

Değerli meslektaşlarımız,

Kadınlarda kalp-damar hastalıkları (KDH), günümüzde hala hem hastalar hem de hekimler tarafından, tam anlamı ile bilinmeyen ve sadece menopozdan sonra ortaya çıkan bir sağlık sorunu olarak algılanmaktadır. Bu sadece ülkemizde değil, tüm dünyada aynıdır. Ancak, 1990'lardan itibaren kadınlarda KDH'nin semptom, seyri ve prognozunun çok farklı olduğu anlaşılacak, Avrupa ve Amerika'da bu alanda farkındalığın artırılması için çalışmalar başlamış ve çeşitli kampanyalarla halka duyurulmaya çalışılmıştır. Halen Şubat ayında Amerika'da çeşitli meşhur giyim mağazalarının da desteği alınarak, kırmızı elbiseler giyinen kadınlar tarafından konuya ilgi çekilmeye çalışılmaktadır. Ayrıca, menopoz öncesi dönemde de kadınlarda KDH'nin az olmayarak görüldüğü ve bunun hiç de azımsanmayacak rakamlarda olduğu giderek dikkat çekmektedir.

Ülkemiz, kadınlarda KDH açısından Avrupa'da ilk sıralarda yer almaktadır. Kadınımlar Avrupa kadınları arasında KDH en yüksek mortaliteye sahiptir. Risk faktörleri açısından da başta obezite olmak üzere oldukça yüksek oranlara sahiptir.

Biz bu bilimsel ekte, "Türk Kardiyoloji Derneği kadın proje grubu" olarak, bu önemli konuya dikkat çekmek ve başta kardiyologlar olmak üzere hekimlerimizin farkındalığını arttırmayı amaçladık. Soru cevap şeklinde yazılarla erkek hastalarla olan farklılıklara dikkat çekilerek, kadın hastalarda ki, risk faktörleri, semptomlar, klinik gidiş, tedaviye yanıt ve prognozu aktardık. Tabii ki bir kitap olabilecek bu geniş konuları özetledik ve gebelik konusunu da burada ele almadık. Bu sayıyı özellikle "Dünya kadınlar günü"ne yetiştirerek, ilgiyi arttırabileceğimizi düşündük.

Bu sayının hazırlanmasında, bir kadın özel sayısı hazırlanması için ilk öneriyi getiren ve soruların hazırlanmasında büyük emeği geçen "Başkent Üniversitesi Kardiyoloji Bölümü'nden Sayın Doç. Dr. Öykü Gülmez'e" teşekkürü bir borç biliyoruz.

Ayrıca, soruları büyük bir özen ve özveri ile cevaplayan, zamanında yetiştirmeye gayret eden tüm emeği geçen arkadaşlarımıza çok teşekkür ederiz. Gerçekten kadın KDH açısından önemli bir kaynak hazırladığınızı düşünüyoruz. Bu sayının hazırlanmasında katkıda bulunan ve destek olan tüm TKD yönetim kurulundaki arkadaşlarımıza teşekkür etmek istiyoruz.

Umarız bu soru-cevap şeklindeki bilimsel ek sayımız meslektaşlarımıza ışık tutar.

Yararlı olması dileğimizle.

Prof. Dr. Saide AYTEKİN
TKD Kadın Proje Grubu Başkanı

Prof. Dr. Meral KAYIKÇIOĞLU
TKD Arşivi Editör Yardımcısı

KISALTMALAR / ABBREVIATIONS

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim	KV: Kardiyovasküler
AD: Aort darlığı	KVH: Kardiyovasküler hastalıklar
AKS: Akut koroner sendrom	LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
AMI: Akut miyokart enfarktüsü	LDT: Lipit düşürücü tedavi
ARB: Angiotensin reseptör blokleri	Lp: Lipoprotein
AY: Aort yetmezliği	MD: Mitral darlığı
BDH: Bağ dokusu hastalıkları	ME: Miyokart enfarktüsü
BNP: B tipi natriüretik peptid	MET: Metabolik eşdeğer
ÇKBT: Çok kesitli bilgisayarlı tomografi	MetS: Metabolik sendrom
CRP: C-reaktif protein	MKD: Mikrovasküler koroner disfonksiyon
DM: Diyabetes mellitus	MPS: Miyokart perfüzyon sintigrafisi
ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği	MVA: Mikrovasküler anjina
GA: Güven aralığı	MVP: Mitral kapak prolapsusu
HbA1c: Glikozüle hemoglobin	MY: Mitral yetersizliği
HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol	PCSK9: Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9
HLP: Hiperlipidemi	PH: Pulmoner hipertansiyon
HRT: Hormon replasman tedavisi	PKG: Perkütan koroner girişim
hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein	RA: Romatoid artrit
HT: Hipertansiyon	RF: Risk faktörleri
IKH: İskemik kalp hastalığı	RKÇ: Randomize kontrollü çalışmalar
IL-6: İnterlökin-6	SLE: Sistemik lupus eritamatozis
KAG: Koroner anjiyografi	SolV: Sol ventrikül
KAH: Koroner arter hastalığı	SSc: Sistemik sklerozis
KB: Kan basıncı	STYME: ST yükselmeli miyokart enfarktüsü
KDH: Kalp damar hastalığı	STYsizME: ST yükselmez miyokart enfarktüsü
KKH: Koroner kalp hastalığı	SVO: Serebro vasküler olay
KKS: Koroner kalsiyum skoru	TAVİ: Transaortik valv implantasyonu
KMRG: Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme	TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction
KRT: Koroner reaktivite testi	TNF: Tümör nekrotizan faktör
KS-X: Kardiyak sendrom-X	

Kadınlarda kalp damar hastalıklarına yaklaşım

Approach to cardiovascular disease in women

* Dr. Rezzan Deniz Acar,¹ Dr. Meryem Aktoz,² Dr. Oya Atamaner,³ Dr. Saide Aytekin,⁴ Dr. Evin Bozçalı Polat,⁴ Dr. Hülya Gamze Çelik,⁵ Dr. Ömer Çelik,³ Dr. Betül Cengiz Elçioğlu,⁴ Dr. İrem Dinçer,⁶ Dr. Emine Gazi,⁷ Dr. Öykü Gülmez,⁸ Dr. Meral Kayıkçioğlu,⁹ Dr. Nurgül Keser,¹⁰ Dr. Necla Özer,¹¹ Dr. Ayşe Saatçı Yaşar,¹² Dr. Asife Şahinarslan,¹³ Dr. Türkan Seda Tan Kürklü,⁶ Dr. Lale Tokgözoğlu,¹¹ Dr. Aylin Hatice Yamaç,¹⁴ Dr. Özlem Yıldırım Türk,¹⁵ Dr. Dilek Çiçek Yılmaz,¹⁶ Dr. Neslihan Yılmaz¹⁷

¹Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul; ²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Edirne; ³SBÜ Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul; ⁴Koç Üniversitesi Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul; ⁵Amerikan Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul; ⁶Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara; ⁷Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale; ⁸Başkent Üniversitesi İstanbul Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul; ⁹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir; ¹⁰Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya; ¹¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara; ¹²Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara; ¹³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara; ¹⁴Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul; ¹⁵SBÜ Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul; ¹⁶Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin; ¹⁷İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul (*Yazar isimleri alfabetik olarak sıralanmıştır).

ÖZET

Kadınlarda kalp-damar hastalıkları (KDH), günümüzde hala hem hastalar hem de hekimler tarafından, tam anlamı ile bilinmeyen ve sadece menopozdan sonra ortaya çıkan bir sağlık sorunu olarak algılanmaktadır. Halbuki, KDH kadınlarda en sık mortalite nedenidir ve risk faktörlerinin varlığı ile paralel olarak daha erken yaşlarda da azımsanmayacak sıklıkta görülmektedir. Üstelik, kadınlarda semptom, seyri ve prognozunun çok farklı olup bu konuda gerek hekim gerek hastaların farkındalığı yetersizdir. Özellikle kadına özgü bir takım risk faktörlerinin de kadın hastalara yaklaşımda göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bu derlemede kadınlarda KDH'nın erkeklerden farklı yönleri, nedenleri, kadına özgü risk faktörleri, tedavi ve tanıda dikkatli olunması gereken noktalar soru alt başlıkları ve uzman yanıtları şeklinde aktarılmıştır.

Soru 1– Kadınlarda kalp damar hastalığı sıklığı nedir? Ülkemizde sıklığı, diğer ülkelerle aynı mıdır? Genel olarak kardiyovasküler risk faktörleri nelerdir?

Dr. Öykü Gülmez

Kalp damar hastalığı (KDH) yaşam boyu gelişen ancak koruyucu hekimlikle engellenebilen bir hastalıktır. Kırklı yaşlara kadar KDH sıklığı kadınlarda erkeklere oranla anlamlı olarak daha az sıklıktadır. Amerika ve İngiltere'de kadınlarda KDH sıklığı son 30 yılda anlamlı azalırken özellikle bazı ülkelerde (Ukrayna, Mautitus) artarak devam etmektedir.^[1] Halen kadınlarda 50'li yaşlarda yaşam boyu KDH gelişme riski %39'dur.^[2] WISE çalışmasında iskemik kalp hastalığı (IKH) yani akut koroner sendrom, ST elevasyonsuz miyokart enfartüsü (ME) nedeniyle koroner anjiyografi yapılan kadınlarda %50 oranında normal

ABSTRACT

Cardiovascular disease (CVD) in women is still not completely understood by either patients or physicians. It is perceived as a health problem that becomes manifest only after menopause; however, it is the most frequent cause of mortality in women and is often seen at an earlier age in the presence of risk factors. Moreover, the symptoms, course, and prognosis are quite different from those seen in men, and both physicians and patients remain inadequately aware of the character of the disease. In the approach to female patients, some risk factors inherent to women should be considered in addition to the classic factors. In this review article, aspects of CVD that are different in women, etiological factors, risk factors specific to women, and particular points to be taken into consideration in the treatment and diagnosis are illustrated in the form of questions and responses from experts.

koroner arterler saptanmıştır.^[3] Bu nedenle kadınlarda IKH terimi kardiyak kateterizasyon temelli bir terim olmak yerine dökümanente miyokardiyal iskemi temelli bir terim olarak KDH terimine göre daha uygun bir terim olarak kabul edilmektedir.

KDH temel olarak “erkeklerin hastalığı” olarak bilinse de “kadınların felaketi”dir.^[4] Yaşa göre düzeltilmiş KDH'dan ölüm 1960'lı yıllardaki pikinden sonra bölgesel farklılık göstermekle beraber yaklaşık %50 azalmış olsa da meme kanserinden ölümlerin halen önündedir. Özellikle son 30 yılda KDH'da farkındalığın artışı, risk faktörlerinin kontrolü, daha iyi tanı ve tedavi yaklaşımları mortalitede azalmayı sağlamıştır. Ancak çalışmalara dahil edilen kadın popülasyonunun az ve sınırlı olması halen kadınlarda KDH tanısının daha az ve daha geç konulmasına, yetersiz tedavi edilmesine ve mortalitedeki azalmanın erkeklere göre daha

az olmasına neden olmaktadır. KDH saptandığında kadınların ortalama yaşı erkeklere göre 10 yaş fazladır ve prognozu daha kötü seyretmektedir. 2000'li yıllarda halen KDH'dan ölüm sıklığı kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir^[4] Avrupa Kardiyoloji Derneği 75 yaş altı ölümlerin erkeklerde %38, kadınlarda %42'sinin nedeninin aterosklerotik KHD olduğunu rapor etmiştir.^[5] 2013 yılında ABD'de kadınlarda her 4 ölümden birinin nedeni KDH'dır. Yine ani kadın ölümünün 2/3'ünde neden altta yatan tanı konulamamış KDH'dır (%64 olguda hiç semptom yok) ki bu da kadınlarda KDH tanısının, risk faktörleri (RF)'nin yönetiminin ve birincil korunmanın önemini vurgulamaktadır.^[6]

Ülkemizde kalp sağlığını inceleyen TEKHARF çalışmasında KDH sıklığı her iki cinsiyet için beklenenden yüksek, kadınlarda erkeklere göre sadece %21 daha düşük saptanmıştır (35 yaş üstü birey, KDH sıklığı erkek: %13.3, kadın %7.5). TEKHARF çalışmasının takip verileri de ülkemizde KDH sıklığının genel olarak yıllık ortalama %3 oranında artarak devam ettiğini, 2007/08 yılında 50 yaş üstü bireyde prevalansın 1990 yılına göre %80 arttığını göstermiştir. Yine 2007/08 yılı KDH prevalansı kadında 45–54 yaş %5, 55–64 yaş %16, 65 yaş üstü %28 olarak rapor edilmiştir. Koroner hastalık gelişme oranı Güneydoğu bölgesi kadınlarında anlamlı yüksek bulunmuştur.^[7]

TEKHARF verilerine göre, 45–74 yaş kohortunun 1990–2014 yılı arasında gelişen KDH ölüm insidansı kadınlarda yıllık binde 3.8 olarak saptanmıştır (Avrupa kadınları binde 0.6–3). Bu oranın Ukrayna kadınları hariç çoğu Avrupalı kadınlardan yüksek olması düşündürücüdür.^[7]

Risk faktörleri

KDH tanısı konulduğunda kadınların sahip oldukları RF'leri sayısı erkeklerden daha fazladır ve %90 olgu en az 1 RF, %50 en az 3 RF taşımaktadır. Ayrıca KDH ve RF ilişkisi kadınlarda daha anlamlı bulunmuştur.^[8] Tanımlanan RF'nin uygun ve yeterli tedavisi ile KDH'dan ölüm 2000'li yıllarda %23 azalmıştır.^[9] Bu nedenle kadınlarda RF'nin tanısı ve uygun tedavisi çok önemlidir.

KDH etiyojisinde RF olarak pek çok faktör tanımlanmıştır. Elli beş yaş üstünde olmak, ailede erken KDH öyküsü (55 yaş altı erkek veya 65 yaş altı kadın birinci derece akraba), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HLP), sigara içiciliği, diabetes mellitus (DM), obezite ve sedanter yaşam tarzı birincil korumada tanımlanan RF'dir.^[2] Ailede KDH varlığı, koroner olay riskini kadınlarda 2.3 kat arttırmaktadır.^[4]

HT ve HLP'nin KDH gelişmesindeki rolü ve uygun tedavi ile kardiyovasküler olay gelişiminde sağlanan benzer azalma her iki cinsiyette de anlamlı olarak belirlenmiştir. HT ve HLP için ortalama değerler yaşla birlikte kadınlarda daha dik bir artış göstermektedir.^[1] Ellili yaşlardan sonra kadınlarda total kolesterol seviyeleri erkeklere göre daha fazladır. Farklı olarak trigliserid yüksekliği (özellikle tokluk) kadınlarda kuvvetli, bağımsız RF olarak tanımlanmıştır (göreceli riskte erkekte %32, kadında %76 artış).^[4,6] Ayrıca yüksek dansiteli lipoprotein (high-density lipoprotein - HDL) düzeylerinin düşük olması tüm yaş grubu kadınlarda, aterojenik yük göstergelerinden artmış LDL/HDL oranı postmenopozal dönemde LDL ile karşılaştırıldığında artmış KDH riski ile birliktedir.^[4,10] US National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES) verilerine göre kadınlarda kan basıncı kontrolü başarısı 1999–2000 ile 2003–2004 yıllarında %49'dan %63'e yükselirken, total kolesterol hedef değere ulaşma başarısı sadece %5'ten %11'e artmıştır.^[11,12] DM'li kadınlarda kan basıncı kontrolü %36'dan %59'a, total kolesterol hedef değere ulaşma %46'dan %50'ye çıkmıştır.^[13]

Kadınlarda DM varlığının prognozdaki önemi erkeklerden daha fazla olmasına rağmen sıkı glisemik kontrol kardiyovasküler olayları azaltmada her iki cinsiyette de hayal kırıklığına neden olmuştur. DM kadınlarda KDH prevalansını 2 kat, mortaliteyi 3–5 kat arttırmaktadır (DM'li erkekte 2–3 kat). Kardiyovasküler komplikasyonlar da daha sık gözlenmektedir. Yine menopoz öncesi dönemde DM varlığı, IKH seyrinde kadın avantajını ortadan kaldırmaktadır.^[4]

Sigara içiciliği artan inflamasyon, tromboz, LDL oksidasyonu ile doz bağımlı olarak KDH riskini arttırmaktadır. Kadınlarda gelişen koroner olayların yarısı sigara içen bireylerdedir. Elli beş yaş altı kadında miyokart enfarktüsü riski 7 kat fazladır.^[4] Oysa üç yıl süreyle sigarayı bırakan kadınlarda KDH göreceli riski hiç sigara içmeyen kadınlarda benzerdir.^[14]

Obezite hem tek başına hem de eşlik ettiği RF ile beraber IKH riskini arttırmaktadır. Obez kadınlarda MI riski 3 kat artmıştır.^[4,15] Abdominal obezite veya vücut kitle indeksi diğer RF ile düzeltildikten sonra tıkalı koroner arter hastalığı veya kardiyovasküler olay ile ilişkili bulunmamıştır. Bu da obeziteye eşlik eden metabolik değişikliklerin kadınlarda koroner arter hastalığı gelişmesinde ve kardiyak olaylarda anahtar rolü oynadığını düşündürmektedir.^[4] Pek çok epidemiyolojik çalışmada fiziksel aktivite ile KDH riskinin azaldığı gösterilmiştir. Kadınların ayrı grup olarak değerlendiril-

rildiği çalışmalarda fiziksel aktif olan kadınlarda %50 risk azalması olduğu gösterilmiştir.^[16]

Geleneksel RF dışında kadınlara özgü RF'leri menopoza, pre-eklampsi, gestasyonel diyabet, gestasyonel hipertansiyon, maternal plasental sendromlar, polikistik over sendromu, inflamatuvar-otoimmün hastalığın varlığı ve depresyon – psikososyal faktörler olarak sınıflandırılabilir. Menopoz ile azalmış östrojenin neden olduğu artmış RF varlığı endotelde ve mikrovasküler sistemde işlev bozukluklarına, arteriyel komplansta azalmaya, koagülasyon-antikoagülasyon dengesinde farklılıklara neden olarak IKH'ya neden olmaktadır. Pre-eklamsi hikayesi olan kadınların orta-uzun dönemde HT, HL, insulin direnci ve kronik böbrek yetmezliği ve bunların sonucu olarak IKH yönünden takip edilmesi gerekmektedir. Maternal plasental sendromların geleneksel RF ile birliktelik gösterdiği için kadınlarda kardiyovasküler riski belirlemede ek rolü olabileceği düşünülmektedir.^[4] Polikistik over sendromu olan kadınlarda eşlik eden testosteron artışı, santral obezite, insulin direnci, hiperlipidemi nedeniyle artmış KDH riski mevcuttur. Otoimmün hastalıklarda yıllar boyunca artmış inflamasyona maruz kalmanın kadınlar için aterosklerotik KVH için cinsiyete özgü rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bir inflamasyon göstergesi olarak hassas C-reaktif (hCRP) protein düzeylerinin özellikle menopoz sonrası kadınlarda vasküler olayları geleneksel risk faktörlerinden bağımsız öngördüğü, yine 130 mg/dL altındaki LDL düzeylerine sahip kadınlarda artmış hCRP düzeylerinin gelecekte artmış ME, inme, koroner revaskülarizasyon riskinin bağımsız belirteci olduğu gösterilmiştir.^[17] Kadınlarda depresyon, ev-iş stresi, ciddi yaşam olayları artmış ME ve ölüm riski ile birliktedir. Ayrıca, özellikle çocukluk döneminde fiziksel ve seksüel istismar kadında IKH için bağımsız RF'dir.^[14]

Sonuç olarak, son 30 yılda KDH tanısı ve mortalitesinde anlamlı iyileşmeler sağlansa da kadınlarda bu başarı halen yeterli değildir. KDH tanısı ve anatomik değerlendirmesinde farklılıklar nedeniyle IKH teriminin kullanılması daha doğrudur. IKH'nın önlenilebilir bir hastalık olması RF'nin tespiti ve yeterli tedavisi ile mümkündür. Bu hedefte geleneksel RF yanında kadına özgü RF'nin de değerlendirilmesi unutulmamalıdır.

Soru 2– Kadınlarda kalp damar hastalığında risk değerlendirilmesi erkeklerle aynı mıdır?

Dr. İrem Dinçer

Erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (KVH) en sık ölüm nede-

nidir.^[4,18] KVH sıklığı postmenopozal dönemde artmakla beraber ateroskleroz çocukluk yaşlarından itibaren başlayan bir süreç olduğundan birincil korunmada erken yaşta risk analizi yapılması ve koruyucu önlemlerin alınması erkekler kadar kadınlar içinde önemlidir.

Kardiyovasküler risk hesaplama algoritmaları kadınlarda riski olduğundan daha az gösterebilir. Örneğin; Framingham Risk skoru ile yapılan risk analizinin kadınların %90'ını düşük riskte gösterdiği hesaplanmıştır.^[2,19] Bu nedenle kadınlarda sadece bu risk skalalarına bağlı değerlendirmesi yerine risk analizlerinde yer almayan kadınlara özel diğer risklerinde beraber değerlendirilmesi önerilmektedir. Tablo 1'de kadınlarda göz önünde bulundurulması gereken risk faktörleri özetlenmiştir.

Toplumda yaygın bir inanış olan kadınlarda KVH sıklığının az olduğu bilimsel olarak doğru bir bilgi olmayıp, KVH riski erkeklerle göre 10 yaş geç artmakta, bununla beraber kadınlarda kalp hastalıkları erkeklerle göre daha komplike seyretmektedir.

Bilinen geleneksel risk faktörleri (sigara, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi) açısından kadınlarla erkekler arasında majör farklılıklar bulunmamaktadır. Örneğin sigara içme sıklığı tüm dünyada kadınlarda daha az görülse de gelişmiş ülkelerde kadın erkek arasında belirgin bir fark yoktur. Sigara içmek, orta yaş grubundaki kadınlarda KVH riskini 6 kat artırmaktadır. Bu aynı yaş grubundaki erkeklerde 3 kattır.^[20] Üstelik, sigara bırakma kadınlarda KVH riskini erkeklerle göre daha fazla azaltmaktadır.

Hipertansiyon da yaşla prevelansı artmakta ve postmenopozal dönemde premenopozal döneme göre 2 kat fazla görülmektedir.^[21] Premenopozal dönemde hipertansiyon KVH için kesin riski çok artırmamakla beraber kontrol edilmeyen hipertansiyon postmenopozal dönemde belirgin risk artışına neden olmaktadır. Kadınlar için belirtilmesi gereken bir diğer konu gebelik sırasında gelişen hipertansiyondur.^[22] Gebelik sırasında preeklampsi, eklampsi gelişen hastalarda uzun dönemde KVH riski artmaktadır. Tanı alıp tedavi edilen ve kan basıncı kontrolü sağlanan kadın oranı yaklaşık %10 civarındadır.

Hiperlipidemi kadınlarda erkeklerde olduğu gibi KVH riskini artıran önemli bir faktördür ve kılavuzlar tedavide cinsiyet ayrımı yapmamıştır. Çalışmalar yüksek riskli hasta grubunda yaşam biçimi değişikliğine ek olarak ilaç tedavisinin kadınlarda erkekler kadar etkili olduğunu göstermiştir.^[23] Bununla beraber kadınlar erkeklerle oranla daha az statin kullanmaktadır. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle beraber

kadınlarda miyalji sıklığının fazla olması veya kadınlara daha az reçete edilmesine bağlı olabilir. Bir diğer önemli risk faktörü diabetes mellitus kadınlarda KVH riskini 4–6 kat artırırken bu oran erkeklerde 2–3 kattır.^[24] Diyabetik kadınlarda obesite ve insulin direncine erkeklere göre daha fazla rastlanmaktadır. Ayrıca diyabetik kadınlarda daha fazla aterojenik dislipidemi görülmesi, aynı hastada birden fazla risk faktörünün birarada bulunmasına daha sıklıkla rastlanması diyabetik kadınlarda KVH riskini belirgin olarak artırmaktadır. Bu geleneksel risk faktörlerine ek olarak kadınlara özel durumlarda mevcuttur. Bunlardan bir tanesi menarj başlama yaşıdır. Erken menarj yaşı ve KVH riski konusunda kesin bir ilişki gösterilmese de bazı çalışmalarda KVH riskinin arttığı yönünde veriler vardır.^[25]

Polikistik over hastalığı, premenopozal dönemde KVH riskini artırdığı düşünülen bir diğer faktördür. Polikistik over hastalığı olan kadınlarda insulin direnci aterojenik dislipidemi hipertansiyon sıklığı artmaktadır. Bu hastalarda uzun dönem çalışmalar olmamakla beraber koroner kalsifikasyon daha sık görülmektedir.^[26]

Gebelik sırasında gelişen preeklampsi, eklampsi, gestasyonel diabet veya erken doğum gebelik sonrası riski belirgin olarak artırmaktadır. Gebelik sırasında gelişen eklampsi gebelik sonrası diyabet gelişme riskini 2 kat, hipertansiyon gelişme riskini 4 kat artırmaktadır.^[22] Yine gebelik sırasında gelişen diyabet ileri yaşlarda diyabet gelişme riskini 6–7 kat artırmaktadır.^[27] Gebelik sırasında gelişen bu komplikasyonlar KVH riskinin daha erken yaşta belirlenmesi ve bu hastaların daha yakın takip edilmesini sağlar.

Ortalama menopoz yaşı 50 dir. Kırk yaşın altında menopoza giren kadınlarda KVH riski artmıştır. Bu

Tablo 1. Kadına özgü risk faktörleri

Erken menarj yaşı, erken menopoz yaşı
Polikistik over hastalığı
Preeklampsi, eklampsi,
Gestasyonel diabet
Erken doğum
Gebelikle ilişkili hipertansiyon
Oral kontraseptif ajan kullanımı
Sistemik otoimmün hastalıklar
Meme kanserine yönelik radyoterapi öyküsü
Uyku apne
D vitamini eksikliği
Mental stress ve depresyon
Hormon replasman tedavisi

hem cerrahi olarak menopoza giren kadınlarda hem de primer over yetmezliği olup spontan menopoza giren kadınlarda aynıdır.

Kadınlarda ilgili bir diğer nokta menopoz öncesi oral kontraseptif kullanımı ve menopoz sonrası hormon replasman tedavisi (HRT) kullanımınıdır. Oral kontraseptif kullanımı sigara içen kadınlarda iskemik kalp hastalığı riskini 7 kat artırmaktadır. Ayrıca diastolik kan basıncını yükseltmekte ve hipertansif hastalarda kan basıncı kontrolünü zorlaştırmaktadır. Bu hastalarda sadece progesterone içeren yeni jenerasyon oral kontraseptiflerin kullanımı önerilmektedir.

Menopoz KVH riskini belirgin olarak artırmaktadır, hatta majör risk faktörlerinden biri kabul edilmektedir. Kadınlarda menopozla beraber azalan östrojen düzeyleri bozulan testosteron/östrojen dengesi bu artıştan sorumlu tutulmaktadır. Menopoz döneminde kadınların yaklaşık %40'ı menopozal semptomlar yaşamaktadır. Bazı çalışmalarda menopozal semptom yaşayan kadınlarda KVH riski artmıştır.^[28] Yine bu kadınlarda insulin direnci, artmış glukoz düzeyleri, hipertansiyon daha sıklıkla görülmektedir. Bazı çalışmalar subklinik aterosklerozun yoğun menopoz semptomları yaşayan kadınlarda diğerlerine göre daha fazla olduğunu göstermektedir. Gözlemsel çalışmalarda HRT ile KVH riskinin azaldığı gösterilmiştir. Ancak sonraki randomize büyük çalışma (Woman Health Initiative) ise artan meme kanseri nedeniyle erken sonlandırılmış ve kardiyovasküler korunma için HRT kullanımı tüm dünyada HRT terkedilmiştir. Bu noktada sorun HRT ne zaman başlanacağıdır. HRT etkisi olmadığını gösteren çalışmalarda tedavi başlangıç zamanı menopozdan sonra 10 yıldan fazladır. Bunun üzerine planlanan ve erken menopoz döneminde başlanan HRT (ilk 10 yıl içerisinde veya 60 yaşından önce) çalışmalarının sonuçları ise tedavinin KVH riskini azalttığı yönündedir.^[29] Yine de hasta bazlı risk yarar analizi yapılarak tedavi uygulaması yapılmalıdır.

Sistemik otoimmün hastalıklar diğer faktörlerden bağımsız olarak KVH riskini 2–3 kat artırmaktadır.^[30] Özellikle sistemik lupus eritamotosis ve romatoid artit başta olmak kronik inflamatuvar süreç, ateros gelişimini uyardığı gibi plak rüptürü ve akut koroner sendromları da tetiklemektedir. Bu hastalıklar kadınlarda inflamasyonun sık ve ön planda bir süreç olması nedeniyle daha sık görülmektedir.

Göğüs duvarına alınan radyasyon tedavisinin KVH riskini artırdığı bilinmektedir. Bu konuda kadınlarda erkekler arasında herhangi bir fark yoktur. Bununla beraber özellikle meme kanseri nedeniyle sol göğüse

radyasyon alan kadınların ateroskleroz gelişimi açısından takibi önemlidir.^[31]

Uyku apnesi sistemik hipertansiyon ve KVH'yı artıran diğer bir risk faktörüdür. Uyku apnesi daha çok erkeklerde bildirilmekle beraber kadınlarda semptomların farklılığı nedeniyle tanı atlanabilmektedir. Kadınlarda uykusuzluk depresyon varlığı uyku apnesini düşündürülen semptomlardır ve bu açıdan araştırılması gereklidir.

Diğer bir konu son zamanlarda popüler olan D vitamini eksikliğidir. D vitamini eksikliğinin ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı ile ilgisi gösterilmesine rağmen replasman tedavisinin faydasını gösteren herhangi bir çalışma yoktur.^[32]

Akut veya kronik mental stressde kadınlarda miyokard iskemisi veya infarktüsü ile ilişkili hastalıklara neden olmaktadır. Takatusubo kardiyomiyopatisi, genellikle postmenopozal kadınlarda akut stress sonrası gelişen sol ventrikül apikal anevrizması ile karakterize bir hastalıktır. Koroner endotel disfonksiyonu (normal epikardiyal damarlarla beraber endotel disfonksiyonuna bağlı miyokardiyal iskemisi) kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmekte ve fizyopatolojik olarak tam açıklanamasa da kronik mental stress ve depresyonla bağlantılı olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, aterosklerotik KVH kadınlarda en sık ölüm nedenidir. Majör KVH risk faktörleri ve tedavi yaklaşımları kadınlar ve erkekler için değişmemektedir. Kadınlarda bulunan bazı özel durumlar (örneğin gebelik sırasında gelişen preeklampsi, gestasyonel diyabet, postmenopozal HRT) ve daha sık rastlanıp KVH riskini artıran hastalıklar (otoimmün hastalıklar) majör risk faktörlerine ek olarak ayrıca değerlendirilmelidir. Mevcut risk analizleri bütün bunları kapsamadığı için kadınlarda riski olduğundan düşük hesaplayabilmektedir. Özellikle Reynolds Skorunda CRP düzeyinin hesaba katılması, kadın cinsiyette daha ön planda bir süreç olan inflamasyondan dolayı daha doğru bir risk hesaplamasına olanak sağlamaktadır.^[17]

Soru 3– Kadınlarda kardiyovasküler risk faktörü olarak inflamatuvar belirteçlerin yeri nedir?

Dr. Necla Özer

Kardiyovasküler (KV) hastalıklar kadınlarda en önemli ölüm nedenidir. Kadınlardaki KV olayların patofizyolojisindeki farklılıklar, altta yatan risk faktörlerinde de farklılıklar var mıdır? sorusunu hep

gündeme getirmektedir. Bilinen risk faktörleri ve risk skorlama sistemleri kadınlardaki riski daha düşük göstermektedir. Bu nedenle kadınlarda riski daha doğru belirlemek için pek çok yeni risk faktörü üzerinde çalışılmaktadır. Bu yeni risk faktörleri özellikle mikrovasküler anjina patogenezinde rol oynayan endotel disfonksiyonuna ve inflamasyona neden olan belirteçlerdir. Pek çok çalışmada KV hastalık ve inflamatuvar belirteçler arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. İskemik kalp hastalığı (İKH)'nin erken tanısı için yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP), interlökin-1, interlökin-6 (IL-6), tümör nekrotizan faktör (TNF) gibi pek çok inflamatuvar belirteçlerin kullanılabilceği söylenmektedir. Bu belirteçlerden bazıları tanıda kullanılabilirken bazılarının İKH için çok özgün olmadığı kesindir. Ayrıca inflamatuvar belirteçler ile İKH arasındaki patofizyolojik ilişki de hala çok net değildir.^[33]

Lipoprotein (Lp) a iskemik kalp hastalıkları için bir risk faktörüdür. On beş yıllık izlemde Lp(a) KV hastalıklarla ilişkili bulunmuştur ve Lp(a)'nın Framingham risk skorlama veya Reynolds Risk skorlama sistemlerine eklenmesiyle KV hastalıklar için daha iyi bir risk tahmini yapılabileceği gösterilmiştir.^[34] Bu çalışmaya alınan 826 hastanın %52'si kadındır. Kadınlarda Lp(a) için bir standart sapmalı artış için hazard oranı 1.32 olarak bulunmuştur (%95 CI 1.10–1.58). Lp(a)'nın KV hastalık patofizyolojisine nasıl katkıda bulunduğu net olarak bilinmemekle birlikte içeriğindeki düşük densiteli lipoprotein komponenti yanı sıra, Lp(a)'nın pro-inflamatuvar özelliklerinin de rol oynadığı düşünülmektedir. Günümüzde risk skorlama sistemlerinde Lp(a)'nın yeri olmasa da özellikle seçilmiş orta riskli hastalarda kullanımı önerilebilmektedir.

Fibrinojen düzeyleri hem erkeklerde hem de kadınlarda KV riskle ilişkilidir. Fibrinojen düzeylerinin kadınlarda bazı durumlarda değişebileceğini unutmamak gerekir. Menopozda, oral kontraseptif kullananlarda ve gebelik sırasında fibrinojen düzeyleri artarken, hormon replasman tedavisi ile fibrinojen düzeylerinde azalma olur.^[35]

IL-6, aterosklerotik sürece ve aterosklerozda katkıda bulunan akut faz reaktanları olan CRP ve fibrinojenin hepatik salınımını artırır. Fakat kadınlardaki koroner arter hastalığı için bir risk belirteci olarak rolü tartışmalıdır. 'British Women's Heart and Health' çalışmasında, kadınlarda koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmazken, 'Women's Health Initiative' çalışmasında artmış IL-6 düzeyleri ile İKH arasında ilişki gösterilmiştir.^[36,37]

CRP; inflamatuvar belirteçler içinde en çok çalışılmasınıyla beraber İKH için bağımsız bir risk belirteci olup olmadığı hala tartışmalıdır. Genel olarak kadınlarda CRP düzeyleri erkeklere göre daha yüksektir. Bu da kadınlarda otoimmün hastalıkların daha sık görülmesiyle ilişkilidir. “The Women’s Health Study” çalışmasına bakıldığında, kadınlarda hs-CRP’nin risk modeline eklenmesiyle, özellikle orta riskli hastalarda 10 yıllık riskin daha iyi tahmin edilebileceği gösterilmiştir. Hatta kadınlarda hsCRP, düşük yoğunluklu LDL’den bile daha iyi risk tahmini yapabilmektedir.^[38] JUPITER çalışmasında KV hastalığı olmayan LDL-kolesterolü <130 mg/dL olan kadınlarda hs-CRP >2 mg/dL ise KV risk artmış olarak bulunmuştur.^[7] Yüksek CRP’si olan kadınlarda KV mortalite ve inme daha fazladır.^[39]

Kadınlarda risk faktörü sayısı arttıkça hs-CRP düzeyleri yükselir. Artmış CRP düzeyleri metabolik sendrom, diyabet ve kronik kalp yetersizliği ile ilişkilidir. Metabolik sendromu olan kadınlarda hsCRP risk belirteci olarak bilinen risk belirteçlerine ek katkıda bulunabilmektedir. Metabolik sendromu olan kadınlarda yapılan bir çalışmada hsCRP >3 mg/L olanlarda riskin hsCRP düzeyleri <3 mg/L olanlara göre yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.^[40] hsCRP rutin risk belirteci olarak önerilmemekle beraber özellikle orta riskli kişilerde riskin daha iyi kategorize edilebilmesi için kullanılabilir. hs-CRP yüksekliği ile kadınlarda romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozis (SLE) gibi otoimmün hastalıkların daha sık görülmesi arasında da ilişki vardır.

Sistemik inflamasyon ateroskleroza hızlandıran bir sürece neden olmaktadır.^[41] Pek çok popülasyon çalışmasında inflamatuvar hastalıklar ile hem kadınlarda hem de erkeklerde başta KV hastalıklar olmak üzere mortalite arasında ilişki gösterilmiştir. Otoimmün hastalıklarda self antijenlere karşı oluşan immün cevap pek çok dokuda zedelenmeye neden olmaktadır. Pek çok otoimmün hastalığın prevalansı kadınlarda daha fazladır. RA kadınlarda erkeklere göre 2.5 kat, SLE ise 9 kat daha sıktır.^[41] Dolayısıyla bu hastalıklar kadınlar için önemli ve daha sık bir risk faktörü haline gelebilmektedir. Kadınlardaki mikrovasküler yapı ayrıca otoimmün hastalığı olanlardaki artmış KV hastalık riskine katkıda bulunabilmektedir.

RA ve SLE gibi otoimmün hastalıklarda KV hastalık riski artmaktadır. Framingham Offspring çalışmasında 35–44 yaş arası SLE’li kadınların benzer yaşta ki kadınlara göre akut miyokart enfarktüsü geçirme olasılığının 50 kat fazla olduğu gösterilmiştir.^[42] Genç premenopozal SLE’li kadınlarda artmış prematür KV

hastalık; erken KAH için risk faktörü olan sigara, aile öyküsü, hipertansiyon ve artmış kolesterol gibi klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak ilave bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Diğer bir çalışmada yine SLE olan kadınların yaşlarına göre daha fazla akut miyokart enfarktüsü, kalp yetersizliği ve serebrovasküler hastalıklar nedeniyle hastaneye yattığı gösterilmiştir.^[43] RA’da da miyokart enfarktüsü riski 2–3 kat, inme riski de %50 daha fazladır.^[30] Günümüzde kullanılan KV risk skorlama sistemlerinin RA ve SLE hastalarında riski olduğundan düşük gösterdiği için hesaplanan riskin empirik European League Against Rheumatism (EULAR) katsayısı olarak 1.5 ile çarpılması önerilmektedir.^[44]

Günümüz kılavuzlarında inflamatuvar belirteçlerin çok yüksek olması veya çok düşük olması özellikle orta riskli hastalarda riski değiştirebilir denmekle beraber inflamatuvar risk parametrelerinin rutin ölçümü önerilmemektedir.^[45]

Soru 4– Kadınlarda hipertansiyon nedenleri erkeklerden farklı mı? Türkiye’de kadınlarda hipertansiyon sıklığı nedir?

Dr. Betül Cengiz Elçioğlu

Hipertansiyon, her iki cinste de kalp ve damar hastalıkları ve buna bağlı ölümlerin en önemli sebeplerinden biridir.^[46] Kadınlarda bu konuda farkındalığın artmasına rağmen, hala tanı oranları düşüktür. Genç erişkin kadınlarda hipertansiyon görülme sıklığı aynı yaş grubundaki erkeklere göre daha düşük iken; menopoza sonrası bu avantaj giderek azalmakta ve 65 yaş üzerindeki kadınlarda erkeklere göre sıklığı artmaktadır. Kadınlarda zaman içerisinde hipertansiyonun sadece sıklığı değil, hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı ve komplikasyonları da erkeklerden fazla görülmektedir. Esansiyel hipertansiyon, tüm hipertansiyon olgularının %90’dan fazlasını oluştururken, geri kalanı ikincil sebeplerle olmaktadır.

Kadın ve erkeklerde kan basıncı (KB) düzeyleri arasındaki farklılıkların sebepleri net olarak ortaya konulamamış olmakla beraber, hem biyolojik hem davranışsal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Biyolojik faktörlerle ilgili birçok hipotez vardır. Cinsiyet hormonları, oksidatif stres, sempatik aktivasyon, renin-angiotensin sisteminin potansiyel etkileri bunlar arasında sayılabilir.^[47] Menopoz öncesi kadınlarda bulunan doğal östrojen ve progesteronun, oksidatif stres ve inflamasyonun sebep olduğu damar hasarını engellediği ve aynı yaş grubundaki erkeklere göre kalp-damar hastalıklarının ortaya çıkışını 10–15 sene

kadar geciktirdiği bilinmektedir.^[48] Östrojenin yüksek yoğunluklu kolesterolü artırması, düşük yoğunluklu kolesterolü azaltması, renin-anjiyotensin sistemi üzerindeki olumlu etkilerinin bundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Öte yandan testosteron düzeyinin de plazma renin düzeyi ve aktivitesi ile doğru orantılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^[49] Menopoz sonrası dönemde ise kadınlarda; östrojenin koruyucu etkisinin ortadan kalkması, endotelin düzeylerinin ve oksidatif stresin artması, kilo artışı ve obezitenin aynı yaş grubundaki erkeklere göre daha fazla, fiziksel aktivitenin ise daha düşük olması gibi sebeplerle hipertansiyon sıklığında belirgin artış görülmektedir. Buna karşılık davranışsal niteliklere bakıldığında; KB düzeylerini etkileyen faktörlerden birisi olan sigara kullanımı her ne kadar kadınlarda son yıllarda belirgin olarak artmış olsa da erkeklerde daha fazladır. Ayrıca erkeklerde gerektiğinde sağlık hizmetlerinden faydalanma ve düzenli doktor kontrolünden geçme oranlarının kadınlara göre daha düşük olması da hipertansiyon tanısı ve olumsuz sonuçlarını etkileyen faktörlerden birisidir.^[50]

Hipertansiyonun ikincil nedenlerine baktığımızda ise böbrek tutulumu olan kollajen doku hastalıkları, fibromusküler displaziye bağlı renovasküler hipertansiyon kadınlarda daha sık görülmektedir.^[51] Ayrıca kadınlarda doğum kontrol hapları ve hormon replasman tedavileri de ikincil hipertansiyon nedenleri arasında yer almaktadır.^[52] Ayrıca eklampsi ve pre eklampsi gibi gebelik ile gelişen hipertansiyonda kadınlarda diğer bir risk faktörüdür. İkincil hipertansiyonun önemli sebeplerin birisi olan uyku apnesi ve konjenital patolojilerden aort koarktasyonu erkeklerde daha sık görülmektedir.

TEKHARF çalışmasına ait araştırmaların özetlendiği 2017 yılındaki güncel basımında; Türkiye’de hipertansiyon prevalansı %33.7, 33 yaş üzeri erişkin kadınlarda %53, erkeklerde %38 olarak açıklanmıştır.^[53]

Ülkemizde hipertansiyonun sıklığı, dağılımı, farkındalığı, tedavi ve kontrol oranları konusunda yapılan güncel ve geniş çaplı çalışmalardan birisi de 2003 yılında yapılan “Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Patent)” dir.^[54] 2012 yılında Patent çalışması sonuçları ile karşılaştırarak, hipertansiyon ve tedavisi ile ilişkili ülkemizdeki gelişmeleri belirlemek amacıyla ikinci bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya tüm coğrafi bölgelerden en az iki il olacak şekilde 26 ilden, 18 yaşın üzerinde 5437 kişi dahil edilmiş, 1650’sinde ise hipertansiyon (KB \geq 140/90 mm Hg saptanan veya KB normal olsa bile antihipertansif ilaç kullanan veya

daha önce bir hekim tarafından KB en az \geq 140/90 mm Hg saptananlar) olduğu tespit edilmiştir. Türkiye’de hipertansiyon prevalansının %31.8 olup, kadınlarda hipertansiyon prevalansı %32.3, erkeklerde %28.4 olarak saptanmıştır.^[55]

Soru 5– Kadınlarda hipertansiyon tedavisi ve yaklaşımda farklılık var mı?

Dr. Asife Şahinarslan

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre tüm ölümlerin %12.8’inden sorumlu olan sistemik hipertansiyonun kalp, böbrek, beyin ve vasküler yapılar üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu bilinmektedir.^[56] Avrupa verilerine göre kadınlar erkeklere göre daha yüksek oranda hipertansiyon ile ilişkili nedenlere bağlı olarak ölmektedirler.^[57]

Türkiye’de hipertansiyon epidemiyolojisi konusunda yapılan en son çalışma olan PATENT 2’de kadınlarda hipertansiyon prevalansı %32.3’e ulaşmaktadır.^[58] Hipertansiyon ile miyokart enfarktüsü, kalp yetersizliği, inme ve intrakraniyal kanama gibi ölümcül kardiyovasküler (KV) olaylar arasındaki yakın ilişki göz önüne alındığında bu durum önemli bir halk sağlığı problemi. Kan basıncını (KB) 140/90 mm Hg’nin hatta daha düşük hedeflerin altına çekmenin, kardiyak mortalite ve morbiditeyi belirgin olarak azalttığı bilinmektedir. Ancak toplumun yarısını oluşturan kadınlarda hipertansiyon ve sonuçları konusunda erkekler kadar veriye sahip olmadığımız gibi, hipertansiyona yaklaşımda kadınların farklı doğası da yeterince hesaba katılmamaktadır. Bu da kadınlarda hipertansiyon ve sonuçlarının yeterince iyi tedavi edilmediği konusunda kuşku uyandırmaktadır.

Kadınların yaşam süreleri boyunca maruz kaldıkları biyoritmlerini ve hormonal dengelerini temelden değiştiren menarş, menstrual sikluslar, gebelik ve komplikasyonları, laktasyon, infertilite tedavisi, oral kontraseptif kullanımı, menopoz ve hormon replasman tedavisi gibi faktörler hipertansiyon ve komplikasyonlarının ortaya çıkışında uygun bir zemin hazırlıyor olabilir. Kadınların yaşamı boyunca ortaya çıkan östrojen düzeyindeki dalgalanmalar ve değişikliklerin sempatik sinir sistemi ve renin anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerine etkisi nedeni ile KB’de değişikliklere yol açması kaçınılmazdır. Maalesef bu fizyolojik değişikliklerin KV sistem üzerine etkisi konusunda yeterli bulunmamaktadır. Ayrıca, kadınlarda obezite, fiziksel aktivitenin fazla olmaması ve stres algıları ve duygu durum ifadelerindeki farklılıklar da durumu daha karmaşık hale getirmektedir.

Çok yakın zamana kadar kadınlardaki hipertansiyon, toplam KV risk erkeklerde daha fazla olduğu için, erkeklerdeki hipertansiyona göre daha az önemseniyordu. Bu anlayış, 90'lı yıllarda yapılan çalışmalarda kadınların antihipertansif tedaviden daha az fayda sağladıklarına yönelik bulgular ile desteklenmekteydi. Ancak son yıllarda yapılan geniş, randomize klinik çalışmalarda kadınların da iyi KB kontrolünden erkekler kadar fayda sağladıklarının anlaşılmasıyla birlikte kadınlardaki hipertansiyonun tedavisine de erkeklerdeki kadar önem verilmesi önerilmeye başlandı. Kılavuzlar da KB hedefleri ve tedavi endikasyonlarını kadınlar ve erkekler için benzer şekilde önermektedir.^[59] Güncel çalışmalar, erkeklere göre hipertansif kadınların daha büyük bir kısmının tedavi altında olduğunu göstermektedir.^[60] Ancak, bazı çalışmalarda kadınlarda, erkeklere göre hipertansiyon farkındalığı ve tedavi alma oranı daha yüksek olmasına rağmen; KB kontrolünün daha düşük olduğu saptanmıştır.^[60,61] Bu bulgular kadınların hipertansiyon tedavisine dirençli olduğu düşüncesini gündeme getirmiştir. Yakın zamanda 150.000'den fazla hipertansif üzerinde yapılan bir çalışmada, bu durumun yaşla farklılık gösterdiği saptanmıştır.^[62] Bu çalışmada genç ve orta yaşlı hipertansif kadınlarda, antihipertansif tedaviye KB yanıtının erkeklere göre daha iyi olduğu; ancak ileri yaştaki kadınlarda yanıtın erkeklere göre belirgin olarak daha kötü olduğu gösterilmiştir.^[60] Bu bulgu ileri yaştaki kadınlarda endojen östrojenin yoksunluğunun bir sonucu olabilir. Kadınlarda KB kontrolünün erkeklere göre daha düşük olduğunu gösteren çalışmalarda dikkat çekici diğer bir ortak nokta ise kadınların erkeklere kıyasla daha fazla diüretik ile tedavi edilmeye çalışılmasıdır.^[60] Ayrıca aynı ilaç grubu ile tedavi edilen kadınlar ve erkekler karşılaştırıldığında da diüretik ve betabloker grubunda kadınlarda erkeklere göre daha az oranda tedavi hedeflerine ulaşıldığı saptanırken, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE inhibitörü), angiotensin reseptör blokeri (ARB) veya kalsiyum kanal blokeri gruplarında fark olmadığı görülmüştür.^[60] Avrupa Kardiyoloji Derneğinin Farmakoloji ve İlaç Tedavisi Çalışma Grubunun verilerine göre de ACE inhibitörü, ARB ve renin inhibitörlerinin farmakokinetikleri kadınlarda ve erkeklerde benzerdir.^[63] Fakat Çalışma Grubu diüretikler konusunda görüş bildirmemektedir. Ayrıca kadınlarda kombinasyon tedavisi sıklığı erkeklere göre daha azdır.^[60] Bu durumda KB kontrolünün yeterince iyi sağlanamaması ile sonuçlanabilir.

Kadınlarda antihipertansif ilaç seçimini belirleyen başka bir faktör de bazı ilaç gruplarında kadınlarda yan etkinin daha fazla oranda görülmesi olabilir. ACE

inhibitörü ile ilişkili kuru öksürük kadınlarda erkeklere göre daha sık bildirilmektedir.^[64] Kalsiyum kanal blokerleri ile görülen ayak bileği ödemi kadınlarda daha sıktır.^[64] Diğer yandan doğurganlık, gebelik ve laktasyon da antihipertansif ilaç seçimi üzerine etkilidir.^[59] Doğurganlık çağındaki kadınlarda olası teratojen etkileri nedeni ile ACE inhibitörleri ve ARB'den kaçınılmalıdır. Benzer öneriler gebelik süresince de geçerlidir. Gebe hipertansif kadınlarda ilk basamak tedavide alfa metil dopa, labetolol ve nifedipin kullanımı öne çıkmaktadır. Laktasyon döneminde ise metildopa angede depresyon yapma potansiyeli nedeniyle önerilmemektedir. ACE inhibitörleri sınıf olarak laktasyon döneminde önerilmese de enalapril ve kaptoprilin güvenle kullanılabileceğine dair bulgular vardır.

Kadınlarda hipertansiyonun yeterince iyi tedavi edilmemesinin, kadınların toplumdaki yerlerinden kaynaklanan nedenleri de olabilir. Bu konuda yeterince veri olmamakla birlikte 2010'da İsveç'te yapılan bir çalışmaya göre, hipertansif kadınlarda tedavi ile hedefe ulaşma oranı kadın hekimler tarafından tedavi edildiklerinde, erkek hekimlerce tedavi edilmelerine göre daha yüksektir.^[65]

Ülkemizdeki verilere baktığımızda ise Patent 2 verilerine göre kadınlarda hipertansiyon farkındalığı oranı erkeklere göre belirgin olarak daha fazladır (%66.9'a karşın %40.6). Bu çalışmada kadınlarda antihipertansif tedavi altında olma oranı da erkeklere kıyasla belirgin olarak daha yüksektir (%59.6'ya karşın %33.5). Genel olarak KB kontrol altında olma oranı oldukça düşük olmasına rağmen (%28.7), kadınlarda bu oran daha yüksektir (%37.3'e karşın %18.9).^[58] Bununla birlikte ülkemizdeki hipertansiyon prevalansı ve ne kadar iyi tedavi edilebildiği ile ilgili hem kadınlar hem de erkekler için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Bu veriler ışığında kadınlarda hipertansiyon farkındalığı ve antihipertansif tedavi başlanma oranları konusunda son yıllarda öncekine göre daha iyi bir yerde olduğumuz söylenebilir. Ancak KB hedeflerine ulaşma konusunda hala yetersiz kalmaktadır. Bulgular, kadınlarda, erkeklere göre yeterince güçlü tedavi uygulanmadığı, KB hedeflerine ulaşmada aynı ısrarın gösterilmediğini düşündürmektedir. Kadınların kendi doğalarından kaynaklanan özelliklerin hipertansiyon ve KV sağlık üzerine etkileri konusunda bilgi hala oldukça sınırlıdır. Bu etkiler ve bunları hesaba katan tedavilerin belirlenmesi ve uygulanması ile kadınlarda hipertansiyonun daha iyi tedavi edilmesi sağlanabilir.

Soru 6– Kadınlarda hiperlipidemiye yaklaşım nasıl olmalıdır? Birincil korunmada cinsiyet farkı var mı?

Dr. Meral Kayıkçıoğlu

Kadınlarda dislipidemi, erkeklerde olduğu gibi kardiyovasküler (KV) olayların bağımsız ve kuvvetli bir ön-gördürücüsüdür.^[66,67] Ancak, kadınların erkeklerle göre daha geç dönemde KV olaylarla karşılaşması, ileri yaş popülasyonun ve de doğurganlık çağı kadınların klinik araştırmalara genellikle dahil edilmemesi vb sonucunda kadınlarda lipit düşürücü tedavi (LDT)'nin başarısına dair veriler göreceli azdır.^[66,67] Ancak, randomize kontrollü çalışmaların (RKC) geniş analizleri her 2 cinsiyette de başta statinler olmak üzere LDT'nin eşit etkinlikte olduğunu göstermektedir (Tablo 2).^[68] Bu nedenle güncel kılavuzlar; kadın ve erkeklerde benzer tedavi önerilerinde bulunmaktadır. Tablo 3'de 2016 Avrupa Kardiyoloji Dislipidemi kılavuzunun kadınlara yönelik önerileri özetlenmiştir.^[69,70]

Kadınlar da erkekler gibi, bilinen veya kanıtlanmış KV hastalığı varsa veya kronik böbrek yetersizliği veya diyabetikse yüksek riskli olarak tanımlanmaktadır.^[67,69] Ancak, birincil korunma için risk değerlendirmesinde kadınlarda genel olarak riskin erkeklerle göre düşük olduğunu ön gören skorlama cetvelleri kullanılmaktadır. Örneğin, Framingham risk skorlamasında; diğer risk faktörleri aynı olan kadın hastalarda, KV risk erkeklerle göre düşük hesaplanmaktadır.^[2] Ancak, kadınların özellikle bazı durumlarda örneğin ailevi hiperkolesterolemi varlığı, aile öyküsünde erken KV hastalık öyküsü olması durumlarında bu risk cetvelleri yetmemektedir. Ayrıca, pre-eklempsi, gestasyonel diyabet veya gebeliğe bağlı hipertansiyon öyküsü olan kadınlar KV risk açısından yüksek riskli kabul edilmelidir. Kadınlarda diğer önemli bir konu, inflamasyonun ön planda oluşudur. Kadınlarda CRP, pubertadan itibaren yüksektir ve oto-immun hastalıklara yatkınlık söz konusudur. KV hastalık için riski yükselten sistemik otoimmün veya bağ dokusu hastalığı kadınlarda mutlaka sorgulanmalı ve varlığında (lupus, romatoid artrit vb) KV risk yüksek olarak kabul edilmelidir. Bu nedenle de diğer risk cetvellerinden farklı olarak CRP düzeyi ve aile öyküsünü göz önüne alan Reynolds risk skoru* kadınlarda daha iyi bir risk hesaplama öngörebilir.^[17,67] Ülkemizde kadınlarda KV mortalite ve morbiditenin Avrupa ülkelerine

göre sık olduğu bilinmektedir. Lipit profili açısından değerlendirildiğinde TEKHARF verileri, kadınlarımızda metabolik sendromun ön planda olduğu bir dislipideminin sık olduğunu desteklemektedir.^[71] TKD-epidemioloji grubunun yaptığı 46.996 kişiyi kapsayan meta-analizde LDL-Kolesterol düzeyinin >130 ve/veya >130 mg/dL olarak tanımlandığında hiperkolesterolemi prevalansı kadınlarda %30.2 (%95 GA 24.7–36.1) ve erkeklerde %27.8 (%95 GA 22.3–33.6) saptanmıştır.^[72] Aynı değerlendirmede düşük HDL-kolesterol (sınır değeri kadınlarda 50, erkeklerde 40 mg/dL) prevalansı da kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Dört çalışmadan toplam 32.550 kişiye ait analizde kadınlarda %50.7 (%95 GA 47.7–53.6) ve erkeklerde %41.1 (%95 GA 36.1–46.3) hesaplanmıştır. Trigliserit sınır >150 mg/dL kabul edildiğinde ise 50.541 kişiye ait 6 çalışmanın analizinde hipertansiyon prevalansı erkeklerde [%41.3 (%95 GA 34.9–47.8)] kadınlara [%32.0 (%95 GA 26.6–37.8)] göre daha yüksek saptanmıştır. Bu analizlerde elde edilen ortalama lipit değerleri Tablo 4'te TEKHARF 2014 kohortu ile karşılaştırmalı olarak özetlenmiştir.

TEKHARF ve son dönem analizlerin gösterdiği üzere ülkemizde kadınlarda dislipidemi sıklığı yüksektir ve yaşla artmaktadır. Bu hastalarda güncel kılavuzlarda belirtildiği gibi risk düzeyine göre bir yaklaşım sergilenmelidir. İkincil korunmada hedef LDL-kolesterol düzeyini 70 mg/dL altına indirmektir. Birincil korunmada ise güncel risk cetvellerinin değerlendirilmesinin ötesinde bağ dokusu hastalığı, ailede erken KV hastalık, ailevi hiperkolesterolemi ve gebelik ile ilişkili diyabet ve/veya hipertansiyon varlığı gibi faktörler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bu grup hastada da en etkin ajanlar statinlerdir. Gerek birincil gerekse ikincil korunmada statinlerle elde edilen yarar da kadın ve erkeklerde benzerdir. Statin dışı diğer LDT ajanlarının da (ezetimib, fenofibrat ve PCSK9 inhibitörleri) kadın ve erkekler de hem etki hem de yan etki profilleri farklı değildir.

Kadınlarda dislipidemiye yaklaşımda en önemli noktalardan biri de oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi başlama kararının verilmesinde lipit düzeyleri ve KV riskin göz önünde bulundurulması gerekliliğidir. Günümüzde kullanılan yeni kuşak düşük östrojen-progestin dozlu oral doğum kontrol ilaçları advers koroner olayları arttırıyor gibi görünmediği için LDL-Kolesterol değerleri kabul edilebilir düzeylerde olan kadınlarda başlangıçta bir lipit profili değerlendirmesi yapıldıktan sonra bu ilaçların kullanılmasında bir sakınca yoktur.^[69] Öte yandan, hiperkolesterolemi (LDL-K >160 mg/dL) ve birden fazla

*Reynolds skoru: $0.0799 \times \text{yaş} + 3.137 \times \log(\text{sistolik KB}) + 0.180 \times \log(\text{hsCRP}) + 1.382 \times \log(\text{total kolesterol}) - 1.172 \times \log(\text{HDL}) + 0.134 \times \text{HbA1c} + 0.818(\text{sigara}) - 40.438(\text{prematur aile öyküsü varsa})$.^[2,7]

Tablo 2. KV korunma çalışmalarının antilipit ajanları kadın ve erkeklerde etkilerinin karşılaştırması^[66]

Çalışma	Kadın oranı	Kullanılan ajan	Cinsiyete göre bulgular
İkincil korunma çalışmaları			
4S çalışması	%19	- Simvastatin 20–40 mg - Plasebo	KAH ve total kolesterol düzeyi 213–309 mg/dL olan hastalarda statin tedavisi, 5.4 yıllık izlemde erkeklerde tüm nedenlere bağlı ve KKH'na bağlı ölümleri azaltmış, kadınlarda ise değiştirmemiştir. Diğer koroner olaylar her iki cinsiyette benzer şekilde azalmıştır. Olay oranı genel olarak kadınlarda daha düşük seyretmiştir.
HPS çalışması	%25	- Simvastatin 40 mg - Plasebo	KAH, tıkaçıcı arteriyel hastalık veya diyabeti olan erişkinlerde 5 yıllık izlemde KV olay oranı kadınlarda erkeklere göre oldukça düşük seyretmiş, statin tedavisi olayları her iki cinsiyette de azaltmıştır.
CARE çalışması	%14	- Pravastatin 40 mg - Plasebo	Akut ME geçirmiş, LDL düzeyi 115–174 mg/dL olan erişkinlerde 5 yıllık izlemde statin ile koroner olaylar kadınlarda erkeklerden daha fazla oranda azalmıştır.
TNT	%19	- Atorvastatin 80 mg - Atorvastatin 10 mg	Kararlı KKH'da agresif lipit düşürücü tedavi kadın ve erkeklerde majör KV olayları aynı oranda azaltmıştır.
FOUREİR		- Evolocumab - Plasebo	
Birincil koruma çalışmaları			
JUPITER çalışması	%38	- Rosuvastatin 20 mg - Plasebo	LDL-K <130 mg/dL ve CRP >2 mg/L olan görünüşte sağlıklı erkek ve kadınlarda KV olayları benzer şekilde azaltmıştır.
ASCOT-LLA çalışması	%19	- Atorvastatin 10 mg - Plasebo	En az 3 risk faktörünün eşlik ettiği hipertansif hastalarda statin ile ölümcül KKH ve ME erkeklerde anlamlı derecede azalmış (GA 0.59; %95 CI 0.44–0.77), kadınlarda ise değişmemiştir (HR 1.10, %95 GA 0.57–2.12).
ALLHAT-LLT çalışması	%49	- Pravastatin 10–40 mg - Plasebo	En az 1 risk faktörünün eşlik ettiği, LDL-K 120–189 mg/dL olan evre 1–2 hipertansif hastalarda statin tedavisi ortalama 5 yıllık izlemde KKH'dan ölüm ve ölümcül olmayan ME'yi erkeklerde kısmen azaltmış (HR 0.84; %95 GA 0.71–1.00), kadınlarda etkilememiştir (GA 1.02; %95 CI 0.81–1.28).
FIELDS çalışması	%37	- Fenofibrat - Plasebo	Tip 2 diyabetikşerde 200 mg fenofibrat 5 yıllık izlemde koroner olayları kadınlarda azaltmış (%7.7'ye karşı %9.5, p=0.04), erkeklerde etkilememiştir (%16.6'ya %15.4, p=0.4). İki cinsiyet arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.

KAH: Koroner arter hastalığı; KKH: Koroner kalp hastalığı; KV: Kardiyovasküler; ME: Miyokart enfarktüsü; GA: Güven aralığı.

Tablo 3. ESC 2016 dislipidemi kılavuzuna göre kadınlarda dislipidemiye yaklaşım önerileri

Yüksek riskli kadınlarda kardiyovasküler olaylardan birincil korunma için statin tedavisi önerilmektedir. Kadınlarda ikincil korunma için erkeklerle benzer endikasyonlar ve tedavi hedefleri ile statinler önerilmektedir. Gebelik planlanmıyorsa, gebelik veya emzirme sırasında lipit düşürücü ilaçlar verilmemelidir. Ancak, safra asidi sekestranları (emilime uğramazlar) düşünülebilir.

Tablo 4. TEKHARF ve TKD-epidemioloji grubu meta analizine göre Türkiye’de erişkinlerde cinsiyete göre lipit ortalama düzeyleri

Lipit	Değerlendirilen çalışmalar	Kadın	Erkek
LDL-Kolesterol düzeyleri	3 çalışmanın metaanalizi (KHRF, GUNDOĞAN et al., CREDIT)	114.0 (110.6–117.3)	111.9 (108.0–115.8)
	TEKHARF	116 (44; 188)	111 (45; 176)
Trigliserit düzeyleri	5 çalışmanın metaanalizi (TURDEP II, METSAR, KHRF, GUNDOĞAN et al., CREDIT)	133.7 (125.9–141.5)	157.1 (146.4–167.8)
	TEKHARF	136	152
HDL-Kolesterol düzeyleri	5 çalışmanın metaanalizi (TURDEP II, METSAR, KHRF, GUNDOĞAN et al., CREDIT)	50.9 (50.0–51.8)	43.9 (42.3–45.4)
	TEKHARF	45.5 (22; 69)	38 (17; 60)

Tüm lipit düzeyleri ortalama (%95 Güven aralığı) şeklinde verilmiş olup mg/dL cinsinden ifade edilmiştir.

risk faktörü bulunan ve trombotik olaylar riski yüksek kadınlarda alternatif doğum kontrol önlemleri önerilmelidir. Lipit profili üzerine bazı olumlu etkilerine rağmen östrojen replasman tedavisinin KV olaylara ilişkin riski azalttığı gösterilmemiş olduğundan, kadınlarda sadece KV olaylardan korunmak için bu tedavi yaklaşımının kullanılması önerilmemektedir.^{169]}

Soru 7– Kadınlarda obezite bir risk faktörü müdür? Kadında obeziteye nasıl yaklaşalım?

Dr. Lale Tokgözoğlu

Obezite bütün dünyada giderek artan bir problem olup özellikle kadınlarda ciddi sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Kadınlarda obezite; hipertansiyon, metabolik sendrom, insulin direnci, dislipidemi, sistemik inflamasyon, kardiyovasküler (KV) hastalık, uyku apnesi, polikistik over, inme ve armış mortalite ile ilişkilidir. Ayrıca endometriyal, meme, kolon ve böbrek kanseri riskini artırır. 2017 yılında yayınlanan Avrupa KV İstatistikleri’ne göre kadınlarda obezite Avrupa genelinde %24.6, ülkemizde ise %35.8 ile Avrupa’da ilk sıradadır.^{173]} Obezite; hipertansiyon, dislipidemi, artmış insülin direnci, kronik inflamasyon ve sistemik protrombotik durumu arttırdığı için kişinin KV riski-

ni önemli ölçüde artırır. Özellikle abdominal obezite sadece beden kitle indeksini yükselten ve subkütan bölgede yağ birikimine yol açan obeziteden çok daha tehlikeli bir risk faktörüdür. Kadınlarda karın çevresinin her santim artışı lipit profiline olumsuz olarak yansır. Kılavuzlar arası farklar olmakla birlikte Avrupa dislipidemi kılavuzuna bakacak olursak kabaca karın çevresi kadında 80 cm üzerine çıkınca risk artmaya başlar. Metabolik durumu bozulmuş abdominal obeziteli hastalarda birçok nedenle ani ölümün normal popülasyondan daha sık görüldüğü Paris prospektif çalışması dahil birçok çalışmayla ortaya konmuştur. Burada akut koroner sendrom, atriyal fibrillasyona bağlı serebro vasküler olay (SVO), hipertansiyona bağlı SVO ve diğer komplikasyonlar gibi nedenler obez hastalarda ölüme neden olmaktadır.

Kalorik balansın pozitif olması, sedanter yaşam ve genetik eğilim birleşince adipozit hipertrofisi ve visceral obezite gelişmektedir. Yağ dokusu basit bir depo değil, aynı zamanda endokrin ve immün bir organdır. Yağ dokusundan salınan interlökin-6, leptin ve adiponektin gibi sitokinler ve hormonlar kişide anormal bir metabolik profil oluşturmaktadır. Yağ dokusunun genişleme kapasitesi aşıldıkça yağ dokusu organlarda da depolanmaya başlayarak abdominal obezite, kara-

ciğer, kas ve pankreas yağlanması, epi-, peri- ve miyokardiyal yağ depolanması meydana gelir. Visceral yağ depolanmasının oluşturduğu inflamatuvar kaskad metabolik bozukluklar oluşturarak KV riski artırmaktadır.^[74] Obezitenin en sık beraber olduğu komorbidite dislipidemidir.^[75] Bu nedenle artmış bel çevresinin yanısıra artmış trigliserit seviyeleri de metabolik sendromda yüksek riskli bireyleri saptamak için kullanılabilir basit göstergelerdir. Obezitenin ortaya çıkardığı dislipidemi tablosunda trigliseritlerde artış, HDL kolesterolde düşüş, küçük yoğun LDL kolesterolde artış ile giden aterojenik dislipidemi mevcuttur.

Obez olup da metabolik olarak sağlıklı olmak mümkün müdür? Yapılan çalışmalar %2-28 obez bireyin en azından bir süre için metabolik olarak sağlıklı olduğunu ve KV riskin daha düşük olduğunu göstermiştir.^[76,77] Bu bireylerin özelliklerine bakacak olursak visceral yağ dokularının az olduğu görülmektedir, yani elma değil armut şekli obezite vardır. İnsülin duyarlılığı, metabolik sendrom ve dislipidemi bu hastalarda yoktur. Bunun nedenleri araştırıldığında genetik yatkınlık, aile öyküsü, spor ve kondisyon durumu, obezitenin süresi ve inflamasyon derecesinin düşük olması gibi birçok neden bulunmakta birlikte tam nedeni bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar ve hekimler bu durumun geçici olduğunu ve yeterince kilo alındığında metabolik sağlığın kaybolacağını iddia etmektedirler.

Obez kadınlarda kilonun verilmesi en önemli hedef olup %5–10 kilo kaybı ile ciddi metabolik yarar sağlamak mümkündür. Yaşam tarzı değişimi, beslenme ve fizik aktivite konusunda hastalar mutlaka bilgilendirilmelidir. Bunu yanısıra hipertansiyon, aterojenik dislipidemi gibi gelişen bütün risk faktörlerinin ele alınarak tedavisi gerekmektedir. Kardiyak riski belirgin arttıran aterojenik dislipidemi mutlaka tedavi edilmelidir. Kılavuzların önerdiği şekilde öncelikle LDL kolesterol seviyesinin hedefe ulaştırılması gerekmektedir. Bilinen KV hastalık olan veya diyabetle birlikte organ hasarı olan çok riskli hastalarda LDL kolesterol 70 mg/dL altına indirilmeli veya başlangıç değerinin %50 altına indirilmelidir. Yüksek riskli hastalarda (organ hasarı olmayan diyabet, SCORE riski %5–10 arası olanlar gibi) ise LDL 100 mg/dL altına indirilmelidir. LDL hedefine ulaşıldıktan sonra non-HDL kolesterol ikincil hedefdir. Non-HDL kolesterol ve apoB100 trigliseritten zengin lipoproteinlerin göstergesidir ve bunların düzenlenmesi tedavinin ikincil hedeflerindedir.^[69] Non-HDL hedefleri LDL hedeflerinden 30 mg/dL fazladır. Hedefe yaşam tarzı modifikasyonu ile ulaşılamaz ise statin ve kombinasyon tedavisi düşünülebilir.

Soru 8– Kadınlarda sigara ve kalp damar hastalığı ilişkisi erkeklerle aynı mı? Ülkemizde kadın sigara kullanımının kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi var mı?

Dr. Meryem Aktoz

Sigara kullanımı, kardiyovasküler (KV) hastalık insidansı ve mortalite için iyi bilinen bir risk faktörüdür.^[78] Tüm vasküler hastalıklara bağlı ölüm riskini 2–3 kat artırır. Sigara, koroner arter hastalığı (KAH), inme ve periferik arter hastalığının önemli nedenlerinden biridir.^[78,79] Trombosit aktivasyonu, endotel inflamasyonu ve vasküler disfonksiyona neden olarak aterosklerozu, plak rüptürünü, akut koroner sendromu ve ölümü hızlandırır.^[80] Gelişmiş ülkelerde kadın ölümlerinin en sık sebebi KV hastalıklarıdır. KAH, iskemik inme, subaraknoid kanama riski sigara içenlerde belirgin olarak yüksektir.^[81] İçilen sigara miktarı ve süresi arttıkça KAH riski de artmaktadır.

Kadınlarda kullanımı erkeklerden daha az olmakla birlikte, son zamanlarda sigara içen genç kadın sayısı artmaktadır. Dünya çapında 1.1 milyon sigara içicisi vardır ve bunların beşte biri kadındır. Bir buçuk milyonu kadınlarda olmak üzere, her yıl sigaraya bağlı 5 milyondan fazla ölüm gözlenmektedir. 2030'a doğru bir projeksiyon yapıldığında ise 8 milyon kadın sigara içicisi ve sigaraya bağlı olarak 2.5 milyon kadın ölümü olacağı öngörülmektedir.^[82] Dünya Sağlık Örgütü 2010 yılında Türkiye'de erkeklerin %46'sının, kadınların %15'nin sigara içtiğini vurgulamaktadır. 2025 yılına yapılan projeksiyonda ise bu oranlar erkeklerde %31, kadınlarda ise %9 olarak belirlenmiştir. 2010 yılında Türkiye popülasyonunun %30'u sigara içerken, sigara ile mücadele devam ederse bu oran 2025'de %19'a düşeceği öngörülmektedir.^[83] Ülkemizde kadınlarda erkeklere göre sigara kullanım sıklığı genel olarak daha düşük olmakla birlikte bu oran son yıllarda özellikle kentlerde artmaktadır. TEKHARF çalışmasının verilerine göre 1990 yılında kadınların %15.3'ü sigara içerken, 2004 yılında bu oran %17.6 olmuştur. Ayrıca kentlerde yaşayanlar kadınlarımızda sigara içme oranı %26.3, kırsal bölgede yaşayanlarda ise %9.3 ile daha düşüktür. Kadın sigara içicilerin en çok Marmara ve Akdeniz bölgesinde olduğu gözlenmiştir.^[84] Türkiye İstatistik Kurumu ve Sağlık Bakanlığı, Küresel Yeterli Tütün Araştırması sonuçlarına göre, 2008 ve 2012 yılları karşılaştırıldığında ise Türkiye'de sigara kullanım oranı %31.2'den %27.1'e gerilediği görülmüştür. Bu oran erkeklerde %47.9'dan %41.5'e, kadınlarda ise %15.2'den %13.1'e düşmüştür. 2008–

2012 döneminde en önemli düşüş pasif içicilik konusunda görülmüştür.^[85] Ancak, Türkiye’de pasif içicilik kadınlarda %9.6 oranında görülmektedir. Kadınlar için önemli bir sorun olan pasif içicilik, KAH ile ilişkilidir ve KV hastalık morbidite ve mortalitesini %25–30 arttırmaktadır.^[86]

Erkekler daha fazla ve daha uzun süre sigara içmesine rağmen, sigara içen kadınların riski daha fazladır. Prescott ve ark.^[81] sigara içen kadınlar erkeklerle kıyaslandığında %50 daha fazla koroner riske sahip olduğunu ileri sürmüşler ve bunu kadınların sigaranın etkisine daha çok duyarlı olmalarına bağlamışlardır. KAH risk faktörü olarak sigaranın her iki cinsiyette de benzer etkisinin olup olmadığını araştıran bir metaanalizde; sigaranın yalnızca ağır içiciler için, kadınlarda erkeklerden daha zararlı etkileri olduğunu göstermiştir.^[87] Kadınlarda sigaraya bağlı KAH riskinin yüksek olmasının nedeni, belki de erkeklerin, KAH gelişmeden sigaraya bağlı gelişen diğer hastalıklardan ölmesi olabilir. Toplam 53 çalışmayı içeren metaanalizde; diğer KV risk faktörlerinden bağımsız olarak, sigara içen kadınların sigara içen erkeklere göre KAH rölatif riskinin %25 daha fazla olduğu gösterilmiştir.^[88]

Kadınlarda sigaranın KV etkilerini potansiyelizeden bir durum da doğum kontrol haplarının kullanımının sigara ile etkileşimidir. Bu birliktelik özellikle genç kadınlarda KV hastalık olasılığını arttırmaktadır. Sigara, 50 yaş altındaki kadınlarda iskemik kalp hastalığının önlenemeyen önemli nedenidir.

Ülkemizde kadın sigara kullanımının KV hastalıklarla ilişkisinin değerlendirildiği en önemli çalışma TEKHARF çalışmasıdır.^[84] TEKHARF çalışmasının 2017 baskısında sigaranın Türk kadınında farklı kardiyometabolik etkileri yayınlanmıştır. Maalesef ki toplumumuzda kadınların sigara içmelerinin en büyük nedeni iştahı kapatması ve kilo alınımının azaltmak amaçlıdır. Neden böyle olunca da çalışma sonuçları sanki sigara ile metabolik etkilerde olumlu bir azalma sağlanıyor yorumuna ulaştıracak istatistiksel sonuçlar ortaya koymaktadır. Bu bulguların yorumlanmasında sigara içen kadınlarımızda obesitenin daha az olduğu unutulmamalı ve bu sonuçların tüm dünya istatistikleri ile tamamen zıt olduğu göz önünde bulundurulup yanlış çıkarımlar yapılmamalıdır.

Sonuç olarak, sigara içmenin her iki cinsiyet için KV etkileri farklıdır. Özellikle kadın içicilerde KAH gelişme riski daha yüksektir. Sigara içiminin kanser ve akciğer hastalıkları üzerine olan zararlı etkileri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Soru 9– Kadınlarda endotel işlevleri farklı mıdır? Önemi nedir? Bu konuda yaklaşım nasıl olmalıdır?

Dr. Evin Bozçalı Polat

İnsan vücudunun en büyük endokrin organı, damar tonusu, geçirgenliği, pıhtılaşma ve trombosit reaktivitesinde önemli rolü olan endoteldir. Endotel fonksiyonunda erkekler ve kadınlar arasında önemli farklar bildirilmiştir. Bu farklar erkek ve kadınlarda kalp damar hastalıklarının farklı şekilde klinikte prezantasyonundan da sorumludur.^[89,90] Kadınlarda göğüs ağrısı ile tıkaçıcı olmayan koroner arter hastalığı birlikteliği erkeklere göre daha yaygın görülmektedir. Burada altta yatan nedenin kadınlarda daha sık görülen endotel disfonksiyonu olduğu düşünülmektedir.^[91] Endotel östrojen, androjen ve progesteron reseptörlerinden zengin olduğundan cinsiyet hormonlarının endotel fonksiyonları üzerine direkt etkileri mevcuttur. Erkeklerde ise kadınlara göre yaşla ilişkili endotel disfonksiyonu daha erken başlar. Kadınlarda menopoza ile birlikte endotel fonksiyonunda belirgin azalma olur.^[89,91] Ayrıca erkeklere göre kadınlarda koroner arter boyutlarının daha küçük ve koroner kan akımının daha yüksek olması endotel hücreleri üzerinde makaslama kuvveti (shear stress) oluşturarak endotel fonksiyonlarının bozulmasına katkıda bulunmaktadır.^[92] Endotel işlev bozukluğu kadınlarda artmış kardiyovasküler ölüm, inme ve kalp yetersizliği sıklığı ile ilişkili bulunmuştur.^[93,94] Endotel işlev bozukluğu olan kadınlarda yıllık majör advers kardiyovasküler olay sıklığı %2.5 olarak bildirilmiştir.^[94]

WISE (Women’s Ischemia Syndrome Evaluation) çalışmasının sonuçlarıyla kadınlarda endotel fonksiyon bozukluğunun önemine dikkat çekilmiştir.^[91] İnvaziv koroner vazoreaktivite testi endotel işlev bozukluğunun tanısını kesinleştirmekte ve yüksek riskli kadınlarda prognozu belirlemede güvenli bir yöntem olarak önerilmektedir.^[94] Postmenopozal kadınlarda brakial arterden noninvaziv olarak akım aracılı vazodilatasyon testi ile erken dönemde saptanan endotel disfonksiyonunun kardiyovasküler olaylarda artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[95] Endotel disfonksiyonunun pozitron emisyon tomografisi ve kardiyak manyetik rezonans gibi klinikte giderek yaygınlaşmakta olan noninvaziv yeni tanı yöntemleri ile saptanabilmektedir.^[92,96]

Endotel disfonksiyonu olan hastaların tümünde öncelikle kardiyovasküler risk faktörlerinin sıkı bir şekilde kontrol altına alınması gerekmektedir. Bunu sağlamak için gerekli yaşam tarzı değişiklikleri ve

risk modifikasyonları optimal düzeyde uygulanmalıdır. Özellikle düzenli egzersizin endotel disfonksiyonu üzerine kanıtlanmış olumlu etkisi vardır. Bunlara rağmen endotel disfonksiyonuna bağlı semptomlar devam ediyorsa nitrat, beta bloker ve kalsiyum kanal blokerleri gibi anti-iskemik ajanlar tedavide ilk seçenektir. Ayrıca anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve statinler endotel disfonksiyonunu düzeltmede etkili oldukları gösterilmiştir. Ksantinler ve trisiklik antidepresanlar ise ağrı algısında değişikliğe neden olarak endotel disfonksiyonuna bağlı göğüs ağrısının giderilmesinde kullanılabilir diğer ilaç alternatifleridir.^[96]

Soru 10– Kadınlarda birincil korumada aspirinin yeri nedir?

Dr. Hülya Gamze Çelik

Aspirin, hem kadınlar hem erkeklerde akut koroner sendrom ve ikincil korumada kendini kanıtlamış bir molekül olup, birincil korumadaki yerini değerlendirmek için bir çok randomize çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar, genel olarak incelendiğinde miyokart enfarktüsü (ME)'yi önlemek amacıyla tüm hastalarda profilaktik olarak aspirin kullanılması gerektiği düşünülebilir. Ancak, çoğu çalışmada, hasta gruplarının yalnızca %20'sinin kadınlardan oluştuğu göz önüne alınırsa, kadınlarda kardiyovasküler (KV) hastalıklardan korunma için aspirin kullanmanın görüldüğü kadar basit olmadığı söylenebilir.

Kadınlarda, KV ölümler ilk sırada bulunduğundan, aspirinin birincil korumadaki etkisini değerlendirmek için birçok çalışma yapılması gereği ortadadır. Bu konuda yapılmış, en geniş kadın hasta sayısına sahip çalışma, 1992–95 yılları arasında sağlık çalışanları arasından seçilen 45 yaş üstünde, aspirin kullanımının kontrendike olmadığı ve bilinen KV bir hastalığı olmayan, 39876 kadın hasta üzerinde yapılmış olan, 'Women's Health Study (WHS)' çalışmasıdır.^[91] Kadınlarda profilaksi için kullanılabilir en düşük dozda aspirin tedavisinin saptanması için planlanana bu çalışmada, gün aşırı kullanılan 100 mg aspirin ile plasebo karşılaştırılmıştır. 10 yıllık izlemde ME, inme ve KV olaylar değerlendirilmiştir. Çalışmanın genel sonucu olarak, aspirin grubunda KV olaylarda anlamlı olmayan %9'luk bir rölatif risk azalması bulunmuştur. Ancak, alt gruplara bakıldığında, aspirin kullananlarda, hemorajik inmede anlamlı olmayan bir artışın yanında, özellikle iskemik inmede %24'lük ve genel olarak inmede %17'lik bir azalma saptanmıştır. İnme üzerine olan etkisi için alt gruplar incelendiğinden,

bu etkinin 65 yaş üzeri kadınlarda belirgin olduğu ve bu yaş grubunda KV olay riskinin %26, iskemik inmelerin %30 oranında azalmış bulunduğunu belirtmek gerekir. Ayrıca bu grup, ME'nin azaldığı tek alt grup olarak da dikkat çekmektedir. 'Women's Health Study' de aspirinin birincil korumadaki etkinliğini detaylandırmak için, WHS'e ek olarak 5 adet büyük korunma çalışmasının verilerini değerlendiren bir meta-analizde, aspirin ME riskini anlamlı şekilde azaltırken, inmede anlamlı bir azalmaya neden olmamıştır. Ancak cinsiyete göre analiz edilip, kadınlar hedef kitle olarak kabul edildiğinde, ME üzerine anlamlı bir önleyici etki olduğu gösterilememiştir.^[97]

Bu sonuçlardan yola çıkarak, aspirinin kadın ve erkeklerde farklı alanlarda faydalı olmasının çeşitli sebeplerini ortaya koymak gerekir. Bunlardan birincisi; aspirinin kadınlarda daha düşük bir farmakolojik etki göstermesi,^[98,99] ikincisi; kadınlarda KV olaylarda inmelerin, erkeklerde ME'nin daha sık görülmesi, üçüncüsü ise aspirin direncinin kadınlarda sık rastlanan bir durum olmasıdır.^[100]

WHS'de kullanılan, gün aşırı 100 mg aspirin dozu, günümüzde önerilen dozların altında kaldığından faydanın sınırlı kalmış olabileceği akla gelebilir, fakat aynı doz inme üzerine koruyucu olarak bulunmuştur ve bu doz, laboratuvar ortamında tromboksan ve prostaglandin seviyelerini, cinsiyetler arasında farklılık olmaksızın, sırasıyla %93 ve %85 oranında (günlük 81 mg aspirinle benzer farmakodinamik etki göstererek) azaltmıştır.^[101] %47'lik kadın hasta popülasyonunu içeren, büyük çalışmalardan biri olan 'Hypertension Optimal Treatment' (HOT)^[102] çalışmasında, günlük 75 mg aspirin kullanımının, genel hasta popülasyonunda ME'yi azalttığı, erkek hasta grubunda ME'yi %42 oranında azaltırken, faydanın kadınlarda anlamsız düzeyde bulunduğunu da dikkate almak gerekir.

Elimizdeki en güncel öneri kaynağı olarak, 2011 yılında güncellenen 'Kadınlarda kanıta dayalı olarak KV hastalıkları önleme kılavuzu'nda, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık öyküsü, periferik arter hastalığı, abdominal aort anevrizması, son dönem kronik böbrek yetersizliği, diabetes mellitus tanılarında herhangi biri olan veya 10 yıllık Framingham risk skoru %20'nin üzerinde olan, yüksek riskli kadın hastalarda, yaşa bakılmaksızın, günlük 75–325 mg aspirin kullanımı önerilmektedir. Orta-düşük riskli, sağlıklı kadınlarda ise, kişi 65 yaşın üzerinde ise, kan basıncı kontrol altındaysa, ME/iskemik inme riski, gastrointestinal kanama veya hemorajik inme riskinden fazla ise, yan etkiler de göz önüne alınarak,

günlük 81–100 mg aspirin kullanımı uzman görüşü olarak önerilmektedir. Kılavuzun şiddetle kaçınmamızı istediği durum ise, 65 yaşın altındaki kadınlarda aspirinin profilaktik olarak kullanımınıdır.^[18]

Aspirin, tarihte bilinen en eski ilaçlardan biri olmakla birlikte, çözülmesi gereken bir çok etkisinin olması, onu önümüzdeki yılların popüler araştırma konularından biri olarak tutmaya devam edecektir. Kadınlardaki etkisi de, aspirinle bu açıdan benzerlik göstermekte olup, irdelenmeye devam edilmesi gerekmektedir. Şimdiye dek yol göstermiş olan bu çok değerli, yüksek hasta sayılarıyla yapılan çalışmalara, yine yüksek hasta sayıları içeren, uzun izlem süresi olan, randomize, güncel çalışmaların eklenmesi, akıllarda beliren soru işaretlerini azaltmaya yardımcı olacaktır.

Soru 11– Menopoz ve koroner kalp hastalığı ilişkisi nedir?

Dr. Ayşe Saatçi Yaşar

Kardiyovasküler (KV) hastalıklar hem kadınlarda hem de erkeklerde morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir.^[103] Menopoz öncesi kadınlar östrojen hormonun, özellikle de 1- β estradiolün etkisi ile KV hastalıklardan büyük oranda korunmuş olsa da, menopoz sonrası KV hastalık prevalansı hızla artar. Aterosklerotik koroner kalp hastalığı (KKH) kadınlarda erkekler göre 10 yıl daha geç ortaya çıkar. Risk değerlendirilmesinde, 60 yaşında bir kadının riski 50 yaşında bir erkeğin riski ile benzerdir.

Menopoz, overlerin işlev kaybına bağlı olarak 12 ay süresince menstrüel kanamaların olmaması olarak tanımlanmaktadır. Doğal menopozun ortalama yaşı 51'dir. Prematür veya erken menopoz, 40 yaş öncesinde görülen menopoz olup sıklığı %1'dir. Doğal veya kemoterapi, radyasyon veya bilateral ooferektomi sonrasında oluşabilir. Menopoz yaşının erken olması daha yüksek KKH ve inme riski ile ilişkilidir.^[104] Erken menopozlu kadınlarda KV riskin yüksek olması, overlerin işlev kaybı neticesinde endojen östrojen eksikliğinin KV risk profili üzerine olumsuz etkilerine atfedilir. Farklı bir görüş ise, KV riski olumsuz etkileyenin menopoz olmadığını; KV risk faktörlerinin muhtemelen endokrin sistem üzerine doğrudan etkileri yoluyla veya overlerde iskemik hasarı indükleyerek menopoz yaşını belirlediğini savunur.^[105]

Menopozal geçişin klasik vazomotor semptomları olan sıcak basması ve gece terlemeleri ile artmış KKH riski arasında ilişki gösterilmiştir. Subklinik ateroskleroz bulguları ciddi vazomotor semptomları olan kadınlarda daha sıktır.^[106] Ayrıca, menopozal vazomotor

semptomlar KV olay riskini artırabilen artmış sempatik ve azalmış parasempatik fonksiyon ile ilişkilidir.

Son yıllarda bazı kadınlarda KKH semptomlarına yol açan altta yatan sürecin mikrovasküler disfonksiyon olduğu kabul edilmiştir. Postmenopozal kadınlarda östrojen gerilemesinin vazodilatasyonun bozulmasına ve/veya artmış vazokonstriksiyona yol açtığı savunulur. Bu hipotez, ağırlıklı olarak postmenopozal kadınlarda görülen kardiyak sendrom x tanısından çıkmıştır. Göğüs ağrısı ile birlikte mikrovasküler disfonksiyona bağlı geçici miyokart iskemisinin olduğu kardiyak sendrom x hastalarında, sol kalp kateterizasyonu yapıldığı zaman koroner arterlerde önemli darlık görülmez.

Takotsubo (stres) kardiyomiyopati ağırlıklı olarak postmenopozal kadınları (%80'den fazla) etkileyen diğer yeni bir hastalıktır. Apikal balonlaşma sendromu veya kırık kalp sendromu olarak da bilinen takotsubo kardiyomiyopati sıklıkla ciddi emosyonel stres veya fiziksel travma durumlarında oluşur. Göğüs ağrısı, EKG değişikliği, hafif yüksek kardiyak biyobelirteçler ve karakteristik balonlaşmış apeks görünümü ile tanı konur. Sıklıkla normal koronerleri mevcuttur. Stres kardiyomiyopati etiyojisi ve kadın tercihinin sebebi net değildir. Stres ile katekolamin deyarjı olduğu düşünülmektedir.

Risk faktörleri üzerine menopozun etkisi

Hipertansiyon: Menopoz öncesi kadınlarda östrojen vazodilatasyonu sağlayarak kan basıncı kontrolüne katkıda bulunur. Menopoz sonrasında yaşlanma ve endojen östrojen üretiminin kaybı kan basıncında artışa yol açar. Postmenopozal kadınlarda hipertansiyon prevalansı premenopozal kadınlara göre en az 2 kat fazladır. Postmenopozal kadınların yaklaşık %75'i hipertansiftir.^[107]

Hiperlipidemi: Kadınlarda lipid fraksiyonları menopozdan etkilenir. Premenopozal kadınlarda aynı yaştaki erkekler göre LDL-Kolesterol daha düşük, HDL-Kolesterol daha yüksektir. Menopoz sonrası dönemde LDL-Kolesterol artar, HDL-Kolesterol azalır ve bu durum KKH riskini artırır. Özellikle yaşlı kadınlarda trigliserid yüksekliği KKH için daha güçlü bağımsız prediktördür.

Diyabet: Erkekler göre 60 yaş sonrasında, daha çok kadın diyabetten etkilenir. Diyabetik olan kadında, olmayan kadına göre risk 2–4 kat artar. Diyabet, kadınlarda erkekler göre miyokart enfarktüsü mortalitesini daha fazla artırır. Tip 2 diyabet, metabolik sendromun diğer komponentleri ile de ilişkilidir ve hepsi KKH riskini artırır.

Fiziksel hareketsizlik: Yaşla birlikte kadınlar, erkeklere göre fiziksel olarak daha hareketsiz olurlar. Bu durum kilo alımına katkıda bulunarak diyabet ve hipertansiyona yatkınlık oluşturur. Menopoz ile birlikte östrojen üretiminin bitmesi sonucunda abdominal yağ birikimi artar ve KKH riski daha da artar.

Hormon replasman tedavisi

Premenopozal kadınlarda östrojenin KKH'dan koruma gücü yüzünden postmenopozal kadınlarda KV hastalıkları önlemede hormon replasman tedavisi (HRT) her dönem tartışılan bir konu olmuştur. 1980'lerin sonlarında postmenopozal kadınlarda yapılan birçok gözlemsel çalışma ve metaanalizde, HRT'nin KKH'dan, osteoporozdan ve demanstan korumada yararlı etkileri gösterildiği için HRT kullanımını kılavuzlarda koruma stratejisi olarak tavsiye edilmiştir.^[102] Ancak, 1990'ların sonları ve 2000'lerin başlarında, yapılan randomize çalışmalarda postmenopozal kadınlarda KV olayları önlemede HRT'nin faydası gösterilememiştir.

Bu çalışmaların ilki HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) çalışmasıdır.^[109] Bu ikinci koruma çalışmasına KKH olup ortalama yaşı 67 olan 2763 postmenopozal kadın dahil edilmiş ve 4 yıllık izlemde ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü veya kardiyak ölüm açısından HRT alan ve almayanlar arasında fark izlenmemiştir. Sonuçlar randomizasyondan itibaren yıllara göre incelendiğinde ise, ilginç olarak, HRT rejiminin KV olay riskini tedavinin ilk yılında artırdığı, devam eden yıllarda ise riski azalttığı izlenmiştir.

HRT'nin KV birincil korumadaki yerini anlamak için Women's Health Initiative (WHI) 50–79 yaşları arasında 16.608 sağlıklı postmenopozal kadını HRT veya plasebo gruplarına randomize etmiştir.^[110] Çalışmaya katılanların sadece %20'sinin 50–60 yaşlarında olup büyük kısmının 60 yaş üzerinde olması sonuçların değerlendirilmesinde önemlidir. Çalışma, 5.2 yıl izlemde HRT alan grupta meme kanseri riskindeki artış nedeniyle durdurulmuştur. Bu grupta KKH riskinde de %29'luk artış saptanmıştır. Bu 2 çalışmanın sonuçları ile HRT'nin KV hastalıklardan korumada kullanım önerisi son bulmuş^[111] ve ciddi menopozal semptomları olan kadınlarda bile HRT kullanımı önemli oranda azalmıştır.

WHI çalışmasının yaşlara göre alt analizleri ve 13 yıllık izlemi^[112] HRT'nin KV yararlarının menopoz yakın dönemde tedaviye erken başlayanlara sınırlı olabileceğini düşündürmüştür. Menopozun erken döneminde başlanırsa, arterlerin rölatif olarak sağlıklı olduğu dönemde (lipidler üzerine olumlu etkisi,

endotel hücre bütünlüğünü koruması ve nitrik oksit üretimini artırması yolu ile) koruyucu etkisi olabileceği, menopozun geç döneminde başlanırsa, arterlerin aterosklerotik bulgular göstermeye başladıktan sonra (matriksmetalloproteinaz ekspresyonunu artırarak fibröz şapkanın instabilitesine yol açarak) zararlı etkileri olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu, östrojen tedavisinin kardiyoprotektif etkisinin postmenopozal kadınlarda zaman bağımlı bir şekilde görüldüğü anlamına geldiği düşüncesini doğurmuş ve HRT'de "zamanlama hipotezi" ortaya çıkmıştır.^[113] Bu hipotezden yola çıkarak 3 büyük randomize çalışma (DOPS, KE-EPS ve ELITE) yapılmıştır.

DOPS (Danish Osteoporosis Prevention Study)'da^[29] 45–58 yaşları arasında sağlıklı kadınlarda menopozdan sonra erken dönemde HRT alanlarda almayanlara göre, 10 yıl tedavi ve 16 yıllık izlem sonunda mortalitede, miyokardiyal enfarktüse bağlı hastane yatışlarında ve kalp yetersizliği riskinde azalma izlenmiştir. KEEPS'te (Kronos Early Estrogen Prevention Study)^[114] KV hastalık açısından düşük riskli sağlıklı kadınlarda menopoz sonrası erken dönemde başlanan HRT'nin ateroskleroz progresyonu üzerine etkisi incelenmiş ve 4 yıl izlemde karotis intima medya kalınlığı açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir. ELITE (EarlyversusLateIntervention Trial) çalışması^[115] ise zamanlama hipotezini test etmek için tasarlanmıştır. Östrojenin erken (<6 yıl) ve geç (>10 yıl) menopoz gruplarında karotis intima medya kalınlığı progresyonu üzerine etkisi araştırılmış ve erken menopoz grubunda olumlu etkisi gösterilmiştir.

Tüm bu çalışmalar sonucunda HRT'ye bakış açısı tekrar değişmeye başlamış ve bazı kılavuzlar güncellenmiştir. NICE kılavuzunda,^[116] menopozdaki kadınlara HRT hakkında bilgi verilmesi önerilmiş, HRT'nin 60 yaş altında başladığı zaman KV hastalıkları artırmadığı, KV risk faktörleri optimal olarak tedavi edildiği sürece kontraendikasyon olmadığı vurgulanmıştır. Sonuç olarak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olmakla birlikte, 50–59 yaşları arasında ve menopoz başlangıcından itibaren 10 yıl içinde olan ve KV hastalığı olmayan kadınlarda, yaşam kalitesini artırmak için HRT tedavisi düşünülebilir.

Soru 12– Kadınlarda kalp damar hastalığı semptom ve bulguları nelerdir? Erkeklerle farklılık var mıdır?

Dr. Dilek Çiçek Yılmaz

Kardiyovasküler hastalıklar sadece erkeklerde değil, kadınlarda da ölüm nedenlerinin başında gelmek-

tedir. Göğüs ağrısı/ göğüste sıkıntı hissi koroner arter hastalığı (KAH)'ın ana yakınmaları olarak kabul edilir ve yokluğu atipik prezentasyon olarak yorumlanır. Akut koroner sendrom (AKS) semptomlarının tanımlanamaması veya atipik semptomlar, tipik semptomlarla hastaneye başvuran hastalara göre hastane başvurularında ciddi gecikmeler olmasına, gerekli kanıta dayalı tedavilerin daha az verilmesine ve daha yüksek mortaliteye neden olur.^[117] Çalışmalarda, KAH'a bağlı göğüs ağrısının kadınlarda ve erkeklerde farklılıklar gösterdiği görülmüştür. 1970 ve 2005 yılları arasında kapsayan bir derlemede, AKS ile başvuran hastalarda, göğüs ağrısı veya sıkıntı hissi eksikliğinin kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu görülmüştür (büyük kohort çalışmalarında, %37'ye karşın %27; tek merkez çalışmaları veya raporlarda %30'a karşın %17).^[118] KAH'a bağlı göğüs ağrısını kadınlar daha çok delici ve yanıcı tarzda tarif ederler. Ayrıca ek olarak çene, boyun, kollar, sırt ve epigastrik bölgede rahatsızlık hissi eşlik edebilir. Kadınlarda ağrı ve semptomlar sıklık ve yayılım açısından çok fazla değiştiğinden, ağrının kalbe özgü olarak değerlendirilmesi zordur.^[118] Genel olarak kadınlarda sırt ağrısı, boyun ağrısı, çene ağrısı, kol ağrısı, nefes darlığı, paroksizmal nokturnal dispne, bulantı-kusma, hazımsızlık, iştah kaybı, öksürük, baş dönmesi, bayılma ve çarpıntı şikayetlerinin daha fazla olduğu görülmüştür. Erkeklerde ise göğüs ağrısı ve terleme kadınlardan daha siktir. Ayrıca kadınlarda göğüs ağrısından ziyade göğsünde baskı, sıkışma ve gerginlik gibi sıkıntı hissi daha belirgindir.^[119,120]

Bazı çalışmalarda, AKS ile başvuran kadınların, sayısal olarak daha fazla semptom tanımladıkları görülmüştür. Kadınların dörtten fazla semptom tarif etmesinin erkeklerden 2 kat fazla, üçten fazla semptom tanımlaması ise erkeklerden 3 kat daha fazla saptanmıştır.^[121,122] Kadınların daha fazla semptomu olması, semptomların yorumlanmasını zorlaştırıp, kadınların daha atipik semptomları olduğu algısını da yaratabilir. KAH olan kadınlarda mental strese bağlı miyokardiyal iskemi ve göğüs ağrısı da daha fazladır. Bu sonuç, kadınlarda psikososyal faktörlerin anjina tetiklenmesinde önemli olduğunu göstermektedir. Tıkayıcı olmayan KAH olan kadınların erkeklere göre daha fazla göğüs ağrısı hissettikleri görülmüştür, fakat nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Bu kadınlarda ağrıya neden olan fiziksel nedenlerin eliminasyonu her zaman mümkün değildir.

Genelde birçok çalışmada 50–75 yaş arası kadınlar ve erkeklerin değerlendirmesine rağmen, 55 yaş ve altı genç kadın ve erkekler, tüm AKS'lerin beşte birini oluşturmaktadır. Kadınlarda obezite ve tip 2 diya-

bet insidansı arttıkça, genç KAH riski de artmaktadır. Khan ve ark.,^[123] 55 yaş ve altı AKS ile gelen hastalarda başvuru şikayetlerini incelemişler ve cinsiyete bağlı farklılık olup olmadığını değerlendirmişlerdir. AKS ile hospitalize edilen %30'u kadın 1015 hastanın değerlendirildiği GENESIS PRAXY çalışmasında (2009–2012), kadınlarda ST yükselmesiz miyokart enfarktüsünün (%37.5'e karşın %30.7; p=0.03) ve göğüs ağrısız başvurunun (%19'a karşın %13.7; p=0.03) daha sık olduğu gözlenmiştir. Göğüs ağrısı eksikliğinin yaş ilerledikçe arttığı görülmüştür.^[124] Özellikle 368'i kadın olan toplam 1145 hastanın prospektif değerlendirmesinde, prodromal semptom prevalansının kadınlarda daha fazla olduğu görülmüştür (%85'e karşın %72, p<0.0001). Prodromal semptomlar beklenmeyen yorgunluk, uyku bozuklukları, kaygı bozukluğu, kollarda zayıflık ve huzursuzluk olarak saptanmıştır. Kadınların daha fazla medikal yardım talep ettiği (%49'a karşın %42, p=0.04) ve daha fazla ambulans çağırıldıkları fark edilmiştir (%52'ye karşın %39). Ayrıca bu hastalarda 12 aylık takipte, tekrarlayan AKS daha fazla görülmüş^[125] ve kadınlardaki artmış kaygı bozukluğunun buna neden olabileceği düşünülmüştür. Kadınlarda perkütan koroner işlemler ve kardiyak cerrahi sonrası daha sık kardiyak ağrı görüldüğü ve kardiyak cerrahi sonrası orta ve ciddi yoğunluktaki ağrının iki yıla kadar sürebildiği gösterilmiştir.^[126]

McSweeney ve ark.,^[127] kardiyoloji kliniğine başvuran 1097 kadın hastaya otuz prodromal semptom sorgulamışlardır. 2 yıl sonunda 77 hastada koroner olay (koroner stent, koroner arter bypass cerrahisi, miyokart enfarktüsü ve ani ölüm) gelişmiştir. 5 prodromal semptomun koroner olay riski ile ilişkili olduğu görülmüştür: çene/dişlerde sıkıntı hissi, rutin dışı halsizlik, kollarda huzursuzluk, nefes darlığı ve genel olarak göğüste sıkıntı hissi. Bir veya daha fazla bu semptomlara sahip olan kadınlarda kardiyak olay riski, olmayanlara göre 4 kat fazla bulunmuştur.

AKS ile gelen hastalarda cinsiyete bağlı semptom farklılıklarının sebepleri 3 ana başlık altında tartışılmaktadır.^[118]

1. Cinsiyete bağlı biyolojik, anatomik ve fizyolojik farklılıklar olması. Örneğin seks hormonları, otonom sinir sistemi, kardiyak debi, mikrovasküler hastalık, kollateral dolaşım, koroner lümen çapı gibi.

2. Sosyodemografik ve eşlik eden faktörler: yaş, ırk, sosyoekonomik durum, gelir, KAH risk faktörleri ve özellikle diyabet. Semptom prezentasyonunda farklılığın bir nedeni kadınların erkeklere göre daha ileri bir yaşta miyokart enfarktüsü geçirmesi olabilir.

[128] Ayrıca diyabet kadınlarda çok sık gözlenen bir risk faktörüdür ve diyabeti olan hastalarda, olmayanlara göre semptomlar daha atipik gözlenmektedir.[129]

3. Hastalar tarafından ve hatta sağlık çalışanları tarafından semptomların ifadesinde ve yorumlanmasında cinsiyete bağlı farklılıklar olması. Bir kadının göğüs ağrısını algılaması geçmiş tecrübelerinden ve kültüründen büyük oranda etkilenebilir. Örneğin doğal yollarla doğum yapmış bir kadının ağrı eşiği daha yüksek olabilir ve ciddi bir anjinal ağrıyı daha hafif algılayabilir. Aile içinde her türlü sorumluluğu yüklenmiş kadınlar, diğer aile bireylerinin sorunlarını kendi sorunlarının önüne alıp kendilerini ihmal edebilir ve bir sıkıntı durumunda geç yardım talep edebilirler.

Günümüzde kadın kalp sağlığı açısından en önemli bir problemlerden birisi, kadınlar tarafından halen kalp krizinin bir “erkek cinsiyet” hastalığı olarak görülmesi ve kalp krizinin kadınlarda bir numaralı ölüm nedeni olduğunun bilinmemesidir. Kalp krizi riskinin yüksek olduğu kadınlar dahi kendilerini miyokart enfarktüsü yönünden düşük riskli olarak düşündüklerinin ifade etmişlerdir.[130] İlk kez miyokart enfarktüsü geçiren 2000’i hastada semptomlarını en fazla yanlış değerlendiren hastaların, kadın hastalar, sigara kullananlar ve düşük eğitim düzeyine sahip olanlar olduğu saptanmıştır.[131]

Soru 13– Kadınlarda kalp damar hastalıkları tanısı ve prognoz tayininde tanısal testler aynı mıdır? En doğru tanı testi hangisidir?

Dr. Öykü Gülmez

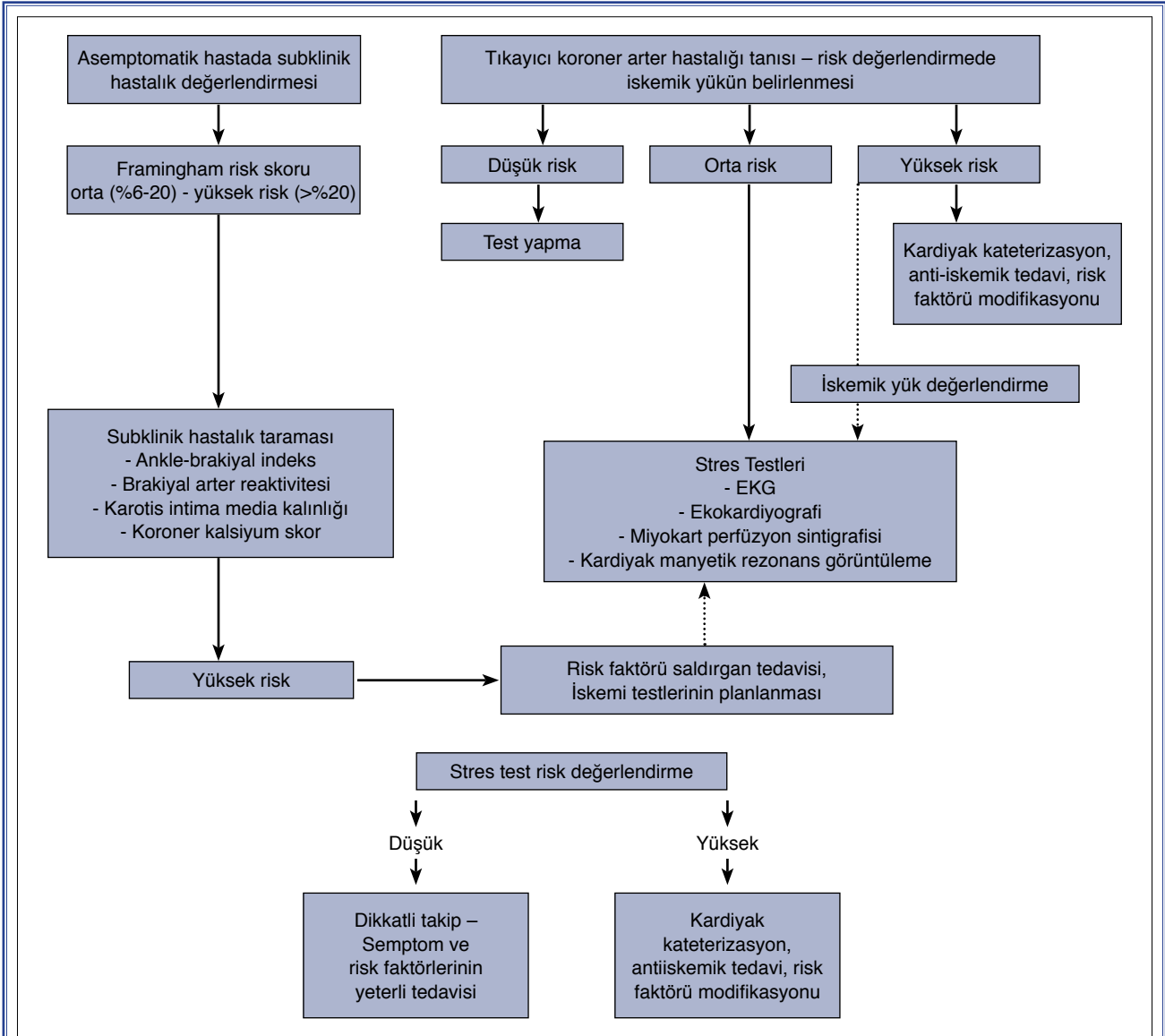
Kadınlarda kardiyovasküler (KV) hastalıklarda tanısal tetkiklerin daha az kullanılması tanıda ve tedavinin başlamasında gecikmelere dolayısıyla kötü prognoza neden olmaktadır. Tıkayıcı koroner hastalıkların belirlenmesinde kullanılan geleneksel testler kadınlar için daha düşük oranda doğru bilgi vermektedir. Ayrıca iskemik bulgularla gelen kadınların %50’inde invaziv testlerde tıkayıcı koroner arter hastalığı (KAH) saptanmamakta ancak bu hastaların da prognozu kötü seyretmektedir.[13] Bu nedenle kadınlar için seçilen tanısal testlerde amaç hem KAH tespitinde hem de prognostik risk değerlendirmesinde kullanılabilir olmasıdır.[132] WISE çalışması semptomatik olan ve olmayan kadında subklinik ve tıkayıcı KAH saptamada ve riski değerlendirmede izlenecek yolu tanımlamıştır (Şekil 1).[4]

EKG egzersiz testi: Özgüllüğü %70, duyarlılığı %60 oranındadır. Düşük KV hastalık prevalansı, yüksek tek damar hastalığı oranı, düşük fonksiyonel

kapasite nedeniyle pik egzersize ulaşamama, daha fazla komorbiditenin eşlik etmesi, düşük QRS voltajı ve hormonal nedenlerle tanısallığı erkeklere göre düşüktür. Premenopoz dönemde endojen östrojen, di-goksin benzeri etki yaparak yanlış pozitif sonuçların artmasına, hormon replasman tedavisi ise vasodilatör etki ile yanlış negatif sonuçlara yolaçabilmektedir.[4] Yine de efor testi egzersiz kapasitesi, egzersize hemodinamik yanıt, egzersize semptom yanıtı değerlendirilmesinde değerli bilgiler sağlar. Semptomatik, orta risk, normal 12 derivasyon EKG’ye sahip ortaları düzeyde efor yapabilen kadınlarda tercih edilmelidir.[133] Ayrıca, Duke treadmill skoru kadınlarda prognozu belirlemede önemli bir yere sahiptir. Ancak test parametrelerinden egzersiz süresi, en güçlü prediktif değeri sahiptir. Egzersiz kapasitesi mortalitenin bağımsız prediktörüdür. Test sırasında her 1 metabolik eşdeğer (MET) artışı majör KV olay riskinde %8 azalma ile sonuçlanmaktadır. Ölüm hızı ve riskinde Framingham risk skoruna göre düzeltildikten sonra maksimum egzersiz kapasitesi ile karşılaştırıldığında 5–8 METs egzersiz kapasitesinde 2 kat, ≤5 METs egzersiz kapasitesinde 3.7 kat artış saptanmıştır.[4] Yine kadınlarda dinlenme sırasında 2. dk kalp hızında pik kalp hızından 44/atımdan daha az düşüş olması, stres sonrası kardiyak vagal tonusun toparlanmasında bozukluk göstergesidir ve artmış tüm neden ölüm ile ilişkilidir.[4]

Stres ekokardiyografi: Özgüllüğü %76, duyarlılığı %84’tür. Yapısal kalp hastalıklarının ve ventrikül işlevlerinin eş zamanlı değerlendirilmesine olanak sağlar. Maksimum egzersiz kapasitesine sahip olmayan kadınlarda farmakolojik stres ekokardiyografi düşük maliyeti, radyasyon maruziyetinin olmaması, kolay uygulanabilirliği nedeniyle tercih edilmelidir. Görüntü kalitesi ve pik kalp hızlarında klinisyenin çoklu görüntü almada ve değerlendirmede deneyimi testin uygulanabilirliğinde önemlidir.[4] İndüklenen duvar hareket bozukluğunun yaygınlığı kardiyak ölümün prediktörüdür. Negatif test sonucunda yıllık ölüm riski 1/1000 iken, yüksek risk iskemik indüklenenlerde 1/100’dür.[134]

Miyokart perfüzyon sintigrafi (MPS): Özgüllüğü %65–70, duyarlılığı %75–85’tir. Global ve bölgesel perfüzyon bozukluğu, ventrikül işlevleri hakkında değerli bilgiler verir. Kadınlarda meme dokusu, obezite ve daha küçük kalp özellikle anteriör ve lateral bölgelerde yanlış pozitif sonuçlara neden olmaktadır. Bu nedenle yumuşak doku atenuasyon artefakları daha düşük olan Tc-99m tercih edilebilir.[4] Normal stres SPECT olan kadınlarda yıllık kalp ölümü veya miyo-



Şekil 1. Asemptomatik ve semptomatik kadın hastanın subklinik hastalık, tıkaçıcı koroner arter hastalığı ve risk durumu değerlendirme algoritması (WISE çalışmasından modifiye edilmiştir).^[4]

kart enfarktüsü riski <%1 iken perfüzyon defekti kötü prognoz ile ilişkilidir. Perfüzyon anormaliği gösteren segment sayısı mortalitenin en güçlü belirleyicisidir. Diyabetik kadınlar normal SPECT sonucu olsa da diyabetik olmayan kadınlara göre artmış riske sahiptir.^[132]

Koroner kalsiyum skor (KKS): KV hastalık için orta risk olan hastalarda KV olayların bağımsız prediktörüdür. Asemptomatik kadında risk değerlendirmede yeri tartışmalıdır. Asemptomatik orta-yüksek riskli kadında subklinik hastalık varlığını değerlendirmede uygulanabilir.^[4] Kadınlarda KKS 100–400 arasında olması koroner darlık prevalansında artış ile ilişkili bulunmuştur.^[135] Ancak, kadın olgu oranının

%45 olduğu bir çalışmada, düşük KKS değerlerinin klinik ciddi tıkaçıcı KDH ekarte ettirmediği gösterilmiştir.^[136] KKS, KV olayların kısa ve uzun dönem bağımsız ve tamamlayıcı prediktörüdür. Yüksek KKS değerleri normal SPECT sonucunda da uzun dönemde yüksek kardiyak risk ile birlikte dir.^[137] İKH'a bağlı olay riski, çoklu risk faktörü ve yüksek KKS olan kadınlarda erkeklere göre %10 daha fazladır ve yıllık İKH görülme oranı %2.2'dir.^[138]

Çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT): Kadınlarda tanısal rolünün kesinliği belli değildir. Genel toplumda duyarlılığı %100, özgüllüğü %75, pozitif prediktif değeri %96, negatif prediktif değeri

%100'dür. Kadınlarda da duyarlılığı ve negatif prediktif değeri yüksekken özgülüğü ve pozitif prediktif değeri kadınların daha küçük çaplı damarlara sahip olması nedeniyle daha düşüktür.^[139] ÇKBT sonucunda saptanan tek damar hastalığından az damar hastalığının (yan dal, kritik olmayan KV Hastalık) en az tek damar hastalığı olanlarla ile karşılaştırılmasında ve negatif ÇKBT sonucunun orta-ciddi koroner darlık saptananlarla karşılaştırılmasında artmış mortalite riski bildirilmiştir. Bu nedenle, göğüs ağrısı olan hastalarda prognozu belirlemede invaziv olmayan test olarak tercih edilebilir.^[140]

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMRG): Pratik kullanımda yeri olmasa da komşu vasküler sistem ve miyokardiyal patolojileri tanımlamada değerlidir. Özellikle düşük riskli göğüs ağrısı olan kadında tıkaçıcı KV hastalık yokluğunda adenozin-stres KMRG subendokardiyal perfüzyon defektini göstermede değerlidir.^[141] Yine 31P MRG spektroskopisi yüksek enerjili fosfat değişikliklerini ayırt ederek miyokardiyal metabolik iskemiyi direkt değerlendirilmesini sağlar.^[142] Prognostik değeri ile veriler sınırlıdır. Dobutamin stres KMRG ile indüklenen duvar hareket bozukluğu kadınlarda artmış mortalite ve enfarktüs riski ile birliktedir. Bunun tersi olarak negatif stres KMRG sonuçlarında 3-yıllık olaysız yaşam %99.2 olarak bildirilmiştir. Tıkaçıcı KV hastalık yokluğunda azalmış PCr/ATP (\leq %20) oranı kötü olaysız yaşam oranı (özellikle göğüs ağrısı ile hastaneye yatış) ile ilişkilidir.^[142]

Sonuç olarak IKH tanısı ve risk değerlendirmesinde uygulanan testlerin sınırlılıkları kadınlarda daha fazladır. Uygun zamanda uygun testin seçimi, tıkaçıcı KAH saptanmasa da kadınlarda cinsiyete bağlı fizyopatolojik farklılıklar nedeniyle gelişebilen IKH tanısı ve risk değerlendirmesini sağlayacak, tedavi ve takip protokollerini değiştirerek prognozda iyileşmeler sağlayacaktır.

Soru 14– Kadınlarda mikrovasküler angina sıklığı nedir, yaklaşım ne olmalıdır? Diğer non aterosklerotik angina nedenleri nelerdir?

Dr. Nurgül Keser

Kardiyak sendrom-X (KS-X) veya mikrovasküler angina (MVA) terimi, koroner anjiyografide (KAG) normal koroner arterleri olan ancak perfüzyon defektiyle birlikte tipik veya atipik angina tarif eden hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır.^[143] KS-X tanısı ilk kez Kemp et al. tarafından 1973 yılında kullanılmıştır.^[144,145] KS-X'in bir kısmında iskemiyi mikrovasküler

disfonksiyona bağlı olduğu düşünülmüş ve mikrovasküler koroner disfonksiyona (MKD) bağlı angina tarifi 1988'de Epstein tarafından yapılmıştır.^[144,146] Günümüzde, KS-X terimi kılavuzlarda yerini küçük damar hastalığını ifade eden MVA kullanılmaktadır.^[147]

Anjinal yakınma ile KAG olan hastaların %20-30'unda tıkaçıcı koroner arter hastalığı (KAH) bulgusu saptanmamaktadır.^[147,148] Olası KAH sebebiyle KAG uygulanan ve normal koroner arter saptanan hastaların %23.3'ünün kadın olduğu bildirilmiştir.^[149,150]

MVA'lı hastaların >%70 bölümünü peri/postmenopoz dönemindeki kadınların oluşturduğu, %61.5 kadının postmenopoz dönemde bulunduğu ve yaş ortalamasında 48.5 olduğu bildirilmektedir.^[148,150]

MVA'yı tanımlayan 5 temel kriter: egzersize bağlı angina benzeri göğüs ağrısı, angina sırasında ST depresyonu, KAG'de normal koroner arterler, ergonovin/asetilkolinle indüklenen/spontan gelişen koroner arter spazmının bulunmaması ve hipertrofik kardiyomyopati veya diyabet gibi mikrovasküler disfonksiyonla ilişkili hastalıkların bulunmamasıdır.^[148]

Lanza ve Crea, MVA'yı 2 majör gruba ayırmıştır: birincil MVA ve bazı özgül hastalıkların seyrinde ortaya çıkan ikincil MVA.^[151] MVA'da tanıya öncelikli risk sınıflamasının yapılarak başlanması uygun görülmektedir. Semptomatik kadınlar düşük, orta ve yüksek riskli olarak kategorize edilmektedir. Genelde orta yaşa kadar düşük riskli, >70 yaşında ise yüksek riskli olarak değerlendirilirler. >50 yaş semptomatik kadınların orta riskli olduğu ve miyokard iskemisi açısından araştırılmalarının gerektiği bildirilmektedir.^[152] Amerikan Kalp Cemiyeti 2014 yılında şüpheli iskemik kalp hastalığı olan kadınların klinik değerlendirmesinde noninvaziv testlerin kullanılmasına yönelik bir uzlaşma raporu hazırlamıştır.^[153] Buna göre düşük riskli kadınlarda ileri araştırmaya gerek bulunmamaktadır. Düşük/orta risk ya da orta risklilerde önce egzersiz testi ve sonuç anormal ise SPECT, egzersiz ekokardiyografi, manyetik rezonans yada koroner bilgisayarlı tomografisi ile değerlendirme önerilmiştir.^[153]

Mikrovasküler koroner disfonksiyon tanısında altın standart, KAG ile tıkaçıcı KAH'ın dışlanması ve koroner reaktivite testidir.^[12] Normalde asetilkolin ile tipik olarak koroner kan akımında bazalden >%50 artış ve adenozin ile koroner vazoreaktivite oranında >2.5 artış normal kabul edilir. Adenozine anormal yanıt, asetilkoline normal yanıt olması endotelle ilişkili olmayan MKD'yi gösterir. Adenozine normal yanıt ancak asetilkoline aşırı yanıt endotel bağımlı MKD düşündürür. Adenozin ile koroner vazoreaktivitenin

<2.32 olması majör KV olayları %62 duyarlılık, %65 özgüllük ile tanımlayabilmektedir.^[154]

MKD tanısında kardiyak manyetik rezonans da faydalıdır. Subendokardial perfüzyon, fibrozis, mikrofarktüs, sol ventrikül işlev ve kitle değerlendirmesi ve adenoazin ile miyokardiyal perfüzyon rezerv indeksi (MPRI) ölçümü yapılabilir. MPRI <2.0 olması anormal stress manyetik rezonans bulgusudur ve MKD'li kadınlarda MPRI genelde düşük bulunmuştur.^[148,154,155]

MVA değerlendirmesinde ikincil MKD'nin bulunduğu durumlar (hipertrofik veya dilate kardiyomiopati, aort darlığı, hipertansiyon, infiltratif hastalıklar, diyabet) dışında normal koroner arterlerin saptandığı diğer durumlar ör: vazospastik anjina, koroner yavaş akım fenomeni, koroner köprü, spontan koroner arter diseksiyonu ve Takotsubo miyopatisi akılda tutulmalıdır.^[144]

MVA'da optimal tedavi için henüz bir kılavuz mevcut değildir. Farmakolojik olan ve olmayan ampirik metotlar önerilmekte; yaşam tarzı değişiklikleri ve anti-iskemik tedavinin faydalı olabildiği bildirilmektedir.^[146] Yeni tanı metotları geliştikçe özgün tedavinin sağlanacağı ümit edilmektedir.

Soru 15– Genç kadınlarda kalp krizi gelişmesinde psikososyal faktörlerin etkisi nedir? “Takotsubo sendromu” nedir?

Dr. Necla Özer

Kadınlar ve erkekler arasında kardiyovasküler hastalık gelişimi için risk faktörleri açısından belirgin farklar bulunmaktadır. Bu farklardan birisi de kadınlarda depresyon gibi psikososyal durumların erkeklere göre yaklaşık iki kat fazla olmasıdır.^[33] Kadınlarda ergenlik döneminde en yüksek olan depresyon riski yaşla beraber azalarak, perimenopoz döneminde tekrar pik yaparak menopozdan sonra azalır.^[156]

Depresyon, koroner arter hastalığı (KAH) gelişimi üzerinde etkili olan güncel konulardan biridir. Depresyon varlığı, kadınlarda miyokart enfarktüsü (ME) ve ölüm riskini %50 oranında artırmaktadır. INTER-HEART çalışmasında depresyon, ev/iş stresi, majör yaşamsal olaylar gibi değişik psikososyal risk faktörlerine maruz kalan kadınlarda akut ME riski 3.5 kat daha fazla saptanmıştır.^[157]

Depresyon ve diğer psikososyal faktörler, özellikle gençlerde risk faktörü olarak daha önemlidir. Genç ME'li kadınlarda; evli olmama, işsizlik, finansal stres gibi olumsuz sosyal faktörler erkeklere göre daha fazladır.^[15] VIRGO çalışmasında genç yaşta ME geçiren

kadınlarda erkeklere göre hissedilen stres skorları daha yüksektir. Genç yaşta ME geçiren kadınların öykülerinde son yıllarda daha fazla stresli yaşam koşulları, aile içi çatışmalar, kişisel hastalıklar ve yaralanmalar veya bir yakının kaybı gibi olaylara maruz kaldıkları görülmektedir.^[158,159] Sosyoekonomik, klinik ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili faktörler standarde edildikten sonra bile genç yaşta ME geçiren kadınlarda erkeklere göre depresyon %60 daha fazladır. Çocukluk çağında yaşanan cinsel taciz gibi travmatik durumlar da kadınlarda iskemik kalp hastalığı için risk faktörüdür.^[15] Depresyon sadece genç kadınlarda değil ‘Women’s Health Initiative’ çalışmasında gösterildiği gibi ileri yaştaki kadında da kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk oluşturur.^[160]

KAH'da depresyon varlığı aynı zamanda kötü prognoz göstergesidir. KAH olan kadınlarda depresyon erkeklere göre daha sıktır ve depresyonu olan kadınlarda akut ME sonrası mortalite daha fazladır.^[161] Depresyon; kadınlarda iskemik kalp hastalığı açısından hem yeni olay gelişimi hem de hastalığın reküransı için önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur.^[162]

Anksiyete ile ilgili çalışmaların sonuçları çok farklılıklar gösterse de yeni bir metaanalizde anksiyetenin hem kadınlarda hem de erkeklerde KAH için orta derecede ancak bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^[163]

Psikososyal faktörler kadınlarda sadece KAH için bir risk faktörü değil aynı zamanda Takotsubo sendromu adını verdiğimiz bir tür kalp yetersizliği sendromuna da neden olabilmektedir. Takotsubo sendromu tipik olarak kadınlarda emosyonel veya fiziksel stres sonrasında gelişen geçici ve geri dönüşümlü bir kalp yetersizliği tipidir.^[164] Bulgular akut plak yırtılmasına bağlı kardiyak iskemi bulguları gibi olsa da; epikardiyal koroner arterlerde darlık veya tıkanıklık olmaması ve birden fazla damarın beslediği alanda kasılma bozukluğu olması nedeniyle tipik akut koroner sendromdan (AKS) farklılık gösterir. AKS şeklindeki başvuruların %1–2'sini oluşturur, olguların %80'inden fazlası postmenopozal kadınlardır.^[165] Olguların önemli bir kısmında fiziksel veya psikolojik bir travma öyküsü varken yaklaşık 1/5'inde herhangi bir tetikleyici mekanizma olmayabilir.^[165] Başvuru semptomları AKS'ye benzer. Başvuruda en sık EKG bulgusu genellikle prekordiyal derivasyonlarda olan ST segment elevasyonudur. Hem ST elevasyonun miktarı hem de tutan derivasyon sayısı AKS olgularından daha azdır. AKS'den farklı olarak resiprokal ST segment değişiklikleri ve patolojik Q dalgaları pek görülmez. Kardiyak enzimlerdeki yükseliş AKS hastalarından genel

Tablo 5. Takatsubo sendromu için Avrupa Kardiyoloji Kalp Yetersizliği Birliği Tanı Kriterleri^[164]

1. Genellikle (fakat her zaman değil) emosyonel veya fiziksel stres sonrasında gelişen sol veya sağ ventrikülde geçici bölgesel duvar hareket bozukluğu
2. Bölgesel kasılma bozukluğu genellikle tek bir epikardiyal arterin beslenme alanından daha fazlasında olur, genellikle etkilenen ventriküler segmentte sirküferensiyel tutulum olur
3. Akut plak yırtılması, trombus oluşumu, koroner diseksiyon gibi külprit aterosklerotik hastalık veya geçici sol ventrikül disfonksiyonunu açıklayacak miyokardit, hipertrofik kardiyomiopati gibi başka patolojilerin olmaması
4. Akut safhada (3 ay içerisinde) yeni ve geri dönüşümlü EKG değişiklikleri (ST segment elevasyonu, depresyonu, sol dal bloğu, T dalgası negatifliği ve/veya QTc uzaması)
5. Akut dönemde ciddi natriüretik peptid artışı
6. Konvansiyel metodlarla ölçülen kardiyak troponin düzeylerinde hafif artış (disfonksiyonel miyokart miktarıyla uyumsuz kardiyak troponin artışı)
7. Takipte görüntüleme yöntemleriyle (3-6 ay içinde) ventriküler sistolik disfonksiyonun düzelmesi

olarak daha azdır, troponin yükselişi etkilenen disfonksiyone miyokart alanıyla korele değildir. Pek çok hastada koroner anjiyografide koroner arterler normaldir veya ciddi tıkaçıcı hastalık yoktur. Hastaların %15'inde damarda ciddi lezyon olabilir. Bu olgularda ayırıcı tanı daralmış damarla kasılma bozukluğunun görüldüğü segment arasında ilişki olmaması ve kasılma bozukluğunun tamamen geri dönüşümlü olmasıyla yapılabilir. Takatsubo sendromunda değişik tip-te sol ventrikül disfonksiyonu paternleri görülebilir. Klasik tip olarak apikal varyant, midventriküler varyant, bazal veya invert varyant, bölgesel varyantlar olabilir. Ventriküldeki kasılma bozukluğu genellikle haftalar içerisinde düzelir. B-tipi natri-üretik peptid (BNP) seviyelerinin ve EKG değişikliklerinin düzelmesi ise 6–12 ay sürebilir. Takatsubo sendromunda tipik olarak sol ventrikül tutulumu olsa da olguların 1/3'ünde sağ ventrikül de tutulabilir. Tanı için pek çok kriter bulunmakla beraber burada Avrupa Kardiyolojinin Kalp Yetersizliği Birliği tarafından 2016 yılında yayınlanan kriterler verilecektir (Tablo 5).

Takatsubo sendromunun tedavisinden burada bahsedilmeyecektir. Son yıllarda sadece üzücü olaylar sonrasında değil aşırı sevinç durumlarında da Takatsubo benzeri 'mutlu kalp sendromu' adı verilen bir klinik sendromun da olabileceği gösterilmiştir.^[166] Bu sendrom da ağırlıklı olarak kadınlarda görülür.

Soru 16– Kadınlarda akut koroner sendromda biyobelirteçlerin rolü nedir?

Dr. Rezzan Deniz Acar

Kadın ve erkek farklılığının temelleri Antik Yunan çağına kadar uzanmaktadır. İnsanlığa en büyük ceza-yı vermek isteyen Zeus, oğluna Pandora'yı yaratması

için emir verir. Efsaneye göre, Pandora'nın kutudan hastalık ve keder çıkarmasıyla, intikamını almış olur. Kardiyovasküler (KV) hastalıkların tedavi seçeneklerinde bütün olumlu gelişmelere rağmen, akut miyokart enfarktüsü (ME) geçiren kadınların erkeklere göre daha fazla ölüm oranına sahip olduğunun gösterilmiş olması da antik çağlardan süre gelen iki cinsiyet arasındaki farka yeni bir boyut eklemiştir.^[167]

Akut koroner sendrom (AKS) nedeniyle yıllık ölüm oranı kadınlarda %42, erkeklerde %24 olarak bildirilmektedir.^[168] Cinsiyete göre başvuru şekli, olayın patofizyolojisi ve yönetimi açısından belirgin farklar mevcuttur. Özellikle kadınlarda iskemik kalp hastalığının patofizyolojisi farklıdır; erkeklerde plak ruptürü ön planda sorumlu iken, kadınlarda plak erozyonu ve distal emboli gelişimi esas rolü oynamaktadır.^[169] Israrcı ve dirençli göğüs ağrısı nedeniyle hospitalize edilen kadınların genel iyilik halinin daha düşük olduğu ve günlük aktivitelerinin erkeklere oranla daha fazla kısıtlandığı ve yaşam kalitelerinin daha fazla bozulduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda kadınların erkeklere göre SYNTAX skoru daha düşüktür. Hatta, bazı kadın hastalarda tıkaçıcı koroner arter hastalığı (KAH) gösterilememiştir bile.^[170] WISE çalışmasında, iskemi belirti ve bulguları nedeni ile koroner anjiyografi yapılan her 5 hastadan 1'inin 9 yıl içerisinde kaybedildiği ve bu kohortta 3 ölümden birinin tıkaçıcı KAH gösterilememiş, dolayısı ile mevcut kılavuzlar ışığında tedavi başlanmamış kadınlar olduğu bildirilmiştir.^[171]

Genel olarak bakıldığında ME geçiren kadınlar ile erkekler arasında olasılıkla östrojenin koruyucu etkisine bağlı yaklaşık 10 yıl kadar yaş farkı bulunmaktadır. Ancak, AKS olan kadınlarda aynı yaş grubunda bile, erkeklerden daha ölümcül seyretmektedir (rölatif risk

[RR] 1.3 [%95 güven aralığı 1.2'e 1.4]).^[172] Cinsiyete bağlı bu farklılıkların nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte biyobelirteçlerin referans aralığı ve eşik değerlerinin farklı olmasından da kaynaklanması olasıdır.

Sağlıklı gönüllülerde yapılmış bir çalışmada, kreatinin-kinaz enziminin MB (CK-MB) izoenzim kütlesinin üst sınır değerleri erkeklerde kadınlara göre 2-3 üç kat yüksek bulunmuştur.^[173] Troponin değerleri de kadınlarda daha düşüktür. TACTICS-TIMI 18 çalışmasında artmış kardiyak Troponin T veya I konsantrasyonları erkeklerle karşılaştırıldığında sırasıyla 0.53 [%95 güven aralığında 0.43 den 0.68]) ve 0.58 [%95 güven aralığında 0.46 ya 0.73] bildirilmiştir.^[174] Erkeklerde iskelet kası oranının daha fazla olması CK-MB değerinin göreceli yüksekliğini açıklayabilirken dokuya özgü bir belirteç olan troponin değerleri arasındaki farkı açıklayamaz.

HUNT çalışmasında hs-cTn (yüksek hassasiyete sahip troponin) konsantrasyonlarının tüm sebeplerden ölüm (1.33 [%95 güven aralığı 1.24 den 1.42]'ye karşı 1.08 [1.01 den 1.15]) ve KV ölüm (1.44 [%95 güven aralığı 1.31 den 1.58]'e karşı 1.10 [1.00 den 1.20] gibi sonuçlanım noktaları ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin kadınlarda erkeklere göre daha ciddi ve rakamsal olarak daha yüksek değerlere sahip olduğu gösterilmiştir.^[175] Peki kadınlar için ayrı eşik değeri belirlemek gerekir mi? Pek çok araştırmacı tarafından bu sorunun cevabı araştırılmıştır (Tablo 6).

Rubini-Gimenez ve ark.,^[176] ME tanısı konulmasında cinsiyete göre belirlenen eşik değerlerin, tek

eşik değere göre üstün olmadığını savunmuşlardır. Aksine, farklı bir çalışmada, cinsiyete göre referans değerler belirlendiğinde yüksek riskli olabilecek kadın hasta sayısını saptama oranının ikiye katlandığı bildirilmiştir.^[177] Ancak, eşik referans değerinin düşürülmesi, hassasiyetin artışı sağlıyor olmakla beraber, özgüllüğün azalmasına yol açmaktadır. Bu nedenle AKS olmayan hastalarda troponin değeri yüksekliği ile sık karşılaşılmakta ve yaklaşık olarak tüm hastaların %30'unda yanlış yüksek değerler elde edilmektedir. Bu sorun en sık, troponin örneklerinde cinsiyete göre belirlenmiş referans değerler uygulanırsa, kadınlarda karşılaşılan bir sorundur. Ayrıca kadınlarda, cinsiyete göre belirlenmiş sınır değerler kullanıldığında, AKS'ye bağlı olmayan troponin yüksekliği sıklığının, daha az hassas olan troponin örneklerinden yüksek hassas troponin örneklerine geçişte %7'den 12'ye yükseldiği bildirilmiştir.^[178]

Kadın ve erkekler arasındaki farklılık, sadece hastaneye başvuruda değil, hastane sonrası izlemde de karşımıza çıkmaktadır. Kwok ve ark.nın^[179] henüz yayınlanmamış araştırmasına göre, taburculuk sonrası ilk 30 günde hastaneye tekrar başvuru sıklığı kadınlarda %11.5 iken erkeklerde %8.4'tür (p<0.001). Aynı çalışmanın önemli bir bulgusu da hastaneye kardiyak nedenli başvurular arasında erkeklerde en sık neden KAH (%33.5) iken kadınlarda ilk sırada kalp yetersizliği (%29.6) yer almasıdır. Bu, AKS sonrası kadınların tedavi edilme olasılığının erkeklere göre daha başarısız olduğunu desteklemekte ve kalp yetersizliği gelişme riskinin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 6. Lipit parametrelerinde gözlenebilen günlük, aylık ve yıllık değişimler

Yazarlar	Toplam hasta sayısı ve kadın hasta yüzdesi	Biyobelirteç	Cinsiyete göre kabul edilen eşik değer	Sonuç
Gimenez ve ark. ^[176]	2734-%32	Hs-TnT (Roche)	E: 16, K:9	Cinsiyete göre kabul edilen eşik değerler ile kadınlarda ME tanısı konulması olasılığı daha iyi bulunmamıştır.
Cullen ve ark. ^[185]	2841-%38	Hs-TnI (Abbott)	E: 34, K:16	Cinsiyete göre kabul edilen eşik değerler, 1 yıllık istenmeyen olay oranı yüksek olan kadınları daha iyi tespit etmiştir.
Mueller-Hennessen ve ark.	1282-%37	Hs-TnT (Roche)	E: 16, K:9	Cinsiyete göre kabul edilen eşik değerler ile kadınlarda ME tanısı konulması olasılığı %16'dan %23'e yükselmiştir.
Shah ve ark. ^[177]	1126-%45	Hs-TnI (Abbott)	E: 34, K:16	Cinsiyete göre kabul edilen eşik değerler ile kadınlarda iki kat ME tanısı konulmuştur.

Hs-TnI: Yüksek hassasiyete sahip troponin I; Hs-TnT: Yüksek hassasiyete sahip troponin T; ME: Miyokart enfarktüsü; E: Erkek; K: Kadın.

Tüm bu bulgular, kadınlarda tıkaçıcı KAH varlığını ispatlayamasak bile mikrovasküler düzeyde hasarın ne kadar önemli olduğunu ve saptanmasında ne kadar zorlandığımızı göstermektedir. Sadece lümen içeriğini gösteren bir tetkik olan koroner anjiyografi ile, ısrarcı göğüs ağrısı olan kadınlarda mikrovasküler hasarın sürdüğünü, hatta tedavisiz kaldığında olayın kalp yetersizliğine kadar gidebildiğini öngörmek ve mevcut kılavuzlar eşliğinde hastanın tedavi ve takip planını düzenlemek gerekmektedir.

Sonuç olarak, kadın cinsiyetinin ne derecede hassas ve karmaşık bir yapıda olduğu bir kez daha bilimsel araştırmalarla ortaya konulmuştur. Troponin örneklerinde tek tip referans değerler alınsa, tanıda yetersiz kalınmakta, cinsiyete göre referans değerler alınsa ise yanlış pozitif tanı olasılığı artmaktadır. Üstelik troponin değeri pozitifliği her zaman tıkaçıcı hastalık saptanır anlamına gelmemekte ancak buna rağmen ölüm oranı erkeklerle oranla daha yüksek seyretmektedir. Tüm bu farklar klasik soruyu akla getirmektedir: gerçekten kadınlar Venüs'ten, erkekler Mars'tan mı gelmektedir?

Soru 17– Kadınlarda akut koroner sendromda mortaliteyi belirleyen faktörler nelerdir?

Dr. Oya Atamaner, Dr. Ömer Çelik

Kadınlarda, akut koroner sendrom (AKS) insidansı erkeklerle oranla daha düşük olmasına rağmen, kardiyovasküler (KV) hastalıklardan ölüm, halen cinsiyetten bağımsız olarak öncül ölüm nedenidir. KV ölüm insidansı son 30 yılda azalma eğilimindedir. Bu azalma oranları, 2007'den 2012'ye 5 yıllık dönemde kadınlarda ve erkeklerde (sırasıyla, %26 ve %23) benzerlik göstermektedir. Buna rağmen, miyokart enfarktüsü (ME) sonrası izlem çalışmalarında, kadınlarda mortalite oranını erkeklerden yüksek bulunmuştur.^[180] Ayrıca kadınlar orantısız bir şekilde, majör kanama veya yeniden enfarktüs gibi negatif sonuçlardan daha fazla etkilenmektedir. Sağlık bakımı ve kültürdeki farklılıklara rağmen, bu sonuçlar tüm uluslararası geçerliliğini korumaktadır.^[181]

AKS'li bir kadının tipik göğüs ağrısı sergileme olasılığı daha az, nefes darlığı ve mide bulanması gibi daha geniş bir semptom aralığı sergileme olasılığı ve sağlık sistemine başvurmasında gecikme olasılığı ise yüksektir. Bu nedenle, uygun tanı ve etkin tedavi alması gecikmektedir. Ek olarak, kadınların genellikle daha ileri yaşta ve daha yüksek komorbidite oranlarının da yüksek olması AKS sonrası dönemde erkeklerden daha kötü bir prognoza yol açmaktadır.

AKS ile başvuran kadınlarda yaşın ileri olması yanında bazı komorbiditeler de erkeklerle göre daha yüksektir. Örneğin AKS'li kadınlarda yüksek kan basıncı daha sıktır. Ayrıca, genç kadınlar genç erkeklerle göre daha aktif (giderek artan sıklıkta) sigara içmekte ve daha fazla KV hastalık için aile öyküsüne sahiptir. TRIUMPH çalışmasına göre, genç kadınlarda hipertansiyon, akciğer hastalığı, anjina ve düşük fiziksel fonksiyon daha sıktır.^[181] Kötü mental sağlık ve düşük hayat kalitesi de AKS ile ilişkilidir. VIRGO çalışmasında, genç kadın hastaların (18-55 yaş) aynı yaşta erkeklerle göre yaşam kaliteleri daha düşüktür. Hem genç hem yaşlı ME geçiren kadın hastalarda diyabet daha fazladır; diyabet ve hiperglisemi ME sonrası daha kötü sonlanımlara yol açar.^[181] VIRGO çalışmasında ME'li genç kadınlar, KV hastalığı öyküsüne bakılmaksızın, dislipidemi ve obeziteyi içeren daha fazla riske sahiptirler. Ayrıca HORIZONS-AMI çalışmasında, kadınların erkeklerden daha fazla hiperlipidemiye sahip olduğu görülmüştür.^[181]

Erkekler her yaşta kadınlardan AKS için hastane yatışta belirgin yüksek oranlara sahiptir, ancak bu gerceli oran yaşla birlikte azalır, 75 yaş altında 2 kat yüksek iken, 85 yaş ve üzerinde oran 1.3'e geriler. Tüm yaşlar açısından incelendiğinde, kadınlar tüm hospitalize edilen hastaların yarısından azını oluşturur (değişik serilerde %40–%45 oranında).^[181]

Akut koroner sendrom prezentasyonu sırasındaki klinik tablo

Kadınlarda ve erkeklerde AKS prezentasyonu değişiklik gösterir. Kadınlar daha az tıkaçıcı koroner arter hastalığı (KAH)'a ve daha fazla mikrovasküler koroner disfonksiyona sahiptir.^[182,183] AKS'la başvuran kadınların çoğu tipik anjinal semptomlar sergilemesine rağmen, tipik göğüs ağrısı görülmemesi olasılığı erkeklerden daha yüksektir. Kadınlar daha fazla olasılıkla dispne, bulantı ve yorgunluk gibi eşlik eden bulgularla başvurabilir. AKS ile başvuran kadınların daha yaşlı olması bu cinsiyet farklılığını açıklayabilir, her iki cinste de yaşlanma ile atipik prezentasyonlar artar. Kadınlar erkeklerle göre diyabet, hipertansiyon ve önceki kalp yetersizliği gibi daha çok komorbiditeye sahipken, daha az oranda ST yükselmeli ME ile başvurur. Kadınlarda Takotsubo kardiyomiyopati (stres kardiyomiyopati) prevalansı daha yüksektir, olguların %90'ını kadınlar oluşturur.^[184]

Kadınlar erkeklerle göre daha fazla olasılıkla ST yükselmesiz EMI ile başvurur. EKG paternlerindeki değişiklik genellikle kadınların daha yaşlı olması ve komorbiditelerinin daha fazla olması ile açıklanır.

Miyokardiyal hasar minimal olduğunda, troponin seviyesinin referans değerleri ve paternindeki cinsiyet farklılığı AKS teşhisini zorlaştırır. Kadınlarda ve erkeklerde troponin değerlerinin tanı ve prognozu belirleyici performansı benzer olsa da, cinsiyete özgü sınır değerlerinin kullanılmasının prognozu belirlemede klinik olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir.^[185] Bir AKS olayından sonra başvuruda gecikme, kadınlarda erkeklere oranla sabit bir şekilde daha fazladır. Tüm bu farklar, kadınlarda reperfüzyon zamanına etki ederek mortaliteyi etkiler.

Akut koroner sendromdan sonrası prognoz

AKS sonrası kadınlar erkeklere göre daha kötü, kısa ve uzun dönem prognoza sahiptir.^[180] Bu ciddi cinsiyet farkının kesin sebebi hala tartışmalıdır ve farklı komorbiditeler, başvuruya ve tedaviye kadar geçen süredeki farklılıkları yansıtabilir. Kadınlar ME'yi takiben erkeklerden daha yüksek hastane içi mortalite oranına da sahiptir. Yaş ve diğer prognostik faktörlerin detaylı analizinden sonra, kadın cinsiyet, ST yükselmeli ME için bağımsız bir belirteç iken, ST yükselmeli ME için değildir. ST yükselmeli ME sonuçlarındaki bu fark, genç kadınlarda daha belirgindir. Kırk beş yaş altı ST yükselmeli ME hastalarını inceleyen bir analizde, beklenildiği gibi, genç (<45 yaş) hastalarda, yaşlı (>45 yaş) hastalara göre mortalite oranının daha düşük olduğu, fakat genç kadınlarda daha zayıf bakım kalitesi nedeni ile genç erkeklere göre daha yüksek mortalite oranına sahip olduğu izlenmiştir. Daha genç kadınlarda, erkeklere oranla daha yüksek mortalite oranı, diabetes prevelansının daha yüksek olmasına da bağlanabilir. Akut ME yatışlarını inceleyen bir başka bir çalışmada, ST yükselmeli ME'li 79 yaş altı kadın hastalarda ve ST yükselmeli ME'li 69 yaş altı kadın hastalarda, aynı yaş grubundaki erkeklere göre daha yüksek mortalite oranları izlenmiştir.^[180,181]

Kadınlar, 10 yıla uzanan bir zaman diliminde AKS sonrası daha fazla ölüm riskine sahiptir. 1992–2010 yılları arasındaki bir veri tabanında ve ayrıca ST yükselmeli ME'li hastaların incelendiği başka bir çalışmada; 30 günlük kısa dönem mortalite, kadınlarda erkeklerden daha fazla bulunmuştur. Bu post-ME mortalite oranına zıt olarak, yaşlı hastalarda ST yükselmeli ME için 80–89 yaş arası ve ST yükselmeli ME'li hastalarda 70 yaş üstü olmak üzere, kadın hastalarda mortalite oranları erkeklere göre daha düşüktür.

Kadınlar erken invaziv tedaviye farklı mı cevap verir?

Bazı çalışmalar, AKS'li kadınların invazif girişimden erkekler kadar faydalanmadığını göstermektedir.

Konservatif ve girişimsel yönetimi karşılaştıran çalışmalar, kadınlarda yararları gösterme için yeterli güce sahip değildir ve meta-analizlerden elde edilen sonuçlar da çelişkiler göstermektedir. 2008'e kadar olan çalışmalar, yüksek riskli kadınlarda belirgin bir yarar gösterse de, OASIS 5 çalışmasında, kadınlarda erken girişimsel yaklaşımın faydası gösterilememiştir. ST yükselmeli ME girişiminde gözlenen cevabı, komorbiditedeki farklılıklar açıklayabilir.^[186,187] Ayrıca, kadınlarda büyük olasılıkla göreceli olarak daha yüksek dozaj nedeni ile, perkütanöz girişimde kullanılan güçlü antitrombotiklerle, daha yüksek kanama ve daha fazla olumsuz olay olduğuna dair kanıt mevcuttur.^[188]

Akut koroner sendromlu kadınlar daha az mı tedavi edilmektedir?

AKS'li kadınlar erkeklere göre daha az sıklıkla girişimsel tedavi almaktadır. Çeşitli çalışmalara göre, bu farklılık, tedavi karmaşasından çok, daha yüksek komorbiditeden ve de tanı koymadaki zorluklardan kaynaklanmaktadır.^[187] Bu bulgulara rağmen, kadınlardaki daha kötü sonuçların sadece daha düşük girişim oranına bağlı olduğuna dair ikna edici bir kanıt bulunmamaktadır. Ayrıca, klinik çalışmaların sonucunda gelişmiş tedavi eğilimleri kadınlarda ve erkeklerde eşit olarak izlenmektedir.^[189]

AKS sonrası ikincil korunma döneminde de kadınlar, kılavuz önerisi tedavileri daha az oranda almaktadırlar. Kadınların özellikle antitrombotik tedavi ile daha az tedavi edildiğine dair kanıtlar mevcuttur. Düşük vücut ağırlığı ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı, özellikle yaşlı kadınlarda, fazla doz antitrombotik ajanlardan kaçınılmasına yol açmaktadır. Ancak, yeni antitrombotik ajanların AKS sonrası kullanımına dair analizler, cinsiyetler arasında iskemik ve kanama komplikasyonları açısından fark göstermemektedir.^[190]

AKS sonrası kanıta dayalı tedavilere yönelik klinik çalışmalar, daha az sayıda kadın hasta içermektedir. Buna rağmen, AKS sonrası ilaç tedavisinin kadınlarda daha az etkili olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. Kadınlar ve erkeklerde AKS sonrası aspirin, klopidogrel ve tikagrelor kullanımlarının ve ME sonrası uzun ve kısa dönem beta bloker, statin ve ACE inhibitörü kullanımının eşit etkinlikte olduğu gösterilmiştir.^[191] AKS sonrası hormon replasman tedavisinin ise ne yararı, ne de zararı olduğu saptanmıştır.^[192]

Sonuç

Kadınlarda AKS prezentasyonu ve fizyolojisi değişik olduğundan, tanı ve tedavide cinsiyete yönelik ayrımları gözetilecek yöntemlere gereksinim vardır.

Kadınlar ME bulgularını daha az tanımakta, sağlık birimlerine başvuru gecikmekte ve mortalitenin artmasına yol açan tedavinin başlamasına kadar geçen süre artmaktadır. KV hastalıkların önlenmesi daha ideal olmakla birlikte, özellikle kadınlarda komorbiditelerin yüksekliği ve bunların mortaliteyi etkilemesi nedeni ile komorbiditelerin önlenmeye çalışılması da önemlidir.

Soru 18– Akut koroner sendromlu kadınların tedavisinde fibrinolitik tedavinin yeri nedir? Akut koroner sendromlu kadınlarda koroner girişim kime ne zaman uygulanmalı?

Dr. Özlem Yıldırım Türk

Akut koroner sendrom (AKS) tedavisi 2 ana başlık altında incelenmelidir: ST yükselmez ve ST yükselmeli miyokart enfarktüsü. Tedavi AKS'li bu 2 hasta grubunda tamamen farklıdır.

Fibrinolitik tedavi

ST yükselmez miyokart enfarktüsünde (STySizME) cinsiyet fark etmeksizin fibrinolitik tedavinin yeri yoktur. Fibrinolitik tedavi ST yükselmeli miyokart enfarktüsünde (STYME) primer perkütan koroner girişimin (PKG) zamanında yapılamadığı hastalarda önemli bir reperfüzyon stratejisi olup, en fazla yararı yüksek riskli ve 2 saatin altında semptom başlangıcı olan hastalarda göstermektedir.^[193]

Fibrinolitik tedavi STYME tanısı konulduktan 120 dakika içerisinde, primer PKG uygulanamayan hastalarda semptom başlangıcından itibaren ilk 12 saatte uygulanabilir. Fibrin spesifik ajanlar olan tenektaplaz, alteplaz ya da reteplaz kullanımı önerilmektedir. Altı randomize çalışmayı içeren meta-analizde, semptom başlangıcından sonraki ilk 2 saatte hastane öncesi ile hastane içi uygulanan fibrinolitik tedavi arasında %17'lik mortalite farkı saptanmıştır. STREAM çalışmasında, hastane öncesi fibrinolitik tedavi sonrası erken PKG stratejisi uygulanan hastalar ile semptom başlangıcından 3 saat sonra sadece primer PKG uygulanan hastaların sonuçları benzer bulunmuştur.^[194] Güncel kılavuzlar fibrinolitik tedavinin başlangıcını takiben hastaların PKG yapılabilen merkezlere transferini tavsiye etmektedirler.^[193]

Çeşitli çalışmalarda akut miyokart enfarktüsü (ME) tedavisinde kadınların erkeklere göre daha az agresif tedavi aldığı gösterilmiştir.^[195,196] Trombolitik ajanlar, aspirin, beta-bloker ve invaziv kardiyak işlemler morbidite ve mortalite açısından kadınlar ve erkeklerde benzer sonuçlar vermektedir.^[197]

GUSTO-1 sonuçlarının cinsiyet açısından değerlendirildiği bir çalışmada erken enfarkt – ilişkili arter açıklığı oranları ya da trombolitik tedavi sonrası re-oklüzyon oranı açısından fark tespit edilmezken, kadınlarda mortalite 1.7 kat fazla bulunmuştur.^[198] Cinsiyetin fibrinolitik tedavi sonrası uzun dönem prognoz üzerine etkilerini değerlendiren başka bir çalışmada enfarkt sonrası ilk 14 günde kadınlarda mortalite artışı gözlenirken uzun dönem takipte bu farkın ortadan kalktığı gösterilmiştir. Kadınlarda hastane içi ölüm oranları erkeklere göre daha fazladır.^[199]

Hasta sayısının 6000'den fazla olduğu MITRA kayıt çalışmasında STYME'de hem fibrinolitik tedavinin hem de primer PKG'nin kadınlarda daha az yapıldığı ortaya konmuştur.^[200]

Perkütan koroner girişim

STYME'de ana tedavi stratejisi primer PKG'dir ve semptom başlangıcından itibaren ilk 12 saat içerisinde uygulanması önerilir.^[193] Son 20 yılda birçok cinsiyet tabanlı çalışmada primer PKG'yi takiben erken ve geç sonuçlarda cinsiyet ile ilgili farklı veriler ortaya konmuştur.^[201] Lawesson ve ark.^[202] fibrinolitik tedavi yerine primer girişim yapılmaya başlanmasına rağmen mortalitede cinsiyet farkının devam ettiğini ve kadınlarda yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Primer PKG ile mortalite iki cinsiyette de azalmakla beraber erkeklerde bu düşüş daha belirgindir.^[203]

Yakın zamanda yayınlanan 21 çalışmanın meta-analizinde primer PKG ile tedavi edilen STyME hastalarında kadınlarda hastane içi, erken dönem ve uzun dönem mortalite daha yüksektir. Bu analizde yüksek mortalite kadınların daha yüksek risk profiline sahip olması ve semptom balon zamanının daha uzun olması ile ilişkilendirilmiştir.^[204] Nitekim kadınlar, her koşulda erkeklere göre daha geç hastaneye başvurmakta, daha geç tanı almakta ve tedavide gecikilmektedir. Bu durum, kadınlarda AKS semptomlarının nonspesifik olmasından kaynaklanmaktadır.

STYME'de komplet ve inkomplet revaskülarizasyonun cinsiyet açısından değerlendirildiği ve hastaların 5 yıl süre ile takip edildiği bir çalışmada sağkalım yönünden erken dönemde her iki cins arasında anlamlı fark saptanmazken, 5 yıllık sağkalımda inkomplet revaskülarizasyon uygulanan erkeklerde hayatta kalım kadınlara göre daha kötüdür.^[205]

STYsizAKS olan hastalarda hemodinamik instabilite/ kardiyojenik şok, medikal tedaviye dirençli anjina, hayatı tehdit eden aritmi/ kardiyak arrest, mekanik komplikasyonlar, akut kalp yetersizliği, özellikle ara-

lıklı ST elevasyonu ile birlikte dinamik ST-T değişikliği varlığında hasta çok yüksek riskli kabul edilerek ilk 2 saat içerisinde invazif tedavi uygulanmalıdır. Troponin yüksekliği, dinamik ST-T değişikliği ve GRACE skorunun 140'ın üzerinde olduğu hastalarda ilk 24 saat içerisinde erken invaziv strateji önerilir. Bu kriterler dışında kalan hastalarda invaziv tedavi ilk 72 saat içerisinde uygulanabilir.

Çalışmalarda STYsüzME ile başvuran hastalardan kadınlarda invazif girişimlerin daha az uygulandığı gösterilmiştir.^[206] Bu farkın başvuru semptomları, hasta tercihi ve kadınlarda daha az troponin testi uygulanması ve cinsiyet ile ilişkili troponin eşik değerlerinin net olmaması ile ilişkili olabileceğine vurgu yapılmıştır.^[172]

Mehilli ve ark.nın^[207] çalışmasında invaziv reperfüzyon stratejisi ile tedavi edilen kadınlarda, erkeklerle benzer sonuçlar gözlemlenmiştir. Hatta kadınlarda yaş ile ilgili düzeltme yapıldıktan sonra ölüm riski daha düşük bulunmuştur. Bu çalışma kadınların da erkekler ile aynı seviyede tedavi edildiğinde daha iyi sonuçlar elde edilebileceğini öne sürmektedir.

Cinsiyet farklılıklarının değerlendirildiği FRISC 2 ve RITA 3 çalışmalarında erken invaziv stratejinin ölüm ve ME insidansını kadınlarda değiştirmezken erkeklerde azalttığı bildirilmiştir. Ancak TACTICS-TIMI 18 çalışmasında troponin seviyeleri yüksek olan her iki cinsiyette ME, yeniden hastaneye yatışlar ve mortalite oranlarının azaltılmasında erken invaziv stratejinin yararlı olduğu gösterilmiştir.^[174] OASIS 5 çalışması kadın kateterizasyon alt değerlendirmesinde rutin invaziv stratejinin daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[187] 2008 yılında yayınlanan 8 randomize çalışmanın yer aldığı meta-analizde STYsüzME-AKS tanısı alan düşük riskli kadın hastalarda konservatif tedavinin seçilmesi gerektiği belirtilmiştir.

Kadınlar ve erkekler kıyaslandığında kılavuzlar GRACE risk skoru düşük, stabilize olmuş STYsüzME'de her iki cinsiyette ya da troponin-negatif kadınlarda başlangıç olarak konservatif tedavi önermektedir. STYsüzME nedeniyle PKG uygulanan kadın ve erkeklerde peri-prosedürel miyokart hasar oranı aynı olmakla birlikte kadınlarda ilk 30 günde mortalite daha yüksektir. Yine erkeklerle oranla ciddi sol ventrikül disfonksiyonu, PKG uygulanan kadınlarda daha yüksek saptanmıştır.

Sonuç olarak kılavuzlar doğrultusunda değerlendirildiğinde, AKS'de tedavi açısından her iki cinsiyet benzer tedavi edilmelidir. Ancak kadın hastaların gerek girişimsel gerekse fibrinolitik tedaviyle beraber

taşıdıkları riskler bilinmeli ve tedavi ve takibin doğrultusu bu yönde olmalıdır.

Soru 19– Koroner girişim uygulanan akut koroner sendromlu kadınlarda, komplikasyonlardaki farklılıklar nelerdir?

Dr. Aylin Hatice Yamaç

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, son 25 yılda koroner kalp hastalığına bağlı mortalite, erkeklerde yaklaşık %49'luk, kadınlarda ise %39'luk bir düşüş göstermektedir.^[208] İki cinsiyet arasındaki mortalite farkının esas nedenleri olarak, akut koroner sendromlu (AKS) kadınlarda semptom başlangıcından revaskularizasyona kadar geçen sürenin daha uzun olması ve perkütan koroner girişim (PKG) dahil, kılavuztemelli tedavinin daha az uygulanması gösterilmektedir.^[208] AKS'li kadınlar, PKG uygulandıktan sonra bile, periprosedürel komplikasyonlarla daha fazla karşı karşıya kalmakta olup daha kötü klinik sonuçlara sahiptirler.^[208,209]

PKG uygulanan AKS hastalarında cinsiyete bağlı farklı tedavi yaklaşımlarının ve sonuçlarının potansiyel nedenlerini ortaya çıkarmak için, kadınlarda olay anındaki semptomları, klinik profili ve altta yatan koroner patofizyolojiyi dikkatli bir şekilde değerlendirmek gerekir.

Kararsız (unstable) Anjina /ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü

AKS popülasyonunun yaklaşık üçte birini oluşturan kadınlarda kararsız anjina ve ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü (STYsüzME) tanılarının oranları erkeklerle göre yüksektir.^[210] Bir meta-analizde, kardiyak biyobelirteçleri yükselmiş AKS'li kadınlarda, invazif bir strateji erkeklerle benzer biçimde, ölüm, ME veya STYsüzME ile yeniden hastaneye yatış oranlarını önemli ölçüde azaltmaktadır.^[174] TACTIS TIMI 18 çalışmasında gösterildiği gibi kardiyak biyobelirteçlerin yükselmediği durumlarda ise kadınlarda erken invaziv yaklaşım potansiyel ölüm veya ME riskini artırmaktadır.^[174] Bu nedenle, AKS'li kadınlarda tedavi öncesinde doğru stratejiyi belirlemek için bir risk sınıflandırmasının yapılması önemlidir.

Kararsız anjina'lı ve STYsüzME'li kadınlarda, PKG'nın birincil başarı oranı ve implante edilen stent sayısı erkeklerle göre benzer veya daha yüksektir.^[208,209]

Periprosedürel komplikasyonlar: Alman kayıt çalışmasında her iki cinsiyet arasında periprosedürel komplikasyonlarda fark bulunmazken,^[210] diğer

çalışmalarda kadınlarda hastane içi komplikasyon- özellikle kanama riski- erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur.^[211,212] Benzer olarak, MATRIX Access çalışmasındaki veriler, kadınların daha sık majör kanama geçirdiklerini (RR: 0.17, p=0.0012), ayrıca daha fazla giriş yeri komplikasyonları (erkeklere göre kadınlarda oran [RR: 0.64; p=0.0016] ve transfüzyon gereksinimi (RR: 0.56; p=0.0089) ile karşı karşıya kaldıklarını ortaya koymuştur. Radyal ve femoral yol karşılaştırıldığında, majör kardiyovasküler ve serebrovasküler olay oranları ve net advers kardiyovasküler olaylar arasında cinsiyete göre anlamlı bir ilişki bulunamamış, ancak her iki primer nokta için transradyal yol ile elde edilen kazanç kadınlarda görece- li olarak daha yüksek bulunmuştur (tüm AKS türleri dahil edildiğinde sırasıyla; RR: 0.73; p=0.019; ve RR: 0.73; p=0.012). Benzer şekilde, tüm nedenlere bağlı ölüm (p=0.79), ME (p=0.25), inme (p=0.18) ve ka- nama akademik araştırma konsorsiyumu tip 3 veya 5 (p=0.45), bireysel sonlanım noktaları için erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmamış- tır. Radyal yol, komplikasyonları azaltmanın yanı sıra bileşik iskemik ve iskemik yada kanama sonlanım noktaları üzerinde de etkili bir yöntem olarak bulun- muştur.^[211] MATRIX çalışması, tüm AKS türlerini içermekte olup, alt grupların tamamında radyal giri- şimin kadınlarda daha yararlı olduğunu göstermiştir.

Ayrıca ME geçiren ve revaskülarize edilen kadın hastaların akut böbrek yetmezliği, diyaliz gereksini- mi, koroner perforasyon, tamponad ve yan dal ok- lüzyonu gibi komplikasyonlar ile karşı karşıya kal- dıkları gösterilmiştir.^[212] Bu kayıt çalışmasında yine tüm AKS türlerini içeren veriler yer alırken, kararsız anjina/STYsizME hastaları çalışma grubunun %40.3– %49.3'ünü oluşturmuşlardır.^[212] Çalışmalar arasında- ki çelişkili sonuçlar, ülkeye özgü hasta yönetim farklı- lıklarına bağlı olabilir. Maalesef, sunulan makalelerde vasküler giriş yerleri hakkında bilgi mevcut değildir.

Kadınlar ve erkekler arasında hastane içi mortali- tede herhangi bir fark olmamasına rağmen,^[212] kararsız anjina ve STYsizME'li kadın hastalarda 30 gün- lük ve 1 yıllık mortalite oranları erkeklerden anlamlı olarak yüksektir (p<0.0001).^[212,213] Revaskülarizasyon uygulanan kadınlar, erkeklere göre 30 gün içinde daha yüksek ölüm- veya tekrarlayan AKS riski taşımaktadırlar (HR, 1.24, %95 GA, 1.12–1.38) ve bu risk 2 yıllık (%17.4'e karşı %14.4; HR 1.20;% 95 GA1.13– 1.27) takip süresinde sebat etmektedir.^[213]

Perkütan koroner girişim uygulanan kadınlar ara- sında, ileri yaş dışında, diyabet, arteriyel hipertansiyon, hiperkolesterolemi, böbrek yetmezliği ve konjes-

tif kalp yetersizliği gibi komorbiditeler daha yaygındır.^[213] Bu faktörlerin, kadınlarda koroner arter hastalığı- nın daha az yaygın ve kalp fonksiyonlarının korun- muş olmasına rağmen,^[4] erkeklere göre kısa ve uzun vadede daha kötü klinik sonuçlara yol açtığı düşü- nülmektedir. Ancak kararsız anjina ve STYsizME'de cinsiyetin klinik durum ve yaştan bağımsız olarak mortalite üzerindeki etkisi net değildir.

ST yükselmeli miyokart enfarktüsü

Yapılan araştırmaların sonucuna göre, kadın cinsi- yet tek başına PKG uygulanan STYME hastalarında hastane içi mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsüdür.^[214]

STYME'li kadınlarda kötü klinik sonuçların or- taya çıkmasında çok sayıda faktör rol oynamaktadır: kadınların tıbbi birimlere geç başvurmaları sebebiyle tanı ve tedavide gecikme, kadınların atipik semptom- lar ile başvurmaları sebebiyle sisteme bağlı gecikme, ileri yaş, komorbidite varlığı ve başvuru sırasındaki daha kötü klinik durum (kardiyojenik şok gibi) başlı- ca faktörler olarak gösterilebilir.^[215] Özellikle STYME tedavisindeki cinsiyete bağlı yaklaşım farklılığının kötü sonuçlara katkıda bulunduğu düşünülmektedir: primer perkütan koroner girişim uygulanan hasta- nelerin sayısında ve PKG oranlarında artış olmasına rağmen, reperfüzyon yönetimindeki cinsiyete bağlı farklı yaklaşımlar devam etmektedir. Amerika Birle- şik Devletleri'nde 2004–2011 yılları arasında yapılan, STYME tanılı genç yetişkinlerden (60 yaşın altında) oluşan bir kayıt çalışmasında, genç kadınlarda inva- ziv girişim oranları erkeklere göre daha düşüktür ve revaskülarizasyon tedavisinde sisteme bağlı belirgin gecikmeler kaydedilmiştir. Reperfüzyon tedavisinin uygulanmasında yaşanan bu olumsuzlukların, hasta- ların sosyo-demografik özelliklerinin, komorbiditele- rin ve diğer klinik faktörlerin eşitlenmesine rağmen, devam ettiği görülmüştür.^[216]

Yakın zamanda yapılan başka bir araştırmaya göre, STYME ve STYsizME'den oluşan AKS'li kadınların tüm nedenlere bağlı mortalite oranının erkeklerle ben- zer olduğu, ancak bu oranın ilk bir ayda, ortalamanın çok üstünde olduğu gösterilmiştir.^[217] Mortalite riski, kılavuz temelli tedaviye bağlılık göz önüne alındığın- da (özellikle primer perkütan koroner girişim) belir- gin derecede azalmıştır.^[217]

Bazı çalışmalarda, kadınlar ve erkekler arasında PKG başarı oranlarında fark yokken,^[210] başka çalış- malarda STYME'li kadınlarda PKG sırasında sorum- lu lezyonların geçilememesi olasılığı ve başarısız re- vaskülarizasyona bağlı kötü klinik sonuçların ortaya

çıkması daha yaygındır.^[218] Buna rağmen ‘no-reflow’ fenomeni kadınlarda daha az görülür.^[219]

Kadınlarda obstrüktif olmayan koroner arter hastalığının (MINOCA = plak rüptürü, plak ülserasyonu ve koroner vazospazm dahil non-obstrüktif koroner arterler ile gelişen miyokart enfarktüsü) daha sık görülmesi, netice olarak TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) akımının PKG öncesi daha yüksek ve kardiyak enzimlerin daha düşük olması, kadınların erkeklere oranla daha iyi klinik sonuçlara sahip olduklarını düşündürülebilir. Ancak yakın zamanda yayınlanan bir STYME çalışmasında enfarkt alanının büyüklüğünün, kadınlar ve erkekler kıyaslandığında, uzun dönem prognozu etkilemediği gösterilmiştir.^[220] Bu nedenle STYME sonrasında, klavuz-temelli tedavi, özellikle kadınlarda akut fazda kurtarılmış miyokardı korumak için, son derece gereklidir.

Periprosedürel komplikasyonlar: Buna rağmen prosedürel ve hastane-içi komplikasyonlar, yaşa göre eşitlenme yapıldıktan sonra bile, kadınlarda istatistiksel olarak daha yüksektir: kateter laboratuvarında resüsitasyona maruz kalma (kadın ile erkek karşılaştırıldığında: %0.8 vs %0.5, OR 1.43, %95 GA 1.27–1.62) ve ölüm oranları kadınlarda daha sıktır (%0.3 vs %0.2, OR 1.47, %95 GA 1.21–1.80).^[51] Yine geçici iskemik atak (TIA) ve inme riski kadınlarda daha sık görülmektedir (kadınlarda: 23/51 771, erkeklerde: 33/133 530; OR 1.80, %95 GA 1.06–3.06).^[209]

MATRIX Access çalışması, STYME’li kadınların majör kanama, giriş yeri komplikasyonları ve transfüzyon gereksinimi açısından daha yüksek risk taşıdıklarını göstermiştir.^[6] Bu durumun nedenleri hala tartışmalıdır; kadınlarda daha küçük damar boyutları, daha yüksek komorbidite oranı, endotel fonksiyonundaki farklılıklar, yardımcı tıbbi tedavide doz aşımı başlıca nedenler olarak gösterilebilir.

Neticede kadınlarda iskemik ve kanama komplikasyonlarını belirgin derecede azaltan radyal girişimin ilk seçenek olması gerektiği savunulmaktadır.^[211]

Perkütan koroner girişim uygulanan kadınların mortalite oranı erkeklere göre daha yüksektir: bu aşırı yüksek mortalite (excess mortality) ilk ayda belirgin olmakla beraber (%11.6 kadın, erkek %6.5, $p<0.001$), 1 yıllık takip süresince devam etmektedir ve cinsiyetler arasındaki klinik özelliklerdeki farklılıklarla kısmen açıklanabilir.^[210,221]

STYME geçiren kadınlarda 4 yıllık izlem sonrasında bile daha yüksek mortalite oranları gözlenmektedir. Fakat ME sonrası ilk 30 gün hayatta kalan kadınlar ve erkekler için ölüm oranları 4 yılda benzer bulunmuştur.

İlk 30 gün içinde ölen kadınlarda erkeklere göre ileri yaş ve daha çok kardiyovasküler risk faktörü saptanmakla beraber, kadınlarda ME geçmişi ve çok damar hastalığı nispeten daha azdır.^[210] Ayrıca, temel klinik özelliklere göre düzeltme yapıldıktan sonra bile mortalite üzerindeki cinsiyet etkisi kaybolmamıştır. Bu sonuç, 50 yaş altındaki STYME’li kadın hastaların mortalite oranlarının erkeklere göre daha yüksek saptanması ile doğrulanmıştır. Yine bu genç grupta, cinsiyetler arasındaki mortalite farkının temel nedeni, ME sonrası ilk ayda kadının belirgin yüksek ölüm oranına sahip olmasıdır.^[221] Klavuz-temelli tedaviye göre düzeltme yapıldıktan sonra ise kadınlar ve erkekler arasındaki bu mortalite farkı belirgin düzeyde azalmıştır.^[217]

Yine kadınlarda birincil korumanın önemi VIRGO (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young Acute Myocardial Infarction Patients) çalışmasıyla vurgulanmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen akut miyokart enfarktüsü geçiren 15–55 yaş arasındaki kadınların ve erkeklerin büyük bir bölümünün en az bir kardiyovasküler risk faktörü taşımasına rağmen, kadın hastalarla risk faktörü modifikasyonu konusunda daha az temas sağlanmıştır.^[222]

Sonuç

Sonuç olarak PKG uygulanan AKS’li kadınlar daha çok periprosedürel komplikasyonlar ile karşı karşıya kalıp, daha kötü klinik sonuçlara sahiptirler. Fakat son çalışmalar, cinsiyetler arasındaki komorbidite farklılıkları eşitlendiğinde ve klavuz-temelli tedavi uygulandığında PKG sonrası AKS’li kadın ve erkeklerin mortalite oranlarının benzer olduğunu göstermektedir. Fakat STYME’li genç kadınlar ME sonrası ilk bir ayda belirgin yüksek mortalite oranlarına sahiptirler ve bu sonucun bazı faktörlerin kombinasyonundan kaynaklanıyor olması muhtemeldir. Kardiyovasküler risk faktörlerinin erken tespit edilmesi ve PKG başta olmak üzere klavuz-temelli optimal tedavinin uygulanması bu gruba mensup hastaların klinik sonuçlarını düzeltmek için çok etkilidir. Bunun yanısıra AKS’li kadınlarda sık görülen kanama ve vasküler giriş yolu komplikasyonlarını azaltmak için ayrıca girişimlerde bulunmalıyız (radyal yol, uygun dozda antikoagulan tedavi vb).

Soru 20– Akut koroner sendromlu kadınlarda ikincil korunmada medikal tedaviyi nasıl planlayalım?

Dr. Emine Gazi

Akut koroner sendrom (AKS), patolojisinde pek çok faktör rol oynamakla beraber, temel olarak komp-

like olmuş bir aterosklerotik plak ve bunun sonucunda koroner arterde tam olan veya olmayan tıkanıklık sonucu oluşan bir sendrom olarak karşımıza çıkmaktadır. Revaskülarizasyon yapılsın veya yapılmıyın AKS hastalarının ilaç tedavilerinin düzenlenmesi, tekrarlayan kardiyovasküler (KV) olayları azaltmak açısından çok önemlidir. İkincil korumaya yönelik yapılan pekçok randomize plasebo kontrollü çalışma olmasına rağmen, bu çalışmalarda kadın popülasyon yeteri kadar temsil edilmemektedir. Kadınlara ait veriler büyük çalışmaların alt grup analizlerinden, meta-analizlerden veya küçük gözlemsel çalışmalardan elde edilmektedir. AKS patofizyolojisinin kadınlarda farklılık göstermesi nedeniyle bu hasta grubunun ayrıca değerlendirilmesi önemlidir. Nedeni çok iyi anlaşılammış olsa da koroner olaylar sonrası erken dönem ve bir yıllık mortalite kadınlarda daha yüksek orandadır.^[223] Miyokart enfarktüsü (ME) sonrası 5 yıllık dönemde

%20 tekrarlayan ME veya ölüm riski ile karşı karşıya olan kadınlarda, özellikle 50 yaşından önce mortalite erkeklerden 2 kat fazla bildirilmektedir.^[224] Kadınların AKS'da hem geç tanı alması, hem daha komplikasyonlu seyretmesi vb olumsuzluklar^[225] nedeniyle bu hastalarda ikincil korumaya yönelik tedaviler daha da önem taşımaktadır. İkincil korumada amaç hastalığın progresyonunun önlenmesi ve tekrarlayan KV olayların engellenmesidir. İkincil korumada ilaç tedavisi ile ilgili öneriler Tablo 7 ve 8'de özetlenmiştir.^[226]

Aspirin

Hem ST yükselmeli hem de ST yükselmez AKS hastalarında aspirinin klinik yararının olduğu ve ikincil korumada ki yeri bellidir. Genel popülasyonu gösteren çalışmalar gibi, cinsiyete yönelik yapılan meta-analizler de benzer sonuçları vermiştir^[227] ATT meta-analizinde aspirin ile kadınlarda erkeklerden daha az KV

Tablo 7. ST yükselmeli AKS hastalarında ikincil korumada ilaç tedavisi önerileri^[226]

	Sınıf	Kanıt Düzeyi
Beta-Bloker		
Kalp yetersizliği ve/veya EF <%40 olan hastalara kontrendikasyon yoksa oral beta-bloker tedavi verilmelidir	I	A
Kontrendikasyon yoksa tüm hastalara hastanede yatış süresince ve sonrasında oral beta-bloker tedavi verilmelidir	IIa	B
KY bulgusu olmayan ve SKB >120 mm Hg olan perkütan koroner girişim uygulanacak olan hastalara başvuru sırasında IV beta bloker uygulanmalıdır.	IIa	B
Statin		
Yüksek yoğunluklu statin tedavisi kontrendikasyon olmayan tüm hastalara en kısa sürede başlanmalı ve devam edilmelidir	I	A
LDL kolesterol hedefi <70 mg/dL veya bazal değerden >%50 düşüş olmalıdır	I	A
ACE inhibitörü		
KY, sol ventrikül disfonksiyonu, diyabet veya anterior ME hastalarına 24 saat içinde kontrendikasyon yoksa başlanmalıdır.	I	A
Herhangi bir kontrendikasyon yoksa tüm hastalara ACE inhibitörü başlanmalıdır	IIa	A
EF: Ejeksiyon fraksiyonu; KY: Kalp yetersizliği; SKB: Sistolik kan basıncı; AKS: Akut koroner sendrom; ME: Miyokart enfarktüsü; ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein.		

Tablo 8. ST yükselmez AKS hastalarında ikincil korumada ilaç tedavisi önerileri^[226]

	Sınıf	Kanıt Düzeyi
EF <%40 olan hastalara kontrendikasyon yoksa oral beta bloker tedavi verilmelidir.	I	A
Yüksek yoğunluklu statin tedavisi kontrendikasyon olmayan tüm hastalara en kısa sürede başlanmalı ve devam edilmelidir.	I	A
KY bulguları veya EF <%40, diyabet veya HT hastaları kontrendikasyon yoksa başlanmalıdır.	I	A
EF: Ejeksiyon fraksiyonu; KY: Kalp yetersizliği; AKS: Akut koroner sendrom; HT: Hipertansiyon.		

olay görülmüş olsa da kadın hasta sayısının az olması nedeniyle anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. KV mortalite ve morbiditeyi azalttığı bilinmesine rağmen çeşitli çalışmalarda antitrombosit tedaviye yanıtta cinsiyet farklılığı olduğu gösterilmiştir.^[228] Bunun nedeni kadınlarda trombositlerin daha reaktif olmasıdır. Düşük doz aspirinin 14 gün uygulamadan sonra, kadınlar ve erkeklerde trombosit fonksiyonları benzer düzeyde inhibe olurken, bazaldeki hiperaktivite nedeniyle agregasyondaki azalma kadınlarda daha fazla oranda görülmüştür.^[229] Bu sonuçlara dayanarak AKS'li kadınlarda ikincil korumada aspirin kuvvetle önerilmelidir. Aspirinin düşük dozda kullanımı yüksek dozuna ile benzer anti-iskemik etki göstermekle beraber daha az yan etki profili ile tercih edilmelidir.^[230] Hem Avrupa hem de Amerika kılavuzları AKS sonrası ömür boyu düşük doz aspirin kullanımını sınıf I endikasyonla önermektedir.^[193,225,231,232]

Beta-Blokerler

Perkütan koroner girişim uygulanmış olsun ya da olmasın AKS hastalarında beta bloker tedavisi uzun zamandan beri kılavuzlarda önerilmektedir. Bu önerilerde cinsiyet ayırımı yapılmassa da çalışmalar kadınlarda beta bloker tedavinin hem erken dönemde hem de takiplerde daha az reçete edildiğini göstermektedir.^[225-233] Beta bloker tedavi ile kadınlarda daha fazla kan basıncı ve kalp hızı düşüşü sağlanıyor olması sonucu, istenmeyen yan etkilerin görülebileceği endişesi bunun bir nedeni olabilir.

ACE inhibitörleri

ACE inhibitörleri ejeksiyon fraksiyonu (EF) <%40 veya erken dönem kalp yetersizliği gelişen hastalara önerilmektedir. Araştırmalara göre AKS'li kadınlar erkeklerle göre daha az oranda ACE inhibitörü tedavisi almaktadır.^[234] Aslında ME sonrası sol ventrikül disfonksiyonu gelişen hastalarda ACE inhibitörü tedavisi her iki cinsiyette de prognoza olumlu katkı sağlamaktadır. Sol ventrikül disfonksiyonu olmayanlarda ise HOPE çalışmasında ramipril ile KV ölümden anlamlı azalma gösterilmiştir. Bu çalışmanın alt grup analizinde ramipril ile kadınlarda mortalite %38 azalmıştır.^[235] ME sonrası çalışmaların verilerine göre erken dönem ACE inhibitörü tedavisi 30 günlük mortalitede azalma sağlamakta ve iyi tolere edilmektedir.^[236] Özellikle kalp yetersizliği bulguları veya EF <%40 olan tüm AKS hastaları ile hipertansiyon veya diyabetes mellitusu olan ME hastaları, anterior ME hastaları başta olmak üzere tüm ST yükselmeli ME hastalarında ACE inhibitörleri mortalite ve kalp yetersizliği gelişiminde azalma sağlamak amacıyla önerilmektedir.^[193,225]

Statinler

Statinlerin AKS sonrası ikincil korumadaki yeri bilinmektedir. Özellikle yüksek doz statin ile düşük doz rejim karşılaştırıldığında, yüksek doz statin tedavisi ile KV ölüm, ölümcül olmayan ME, tekrarlayan revaskülarizasyon ve iskemik inmede daha fazla azalma olduğu gösterilmiştir.^[237] PROVE-IT çalışmasında yüksek doz atorvastatin tedavisi ile pravastatin tedavisi karşılaştırılmış, 3251 erkek ve 911 kadın AKS hastası içeren bu çalışmada 2.1 yıllık izlemde birincil birleşik son nokta (ölüm, ME, inme, hastaneye yatış gerektiren kararsız anjina) kadınlarda %25, erkeklerde ise %14 azalmıştır. Statinler ile yapılmış 11 ikincil koruma çalışmasının metaanalizinde toplam 43.193 hastada KV olay gelişimi (KV ölüm, ME, inme, KV girişim) statin grubunda her iki cinsiyette plaseboya göre anlamlı azalma gösterse de tüm nedenlere bağlı ölüm ve inme riskinde kadınlarda istatistiksel anlamlılığa ulaşan azalma görülmemiştir.^[238] Bu fark genel olarak kadınların çalışmalarda daha az temsil edilmesi ve kadınlarda AKS patolojisindeki farklılık ile ilişkili görülmektedir. Güncel kılavuzlar cinsiyet ayırımı gözetmeksizin ve LDL kolesterol düzeyinden bağımsız olarak AKS tanısı alan tüm hastalara mümkün olan en kısa sürede yüksek doz statin tedavisinin başlanmasını önermektedir.^[193,225] Hedeflenen LDL kolesterol düzeyi <70 mg/dL veya en az %50 azalma sağlamaktır.

Sonuç olarak, AKS sonrasında tekrarlayan olayları ve mortaliteyi azaltmak amacıyla ikincil korumada ilaç tedavisinin düzenlenmesi önemlidir. Aspirin, beta bloker, ACE inhibitörü ve statin bu tedavinin temel taşlarını oluşturmakta ancak kadınlarda daha az reçete edilmektedir. Gerek randomize çalışmalar, gerekse meta-analizlerden elde edilen veriler kadın hastaların özellikle aspirin ve statinlerden daha fazla yarar gördüğünü göstermektedir. Kılavuzlar kontrendikasyon olmadıkça kadın ve erkek ayırımı yapmaksızın aspirin, beta bloker, ACE inhibitörü ve statinleri ikincil korumada önermektedir.

Soru 21– Kadınlarda kapak hastalıkları: Sıklık, prevalans, yaklaşımlarda fark var mı?

Dr. Türkan Seda Tan Kürklü

Kadınlarda kalp kapak hastalığı üzerine çok az araştırma bulunmaktadır. Ancak, kapak hastalığının prevalansında cinsiyetin etkisi bilinmektedir. Örneğin romatizmal mitral darlığı (MD) kadınlarda daha yaygın iken, dejeneratif kapak hastalığı, her iki cinsiyeti benzer oranda etkiler. Prognoz ile ilgili olarak da kapak cerrahisi de dahil olmak üzere kadınların kalp

cerrahisinden daha olumsuz etkilendiği bilinmektedir. Günümüz kapak hastalıkları kılavuzlarında hastalığın ciddiyet derecelendirilmesinde cinsiyete özgü değerlendirmeler yetersiz kalmaktadır.

Aort kapak hastalıkları

a. Biküspit aort kapak ve aortapati: Epidemiyolojik çalışmalar biküspit kapak yapısının %1 oranında olduğunu ve erkeklerde kadınlardan 2–3 kat daha fazla görüldüğünü belirtmektedir. Biküspit aort kapağı olan kadınlarda %44 oranında aort darlığı (AD) gelişirken erkeklerde bu oran %34.5'tir. Erkeklerde %33.5 oranında aort yetmezliği (AY) gelişirken bu oran kadınlarda %22.2'dir.^[239] Bu oranlar biküspit kapak yapısının erkeklerde çoğunlukla AY gelişimine, kadınlarda ise AD gelişimine neden olduğunu göstermektedir. Biküspit kapağa sahip erkeklerde sinüs valsava ve sinotübüler bileşke ve çıkan aorta dilatasyonu kadınlara oranla daha belirgindir. Enfektif endokardit ve aort diseksiyonu gibi komplikasyonlar erkeklerde daha yüksek oranda görülmektedir. Kadın cinsiyette AY varlığı belirgin mortalite artışı ile ilişkili gösterilmiştir.

b. Aort darlığı: Altmış beş yaş üzeri bireylerin %2-9'unda görülen kapak hastalığıdır.^[240] Gelişmiş ülkelerde en sık neden olarak dejeneratif kalsifikasyon gösterilmektedir. Dejeneratif kalsifikasyon daha önceki verilerde yaşa bağlı gelişen doğal bir süreç olarak gösterilirken, son çalışmalar AD'de aktif inflamasyonun ana neden olabileceğini belirtmektedir.^[241,244] Kadınlarda semptomların latent olduğu ve bu nedenle cerrahi oranın daha düşük olduğu belirtilmektedir. Ciddi AD olan kadınların %50'si asemptomatik olup bu bireylerin yıllık ani kardiyak ölüm hızı %1–1.5'tir.^[240] Asemptomatik ciddi kapak hastalığı olan kadınlarda izlemde kötü sonlanım oranları daha yüksektir ve asemptomatik kadınlarda daha sık izlem ve detaylı görüntüleme önerilmektedir. Semptomatik kadınlarda erkek cinsiyete göre, eşlik eden ek kapak hastalığı ve renal disfonksiyon daha sıktır. Dolayısıyla cerrahi işlem riski de yükselmektedir. Aort kapak replasmanı öncesi değerlendirmeler kadınlarda anulus çapı ve kapak boyutunun daha küçük olduğunu, ortalama ve maksimum gradiyentin kadınlarda daha yüksek ölçüldüğünü göstermiştir. Düşük akım, düşük gradiyentli AD varlığı kadınlarda daha sıktır ve artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir.

Aort kapak kalsifikasyonunun derecelendirilmesi prognostik öneme sahiptir. Kadın cinsiyette kapak morfolojisinden bağımsız olarak aort kapak kalsifikasyonu daha azdır. Çok merkezli bir çalışmada kadınlarda kapak kalsifikasyonunun daha hızlı ilerlediği gösterilmiştir.

Sonuç olarak kadınlarda erkeklere göre daha az kalsifikasyon ile benzer kapak darlığı bulunmakta ve kalsifikasyon yükü ile yoğunluğu erkeklere oranla daha hızlı ilerlemektedir. Bu nedenle orta ciddiyette AD'de kadınlarda daha yakın izlem gerekmektedir.

Preoperatif miyokardiyal fibrozis derecesi cerrahi sonrası sağ kalımın bağımsız belirleyicisi olup erkek cinsiyette septumda belirgin olmak üzere kadınlara oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir. Erkek cinsiyette egzantrik hipertrofi ve buna bağlı maladaptif sol ventrikül (SolV) yeniden şekillenmesi ve dilatasyonu daha belirgindir. Bu durum genetik çalışmalarda erkeklerde fibrozisten sorumlu genlerde artış olması ile açıklanabilir. Kadınlarda ise daha çok konsantrik hipertrofi görülmekte ve genetik analizlerde kadınlarda inflamatuvar ve ekstrasellüler matriks ilişkili genlerde baskılanma gösterilmiştir. Kadınlarda SolV, basınç yüküne daha iyi adapte olmaktadır. Kadındaki adaptif yeniden şekillenme ile oluşan daha küçük SolV kitle, rölatif olarak daha fazla olan SolV hipertrofisi ve aynı zamanda fibrozis yokluğu postoperatif dönemde SolV düzelmesini kolaylaştırmaktadır. Erkek cinsiyete göre kadınlarda postoperatif SolV iyileşmesinin belirgin olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir.^[241]

Ciddi semptomatik AD tedavisi, kapak replasmanı olmakla birlikte yüksek riskli hastalarda sınıf I endikasyonla ve orta riskli hastalarda sınıf IIa endikasyonla transaortik valv implantasyonu (TAVİ) önerilmektedir. Cerrahi veya perkütan kapak değişimi hastanın mevcut komorbidite durumu, kırılabilirliği ve anatomik uygunluğuna göre seçilmelidir.^[242] Cerrahi aort kapak değişimi yapılacak kadınlar erkeklere göre daha yaşlı ve daha küçük kapak alanına sahip olmalarına rağmen 2 cinsiyet arasında cerrahi kapak replasmanı mortalitesinde fark gösterilmemiştir. TAVİ işlemi ve cerrahi kapak replasmanı karşılaştırıldığında TAVİ işlemi yapılan kadınların sonuçları daha iyi saptanmıştır. TAVİ yapılan kadınların uzun dönem sağ kalımlarının daha iyi ve kalp pili implantasyonu ihtiyacı daha azdır.^[245]

c. Aort yetersizliği: Cerrahiye verilen AY hastalarında erkek/kadın oranı 4 olup kadınlar cerrahi sırasında daha yaşlıdır. Ancak operatif mortalite benzer olmakla birlikte yaş, ejeksiyon fraksiyonu, semptomlara karşın düzeltme yapıldıktan sonra da kadınlarda mortalite daha yüksektir.

Mitral kapak hastalıkları

a. Mitral yetersizliği: Mitral yetersizliği (MY) en sık görülen ikinci kapak hastalığı olup, dejenerasyon ile seyreden mitral kapak prolapsusu (MVP) en sık nedeni oluşturmaktadır. MVP genel popülasyonda

%2–3 oranında görülmektedir. Sıklığı bakımından belirgin cinsiyet farkı bulunmamaktadır. Kadınlarda anterior kapakçıkta veya her iki kapakçıkta prolapsus görülürken, erkeklerde daha sık posterior kapakçık prolapsusu izlenmektedir.^[246]

Güncel kılavuzlar MY ciddiyetini belirlerken kadınlar ve erkeklere eşit parametreler önermektedir. Ancak, erkeklere göre vücut yüzey alanı daha küçük olan kadınlarda yanlış değerlendirmeye sebep olabilmektedir. Bu nedenle transtorasik ekokardiyografi ile yapılan ölçümlerin vücut yüzey alanına oranlanması ve bu değerlere göre tedavi uygulanması gerekmektedir. Vücut yüzey alanı ile değerlendirilmediği takdirde cerrahi zamanlama daha geç süreye atılmakta, cerrahi mortalite artmakta ve cerrahiden yarar görme şansı azalmaktadır.

Dejeneratif ciddi MY’de en uygun tedavi mitral kapak onarımı olarak bilinirken kadınlarda kalsifikasyon varlığı, eşlik eden MD ve her iki kapakçıkta tutulum olması onarımı zorlaştırmaktadır. Erkeklerde daha çok posterior kapakçıkta prolapsus görüldüğünden başarılı onarım ihtimali daha yüksek olmaktadır. Erkeklerle oranla triküspit kapak hastalığı kadınlarda daha sık görülmekte ve buna bağlı çift kapak cerrahisi kadınlarda işleme bağlı mortalite riskini artırmaktadır. Kapak replasmanı yapılan erkek ve kadınlarda sağ kalım benzerdir. MY nedeniyle kapak cerrahisine yönlendirilen kadınların komorbiditeleri daha fazladır. Dejeneratif kapak hastalığına sahip yaşlı kadınların efor kapasitesi az olduğundan semptomlar belirgin olmayabilir. Kompleks kapak morfolojisi ve multi kapak hastalığı, MY’si olan kadınlarda daha sıktır ve işleme bağlı mortaliteyi artırmakta, işlem süresini uzatıp SolV’nin iskemik kalmasına sebep olabilmektedir.

Perkütan mitral kapak onarımı (Mitra Klip) dejeneratif, anatomik olarak uygun kapaklarda başarılı bir şekilde yapılmaktadır. İşlem sonrası rezidü MY oranı erkeklerde daha fazla olarak gösterilmiştir. Cerrahi olarak onarım şansı düşük, komorbiditesi yüksek ciddi MY’li kadın hastalarda Mitra Klip işlemi uygun bir yöntem olarak düşünülebilir. Birlikte kılavuzlarda daha ön sıralarda yer alması için henüz yeterli veri yoktur.^[247]

b. Mitral darlığı: MD çoğunlukla romatizmal kapak hastalığı sonucu gelişmekle birlikte insidansı kadın/erkek 3:1’dir. Kalsifik MD oranı gelişmiş ülkelerde artmakta birlikte romatizmal MD oranı tüm dünyada etkin profilaksi yöntemleri ve tedavi ile azalmaktadır. Buna rağmen yılda 1.4 milyon insan romatizmal kapak hastalığı nedeniyle hayatını kaybet-

mektedir. Mitral kapakta hasarlanma yapan T lenfosit alt-tiplerinin (CD4+ ve CD8+) reseptörlerine östrojen bağlanması immun yanıtı aşırı artırması etyoloji de olası mekanizmalardan biridir. MD özellikle gebelik döneminde artmış morbidite nedenidir. Romatizmal mitral kapak hastalarının üçte ikisi kadın olup bu oranın %90’ını doğurganlık çağındaki kadınlar oluşturmaktadır.^[248] Mitral valvüloplasti erkeklerde daha başarılı olmaktadır.

Triküspit kapak hastalıkları

Triküspit kapak yetersizliği (TY) daha çok ikincil nedenlere bağlı görülür. Özellikle pulmoner hipertansiyona sonucunda sol kalp hastalığına bağlı gelişebilmektedir. Retrospektif analizlerde izole TY’ye bağlı cerrahi işlem oranı kadınlarda daha fazladır.^[249] Triküspit kapak cerrahisine gidecek kadınların büyük çoğunluğunda kalıcı kalp pili olduğu tespit edilmiştir. Erkeklerde triküspit kapak cerrahisi daha çok enfektif endokardite bağlı yapılmakla birlikte kadınlarda triküspit kapak için cerrahi daha önce yapılan kalp cerrahisi sonrası gündeme gelmektedir. Triküspit kapak cerrahisi sonrası 5 yıllık sağ kalım her iki cinsiyette benzer bulunmuştur.

Gebelik ve kapak hastalığı

Kapak hastalıkları, konjenital kalp hastalıklarından sonra gebelik döneminde görülen ikinci en sık kalp hastalığıdır. En sık aort ve mitral kapak hastalıkları görülmektedir. Sıklıkla kapak yetersizlikleri gebelikte iyi tolere edilirken ciddi kapak darlıkları artmış mortalite nedenidir. Kapak hastalığı varlığında gebeliğin üçüncü basamak merkezlerde takip edilmelidir. Semptomatik ciddi AD ve ciddi MD’de gebelik öncesi kapak girişimi planlanmalıdır. Semptomatik ciddi kapak yetersizliği durumunda gebelik öncesi kapak onarımı veya replasmanı önerilir.^[241] Gebelik sırasında cerrahi, ancak New York kalp cemiyeti sınıf IV semptomları olan refrakter hastalarda gündeme gelmelidir.

Soru 22– Meme kanseri olan kadınlarda kemoterapi ve radyoterapi sonrası kardiyovasküler izlem nasıl olmalı?

Dr. Ayşe Saatçi Yaşar

Meme kanseri, ülkemizde ve dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Her sekiz kadından biri hayatının bir döneminde meme kanserine yakalanmaktadır. Hastaların büyük bir çoğunluğu cerrahi sonrası kemoterapi ve/veya radyoterapi ile tedavi olmaktadır. Tedavideki ilerlemeler neticesinde bu hastalarda sağ kalım artmıştır. Ancak tedavi ilişkili yan

ekiler de artmıştır. Bu yan etkilerden en sık karşılaşılanlardan biri kardiyovasküler (KV) hastalıklardır.

A. Kemoterapi ilişkili kardiyotoksiste

Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti 2014'de yayınladığı uzlaşma raporunda "kanseri tedavisi ile ilişkili kardiyak disfonksiyonu" sol ventrikül (SolV) ejeksiyon fraksiyonu (EF)'sinde %10'dan fazla azalma ile birlikte EF'nin %53'ün altına düşmesi olarak tanımlanmıştır.^[251] İlk düşüş gösterildikten sonra 2-3 hafta sonra tekrar edilmelidir. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti ise bu hastalarda SolV EF'sinin alt sınırını %50 olarak belirlemiştir.^[251]

1. Antrasiklinler: Meme kanseri tedavisinde yüksek etkinliğe sahip olan bu ajanlar en kardiyotoksik kemoterapötiklerdir. Reaktif oksijen molekülleri oluşumu yolu ile doz bağımlı toksisite yaparlar.^[252] Doksorubisin kümülatif dozu 400 mg/m²'ye ulaştığı zaman %5 konjestif kalp yetersizliği (KY) insidansı ile ilişkilidir. Daha yüksek dozlar riskte logaritmik bir artışa yol açar. Risk 700 mg/m² dozlarında %48'e ulaşır.^[253] Hastaların antrasiklinlere hassasiyeti önemli bireysel değişkenlik gösterir. Bir çok hasta standart doz antrasiklini herhangi bir yan etki olmadan tolere ederken, bazı hastalarda tedavi ilişkili kardiyotoksiste ilk dozdan hemen sonra oluşabilir.

Antrasiklin kardiyotoksitesi akut, erken veya geç olabilir. Akut toksisite ilaç verildikten hemen sonra hastaların %1'inde gelişir. Genellikle geri dönüşümlü ve hafif seyirlidir. Ritim bozuklukları, geçici SolV disfonksiyonu ve elektrokardiyografik değişiklikler olur. Erken başlangıçlı kronik toksisite tedavinin ilk yılında oluşurken, geç başlangıçlı kronik toksisite yıllar sonra ortaya çıkar.^[254] Erken ve geç başlangıçlı kronik toksistede SolV EF'sinde geri dönüşümsüz ilerleyici azalma olur.

Antrasiklin ilişkili kardiyotoksiste için risk faktörleri; hayat boyu kümülatif doz, ileri yaş (>65 yaş), daha önceden mevcut olan kardiyak hastalık, hipertansiyon, diğer kemoterapötiklerin birlikte kullanımı veya beraberinde mediastinal radyoterapi verilmesidir.

2. Taksanlar (Paklitaksel ve dosetaksel): Genellikle antrasiklinlerle birlikte veya sonrasında verildikleri için taksanlarla ilgili mutlak kardiyotoksiste net bilinmemekle beraber yalnız kullanıldıkları zaman rölatif olarak az toksisiteye sahiptirler. En sık KV etkisi geçici asemptomatik bradikardi gelişmesidir. Paklitaksel doksorubisin ile kombine olduğu zaman doksorubisinin farmokinetiğini değiştirerek kardiyotoksitesini artırır.

3. Tamoksifen: Meme kanseri tedavisinde sıklıkla kullanılır. Geçmiş yıllardaki metaanalizlerde kardiyoprotektif etkileri olduğu düşünülmekte idi ancak daha sonra yapılan 13.388 hastanın dahil edildiği bir çalışmada iskemik kalp hastalığına karşı koruculuğu gösterilemedi.^[255]

4. Trastuzumab: HER-2 pozitif meme kanseri tedavisinde kullanılan bir monoklonal antikordur. Antrasiklinlerin tersine trastuzumab kardiyotoksitesi tipik olarak tedavi sırasında ortaya çıkar. Doz bağımlı değildir ve geri dönüşümlüdür.

5. Bevacizumab: Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü inhibitörü olan monoklonal antikordur. Nadiren KY yapar.^[256]

6. Floropirimidinler: Bu gruptan olan 5-florourasil miyokardial iske mi yapabilir. İske mi mekanizması vazospazm ve endotel hasarı içerir. Göğüs ağrısı ve iskemik elektrokardiyografi değişikliği tipik olarak istirahatle ilaç uygulanan günlerde oluşur, bazen tedavi kesilmesinden sonra bile devam eder.

B. Radyoterapi ilişkili kardiyotoksiste

Radyasyon ile indüklenen kalp hastalığının gerçek insidansını belirlemek zordur. Bunun nedenleri maruziyet ve kalp hastalığı bulgularının çıkması arasında uzun süre olması, beraberinde kardiyotoksik kemoterapi kullanılmış olması, radyasyon tekniklerinde sürekli gelişmelerin olmasıdır. Meme kanserli hastalarda radyoterapi sonrası radyasyon ile indüklenen kalp hastalığı göreceli riski %2-5.9 dur.^[257] Bu risk radyasyon dozu ve maruziyet süresi ile orantılıdır. Radyasyon antrasiklinlerin kardiyotoksik etkilerini artırır.^[258] Kardiyotoksiste riski en fazla hem sol meme radyoterapisi hem de kardiyotoksik kemoterapi alan gruptadır.^[259]

Radyoterapi ilişkili kardiyotoksistede özellikle >30 Gy radyasyon sonrasında mikrovasküler ve makrovasküler hasar oluşur. Mikrovasküler hasar neticesinde fibrozis, diyastolik disfonksiyon ve KY oluşurken makrovasküler hasar neticesinde aksele-re ateroskleroz ile birlikte endotel disfonksiyonu ve koroner arter stenozu oluşur. Ostial ve proksimal lezyonlar sıktır. Sol memenin radyasyonunda en çok maruz kalan sol ön inen arterdir. Çoğunlukla uzun süre asemptomatiktir, nadiren akut koroner sendrom veya ani ölüm gibi evölüsyonu hızlı olabilir. Maruziyet sonrası 10 yıl kadar latent kalır. Yaşlılarda gençlere göre latent kalma süreleri daha uzundur. Koroner arter hastalığı prezentasyonu sıklıkla atipiktir. Radyoterapinin nörotoksik etkisinden ve kemoterapinin hasta-

nın anjina algılamasını değiştirmesinden dolayı sessiz iskemi prevelansı sıklığıdır.

Kemoterapötik ajanlar doğrudan kalp kapakçıklarını etkilemezlerken radyoterapi alan hastalarda özellikle sol taraflı kapaklarda leaflet kalınlaşması, fibrozis, kısılma ve kalsifikasyon görülebilir. Stenozdan ziyade regürjitasyon daha sıklığıdır. Stenotik lezyonlar daha çok aort kapağı etkiler. Kapak hastalığı insidansı özellikle radyasyonu takiben 20 yıl sonrasında önemli derece artar.

Radyoterapi sonrasında haftalar veya yıllar içerisinde kronik perikardit görülebilir. Bu tipte fibröz kalınlaşma, adezyonlar, kronik konstriksiyon, ve kronik perikardial efüzyon görülebilir. Radyasyonu takiben 2 yıl içerisinde hastaların %20 kadarında görülür. Konstriktif perikardit hastaların %4–20'sinde görülebilir ve doz bağımlı görünmektedir.

C. Kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda izlem ve tedavi

Kanser tedavisi başlamadan önce kardiyotoksitesite açısından yüksek riskli hastalar saptanmalı ve risk faktörleri ayrıntılı değerlendirilmelidir. Risk değerlendirmesi öykü, fizik bakı ve kardiyak işlevlerin ölçümü içermelidir. Ayrıca izlemde erken kardiyak hasarı saptamak amacı ile kardiyak biyobelirteçler (natriuretik peptitler veya troponin) düşünülebilir. Ekokardiyografi tedavi öncesinde, sonrasında ve tedavi sırasında tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Kardiyak biyobelirteçlerin yükselmesi kardiyotoksitesite için yüksek riskli hastaları belirler.

Antrasiklinler ile tedavi edilecek hastalarda tedavi öncesi değerlendirmede:

- Kardiyotoksitesite riski yüksek saptanırsa daha sıkı bir risk faktörü kontrolü ve profilaktik kalp koruyucu tedavi önerilir.
- Düşük riskli olan ancak yüksek doz kümülatif antrasiklin (>250–300 mg/m² doksorubisin veya eşdeğeri) planlanan hastalarda profilaktik kalp koruyucu tedavi önerilir.
- Sistolik fonksiyon bozukluğu saptanırsa; risk-yarar durumu değerlendirilerek antrasiklin içermeyen alternatif kemoterapi ve/veya kardiyak koruma seçenekleri düşünülmelidir.

Potansiyel kalp koruyucu önlemler:

- Kümülatif dozun sınırlanması (doksorubisin <360 mg/m²)
- Düşük kardiyotoksik etkili antrasiklin prepe-

ratı seçilmesi, örneğin lipozomal doksorubisin veya sürekli infüzyon

- Deksraksozan kullanılması
- ACEİ veya anjiyotensin reseptör blokerleri, beta-blokerler, aldosterone antagonistleri, statinler
- Aerobik egzersiz

Deksraksozan hücre içi demir bağlayıcı bir ajan olup serbest radikal oluşumunu engelleyerek kardiyak koruyucu etki gösterir. Doksorubisine bağlı SolV fonksiyonunun azalmasını engelleyebilir.^[260]

Yüksek kümülatif antrasiklin dozları ve/veya göğüs radyoterapisine maruz kalan hastaların ömür boyu takip edilmesi gerekir. Kanser tedavisi veya sonrasında KY gelişen hastalar güncel KY kılavuzlarına göre tedavi edilmelidirler.

Soru 23– Bağ dokusu hastalığı olan kadınlarda kardiyovasküler tutulum sıklığı ve önemi nedir?

Dr. Neslihan Yılmaz

Bağ dokusu hastalıkları (BDH) terimi; çok farklı klinik bulgularla kendisini gösterebilen, en belirgin ortak özellikleri eklem yakınmaları olan heterojen hastalıkları ifade etmektedir. Bu grupta yer alan hastalıklar, kadınlarda erkeklere göre 4–9 kat daha sık görülmekte ve genellikle 20–50 yaş arasında başlangıç göstermektedir. BDH arasında en sık görülenleri; Romatoid artrit (RA) ve Sjögren Sendromu'dur. Diğer daha nadiren görülenler arasında ise; Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve Skleroderma sayılabilir.

Eklemler, cilt, böbrekler, akciğerler, sinir sistemi gibi birçok doku ve organı etkileme potansiyeline sahip olduğu bilinen BDH'de kalp-damar sisteminin tutulumuna sık rastlanmaktadır.^[260–263] Romatizmal hastalıklar kalbin tüm tabakalarını etkileyebilmekte ve perikardit, myokardit ve kapak hastalıkları ile kendisini göstermektedir. Bu durum hastalarda göğüs ağrısı, nefes darlığı ve çarpıntı gibi şikayetlere yol açabilmektedir. Diğer taraftan birçok hastada kardiyovasküler (KV) değişimlerin asemptomatik seyrebileceği ve ancak görüntüleme teknikleri ile ortaya koyulabildiği unutulmamalıdır.

Romatoid artrit (RA)

RA, romatizmal hastalıklar içerisinde en sık görülen ve tipik olarak simetrik poliartrit ile kendisini gösteren, beraberinde birçok doku ve organ tutulumuna sebep olabilen kronik seyirli, sistemik inflamatuvar

bir hastalıktır. En sık 35–50 yaşları arasında başlamakta ve kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha sık görülmektedir. RA'nın gerek kalp gerekse damar sistemi üzerine olan etkileri iyi bilinmekte olup ateroskleroz riskindeki artışa yol açmaktadır.

RA'da en sık görülen kardiyak bulgu perikardit olup, hastaların yaklaşık 1/3'ünde plevral efüzyon saptanabilmekte ve çoğunlukla asemptomatik seyretmektedir. Perikardit, sıklıkla romatizmal hastalığın tedavisi ile ya da kendiliğinden gerilemektedir. Daha nadir olarak miyokardit, ileti problemleri (fibrozis ve romatoid nodüller nedeni ile) ve koroner arterlerde vaskülit tabloları da gelişebilmektedir.^[261,264,265] RA'da ateroskleroz, KV hastalık, sessiz iskemi ve ani kardiyak ölüm oranının toplumun geneline göre daha fazla olduğu, ayrıca ortaya çıkan KV hastalıkların daha fatal seyrettiği ortaya koyulmuştur. Artık RA varlığının KV hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle RA hastalarında yıllık KV risk değerlendirmesi yapılması önerilmektedir.^[44,265]

Sistemik lupus eritematozus (SLE)

SLE, kronik, sebebi bilinmeyen, birçok organ ve sistemi tutan otoimmün bir bağ dokusu hastalığıdır. Klasik olarak doğurganlık çağıdaki kadınların hastalığıdır. Kadınlarda erkeklere göre 9 kat daha sık görülmektedir.

KV hastalıklar SLE'de mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenleri arasındadır SLE hastalarında en sık görülen kardiyak tutulum perikardit olup, bu durum bazen batıcı göğüs ağrısı ve nefes darlığı şeklinde kendisini göstermekle birlikte tamamen asemptomatik olabilir. Geniş ölçekli 22 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde ekokardiyografik yöntem ile saptanan perikardiyal efüzyon oranının kendi yaş grubuna göre 30 kat arttığı gösterilmiştir.^[261] Perikardit, sıklıkla düşük doz steroid tedavisi ile ya da kendiliğinden gerilemektedir.

SLE'de perikarditten daha az olmak üzere kalbin diğer tabakaları da etkilenebilir. Miyokardit (%5–10) ekseri ateş, iletim bozuklukları ve akut kalp yetersizliği bulguları ile kendini gösterebilir. Endokardit klinik olarak sıklıkla sessiz olmasına rağmen, otopsi çalışmalarında %30 oranında saptanmıştır. Libman Sacks endokarditi SLE'nin iyi bilinen kardiyak bulgusudur. Ancak klinik olarak önemli lezyonlar nadiren gelişir. Verrüköz lezyonlar, 3–4 mm genişlikte olup ve kalbin her bölgesine yerleşebilir. En sık mitral ve aort kapakçıkları etkilenebilir ve hastada regürjitasyon veya

stenoz oluşumuna bağlı kalp yetersizliği ortaya çıkabilmektedir. Libman-Sacks endokarditi ile hastalık süresi, aktivitesi, tromboz, inme gelişimi ve antifosfolipid sendromu varlığı arasında yakın ilişki saptanmıştır.^[266] Ayrıca, SLE'de sol atriyum ve sol ventrikül çapı artmakta, sistolik ve diastolik işlevler bozulmaktadır.^[262] Bu nedenle SLE hastalarının takibinde rutin ekokardiyografik değerlendirme çok önemlidir.

Son çalışmalar SLE'de, KV hastalık riskinin arttığını ortaya koymuştur. Geniş ölçekli 28 çalışmanın metaanalizinde; SLE'de genel popülasyona göre KV hastalık riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir. SLE'nin daha sık görüldüğü genç kadın hastalarda da kendi yaş grubuna göre risk artmıştır. KV risk artışı, hastalık aktivitesi, süresi, steroid kullanımı ve klasik KV risk faktörlerinin varlığı ile de ilişkilidir.^[266] Bu nedenle SLE hastalarının her yıl ateroskleroz varlığı açısından taranması ve ek risk faktörlerinden korunma konusunda bilinçlendirilmesi önemlidir.

Skleroderma

Sistemik sklerozis (SSc), tıkaçıcı mikrovasküler lezyonlara yol açan damar duvarında proliferasyon, endotelial hasar ve diffüz interstisyel fibrozis ile karakterize bir BDH'dır. Gelişen fibrozis ve mikrovasküler patolojiye bağlı olarak cilt, kalp, akciğer, gastrointestinal sistem ve böbrekler başta olmak üzere birçok doku ve organ etkilenebilmektedir. Nadir görülen bir BDH olan SSc, kadınlarda 3 kat daha sık ortaya çıkmaktadır.^[267,268]

SSc hastalarında karşılaşılan KV bulgular açısından en önemlisi pulmoner hipertansiyondur (PH). Pulmoner damar sistemi, tüm BDH'de etkilenebilmekle birlikte, en sık SSc hastalarında tulum olmaktadır. PH'nin SSc'de mortalitenin üçte birinden sorumlu olduğu ve sağkalımın %56'ya düşürdüğü bildirilmiştir.^[269] SSc'de PH genellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde karşımıza çıkmaktadır. Çok merkezli çalışmaların sağ kalp kateterizasyonu sonuçlarına göre PH prevalansı %5–12 bulunmuştur.^[270,271] PH gelişen hastalarda ilk bulgular son derece silik ve sinsiz olabilir. Efor dispnesi ilk şikayet olarak kendisini gösterebilir veya bazı hastalarda göğüs ağrısı eşlik edebilir. Daha ileri dönemlerde ise egzersiz kapasitesinde azalma, senkop ve sağ ventrikül yetersizliği bulguları ve hemoptizi tabloya eklenebilir. Gerek ilerleyici ve kalıcı hasar oluşturma potansiyeli, gerekse son yıllarda tedavisinde çok başarılı ilaçların ortaya çıkması nedeniyle erken tanı son derece önemlidir. Bu nedenle başta skleroderma olmak üzere, BDH'nın periyodik olarak PH gelişimi açısından taranması ge-

reklidir. Ekokardiyografi ile görüntüleme ilk aşamada tarama için yeterlidir. PH saptanması durumunda ise anjiyografi ile değerlendirilmesi ve tedaviye başlanması gereklidir.

SSc'de daha az sıklıkta olmak üzere perikardit ve miyokardit gelişebilir.^[263,272] Ancak hem perikardit hem de miyokard ve ileti sisteminin tutulumunun genellikle subklinik seyrettiği bilinmektedir. Patoloji serilerinde, hastaların %81'inde yama tarzında miyokardiyal fibrozis bulgusuna rastlanmaktadır.^[273] Miyokardiyal tutulumun hastaların yaşam beklentisinde önemli bir rol oynadığı ortaya konulmuştur. Miyokardiyal raynaud fenomeninin bir sonucu olarak kardiyak iskemi ve ileti sisteminin tutulumu nedeniyle taşiaritmiler orta-

ya çıkabilmektedir. Aritmiler çoğu zaman subklinik seyretmekle birlikte fatal olabilmektedir.^[274]

Sonuç olarak genç yaşta ortaya çıkan ve çoğunlukla kadınları etkileyen hastalıklar olan BDH, birçok yönden KV sistemi etkilemekte ve mortalite-morbiditye artışına yol açmaktadır. Genç kadınlarda daha az görülmesi beklenen aterosklerozun da bu grup hastalıklarda artış göstermiş olması ve görüntüleme yöntemleri ile tespit edilebilen kalp tutulumlarının büyük oranda hafif semptomlarla ya da asemptomatik seyredebilmesi nedeniyle hastaların olası problemler açısından yakın takip edilmesi son derece önemlidir. Özellikle KV hastalıklarla gelen genç kadınlarda altta olası bir BDH yatabileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Khaw KT. Epidemiology of coronary heart disease in women. *Heart* 2006;92 Suppl 3:iii2-4.
2. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
3. Sharaf BL, Pepine CJ, Kerensky RA, Reis SE, Reichel N, Rogers WJ, et al.; WISE Study Group. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] Study Angiographic Core Laboratory). *Am J Cardiol* 2001;87:937-41;A3.
4. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, et al.; WISE Investigators. 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:S4-S20.
5. Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology; European Association of Echocardiography; European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions; European Heart Rhythm Association; Heart Failure Association; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:585-667.
6. Leuzzi C, Modena MG. Coronary artery disease: clinical presentation, diagnosis and prognosis in women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:426-35.
7. Onat A, Can G. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. In: Onat A, editor. *TEKHARF 2017. Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük*. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2017. p. 20-17.
8. Wang XL, Tam C, McCredie RM, Wilcken DE. Determinants of severity of coronary artery disease in Australian men and women. *Circulation* 1994;89:1974-81.
9. Brown JR, O'Connor GT. Coronary heart disease and prevention in the United States. *N Engl J Med* 2010;362:2150-3.
10. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:757-65.
11. Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension* 2007;49:69-75.
12. Ford ES, Li C, Pearson WS, Zhao G, Mokdad AH. Trends in hypercholesterolemia, treatment and control among United States adults. *Int J Cardiol* 2010;140:226-35.
13. Ong KL, Cheung BM, Wong LY, Wat NM, Tan KC, Lam KS. Prevalence, treatment, and control of diagnosed diabetes in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Ann Epidemiol* 2008;18:222-9.
14. Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *N Engl J Med* 1990;322:213-7.
15. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al.; Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:916-47.
16. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women: a statement for health-care professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 1997;96:2468-82.
17. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
18. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1243-62.
19. Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PW, Houston-Miller N. 34th Bethesda Conference: Task force #1-Identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1863-74.
20. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation* 1996;93:450-6.
21. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989;3:427-33.
22. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robson S, Kunadian V. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1815-22.
23. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-analysis of statin effects in women versus men. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:572-82.
24. Kalyani RR, Lazo M, Ouyang P, Turkbey E, Chevalier K, Brancati F, et al. Sex differences in diabetes and risk of incident coronary artery disease in healthy young and middle-aged adults. *Diabetes Care* 2014;37:830-8.
25. Canoy D, Beral V, Balkwill A, Wright FL, Kroll ME, Reeves GK, et al. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. *Circulation* 2015;131:237-44.
26. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Odén A. Polycystic

- ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:599–604.
27. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773–9.
 28. Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, Keyzer JJ, Wijnands-van Gent CJ, Samsioe GN, et al. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2008;51:1492–8.
 29. Schierbeck LL, Rejmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
 30. Zhang J, Chen L, Delzell E, Muntner P, Hillegass WB, Safford MM, et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1301–8.
 31. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjögren I, Lagerqvist B, et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:380–6.
 32. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503–11.
 33. McSweeney JC, Rosenfeld AG, Abel WM, Braun LT, Burke LE, Daugherty SL, et al.; Preventing and Experiencing Ischemic Heart Disease as a Woman: State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:1302–31.
 34. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, Witztum JL, Santer P, Mayr M, et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:851–60.
 35. Stangl V, Baumann G, Stangl K. Coronary atherogenic risk factors in women. *Eur Heart J* 2002;23:1738–52.
 36. Fraser A, May M, Lowe G, Rumley A, Smith GD, Ebrahim S, et al. Interleukin-6 and incident coronary heart disease: results from the British Women's Heart and Health Study. *Atherosclerosis* 2009;202:567–72.
 37. Kim HC, Greenland P, Rossouw JE, Manson JE, Cochrane BB, Lasser NL, et al. Multimarker prediction of coronary heart disease risk: the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2080–91.
 38. Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med* 2006;145:21–9.
 39. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010;121:1069–77.
 40. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391–7.
 41. Garcia M, Mulvagh SL, Merz CN, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ Res* 2016;118:1273–93.
 42. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408–15.
 43. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:338–46.
 44. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325–31.
 45. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al.; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Atherosclerosis* 2016;252:207–74.
 46. Ezzati M, Oza S, Danaei G, Murray CJ. Trends and cardiovascular mortality effects of state-level blood pressure and uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation* 2008;117:905–14.
 47. Nuzzo A, Rossi R, Modena MG. Hypertension alone or related to the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:1541–8.
 48. Oparil S. Women and hypertension: what did we learn from the Women's Health Initiative? *Cardiol Rev* 2006;14:267–75.
 49. Schunkert H, Danser AH, Hense HW, Derckx FH, Kürzinger S, Riegger GA. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997;95:39–45.
 50. Everett B, Zaccaro A. Gender differences in hypertension and hypertension awareness among young adults. *Biodemography Soc Biol* 2015;61:1–17.
 51. Sos TA, Pickering TG, Sniderman K, Saddekni S, Case DB, Silane MF, et al. Percutaneous transluminal renal angioplasty in renovascular hypertension due to atheroma or fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 1983;309:274–9.
 52. Woods JW. Oral contraceptives and hypertension. *Hypertension* 1988;11:III11–5.
 53. Onat A, Can G, Yüksel H, Ademoğlu E, Erginel-Ünatan N, Kaya A, et al. In: Onat A, editor. *TEKHARF 2017 - Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük*. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2017.
 54. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005;23:1817–23.
 55. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması – 2. Available at: http://www.turkhipertansiyon.org/prevelans_calismasi_2.php. Accessed Feb 27, 2018.
 56. World Health Organisation. Global Health Observatory (GHO) Data. Available at: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/. Accessed Feb 27, 2018.
 57. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2015: epidemiological update. *Eur Heart J* 2015;36:2673–4.
 58. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S, et al.; Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *J Hypertens* 2016;34:1208–17.
 59. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–219.
 60. Gu Q, Burt VL, Paulose-Ram R, Dillon CF. Gender differences in hypertension treatment, drug utilization patterns, and blood pressure control among US adults with hypertension: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. *Am J Hypertens* 2008;21:789–98.
 61. Wilkins K, Gee M, Campbell N. The difference in hypertension control between older men and women. *Health Rep* 2012;23:33–40.
 62. Daugherty SL, Masoudi FA, Ellis JL, Ho PM, Schmittiel JA, Tavel HM, et al. Age-dependent gender differences in hypertension management. *J Hypertens* 2011;29:1005–11.
 63. Rosano GM, Lewis B, Agewall S, Wassmann S, Vitale C, Schmidt H, et al. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC. *Eur Heart J* 2015;36:2677–80.
 64. Phillips B. The JNC 7 hypertension guidelines. *JAMA* 2003;290:1314; author reply 1314–5.
 65. Journath G, Hellénus ML, Carlsson AC, Wändell PE, Nilsson PM; Hyper-Q and Eko Study Groups, Sweden. Physicians' gender is associated with risk factor control in patients on antihypertensive and lipid lowering treatment. *Blood Press* 2010;19:240–8.
 66. Ural D. Evaluation of clinical trials. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2010;38 Suppl 1:57–64.

67. Kayıkçıoğlu M. Ischemic heart disease in women. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2010;38 Suppl 1:41–9.
68. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–405.
69. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999–3058.
70. Aytekin S. Soru 87 - Kadın ve erkek arasında antilipit tedavi açısından fark var mı? – 104 Soruda Lipit: Uzman Yanıtları. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2016;44 Suppl 4:120.
71. Onat A. Türkiye'de LDL düzeylerinin dağılımı ve halkımızda lipit profili nasıl? – 104 Soruda Lipit: Uzman Yanıtları. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2016;44 Suppl 4:17.
72. TKD Epidemiyoloji Grubu Analizleri (TKD arşivi basımda).
73. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Rayner M, Townsend N. European Cardiovascular Disease Statistics. In: Løgstrup S, editor. Brussels: European Heart Network; 2017.
74. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013;93:359–404.
75. Tóth PP, Potter D, Ming EE. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006. *J Clin Lipidol* 2012;6:325–30.
76. Stienstra R, Stefan N. Tipping the inflammatory balance: inflammasome activation distinguishes metabolically unhealthy from healthy obesity. *Diabetologia* 2013;56:2343–6.
77. Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:152–62.
78. Mainali P, Pant S, Rodriguez AP, Deshmukh A, Mehta JL. Tobacco and cardiovascular health. *Cardiovasc Toxicol* 2015;15:107–16.
79. Brevetti G, Piscione F, Silvestro A, Galasso G, Di Donato A, Oliva G, et al. Increased inflammatory status and higher prevalence of three-vessel coronary artery disease in patients with concomitant coronary and peripheral atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2003;89:1058–63.
80. Reilly MP. Tobacco-related cardiovascular diseases in the 21st century. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:1458–9.
81. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998;316:1043–7.
82. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: the MPOWER package. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43818/1/9789241596282_eng.pdf. Accessed Jan 28, 2017.
83. World Health Organization. WHO global report on trends in tobacco smoking 2000–2025. Available at: <http://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/reportontrendstobaccosmoking/en/>. Accessed Jan 27, 2017.
84. Onat A. Türk Erişkinlerinde sigara içimi: Eğilimler ve Kadında Farklı Kardiyometabolik Etkiler. In: Onat A, editor. TEK HARF 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2017. p. 120–33.
85. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu - Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye Raporu 2012. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 948. Ankara: Anıl Matbaa; 2014.
86. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease—a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999;340:920–6.
87. Woodward M, Lam TH, Barzi F, Patel A, Gu D, Rodgers A, et al; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Smoking, quitting, and the risk of cardiovascular disease among women and men in the Asia-Pacific region. *Int J Epidemiol* 2005;34:1036–45.
88. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet* 2011;378:1297–305.
89. Bacon SL, Lavoie KL, Arsenault A, Dupuis J, Pilote L, Laurin C, et al. The research on endothelial function in women and men at risk for cardiovascular disease (REWARD) study: methodology. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:50.
90. Chow RW, Handelsman DJ, Ng MK. Minireview: rapid actions of sex steroids in the endothelium. *Endocrinology* 2010;151:2411–22.
91. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, Kelsey SF, Sharaf BL, Reichek N, et al.; WISE Investigators. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 2001;141:735–41.
92. Patel MB, Bui LP, Kirkeeide RL, Gould KL. Imaging Microvascular Dysfunction and Mechanisms for Female-Male Differences in CAD. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:465–82.
93. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med* 2009;169:843–50.
94. Wei J, Mehta PK, Johnson BD, Samuels B, Kar S, Anderson RD, et al. Safety of coronary reactivity testing in women with no obstructive coronary artery disease: results from the NHLBI-sponsored WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:646–53.
95. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:997–1002.
96. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J* 2014;35:1101–11.
97. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–304.
98. Escobar G, Bastida E, Garrido M, Rodríguez-Gómez J, Castillo R, Ordinas A. Sex-related differences in the effects of aspirin on the interaction of platelets with subendothelium. *Thromb Res* 1986;44:837–47.
99. Harrison MJ, Weisblatt E. A sex difference in the effect of aspirin on "spontaneous" platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost* 1983;50:773–4.
100. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88:230–5.
101. Ridker PM, Hennekens CH, Tofler GH, Lipinska I, Buring JE. Antiplatelet effects of 100 mg alternate day oral aspirin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of regular and enteric coated formulations in men and women. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:209–12.
102. Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, Mallion JM, Zanchetti A, Elmfeldt D, et al. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study. Hypertension Optimal Treatment. *J Hypertens* 2000;18:629–42.
103. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J* 2000;139:272–81.
104. Peters SA, Woodward M. Women's reproductive factors and incident cardiovascular disease in the UK Biobank. *Heart* 2018 Jan 15 doi: 10.1136/heartjnl-2017-312289.
105. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, van der Tweel I, Peeters PH, Wilson PW, et al. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1976–83.
106. Lambrinoudaki I, Augoulea A, Armeni E, Rizos D, Alexandrou A, Creatsa M, et al. Menopausal symptoms are associated with subclinical atherosclerosis in healthy recently postmenopausal women. *Climacteric* 2012;15:350–7.
107. Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. *Hypertension* 2007;49:69–75.
108. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive

- hormone therapy. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1992;117:1038–41.
109. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, 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.
 110. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523–34.
 111. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, et al.; American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004;109:672–93.
 112. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353–68.
 113. Bassac SS, Manson JE. The timing hypothesis: Do coronary risks of menopausal hormone therapy vary by age or time since menopause onset? *Metabolism* 2016;65:794–803.
 114. Harman SM, Black DM, Naftolin F, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161:249–60.
 115. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, et al.; ELITE Research Group. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221–31.
 116. Menopause: diagnosis and management NICE guideline [NG23]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG23>. Accessed Feb 27, 2018.
 117. Kawamoto KR, Davis MB, Duvernoy CS. Acute Coronary Syndromes: Differences in Men and Women. *Curr Atheroscler Rep* 2016;18:73.
 118. Canto JG, Canto EA, Goldberg RJ. Time to standardize and broaden the criteria of acute coronary syndrome symptom presentations in women. *Can J Cardiol* 2014;30:721–8.
 119. Canto JG, Goldberg RJ, Hand MM, Bonow RO, Sopko G, Pepine CJ, et al. Symptom presentation of women with acute coronary syndromes: myth vs reality. *Arch Intern Med* 2007;167:2405–13.
 120. Shin JY, Martin R, Suls J. Meta-analytic evaluation of gender differences and symptom measurement strategies in acute coronary syndromes. *Heart Lung* 2010;39:283–95.
 121. Kirchberger I, Heier M, Kuch B, Wende R, Meisinger C. Sex differences in patient-reported symptoms associated with myocardial infarction (from the population-based MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol* 2011;107:1585–9.
 122. Berg J, Björck L, Dudas K, Lappas G, Rosengren A. Symptoms of a first acute myocardial infarction in women and men. *Gend Med* 2009;6:454–62.
 123. Khan NA, Daskalopoulou SS, Karp I, Eisenberg MJ, Pelletier R, Tsadok MA, et al. Sex differences in acute coronary syndrome symptom presentation in young patients. *JAMA Intern Med* 2013;173:1863–71.
 124. Khan NA, Daskalopoulou SS, Karp I, Eisenberg MJ, Pelletier R, Tsadok MA, et al. Sex differences in prodromal symptoms in acute coronary syndrome in patients aged 55 years or younger. *Heart* 2017;103:863–9.
 125. Pelletier R, Khan NA, Cox J, Daskalopoulou SS, Eisenberg MJ, Bacon SL, et al. Sex Versus Gender-Related Characteristics: Which Predicts Outcome After Acute Coronary Syndrome in the Young? *J Am Coll Cardiol* 2016;67:127–35.
 126. Bjørnnes AK, Parry M, Lie I, Fagerland MW, Watt-Watson J, Rustøen T, et al. Pain experiences of men and women after cardiac surgery. *J Clin Nurs* 2016;25:3058–68.
 127. McSweeney J, Cleves MA, Fischer EP, Moser DK, Wei J, Pettet C, et al. Predicting coronary heart disease events in women: a longitudinal cohort study. *J Cardiovasc Nurs* 2014;29:482–92.
 128. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA* 2000;283:3223–9.
 129. Stephen SA, Darney BG, Rosenfeld AG. Symptoms of acute coronary syndrome in women with diabetes: an integrative review of the literature. *Heart Lung* 2008;37:179–89.
 130. Finnegan JR Jr, Meischke H, Zapka JG, Leviton L, Meshack A, Benjamin-Garner R, et al. Patient delay in seeking care for heart attack symptoms: findings from focus groups conducted in five U.S. regions. *Prev Med* 2000;31:205–13.
 131. Kirchberger I, Heier M, Wende R, von Scheidt W, Meisinger C. The patient's interpretation of myocardial infarction symptoms and its role in the decision process to seek treatment: the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry. *Clin Res Cardiol* 2012;101:909–16.
 132. Leuzzi C, Modena MG. Coronary artery disease: clinical presentation, diagnosis and prognosis in women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:426–35.
 133. Harfouche R, Hentschel DM, Piecewicz S, Basu S, Print C, Eavarone D, Kiziltepe T, et al. Glycome and transcriptome regulation of vasculogenesis. *Circulation* 2009;120:1883–1892.
 134. Shaw LJ, Vasey C, Sawada S, Rimmerman C, Marwick TH. Impact of gender on risk stratification by exercise and dobutamine stress echocardiography: long-term mortality in 4234 women and 6898 men. *Eur Heart J* 2005;26:447–56.
 135. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:451–7.
 136. Rubinshtein R, Gaspar T, Halon DA, Goldstein J, Peled N, Lewis BS. Prevalence and extent of obstructive coronary artery disease in patients with zero or low calcium score undergoing 64-slice cardiac multidetector computed tomography for evaluation of a chest pain syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99:472–5.
 137. Chang SM, Nabi F, Xu J, Peterson LE, Achari A, Pratt CM, Mahmarian JJ. The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1872–82.
 138. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Gender-based differences in the prognostic value of coronary calcification. *J Womens Health (Larchmt)* 2004;13:273–83.
 139. Meijboom WB, Weustink AC, Pugliese F, van Mieghem CA, Mollet NR, van Pelt N, et al. Comparison of diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography in women versus men with angina pectoris. *Am J Cardiol* 2007;100:1532–7.
 140. Carrigan TP, Nair D, Schoenhagen P, Curtin RJ, Popovic ZB, Haliburton S, et al. Prognostic utility of 64-slice computed tomography in patients with suspected but no documented coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009;30:362–71.
 141. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, Grothues F, Firmin DN, Collins P, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002;346:1948–53.
 142. Buchthal SD, den Hollander JA, Merz CN, Rogers WJ, Pepine CJ, Reichel N, et al. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 2000;342:829–35.
 143. Park SJ, Park JJ, Choi DJ, Chun EJ, Choi SI, Kim SM, et al. Understanding of chest pain in microvascular disease proved by cardiac magnetic resonance image (UMPIRE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:333.
 144. Jones E, Eteiba W, Merz NB. Cardiac syndrome X and microvascular coronary dysfunction. *Trends Cardiovasc Med* 2012;22:161–8.
 145. Kemp HG Jr. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973;32:375–6.
 146. Cannon RO 3rd, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988;61:1338–43.
 147. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C,

- Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
148. Agrawal S, Mehta PK, Bairey Merz CN. Cardiac Syndrome X: update 2014. *Cardiol Clin* 2014;32:463–78.
149. Melikian N, De Bruyne B, Fearon WF, MacCarthy PA. The pathophysiology and clinical course of the normal coronary angina syndrome (cardiac syndrome X). *Prog Cardiovasc Dis* 2008;50:294–310.
150. Kaski JC, Rosano GM, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:807–14.
151. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010;121:2317–25.
152. Park SM, Merz CN. Women and Ischemic Heart Disease: Recognition, Diagnosis and Management. *Korean Circ J* 2016;46:433–42.
153. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, Budoff MJ, Flamm SD, Hundley WG, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation* 2005;111:682–96.
154. Kothawade K, Bairey Merz CN. Microvascular coronary dysfunction in women: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Probl Cardiol* 2011;36:291–318.
155. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2825–32.
156. Ouyang P, Wenger NK, Taylor D, Rich-Edwards JW, Steiner M, Shaw LJ, et al. Strategies and methods to study female-specific cardiovascular health and disease: a guide for clinical scientists. *Biol Sex Differ* 2016;7:19.
157. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al.; INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:953–62.
158. Buchholz EM, Strait KM, Dreyer RP, Lindau ST, D'Onofrio G, Geda M, et al. Editor's Choice—Sex differences in young patients with acute myocardial infarction: A VIRGO study analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:610–622.
159. Dreyer RP, Smolderen KG, Strait KM, Beltrame JF, Lichtman JH, Lorenze NP, et al. Gender differences in pre-event health status of young patients with acute myocardial infarction: A VIRGO study analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5:43–54.
160. Wassertheil-Smoller S, Shumaker S, Ockene J, Talavera GA, Greenland P, Cochrane B, et al. Depression and cardiovascular sequelae in postmenopausal women. The Women's Health Initiative (WHI). *Arch Intern Med* 2004;164:289–98.
161. Mallik S, Spertus JA, Reid KJ, Krumholz HM, Rumsfeld JS, Weintraub WS, et al.; PREMIER Registry Investigators. Depressive symptoms after acute myocardial infarction: evidence for highest rates in younger women. *Arch Intern Med* 2006;166:876–83.
162. Low CA, Thurston RC, Matthews KA. Psychosocial factors in the development of heart disease in women: current research and future directions. *Psychosom Med* 2010;72:842–54.
163. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:38–46.
164. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:8–27.
165. Ono R, Falcão LM. Takotsubo cardiomyopathy systematic review: Pathophysiologic process, clinical presentation and diagnostic approach to Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2016;209:196–205.
166. Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J, Bataiosu DR, Cammann VL, Jurisic S, et al. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2016;37:2823–2829.
167. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:226–32.
168. Xhyheri B, Bugiardini R. Diagnosis and treatment of heart disease: are women different from men? *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:227–36.
169. Pepine CJ, Kerensky RA, Lambert CR, Smith KM, von Mering GO, Sopko G, et al. Some thoughts on the vasculopathy of women with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S30–5.
170. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, Light-McGroarty KA, Shah RU, Gulati M, et al. Emergence of Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Woman's Problem and Need for Change in Definition on Angiography. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1918–33.
171. Kenkre TS, Malhotra P, Johnson BD, Handberg EM, Thompson DV, Marroquin OC, et al. Ten-Year Mortality in the WISE Study (Women's Ischemia Syndrome Evaluation). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10. pii: e003863.
172. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA* 2012;307:813–22.
173. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem* 2003;49:1331–6.
174. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18) substudy. *Circulation* 2004;109:580–6.
175. Omland T, de Lemos JA, Holmen OL, Dalen H, Benth JS, Nygård S, et al. Impact of sex on the prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin I in the general population: the HUNT study. *Clin Chem* 2015;61:646–56.
176. Rubini Giménez M, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Puelacher C, Hillinger P, et al. Clinical Effect of Sex-Specific Cutoff Values of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Suspected Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol* 2016;1:912–20.
177. Shah AS, Griffiths M, Lee KK, McAllister DA, Hunter AL, Ferry AV, et al. High sensitivity cardiac troponin and the under-diagnosis of myocardial infarction in women: prospective cohort study. *BMJ* 2015;350:g7873.
178. Jaffe AS. TRAPID or Trapped? *Ann Emerg Med* 2016;68:88–91.
179. Kwok CS, Potts J, Gulati M, Alasnag M, Rashid M, Shoaib A, et al. Effect of Gender on Unplanned Readmissions After Percutaneous Coronary Intervention (from the Nationwide Readmissions Database). *Am J Cardiol* 2018 Jan 10 [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.amjcard.2017.12.032.
180. Thompson PL, Brendan MM. Acute coronary syndromes in women. Different presentations and poorer outcomes. *Medicine Today* 2016;17:16–20.
181. Graham G. Acute Coronary Syndromes in Women: Recent Treatment Trends and Outcomes. *Clin Med Insights Cardiol* 2016;10:1–10.
182. Sullivan AK, Holdright DR, Wright CA, Sparrow JL, Cunningham D, Fox KM. Chest pain in women: clinical, investigative, and prognostic features. *BMJ* 1994;308:883–6.
183. Kothawade K, Bairey Merz CN. Microvascular coronary dysfunction in women: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Probl*

- Cardiol 2011;36:291–318.
184. Schneider B, Athanasiadis A, Stöllberger C, Pistner W, Schwab J, Gottwald U, et al. Gender differences in the manifestation of takotsubo cardiomyopathy. *Int J Car-diol* 2013;166:584–8.
 185. Cullen L, Greenslade JH, Carlton EW, Than M, Pickering JW, Ho A, et al. Sex-specific versus overall cut points for a high sensitivity troponin I assay in predicting 1-year outcomes in emergency patients presenting with chest pain. *Heart* 2016;102:120–6.
 186. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with un-stable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:71–80.
 187. Swahn E, Alfredsson J, Afzal R, Budaj A, Chrolavicius S, Fox K, et al. Early invasive compared with a selective invasive strategy in women with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a substudy of the OASIS 5 trial and a meta-analysis of previous randomized trials. *Eur Heart J* 2012;33:51–60.
 188. Hess CN, McCoy LA, Duggirala HJ, Tavis DR, O'Callaghan K, Douglas PS, et al. Sex-based differences in outcomes after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a report from TRANSLATE-ACS. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000523.
 189. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, et al.; CRUSADE Investigators. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:832–7.
 190. D'Onofrio G, Safdar B, Lichtman JH, Strait KM, Dreyer RP, Geda M, et al. Sex differences in reperfusion in young patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: results from the VIRGO study. *Circulation* 2015;131:1324–32.
 191. William T, Wang Stefan K, James Tracy Y, Wang. A review of sex-specific benefits and risks of antithrombotic therapy in acute coronary syndrome. *European Heart Journal* 2017;38:165–171.
 192. Cho L, Mukherjee D. Hormone replacement therapy and secondary cardiovascular prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Cardiology* 2005;104:143–7.
 193. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018;39:119–77.
 194. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrin-olysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368:1379–87.
 195. Køber L, Torp-Pedersen C, Ottesen M, Rasmussen S, Lessing M, Skagen K. Influence of gender on short- and long-term mortality after acute myocardial infarction. TRACE study group. *Am J Cardiol* 1996;77:1052–6.
 196. Barakat K, Wilkinson P, Suliman A, Ranjadayan K, Timmis A. Acute myocardial infarction in women: contribution of treatment variables to adverse outcome. *Am Heart J* 2000;140:740–6.
 197. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311–22.
 198. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Thompson MA, Rohrbek SC, Deychak Y, et al. Gender and acute myocardial infarction: is there a different response to thrombolysis? *J Am Coll Cardiol* 1997;29:35–42.
 199. Nicolau JC, Auxiliadora Ferraz M, Nogueira PR, Coimbra Garzon SA, Serrano CV Jr, Ramires JA. The role of gender in the long-term prognosis of patients with myocardial infarction submitted to fibrinolytic treatment. *Ann Epidemiol* 2004;14:17–23.
 200. Heer T, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Gottwik M, et al. Gender differences in acute myocardial infarction in the era of reperfusion (the MITRA registry). *Am J Cardiol* 2002;89:511–7.
 201. Tan YC, Sinclair H, Ghoorah K, Teoh X, Mehran R, Kunadian V. Gender differences in outcomes in patients with acute coronary syndrome in the current era: A review. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5:51–60.
 202. Lawesson SS, Alfredsson J, Fredrikson M, Swahn E. A gender perspective on short- and long term mortality in ST-elevation myocardial infarction—a report from the SWEDEHEART register. *Int J Cardiol* 2013;168:1041–7.
 203. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:994–1005.
 204. van der Meer MG, Nathoe HM, van der Graaf Y, Doevendans PA, Appelman Y. Worse outcome in women with STEMI: a systematic review of prognostic studies. *Eur J Clin Invest* 2015;45:226–35.
 205. Dimitriu-Leen AC, Hermans MPJ, van Rosendaal AR, van Zwet EW, van der Hoeven BL, Bax JJ, et al. Gender-Specific Differences in All-Cause Mortality Between Incomplete and Complete Revascularization in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction and Multi-Vessel Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2018;121:537–43.
 206. Poon S, Goodman SG, Yan RT, Bugiardini R, Bierman AS, Eagle KA, et al. Bridging the gender gap: Insights from a contemporary analysis of sex-related differences in the treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2012;163:66–73.
 207. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, Pache J, Seyfarth M, Blasini R, et al. Sex-based analysis of outcome in patients with acute myocardial infarction treated predominantly with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;287:210–5.
 208. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980–2009. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(39):3017–27.
 209. Chew DP, French J, Briffa TG, Hammett CJ, Ellis CJ, Ranasinghe I, et al. Acute coronary syndrome care across Australia and New Zealand: the SNAPSHOT ACS study. *Med J Aust* 2013;199:185–91.
 210. Heer T, Hochadel M, Schmidt K, Mehilli J, Zahn R, Kuck KH, et al. Sex Differences in Percutaneous Coronary Intervention-Insights From the Coronary Angiography and PCI Registry of the German Society of Cardiology. *J Am Heart Assoc* 2017;6.pii:e004972.
 211. Gargiulo G, Ariotti S, Vranckx P, Leonardi S, Frigoli E, Ciociano N, et al. Impact of Sex on Comparative Outcomes of Radial Versus Femoral Access in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Invasive Management: Data From the Randomized MATRIX-Access Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:36–50.
 212. Kunadian V, Qiu W, Lagerqvist B, Johnston N, Sinclair H, Tan Y, Ludman P, et al.; National Institute for Cardiovascular Outcomes Research and Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registries. Gender Differences in Outcomes and Predictors of All-Cause Mortality After Percutaneous Coronary Intervention (Data from United Kingdom and Sweden). *Am J Cardiol* 2017;119:210–216.
 213. Udell JA, Koh M, Qiu F, Austin PC, Wijesundera HC, Bagai A, et al. Outcomes of Women and Men With Acute Coronary Syndrome Treated With and Without Percutaneous Coronary Revascularization. *J Am Heart Assoc* 2017;6.pii: e004319.
 214. Benamer H, Tafflet M, Bataille S, Escolano S, Livarek B, Fourchard V, et al; CARDIO-ARHIF Registry Investigators. Female gender is an independent predictor of in-hospital mortality after STEMI in the era of primary PCI: insights from the greater Paris area PCI Registry. *Euro-Intervention* 2011;6:1073–9.
 215. Pancholy SB, Shantha GP, Patel T, Cheskin LJ. Sex differences in short-term and long-term all-cause mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014;174:1822–30.
 216. Shah RU, Henry TD, Rutten-Ramos S, Garberich RF, Tighiouart M, Bairey Merz CN. Increasing percutaneous coronary interventions for ST-segment elevation myocardial infarction in the United States: progress and opportunity. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:139–146.
 217. Alabas OA, Gale CP, Hall M, Rutherford MJ, Szummer K, Lawesson SS, et al. Sex Differences in Treatments, Relative Survival, and Excess Mortality Following Acute Myocardial Infarction: National

- Cohort Study Using the SWEDEHEART Registry. *J Am Heart Assoc* 2017;6.pii: e007123.
218. Barbash IM, Ben-Dor I, Torguson R, Maluenda G, Xue Z, Gaglia MA Jr, et al. Clinical predictors for failure of percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2012;25:111–7.
 219. Rezkalla SH, Dharmashankar KC, Abdalrahman IB, Kloner RA. No-reflow phenomenon following percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: incidence, outcome, and effect of pharmacologic therapy. *J Interv Cardiol* 2011;23:429–36.
 220. Kosmidou I, Redfors B, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, et al. Infarct size, left ventricular function, and prognosis in women compared to men after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: results from an individual patient-level pooled analysis of 10 randomized trials. *Eur Heart J* 2017;38:1656–1663.
 221. de Boer SP, Roos-Hesselink JW, van Leeuwen MA, Lenzen MJ, van Geuns RJ, Regar E, et al. Excess mortality in women compared to men after PCI in STEMI: an analysis of 11,931 patients during 2000–2009. *Int J Cardiol* 2014;176:456–63.
 222. Leifheit-Limson EC, D’Onofrio G, Daneshvar M, Geda M, Bueno H, Spertus JA, et al. Sex Differences in Cardiac Risk Factors, Perceived Risk, and Health Care Provider Discussion of Risk and Risk Modification Among Young Patients With Acute Myocardial Infarction: The VIRGO Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1949–1957.
 223. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:447–54.
 224. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med* 1999;341:217–25.
 225. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016;37:267–315.
 226. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, Bradley SM, Ho PM, Tsai TT, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2014;312:1754–63.
 227. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–60.
 228. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306–13.
 229. Becker DM, Segal J, Vaidya D, Yanek LR, Herrera-Galeano JE, Bray PF, et al. Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy. *JAMA* 2006;295:1420–7.
 230. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. CURRENT-OASIS 7 Investigators. *N Engl J Med* 2010;363:930–42.
 231. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e139–228.
 232. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:485–510.
 233. Roolvink V, Ibáñez B, Ottervanger JP, Pizarro G, van Royen N, Mateos A, et al. Early Intravenous Beta-Blockers in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Before Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2705–15.
 234. Nguyen HL, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Gurfinkel EP, et al. Age and sex differences, and changing trends, in the use of evidence-based therapies in acute coronary syndromes: perspectives from a multinational registry. *Coron Artery Dis* 2010;21:336–44.
 235. Lonn E, Roccaforte R, Yi Q, Dagenais G, Sleight P, Bosch J, et al. Effect of long-term therapy with ramipril in high-risk women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:693–702.
 236. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345:669–85.
 237. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–81.
 238. Gutierrez J, Ramirez G, Rundek T, Sacco RL. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events: a sex-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:909–19.
 239. Kong WK, Regeer MV, Ng AC, McCormack L, Poh KK, Yeo TC, et al. Sex Differences in Phenotypes of Bicuspid Aortic Valve and Aortopathy: Insights From a Large Multicenter, International Registry. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10.pii:e005155.
 240. Généreux P, Stone GW, O’Gara PT, Marquis-Gravel G, Redfors B, Giustino G, et al. Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2263–88.
 241. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1854–63.
 242. Dweck MR, Khaw HJ, Sng GK, Luo EL, Baird A, Williams MC, et al. Aortic stenosis, atherosclerosis, and skeletal bone: is there a common link with calcification and inflammation? *Eur Heart J* 2013;34:1567–74.
 243. Stangl V, Baldenhofer G, Knebel F, Zhang K, Sanad W, Spethmann S, et al. Impact of gender on three-month outcome and left ventricular remodeling after transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2012;110:884–90.
 244. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:252–289.
 245. Naoum C, Blanke P, Dvir D, Pibarot P, Humphries K, Webb J, et al. Clinical Outcomes and Imaging Findings in Women Undergoing TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:483–93.
 246. McNeely C, Vassileva C. Mitral Valve Surgery in Women: Another Target for Eradicating Sex Inequality. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9:S94–6.
 247. De Backer O, Piazza N, Banai S, Lutter G, Maisano F, Herrmann HC, et al. Percutaneous transcatheter mitral valve replacement: an overview of devices in preclinical and early clinical evaluation. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:400–9.
 248. Zühlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J* 2015;36:1115–22a.
 249. Pfannmueller B, Eifert S, Seeburger J, Misfeld M, Borger M, Mende M, et al. Gender-dependent differences in patients undergoing tricuspid valve surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;61:37–41.
 250. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:911–39.
 251. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768–801.
 252. Safa RN, Peng XY, Pentassuglia L, Lim CC, Lamparter M, Silverstein C, et al. Neuregulin-1 β regulation of embryonic endothelial progeni-

- tor cell survival. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300:H1311–9.
253. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869–79.
254. Volkova M, Russell R 3rd. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev* 2011;7:214–20.
255. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371–88.
256. Cameron D, Brown J, Dent R, Jackisch C, Mackey J, Pivot X, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:933–42.
257. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1013–32.
258. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2012;366:399–408.
259. Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365–75.
260. M, Espi  M, Llombart A, Monnier A, Rapoport BL, Stahalova V; Dextrazoxane Study Group. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17:614–22.
261. Corrao S, Messina S, Pistone G, Calvo L, Scaglione R, Licata G. Heart involvement in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;167:2031–8.
262. Chen J, Tang Y, Zhu M, Xu A. Heart involvement in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2016;35:2437–48.
263. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:iii45–8.
264. MacDonald WJ Jr, Crawford MH, Klippel JH, Zvaifler NJ, O'Rourke RA. Echocardiographic assessment of cardiac structure and function in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1977;63:890–6.
265. Voskuyl AE. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45 Suppl 4:iv4–7.
266. Moysakakis I, Tektonidou MG, Vasilidou VA, Samarkos M, Votteas V, Moutsopoulos HM. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med* 2007;120:636–42.
267. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:77–95.
268. Edward D, Harris, Ralph C, Budd, Gary S, Firestein, Mark C, Genovese, John S, Sergent, Shaun Rudoy, et al. Kelley's textbook of Rheumatology. 7th. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1279–1303.
269. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, Diot E, Allanore Y, Sibilia J, Launay D, et al.; Itin rAIR-Scl rodermie Study Investigators. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French Itin rAIR-Scl rodermie study. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:304–8.
270. Sweiss NJ, Hushaw L, Thenappan T, Sawaqed R, Machado RF, Patel AR, et al. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:8–18.
271. Coghlan JG, Denton CP, Gr nig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al.; DETECT study group. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1340–9.
272. Meune C, Vignaux O, Kahan A, Allanore Y. Heart involvement in systemic sclerosis: evolving concept and diagnostic methodologies. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103:46–52.
273. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969;46:428–40.
274. Kostis JB, Seibold JR, Turkevich D, Masi AT, Grau RG, Medsger TA Jr, et al. Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. *Am J Med* 1988;84:1007–15.

Anahtar s zc kler: Kalp-damar hastalıkları; kadınlar; kardiyovaskuler korunma; menopoz.

Keywords: Cardiovascular disease; cardiovascular prevention; menopause; women.