

# Östrojen ve Hormon Replasman Tedavilerinin Aort Sertliği Üzerine Etkileri

Uz. Dr. Şevket GÖRGÜLÜ, Doç. Dr. Mehmet EREN, Uz. Dr. Seden ÇELİK,  
Doç. Dr. Bahadır DAĞDEVİREN, Uz. Dr. Tayfun GÜROL, Uz. Dr. Zeynep TARTAN,  
Uz. Dr. Sacit CINSOY, Dr. Orhan ÖZER, Doç. Dr. Necdet Süer\*, Uz. Dr. Tuna TEZEL  
Siyami Ersek Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, \*SSK Göztepe Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi

## ÖZET

**Amaç:** Östrojen replasman tedavisi (ÖRT) ve hormon replasman tedavisinin (HRT) aort sertliği üzerine olan etkilerini incelemek.

**Materyel ve Metod:** Jinekoloji polikliniğinde muayene olan gerek doğal yollarla gerekse cerrahi işlemle dolaylı menopoza giren ve hormonal tedavi verilmesi düşünülen hastalardan iki çalışma grubu oluşturuldu. Birinci gruba 2 mg östrodiol hemihidrat+1mg noretisteron asetat (HRT) başlanırken, ikinci gruba 2 mg östrodiol hemihidrat (ÖRT) başlandı. Her iki grubun hastalarında hem tedavi öncesi hem de tedavinin 12. haftasında olmak üzere aortun sertlik parametreleri olan strain, distensibilite ve beta indeksine bakıldı. M-mode çubuğu aort kapağının 3 cm distalindeki çıkan aort bölgesinden geçecek şekilde yerleştirildikten sonra alınan trasesden çıkan aortun sistolik ve diyastolik çapları alındı. Aort trasesinin öne doğru olan maksimum hareketin olduğu yerden sistolik ve EKG'nin R pikine uyan bölgeden de diyastolik çap ölçüldü. Hemen ekokardiyografik muayene sonrası sağ koldan standart manşon ve sfigmomanometre ile kan basıncı ölçüldü. Aortik strain ve distensibilite ekokardiyografi ile elde edilen çıkan aorta çapları ve sfigmomanometre ile ölçülen kan basıncı parametreleri kullanılarak hesaplandı.

**Bulgular:** ÖRT tedavisi ile, beta indeksinde ( $5.2 \pm 2.5'$  ya karşı  $3.2 \pm 2.2$ ,  $p=0.001$ ) ve distensibilitede ( $5.2 \pm 3.7'$  e karşı  $6.1 \pm 4.1$   $cm^2.dyn^{-1}.10^{-3}$ ,  $p=0.036$ ) düzelmeye saptanırken HRT ile her üç parametrede (strain için  $\%10.7 \pm 4.7$  ye karşı  $12.8 \pm 7.6$ , beta indeksi için  $4.9 \pm 2.1$  e karşı  $3.3 \pm 2.4$  ve distensibilite için  $4.6 \pm 2.1$  e karşı  $5.6 \pm 4.1$   $cm^2.dyn^{-1}.10^{-3}$ , hepsi için  $p<0.05$ ) iyileşme elde edildi.

**Sonuç:** Hem ÖRT ve hem de HRT nin aort sertliği üzerine iyileştirici etkileri olup, progesteronun aort fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi gözlenmemiştir. *Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 422-427*

**Anahtar kelimeler:** Aort sertliği, Östrojen, Hormon replasman tedavisi

Östrojen replasman tedavisinin (ÖRT) kardiyak mortaliteyi, (1,2) koroner arter hastalığı (KAH) (3,4) ve inme insidansını (3,4,5) azalttığı bildirilmiştir. Östrojen-

progesteron replasman çalışması (HERS) ise, bu bulgulara zıt sonuçlar ortaya koymuştur (6). Bu farklılığın sebebi olarak, HERS çalışmasındaki progesteron üzerinde durulmaktadır. Üstelik bir başka çalışmada, (7) kanda artan progesteron düzeyi ile ilişkili olarak HDL' nin düştüğü ve bu ilişkinin KAH için önemli bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur.

Son zamanlarda tedavi gerektiren bir risk faktörü olarak kabul gören aort sertliğinin, (8) KAH olan bireylerde arttığı (9,10) ve KAH için bağımsız bir belirleyici olduğu bildirilmiştir (11). Arteriyel sertlik çalışmalarında, sertliğin yaşla birlikte hem erkekte hem de kadında arttığı gösterilmektedir. Ayrıca menopoz öncesi kadında arteriyel esneyebilirlik aynı yaştaki erkeğe göre daha yüksektir. Bu fark menopoz sonrası ortadan kalkar (12). Menopoz ile oluşan arteriyel esneyebilirlikteki değişim, endojen östrojen seviyesindeki değişimlerden kaynaklanabilir (13). Üstelik östrojenin damarlar üzerine doğrudan etkisi olduğu da bilinmektedir (14-16). Progesteron, östrojen etkisindeki damarlarda östrojen reseptörleri ile yarışarak ve androjenik etkisi ile daralmaya yol açar (17). Bu gerçeğe dayanarak HRT'deki progesteronun, östrojenin aort sertliği üzerine olan iyileştirici etkisini azaltabileceği akla gelmektedir. Artan aort sertliğinin sol ventrikül ard yükünü arttırdığının ve böylece bozulan diyastolik koroner perfüzyonunun miyokard iskemisine yol açabileceğinin, (18-19) aort sertliği ve sol ventrikül hipertrofisi arasındaki ilişkinin ve aort sertliğinin diyastolik fonksiyon bozukluğunun sebeplerinden biri olabileceğinin (20) bilinmesi kalp hastalarındaki hormonal tedavi için önemlidir.

Menopoz sonrası kadında ÖRT periferik arterlerin elastikiyet özelliklerinde düzelmeye yapmasına karşın, (21-23) HRT'nin belirgin bir değişiklik yapmadığı bildirilmiştir (22,24). Periferik arterler üzerine hormonların etkileri araştırılmasına rağmen kardiyovasküler sistem açısından çok önemli olan çıkan aort sertliği

Alındığı tarih: 5 Aralık 2001, revizyon 21 Mayıs 2002  
Yazışma adresi: Şevket Görgülü, Dumlupınar mah. Bahtlı sok.  
No:65/10, Kadıköy - İstanbul  
Tlf: (0216) 566 5330 - 349 9120 (1095-1186)  
e-posta: sevkets@yahoo.com

üzerine HRT ve ÖRT nin etkileri yeterince araştırılmamıştır. Bu hususdaki en önemli çalışma<sup>(23)</sup> da invazif yapılmış olup, pratikte kullanımı mümkün değildir.

Bu çalışma ile ÖRT ve HRT' nin çıkan aort elastikiyeti üzerine etkisi incelenirken aynı zamanda ilk kez ekokardiyografik bir metodu kullanıma sokmak amaçlanmıştır.

## MATERYEL ve METOD

**Hastalar:** Jinekoloji polikliniğinde muayene olan gerek doğal yollarla gerekse cerrahi işlemle menopozu giren ve hormonal tedavi verilmesi düşünülen hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Hastaların tümü en az 6 ay boyunca adet görmeyen, hormon analizlerinde FSH>40IU/L ve östrojen<20pg/ml olan hastalardı. ÖRT veya HRT'sine kesin veya nisbi kontrendikasyonu olma, tedaviye başladıktan sonra memede kitle, yetersiz ekokardiyografi görüntüsüne sahip olma, uyum sağlayamama ve tedaviye devam etmek istememe çalışmanın dışlama kriterleri olarak alındı. Bu şartları yerine getiren 42 hasta çalışmaya dahil edildi ve iki çalışma grubu oluşturuldu. Birinci grupta doğal olarak menopozu girmiş ve HRT verilecek hastalar ve ikinci grupta cerrahi olarak menopozu girmiş ve ÖRT verilecek hastalar yer aldı. Birinci gruba 2 mg östrodiol hemihidrat+1mg noretisteron asetat başlanırken, ikinci gruba 2 mg östrodiol hemihidrat başlandı. Mevcut antihipertansif ve antidiyabetik tedaviler kesilmedi. Hiç bir hasta antilipemik tedavi almamakla beraber hormonal tedavi süresince mevcut tedavilerine yeni bir ilaç eklenmesi veya kesilmesi sözkonusu değildi. Çalışma hastalarının 12'sinde hipertansiyon, 2'sinde diyabet, 1 tanesinde hipotiroidi, bir diğerinde de sistemik lupus eritamosis mevcut idi.

**Çalışma protokolü:** Tüm ekokardiyografik ölçümler tedaviden önce ve tedavinin 12'inci haftasının bitiminde olmak üzere iki kez tekrarlandı. Bütün hastalara sol lateral dekübitis pozisyonunda iken Hewlett-Packard Sonos 1500 cihazı ve 2.5-3.5 MHz transdüser kullanılarak transtorasik yaklaşımla ekokardiyografik muayene yapıldı. Hemen ekokardiyografik muayene sonrası sağ koldan standart manşon ve sfigmomanometre ile kan basıncı ölçüldü. Korotkoff' un birinci sesi sistolik ve beşinci sesi de diyastolik kan basıncı değerleri olarak alındı. Kan basıncı ölçümleri aynı kişi tarafından ve en az iki kez olmak üzere tekrarlandı.

**Ekokardiyografik ölçümler:** Bütün ekokardiyografik ölçümler birbirini takip eden üç siklusa yapıldı ve bunların ortalamaları hesaplandı. M-mode kayıtları 50 mm/sn hızla yapılırken Doppler kayıtları 100mm/sn hızla yapıldı. Parasternal uzun aks görüntüsünden M-mode çubuğu mitral yaprakçıkların hemen altından geçecek şekilde traseler alındı. Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerilerine göre; sol ventrikül çapları, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül kitle indeksi bulundu. M-mode çubuğu aort kapağının 3 cm distalindeki çıkan aort bölgesinden geçecek şekilde yerleştirildikten sonra alınan traseden çıkan aortun sistolik ve diyastolik çapları alındı

(Şekil-1)<sup>(25)</sup>. Aort trasesinin öne doğru olan maksimum hareketin olduğu yerden sistolik ve EKG'nin R pikine uyan bölgeden de diyastolik çap ölçüldü.

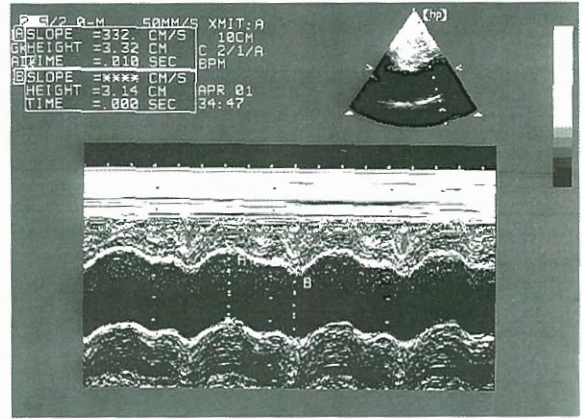
**Aort elastikiyet parametrelerinin hesaplanması:** Aort elastikiyet parametreleri olarak aortik strain, beta indeksi, distensibilite hesaplandı<sup>(26)</sup>.

Aortik Strain (%) = (sistolik çap-diyastolik çap) x 100 / diyastolik çap

Beta İndeksi= logaritma (sistolik basınç/diyastolik basınç) / aortik strain

Distensibilite (cm<sup>2</sup>. dyn<sup>-1</sup>) = 2Sistolik / (sistolik basınç-diyastolik basınç)

**İstatistik:** Sayısal değişkenler ortalama ± 1 SS şeklinde verildi. Sayısal değerler için grup içi karşılaştırmalarda eşlenmiş student t testi ve gruplar arası karşılaştırmalarda eşlenmemiş student t testi kullanıldı. Sayısal olmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistik anlamlılık için p<0.05 kabul edildi. İstatistikler SPSS istatistik programı ile bilgisayar ortamında gerçekleştirildi.



Şekil 1. Çıkan aortanın sistolik (S) ve diyastolik (D) çapının ölçümü aort kapağının 3 cm distalinden alınan M-mode trasesi üzerinde gösterilmektedir.

## BULGULAR

**ÖRT ve HRT gruplarının tedavi öncesi değişkenlerinin karşılaştırılması:** HRT grubuna alınan hastaların kan kolesterol düzeyleri ÖRT grubundan yüksekti (239±68 e karşı 203±52 mg/dL, p=0.014). Aort fonksiyon parametreleri açısından gruplar arasında bir fark yoktu (Tablo 1).

**ÖRT grubunda tedavi öncesi ve sonrası değişkenlerin karşılaştırılması:** ÖRT tedavisi ile kalp hızında azalma (85±13'e karşı 79±12 atım/dk, p=0.015), beta indeksinde (5.2±2.5'ya karşı 3.2±2.2,p=0.001) ve distensibilitede (5.2±3.7'e karşı 6.1±4.1 cm<sup>2</sup>.dyn<sup>-1</sup>.10<sup>3</sup>, p=0.036) düzelme (Şekil-2b, c) gözlemlendi Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda ve

**Tablo 1.** Gruplarının tedavi öncesi değişkenlerinin karşılaştırılması

	ÖRT (n=22)	HRT (n=20)	p değeri
Yaş (yıl)	47±4	49±4	AD
VYA (m <sup>2</sup> )	1.74±0.1	1.72±0.1	AD
Total kolesterol (mg/dl)	203±52	239±68	0.014
Kalp hızı (atım/dk)	85±13	79±12	AD
SVDC (cm)	4.72±0.5	4.51±0.4	AD
SVSÇ (cm)	2.81±0.4	2.83±0.3	AD
EF (%)	69±7	69±8	AD
SAÇ (cm)	3.49±0.3	3.5±0.4	AD
SVKİ (g/m <sup>2</sup> )	172±36	166±38	AD
Ps (mm/Hg)	128±28	132±19	AD
Pd (mm/Hg)	83±15	85±11	AD
d (cm)	2.9±0.3	2.9±0.2	AD
s (cm)	3.2±0.3	3.2±0.2	AD
Strain (%)	9.9±4.2	10.7±4.5	AD
Beta indeksi	5.2±2.5	4.7±2.1	AD
Distensibilite (cm <sup>2</sup> .dyn <sup>-1</sup> .10 <sup>-3</sup> )	5.2±3.7	4.7±2.1	AD

**Kısaltmalar:** ÖRT; östrojen replasman tedavisi, HRT; hormon replasman tedavisi, AD; anlamlı değil, VYA; vücut yüzey alanı, SVDC; sol ventrikül diyastolik çapı, SVSÇ; sol ventrikül sistolik çapı, EF; ejeksiyon fraksiyonu, SAÇ; sol atriyum çapı, SVKİ; sol ventrikül kitle indeksi, Ps; sistolik kan basıncı, Pd; diyastolik kan basıncı, d; aortun diyastolik çapı, s; aortun sistolik çapı

kan basıncında anlamlı değişme gözlenmedi (Tablo 2).

**HRT grubunda tedavi öncesi ve sonrası değişkenlerin karşılaştırılması (Tablo 3):** HRT tedavisi ile kalp hızında azalma (79±12'ye karşı 75±12, p=0.026) ve aort fonksiyonunda düzelme (strain için %10.7±4.7'ye karşı 12.8±7.6, beta indeksi için 4.9±2.1'e karşı 3.3±2.4 ve distensibilite için 4.6±2.1'e karşı 5.6±4.1 cm<sup>2</sup>.dyn<sup>-1</sup>.10<sup>-3</sup>) elde edildi (Şekil-2a, b, ve c).

**Gözlemciler arası değişkenlik:** Video kasetine kaydedilen hastalar arasından rastgele seçilen 15 hasta görüntüsü üzerinde Bland-Altman analizi kullanılarak gözlemciler arası değişkenlik değerlendirildi. Çıkan aortun sistolik (ortalama fark=-0.04±0.16 cm, SEE=0.04 cm ve p=0.37) ve diyastolik (ortalama fark=0.02±0.18 cm, SEE=0.05 cm ve p=0.62)

**Tablo 2.** ÖRT grubundaki 22 hastanın tedavi öncesi ve sonrası değişkenlerinin karşılaştırılması

	ÖNCE	SONRA	p değeri
Kalp hızı (atım/dk)	85±13	79±12	0.015
SVDC (cm)	4.72±0.5	4.75±0.3	AD
SVSÇ (cm)	2.8±0.4	2.9±0.4	AD
EF (%)	69±7	67±7	AD
SAÇ (cm)	3.4±0.3	3.7±0.3	AD
SVKİ (g/m <sup>2</sup> )	172±36	178±41	AD
Ps (mm/Hg)	128±28	128±22	AD
Pd (mm/Hg)	83±15	86±13	AD
d (cm)	2.9±0.3	3.0±0.3	AD
s (cm)	3.2±0.3	3.3±0.3	AD
Strain (%)	9.9±4.2	10.8±5.7	AD
Beta indeksi	5.2±2.5	3.2±2.2	0.001
Distensibilite (cm <sup>2</sup> .dyn <sup>-1</sup> .10 <sup>-3</sup> )	5.2±3.7	6.1±4	0.036

Not: Kısaltmalar için tablo-1'e bakınız.

çap ölçümünde gözlemciler arası uyum iyi derecede idi.

## TARTIŞMA

Mevcut çalışma ÖRT ve HRT'nin aort sertliğini azalttığını ortaya koymaktadır. Progesteronun düşülenin aksine aort sertliği üzerine olumsuz etkisi gözlenmemiştir. Hem ÖRT ve hem de HRT kalp hızında bir yavaşlama yapmaktadır.

**Aort sertliğinin azalması:** Menopoz sonrası kadında ÖRT'nin ana karotis arter distensibilitesini artırdığı (21,22) aorto-femoral nabız dalga hızını (PWV) düşürdüğü (23) buna karşılık HRT'nin brakiyal, aorta-dorsalis nabız dalga hızında (24) ve ana karotis arter distensibilitesinde değişiklik yapmadığı bulunmuştur (22). Periferik arterlerin elastikiyeti üzerine hormonların etkileri araştırılmasına rağmen kardiyovasküler sistem açısından çok önemli olan çıkan aort sertliği üzerine HRT ve ÖRT'nin etkileri yeterince araştırılmamıştır.

Progesteronun akut verilmesinin brakiyal arter gibi rezistans damarlarda yaptığı sertlik artışı bilinmektedir (17). Progesteronun bu etkisi akut olup, östrojenle beraber belirli bir dönem verildiğinde aort gibi ilet-

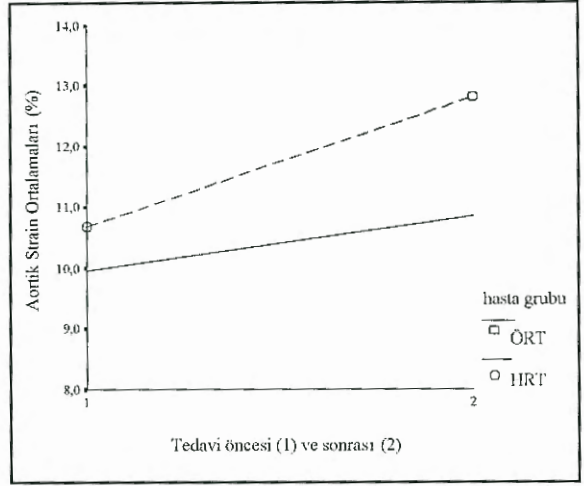
**Tablo 3.** HRT grubundaki 20 hastanın tedavi öncesi ve sonrası değişkenlerinin karşılaştırılması

	ÖNCE	SONRA	p değeri
Kalp hızı (atım/dk)	79±12	75±12	0.026
SVDÇ (cm)	4.4±0.4	4.5±0.3	AD
SVSÇ (cm)	2.8±0.3	2.7±0.3	AD
EF (%)	68±7	70±9	AD
SAÇ (cm)	3.4±0.4	3.5±0.4	AD
SVKİ (g/m <sup>2</sup> )	160±28	157±42	AD
Ps (mm/Hg)	133±20	134±21	AD
Pd (mm/Hg)	85±11	85±11	AD
d (cm)	2.9±0.2	2.9±0.2	AD
s (cm)	3.2±0.2	3.3±0.3	AD
Strain (%)	10.7±4.7	12.8±7.6	0.015
Beta indeksi	4.9±2.1	3.3±2.4	0.013
Distansibilite (cm <sup>2</sup> .dyn <sup>-1</sup> .10 <sup>-3</sup> )	4.6±2.1	5.6±4.1	0.037

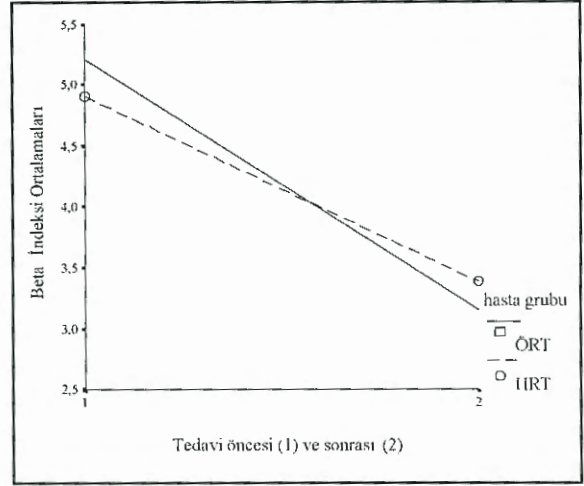
Not: Kısaltmalar için tablo-1'e bakınız.

ken damarlar üzerine etkisini açıklamaya yeterli değildir. Bizim çalışmamız hem ÖRT ve hem de HRT'nin aort sertliğini düzelttiğini ve her iki tedavinin elastikiyeti düzeltmede birbirine üstün olmadığını ortaya koymaktadır. Yani östrojenin aort üzerine iyi bilinen etkilerine karşın HRT'deki progesteronun en azından aort sertliğini arttırmadığını söyleyebiliriz. Rajkumar ve ark. nin invaziv olarak yaptıkları bir çalışma bizim bu bulguları desteklemektedir (23). Bizim çalışmamızın noninvaziv oluşu klinikte kullanımını kolaylaştırmaktadır.

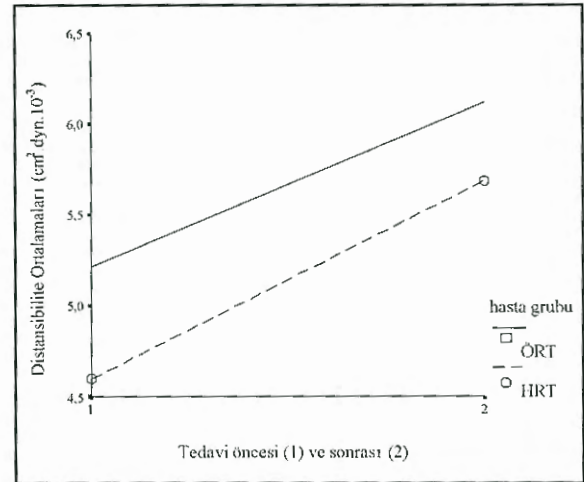
Kandaki lipid seviyelerinin resistans damarlarda endotel fonksiyonlarını etkilediği bilinmesine rağmen iletken damarlardaki etkileri tartışmalıdır (27,28). Ayrıca östrojenin kardiyoprotektif etkilerinin %25-50'ünden lipid profilini düzeltmeleri sorumlu olmasına rağmen, (29) geriye kalan etkileri bilinmemektedir. Aort elastikiyetinin kardiyovasküler mortalite ile ilişkisi bilindiğine göre, (30) östrojenin geriye kalan kardiyoprotektif etkilerinin bir kısmından aort fonksiyonlarını düzeltici etkisi rol oynayabilir. Yapılan çalışmalarda östrojenin nitrik oksit yoluyla damar duvarında endotele bağımlı vazodilatasyon yaptığı gösterilmiştir (14-16). Böylece meydana gelen bu vazodilatasyon, aort duvar gerilimini kollagen liflerin-



A



B



C

**Şekil 2.** ÖRT ve HRT gruplarında aortik fonksiyon parametrelerinden strain (A), beta indeksi (B) ve distansibilitenin (C) tedavi ile değişimi görülmektedir.

den daha esnek olan elastin liflerine aktararak damar duvarının esnekliğini artırır (14-16). Östrojenin aort duvarında dilatasyona yol açmasında başka bir mekanizma ise, direkt etkiyle veya dolaylı olarak vasovazomurlarda yaptığı dilatasyonla olabilir (31). Ayrıca deneysel hayvan çalışmaları, östrojenin damardaki kollagen/elastin oranını ve düz kas hücre sayısını değiştirdiğini de ortaya koymuştur (32,33).

**Kalp Hızının Azalması:** Kalp hızının azalması gerek HRT ve gerekse ÖRT'indeki östrojenin kalsiyum antagonisti etkisine bağlanabilir (34). Çalışmada kullanılan aort sertliği parametrelerinin kalp hızından bağımsız olmasından dolayı (35,36) çalışmadaki tedavi sonrası kalp hızı azalmasının aort sertliği üzerine kısıtlama oluşturması söz konusu değildir.

**Kısıtlamalar:** Hasta gruplarına üçüncü bir plasebo grubunun eklenmemiş olması çalışmamız için potansiyel bir kısıtlılık oluşturabilir.

**Sonuç olarak:** ÖRT ve HRT'nin aort sertliği üzerine iyileştirici etkileri olup, progesteronun aort fonksiyonlarına olumsuz etkisi yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Frankel D: Postmenopausal oestrogen replacement affords cardioprotection. *Lancet* 1996; 347:49
2. Ettinger B, Friedman GD, Bush T, Quesenberry CP Jr: Reduced mortality associated with long-term postmenopausal estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 6-12
3. Martin KA, Freeman MW: Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med.* 1993; 328: 1115-7
4. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756-62
5. Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE: Postmenopausal oestrogen treatment and stroke: a prospective study. *BMJ* 1988; 297: 519-22
6. Hulley S, Grady D, Bush T, et al: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998; 280: 605-13
7. Kay CR: The Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study: some recent observations. *Clin Obstet Gynaecol.* 1984; 11: 759-86
8. Hodes RJ, Lakatta EG, McNeil CT: Another modifiable risk factor for cardiovascular disease? Some evidence points to arterial stiffness. *J Am Geriatr Soc.* 1995; 43: 581-2
9. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S: Stiffness

of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1989; 80: 78-86

10. Stefanidis C, Stratos C, Boudoulas H, Kouroukalis C, Toutouzas P: Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and noninvasive techniques in healthy men and men with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1989; 11: 990-6

11. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH: Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 3: 395-401

12. Laogun AA, Gosling RG: In vivo arterial compliance in man. *Clin Physiol Meas* 1982; 3: 201-12

13. Karpanou EA, Vyssoulis GP, Papakyriakou SA, Toutouza MG, Toutouzas PK: Effects of menopause on aortic root function in hypertensive women. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1562-6

14. Van Buren GA, Yang DS, Clark KE: Estrogen-induced uterine vasodilatation is antagonized by L-nitroarginine methyl ester, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 67: 828-33

15. Sudhir K, Chou TM, Mullen WL, et al: Mechanisms of estrogen-induced vasodilation: in vivo studies in canine coronary conductance and resistance arteries. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 807-14

16. Volterrani M, Rosano G, Coats A, et al: Estrogen acutely increases peripheral blood flow in postmenopausal women. *Am J Med* 1995; 99: 119-22

17. Mercuro G, Pitzalis L, Podda A, et al: Effects of acute administration of natural progesterone on peripheral vascular responsiveness in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1999; 15: 214-8

18. Watanabe H, Ohtsuka S, Kakhana M, Sugishita Y: Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1497-506

19. Kass DA, Sacki A, Tunin RS, Recchia FA: Adverse influence of systemic vascular stiffening on cardiac dysfunction: an adaptation to acute coronary occlusion. *Circulation* 1996; 93: 1533-41

20. Eren M, Görgülü Ş, Dağdeviren B ve ark: Hipertansif ve Diyabetik Hastalarda Aortik 'Stiffness' ve Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonu ile ilişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 678-86

21. Liang Y-L, Teede H, Shiel LM et al: Effects of oestrogen and progesterone on age-related changes in arteries of postmenopausal women. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1997; 24: 457-59

22. McGrath BP, Liang Y-L, Teede H, Shiel LM, Cameron JD, Dart A: Age-related deterioration in arterial structure and function in postmenopausal women: Impact of hormone replacement therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 1149-56

23. Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD et al: Hor-

monal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 350-56

**24. Hayward CS, Knight DC, Wren BG, Kelly RP:** Effect of hormone replacement therapy on non-invasive cardiovascular haemodynamics. *J Hypertens.* 1997; 15: 987-93

**25. Stratos C, Stefanidis C, Kallikazaros I, Boudoulas H, Toutouzas P:** Ascending aorta distensibility abnormalities in hypertensive patients and response to nifedipin administration. *Am J Med* 1992; 93: 505-12

**26. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E:** Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J* 1992; 13: 1040-45

**27. Kupari M, Hekali P, Keto P, Poutanen VP, Tikkanen MJ, Standerskjold-Nordenstam CG:** Relation of aortic stiffness to factors modifying the risk of atherosclerosis in healthy people. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 386-94

**28. Dart AM, Lacombe F, Yeoh CK, Cameron J, Jennings G, Laufer E:** Aortic distensibility in patients with isolated hypercholesterolaemia, coronary artery disease, or cardiac transplant. *Lancet* 1991; 338: 270-3

**29. Bush TL, Barret-Connor E, Cowan LD, et al:** Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of oestrogens in women: results from the Lipid Research Clinics Program follow-up study. *Circulation* 1987; 75: 1102-09

**30. Arnett DK, Evans GW, Riley WA:** Arterial Stiffness: a new cardiovascular risk factor. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 669-82

**31. Stefanidis CI, Karayannacos PE, Boudoulas HK, et al:** Medial necrosis and acute alterations in aortic distensibility following removal of vasa vasorum of canine ascending aorta. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 951-6

**32. Fischer G, Swain M:** Effect of sex hormones on blood pressure and vascular connective tissue in castrated and noncastrated male rats. *Am J Physiol* 1977; 232: h617-21

**33. Vargas R, Wroblewska B, Rego A, Hatch J, Ramwell PW:** Oestradiol inhibits smooth muscle cell proliferation of pig coronary arteries. *Br J Pharmacol* 1993; 109: 612-7

**34. Collins P, Rosano G. M. C, Jiang C, Lindsay D, Sarrel PM, Wilson PAP:** Cardiovascular protection by oestrogen-a calcium antagonist effect? *Lancet* 1993; 341: 1264-65

**35. Elliakim M, Sapoznikov D, Weinmann J:** Pulse wave velocity in healthy subjects and in patients with various disease states. *Am Heart J* 1971;82:448-57

**36. Callaghan FJ, Babbs CF, Bourland JD, Geddes LA:** The relationship between arterial pulse wave velocity and pulse frequency at different pressures. *J Med Engl Technol* 1984;8:15-8