

167810

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEK DOZ ORAL ÖSTROJENİN
HİPERTANSİF POSTMENOPOZAL KADINLARDA
SOL VENTRİKÜL DOLUŞUNA ETKİSİ

Dr. Ali Serdar Fak
Uzmanlık Tezi

İstanbul 2005

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEK DOZ ORAL ÖSTROJENİN
HİPERTANSİF POSTMENOPUZAL KADINLARDA
SOL VENTRİKÜL DOLUŞUNA ETKİSİ

Prospektif, çift-kör, plasebo kontrollü, çarpaz karşılaştırmalı klinik çalışma

Dr. Ali Serdar Fak
Uzmanlık Tezi

Danışman: Prof. Dr. Ahmet Oktay

Araştırma Etik Kurulu Onayı:

26 Mart 1996, B.30.2.MAR.0.01.00.02 / T.Etik-11

Bu çalışma Fertil Steril. 2000 Jan;73(1):66-71' de yayınlanmıştır.

İstanbul 2005

Tek Doz Oral Östrojenin Diyastolik Disfonksiyonu olan Hipertansif Postmenopozal Kadınlarda Sol Ventrikül Doluşuna Etkisi

Çalışmada hipertansif olan ve diyastolik fonksiyon bozukluğu bulunan postmenopozal kadınlarda tek doz oral östrojenin sol ventrikül diyastolik fonksiyonu üzerindeki akut etkisi araştırılmıştır.

En az bir yıldır postmenopozal dönemde olan iki ayrı kadın grubu incelendi. Sistemik hipertansiyonu olan (diyastolik kan basıncı > 90 mmHg) ve Doppler ekokardiyografik incelemede diyastolik fonksiyon bozukluğu (mitral E / A < 1 ve izovolumik relaksasyon zamanı -IVRT- > 100 msan) saptanan hipertansif grubu (hipertansif grup, n : 30, yaş ort. 54 ± 5) ; kan basıncı normal (diyastolik kan basıncı ≤ 90 mmHg) olan ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonu normal (mitral E / A ≥ 1 ve IVRT ≤ 100 msan) bulunan kadınlar ise kontrol grubunu (kontrol grubu, n : 30, yaş ort. 52 ± 6) oluşturdu. Bazal değerlendirmenin ardından çift kör, plasebo kontrollü ve çarpraz karşılaştırmalı olarak 6.25 mg oral östrojen verildi ; üç saat sonra ekokardiyografik inceleme yinelenildi. Her iki ilaç öncesinde ve sonrasında kan basıncı ve kalp hızı monitörize edildi. Kan basıncı ve kalp hızı her iki ilaçla da anlamlı olarak değişmedi. Bazal E / A oranı hipertansif grupta ve kontrol grubunda sırasıyla 0.72 ± 0.26 and 1.22 ± 0.30 , IVRT ise yine sırasıyla 122 ± 18 msan ve 89 ± 14 msan idi. Kontrol grubunda östrojenin peak E, peak A, E / A oranı ve IVRT üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı. Hipertansif grupta ise peak E ve peak A da anlamlı değişim olmazken, E / A oranında anlamlı olmayan hafif bir normalizasyon gözlemlendi (bazal 0.73 ± 0.11 , ilaçla 0.84 ± 0.20). Ayrıca yine bu grupta IVRT' de anlamlı düzelme saptandı (bazal 124 ± 20 msan, östrojen ile 105 ± 13 msan, $p < 0.005$)

Sonuç olarak, diyastolik disfonksiyonu olan hipertansif postmenopozal kadınlarda tek doz oral östrojenin kan basıncını ve kalp hızını değiştirmeksizin IVRT' yi olumlu yönde etkilediği bulundu. Östrojenin hipertansif kadınlarda diyastolik fonksiyon üzerindeki bu olumlu etkisi ileri yaşla birlikte diyastolik disfonksiyon riskinin artmasında postmenopozal kadınlarda östrojen eksikliğinin de rolünün olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler : diyastolik disfonksiyon, östrojen, hipertansiyon

THE EFFECT OF SINGLE DOSE OF ORAL ESRTOGEN
ON LEFT VENTRICULAR FILLING
IN HYPERTENSIVE POSTMENOPAUSAL WOMEN

The aim of the study was to examine the acute effects of single dose oral estrogen on left ventricular diastolic function in hypertensive postmenopausal women with diastolic dysfunction. Postmenopausal women with hypertension (diastolic blood pressure (BP) > 90 mm Hg) and with left ventricular diastolic dysfunction (mitral E / A < 1 and isovolumic relaxation time (IVRT) > 100 msec) were included in the study (hypertensive group; n= 30; mean age 54 ± 5 yrs). Age-matched, normotensive (diastolic BP ≤ 90 mmHg) postmenopausal women with normal left ventricular mass index (< 110 g /m²) and with normal left ventricular diastolic function (mitral E / A ≥ 1 and IVRT ≤ 100 msec) served as the control group (control group; n=30; mean age 52 ± 6 yrs). Left ventricular diastolic function was assessed by Doppler echocardiography at baseline and 3 hours after the drug administration. All subjects were given estrogen 0.625 mg and placebo by the oral route in a double blind, cross-over fashion. Heart rate and blood pressure were monitored during the study.

There was no effect of estrogen on heart rate and blood pressure in any of the groups. Baseline E / A ratio was 0.72 ± 0.26 and 1.22 ± 0.30, and IVRT was 122 ± 18 and 89 ± 14 msec in hypertensive group and in the control group, respectively. Estrogen had no significant effect on any of the Doppler parameters in the control group. However, in the hypertensive group, there was a trend to return towards normal limits at the E / A ratio (from 0.73 ± 0.11 to 0.84 ± 20) with estrogen and a significant improvement in IVRT from 124 ± 20 msec to 105 ± 13 msec in response to estrogen administration. The effect of estrogen on IVRT was statistically significant when compared with placebo (p < 0.005).

In conclusion a significant improvement was achieved by a single dose oral estrogen in left ventricular diastolic filling in hypertensive postmenopausal women with diastolic dysfunction without altering heart rate and blood pressure.

İÇİNDEKİLER

Özet	i
Summary	ii
İçindekiler	iii
Giriş ve Amaç	1
Hastalar ve Yöntem	3
Bulgular	5
Tartışma	8
Kaynaklar	12
Araştırma Etik Kurulu Onayı	17

HİPERTANSİF POSTMENOPOZAL KADINLARDA TEK DOZ ORAL ÖSTROJENİN SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK DOLUŞUNA ETKİSİ

GİRİŞ VE AMAÇ:

Postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler riskin belirgin olarak daha fazla olduğu uzun süredir bilinmektedir (1). Premenopozal dönemde östrojenin bu anlamdaki koruyucu etkisinin hemodinamik etkiler dahil olmak üzere bir çok mekanizmayı içerdiği sanılmaktadır (2,3). Postmenopozal kadınlarda kısa süreli östrojen uygulamasının gerek koroner gerekse periferik damarlarda bozulmuş olan endotele bağımlı vazodilatasyon yanıtını artırdığı gösterilmiştir (4,5). Ancak östrojenin postmenopozal kadınlarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonu üzerindeki etkisi hakkında çelişkili yayınlar bulunmaktadır (6,7). Sol ventrikül diyastolik fonksiyonun koroner arter hastalığında, sistemik hipertansiyonda, hipertrofik ve dilate kardiyomyopati ve kalp kapak hastalıklarında bozulmuş olduğu ve bu bozukluğun çoğunlukla sistolik disfonksiyondan önce geliştiği bilinmektedir (8). Diyastolik fonksiyonun ayrıca ilerleyen yaşla da bozulduğu bildirilmiştir (9).

Gerek altta yatan hastalığa gerekse yaşa bağlı olsun diyastolik disfonksiyonun artmış kardiyovasküler risk göstergesi olarak kabul edilebilir.

Klinik kalp yetmezliği olgularının yaklaşık yarısında altta yatan nedenin diyastolik disfonksiyon olduğu sanılmaktadır (10). Artan yaşla birlikte diyastolik disfonksiyon sıklığının artması, başta hipertansif ve iskemik kalp hastalıkları olmak üzere organik kalp hastalıklarının sıklıklarının artmasına bağlı olduğu kadar, doğrudan yaşlanmanın bir sonucu olarak da kabul edilmektedir (11).

Postmenopozal kadınlarda östrojen eksikliğinin çeşitli hemodinamik ve hemostatik bozukluklarla ilişkisi olduğu bilinmektedir. Yine yukarıda söz edildiği gibi kısa ve uzun dönem östrojen uygulamasının çeşitli hemodinamik ve hemostatik faktörler üzerinde olumlu etkileri olabileceği gösterilmiştir.

Bu durumda östrojenin kardiyoprotektif etkileri arasında sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunu düzeltici özelliği olduğu da düşünülebilir. Postmenopozal östrojen replasmanının sol ventrikül diyastolik doluşu üzerine olumlu etkisinin

olduğu retrospektif bir çalışmada gösterilmiştir (6), ancak özellikle diyastolik disfonksiyonu olan kadınlarda östrojenin bu konudaki etkisi bilinmemektedir.

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonu transmitral Doppler akım özellikleriyle değerlendirilebilmektedir. Transmitral akım özellikleri kalp hızı, sol atriyal basınç, kapaktan geçen kan hacminin özellikleri, mitral kapak alanı ve sol ventrikül ve sol atriyumun sistolik özellikleri gibi bir çok fiziksel ve fizyolojik etkenden etkilenmekle birlikte Doppler inceleme kolay, ucuz ve tekrarlanabilir özelliktedir (11,12).

Bu çalışmanın amacı Doppler ekokardiyografide sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu saptanmış hipertansif postmenopozal kadınlarda tek doz oral östrojenin sol ventrikül diyastolik doluşuna etkisini incelemektir.



HASTALAR VE YÖNTEM :

Çalışma grubu : Sistemik hipertansiyonu (diyastolik kan basıncı > 90 mmHg) olan ve Doppler ekokardiyografik incelemede sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu saptanan postmenopozal kadın hastalar (hipertansif grup) çalışmaya alındı. Kan basıncı normal (diyastolik kan basıncı ≤ 90 mmHg) olan ve diyastolik disfonksiyon saptanmayan yaş uyumlu postmenopozal kadınlar ise kontrol grubunu (kontrol grubu) oluşturdu. Postmenopozal durum en az bir yıldır adet görülmemesi ve serum folikül stimulan hormon düzeyinin 45 IU / L üzerinde olması olarak tanımlandı. Hastalar ve kontrol grubu içinde kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonunu etkileyebilecek klinik koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, diabetes mellitus ve kardiyomiyopati gibi başka hastalıklar olmamasına özen gösterildi. Hastalardan ve kontrol grubundan hiç kimse daha önce hiç östrojen replasmanı almamışlardı. Tüm deneklere kapsamlı fizik muayene yapıldı. Sistemik kan basıncı üç ayrı poliklinik vizitinde civalı sfigmamanometre ile aynı hekim tarafından, hasta yatar durumdayken üçer kez yapılan kan basıncı ölçümlerinin ortalaması alınarak değerlendirildi. Tüm deneklere 12 kanallı yüzeyel EKG çekildi, iki-boyutlu, renkli Doppler ekokardiyografi yapıldı. Çalışma protokolü, 1975 Helsinki Deklerasyonu'na ve bu deklarasyona 1983'de eklenen ilkelere uygun idi. Çalışma için hastane etik kurulundan izin alındı. Çalışma öncesi tüm deneklerden bilgilendirilmiş yazılı onay alındı.

Çalışma ilacının verilmesi : Çalışma, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, ve çarpaz karşılaştırmalı olarak gerçekleştirildi. Her iki gruptaki denekler ilk olarak östrojen (0.625 mg, oral, tek doz) (Premarin, Wyeth) ya da plasebo almak üzere randomize edildiler ve daha sonra çarpaz olarak diğer ilacı aldılar. Hipertansif grup'daki hastaların antihipertansif tedavilerine çalışma boyunca devam edildi. Ekokardiyografik değerlendirme hemen ilaç öncesinde (bazal) ve ilaçtan sonraki üçüncü saatte (oral östrojenin tepe plazma düzeyi için beklenen zamanda) yapıldı.

Ekokardiyografik inceleme : Ekokardiyografik inceleme son yemekten 3 saat sonra, 20 dakikalık dinlenme süresinin sonunda denek sol yana yatar durumdayken yapıldı. Deneklerden sığ solunum yapmaları istendi. İnceleme Ultramark-9 (Advanced Technology Laboratories, Bothell, WA) cihazıyla 2.25 Mhz prob kullanılarak yapıldı. Tüm inceleme video banta kayıt edildi ve çalışma akışına kör olan bir kardiyolog tarafından değerlendirildi.

M-mode ve 2-D ölçümler : M-mode ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerileri doğrultusunda yapıldı (13). Sol ventrikül kitlesi Penn kurallarına göre hesaplandı ve normal ventrikül kitlesi (kadınlarda) $< 110 \text{ g / m}^2$ olarak tanımlandı (14).

Doppler ekokardiyografik inceleme : Doppler ekokardiyografik inceleme apikal pencereden mitral kapak hareketlerinin en iyi görüldüğü açıdan yapıldı. Renkli Doppler görüntüyle saptanan sol ventrikül doluş akımı ile pulse Doppler ekseninin arasındaki açının 20 derecenin altında olmasına özen gösterildi. Pulse akım örneği mitral yaprakçıkların hemen ucundan, iyi kalitede ve maksimal diyastolik akım paterninin kaydedildiği noktadan alındı. Her parametre için en az beş kalp siklusunda ölçüm yapıldı ve bunların ortalaması alındı. Hesaplanan Doppler parametreleri şunlardı: i) maksimal mitral erken doluş hızı (peak E), ii) maksimal mitral geç doluş hızı (peak A), iii) maksimal mitral erken doluşun maksimal mitral geç doluşa oranı (mitral E / A), iv) izovolumik relaksasyon zamanı (IVRT). IVRT sol ventrikül çıkış yoluyla mitral doluşu aynı anda kesen sürekli Doppler kayıtlarında değerlendirildi ve aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre olarak hesaplandı. Diyastolik disfonksiyon IVRT $> 100 \text{ ms}$ ve E / A < 1 olarak tanımlandı (15,16).

İstatistiksel değerlendirme : Değerler ortalama \pm standart deviyasyon olarak verilmiştir. Sol ventrikül diyastolik doluşuna östrojenin ve plasebonun etksi Student *t*-testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

BULGULAR :

Hipertansif grupta 30 hipertansif postmenopozal hasta (yaş ortalaması : 54 ± 5), kontrol grubunda ise 30 normotansif denek (yaş ortalaması : 52 ± 6) değerlendirildi. Her iki grubun klinik bazı özellikleri ve bazal ekokardiyografik ölçümler Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışma gruplarının bazı klinik ve ekokardiyografik özellikleri.

	Hipertansif grup (n : 30)	Kontrol grubu (n : 30)	p değeri
yaş (yıl)	54 ± 5	52 ± 6	AD
KH (/dk)	78 ± 10	72 ± 16	AD
KB (mmHg)	$158 \pm 19 / 102 \pm 10$	$124 \pm 11 / 81 \pm 9$	< 0.005
SVKİ (g/m^2)	108 ± 13	99 ± 14	AD
Peak E (m/san)	0.66 ± 0.23	0.82 ± 0.24	AD
Peak A (m/san)	0.92 ± 0.29	0.68 ± 0.28	AD
E/A	0.72 ± 0.26	1.22 ± 0.30	< 0.01
İVRT (msan)	122 ± 18	89 ± 14	< 0.005

KH; kalp hızı, KB; kan basıncı, SVKİ; sol ventrikül kitle indeksi, peak E; maksimal mitral erken doluş, peak A; maksimal mitral geç doluş; İVRT; izovolumik relaksasyon zamanı, AD; anlamlı değil.

Hipertansif grupta sistemik kan basıncı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti, ancak bazal kalp hızları arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı. Sol ventrikül kitle indeksi, maksimal mitral erken doluş hızı (peak E) ve maksimal mitral geç doluş hızı (peak A) her iki grupta da benzer idi. Ancak hipertansif grup da E / A oranı kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha düşük iken İVRT ise anlamlı olarak daha yüksek idi.

Östrojenin kalp hızı ve kan basıncına etkisi : Plaseboyla karşılaştırıldığında östrojenin kalp hızı ve kan basıncı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü (Tablo 2).

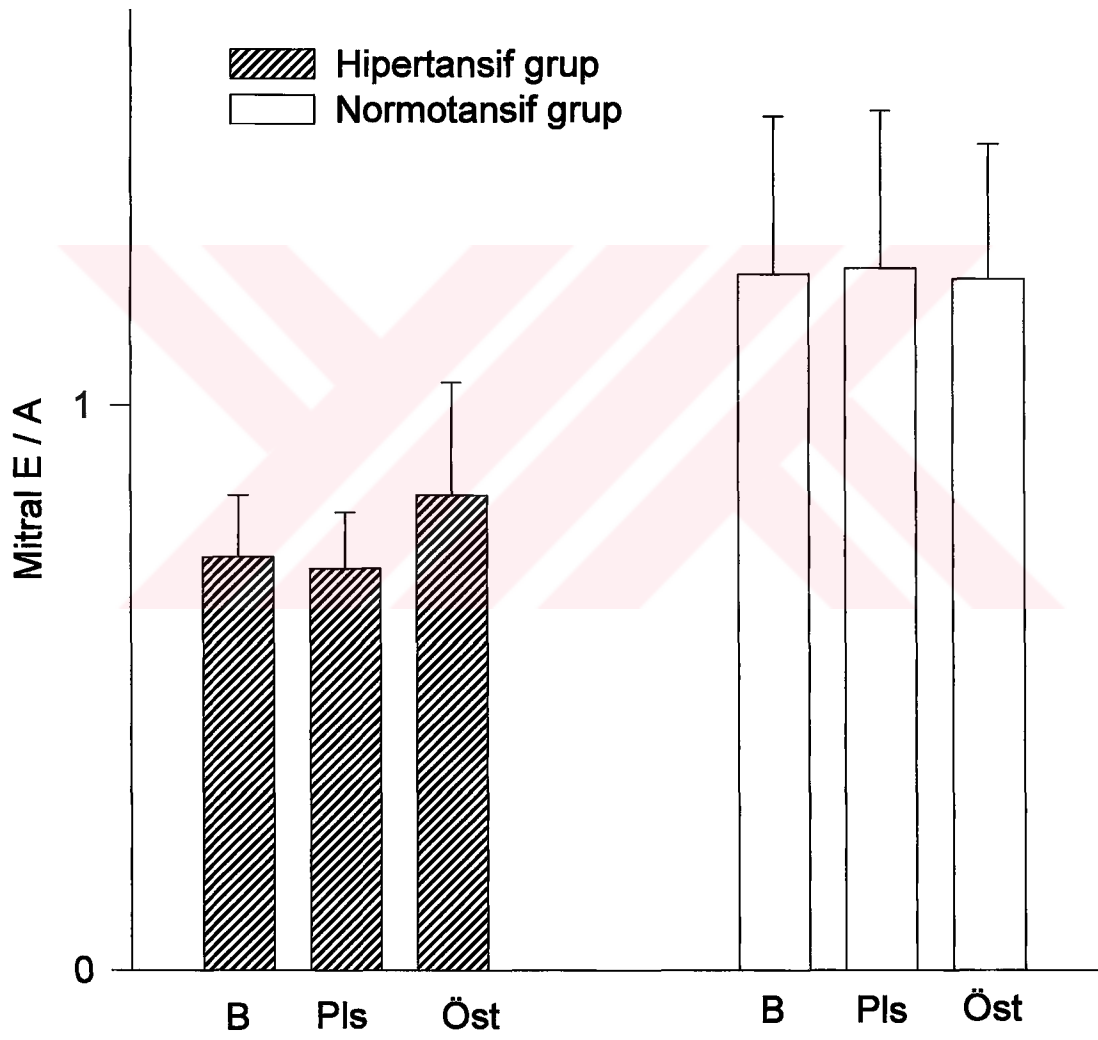
Tabo 2. Tek doz oral östrojenin klinik ve ekokardiyografik ölçümler üzerine etkileri.

	Hipertansif grup (n : 30)			Kontrol grubu (n : 30)		
	bazal	plasebo	östrojen	bazal	plasebo	östrojen
KH (/dk)	74 ± 14	76 ± 18	78 ± 12	77 ± 15	72 ± 14	71 ± 20
KB _{sis} (mm Hg)	160 ± 20	162 ± 18	160 ± 18	126 ± 13	128 ± 10	118 ± 28
KB _{dia} (mm Hg)	102 ± 10	104 ± 12	106 ± 14	78 ± 9	78 ± 10	80 ± 8
Peak E (m/san)	0.65 ± 0.21	0.66 ± 0.22	0.78 ± 0.20	0.85 ± 0.23	0.84 ± .026	0.84 ± 0.24
Peak A (m/san)	0.91 ± 0.18	0.90 ± 0.16	0.86 ± 0.18	0.67 ± 0.23	0.66 ± 0.24	0.68 ± 0.20
E / A	0.73 ± 0.11	0.71 ± 0.10	0.84 ± 0.20	1.23 ± 0.28	1.24 ± 0.28	1.22 ± 0.24
IVRT (msan)	124 ± 20	123 ± 20	105 ± 13 *	93 ± 12	90 ± 12	89 ± 14

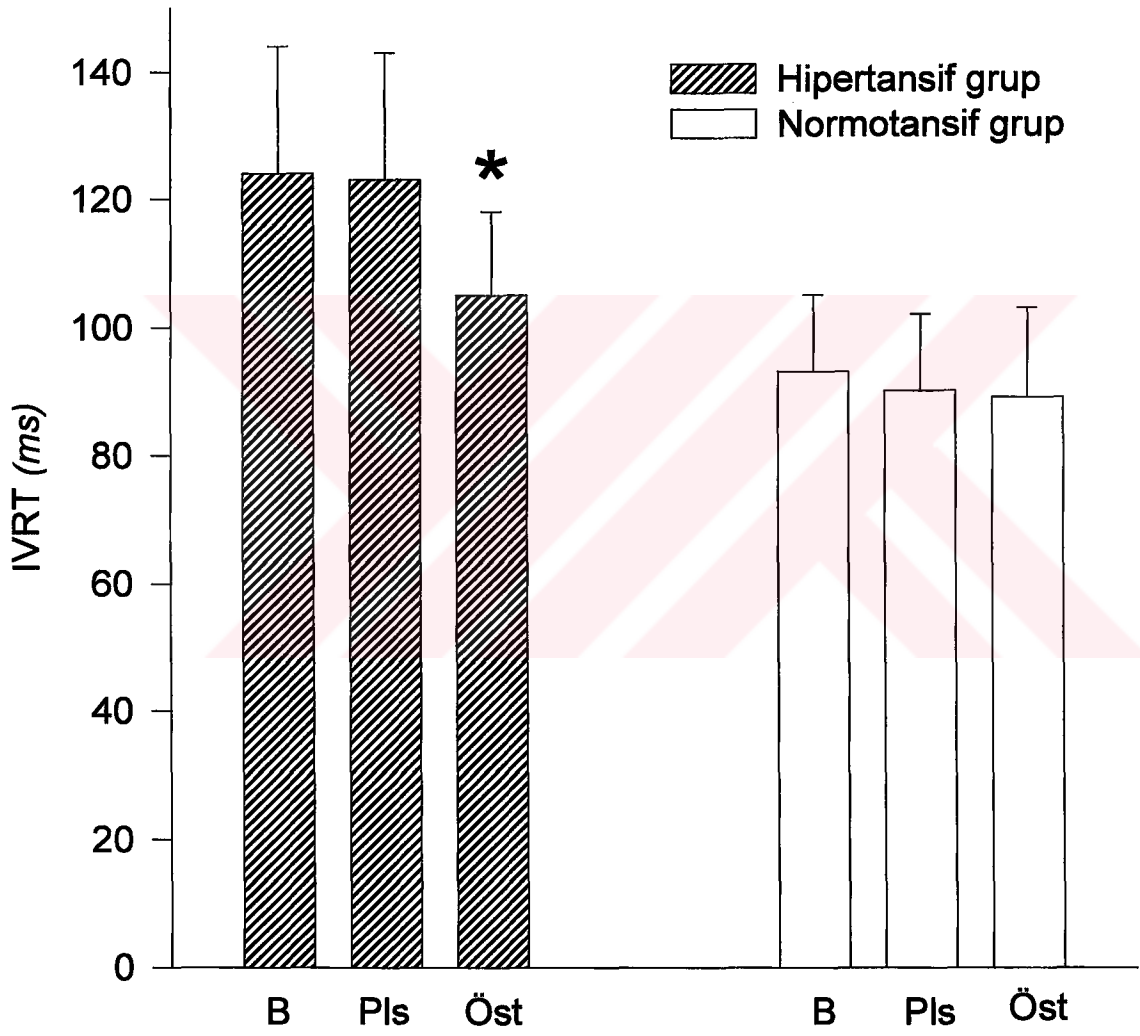
*KH; kalp hızı, KB_{sis}; sistolik kan basıncı, KB_{dia}; diyastolik kan basıncı, peak E; maksimal mitral erken doluş, peak A; maksimal mitral geç doluş, İVRT; izovolumik relaksasyon zamanı, *; plaseboyla karşılaştırıldığında p < 0.005.*

Östrojenin Doppler ölçümleri üzerine etkisi : Östrojenin Doppler akım özelliklerine etkisi Tablo 2' de verilmiştir. Kontrol grubunda östrojenin peak E, peak A, E / A oranı ve IVRT üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı. Hipertansif grupta ise peak E ve peak A da anlamlı değişim olmazken, E / A oranında anlamlı olmayan hafif bir normalizasyon gözlemlendi (Şekil 1). Ayrıca yine bu grupta IVRT anlamlı düzelme saptandı (bazal 124 ± 20 msan, östrojen ile 105 ± 13 msan, $p < 0.005$) (Şekil 2).





Sekil 1



Sekil 2

TARTIŞMA

Büyük epidemiyolojik çalışmalar postmenopozal dönemde kadınlarda kardiyovasküler hastalık sıklığının ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinin arttığını açık bir şekilde ortaya koymuştur (1). Bu nedenle erken menopoz ve postmenopozal dönem kardiyovasküler hastalıklar için major risk faktörleri arasındadır. Diğer yandan retrospektif epidemiyolojik çalışmalarda postmenopozal dönemde hormon tedavisi alan kadınlarda daha az koroner arter hastalığı görüldüğüne (17,18), hatta mortalitenin daha düşük olduğuna (19) işaret edilmiştir. Bu durumdan yola çıkılarak postmenopozal dönemde hormon tedavisinin kardiyovasküler riski azaltıp azaltmadığı yakın zamanda iki ayrı büyük çalışmada incelenmiştir (20). Bunlardan ilkinde bilinen kardiyovasküler hastalığı olan postmenopozal dönemdeki kadınlara hormon tedavisi verilmiş; ancak söz konusu tedavinin yaklaşık 7 yıllık bir takipte kardiyovasküler riski azaltıcı etkisinin bulunmadığı ortaya çıkmıştır (20,21). Diğer çalışmada da hormon tedavisinin kardiyovasküler korunmada olumlu etkisinin olmadığını gösterilmiştir (21). Prospektif, plasebo kontrollü ve çift kör olarak gerçekleştirilen her iki çalışmanın sonuçları, postmenopozal dönemde hormon tedavisinin kardiyovasküler korunmada olumlu etkisinin bulunmadığını açık olarak ortaya koymuştur.

Ancak, premenopozal dönemdeki doğal östrojenin kardiyovasküler sistem üzerindeki çok çeşitli ve olumlu etkilerinin olduğu, kardiyovasküler riski azalttığı bir diğer gerçektir. Bu nedenle östrojenin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri ve bu etkinin yaşlanma üzerindeki rolü hala önemli bir merak konusu olmaya devam etmektedir.

Premenopozal dönemde östrojenin kardiyovasküler hastalıkları azaltıcı etkisinin çok çeşitli mekanizmaları içerdiği kabul edilmektedir. Östrojenin lipid metabolizması üzerindeki olumlu etkileri ayrıca postmenopozal dönemde de gösterilmiştir (22) Diğer yandan hemodinamik ve hemostatik etkilerinin bulunduğuna işaret edilmektedir (3). Östrojen reseptörleri babun (23), sıçan (24,25) ve insan (26,27) kardiyovasküler sistemlerinde gösterilmiştir. Bu nedenle kardiyovasküler sistemin östrojenin hedef organı olduğu ve östrojenin

kardiyovasküler sistemin işleyişinde önemli etkileri bulunabileceğine değinilmiştir (24).

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonu menopozla birlikte değişim göstermektedir. Menopoz öncesi kadınların postmenopozal kadınlara göre sol ventrikül duvar streslerinin daha düşük olduğu (28) ve mitral doluş Doppler incelemesinde peak E hızlarının ve E / A oranlarının daha yüksek bulunduğu (29) bildirilmiştir. Uzun süreli antihipertansif tedavinin hipertansif hastalarda diyastolik disfonksiyonu düzeltebildiği bilinmektedir (30). Bu etkinin esas olarak altta yatan sol ventrikül hipertrofinin geriletilmesine bağlı olduğu düşünülmekteyse de hipertrofinin geriletilmesi her zaman diyastolik disfonksiyonun düzelmesini sağlamamaktadır (31,32). Ayrıca nifedipinin (33,34) ve verapamilin (35) akut olarak verilmesiyle de sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun iyileştiği gösterilmiştir, bu durum diyastolik doluşun akut sistemik bir etkiyle veya doğrudan miyokardiyal bir mekanizmayla düzelebileceğini düşündürmektedir. Postmenopozal kadınlarda uzun süreli östrojen kullanımı da sol ventrikül diyastolik doluşu iyileştirebilmektedir. Voutilainen ve ark. (6) HRT kullanan postmenopozal kadınlarda daha yüksek peak E hızı ve daha yüksek E / A oranı olduğunu bildirmiştir. Bu retrospektif çalışmada hormon tedavisi alan postmenopozal kadınlar almayanlarla karşılaştırıldıklarında Doppler özelliklerine göre “daha genç” kalplere sahip oldukları belirtilmiş ve bu durumun anlamlı olarak HRT alımına bağlı olduğu vurgulanmıştır. Bir başka retrospektif çalışmada da menopoza bağlı diyastolik disfonksiyonun HRT alımıyla düzeldiği bildirilmiştir (36). Diğer yandan Pines ve ark. (7) sağlıklı postmenopozal kadınlarda 8 haftalık östrojen kullanımının Doppler özellikleri üzerinde anlamlı etkisinin olmadığını göstermiştir.

Bu çalışmada hipertansiyonu olan ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu bozuk olan postmenopozal kadınlarda tek doz oral östrojenin sol ventrikül diyastolik doluş özelliklerini iyileştirdiği gözlenmiştir. Kan basıncı normal olan ve normal sol ventrikül diyastolik doluş özelliklerine sahip kontrol grubunda ise östrojenin anlamlı etkisi saptanmamıştır. Kontrol grubunda östrojenin etkisinin bulunmaması Pines ve ark.nın (7) sonuçlarıyla uyumlu görünmektedir. Çalışmamızda peak E ve E / A oranında artış ve IVRT'deki anlamlı düzelme

östrojenin sistemik hemodinamik etkisine, kalp hızındaki değişikliğe ya da doğrudan miyokardiyal etkisine bağlı olabilir.

Uzun süreli östrojen replasmanı alan kadınlarda östrojenin periferik vasküler direnç üzerinde çeşitli etkileri bildirilmiştir (37). Bu çalışmada 9 haftalık replasmanla sistemik kan basıncında her hangi bir değişiklik olmaksızın karotis arter empedansında anlamlı azalma saptanmıştır. 17-B-östradiolün akut olarak verilmesiyle de önkol kan akımının arttığı ve arteryal direncin düştüğü gösterilmiştir (38). Benzer olarak yine postmenopozal kadınlarda 10 haftalık hormon tedavisi sonrası aorta peak kan akım hızının, hız-zaman integralinin ve akselerasyonun arttığı bildirilmiştir (39). Tüm bu parametrelerin menopozdan olumsuz yönde etkilendiği de bilinmektedir (40). Östrojenin diyastolik doluş üzerindeki olumlu etkisi arteriyal impedansı azaltmasına bağlı olabilir. Gerçekten de Ochi ve ark (41) arteriyal impedansın düşmesiyle ventrikülün geç sistolik yüklenmesinin azaldığını böylece relaksasyonunun daha hızlı olduğunu ve sonuçta IVRT'nin kısaldığını bildirmiştir.

Diğer yandan postmenopozal kadınlarda hormon tedavisinin pozitif inotropik etkisinin olduğu belirtilmiştir (42,43). Bu inotropik etki IVRT'deki kısalmanın bir nedeni olabilir, ancak çalışmamızda kalp debisi ve diğer hemodinamik parametreler çalışılmamıştır. Östrojenin ayrıca kalsiyum antagonistik özellikleri bulunduğu da bildirilmiştir (44,45) ve arteriyal impedans üzerindeki olası etkisinden başka bu etki de IVRT'deki kısalmanın nedenlerinden biri olabilir. Ancak bu çalışmanın bulgularıyla östrojenin bu etkisini bir steroid olarak doğrudan miyokardiyal bir mekanizmayla mı yoksa arteriyal impedans üzerinden dolayı yolla mı gösterdiği konusuna yorum getirmek olası değildir.

Uzun dönem östrojen alan kadınların daha düşük kalp hızları olduğu bildirilmişse de (46) bu çalışmada tek doz östrojenin kalp hızı üzerinde etkisi saptanmamıştır, bu nedenle IVRT' deki kısalmanın kalp hızındaki değişikliğe bağlı olması söz konusu değildir.

Bu çalışmanın sonuçları tek doz oral östrojenin hipertansiyonu olan ve diyastolik disfonksiyonu bulunan postmenopozal kadınlarda diyastolik doluşu olumlu yönde etkileyebildiğini göstermektedir ve uzun süreli östrojen kullanımına ilişkin çalışmalarla (6,37) uyumlu görünmektedir.

Diğer yandan yakın zamanda yayınlanan bir başka çalışmada sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif postmenopozal kadınlarda 12 haftalık östrojen tedavisinin sol ventrikül diyastolik disfonksiyon parametrelerinde belirgin iyileşme sağladığı gösterilmiştir (47). Bizim çalışmamıza benzer olarak prospektif, randomize ve çift kör olarak gerçekleştirilen söz konusu çalışmanın sonuçları bizim bulgularımızı desteklemektedir.

Östrojenin postmenopozal dönemde kardiyovasküler korunmada olumlu bir etkisinin bulunmadığı artık anlaşılmış olsa da, cinsiyet hormonlarının özellikle premenopozal dönemde kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri hakkında aydınlatılması gereken çok nokta bulunmaktadır. Daha kapsamlı ve uzun süreli çalışmalar östrojenin kalp fonksiyonları, endotel sistem ve hemodinamik sistem üzerindeki etkilerine ışık tutacaktır.



KAYNAKLAR:

1. Sweitzer NK, Douglas P.S.: Cardiovascular Disease in Women. Braunwald E. Et al. Heart Disease. Philadelphia, Elsevier, Saunders, 2005. p1951.
2. Sullivan JL. Are menstruating women protected from heart disease because of, or in spite of, estrogen? Relevance to the ironhypothesis. Am Heart J. 2003 Feb;145(2):190-4.
3. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. Cardiovasc Res. 2002 Feb 15;53(3):605-19.
4. Reis SE, Gloth ST, Blumenthal RS, et al. Ethinyl estradiol acutely attenuates abnormal coronary vasomotor responses to acetylcholine in postmenopausal women. Circulation 1994;89:52-60.
5. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, et al. Estrogen improves endothelium dependent, flow mediated vasodilation in postmenopausal women. Ann Intern Med 1994;121:936-941.
6. Voutilainen S, Hippelainen M, Hulkko S, Karppinen K, Ventila M, Kupari M. Left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography in relation to hormonal replacement therapy in healthy postmenopausal women. Am J Cardiol 1993;71:614-617.
7. Pines A, Fisman EZ, Averbuch M, Eckstein N, Drory Y, Bakshi R, Hermeling-Freitz I, Levo Y, Motro M, Ayalon D. Left ventricular function during a short-term transdermal estradiol therapy in postmenopausal women : a double blind, placebo controlled echocardiographic study. Eur Menop J 1996;3:53-59.
8. Harizi RC, Bianco A, Alpert JS. Diastolic function of the heart in clinical cardiology. Arch Intern Med 1988;148:99-109.
9. Hirota Y. A clinical study of left ventricular relaxation. Circulation 1980;62:756-763.
10. Deswal A. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: mechanisms and epidemiology. Curr Cardiol Rep. 2005 May;7(3):178-83.
11. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. Physics and physiology. Circulation 1991;84:977-990.

12. Kupari M. Diastolic heart function and failure *J Intern Med* 1991;229:479-481.
13. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;54:1072-1083.
14. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-618.
15. Modena MG, Mattioli AV, Parato VM, Mattioli G. Effectiveness of the antihypertensive action of lisinopril on left ventricular mass and diastolic filling. *Eur Heart J* 1992;13:1540-1544.
16. MacMahon S, Collins G, Rautaharju P, et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and effects of antihypertensive drug therapy in hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol* 1989;63:202-210.
17. Barret-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991;265:1861-1867.
18. Stampfer MJ. Estrogen replacement therapy in coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991;20:47-63.
19. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz G, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769-1775.
20. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up. *JAMA*. 2002 Jul 3;288(1):49-57.
21. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1701-12.
22. Fak AS, Erenus M, Tezcan H. Effects of simvastatin only or in combination with continuous combined hormone replacement therapy on serum lipid levels in hypercholesterolaemic post-menopausal women. *Eur Heart J*. 2000 Feb;21(3):190-7.

23. McGill HC, Sheridan PJ. Nuclear uptake of sex steroid hormones in the cardiovascular system of the baboon. *Circ Res* 1981;48:238-244.
24. Lin AL, Shain SA. Estrogen-mediated cytoplasmic and nuclear distribution of rat cardiovascular estrogen receptors. *Arteriosclerosis* 1985;5:668-677.
25. Stumpf WE, Sar M, Aumuller G. The heart : a target organ for estradiol. *Science* 1977;196:319-320.
26. Losordo DW, Kearney M, Kým EA, Jekanowski J, Isner JM. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. *Circulation* 1994;89:1501-1510.
27. Karas RH, Patterson BL, Mendelsohn ME. Human vascular smooth muscle cells contain functional estrogen receptors. *Circulation* 1994;89:353-356.
28. Pines A, Fisman EZ, Levo Y, Drory Y, Ben-Ari, Motro M, Ayalon D. Menopause-induced changes in left ventricular wall thickness. *Am J Cardiol* 1993;72:20-241.
29. Kangro T, Henriksen E, Jonason T, Leppert J, Nilsson H, Sorensen S, Ringqvist I. Effect of menopause on left ventricular filling in 50-year-old women. *Am J Cardiol* 1995;76:1093-1096.
30. Gottdiener JS. Left ventricular mass, diastolic dysfunction and hypertension. *Adv Intern Med* 1993;38:31-56.
31. Fak AS, Okucu M, Tezcan H, Bodur G, Oktay A. The effects of amlodipine on left ventricular mass and diastolic function in concentric and eccentric left ventricular hypertrophy.
32. Shahi M, Thom S, Poulter N, Sever PS, Foale RA. Regression of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. *Lancet* 1990; 346:458-462.
33. Lee RT, Lord CP, Plappert T, Sutton MJ. Effects of nifedipine on transmitral Doppler blood flow velocity profile in patients with concentric left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1990;119:1130-1136.
34. Zusman RM, Christensen DM, Federman EB, Ruddy TD, Miller DD, Boucher CA. Nifedipine, but not propranolol improves left ventricular systolic and diastolic function in patients with hypertension. *Am J Cardiol* 1989;64:51-61.

35. Betocchi S, Cuocolo A, Pace L, et al. Effects of intravenous verapamil administration on left ventricular diastolic function in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1987;59:624-629.
36. Manolio TA, Furberg CD, Shemanski L, Psaty TL, O'Leary D, Tracy RP, Bush TL. Associations of postmenopausal estrogen use with cardiovascular disease and its risk factors in older women. *Circulation* 1993;88:2163-2171.
37. Gangar KF, Vyas S, Whitehead M, Crook D, Meire H, Campbell S. Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. *Lancet* 1991;338:839-842.
38. Volterrani M, Rosano G, Coats A, Beale C, Collins P. Estrogen acutely increases peripheral blood flow in postmenopausal women. *Am J Med* 1995;99:1191-1192.
39. 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;164:806-812.
40. Pines A, Fisman EZ, Drory Y, Levo Y, Shemesh J, Ben-Ari E, Ayalon D. Menopause -induced changes in Doppler-derived parameters of aortic flow in healthy women. *Am J Cardiol* 1992;69:1104-1106.
41. Ochi H, Shimada T, Ikuma I, Morioka S, Moriyama K. Effects of a decrease in aortic compliance on the isovolumic relaxation period of the left ventricle in man. *Am J Noninvas Cardiol* 1991;1:5-149-154.
42. Pines A, Fisman EZ, Ayalon D, Drory Y, Averbuch M, Levo Y. Long term effects of hormone replacement therapy on Doppler-derived parameters of aortic flow in postmenopausal women. *Chest* 1992;102:1496-1498.
43. Pines A, Fisman EZ, Shapira I, et al. Exercise echocardiography in postmenopausal hormone users with mild systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996;78:1385-1389.
44. Sudhir K, Chou TM, Mullen WL, Hausmann D, Collins P, Yock PG, Catherjee K. Mechanisms of estrogen induced vasodilation : in vivo studies in canine coronary conductance and resistance arteries. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:807-814.

45. Collins P, Rosano GMC, Jiang C, Lindsay D, Sarrel PM, Poole-Wilson PA. Cardiovascular protection by estrogen-a calcium antagonist effect ? *Lancet* 1993;341:1264-1265.
46. Schunkert H, Danser J, Hense HW, Derkx FHM, Kurzinger S, Riegger GAJ. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997;95:39-45.
47. Alecrin IN, Aldrighi JM, Caldas MA. Acute and chronic effects of oestradiol on left ventricular diastolic function in hypertensive postmenopausal women with left ventricular diastolic dysfunction. *Heart*. 2004 Jul;90(7):777-81.



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi

Temel Tıp Bilimleri

Istanbul, /19

Sayı: B.30.2.MAR.0.01.00.02/T.Etik-11

26 Nisan 96.

Konu: Araştırma Projeniz

Sayın

Prof.Dr.Ahmet OKTAY
M.Ü.Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

"Sağlıklı postmenopozal kadınlarda tek doz estrojenin sol ventrikül diastolik fonksiyonu üzerine etkisi" konulu projeniz, Fakültemiz Araştırma Etik Komitesi tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof.Dr.Özdemir AKTAN
M.Ü.Tıp Fakültesi
Araştırma Etik Komitesi
Başkanı

