



BÖLÜM 35

Akut Koroner Sendrom Sonrası ve Koroner Arter Hastalığında Hormon Replasman Tedavisi

Elif GÜNAY VURAL¹

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), hem kadın hem erkek cinsiyette önde gelen mortalite ve morbidite sebebidir. Bunların başında koroner arter hastalığı gelmektedir. KAH; kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 10 yaş daha geç görülmekte, bu nedenle kadın cinsiyet bir 'koruyucu faktör' olarak düşünülmektedir. Kadınlarda KAH riski menopoza dönemi öncesinde düşüktür, yaşlanma ile birlikte özellikle de menopoza sonrasında hızla yükselmektedir. Bu yükselişten, menopoza gelişimi ile değişen seks hormonu seviyeleri, özellikle endojen östrojenin koruyucu etkisinin ortadan kalkması, sorumlu tutulmaktadır (6).

Menopoz sonrası hormon replasman tedavisi, menopozal semptomların sıklığını ve şiddetini azaltmak ve kadınların hayat kalitesini artırmak için son derece güncel bir tedavi seçeneğidir. Son 20 seneye kadar olan gözlemsel çalışmalar sonucunda, postmenopozal hormon tedavisinin kadınları kardiyovasküler olaylardan koruduğu ve KAH riskini %40-50 oranında azalttığı düşünüldü (3,4). Ancak yakın zamanda yapılan büyük randomize çalışmaların sonuçları, hormon replasman tedavisinin prognostik fayda sağlamadığını ve 60 yaş üstü kadınlarda KVH riskini ar-

tırdığını göstermiştir (7). Günümüzde, birincil ve ikincil KVH korunmasında HRT önerilmemektedir (8).

MENOPOZ

Menopoz kadınların yaşamında birçok fiziksel, psikolojik ve hormonal değişime sebep olan önemli bir dönemdir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımına göre menopoz, ovarial folikül rezervinin tükenmesi ile menstrüasyonun kalıcı olarak sonlandığı fizyolojik bir süreçtir. Menopoz tanısı için, son menstrüel periyodu takip eden bir sene boyunca hiç adet görülmemesi gerekmektedir. Bu nedenle menopoz, bir izlem periyodundan sonra konulan retrospektif bir klinik tanıdır. Menopozun ortalama görülme yaşı, coğrafi ve etnik farklılıklar göstermekle beraber, 50 yaş civarındadır. Menopoz, KVH riskinde artışa sebep olan önemli hormonal, metabolik ve vasküler değişikliklerle ilişkilidir (2).

MENOPOZ FİZYOLOJİSİ VE ETKİLERİ

Menopoz dönemindeki en önemli hormonal değişiklik şüphesiz östrojen düzeylerindeki düşüştür. Östrojen; vasküler reaktiviteyi, kan basıncını, endotel fonksiyonunu ve kardiyak yeniden şe-

¹ Uzm. Dr., İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği, drelifgunay@gmail.com, ORCID iD: 0009-0002-1919-9438

dir. Bu nedenle, KVH'nın önlenmesi için HRT başlanmamalı veya devam edilmemelidir (7).

HRT'nin riskleri ve faydalarına ilişkin kanıtların mevcudiyeti ve güvenilirliği son 10 yılda önemli ölçüde iyileşmiştir. Randomize klinik deneyler ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen dünya çapındaki kanıtların sentezi, hormon tedavisinin menopoz semptomlarının giderilmesinde etkili olmasına rağmen, KAH riski üzerinde genel olarak yararlı bir etkiye yol açmadığını göstermektedir (30). WHI'nın hormon tedavisinin KAH riski üzerinde yararlı bir etkisi olmadığını gösteren ana bulgularının yayınlanmasının ardından "menopoz sonrası östrojen zamanlaması" veya "pencere hipotezi" ile ilgili bir spekülasyon ortaya çıktı (31). Bu "zamanlama hipotezi", menopozdan hemen sonra başlatılan hormon tedavisinin KAH'ı önleyebileceğini, daha sonra başlanan tedavinin ise etkisiz kalacağı veya yan etkiye neden olacağını öne sürmekteydi (31,32). Prentice ve arkadaşları tarafından yapılan yeni analiz sonucunda hem WHI klinik çalışma verileri hem de gözlemsel veriler, menopozdan hemen sonra HRT başlanan kadınlarda KAH riski üzerinde yararlı bir etkiye dair hiçbir kanıt bulunamamıştır (32). Bu nedenle randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen HRT ve KVH hakkındaki genel bulguların, menopoz ile kullanıma başlanması arasındaki süreye bakılmaksızın, kadınlar için geçerli olduğu varsayılmalıdır. Hem sadece östrojen içeren hem de kombine (östrojen-progesteron) preparatların KAH'a karşı koruyucu olmadığı ve bu etki açısından bu preparatlar arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. HRT; FDA veya diğer kurumlar tarafından KAH'ın önlenmesi veya tedavisi için hiçbir zaman onaylanmamıştır (33).

Tüm bu çalışmaların ışığı altında HRT uygulaması, kısa vadede orta-şiddetli vazomotor semptomların giderilmesi amacıyla kullanılabilir. Ancak uzun vadede KAH'ın önlenmesi veya tedavisi için kullanılması önerilmez (5).

SONUÇ

Dünya çapındaki kanıtlar, HRT tedavisinin KAH riskini azaltmadığını göstermektedir. Günümüzde, KVH'tan birincil ve ikincil korunmada HRT önerilmemektedir (8). Büyük randomize çalışmaların sonuçları, hormon replasman tedavisinin prognostik fayda sağlamadığını ve 60 yaş üstü kadınlarda KVH riskini artırdığını göstermiştir (34).

KAYNAKLAR

1. Johnston N, Schenck-Gustafsson K, Lagerqvist B. Are we using cardiovascular medications and coronary angiography appropriately in men and women with chest pain? *Eur Heart J* 2011;32:1331-1336.
2. Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği, 2 Nisan 2017, Üreme Çağı Sonrası Kadın Sağlığı ve Menopoz Hormon Tedavisi
3. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38:199-210.
4. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-37.
5. US Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2005; 142:855-860.
6. Yıldırım A. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşiv.* Arch Turk Soc Cardiol 2010;38 Suppl 1 Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular system
7. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2002;349:523-534.
8. Türk Kardiyoloji Derneği Arşiv 2014, Suppl. 4; Q 2013 ESC Kararlı Koroner Arter Hastalığı Yönetimi Kılavuzu
9. Menazza S, Murphy E. The expanding complexity of estrogen receptor signaling in the cardiovascular system. *Circ Res* 2016;118:994-1007.
10. Ko, S. H., & Kim, H. S. (2020). Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients*, 12(1), 202. <https://doi.org/10.3390/nu12010202>
11. Ak Sözer G, Ege E. Menopoz Semptomlarını Yönetmek ve Yaşam Kalitesini Arttırma: İlerleyici Kas Gevşeme Egzersizleri. *Journal of General Health Sciences.* 2021;3(2):179-188
12. Vigneswaran K, Hamoda H. Hormone replacement therapy-Current recommendations. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*2022;81:8-21.
13. Nair AR, Pillai AJ , Nair N. Cardiovascular Changes in Menopause. *Current Cardiology Reviews*, 2021, 17, e230421187681.

14. Shaw LJ, Min JK, Nasir K, et al. Sex differences in calcified plaque and long-term cardiovascular mortality: observations from the CAC Consortium. *Eur Heart J* 2018;39:3727–3735.
15. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAP-CCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J* 2020;41:3504–3520.
16. Hage FG, Oparil S. Ovarian hormones and vascular disease. *Curr Opin Cardiol*. 2013;28(4):411-6.
17. Woodard GA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, et al. Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's Health Across the Nation Heart women. *Menopause*. 2011;18(4):376-84.
18. Hallajzadeh J, Khoramdad M, Izadi N, et al. Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies. *Menopause* 2018;25:1155–1164.
19. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, et al. Insights from the NHLBI Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006;47 (3 Suppl):S4-S20.
20. Kransdorf LN, Files JA, Mayer AP. Care of Women During Menopause. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016;25(1):11-4.
21. Gray KE, Katon JG, LeBlanc ES, et al. Vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident diabetes? *Menopause* 2018;25:520–530.
22. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M, et al. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric* 2017;20:306–312.
23. Mehta J, Kling JM and Manson JE. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12:564781.
24. The Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory P. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2022;29:767-94.
25. Sorensen KE, Dorup I, Hermann AP, et al. Combined hormone replacement therapy does not protect women against the age-related decline in endothelium-dependent vasomotor function. *Circulation* 1998;97:1234-1238.
26. Ohmichi M, Kanda Y, Hisamoto K, et al. Rapid changes of flow-mediated dilatation after surgical menopause. *Maturitas*. 2003;44:125-131.
27. Williams MR, Westerman RA, Kingwell BA, et al. Variations in endothelial function and arterial compliance during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5389-5395.
28. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3907-3913.
29. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006;15:35-44.
30. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321–333.
31. Barrett-Connor E. Hormones and heart disease in women: the timing hypothesis. *Am J Epidemiol*. 2007;166(5):506–510.
32. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297(13):1465–1477.
33. Banks E, Canfell K. Invited commentary: hormone therapy risks and benefits– the Women's Health Initiative findings and the postmenopausal estrogen timing hypothesis. *Am J Epidemiol* 2009;170:24-28.
34. European Heart Journal (2020) 41, 407-477; 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes doi:10.1093/eurheartj/ehz425