



## AKUT MYOKARD İNFARKTÜSÜ GEÇİREN ERKEK HASTALARDA SERUM ÖSTRADIOL, TESTOSTERON VE NOREPİNEFRİN DÜZEYLERİ

Derya TÜRKMEN RAMAZANOĞLU<sup>1</sup>, Mahmut GÜMÜŞ<sup>1</sup>, Yener KOÇ<sup>1</sup>, Mesut ŞEKER<sup>1</sup>, Haluk SARGIN<sup>1</sup>, Mustafa TEKÇE<sup>1</sup>, Ali YAYLA<sup>1</sup>

Bu çalışma akut myokard infarktüsü (AMİ) erkek hastalarda östradiol, testosteron ve norepinefrin düzeylerinin belirlenmesi, bu parametrelerin hastanede ölüm, post MI angina ve 3 aylık süreçte evde ölüm olayları ile ilişkilerinin araştırılması amacı ile yapıldı. Akut myokard infarktüsü tanısı alan 40 erkek hasta ile 30 sağlıklı erkek çalışmaya alındı. AMİ grubundan ilk 24 saat, 48. saat ve 72. saatlerde alınan kan örneklerinden östradiol, testosteron, kreatin kinaz (CK) ve kreatin kinazın myokardiyal bandı (CK-MB), ilk gelişte ve 72. saatte norepinefrin düzeyleri çalışıldı. Kontrol grubunda ise aynı parametreler alınan tek kan örneğinden çalışıldı. Hastalar hastanede ölüm, post MI angina ve 3 aylık süreçte evde ölüm bakımından takibe alındı. AMİ grubunda östradiol düzeyleri 24, 48 ve 72. saatler için sırasıyla 51,92±19,8 pg/ml, 40,52±17,9 pg/ml ve 34,76±19,9 pg/ml olarak ölçüldü ve her üç değer, kontrol grubu değerinden (24,44±8,2 pg/ml) anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05). Ayrıca AMİ grubunda östradiol düzeylerinin zamana bağlı olarak azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olduğu tespit edildi. Serum testosteron düzeyleri AMİ grubunda 24, 48 ve 72. saatler için sırasıyla 3,99±2,6 ng/ml, 3,30±1,6 ng/ml ve 3,39±1,6 ng/ml iken, kontrol grubunun 4,22±1,7 ng/ml idi. AMİ grubu ile kontrol grubu arasında 24. saat testosteron düzeylerinde anlamlı fark bulunmadı (p=0,146); ancak 48 ve 72. saatlerdeki testosteron düzeyleri arasında anlamlı fark mevcuttu. AMİ grubunun testosteron düzeyleri kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı bir değişim saptanmadı (p=0,592). AMİ grubunda norepinefrin düzeyleri ilk geliş ve 72. saat için sırasıyla 114,16±110,2 pg/ml ve 40,61±61,5 pg/ml olarak ölçüldü ve ilk gelişteki değer, kontrol grubu değerinden (62,83±53,4 pg/ml) anlamlı yüksek bulundu (p=0,008). CK-MB ile östradiol arasında anlamlı, pozitif yönde bir korelasyon saptanırken (1.gün p=0,000 r=0,586; 2.gün p=0,034 r=0,337; 3.gün p=0,011 r=0,398), CK-MB ile testosteron ve norepinefrin arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Östradiol, testosteron ve norepinefrin düzeylerinin, hastanede ölüm, post MI angina ve 3 aylık süreçte evde ölüm üzerine anlamlı etkileri görülmedi (p>0,05). AMİ'li hastalarda östradiol, testosteron ve norepinefrin düzeylerindeki değişimlerin kötü prognoz kriteri olup olamayacağını belirlemek için daha geniş vaka sayılı ve uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

*Anahtar kelimeler: Akut myokard infarktüsü, östradiol, testosteron, norepinefrin*

### SERUM ESTRADIOL, TESTOSTERONE AND NOREPINEPHRINE LEVELS IN MALE PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

The aim of this study is to determine estradiol, testosterone and norepinephrine levels in male patients with acute myocardial infarction (AMI) and to evaluate the relation of those parameters with the incidences of death in hospital, post MI angina and death at home in the following 3 months period. Forty male patients with the diagnosis of AMI and 30 healthy males were included in the study. The AMI group were tested for estradiol, testosterone, creatine kinase (CK) and myocardial band of creatine kinase (CK-MB) using their blood samples obtained at the first 24<sup>th</sup> hours, 48<sup>th</sup> hours and 72<sup>nd</sup> hours. Norepinephrine levels were tested on admission and at 72<sup>nd</sup> hours. Control group was tested for the same parameters using a single blood sample. Patients were followed up for 3 months to evaluate death in hospital, post MI angina and death at home rates. In MI group estradiol levels were found 51,92±19,8 pg/ml, 40,52±17,9 pg/ml and 34,76±19,9 pg/ml respectively at 24<sup>th</sup>, 48<sup>th</sup>, 72<sup>nd</sup> hours and both three levels were higher than the control group (24,44±8,2 pg/ml) and the differences were statistically significant (p<0,05). In MI group testosterone levels were found 3,99±2,6 ng/ml, 3,30±1,6 ng/ml and 3,39±1,6 ng/ml respectively at 24<sup>th</sup>, 48<sup>th</sup> and 72<sup>nd</sup> hours, but in control group they were found 4,22±1,7 ng/ml. There was no difference between control group and MI group according to their first 24<sup>th</sup> hours serum testosterone levels, but there were significant differences between the levels for the control group and MI group at 48<sup>th</sup> and 72<sup>nd</sup> hours. When compared the testosterone levels of the MI group had no statistically significant variation among themselves. The norepinephrine levels of MI group measured 114,16±110,2 pg/ml and 40,61±61,5 pg/ml respectively at on admission and 72<sup>nd</sup> hours. The levels on admission were found significantly higher (p=0,008) than the control group (62,83±53,4 pg/ml). Between CK-MB and estradiol levels statistically significant, positive correlation (24<sup>th</sup> hours p=0,000 r=0,586; 48<sup>th</sup> hours p=0,034 r=0,337; 72<sup>nd</sup> hours p=0,011 r=0,398) was found; but between CK-MB, testosterone and norepinephrine there was no such correlation. We couldn't detect any significant effect of estradiol, testosterone and norepinephrine levels on post MI angina, death in hospital and death in home rates during the following 3 months period. But to evaluate the prognostic value of estradiol, testosterone and norepinephrine level alterations in AMI patients we need to have more data which may be supplied by large and long-term follow-up studies.

*Keywords: Acute myocardial infarction, estradiol, testosterone, norepinephrine*

Kardiyovasküler hastalıkların halen tüm ölümlerin %41'inden sorumlu olduğu saptanmıştır<sup>1</sup>. Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 1990 yılından bu yana yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının 10 yıllık izlem verilerine göre Türkiye'de yaklaşık 2 milyon kişide koroner arter hastalığı bulunduğu tahmin edilmektedir<sup>2</sup>.

Ateroskleroz için bilinen klasik risk faktörlerinin dışında, başka kolaylaştırıcı faktörlerin de olabileceği düşünülmüştür. Yapılan bazı araştırma ve gözlemler seks hormon düzeylerindeki artış ile koroner kalp hastalıklarının

morbidite ve mortaliteleri arasında pozitif bir ilişki bulunduğunu ileri sürmüşlerdir<sup>3,4</sup>. Feminizasyon bulguları gösteren ve libido kaybı olan erkeklerde akut myokard infarktüsü riskinin arttığı gösterilmiştir<sup>5</sup>. Bu sonuç erkeklerde hiperöstrojeneminin bir risk faktörü olabileceğini akla getirmiştir. Östrojenin erkeklerde kardiyovasküler mortaliteyi artırdığı ve çeşitli malign hastalıklar nedeniyle uygulanan östrojen tedavisi sırasında östrojen dozu ile reinfarktüs sıklığı arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir<sup>6,7</sup>.

Akut myokard infarktüsünde CK ve CK-MB ile östradiol arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmış ve hiperöstrojenemik hastalarda prognozun kötü olduğu belirlenmiştir<sup>8</sup>. Ayrıca akut myokard infarktüsü veya orta derecede stres altındaki angina pektorisli hastalarda

<sup>1</sup>Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği



plazma norepinefrin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş<sup>9,10</sup>, yükselmiş norepinefrinin periferde testosteronun aromatisasyonunu artırarak, östradiol artışına ve testosteronun azalmasına neden olduğu bildirilmiştir<sup>11,12</sup>.

Biz bu çalışmada akut myokard infarktüsülü erkek hastalarda seks hormonları ve norepinefrin düzeyleri ile bunların hastanede ölüm, post MI angina ve 3 aylık süreçte evde ölüm olayları ile ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Aralık 2001-Eylül 2002 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. İç Hastalıkları Kliniği Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'ne myokard infarktüsü tanısıyla yatırılan 40 erkek hasta alındı. Kontrol grubu olarak sağlıklı 30 erkek incelendi. Çalışmaya klinik, biyokimyasal ve EKG özellikleri ile MI tanısı konan, karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, KOAH, konjestif kalp yetmezliği gibi kronik hastalık öyküsü olmayan, östradiol ve testosteron düzeylerini etkileyebilecek ilaç kullanım öyküsü olmayan, obez olmayan, hiperöstrojeneminin beklenen bir bulgu olmaması ve östrojen düzeylerinin yaşa göre fazla değişken olmaması nedeniyle sadece erkek, 75 yaşın altındaki, çalışmaya alınma konusunda bilgilendirilmiş ve onayları alınmış hastalar dahil edildi.

Hastalardan ilk 24 saat, 48. saat ve 72. saatlerde alınan kan örneklerinden östradiol, testosteron ve CK ile CK-MB çalışıldı. Ayrıca ilk gelişte ve 72. saatte norepinefrin için de kan örnekleri alındı. Kontrol grubundan ise yalnız bir kez östradiol, testosteron, norepinefrin ve CK ile CK-MB ölçümleri için alınan kan örnekleri değerlendirildi.

Hastalar post MI angina (infarktüsün ilk 24 saatinden sonraki 15 gün içinde gelişen angina), hastanede ölüm ve 3 aylık sürede evde ani ölüm bakımından takibe alındı.

Verilerin analizinde Mann-Whitney U testi, Friedman testi, Wilcoxon Signed Ranks testi ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Tüm testlerde anlamlılık değeri  $p < 0.05$  olarak kabul edildi. İstatistiksel analizlerde SPSS 11.0 programı kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 40 erkek akut myokard infarktüsülü hastanın yaş ortalamaları  $55,88 \pm 10,9$  (28-73) yıl iken, kontrol grubu olarak alınan 30 sağlıklı erkeğin yaş ortalamaları  $36,70 \pm 13,6$  (18-65) yıl olarak bulundu. Hastalardan 1 (%2,5)'inde hastanede ölüm, 4 (%10)'ünde post MI angina, 3 (%7,5)'ünde 3 aylık takipte ölüm gözlemlendi.

MI ve kontrol grubunun CK ve CK-MB düzeyleri tablo I'de gösterilmiştir. MI grubunun CK düzeyleri 24, 48 ve 72. saatte sırasıyla  $1234,75 \pm 1114,7$ ,  $693,22 \pm 690,8$  ve  $274,25 \pm 138,7$  mg/dl; CK-MB düzeyleri de  $162,42 \pm 144,4$ ,  $88,18 \pm 71,6$ ,  $35,38 \pm 30,0$  mg/dl bulundu. Kontrol grubu CK ve CK-MB değerleri ise  $89,40 \pm 34,2$  ve  $12,97 \pm 5,3$  bulundu. MI grubunda CK ve CK-MB düzeyleri zamana bağlı olarak azalmaktaydı ve bu azalma istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu ( $p=0,000$ ). Ayrıca MI grubu ile kontrol grubu CK ve CK-MB düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında, aralarında beklendiği şekilde istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,000$ ).

**Tablo I.** MI ve kontrol grubunun CK ve CK-MB düzeyleri

	MI grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=30)	p
CK (1. gün)	$1234,75 \pm 1114,7$	$89,40 \pm 34,2$	0,000
CK (2. gün)	$693,22 \pm 690,8$		0,000
CK (3. gün)	$274,25 \pm 138,7$		0,000
CK-MB (1. gün)	$162,42 \pm 144,4$	$12,97 \pm 5,3$	0,000
CK-MB (2. gün)	$88,18 \pm 71,6$		0,000
CK-MB (3. gün)	$35,38 \pm 30,0$		0,000

Hasta ve kontrol grubunun testosteron ve östradiol değerleri tablo II'de sunulmuştur. MI grubunda ilk 24 saat, 48. saat ve 72. saat ortalama östradiol düzeyleri sırasıyla  $51,92 \pm 19,8$  pg/ml,  $40,52 \pm 17,9$  pg/ml ve  $34,76 \pm 19,9$  pg/ml idi. Bu değerler ile kontrol grubunun ortalama serum östradiol düzeyleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında, MI grubunda ilk 24 saat, 48. saat ve 72. saatteki ortalama serum östradiol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p_1=0,000$ ,  $p_2=0,000$ ,  $p_3=0,011$ ). Ayrıca MI grubunda östradiol düzeyleri zamana bağlı olarak azalmaktaydı ve bu azalma anlamlı düzeydeydi ( $p=0,000$ ).

**Tablo II.** MI ve kontrol grubunun östradiol ve testosteron düzeyleri

	MI grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=30)	p
Östradiol (1. gün)	$51,92 \pm 19,8$	$24,44 \pm 8,2$	0,000
Östradiol (2. gün)	$40,52 \pm 17,9$		0,000
Östradiol (3. gün)	$34,76 \pm 19,9$		0,011
Testosteron (1.gün)	$3,99 \pm 2,6$	$4,22 \pm 1,7$	0,146
Testosteron (2.gün)	$3,30 \pm 1,6$		0,017
Testosteron (3.gün)	$3,39 \pm 1,6$		0,023

MI grubunun ilk 24 saat, 48. saat ve 72. saatteki serum testosteron düzeyleri sırasıyla  $3,99 \pm 2,6$  ng/ml,  $3,30 \pm 1,6$  ng/ml ve  $3,39 \pm 1,6$  ng/ml iken; kontrol grubunun ortalama serum testosteron düzeyi ise  $4,22 \pm 1,70$  ng/ml idi. MI grubunun ilk 24 saat testosteron düzeyleri, kontrol grubundan farklı bulunmazken ( $p=0,146$ ), 48 ve 72. saatlerdeki testosteron düzeyleri ile kontrol grubunun ortalama testosteron düzeyleri arasında anlamlı fark bulundu ( $p_2=0,017$ ,  $p_3=0,023$ ). MI grubunun ilk 24 saat, 48. saat ve 72. saatlerdeki ortalama testosteron düzeyleri kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı bir değişim saptanmadı ( $p=0,592$ ).



MI'lı hastalar ile kontrol grubunun norepinefrin düzeylerinin karşılaştırması ise tablo III'de gösterilmiştir. MI grubunda ilk 24 saat ve 72. saat ortalama norepinefrin düzeyleri sırasıyla 114,16±110,2 ve 40,61±61,5 pg/ml idi. Kontrol grubunun ortalama norepinefrin seviyesi ise 62,83±53,4 pg/ml idi. MI grubu ile kontrol grubunun norepinefrin düzeyleri karşılaştırıldığında ilk 24 saatteki norepinefrin düzeyi MI grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,008). MI grubunda norepinefrin düzeyi zamanla düşmekteydi ve bu düşüş anlamlı düzeydeydi (p=0,000).

**Tablo III.** MI ve kontrol grubunun norepinefrin düzeyleri

	MI grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=30)	p
Norepinefrin (1.gün)	114,16 ± 110,2	62,83 ± 53,4	0,008
Norepinefrin (3.gün)	40,61 ± 61,5		0,009

MI grubunda 1-3. günlerde bakılan CK-MB ile östradiol düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı (1. gün: p=0,000, r=0,586; 2. gün: p=0,034, r=0,337; 3. gün: p=0,011, r=0,398). CK-MB ile testosteron düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi (1. gün: p=0,198, r=-0,156; 2. gün: p=0,649, r=-0,074; 3. gün: p=0,404, r=-0,136). CK-MB ile norepinefrin düzeyleri arasında da anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Ayrıca norepinefrin ile östradiol ve testosteron arasında da anlamlı bir korelasyon bulunamadı. Östradiol, testosteron ve norepinefrin düzeylerinin post MI angina, hastanede ölüm ve 3 aylık izlem sırasında ölüm üzerine anlamlı etkileri görülmedi (p>0,05).

## TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar endüstrileşmiş toplumlarda başta gelen ölüm nedenlerindedir ve cinsiyete bağlı farklılıklar gösterir. Koroner kalp hastalıklarının ilk klinik belirtileri kadınlarda erkeklere oranla ortalama 10 yıl daha geç ortaya çıkmakta ve kadınlar erkeklere oranla ortalama 20 yıl daha geç myokard infarktüsü geçirmektedir<sup>13</sup>. Bu nedenle erkeklerde seks hormonlarının koroner arter hastalığındaki rolünü araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Buna rağmen aralarındaki ilişkinin bütün boyutları henüz belirlenmiş değildir. Birçok çalışmada hiperöstrojeneminin önemli bir risk faktörü olabileceğini düşündüren sonuçlar elde edilmiş, fakat bunun mekanizması tam olarak anlaşılabilir değildir.

Birçok çalışmada saptanan östradiol artışının muhtemel sebebi testosteronun kas ve adipoz dokuda aromatisasyon yoluyla östradiole dönüşümünün artışı olabilir<sup>11</sup>. Ayrıca daha önceki çalışmalarda akut myokard infarktüsülü ve anstabil angina pektorisli hastalarda norepinefrin düzeyleri yüksek bulunmuştur<sup>9,10</sup>. Yükselen norepinefrinin, testosteronun periferik aromatisasyonunu artırarak, östradiol seviyelerinin artmasına neden olduğu, testosteron seviyelerinin ise düştüğü belirtilmiştir<sup>11,12</sup>.

Philips ve ark.nın yaptığı Framingham Kohort çalışmasında, koroner arter hastalığı hikayesi olan 61 erkekte yüksek östradiol seviyeleri saptandı<sup>3</sup>. Klaiber ve ark.nın yaptığı çalışmada da, akut koroner sendromlu hastalarda östradiol düzeyleri yüksek bulunmuş ve serum östradiolünün adrenajik aktiviteyi artırdığı ve sonuçta myokardiyal oksijen ihtiyacının artarak ventriküler fibrilasyon ve ani ölümleri tetiklediği öne sürülmüştür<sup>14</sup>.

Philips ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada ise, östradiol seviyeleri ile KAH derecesi (darlık derecesi) arasında bir ilişki bulunamamış, bu nedenle hiperöstrojeneminin KAH ile değil de MI'ın trombozisi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür<sup>15</sup>. Benzer şekilde Small ve ark.nın yaptığı çalışmada da, koroner anjiyografi uygulanan bir grup erkek hastada hiperöstrojenemi koroner aterosklerozdan ziyade MI ile ilişkili bulunmuştur<sup>16</sup>. Yapılan diğer bir çalışmada MI sonrası östron ve östradiol yüksekliği erkek hastalarda 3 ay boyunca devam etmiş, yüksek östrojen seviyelerinin strese bağlı artmış adrenokortikal aktiviteyi yansıttığı belirtilmiştir<sup>17</sup>. Bizim çalışmamızda MI grubunda östradiol düzeyi ortalamaları normal sınırlar içindeydi. Ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ve ayrıca zamana bağlı olarak düşme seyri göstermekte olup bu azalma da anlamlı düzeydeydi. Bu sonuç daha önce yapılan birçok çalışmanın sonuçlarına benzer şekildedir<sup>3,5,8,14,18,19</sup>.

Cauley ve ark.nın MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) çalışmasına kayıtlı bazı vakalar üzerinde yaptığı prospektif çalışmada, seks hormonları ile kardiyovasküler olay riski arasında ilişki saptanmamıştır. 35-57 yaş arası erkeklerde 6-8 yıl boyunca süren bu çalışmada 163 vakada major kardiyak olay gelişmiş, bu hastaların östron, östradiol ve testosteron seviyeleri (hem total, hem de serbest fraksiyonları) kontrol grubundan farklı bulunmamıştır<sup>20</sup>.

Philips ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada ise, MI öyküsü olmayan 55 anjiyografi yapılmış erkek hastada östradiol ve testosteron ölçülmüş, KAH derecesi ile testosteron arasında negatif korelasyon izlenmiştir (p=0,008, r=-0,36). Ayrıca testosteron; fibrinojen, PAI-1 ve insülin ile negatif, HDL ile pozitif korelasyon göstermiştir<sup>21</sup>. Li ve ark. KAH'ı olan 118 erkek hastayı incelemişler, kontrol grubuna göre hastalarda testosteron, HDL-K, HDL3-K, ve HDL-K/TK oranını anlamlı olarak düşük ve Lp(a)'ı ise anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ayrıca testosteron ile HDL-K, HDL3-K ve HDL-K/TK oranı arasında pozitif korelasyon saptamışlardır<sup>22</sup>.

Çalışmamızda MI'lı vakaların ilk günü ölçülen testosteron düzeyleri ile kontrol grubunun testosteron düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadık (p=0,146). Ancak 2. ve 3. gün sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı



olarak düşüktü ( $p_2=0,017$  ve  $p_3=0,023$ ). Bu sonuçlar yükselen norepinefrinin, testosteronun periferik aromatzasyonunu artırarak, östradiol seviyelerini artırmasına, testosteron seviyelerinin ise buna bağlı olarak düşmesi ile açıklanabilir. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda MI'lı vakalarda testosteron düzeyleri düşük saptanmış<sup>7,12,18,23,24</sup>, öte yandan bazı çalışmalarda ise testosteron düzeyleri hasta ve kontrol gruplarında çok büyük farklılıklar göstermemiştir<sup>20,25</sup>.

Daha önce yapılan çalışmalarda AMI'lü ve USAP'lı vakalarda plazma norepinefrin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur<sup>9,10</sup>. White ve ark.nın HEART çalışmasının bir alt grubu olarak yaptıkları bir çalışmada 122 MI'lı erkek hastada katekolaminler, endotelin-1, ATII, Nt-proANP, BNP ve prostoglandinler bakılmış ve AT II ile prostoglandinler hariç, katekolaminler başta olmak üzere diğer nörohormonları başlangıçta yükselmiş olarak bulmuşlardır. Katekolaminler zamanla giderek belirgin bir şekilde azalmış, ancak 14. günde bile hala yüksek seviyelerde bulunmuştur<sup>26</sup>. Rochette ve ark.nın yaptığı başka bir deneysel çalışmada ise, rat kalpleri sol ana koroner arterin bağlanmasıyla iskemiyeye maruz bırakılmış ve iskeminin uzadığı periyotlarda norepinefrin salınımındaki artış daha belirgin olarak gözlenerek bu dönemlerde ciddi "sustained" paternde ve daha uzun süreli aritmiler izlenmiştir<sup>27</sup>.

Grimm ve ark.nın yaptığı deneysel bir çalışmada ise, rat kalbi iskemiyeye maruz bırakılmış, iskemi boyunca presinaptik norepinefrin salınımı artmış, ayrıca presinaptik uçtaki otoinhibitör  $\alpha_2$ -adrenoseptörler aktivitesini kaybederken, ostimülator  $\alpha_2$  adrenoseptörlerin aktivitesi artmıştır. Bunların sonucunda norepinefrin salınımı daha da artmıştır<sup>28</sup>.

Bizim çalışmamızda ilk 24 saatteki norepinefrin düzeyleri MI grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,008$ ). MI grubunda norepinefrin düzeyi zamana bağlı olarak düşmekteydi ve bu düşüş anlamlı düzeydeydi ( $p=0,000$ ), ancak normal sınırları geçmemişti. Bu durum iskemik myokardın adrenerjik stimülasyonunun plazma katekolamin düzeylerinden daha çok, lokal katekolamin düzeyleri ile ilişkili olmasından kaynaklanıyor olabilir. Zira iskemik myokarda lokal katekolamin konsantrasyonları, plazma konsantrasyonlarından 100-1000 kez daha yüksek düzeylere ulaşabilir<sup>29</sup>. Çalışmamızda CK-MB ile östradiol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde bir ilişki bulundu (1. gün:  $p=0,000$ ,  $r=0,586$ ; 2. gün:  $p=0,034$ ,  $r=0,337$ ; 3. gün:  $p=0,011$ ,  $r=0,398$ ). Öte yandan CK-MB ile testosteron ve norepinefrin arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Ayrıca norepinefrin ile östradiol ve testosteron arasında da bir ilişki yoktu.

Östradiol, testosteron ve norepinefrin düzeyleri ile prognoz arasındaki ilişkiyi belirleyebilmek için hastalar post MI

angina, hastanede ölüm ve 3 aylık takipte evde ölüm bakımından incelendi. Daha önceki çalışmalarda hiperöstrojenemi görülen hastalarda prognoz daha kötü olduğu belirtilmişti<sup>8,14,17</sup>. Ancak bizim çalışmamızda östradiol, testosteron ve norepinefrin düzeylerinin hiçbirinin post MI angina, hastanede ölüm ve 3 aylık takipte evde ölüm olayları ile anlamlı bir ilişkisi saptanamadı. Bu sonuç hasta sayısının azlığı ve takip süresinin kısalığı nedeniyle olabilir.

Sonuç olarak; AMI'ünde artmış adrenerjik aktivite bir yandan testosteronun periferik aromatzasyonunu indükleyerek östradiol düzeyini artırmakta, diğer taraftan kalp hızını ve kontraktiliteyi de artırarak myokardın oksijen tüketimini olumsuz yönde etkilemekte ve aritmilerin oluşumu kolaylaşmaktadır. Bu şekilde oksijen ihtiyacının artması MI'nın prognozunu kötüleştirmektedir. Ancak bizim çalışmamızda östradiol, testosteron ve norepinefrin düzeyleri ile post MI angina, hastanede ölüm ve 3 aylık takipte evde ölüm olayları arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu nedenle AMI'lü hastalarda östradiol, testosteron ve norepinefrin düzeylerindeki değişimlerin kötü prognoz kriteri olup olamayacağını belirlemek için daha geniş vaka sayılı ve uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Thomas JT, William BK, Silbershatz H, Ralph BDA. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Önleyici Yaklaşımlar. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds). Hurst's The Heart. Mc Graw-Hill, 2002: 3.
2. Türkiye Kalp Raporu 2000. Türk Kardiyoloji Derneği. Yenilik Basımevi, İstanbul, 2000: 11-25.
3. Philips GB, Castelli WP, Abbott RD, Mc Namara AM. Association of hyperestrogenemia and coronary heart disease in men in the Framingham Cohort. Am J Med 1983; 74: 863-9.
4. Philips GB. Evidence for hyperestrogenemia as a risk factor for myocardial infarction in men. Lancet 1976; 2: 14-8.
5. Philips GB. Relationship of serum sex hormones to coronary heart disease. Steroids 1993; 58: 286.
6. Soteniemi EA, Kontturi MJ. Serum lipid levels and thromboembolic complications during estrogen therapy of prostatic cancer. Scand J Urol Nephrol 1975; 9: 89.
7. Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease I-II. N Engl J Med 1981; 305: 612.
8. Madsen ED, Gilpin E, Hening H. Short-term prognosis in acute myocardial infarction: Evaluation of different prediction methods. Am Heart J 1984; 107: 1241.
9. Mc Donald L, Baher C, Bray C, Mc Donald A. Plasma catecholamines after cardiac infarction. Lancet 1969; 11: 1021.
10. Friedman M, Byers SO, Diamont J, Rosaman RH. Plasma catecholamine response of coronary prone subjects to aspecific challenge. Metabolism 1975; 24: 205.
11. Verhoven G, Dierick P. Stimulation effect of neurotransmitters on the aromatization of testosterone by sertoli cell enriched cultures. Mol Cell Endocrinol 1979; 3: 241.



12. Sapin R, Schlienger JL, Gasser F, Chambron J. Changes in serum testosterone levels after myocardial infarction. *J Nucl Biol Med* 1992; 36: 20.
13. Barrett-Cornor E. Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation* 1991; 95: 252-64.
14. Klaiber EL, Broverman DM, Haffajee CI, Hochman JS, Sack GM, Dalen JE. Serum estrogen levels in men with myocardial infarction. *Am J Med* 1982; 73(6): 872.
15. Philips GB, Pinkernell BH, Jing TY. The association of hyperestrogenemia with coronary thrombosis in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1383-7.
16. Small M, Lowe GDO, Beastall GH, Beattie JM, McEachern M, Hutton I. Serum oestradiol and ischaemic heart disease: Relationship with myocardial infarction but not coronary atheroma or haemostasis. *Q J Med* 1985; 223: 775-82.
17. Lindholm J, Eldrup E, Winkel P. Variability in plasma estrogen concentrations in men with a myocardial infarction. *Dan Med Bull* 1990; 37(6): 552.
18. Aksut SV, Aksut G, Karamehmetoğlu A, Oram E. The determination of serum estradiol, testosterone and progesterone in acute myocardial infarction. *Jpn Heart J* 1986; 27(6): 825.
19. Philips GB. Sex hormones risk factors and cardiovascular disease. *Am J Med* 1978; 65: 7.
20. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, Dai WS (MRFIT RESEARCH GROUP). Usefulness of sex steroid hormone levels in predicting coronary artery disease in men. *Am J Cardiol* 1987; 60(10): 771-7.
21. Philips GB, Pinkernell BH, Jing TY. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994; 14: 701-16.
22. Li X, Zhao S, Li Y, Wang Z, Luo L, Zhou H. Changes of plasma testosterone level in male patients with coronary heart disease. *Hunan Bao* 1998; 23(1): 53-6.
23. Sewdarsen M, Jialal I, Vythilingum S, Desai R. Sex hormone levels in young Indian patients with myocardial infarction. *Arteriosclerosis* 1986; 6(4): 418.
24. Swartz CM, Young MA. Low serum testosterone and myocardial infarction in geriatric male patients. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35(1): 39.
25. Lura MH, Johnson MW, Pego R. Relationship between hormones, myocardial infarction and occlusive disease. *Arch Intern Med* 1982; 142(1): 42.
26. White M, Rouleau JL, Hall C, Arnold M, Harel F, Sirois P. Changes in vasoconstrictive hormones, natriuretic peptides and left ventricular remodeling soon after anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 142(6): 1056-64.
27. Rochette L, Moreau D, Opie LH. Effect of repeated regional myocardial ischemia in the rat heart on reperfusion arrhythmias and release of norepinephrine. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38(1): 78-89.
28. Grimm M, Kurz T, Schwarz M, Richardt D, Schafer U, Katus HA. Presynaptic regulation of cardiac norepinephrine release in ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38(1): 58-68.
29. Schomig A, Richardt G, Kurz T. Sympatho-adrenergic activation of the ischemic myocardium and its arrhythmogenic impact. *Herz* 1995; 20: 169-86.