

ÖSTROJEN REPLASMAN TEDAVİSİNİN SAĞLIKLI POSTMENOPAZAL KADINDA EFOR KAPASİTESİ ÜZERİNE ERKEN DÖNEM ETKİSİ

Tarkan TEKTE¹, O. Alper ONBAŞILI¹, Ceyhan CEYHAN¹, A. Rıza ODABAŞI², Hasan YÜKSEL², Ergün ONUR²

ÖZET

Amaç: Östrojen replasman tedavisinin(ÖRT) postmenopozal kadında istirahat hemodinamiği üzerine etkisi çeşitli çalışmalarda yayınlanmasına rağmen, egzersiz hemodinamiği üzerine etkisi araştırılmamıştır. Bu çalışmada ÖRT'nin istirahatte ve egzersizde kan basıncı, kalp hızı, ikili ürün üzerine erken dönem etkilerini araştırmayı amaçladık.

Metod: Çalışmaya 12 postmenopozal kadın (Ortalama yaş 49.504.15) alındı. Olgulara 1mg/gün östrojen verildi. Kardiyovasküler hastalık veya hipertansiyon öyküsü olan, diyabet ve hiperlipidemisi olan olgular çalışmaya kabul edilmedi. Hiçbir olgu sigara içmiyordu. Çalışmadan önce hiçbir olgu ÖRT almamıştı. Egzersiz testi (ET) tedaviye başlamadan önce ve başladıktan ortalama 6.082.68 gün sonra yapıldı. ET'de Bruce protokolü uygulandı. İstirahat ve egzersiz sırasındaki kan basıncı ve kalp hızı ikili ürünün (Sistolik kan basıncı x kalp hızı) hesaplanması amacıyla kullanıldı. Tedaviye başlamadan önce yapılan semptomla sınırlı egzersiz testinde test 10 hastada yorgunluk ve 2 hastada nefes darlığı nedeniyle sonlandırıldı. ÖRT tedavisi sırasında test bütün hastalarda yorgunluk nedeniyle sonlandırıldı. Kan basıncı, kalp hızı, ikili ürün (kalp hızı x kan basıncı) ve egzersiz süresi çalışıldı. İstatistiksel analiz amacıyla Wilcoxon işaretli sıralı testi kullanıldı.

Bulgular: İstirahatte ve egzersizde, ÖRT öncesinde ve sonrasında kalp hızı, kan basıncı ve ikili ürün açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Egzersiz süresi ÖRT sonrası belirgin derecede uzamış olarak bulundu (440 66sn vs 476 5 sn, p=0.02).

Sonuç: ÖRT tedaviye başladıktan sonra erken dönemde egzersiz süresinde uzama yapabilmektedir. Bu durumun hormonun vasküler veya kardiyak etkilerine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Östrojen replasman tedavisi, Egzersiz testi

The Early Effect of Estrogen Replacement Therapy on Exercise Capacity in Healthy Postmenopausal Women

SUMMARY

Aim: Although different effects of estrogen replacement therapy (ERT) on resting hemodynamics in postmenopausal women to exercise has not been investigated. We aimed to evaluate the early effect of ERT on blood pressure, heart rate and workload in rest and during exercise.

Methods: The study group consisted of 12 menopausal women (49.50 4.15 years old) Subjects received 1mg/day estrogen. No subjects had a history of cardiovascular disease or arterial hypertension, diabetes mellitus, or hyperlipidemia and none smoked. No women took ERT before the study. Exercise stress test was performed at baseline and after 6 2 days of each treatment. Bruce protokol was used for the exercise test. Blood pressure and heart rate were used to calculate the rate-pressure product at rest and during exercise. Reasons for stopping at baseline included fatigue (n:10) and shortness of breath (n:2). During ERT, the reason for stopping exercise was fatigue (n:12) in all patients. Blood pressure, heart rate, the rate-pressure product and exercise duration were evaluated. Wilcoxon signed-ranks test was used for statistical analysis.

Results: During rest and exercise, there was no significant difference in heart rate, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and the rate pressure product after ERT. However exercise duration was found to be increased significantly after ERT (440 66 secretary vs 476 59 secretary, p=0.002).

In conclusion, exercise duration may be increased by ERT early in the course of therapy at first week. This effect may be due to the vascular and cardiac effects of the ERT.

Key words: Estrogen replacement therapy, Exercise testing

Östrojen replasman tedavisinin (ÖRT) postmenopozal kadında istirahat hemodinamiği üzerine etkilerinin bilinmesine rağmen egzersiz hemodinamiği üzerine etkisi açık değildir. Oral kontraseptiflerinin egzersiz sırasındaki elektrokardiyografik bulgular üzerine etkisini gösteren bir çalışma yayınlanmış olmasına rağmen egzersize bağlı kan basıncı, kalp hızı ve iş yükü

değişiklikleri çalışılmamıştır.¹ Bir diğer çalışmada, koroner kalp hastalığı olan kadınlarda dil altı östrojenin total egzersiz süresini ve 1 mm ST segment depresyonuna ulaşma süresini uzattığı gösterilmiş ve bu etkilerinin periferik vazodilatatör etkilerine bağlı olabileceği düşünülmüştür.² Bununla birlikte bu yararlı etkilerinin normal bireylerdeki etkisi belirgin değildir. ÖRT'nin sağlıklı postmenopozal

¹ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, AYDIN

² Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, AYDIN

kadınlardaki yararlı etkilerinin bir göstergesi de egzersiz hemodinamiği üzerine olan etkileri olabilir.

Bu çalışmada ÖRT'nin sağlıklı postmenapozal kadınlardaki istirahat ve egzersiz hemodinamiği üzerine erken dönem etkisinin araştırılması planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 12 postmenapozal kadın alındı (ortalama yaş 49 4). Olgulara günde 1mg konjuge östrojen başlandı. Olgularda kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve hiperlipidemi yoktu. Hiçbir olgu sigara içmiyordu. Olgulara tedaviye başlamadan önce ve başladıktan ortalama 6 2 gün sonra semptomla sınırlı egzersiz testi (ET) uygulandı. Olgular östrojen sabah dozununu aldıktan 3 saat sonra egzersiz testine alındı. ET için Bruce protokolü uygulandı. ÖRT'den önce 10 hastada halsizlik ve 2 hastada nefes darlığı, ÖRT'den sonra tüm hastalarda halsizlik nedeniyle test sonlandırıldı. İstirahat ve pik egzersiz kan basıncı, kalp hızı, ikili ürün ve egzersiz süresi belirlendi. Tüm veriler ortalama standart sapma olarak verilmiştir. İstatistiksel analiz için Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı.

BULGULAR

ÖRT öncesi ve sonrasında kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, ikili ürün (sistolik kan basıncı x kalp hızı) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bununla birlikte egzersiz süresi belirgin derecede uzamış (440 66 sn vs 476 59 sn, p=0.02) olarak bulundu (Tablo).

Tablo: ÖRT öncesi ve sonrası istirahat ve egzersiz sırasındaki hemodinamik parametreler

	ÖRT öncesi	ÖRT sonrası	P
Kalp hızı (atım/dk) (İ)	81 17	85 14	>0.05
Kalp hızı (atım/dk) (E)	155 9	153 8	>0.05
Sistolik KB (mmHg) (İ)	136 24	135 25	>0.05
Sistolik KB (mmHg) (E)	169 27	164 35	>0.05
Diyastolik KB (mmHg) (İ)	82 12	85 14	>0.05
Diyastolik KB (mmHg) (E)	87 12	83 8	>0.05
Kalp hızı x sistolik KB (mmHg/dk) (İ)	11115 3505	11320 2959	>0.05
Kalp hızı x sistolik KB (mmHg/dk) (E)	26710 5085	25635 5667	>0.05
Egzersiz süresi (sn)	440 66	476 59	0.02

E: Egzersiz; İ: İstirahat; KB: Kan basıncı Tüm veriler ortalama standart sapma olarak verilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada sağlıklı postmenapozal kadınlarda ÖRT tedavisinin egzersiz kapasitesi üzerine erken dönem etkisi araştırılmış ve ÖRT sonrası 1. haftada

yapılan efor testinde egzersiz süresinde istatistiksel olarak artma saptanmıştır.

Menapoz sonrası kardiyovasküler hastalıkların insidansı artmaktadır³. Epidemiyolojik ve anjiyografik çalışmalarda ÖRT'nin özellikle erken menapoza giren kadınlarda kardiyovasküler riski ortalama %50 oranında azalttığı gösterilmiştir^{4,5}. ÖRT'nin bu etkilerinin direkt vasküler etkilerine bağlı olduğuna dair kanıtlar mevcuttur⁶.

Overektomize dişi koyunlarda 17 östradiolün verilmesinden sonra kardiyak output ve arteriyel akım hızı artmış, vasküler rezistans, sistolik ve diyastolik kan basıncı düşmüştür⁷. Östrojen uygulanan dişi domuzlarda kardiyak output ve stroke volümde artma gözlenmiştir⁸. Diğer hayvan çalışmalarında da östrojenin, kalsiyum kanal bloker etkileri, alfa-adrenerjik inhibitör etkileri ve prostasiklin biyosentezinin periferik vazodilatatör ve kardiyoprotektif etkilerinden sorumlu olduğu gösterilmiştir⁹⁻¹³.

Pines ve arkadaşları ekokardiyografik parametreleri kullanarak östrojenin iki yönlü etkisini gözlemlemişlerdir: Östrojen verildikten sonraki subakut dönemde sistemik vasküler rezistansda düşme, stroke volüm ve kardiyak kontraktilitede artma saptanmış fakat kronik dönemde bu etkileri devam etmemiştir¹⁴. İnsanlarda da östrojenin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri, gebe, gebe olmayan premenapozal ve postmenapozal kadınlarda çalışılmıştır^{15,16}. Diğer bir kısa dönem çalışmada 1-2 mg/gün oral kullanılan östrojenin brakiyal arterde endotel-bağımlı vazodilatasyonu artırdığı gösterilmiştir¹⁷. Lee ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmada günde 0.625 mg konjuge östrojen uygulanan sağlıklı postmenapozal kadınlarda egzersiz ekokardiyografisinde istirahat ve egzersiz parametreleri üzerine hiçbir etki saptanmamıştır¹⁸.

Çalışmamızda günde 1 mg verilen östrojenin sağlıklı postmenapozal kadınlarda kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve ikili ürün üzerine bir etkisi bulunmamış ancak, egzersiz süresinde uzama saptanmıştır. İstirahat ve egzersizde hemodinamik parametrelerde değişikliğin olmaması, verilen düşük dozlardaki östrojenin vasküler sisteme etkisinin az olması ile açıklanabilir.

KAYNAKLAR

1. Barret T, Wallace RB, Heiss G. Resting and exercise electrocardiographic abnormalities associated with sex hormone use in women. Ann J Epidemiol 1986;123:81-88
2. Rosano GMC, Sarrel PM, Poole Wilson PA, et al. Beneficial effect of estrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. Lancet 1993;342:133-36.
3. Wenger NK, Speroff L, Packard P. Cardiovascular health and disease in women. N Engl J Med 1993;329:247-56.

4. Stampfer MJ, Colditz G. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991;20:47-63.
5. Gruchov HW, Anderson AJ, Barboriac JJ, Sobocinski KA. Postmenopausal estrogen use and occlusion of coronary arteries. *Am Heart J* 1988;115:954-63.
6. Van Buren GA, Yang DS, Clark KA. Estrogen induced uterine vasodilatation is antagonized by L-nitroarginine methyl ester, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Am J Obst Gynecol* 1992;167:828-33.
7. Magness RR, Rosenfeld CR. Local and systemic estradiol 17 β :effect on uterine and systemic vasodilation. *Am J Physiol* 1989;256:536-42.
8. Hart MV, Hosenpud JD, Hoimer R, et al. Hemodynamics during pregnancy and sex steroid administration in guinea pigs. *Am Physiol* 1985;249:R179-R185.
9. Jiang J, Sarrel PM, Lindsay DC, et al. Endothelium-independent relaxation of rabbit coronary artery by 17 β -estradiol in vitro. *Br J Pharmacol* 1991;104:1033-37.
10. Girclard V, Flavahan NA, Vanhoutte PM. Alpha adrenergic responses of blood vessel of rabbits after ovariectomy and administration of 17 B-estradiol. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:466-70.
11. Chang WC, Nakao J, Orimo H, et al. Stimulation of prostacyclin biosynthetic activity by estradiol in rat aortic smooth muscle cells. *Biochem Biophys Acta* 1980;619:107-18.
12. Steinleitner A, Stancyk FZ, Levin JH, et al. Decreased in vitro production of 6-keto-prostaglandin F-1 α by uterine arteries for postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1677-81.
13. Jiang J, Poole Wilson PA, Sarrel PM, et al. Effect of 17-Bestrodiol on contraction, Ca²⁺ current and intracellular free Ca²⁺ in guinea pig isolated cardiac myocytes. *Br J Pharmacol* 1992;106:739-45.
14. Pines A, Fisman EZ, Ayalon D, et al. Long-term effects of hormone replacement therapy on Doppler-derived parameters of aortic flow in postmenopausal women. *Chest* 1992;102(5):1496-98.
15. Veille JC, Morton MJ, Burry K, et al. Estrogen and hemodynamics during ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:721-724.
16. Gangar KF, Vyas S, Whiteheat M, et al. Pulsatility index in internal carotid artery related to transdermal estradiol and time since menopause. *Lancet* 1991;338:839-42.
17. Lieberman EH, Gerhart MD, Uehata A, et al. Estrogen improves endothelium dependent flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1994;121:936-41.
18. Lee M, Giardina EG, Homma S, et al. Lack of Effect of Estrogen on Rest and Treadmill Exercise in Postmenopausal Women Without Known Cardiac Disease. *Am J Cardiol* 1997;80(6):793-7.

YAZIŞMAADRESİ

Yard.Doç.Dr. Tarkan TEK TEN, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, AYDIN

Tel : 0 256 2124078

E-posta : tarkantekten@superonline.com

Geliş Tarihi : 27.09.2001

Kabul Tarihi : 12.04.2003