve bedensel aktivitenin devamının sağlanması daha akılcı bir yaklaşımdır.

Uzun yaşayan her kadın menopoza ulaşacaktır. Gerçekten menopoz bir hastalık değil, yaşla birlikte ortaya çıkan kaçınılmaz bir fizyolojik olaydır. Menopoz sendromu olarak belirtilen yakınmalar ise bu fizyolojik olaya ruhsal ve bedensel adaptasyonda ortaya çıkan sorunlardır. Adaptasyon gücü son derece yüksek olan insan vücudu bu yeni fizyolojik olaya da mutlaka adapte olacak ve yaşıyla uyumlu sağlığına kavuşacaktır. Özellikle normal seyreden bu adaptasyon dönemine dışarıdan müdahale etmek gereksizdir. Aksi takdirde bu fizyolojik olayın normal gidişi değişebilir ve karşımıza yeni sorunlar çıkabilir.

Postmenopoz dönemiyle birlikte siklusun neden olduğu ek metabolik faaliyetler ortadan kalkar ve genellikle günlük fiziksel aktivitede de bir azalma görülür. Bu dönemde kardiyak fonksiyonların azalma göstermesi belkide vücudun kısmen azalan dolaşım ihtiyacı sonucu meydana gelen fizyolojik bir adaptasyon olayıdır.

ÖZET

Bu çalışmada, natürel postmenopoz dönemindeki sağlıklı kadınların kardiyak fonksiyonlarında değişiklik olup olmadığı Radyonüklid Ventrikulografi yöntemiyle incelendi. Çalışma, kardiyak hastalık hikayesi olmayan ve kardiyovasküler sistemi etkileyecek herhangi bir ilaç almayan 41 normal tansiyonlu kadında yapıldı. Olguların fizik muayeneleri ve EKG leri normaldi. Olgular postmenopozal ve premenopozal olmak üzere iki gruba ayrıldı. Postmenopozal grup 45-55 (51.90 ± 2.97) yaş arasındaki 21 kadından oluşmaktaydı, serum östradiol seviyeleri <30 pg/mL ve postmenopoz dönemine girme süreleri 3 yıldan daha fazlaydı. Premenopozal grup ise yaşları 45-54 (47.55 ± 2.66) arasında değişen ve serum östradiol seviyeleri >30 pg/mL olan premenopozal dönemdeki 20 kadını kapsıyordu. Premenopozal grup, normal adet görenler (Grup I) ve oligomenoresi olanlar (Grup II) olmak üzere kendi arasında ikiye ayrılarak ayrıca incelendi.

Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi için şu parametrelere bakıldı: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), Max. doluş oranı (PFR), max. doluş oranı süresi (TPFR), ilk 1/3 ejeksiyon fraksiyonu (FTEF). Ek olarak, her olgunun serum Total Kolesterol, HDL-C, VLDL-C, LDL-C ve Trigliserid düzeyleri tespit edildi. Postmenopozal grubun LVEF ve PFR değerlerinde anlamlı bir azalma görüldü ($p < 0.05$), TPFR ve FTEF değerlerindeki değişiklik ise anlamsızdı ($p > 0.05$). Yine bu grubun serum Total Kolesterol, VLDL-C, LDL-C ve Trigiliserid düzeylerinde anlamlı bir yükselme, HDL-C düzeyinde ise anlamlı bir azalma görüldü ($p < 0.05$). Her iki premenopoz grubu kendi aralarında kıyaslandığında yukarıdaki değişikliklerin grup II de (oligomenoresi ve normal östradiol seviyesi olanlar) görülmeye başladığı saptandı.

Sonuç olarak postmenopoz dönemde kardiyak fonksiyonların azaldığı ve kan lipid profilinin değiştiği görüldü. Bu değişikliklerin sadece hypoöstrojenemiye bağlı olmadığı, konuya açıklık getirilmesi için daha ileri çalışmalara gerek olduğu kanısına varıldı.

ABSTRACT

In this study it was investigated whether there is an alteration in cardiac function in healthy natural postmenopausal women by radionuclide ventriculography. The subjects were 41 healthy normotensive women who had no history of cardiac disease and who had not taken any medications that might influence the cardiovascular system. Physical examination and electrocardiogram in these subjects were normal. They were classified into two groups; Postmenopausal group, including 21 postmenopausal women, aged 45-55 (51.90 ± 2.97), who had been in postmenopausal period for more than 3 years with estradiol < 30 pg/mL; Premenopausal group, including 20 premenopausal women aged 45-54 (47.55 ± 2.66) with estradiol > 30 pg/mL. Premenopausal group was again divided into two groups; Group I, Premenopausal women with normal menstruation; Group II, premenopausal women with oligomenore.

The following parameters of cardiac function were measured : Left Ventricle Ejection Fraction (LVEF), Peak Filling Rate (PFR), Time to Peak Filling Rate (TPFR) and First Third Ejections Fraction (FTEF). Additionally, serum levels of Total Cholesterol, HDL-C, LDL-C, VLDL-C and Triglycerides were analysed. There were decrease in LVEF and PFR in postmenopausal group ($p < 0.05$) and there was no significant change in TPFR and FTEF ($p > 0.05$). Total Cholesterol, LDL-C, VLDL-C and Triglycerides levels were high and HDL-C level was low in postmenopausal group ($p < 0.05$). These changes were also seen in premenopause Group II (with oligomenore and normal estradiol level) but not in Group I.

As a result of the observations, it was concluded that the decrease in cardiac function and changes in lipid profile in postmenopausal women may not be due to estrogen deprivation. Further investigations are necessary to point out other causative factors.

KAYNAKLAR

- 1- Prof.Dr. Ali Gürgüç. Jinekolojik Endokronoloji. Ankara, Kartal matbaası, 1989, s: 145-65
- 2- World Health Organisation. World Health Statistics Annual. Geneve, 1994, pp: XXXIV
- 3- Prof.Dr. Kazım Arısan. Kadın Hastalıkları. İstanbul, Çeltüt matbaacılık, 1983, s: 109-28
- 4- Prof.Dr. Aykut Kazancıgil. Kadın Hastalıkları. Kırklareli, Sermet matbaası, 1982, s: 102-05
- 5- Prof.Dr. Yusuf Keçecioğlu. Pratik Jinekoloji. İstanbul, Sülün matbaacılık, 1982, s: 468-79
- 6- Prof.Dr. S.Oğuz Kayaalp. Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Feryaz matbaacılık, 1989, s: 2573-76
- 7- Prof.Dr. Hikmet Koyuncuoğlu. Farmakoloji Dersleri Cilt II. İstanbul, Sermet Matbaası, s: 574-78
- 8- Jay J. Gold. Gynecologic Endocrinology. Hagerstown-Maryland, Harper & Row, 1975, pp: 426-45.
- 9- Ralph C. Benson. Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment Los Altos California, Lange Medical Publications, 1987, pp: 576-79
- 10- Bruce M. Psaty, Susan R. Heckbert, David Atkins et al. Menopoz sonrası dönemdeki kadınlarda östrojen ve progestinlerin kalb-damar hastalıklarıyla ilişkisi üzerine bir değerlendirme. İç Hastalıkları Arşivi, 1993, Sayı 7, s : 269-75
- 11- William V. Parmley, Kanu Chatterjee. Cardiology. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1989, Volüm 1 Chap 42 : 19-46, Chap 43: 1-24, Volüm 2 Chap 77 : 7
- 12- Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Radyodiagnostik Özel Sayısı, 1990, Cilt:

- 10, Sayı: 2, s: 74-92, s:141-72
- 13-Sema Cantez, Ali Görpe. Pratik Nükleer Tıp. İstanbul, İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı, 1992, s: 99-109
- 14- Keit R.Burnett, Kenneth P. Lyons. Gated cardiac scintigraphy of the left ventricle. Kenneth P. Lyons. Cardiovascular Nuclear Medicine. Norwalk, Appleton & Lange, 1988, pp: 53-94
- 15-D.Feiglin. Cardiovascular system. P.F.Sharp, H.G.Gemmel, F.W.Smith. Practical Nuclear Medicine. Oxford, IRL press, 1989, pp:150 - 56
- 16-Harvey J. Berger and Barry L. Zaret. Cardiac Imaging. Freeman and Johnson's Clinical Radionuclide Imaging, Orlando, Grune & Stratton,1984, Vol. 2, pp: 441-55
- 17-E.Gordon, De Puey. Evaluation of cardiac function with radionuclides.. Alexander Gottchalk, Paul B. Hoffer, E.James Potchen. Diagnostic nuclear medicina. Baltimore,Williams & Wilkins , 1988, pp: 355- 97
- 18-Sumbuloğlu K.,Sumbuloğlu V. Sağlık bilimleri araştırma teknikleri ve istatistik. Ankara, Hatipoğlu yayınevi , 1988, s: 114 - 117
- 19-Gorsky-RD, Koplan-JP, Peterson-HB, Thacker-SB, Relative risks and benefits of long-term estrogen replacement therapy: a decision analysis, Obstet-Gynecol, 1994, Feb; 83 (2): 161-6
- 20-Mugge-A, Riedel-M, Barton-M, Kuhn-M, Lichtlen-PR, Endothelium independent relaxation of human coronary arteries by 17 beta-estradiol in vitro, Cardiovasc-Res, 1993, Nov; 27 (11) : 1939-42
- 21-Ushiroyama-T, Okamoto-Y, Sugimoto-O, Plasma lipid and liprotein levels in perimenopausal women. Clinical research in 1198 Japanese women, Acta- Obstet-Gynecol-Scand, 1993, Aug; 72 (6) : 428-33
- 22-Sieberg-R, Pekonen-F, Hormone treatment in the climacteric, Nordmed. 1993, 108 (10): 259-62
- 23-Nabulsi-AA, Folsom-AR, White-A et al. , Association of hormone-

- replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators, *N-Engl-J-Med.* 1993 Apr 15; 328 (15) : 1069-75
- 24-Scarabin-PY, Plu-Bureau-G, Quantitative evaluation of the cardiovascular risk associated with hormones substitution therapy during menopause, *Arch-Mal- Coeur-Vaiss.* 1993 Feb; 86 (2): 243-8
- 25-Lee-AJ, Lowe-GD, Smith-WC, et al. , Plasma fibrinogen in women: relationships with oral contraception, the menopause and hormone replacement therapy, *Br-J-Haematol.* 1993 Apr; 83 (4): 616-21
- 26-Hormone replacement therapy. ACOG technical bulletin number 166-April 1992, *Int-J-Gynaecol-Obstet.* 1993 May; 41 (2): 194-202
- 27-Collins-P, Rosano-GM, Jiang-C et al. , Cardiovascular protection by estrogen-a calcium antagonist effect ? , *Lancet.* 1993 May 15; 341 (8855) : 1264-5
- 28-Zubialde-JP, Lawler-F, Clemenson-N, Estimated gains in life expectancy with use of postmenopausal estrogen therapy: a decision analysis, *J-Fam-Pract.* 1993 Mar; 36 (3): 271-80
- 29-Barrett-Connor-E, Miller-V, Estrogens, lipids, and heart disease, *Clin-Geriatr- Med.* 1993 Feb; 9 (1): 57-67
- 30-Tadmor-OP, Kleinman-Y, Reisin-A et al. , The effect of two fixed hormonal replacement therapy protocols on blood lipid profile, *Eur-J-Obstet-Gynecol-Reprod-Biol.* 1992 Sep 23; 46 (2-3): 109-16
- 31-Van-der-Mooren-MJ, Demacker-PN, Thomas-CM et al., Beneficial effect on serum lipoproteins by 17 beta-oestradiol-dydrogesterone therapy in postmenopausal women; a prospective study, *Eur-J-Obstet-Gynecol-Reprod-Biol.* 1992 Nov 19; 47 (2) : 153-60
- 32-Granfone-A, Campos-H, McNamara-JR et al., Effects of oestrogen replacement on plasma lipoproteins and apolipoproteins in postmenopausal,

- dyslipidemic women, *Metabolism*. 1992 Nov ; 41 (11) : 1193-8
- 33-Crosignani-PG, Effects of hormone replacement therapy, *Int-J-Fertil*. 1992;
37 Suppl 2: 98-103
- 34-LaRosa-JC, Lipids and cardiovascular disease: do the findings and therapy
apply equally to men and women ?, *Women-Health-Issues*. 1992 Summer;
2(2): 102- 11; discussion 111-3
- 35-La-Vecchia-C, Sex hormones and cardiovascular risk, *Hum-Reprod*. 1992
Feb; 7(2): 162-7
- 36-Adami-HO, Long-term consequences of estrogen and estrogen-progestin
replacement, *Cancer-Causes-Control*. 1992 Jan ; 3(1): 83-90
- 37-Hong-MK, Romm-PA, Reagen-K et al., Effects of estrogen replacement
therapy on serum lipid values and angiographically defined coronary artery
disease in postmenopausal women, *Am-J-Cardiol*. 1992 Jan 15; 69(3): 176-8
- 38-Jensen-J, Effects of sex steroids on serum lipids and lipoproteins,
Baillieres- Clin-Obstet-Gynaecol. 1991 Dec ; 5(4): 867-87
- 39-Grundy-Sm, Multifactorial etiology of hypercholesterolemia. Implications
for prevention of coronary heart disease, *Arterioscler-Thromb*. 1991 Nov-
Dec ; 11(6): 1619-35
- 40-Gambrell-RD, Teran-AZ, Changes in lipids and lipoproteins with long-term
estrogen deficiency and hormone replacement therapy, *Am-J-Obstet-
Gynecol*. 1991 Aug; 165(2): 307-15
- 41-Stampfer-MJ, Colditz-GA, Willet-WC et al., Postmenopausal estrogen
therapy and cardiovascular disease, *N-Engl-J-Med*. 1991 Sep 12; 325(11):
756-62
- 42-Barret-Connor-E, Bush-TL, Estrogen and coronary heart disease in women,
JAMA. 1991 Apr 10; 265(14) : 1861-7
- 43-Egeland-GM, Kuller-LH, Matthews-KA et al., Hormone replacement therapy
and lipoprotein changes during early menopause, *Obstet-Gynecol*. 1990

Nov; 76(5 Pt 1) : 776-82

- 44-Sitruk-Ware-R, Estrogens and cardiovascular risk in postmenopausal women, *Presse-Med.* 1990 Jun 30; 19(26): 1230-5
- 45-Christiansen-C, Riis-BJ, Five years with continuous combined oestrogen/progestogen therapy. Effects on calcium metabolism, lipoproteins, and bleeding pattern, *Br-J-Obstet-Gynaecol.* 1990 Dec ; 97(12) : 1087-92
- 46- Campos-H, Wilson-PW, Jimenez-D et al., Differences in apolipoproteins and low-density lipoprotein subfractions in postmenopausal women on and off estrogen therapy, *Metabolim.* 1990 Oct ; 39(10) :1033-8
- 47- Sullivan-JM, Vander-R, Hughes-JP et al., Estrogen replacement and coronary artery disease, *Arch-Intern-Med.* 1990 Dec; 150(12): 2557-62
- 48- Cauley-JA, Gutai-JP, Kuller-LH et al., The relation of endogenous sex steroid hormone concentrations to serum lipid and lipoprotein levels in postmenopausal women, *Am-J-Epidemiol.* 1990 Nov : 132(5) : 884-94
- 49- McKeon-VA, Estrogen replacement therapy, *J-Gerontol-Nurs.* 1990 Oct; 16(10): 6-11
- 50- Stampfer-MJ, Colditz-GA, Willett-We, Menopause and heart disease. A review, *Ann-N-Y-Acad-Sci.* 1990; 592: 193-203; discussion 257-62
- 51- Knopp-RH, Effects of sex steroid hormones on lipoprotein levels in pre-and postmenopausal women, *Can-J-Cardiol.* 1990 May; 6 Suppl B: 31B-35B
- 52- Beard-CMi Kottke-TE, Annegers-JF et al., The Rochester coronary Heart disease project: effect of cigarette smoking, hypertension, diabetes, and steroidal estrogen use on coronary heart disease among 40- to 59- year-old women, 1960 through 1982, *Mayo-Clin-Proc.* 1989 Dec; 64(12): 1471-80
- 53- Petretta-M, Rotondi-F, Capozzi-E et al., Ischemic coronary artery disease in menopause, *Riv-Eur-Sci-Med-Farmacol.* 1989 Jun; 11(3): 211-21
- 54- Lufkin-EG, Ory-SJ, Estrogen replacement therapy for the prevention of

- osteoporosis, *Am-Fam-Physician*. 1989 Sep; 40(3) : 205-12
- 55-McFarland-KF, Boniface-ME, Hornung-CA et al., Risk factors and noncontraceptive estrogen use in women with and without coronary disease, *Am-Heart-J*. 1989 Jun ; 117(6) : 1209-14
- 56-Ernster-VL, Bush-TL, Huggins-GR et al., Benefits and risks of menopausal estrogen and/or progestin hormone use, *Prev-Med*. 1988 Mar; 17(2): 201-23
- 57-Kuhl-H, Prevention of atherosclerosis by estrogen substitution ?, *Geburtshilfe- Frauenheilkd*. 1988 Nov; 48(11) : 747-56
- 58-Bush-TL, Fried-LP, Barrett-Connor-E, Cholesterol, lipoproteins, and coronary heart disease in women, *Clin-Chem*. 1988; 34 (8B) : B60-70
- 59-Henderson-BE, Paganini-Hill-A, Ross-RK, Estrogen replacement therapy and protection from acute myocardial infarction, *Am-J-Obstet-Gynecol*. 1988 Aug ; 159 (2) : 312-7
- 60-Criqui-MH, Suarez-L, Barrett-Connor-E et al., Postmenopausal estrogen use and mortality, *Am-J-Epidemiol*. 1988 Sep ; 128 (3) : 606-14
- 61-Sullivan-JM, Vander-Zwaag-R, Lemp-GF et al., Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis, *Ann-Intern-Med*. 1988 Mar; 108 (3) : 358-63
- 62-Godsland-IF, Wynn-V, Crook-D et al., Sex, plasma lipoproteins, and atherosclerosis, *Am-Heart-J*. 1987 Dec; 114 (6) : 1467-503
- 63-Nachtigall-LE, Cardiovascular disease and hypertension in older women, *Obstet- Gynecol-Clin-North-Am*. 1987 Mar; 14 (1) : 89-105
- 64-Whitehead-MI; Fraser-D, Controversies concerning the safety of estrogen replacement therapy, *Am-J-Obstet-Gynecol*. 1987 May; 156(5) : 1313-22
- 65-Colditz-GA, Willett-WC, Stampfer-MJ et al., Menopause and the risk of coronary heart disease in women, *N-Engl-J-Med*. 1987 Apr 30; 316(18): 1105-10
- 66-Gambrell-RD Jr, The menopause, *Invest-Radiol*. 1986 Apr; 21(4): 369-78

- 67-Criqui-MH, Epidemiology of atherosclerosis, Am-J-Cardiol. 1986 Feb 12; 57(5): 18C-23C
- 68-Kaplan-NM, Estrogen replacement therapy. Effect on blood pressure and other cardiovascular risk factors, J-Reprod-Med. 1985 Oct; 30 (10 suppl) : 802-4
- 69-Stampfer-MJ, Willett-WC, Colditz-GA et al., A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease, N-Engl-J-Med. 1985 Oct 24; 313(17): 1044-9
- 70-Szklo-M, Tonascia-J, Gordis-L et al., Estrogen use and myocardial infarction risk: a case-control study, Prev-Med. 1984 Sep; 13(5): 510-6
- 71-Mattsson-LA, Cullberg-G, Samsioe-G, A continuous estrogen-progestogen regimen for climacteric complaints. Effects on lipid and lipoprotein metabolism, Acta-Obstet-Gynecol-Scand. 1984; 63(8) : 673-7
- 72-Daniel R. Mishell Jr., Paul F. Brenner, Management of common problems in obstetrics and gynecology, Oradell, Medical economics books, 1984, p: 474
- 73-Eckstein-N, Pines-A, Fisman-EZ et al. , The effect of the hypoestrogenic state, induced by gonadotropin-releasing hormone agonist, on Doppler-derived parameters of aortic flow, J-Clin-Endocrinal-Metab. 1993 Oct; 77(4) : 910-2
- 74-Pines-A, Fisman-EZ, Shemesh-J et al. , Menopause-related changes in left ventricular function in healthy women, Cardiology. 1992; 80(5-6) : 413-6
- 75-Pines-A, Fisman-EZ, Levo-Y 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 Mar ; 164(3) : 806-12
- 76-Scheuer-J, Malhotra-A, Schaible-TF et al. , Effects of gonadectomy and hormonal replacement on rat hearts, Circ-Res. 1987 Jul; 61(1): 12-9

- 77-Amos Pines, Enrique Z. Fisman, Yoram Levo et al. , Menopause-Induced changes in left ventricular wall thickness, The american journal of cardiology volume july 15,1993, p: 240-1
- 78-Amos Pines, Enrique Z.Fisman, Daniel Ayalon et al. , Long-term effects of hormone replacement therapy on Doppler-derived parameters of aortic flow in postmenopausal women, Chest 1992, Nov : 102(5): p: 1496-98
- 79-Klangkalya-B, Chan-A, The effect of ovarian hormones on beta adrenergic and muscarinic receptors in rat heart, Life Sci 1988; 42 : 2307 - 14
- 80-Kannel - WB, Metabolic risk factors for coronary heart disease in women ; Perspective from the Framingham study, Am Heart J. 1987 Aug ; 114 (2) : 413 - 9
- 81-K.A.Matthews et al., Menopoz ve koroner kalb hastalığı risk faktörleri, Etnews, 1990 Aralık, Sayı 7: 2 - 7