

# Kadın infertilitesi ile kalp hızı değişkenliğinin ilişkisi

Association of female infertility and heart rate variability

Mehmet Vural<sup>1</sup>, Yusuf Sezen<sup>2</sup>, Halef Aydin<sup>3</sup>, Ali Yıldız<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Yenişehir, Şanlıurfa

<sup>2</sup>Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Yenişehir, Şanlıurfa

<sup>3</sup>Akçakale Devlet Hastanesi, Akçakale, Şanlıurfa

**Yazışma Adresi:**

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Vural, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Yenişehir, Şanlıurfa.

Mail: drmvural@yahoo.com

## Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı infertil kadınlarla kardiyak otonom sistem fonksiyonlarının 24 saat Holter elektrokardiyografi ile değerlendirmektir.

**Materyal ve metod:** Çalışma grubuna 35 infertil (yaş ortalaması:  $29 \pm 5$  yıl) hasta ve kontrol grubuna 20 fertil kadın (yaş ortalaması:  $29 \pm 5$  yıl) dâhil edildi. Her iki gruba 24 saatlik Holter elektrokardiyografi kaydı yapıldı. Zaman ve frekans bağımlı kalp hız değişkenliği parametreleri hesaplandı. Çalışmamızda frekans bağımlı parametrelerden; çok düşük frekans komponenti (VLF), düşük frekans komponenti (LF), yüksek frekans komponenti (HF) ve LF/HF incelendi. Zaman bağımlı parametrelerden ise 24 saat içindeki tüm normal sinus R-R intervallerinin standart sapması (SDNN) kullanıldı. 24 saatlik kayıt boyunca her 5 dakikalık segmentlerde normal sinus R-R intervallerinin ortalamasının standart sapması (SDANN), normal sinus RR intervallerinde ardışık değişimlerin ortalama karekökü (RMSSD) kullanıldı.

**Bulgular:** İnfertil grupta fertil gruba göre SDANN değerleri anlamlı olarak düşüktü ( $99,29 \pm 17,1$  ms'e karşı  $149,7 \pm 33,2$  ms,  $p < 0,05$ ). SDNN değerleri de fertil grupta daha yüksek bulundu ( $112,6 \pm 21,8$  ms'e karşı  $129,6 \pm 37,3$  ms,  $p < 0,05$ ). Buna karşılık RMSSD değerleri fertil grupta daha düşük bulundu ( $43,0 \pm 10,4$  ms'e karşı  $35,6 \pm 10,3$  ms,  $p < 0,05$ ). PNN50 (ardışık R-R aralıklarının 50 ms'den farklı olanların yüzdesi) gruplar arasında farksızdı. Gruplar arasında VLF, LF HF ve LF/HF değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Sonuç:** Çalışmamızda infertil kişilerde fertil kişilere göre kalp hızı değişkenliğinin azaldığı görülmüştür. Bu ilişkiye aydınlatmak için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** infertilite, otonomik disfonksiyon, kalp hızı değişkenliği

## Abstract

**Objective:** The aim of the present study was to evaluate cardiac autonomic nervous system functions in infertile women by using 24- hour Holter electrocardiogram.

**Methods:** The study group consisted of 35 patients with infertility (mean age:  $29 \pm 5$  years) and the control group consisted of 20 healthy participants (mean age:  $28 \pm 10$  years). In these two groups, we assessed cardiac autonomic regulation by power spectral analysis and time dependent analysis of heart rate variability (HRV) using 24-hour Holter electrocardiogram. Frequency components of the power spectra consist of high frequency component (HF), low frequency component (LF), very low frequency component (VLF), and the ratio of low frequency component to high frequency component (LF/HF). Time dependent HRV consists of the standard deviation of all normal sinus RR intervals over 24 h (SDNN), standard deviation of all averaged normal sinus intervals for each 5-min segment in the 24-h recording (SDANN) and the root of mean square of successive differences between normal sinus RR intervals (RMSSD).

**Results:** SDANN values were significantly lower in the infertile group than control group ( $99.29 \pm 17.1$  ms and  $49.7 \pm 33.2$  ms respectively,  $p < 0,05$ ). SDNN values were higher in the fertile group ( $112.6 \pm 21.8$  ms and  $129.6 \pm 37.3$  ms respectively,  $p < 0.05$ ). On the contrary, RMSSD values were lower in the fertile group ( $43.0 \pm 10.4$  ms and  $35.6 \pm 10.3$  ms respectively,  $p < 0.05$ ). PNN50 (percentage of the consecutive R-R intervals which are different from 50 ms) values were similar for both groups. VLF, LF, HF and LF/HF values were also similar in both groups.

**Conclusion:** Heart rate variability of infertile patients is decreased reflecting decreased cardiac autonomic activity.

Further studies are needed to elucidate this association.

**Keywords:** infertility, autonomic dysfunction, heart rate variability

## Giriş

Primer infertilite; çiftlerin en az bir yıl doğum kontrol yöntemi kullanmadan cinsel birlikteliğine rağmen çocuk sahibi olamamaları olarak tanımlanmaktadır.

Otonom sinir sisteminin menstrüel siklus üzerindeki etkileri bilinmemektedir . Kalp hızı değişkenliği (KHD), kardiyovasküler sistem açısından sağlıklı olmak ile yakından ilişkili olup otonom sinir sistemi (OSS) tarafından etkilenen ve seks hormonlarındaki

dalgalanmalara bağlı olarak değişen bir parametredir.

İnfertil kadınlarında KHD şu ana kadar değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada amacımız infertil hastalardaki OSS fonksiyonlarını kalp hızı değişkenliğini (KHD) kullanarak değerlendirmekti.

### Materyal ve metod

Çalışmaya infertilite tanısı almış 35 (yaş ortalaması  $29 \pm 12$  yıl) ve fertil 20 (yaş ortalaması:  $28 \pm 10$  yıl) kadın dahil edildi. Gruplar "infertil" ve "fertil" grup olarak adlandırıldı. Hasta ve sağlıklı bireylerin ilaç alımı, sigara ve alkol kullanımı veya sistemik hastalıkları olup olmadığı sorgulandı ve kardiyolojik ve jinekolojik muayeneleri yapıldı. Bir yıl boyunca korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen çocuk sahibi olamamış kadınlar infertil olarak adlandırıldı. Infertil hastaların çalışmadan bağımsız olarak rutin tetkikleri (Pelvik muayene, hormon tetkikleri, histerosalpingografi, transvajinal ultrasonografi ve gerektiğinde ek tetkikler) yapıldı ve nedene yönelik infertilite açısından tedavileri planlandı. Çalışmadan dışlanan hastaların özellikleri Tablo 1'de özeti verilmiştir. Tüm hastalar ve sağlıklı bireyler çalışma hakkında bilgilendirildi ve onayları aldı. Lokal etik komitesinden çalışma için etik kurul onayı alındı.

Fertil grup en az bir canlı doğum yapmış hastalardan oluşturuldu. Bütün hastaların HRV değerlendirmesi adetin foliküler döneminde ve menstruasyonun hemen bitiminde yapıldı.

### Holter elektrokardiyografi

Çalışmaya katılanlara 24 saat boyunca 3 kanallı hafıza kartı içeren Holter EKG cihazı uygulandı (DMS® 300-7 Holter, ABD). Kayıtlar bipolar özellikli kablolarla V2, V5, ve modifiye aVF derivasyonlarından elde edildi. Holter hafıza kartı analizi Brentwood® HRV 5,2 versiyon programı ile analiz edildi.

### Kalp hız değişkenliği analizi

Zaman ve frekans bağımlı KHD parametrelerinin analizi 24 saatlik Holter EKG kayıtları kullanılarak (Cardioscan®, 11,0 version, ABD) kullanılarak yapıldı. KHD'nin zaman ölümleri (time domain) analizinde; RR sürelerinin standart sapmasına (SDNN, msn) bakıldı. LF (düşük frekans komponenti) ve HF (yüksek frekans komponenti) değerlerinin normalize edilmiş (nu) değerleri kullanıldı. Holter kayıtlarının zaman bağımlı analizi 24 saat boyunca kaydedilen tüm RR intervallerindeki değişimlerin istatistiksel analizleri ile elde edilir. Zaman bağımlı ölçüm 24 saat boyunca kalp hızında ne kadar değişkenlik olduğunu belirtir. Bu çalışmada zaman bağımlı KHD parametrelerinden

ortalama kalp hızı (HR), 24 saat içindeki tüm normal sinus RR intervallerinin standart deviasyonu (SDNN), 24 saatlik kayıt boyunca her 5 dakikalık segmentlerde normal sinus RR intervallerinin ortalamasının standart deviasyonu (SDANN) ve normal sinus RR intervallerinde ardışık değişimlerin ortalama karekökü (RMSSD) kullanıldı. Frekans analizi Fast Fourier transformasyon analizi kullanılarak belirli aralıklardaki frekans değerlerine ayrılp sınıflandırıldı. Yüksek frekans (HF):  $0,15 < 0,4$  Hz, düşük frekans (LF):  $0,04 < 0,15$  Hz ve çok düşük frekans (VLF):  $0,0033 < 0,04$  Hz olarak sınıflandırıldı (8).

### Istatistiksel analiz

Istatistiksel analiz SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tüm sayısal değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Sayısal değerler arasındaki istatistiksel karşılaştırma tek yönlü Independent Samples Test'i ile yapıldı. P değeri 0,05 altında ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Sonuçlar

Fertil ve infertil grubu yaş açısından istatistiksel olarak farksızdı ( $p > 0,05$ , Tablo 2). Fertil grubun parite ortalaması 3,25 idi. Minimal, maksimal ve ortalama kalp hızları infertil ve infertil olmayan grupta farksızdı ( $p > 0,05$ , Tablo 2). Infertil ve fertil grupta 24 saat Holter elektrokardiyografiyle elde edilen zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleri Tablo 3'de sunulmuştur. Infertil grupta fertil gruba göre SDANN değerleri anlamlı olarak düşüktü:

$99,29 \pm 17,1$  ms'e karşı  $149,7 \pm 33,2$  ms ( $p < 0,05$ ). SDNN değerleri de fertil grupta daha yüksek bulundu ( $112,6 \pm 21,8$  ms'e karşı  $129,6 \pm 37,3$  ms,  $p < 0,05$ ). Buna karşılık RMSSD değerleri fertil grupta daha düşük bulundu ( $43,0 \pm 10,4$  ms'e karşı  $35,6 \pm 10,3$  ms,  $< 0,05$ ). PNN50 (ardışık R-R aralıklarının 50 ms'nden farklı olanların yüzdesi) gruplar arasında farksızdı ( $147 \pm 22$ 'ye karşı  $149 \pm 13$ ,  $p > 0,05$ )

24 saat Holter monitörizasyonundan elde edilen frekans bağımlı kalp hız değişkenliği parametreleri ise Tablo 4'de sunulmuştur. Gruplar arasında VLF, LF HF ve LF/HF değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

### Tartışma

Bu çalışmada temel olarak infertil ve fertil hasta gruplarının aynı menstrüel dönemde HRV ile otonom sistem değerlendirilmesinde farklılık olup olmadığı incelendi. Infertil grupta, SDANN ve SDNN değerlerindeki anlamlı azalma, kardiovasküler sistemi de etkileyen otonomik bozukluğu göstermiştir. SDANN, düşük

## İnfertilite ve kalp hızı değişkenliği

frekans değerlerinde daha sensitiftir ve sempatik tonus hakkında fikir verir. Bu değer gündüz/gece değişkenliğine duyarlı olup mortalite için belirleyicidir. 24 saatlik kalp hızı değişkenliği hakkında fikir veren SDNN, iyi bilinen ve kullanımı kolay olan KHD indeksidir. SDNN'nin azalması kalbe yönelik vagal aktivitenin azaldığını gösterir ki bu da kardiyak elektriksel instabilitete neden olur.

Normal sağlıklı kişilerde menstrüel siklusun HRV üzerine etkisi farklı çalışmalarda farklı olarak değerlendirilmiştir. Foliküler fazda parasempatik

aktivitenin baskın olduğunu, östrojenin parasempatik aktivite ile ilişkili olduğunu progesteronun ise sempatik aktiviteyi etkileyebileceğini göstirmelerine karşılık, menstrüel siklus boyunca HRV'nin belirgin olarak etkilenmediğini gösterilmiştir.

Otonom sinir sisteminin gizli bir infertilite nedeni olabileceği daha önceki çalışmalarla vurgulanmıştır. Bu konunun daha kapsamlı çalışmalar ile irdelenmesi otonom sinir sistemi ile infertilite arasındaki ilişkileri daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.

Tablo 1. Çalışmadan dışlanan hastaların özellikleri

Dışlama Kriterleri	
Holterde artefakt	
200'ün üzerinde atriyal veya ventriküler prematüre atımlar	
2 saniyeden uzun duraklama	
Düzeni ne olursa olsun atrioventriküler blok varlığı	
Diabetes mellitus	
Hipertansiyon	
Koroner arter hastalığı	
Aritmi	
Sigara, alkol, uyuşturucu madde kullanımı	
Beta bloker, Kalsiyum kanal blokeri antiaritmikler, anti depresanlar, bazı anti	

Tablo 2. İnfertil ve fertil grubunun demografik ve klinik özellikleri

Parametre	İnfertil (n=35)	Fertil (n=20)	p
Yaş (yıl)	28,63±4,9	28,8±4,5	AD
En düşük Kalp Hızı (atım/dak)	51±16	50±4	AD
En yüksek Kalp Hızı (atım/dak)	147±22	149±13	AD
Ortalama Kalp Hızı (atım/dak)	82±8	82±6	AD

Veriler ortalama±standart sapma şeklinde verilmiştir.

AD: Anlamlı değil

Tablo 3. Fertil ve infertil grubunda zamana dayalı kalp hızı değişkenliği analizi sonuçları

Zaman bağımlı analiz	İnfertil (n=35)	Fertil (n=20)	p
SDNN (ms)	112,6±21,8	129,6±37,3	<0,05
SDANN (ms)	99,29±17,1	149,7±33,2	<0,05
PNN50 (ms)	147±22	149±13	AD
RMSSD (ms)	43,0±10,4	35,6±10,3	<0,05

Veriler ortalama±standart sapma şeklinde verilmiştir.

AD: Anlamlı değil.

SDNN: 24 saat içindeki tüm normal sinus R-R intervallerinin standart sapması

SDANN: 24 saatlik kayıt boyunca her 5 dakikalık segmentlerde normal sinus R-R intervallerinin ortalamasının standart sapması

PNN50: Ardışık R-R aralıklarının 50 ms'den farklı olanların yüzdesi

RMSSD: Normal sinus RR intervallerinde ardışık değişimlerin ortalama karekökü

## İnfertilite ve kalp hızı değişkenliği

Tablo 4. İnfertil ver fertil bireylerin 24 saat Holter elektrokardiyogram kullanılarak elde edilen frekans bağımlı kalp hız değişkenliği parametreleri

Frekans bağımlı analiz	İnfertil (n=35)	Fertil (n=20)	p
VLF ( $\text{ms}^{-2}$ )	$633 \pm 200$	$627 \pm 275$	AD
LF ( $\text{ms}^{-2}$ )	$491 \pm 198$	$329 \pm 240$	AD
HF ( $\text{ms}^{-2}$ )	$552 \pm 256$	$425 \pm 322$	AD
LF/HF	$0,9 \pm 0,7$	$0,8 \pm 0,7$	AD

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir.

AD: Anlamlı değil

VLF: Çok düşük frekans komponenti

LF: Düşük frekans komponenti

HF: Yüksek frekans komponenti

*Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)*

### Kaynaklar

- (1) Mercuro G, Podda A, Pitzalis L, Zoncu S, Mascia M, Melis GB et al. Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system. Am J Cardiol 2000;85(6):787-9, A9.
- (2) Sato N, Miyake S, Akatsu J, Kumashiro M. Power spectral analysis of heart rate variability in healthy young women during the normal menstrual cycle. Psychosom Med 1995;57(4):331-335.
- (3) Leicht AS, Allen GD, Hoey AJ. Influence of age and moderate-intensity exercise training on heart rate variability in young and mature adults. Can J Appl Physiol 2003;28(3):446-461.
- (4) Princi T, Parco S, Accardo A, Radillo O, De SF, Guaschino S. Parametric evaluation of heart rate variability during the menstrual cycle in young women. Biomed Sci Instrum 2005;41:340-345.
- (5) Rosa Brito-Zurita O, Posadas-Romero C, Hermosillo AG, Zamora-Gonzalez J, Hernandez-Ono

- A, Cardoso-Saldana G et al. Estrogen effect on heart rate variability in hypertensive postmenopausal women. Maturitas 2003;44(1):39-48.
- (6) Yıldırır A, Kabakci G, Akgül E, Tokgozoglu L, Oto A. Effects of menstrual cycle on cardiac autonomic innervation as assessed by heart rate variability. Ann Noninvasive Electrocardiol 2002;7(1):60-63.
- (7) Kleiger R, Stein P, Bosner M, Rottman J. Time-domain measurements of heart rate variability. In: Malik M, Camm A, editors. Heart rate variability. Newyork: Futura; 1995. p. 33-45.
- (8) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation 1996;93(5):1043-1065.
- (9) Lombardi F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components.

Card Electrophysiol Rev 2002;6(3):245-249.

- (10) Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability--what they really mean and what we really measure. Am J Cardiol 1993;72(11):821-822.
- (11) Saeki Y, Atogami F, Takahashi K, Yoshizawa T. Reflex control of autonomic function induced by posture change during the menstrual cycle. J Auton Nerv Syst 1997;66(1-2):69-74.
- (12) Leicht AS, Hirning DA, Allen GD. Heart rate variability and endogenous sex hormones during the menstrual cycle in young women. Exp Physiol 2003;88(3):441-446.
- (13) Seibel MM, Taymor ML. Emotional aspects of infertility. Fertil Steril 1982;37(2):137-145.
- (14) Yun AJ, Bazar KA, Lee PY. Autonomic dysfunction may be an under-recognized cause of female fertility disorders. Med Hypotheses 2004;63(1):172-177.