

# Koroner arter hastalıklı postmenopozal kadınlarda endojen seks hormon düzeylerinin ciddi iskemi ile ilişkisi

## *The relationship between severe ischemia and endogenous sex hormone levels in postmenopausal women with coronary artery disease*

Fatih BORLU\*, Ali Özgür ÖZTÜRK\*, Kerim KÜÇÜKLER\*, Songül PEKER\*, Nihat ÖZER\*\*

\*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Dahiliye Kliniği

\*\*Siyami Ersek Kalp Damar Göğüs Cerrahisi Merkezi

### ÖZET:

**Amaç:** Klinik ve laboratuvar olarak koroner arter hastalığı(KAH) olan postmenopozal kadınlarda serum serbest testosteron ve östradiol düzeyleri ile mevcut koroner iskemi arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

**Materyal ve Metod:** KAH'lı 94 kadın ve 46 sağlıklı kadın alındı. Gruplar klinik, biyokimyasal, anjiyografik, egzersiz testleri ve SPECT sonuçlarına göre normal, hafif-orta ve ciddi iskemi olarak ayrıldı ve bunlarda östradiol ve serbest testosteron hormonları bakıldı.

**Bulgular:** Östradiol düzeyi ciddi iskemik grupta diğer gruplara göre anlamlı şekilde azalmış bulundu( $p<0,01$ ). Serbest testosteron düzeyi ciddi iskemik grupta diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek iken( $p=0,02$ ), total testosteron açısından fark bulunmadı.

**Sonuç:** Bu çalışmamızın sonuçları, ciddi KAH olan postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisinin ne derecede gerekli olduğunu vurgulayıcı ve tereddütleri giderici niteliktedir.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner arter hastalığı, postmenopozal kadınlar, endojen seks hormonları

### SUMMARY

**Objective:** This study prospectively evaluated the association between endogenous serum sex hormone levels and the degree of myocardial ischemia in postmenopausal women with established as clinical and laboratory coronary heart disease.

**Material and Methods:** 94 women with coronary artery disease and 46 healthy women were included in the study. These groups were enrolled as clinic, biochemical, angiographic, exercise test and SPECT findings. The two groups were separated as normal, mild-moderate and severe ischemia according to the results of the tests. Serum estradiol and free testosterone levels were measured in the last two groups and compared.

**Results:** The estradiol levels were significantly lower than other groups in the severe ischemic group( $p<0,01$ ). Free testosterone levels were significantly higher than other groups in the severe ischemic group( $p=0,02$ ). No difference was found in total testosterone levels between all groups.

**Key Words:** Coronary artery disease, postmenopausal women, endogenous sex hormones.

## GİRİŞ

Postmenopozal dönem, kadınların kalp ve damar hastalıkları riskinin arttığı dönemdir. Premenopozal dönemle karşılaştırıldığında postmenopozal dönemde koroner hastalık riski %40-50 artmaktadır. Yapılan çalışmalar cerrahi olarak oluşan menopozun (total oofero-histektomi) doğal menopozdan daha fazla bir risk getirdiğini göstermiştir. (1,2)

Menopoz sonrası kadınlarda kalp ve damar hastalığı riskinin azaltılması çok önem taşımaktadır. Gözlemsel çalışmalar, östrojen replasman tedavisi (ÖRT) ve hormon replasman tedavisinin (HRT) bu riski %50 azalttığını göstermiştir. 55 yaşına kadar kadın hormonlarının

kadını kardiyovasküler hastalıklara karşı koruduğu, menopozla birlikte kadınlarda kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin artmasından yola çıkarak, menopoza girmenin de bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu düşünülmektedir. 35 yaşından önce bilateral overleri alınan hastalarda 8 kat fazla KVH riski artışı olduğu saptanmıştır. ÖRT almak overleri alınan bayanları bu risk artışından korumaktadır. (3)

Östrojen lipid düzeylerini iyileştirmekte, vasküler duvar üzerinde olumlu etkileri bulunmakta ve anti oksidan etkileri bulunmaktadır. (4,5)

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 140 kadın alındı. Ortalama yaş  $58\pm 2,4$  yıl idi. Hasta grubunu koroner anjiyografi yapıp koroner arter hastalığı tespit edilmiş (bir

### Yazışma Adresi:

Dr. Fatih BORLU

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

3. Dahiliye Kliniği Şişli/İstanbul

major epikardiyal arterin >%50 stenozu) postmenopozal dönemdeki (en az 1 yıldır menstruasyonu olmayan) 94 hasta oluşturdu. Kontrol grubunu ise yaş uyumlu postmenopozal 46 sağlıklı kadın oluşturdu.

Tüm hastaların lipid profilleri çıkarıldı. Treadmill egzersiz testi ve Talyum-201 myokard perfüzyon sintigrafileri (bunlar Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Merkezi'nde gerçekleştirildi) yapıldı.

İstatistiksel yöntemler olarak Oneaway Anova testi, student t testi ve ki-kare testleri kullanıldı.

Hesaplamalar SPSS 6,0 programı ile yapıldı. Testlerin tümünde  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 140 bayan iskemi derecesine göre 3 gruba ayrıldı. 46'sı kontrol (1.grup), 52'si hafif-orta iskemi grubu (2.grup), 42'si ciddi iskemi grubu (3.grup) vakalarından oluşmakta idi.

**Tablo1:** Biyokimyasal ve koroner anjiyografik bulgular

	Kontrol grubu(n:46)	Hafif-orta iskemi grubu(n:52)	Ciddi iskemi grubu(n:42)
Açlık kan şekeri(mg/dl)	91±18	94±18	101±25
Total kolesterol(mg/dl)	167±30	188±33	199±42
HDL(mg/dl)	44±6	42±7	41±7
LDL(mg/dl)	91±12	116±25	129±28
Trigliserid	31±28	136±27	138±32
Tek damar hastası	-	20(%38)	11(%26)
İki damar hastası	-	15(%29)	14(%33)
Üç damar hastası	-	17(%33)	17(%40)

**Tablo2:** Egzersiz testi ve SPECT sonuçları

	Kontrol grubu	Hafif-orta iskemi grubu	Ciddi iskemi grubu
Maksimum kalp hızı	159±14	153±1	146±8
Pik sistolik basıncı	180±15	167±14	156±12
İş yükü(METs)	8,8±1,7	7,21±,4	6,21±,3
ST depresyonu(mm)	-	0,9±0,3	1,5±0,7
Anginalı hasta adedi	-	12(%23)	17(%40)
Redistribüsyon defekti	-	2,7±0,9	7,1±1,8
Fikst defekt	-	1,6±1,2	1,8±1,4
Total defekt	-	4,3±1,6	8,9±3,1

Östradiol düzeyi ciddi iskemik grupta 166,±68 pg/ml, hafif-orta iskemik grupta 28,9±9,2 pg/ml, kontrol grubunda ise 41,8±10,4 pg/ml olarak bulundu. Östradiol seviyesi ciddi iskemisi olan grupta, diğer gruba göre anlamlı şekilde azalmış olarak bulundu ( $p < 0,01$ ,  $p = 0,001$ ).

**Tablo3:** Östradiol düzeylerine göre grupların dağılım tablosu

	n	Ortalama±SD	p
Ciddi iskemi grubu	42	16,8±6, 8 pg/ml	P=0,001
Hafif-orta iskemi grubu	52	28,9±9,2 pg/ml	P=0,001
Kontrol grubu	46	41,8±10,4pg/ml	P<0,01

**Tablo4:** Serbest testosteron düzeylerine göre grupların dağılımı

	n	Ortalama±SD	p
Ciddi iskemi grubu	42	1,83±0,37pg/ml	P=0,02
Hafif-orta iskemi grubu	52	1,33±0,35pg/ml	P=0,02
Kontrol grubu	46	1,01±0,49pg/ml	P=0,01

Serbest testosteron ciddi iskemik grupta  $1,83 \pm 0,37$  pg/ml, hafif-orta iskemik grupta  $1,33 \pm 0,35$  pg/ml, kontrol grubunda ise  $1,01 \pm 0,49$  pg/ml olarak bulundu. Serbest testosteron ciddi iskemik grupta diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,02$ ,  $p=0,01$ ).

Total testosteron düzeyleri ciddi iskemili grupta  $33 \pm 4,2$  ng/ml, hafif-orta iskemik grupta  $32,4 \pm 5,5$  ng/ml, kontrol grubunda ise  $29,2 \pm 5,86$  ng/ml bulundu. Gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. DHEAS düzeyleri sırasıyla  $82 \pm 33$  mcg/ml,  $80,7 \pm 24,8$  mcg/ml ve  $79,7 \pm 32$  mcg/ml bulundu. Gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

SHBG değerleri sırasıyla  $6,88 \pm 3,18$  mg/lt,  $6,72 \pm 2,5$  mg/lt,  $6,48 \pm 2,77$  mg/lt olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Çoklu regresyon analizi ile serbest testosteron ( $p=0,001$ ), total kolesterol ( $p=0,01$ ) ve östradiol düzeyleri ( $p=0,02$ ) ciddi koroner iskemisi için bağımsız etkenler olarak belirlendi.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada prospektif olarak endojen serum seks hormonları düzeyleri ile daha önceden koroner arter hastalığı saptanmış olan postmenopozal kadınlardaki miyokard iskemisinin derecesi arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Çalışmamız östradiol ve serbest testosteron düzeylerinin anjiyografik olarak koroner arter hastalığı ispatlanmış postmenopozal kadınlarda Talyum sintigrafisindeki ciddi iskeminin önemli bir bağımsız prediktörü olduğunu ortaya koymuştur. Verilerimiz hafif-orta iskemisi olan grupta ve kontrol grubunda ciddi iskemisi olan gruba göre daha yüksek östradiol ve daha düşük serbest testosteron olduğunu meydana çıkarmıştır. Buna karşın total testosteron, DHES ve SHBG değerleri her üç grupta çok önemli farklar göstermemektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda kısa ve uzun dönem östrojen tedavisinin koroner arter hastalığı olan postmenopozal kadınlarda egzersiz toleransını arttırdığı ve EKG'de iskemisi olanlarda egzersiz zamanını iyileştirdiği gösterilmiştir.(6,7) Ayrıca östrojenle kombine progesteron verilmesi ile ispatlanmış koroner arter hastalığı olan postmenopozal kadınlarda

egzersiz zamanında daha da fazla iyileşme saptandığı bildirilmiştir (8).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada Vehkavaara ve arkadaşları, östrojen replasman tedavisi ile endotelial fonksiyonun iyileşmesinin akut vasküler etkilerden ziyade östrojenin LDL kolesterolü azaltma gibi uzun vadeli etkileriyle olduğunu bildirmişlerdir(1).

Öte yandan doğal progesteronun deneysel modellerde endotelden bağımsız olarak vazodilatasyon yona neden olduğu saptanmıştır(9). Brittner ve arkadaşları serum östradiol düzeyi, ÖRT ve KAH prevalansı arasında önemli bir ilişki olduğunu belirtmektedir(10,11). Biz çalışmamızda endojen seks hormon düzeyleri ile anjiyografik koroner arter hastalığının şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırdık. Talyum-201 miyokard sintigrafisi ile saptanan miyokardiyal iskemik, koroner anjionun tek başına sağlayamadığı, risk altındaki miyokard miktarını da bize gösterme avantajına sahiptir. Brittner ve arkadaşlarının bulguları ile uyumlu olarak çalışmamızda koroner aterosklerozu olan postmenopozal kadınlarda serum östradiol seviyeleri ile Talyum-201 sintigrafisiyle görüntülenen iskeminin ciddilik derecesi arasında bir ilişki olduğunu gösterdik.

Daha önceden yapılmış çalışmalarda koroner anjiyografi yapılan postmenopozal kadınlarda yükselmiş testosteronun koroner ateroskleroz için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda anjiyografik olarak koroner arter hastalığı saptanan postmenopozal kadınlarda serbest testosteron düzeyinin ciddi iskeminin bağımsız bir göstergesi olduğu doğrulandı.

Daha önce bu konuda yapılmış çalışmalarda sensivitesi ve spesifitesi düşük olan Treadmill egzersiz testi kullanılmış iken bizim çalışmamızda miyokard iskemisinin varlığını ve derecesini daha güvenilir olarak belirleyebilen Talyum-201 sintigrafi yöntemi kullanılmıştır. Böylece postmenopozal koroner arter hastalıklı kadınlardaki iskeminin şiddeti ile endojen seks hormonlarının düzeyindeki değişikliğin ilişkisi daha açık olarak ortaya konulmuştur.

Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak, kronik koroner arter hastası postmenopozal kadınlarda, özellikle iskemisi şiddetli olan alt grupta, koroner arter hastalığının sekonder profilaksisinde hormon replasman tedavisi öneriyoruz.

### KAYNAKLAR:

1. Vehkavaara S,Pietibi THA,Virkamahi A,et al:Differential effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on endothelial function in postmenopausal women.Circulation 2000;2687-2693
2. Brittner V,Johnson D,Merz NB et al:Impact of serum estradiol levels and estrogen therapy on coronary artery disease prevalence.Circulation 2000;102(Suppl 2):2-610
3. Bush TL:Epidemiology of cardiovascular disease in women .In Lipids and Women's Health. Edited by GP Redmond.New York, Springer-Verlag, 1991,pg 6-20 Mayo Clinic Practice of Cardiology
4. Grodstein F,Stampfer MJ,Manson JE,et al:Postmenopausal estrogen therapy and progestin use and the risk of Cardiovascular disease.N Engl J Med 1996;335:453-461
5. Williams SK,Adams MR,Harrington DM,et al:Short-term administration of estrogen and vascular responses of atherosclerotic coronary arteries.J Am Coll Cardiol 1992, 20: 452-457
6. Rosano GMC,Sarrel PM,Pode-Wilson PA,Collins P:Beneficial effects of estrogen on exercise-induced myocardial ischemia in women with coronary artery disease.Lancet 1993; 342: 133-6
7. Webb CM,Rosano GMC,Collins P,Estrogen improves exercise-induced myocardial ischemia in women.Lancet 1998; 351: 155-7
8. Rosano GMC,Webb CM,Chierchia S,et al :Natural progesterone but not medroxyprogesterone acetate,enhances the beneficial effects of estrogen on exercise-induced myocardial ischemia in postmenopausal women.JACC 2000; 2154-9
9. Jiang C,Sarrel PM,Lindsay DC,Poole-Wilson PA,Collins P,Progesteron induces endothelium-independent relaxation of rabbit coronary arteries in vitro.Eur J Pharmacol 1992; 211 :163-7
10. Haronian HL,Remetz MS,Sinusas AJ,et al:Myocardial risk area defined by Technetium-99m sestamibi imaging during percutane transluminal coronary angioplasty: Comparison with coronary angiography.JACC 1993; 22: 1033-43
11. Kaul S,Lilly DR,Gascho JA,et al:Prognostic utility of the exercise Thallium-201 test in ambulatory patients with chest pain:comparison with cardiac catheterization.Circulation 1998; 77: 745-58