

Kadınlarda Koroner Arter Hastalığı: Risk Faktörleri, Klinik Tablolar, Tanı ve Tedavi Yaklaşım Farklılıkları

Y. Doç. Dr. Bülent GÖRENEK, Uz. Dr. Alparslan BİRDANE, Doç. Dr. Ahmet ÜNALIR
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Premenopozal dönemdeki kadınlarda koroner arter hastalıklarına (KAH) erkeklerden daha az oranda rastlanmaktadır. Bu bakımdan her ne kadar kadınlar şanslı olarak görülebilirlerse de, KAH şikayetleri ile başvuran bayanların yeterince araştırılmadıkları ve KAH tanısının erkeklerle göre daha fazla atıldığı dikkat çekmektedir. Pek çok KAH risk faktörünün, oluşan klinik tabloların, bazı tanısal girişimlerin değerinin ve tedavi yaklaşımlarının her iki cinsiyet arasında farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir. Örneğin diyabetin bir KAH risk faktörü olarak önemi kadınlarda daha fazladır. Dobutamin sires ekokardiyografi'nin KAH'ndaki özgülüğünün erkeklerden yüksek, duyarlılığının benzer olduğu, treadmill egzersiz testinin ise kadınlarda yüksek oranlarda yalancı pozitif sonuçlar verdiği bilinmektedir. Ancak kadınlarda maksimal egzersiz testinin yalancı negatifliği daha azdır. Tipik anjina pectoris olan kadın hastalarda koroner anjiyografi uygulanma sıklığı ve bu işlem sonunda ciddi koroner lezyonların saptanma olasılığı erkeklerle göre daha düşüktür. Miyokard infarktüsü (MI) kadınlarda erkeklerle oranla genellikle daha fazla risk faktörü mevcuttur ve bu hastalarda konjestif kalp yetmezliğine daha sık rastlanılmaktadır. KAH'nın mortalitesi, koroner arter bypass cerrahisinin komplikasyonları ve erken dönem mortalitesi kadınlarda daha fazladır. Ayrıca MI'lı kadınlara daha az oranda trombolitik tedavi yapıldığı, trombolitik tedaviye başlamada daha geç kalındığı, bu tedavinin mortalite ve morbiditesinin erkeklerden yüksek olduğu da bilinmektedir.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, risk faktörleri, cinsiyete bağlı farklılıklar

Koroner arter hastalıkları (KAH), erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da en önemli ölüm nedenlerinden biridir (1). TEKHARF çalışmasında (2) ülkemizde 8 yıllık takip sonucunda kadınlarda tüm nedenlere bağlı yıllık ölüm oranı binde 7.1, 45-74 yaş kesimindeki kadınlarda ise binde 13.9 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen verilere göre kadınlarımızda KAH yıllık mortalitesi binde 3.4, 45-74

yaş kesiminde ise binde 6.0'dır. Avrupa ülkelerinde ise bu prevalansın 0.6-3 arasında değişmekte olduğu bilinmektedir (3). Anılan çalışmada Türk kadınlarında yeni koroner olayların yıllık sıklığı ise binde 6.2 olarak bulunmuştur.

Miyokard infarktüsü (MI) insidansının kadınlarda belirgin olarak daha düşük olduğu bilinse de, menopozdan sonra bu insidansın dramatik bir şekilde arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca KAH mortalitesinin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu da bilinmektedir (4). Bununla birlikte genel olarak kadınların KAH ile ilgili semptomları yeterince önemsenmemekte ve ileri tanısal işlemlerden erkeklerle göre daha az oranda yararlanmaktadırlar (5). Göğüs ağrısı şikayeti ile hastanelere gelen kadınlarda EKG çekilmesi, kardiyak monitörizasyon ve kardiyak enzimlerin değerlendirilmesi, kardiyoloji konsültasyonu istenmesi, koroner yoğun bakımda izleme alınma gibi yaklaşımların daha az olduğu gözlenmektedir. Acil servislere kardiyak yakınmalarla başvuran kadın hastalara erkeklere oranla daha fazla anksiyolitik tedavi başlanmakta ve psikiyatri bölümüne başvurmaları istenmektedir. Kadın hastalar sıklıkla başlangıçta KAH bulgusu olarak MI gibi net tablolara değil daha hafif göğüs ağrısı yakınmaları ile hekime başvururlar ki bu başvurular sırasında iyi bir değerlendirme yapılmayıp tanı atlanırsa daha sonra ciddi klinik tablolar ile ortaya çıkabilmektedir.

Koroner arter hastalığının tespit edildiği kadınların ortalama yaşları ve sahip oldukları risk faktörleri erkeklerden fazladır. Kadınlarda KAH için risk faktörlerinin analizi özellikle önemlidir. Çünkü kadınlardaki risk faktörlerinin KAH gelişimi ile daha net bir ilişkisi vardır. Örneğin bir çalışmada kardiyovasküler risk faktör analiziyle anjiyografik olarak KAH'in ciddiyetinin kadınlarda %54.5, erkeklerdeyse % 39.3

Alındığı tarih: 12 Temmuz 1999, revizyon 2 Kasım 1999
Yazışma adresi: Dr. Bülent Görenek, PK. 80 Gar-Eskişehir
Tlf (0 542) 431 2483 Faks: (0 222) 239 5370
e-mail: gorenek@superonline.com

oranında ortaya konduğu gösterilmiştir (6). Dolayısıyla kadınlarda KAH'ı değerlendirirken risk faktörlerinin daha dikkatli bir şekilde analizinin özel bir önemi vardır.

A- KADINLARDA KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ ve KORUYUCU ÖNLEMLERİN ÖNEMİ

National Cholesterol Education Program (NCEP) tarafından yayınlanan rehberde göre (7) kadınlardaki primer kardiyovasküler risk faktörleri olarak; *KAH öyküsünün varlığı, 55 yaşın üzerinde olmak yada postmenopozal dönemde olup östrojen yerine koyma tedavisi (ÖYKT) kullanmamak, dislipidemi* (yüksek LDL kolesterol ve/veya düşük HDL kolesterol), *ailede erken yaşlarda KAH öyküsünün varlığı* (birinci dereceden erkek akrabalarda 55 yaşın altında, kadın akrabalarda ise 65 yaşın altında), *diabet, sigara, hipertansiyon ve periferik damar hastalığı* kabul edilmektedir. Bu rehberde yüksek trigliserid düzeyi, obezite, sedanter hayat biçimi ise primer risk faktörleri olarak değil, artmış KAH riskine sıklıkla eşlik edebilen durumlar olarak değerlendirilmiştir. Bahsedilen risk faktörlerinin pek çoğuna beyaz ırk dışındaki kadınlarda daha sık rastlanmaktadır. Örneğin, "The Third National Health and Nutrition Examination Survey" de kardiyovasküler risk faktörlerinin zencilerde ve Meksikalılarda aynı sosyoekonomik statüdeki beyaz kadınlara göre daha fazla olduğu dikkat çekmiştir (8).

Hormonların önemi

Premenopozal dönemdeki kadınlarda KAH'nın varlığı, özellikle de multipl risk faktörlerinin yokluğunda alışılmış bir durum değildir. Ancak postmenopozal dönem KAH için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve bu dönemde kadınlarda KAH görülme riski erkekler ile eşitlenmektedir (9). Erken gelişen menopoza (<45 yaş) ileri yaşlardaki menopoza göre KAH riskini daha fazla artırabilmekte ise de ortaya çıkabilecek olumsuz etkilerin önemli bir bölümü ÖYKT ile kısmen düzeltilenmektedir. ÖYKT yapılsın yada yapılmazın cerrahi menopoza, doğal menopoza göre kişiye daha fazla KAH riski yüklemektedir (10). Postmenopozal kadınlara eğer ÖYKT uygulanıyorsa bu kişilerde KAH gelişim riski premenopozal kadınlara ÖYTK uygulanmayan postme-

nopozal kadınlar arasında olmaktadır. ÖYKT'nin yararları ve riskleri konusunda aydınlatıcı olabilecek olan büyük çaplı ve randomize çalışmalar halen devam etmektedir. Bu konuda yol gösterici olabilecek çalışmalardan biri olan Nurses Health Study de postmenopozal dönemde ÖYKT yapılan kadınların 10 yıllık izlemleri sonunda KAH riskinde bu tür bir tedavi uygulanmayan kadınlara göre %44 azalmanın olduğu tespit edilmiştir (11). Bununla birlikte KAH'da sekonder korunmayla ilgili büyük çaplı randomize bir çalışma olan Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) nin ilk sonuçları ise hayal kırıklığı yaratmıştır (12). Bu çalışma sonuçlarına göre kombine preparatlar KAH'nın sekonder korunmasında umulan faydayı sağlamamaktadır.

Östrojenin LDL kolesterolü azaltıcı ve HDL kolesterolü artırıcı etkisi bilinmektedir (13). Östrojenin lipid profilindeki bu olumlu etkilerine rağmen yerine koyma tedavisinin safra kesesi hastalıkları, endometriyum ve meme kanserleri gelişme risklerini de artırabileceği ihtimali akıldan çıkartılmamalıdır. ÖYKT'ne progestasyonel ajanların eklenmesiyle endometrial kanser gelişme riskinde azalma dikkat çekse de, bu tür bir yaklaşımın KAH riski üzerine olan etkileri henüz tam olarak aydınlanamamıştır.

Yüksek dozlardaki doğum kontrol haplarının LDL kolesterol düzeyini arttırdığı, HDL kolesterol düzeyini düşürdüğü, glukoz toleransını azalttığı, kan basıncını yükselttiği ve pıhtılaşma mekanizmalarını harekete geçirip KAH riskini artırdığı gösterilmiştir (14). Ancak, premenopozal kadınlarda KAH riskinin çok az olması dolayısı ile sigara içmeyen, 40 yaşının altında olan kadınlarda bu tür ilaçların kullanımı ile kardiyovasküler risk artışı ancak % 1 dolaylarında olmaktadır (15). Bununla birlikte, yüksek doz doğum kontrol hapi kullananlarda sigara içimi de söz konusu ise KAH ve miyokard infarktüsü riskinde önemli oranda artış göze çarpmaktadır. Bu tür ilaçları düşük dozlarda kullananlarda sigaranın KAH gelişimi üzerine olan sinerjistik etkisi ise tam olarak ortaya konamamıştır (16). Üçüncü jenerasyon ilaçların (desogestrel, norgestimate, gestodene) kardiyovasküler sisteme olan olumsuz etkileri eski preparatlara göre daha azdır. Doğum kontrol hapları sıklıkla kan basıncında hafif yükselmelere neden olmaktadır. Nadir de olsa olgularda hipertansiyonun meydana geldiği de gözlenebilmektedir.

Sigara

Sigara içimi kadınlarda ve erkeklerde tüm ölümler için en önemli değiştirilebilir risk faktörü durumundadır. Sigaranın KAH riskini iki kat, KAH'na bağlı mortaliteyi ise %70 dolaylarında attırdığı ve içilen sigara sayısı ile orantılı olarak görülen zararlı etkilerin artışı ortaya konmuştur. Örneğin ABD'de orta yaşlı 121,000 hemşirede yapılmış bir çalışmada sigara içmeyenlerle karşılaştırma yapıldığı zaman KAH relatif riskinin günde 1-14 sigara içenlerde 2.1, 15-24 sigara içenlerde 4.2, 25'den fazla sigara içenlerde ise 6.0 olduğu bulunmuştur (17).

Sigara kullanımı Mİ'lü erkek hastalarda kadınlara oranla daha sıktır (18). Bununla beraber, kadınlardaki tüm koroner olayların yarısı sigara içenlerde meydana gelmektedir (19). Her iki cinste de sigaranın bırakılması ile KAH riskinde hızlı bir düşme olmaktadır. KAH riski sigaranın bırakılmasını takiben aylar içinde düşmeye başlar ve 3-5 yıl içinde KAH riski sigara içmeyenler ile aynı düzeye gelir. Bu sürenin içilen sigara sayısı yada süre ile net bir ilişkisi yoktur (20). Ayrıca elde edilen bu sonuçların hastanın sigarayı hangi yaşta bıraktığı ile de bir ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir. KAH riskinde en hızlı azalmanın sigaranın bırakılmasını takiben ilk yıllarda olduğu dikkat çekmektedir. Üç yıl ve daha fazla süre ile sigara kullanmayan kadınlardaki relatif KAH riski hiç sigara içmemiş kadınlardan farklı bulunmamıştır (21). Sigaranın bırakılmasını takiben kadınlarda da miyokard infarktüsü riskinde hızlı bir düşüş meydana geldiği tespit edilmiştir. Örneğin ilk kez miyokard infarktüsü geçiren 910 kadının ele alındığı bir çalışmada sigara içmeyi sürdürenlerde ikinci bir infarktüs oluşumu için relatif risk 3.6 iken, sigarayı bırakmış olanlarda 1.2 bulunmuştur (21).

Alkol

Her ne kadar aşırı alkol tüketimi kardiyovasküler ölüm riskini artırırsa da, az-orta miktarlarda (30-45 cc/gün) alkol alımının erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da KAH oluşumunun önlenmesinde faydalı etkilerinin olduğu kabul edilmektedir. Bu durum büyük oranda düşük dozlardaki alkolün HDL kolesterol düzeyini artırıcı etkisi ile ilişkilidir. Nurses' Health Study'de günde 10-15 g alkol tüketen kadınlarda hiç alkol kullanmayan kadınlara göre KAH riskinde %40 dolaylarında azalma tespit edilmiştir (22). Az ve

orta miktarda alkol tüketimi ile KAH riskinde meydana gelen azalmalar alınan alkolün tipi ile ilişkili değildir.

Hipertansiyon

Kadınlarda da erkeklerdekine benzer olarak kan basıncının seviyesi ile KAH arasında kuvvetli bir ilişkinin varlığı ortaya konmuştur. Yaşlılarda bu ilişki kadınlarda erkeklerden daha güçlüdür (16). Hafif-orta şiddetli hipertansif olguların incelendiği ve dahil edilen hastaların yaklaşık olarak yarısını (%47) kadınların oluşturduğu bir meta analizde, diyastolik kan basıncında ortalama 6 mmHg'lık düşme ile inmelerde %42, miyokard infarktüsünde %14 ve vas-küler ölümlerde ise %21 azalma tespit edilmiştir (23). Premenopozal kadınlarda da tansiyon yüksekliğine bağlı olarak KAH riski artar. Bu kişilerde hipertansiyonun varlığı KAH'na bağlı mortaliteyi yaklaşık olarak 10 misli artırmaktadır (18).

Diyabet

Diyabet, kadınlarda bilinen diğer kardiyak risk faktörlerinden daha fazla prognostik öneme sahip olduğu gibi, KAH risk faktörü olarak erkeklerden daha önemlidir (24,25). Bir çalışmada göğüs ağrısı ile başvuran kadınlarda anjiyografi bulguları KAH lehine olan ve olmayan iki grup arasındaki farklı tek risk faktörünün diyabet olduğu dikkat çekmiştir (26). KAH'na bağlı ölümler diyabetik kadınlarda diyabetik olmayan kadınlara göre 3-7 misli fazladır. İnsüline bağımlı diyabet varlığı da kadınlarda akut miyokard infarktüsü sonrası ölümler için çok önemli bir risk faktörüdür (27).

Obezite

Obezite de, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi gibi pek çok KAH risk faktörüne eşlik edebilen bir durumdur. Gerek erkeklerde gerekse kadınlarda tek başına ya da eşlik ettiği diğer risk faktörleri ile birlikte KAH gelişimde önemli rol oynamaktadır (28,29). Bununla birlikte obezite ile koroner arter hastalığı riskindeki artışın diyabetin varlığından bağımsız olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (16, 28). Nurses' Health Study'de, vücut kitle indeksi 29 ve üzerinde olan şişman kadınlarda, vücut kitle indeksi 21-29 arasında olan kadınlara göre KAH riski-

nin üç misli fazla olduğu gözlenmiştir. Hafif-orta düzeyde kilolu olanlarda (vücut kitle indeksi 25-29) ise KAH riskinin zayıflara göre iki kat kadar fazla olduğu dikkat çekmiştir (28). Finlandiya'da yapılan bir çalışmadan elde edilen sonuçlara göre ise kadınlarda vücut ağırlığında her 1 kg.lık artma ile KAH'na bağlı mortalitede %1-%1.5 artma olmaktadır (30).

Hastaların KAH riskinin değerlendirilmesinde abdominal ya da santral obezite (bel çevresinin kalça çevresine oranının 0.9'dan daha fazla olması) basit vücut kitlesi belirlenmesine göre daha değerlidir (10,16). Kilo kaybının KAH riskini azalttığı yönünde net kanıtlar henüz elde edilebilmiş değildir. Çünkü çalışmaların çoğunda yeterli sayıda olguya hedeflenen düzeylerde kilo kaybettirebilmek mümkün olmamıştır.

Kan yağları

Erkeklerde ve kadınlarda lipoprotein düzeyleri ile KAH riski arasında bazı farklılıklar vardır. Örneğin kadınlarda yüksek LDL düzeylerinden ziyade düşük HDL düzeyinin bir KAH risk faktörü olarak önemi daha belirgindir (16,31). Türk Kalp Çalışmasında kadınlarda HDL kolesterol seviyeleri 37-45 mg/dl arasında tespit edilirken, total kolesterol/HDL oranının oldukça yüksek (3.9-5) olduğu gözlemlenmiştir (32). Premenopozal kadınlarda ve 66 yaşın altındaki postmenopozal kadınlarda yeni risk faktörlerinden "lipoprotein a" KAH gelişimi için (miyokard infarktüsü ve anjina) önemli bir belirleyici durumundadır (33). Total kolesterol düzeyinin sadece premenopozal kadınlarda veya çok yüksek düzeylerinin (>265 mg/dl) KAH için önemli olduğu gösterilmiştir (33). Trigliseridler de yaşlı kadınlarda ve özellikle 400 mg/dl düzeyinin üzerindeki seviyelerde bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (16,31,34). Her ne kadar kadınlarda KAH'nın primer korunması ile ilgili çalışmalar kısıtlıysa da yüksek riskli olgulardaki temel tedavi prensipleri erkeklerle benzerdir. Koroner arter hastalıklarında sekonder korunmaya yönelik çalışmalarda lipid düşürücü ajanların kadınlarda yoğun bir şekilde kullanımı ile koroner lezyonlarında erkeklere göre daha belirgin gerileme saptanırken, hastaların yaşam sürelerinde her iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (34,35). Scandinavian Simvastatin Survival Study'de (4S) miyokard infarktüsülü veya anjinalı 827 kadın hasta ince-

lenmiş ve olguların serum total kolesterol, LDL-kolesterol düzeylerinde izlenen düşüş ile KAH mortalitesinde, major koroner olaylarda ve revaskülarizasyon işlemlerine olan gereksinimlerdeki azalmanın simvastatin alan kadınlarda ve erkeklerde aynı düzeylerde olduğu dikkat çekmiştir (35, 36).

Sedanter hayat

Fiziksel aktivitenin KAH riskini azalttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (37). Ancak, 1950 yılından bu yana egzersiz ve KAH riski arasındaki ilişkinin araştırıldığı 43 epidemiyolojik çalışmanın sadece 7'sinde araştırmalara kadınlar dahil edilmiştir. Bu 7 çalışmadan yayınlanan 6 raporda kadınlar ayrı grup olarak ele alınmıştır. Söz konusu araştırmalardan elde edilen sonuçlara göre, fiziksel olarak aktif kadınlarda, sedanter hayatı olan kadınlara oranla KAH riski %60-75 daha azdır. Bayanlar aktiviteye erkeklerden daha az meyilli olsalar da, kadınlarda artmış fiziksel aktivitenin KAH, inme ve tüm ölümler üzerine olumlu etkileri ortaya konmuştur. Özellikle şişman kadınlarda düzenli egzersizin faydaları gösterilmiştir. Düzenli egzersiz yapan olgularda, egzersize ilave olarak diyetle sature yağlardan kaçış ve düşük kolesterolü diyetle yönelimin de lipid profilini olumlu etkileyerek KAH riskinin düşmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir (38).

Periferik damar hastalığı

Erkeklerde KAH ile periferik damar hastalığı arasında güçlü bir ilişkinin varlığı gösterilmişse de, bu konuda kadınlar hakkındaki verilerimiz kısıtlıdır. Erkek ve kadınlardan oluşan KAH'lı hasta gruplarında periferik vasküler hastalık varlığının mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu tespit edilmiştir (39). Karotis intimasının media kalınlığına oranının da kadınlarda KAH'nın varlığı için önemli bir bulgu olduğu dikkat çekmiştir (40).

Antioksidan vitaminler

Antioksidan vitaminlerin KAH riskini azaltıcı etkileri bilinmektedir. Bu vitaminlerin deneysel olarak LDL kolesterolün oksidasyonunu ve koroner arterlerde intimaya geçişi inhibe ettikleri, böylece KAH riskini azalatabilecekleri gösterilmiştir. Hepsinde olmasa da bazı prospektif çalışmalarda "antioksidan

vitaminler-KAH ilişkisi" hipotezini destekleyici bilgiler elde edilmiştir. Nurses' Health Study sonuçlarına göre vitamin E desteği ile orta yaşlı kadınlarda KAH insidansında %40 azalmanın olduğu gösterilmiştir (41). Bu tür olumlu etkilerin görülebilmesi için vitamin E'nin en az iki yıl kullanılması gerektiği gözlenmiştir. Vitamin C ya da beta-karoten ile vitamin E ile elde edilen sonuçları izlemek mümkün olmamıştır.

Folat-vitamin B₆

Serum homosistein konsantrasyonunun yükselmesi KAH riskini arttırmaktadır. Hiperhomosisteineminin bir nedeni, homosistein metabolizmasında önemli kofaktörler olan folat ve vitamin B₆'nın yetersiz alımıdır. Nurses' Health Study verilerine göre, yüksek dozda folat ve vitamin B₆ alımı kadınlarda KAH riskini azaltmaktadır (42).

B- TANISAL YAKLAŞIMLAR

Koroner arter hastalığının değerlendirilmesinde kadın hastalarda da tanıyı destekleyecek ilk ve en basit tetkik EKG'dir. Ancak bu hastalarda özellikle göğüs derivasyonlarında anlamlı olmayan T dalga değişikliklerinin gözlenebileceği unutulmamalıdır. Treadmill egzersiz testinin kadınlarda yüksek oranda yalancı pozitif sonuçlar verdiği bilinmektedir (43). Ancak bu olgularda testin yalancı negatifliği daha azdır. Yani, testin negatif olduğu durumlarda erkekler nazaran kadınlarda daha büyük olasılıkla KAH tanısından uzaklaşmak mümkündür. Bu durumun bir istisnası, üç ya da daha fazla risk faktörüne sahip olan postmenopozal kadınlardır. Bunlarda testin negatif olmasının prediktif değeri düşük bulunmuştur (44).

Sintigrafik incelemeler de kadın hastaların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada adenoazin teknesyum-99m sestamibi miyokard perfüzyon SPECT çalışmasının kadınlarda KAH'nın ortaya çıkarılmasındaki duyarlılığının %93, özgüllüğünün ise %83 olduğu gösterilmiştir (45). Normal dobutamin-atropin teknesyum-99m sestamibi SPECT incelemesinin de kadınlarda KAH için çok iyi bir prognostik gösterge olduğuna değerlendirilmektedir (46). Talyum 201 perfüzyon sintigrafisinin kadınlarda KAH'nın değerlendirilmesindeki du-

yarlılığı ise erkeklere göre daha düşüktür. Bir çalışmada erkekler için olan duyarlılık %79, kadınlar için ise %54 bulunmuştur. Koroner anjiyografi (KAG) normal olduğu kadınlarda söz konusu sintigrafik incelemenin yalancı pozitifliği çeşitli çalışmalarda %8 ila %20 arasında değişmektedir. Bu yalancı pozitifliklerin fazla olmasından dolayı pek çok kadın hastada direkt olarak invaziv incelemeler yapılmaktadır.

Dobutamin stres ekokardiyografinin özgüllüğünün kadınlarda daha fazla olduğu (%94'a karşılık %77), duyarlılığının ise erkeklerle aynı olduğu (47) ve kadınlarda dobutamin ekokardiyografinin özgüllüğünün diğer tekniklerden fazla olduğu kabul edilmektedir.

Koroner arter hastalığı düşünülen kadın hastaların değerlendirilmesinde hemen tüm tekniklerin bazı sınırlılıkları vardır. Bununla birlikte hastanın değerlendirilmesine EKG ve efor testi ile başlanması önerilmekte eğer efor testi negatifse daha ileri bir araştırmaya gerek olmadığı düşünülmektedir. Efor testi pozitifse ya da submaksimal olarak negatifse, stres ekokardiyografi ya da sintigrafik inceleme (tercihan teknesyum ile) yapılmalıdır. Bu iki noninvaziv tekniğin doğruluğu birbirine yakındır. Daha sonraki aşamada ise KAG gündeme gelmelidir.

C- KLİNİK TABLOLAR

Angina pectoris

Tipik anjina pectorisi olan kadın hastalarda KAG uygulanma sıklığı ve bu işlem sonunda ciddi koroner lezyonların saptanma olasılığı erkekler göre daha düşüktür. Örneğin, bir çalışmada göğüs ağrısı nedeni ile KAG yapılan 886 hastanın sadece %23'ünün kadın olduğu ve KAG sonrasında erkek hastaların %8'inde normal koroner anatomi saptanırken, bu oranın kadın hastalarda %41 olduğu dikkat çekmiştir (48). Kadınlarda egzersiz anjinasının yanında istirahat, uyku ve emosyonel stres sırasında da anjinasının sıklıkla gözlenebilmesi dolayısı ile ağrının değerlendirilmesi konusunda sıkıntılar yaşanabilmektedir (49). Bayanlarda göğüs ağrısının prognozunun erkekler göre daha iyi olduğu rapor edilmiştir. Ancak, kadınlarda ve erkeklerde efor anjinasının varlığında ölüm riski aynı yaştaki hasta popülasyonlarının karşılaştırılması yapıldığında benzer bulunmuştur (50).

Miyokard infarktüsü

Kadınlarda MI insidansı yaş ile birlikte artmaktadır. Örneğin 13,000 kadının 29 yıl boyunca takip edildiği Reykjavik çalışmasında 35 yaşında Mİ insidansı %0.13 iken, 75 yaşında %6 bulunmuştur. Mİ ile başvuran kadınların erkeklere göre daha yaşlı oldukları, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi risk faktörlerine ve konjestif kalp yetmezliği ve unstabil anjina tablosuna daha sık rastlandığı bildirilmiştir (51). Kadınlarda tipik göğüs ağrısının yanında çene, boyun ve sırt ağrısına ve bulantıya da sıkça rastlamak mümkün olmaktadır. Pek çok çalışmada Mİ'lü kadınlarda hastane içi mortalite ve bir yıllık mortalitenin yüksek olduğu bulunmuştur. Örneğin bir çalışmada ilk kez Mİ geçiren kadınlarda Mİ yaygınlığının, pulmoner ödem ve kardiyojenik şok gelişme şansının daha fazla olduğu, ayrıca bu kadınlarda altı aylık mortalitenin ve hastaneye yeniden başvuru sayısının daha fazla olduğu izlenmiştir (52). Ancak, 27 çalışmanın meta analizinin yapıldığı bir araştırmada, hastaların yaşları ve mevcut risk faktörleri dikkate alındığında her iki cinsiyet arasındaki farkın önemli oranda ortadan kalktığı dikkat çekmiştir (53). Hatta bu faktörler dikkate alındığında kadınlarda uzun dönem mortalitenin daha düşük olduğu fark edilmiştir. TRACE çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışma verilerine göre Mİ sonrası ilk yıl mortalite kadınlarda %28, erkeklerde %21 iken, kadınlardaki mortalitedeki bu artışın iki grup arasındaki yaş farklarından olabileceği üzerinde durulmuştur (54).

Konjestif kalp yetersizliği

Koroner arter hastalıklı kadınlarda sol ventrikül fonksiyonlarının nispeten daha iyi korunmuş olmasına rağmen, semptomatik kalp yetersizliğine erkeklerden daha sık rastlanmaktadır (55). 586 kadın, 1081 erkek hastanın incelendiği bir çalışmada, sol ventrikül diyastol sonu volüm indeksinin kadınlarda daha düşük olduğu buna rağmen diyastol sonu basınç değerlerinin benzer olduğu ve bu durumun özellikle sol ventriküler diyastol sonu basıncının (SVDSB) 18 mmHg ve üzerinde olduğunda gözlemlendiği belirtilmektedir (55). Bu nedenle kadınların SVDSB'nin yüksek olduğu durumlarda kalplerinin erkeklere oranla daha küçük olması bu hastalarda sistolik disfonksiyondan ziyade diyastolik disfonksiyonun kalp

yetersizliği semptomlarından artmasından sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

Ani kardiyak ölüm

Erkeklerde ani ölüm kadınlara göre yaklaşık dört misli fazla olsa da, bu fark artan yaş ile birlikte azalmaktadır. KAH sonucu ani ölümün gözlemlendiği 51 kadında yapılan otopsi çalışmasında, hiperkolesterolemi, diyabet, artmış vücut kitlesi gibi risk faktörlerinin olmadığı ancak sigara içiminin mevcut olduğu genç hastalarda plak erozyonuna bağlı akut trombüs gelişimi en önemli ani ölüm nedeni olarak tespit edilmiştir (56). Halbuki, yaşlı kadınlarda hiperkolesterolemi ve buna bağlı plak rüptürü en önemli akut koroner trombüs ve ani kardiyak ölüm nedenidir. Olguların otuzsekiz yıl izlendiği Framingham Heart Study' de tüm yaş gruplarında kadınların erkeklere oranla daha düşük ani ölüm oranına sahip oldukları, KAH'lı kadınlarda ani ölüm riskinin erkeklerdekinin yarısı olduğu belirtilmektedir (57). Bununla birlikte kadınlarda ani kardiyak ölüm KAH'nın önemli bir klinik bulgusudur ve evvelce bir KAH kliniği olmayanlarda sık olarak karşımıza çıkmaktadır (erkeklerde %44'e karşılık, kadınlarda %63). Konjestif kalp yetmezliğinin varlığı kadınlarda ve erkeklerde tüm mortaliteyi ve ani kardiyak ölüm insidansını arttırmaktadır. Konjestif kalp yetmezliği her iki cinste de ani kardiyak ölüm insidansını beş misli arttırmaktadır. Ancak mutlak risk kadınlarda erkeklerdekinin üçte biri kadardır.

D- TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Tıbbi tedavi

Pratik uygulamalarda kadınlara erkeklerden daha fazla nitrat, kalsiyum kanal blokeri, diüretik ve sedatif reçete edildiği dikkat çekmektedir. Diğer yandan, bazı çalışmalarda kadın hastalara daha az aspirin ve beta bloker verildiği gözlenmiştir (50,58). Kadınlarda KAH'nın birincil ve ikincil korunmasında aspirinin faydaları her çalışmada net olarak gösterilebilmiş değildir (59). Ancak, Bezafibrate Infarction Prevention çalışmasında, aspirin alan kadınlarda kardiyovasküler mortalite riskinin (2.7'ye karşılık 5.1) ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin daha az olduğu (5.1'e karşılık 9.1) dikkat çekmiştir (60). Beta blokerlerin Mİ sonrası faydaları da kadınlarda gösterilmiştir (61).

Buna karşılık anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin bu hastalardaki yararı açık değildir. Fakat bu ajanların koroner olayları ve ölümleri erkeklerde daha fazla azaltabildiği yönünde görüşler vardır (62). Her ne kadar hiçbir çalışmada lipid düşürücü ajanların KAH'lı kadınlardaki etkileri özel olarak incelenmemişse de, 4S ve Cholesterol And Recurrent Events Trial(CARE) gibi iki büyük çalışmadaki kadın hasta sayıları bazı yorumlar yapmaya yeterlidir. Her iki çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, KAH'lı kadınlarda lipid düşürücü ajanlar tıpkı erkeklerde olduğu gibi koroner olayları azaltmaktadır. Bu etkilerin serum kolesterol düzeyinde ciddi yükselmelerin olmadığı hastalarda da ortaya çıktığı izlenmiştir.

Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA)

Transkatater revaskülarizasyon işlemine gerek duyan kadınların daha yaşlı oldukları ve erkeklerden daha fazla risk faktörüne sahip oldukları bilinmektedir. KAG'nin başarı şansı her iki cinste de benzerdir. Ancak tanısıl işlemler yada müdahaleler sırasında kadınlarda vasküler komplikasyonlar (ponksiyona bağlı komplikasyonlar, ani tıkanma, acil bypass ihtiyacı) ve ölüm bayanlarda daha fazladır. Geç sonuçlar ve restenoz oranları ise her iki cinste benzerdir. Eğer PTKA yapılan postmenopozal kadınlara ÖYKT yapılırsa müdahalenin uzun dönem sonuçları daha iyi olmaktadır. Örneğin bir çalışmada, PTKA yapıldığı sırada ÖYKT almakta olan 137 postmenopozal hasta ile almayan 200 hasta karşılaştırıldığında, 7 yıllık izlemde ilk grupta yaşam süresinin daha iyi olduğu (%93'e karşın %72) ve kardiyovasküler olay insidansının azaldığı (%12'ye karşın%35) izlenmiştir (63).

Koroner arter bypass cerrahisi (KABC)

Kadınlarda KABC'de işlem komplikasyonları (kalp yetmezliği, perioperatif infarktüs, hemoraji) ve ölüm daha fazladır (64, 65). Örneğin 402'sinin kadın olduğu 2100 hastalık bir KABC serisinde, 30 günlük mortalite kadınlarda daha fazla bulunmuştur (%2.8'ye karşılık %7) (64). Kadın hastalarda belirgin oranda daha yüksek olan kısa dönem mortalitesinin olguların bireysel özellikleri ile (yaş, KAH risk faktörleri, daha küçük vücut hacmi, daha küçük koroner arter çapı

gibi) yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bunlardan hiçbiri mortalite riskindeki artışı (kadınlar için relatif risk 4.4, erkekler içinse 1.4) tam olarak açıklayamamaktadır. Operasyon riskinin çok yüksek olduğu (>%30) hasta gruplarında, cinsiyetin mortalite üzerine bir etkisinin olmadığı ifade edilmektedir (64).

Kısa dönem sonuçlarından farklı olarak, uzun dönem izlemde KABC yapılan hastalarda kadın ve erkekler arasında belirgin bir fark olmadığı ortaya konmuştur (65). Örneğin Coronary Artery Surgery Study (CASS) çalışmasında, sol ana koroner arter hastası erkek ve kadınların uzun dönemde tıbbi tedaviye göre cerrahiden aynı oranda daha iyi faydalandıkları dikkat çekmiştir (66). Yukarıdaki bilgilere göre, KABC'nin erken dönem mortalitesinin yüksekliği sebebi ile uygun lezyonlarda PTKA işleminin KABC'ye tercih edilmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Akut miyokard infarktüsünde PTKA-trombolitik tedavi

Her ne kadar Mİ'ünde trombolitik tedavi konusunda yapılmış çalışmalarda kadın hastaların sayısı fazla değilse de, trombolitik tedavinin her iki cinste de Mİ'ünde mortaliteyi azattığı kabul edilmektedir. Ancak pek çok çalışmada kadınlara daha az oranda trombolitik tedavi yapıldığı ve bu hastalarda trombolitik tedavinin başlanmasında erkeklere göre daha fazla gecikmelerin olduğu izlenmektedir (51). Trombolitik tedavi verilen kadınların mortalitesi ve morbiditesi erkeklerden yüksektir. Bu farklılıklar hastaların bireysel özelliklerinin daha kötü olmasından kaynaklanabilir. Bu özellikler dikkate alınarak hastaların değerlendirilmesi yapıldığında, her iki cins içinde mortalite ve morbidite oranlarının (inmeye neden olan hemorajik komplikasyonlar dışında) benzer olduğu bulunmuştur. GUSTO-1 Anjiographic Study'de, tromboliz ile kadınlarda elde edilen yararların belirgin oranda az olduğu dikkat çekmiştir (67). Her ne kadar trombolitik tedavi sonrası TIMI akım derecesi, reoklüzyon oranı, rejyonel ventrikül fonksiyonlarında iki cins arasında önemli farklılıklar tespit edilememiş ise de, kadınlarda 30. gündeki mortalite belirgin olarak erkeklerden daha fazla bulunmuştur (%13.1'e karşın %4.8). Bu hastaların yaş, klinik ve anjiyografik özellikleri değerlendirildiğinde trom-

bolitik tedavi uygulananlarda cinsiyetin 30 günlük mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğu tespit edilmiştir.

Primer PTKA'nın faydaları erkeklerde ve kadınlarda benzerdir (68). Bu nedenle Mİ'lü kadınlarda primer PTKA trombolitik tedaviye göre tercih edilmesi gereken bir tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM, et al: Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1993; 88; 1999
2. Onat A, Keleş İ, Aksu H, ve ark: Türk erişkinlerinde toplam ve kardiyak ölümlerin prevalansı: TEKHARF çalışmasının 8 yıllık takip verileri. *Türk Kardiol Dern Arş* 1999; 27; 8
3. Sans S, Keteloot H, Kromhout D: On behalf of the ESC Task Force on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe: The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18: 1231
4. Roger VL, Jacobsen SJ, Pellikka PA, et al: Gender differences in use of stress testing and coronary heart disease mortality: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 345
5. Lehmann JB, Wehner PS, Lehmann CU, et al: Gender bias in the evaluation of chest pain in the emergency department. *Am J Cardiol* 1996; 77:641
6. Wang XL, Tam C, McCredie RM, et al: Determinants of severity of coronary artery disease in Australian men and women. *Circulation* 1994; 89: 1974
7. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269: 3015
8. Winkleby MA, Kraemer HC, Ahn DK, et al: Ethnic and socioeconomic differences in cardiovascular risk factors: Findings for women from the Third National Health and Nutritional Examination Survey, 1988-1994. *JAMA* 1998; 280: 356
9. Grundy SM: Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89; 1329
10. Lobo RA: Hormones, hormone replacement therapy and heart disease. In: *Cardiovascular Health and Disease in Women*, Douglas PS (Ed), Saunders, Philadelphia, 1993: 153
11. Stampher MJ, Colditz GA, Willett WC, et al: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756
12. Hulley S, Grady D, Bush T, et al: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in post menopausal women. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280:605
13. Bush TL, Miller VT: Effects of pharmacologic agents using during menopause: impact on lipids and lipoproteins. In: Mishell DR Jr (Ed) *Menopause: physiology and pharmacology*. Year Book, Chicago, 1987; 187
14. Stadel BV: Oral contraceptives and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1981; 305: 672
15. Hennekens CH, Evans D, Peto R: Oral contraceptive use, cigarette smoking and myocardial infarction. *Br J Fam Plann* 1979; 5: 66
16. Rich-Edwards JW, Manson JE, Hennekens CH, et al: The primary prevention of coronary heart diseases in women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1758
17. Willett WC, Green A, Stampher MJ, et al: Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987; 317: 1303
18. Collins L, Douglas PS: Acute myocardial infarction in women. In: *Acute myocardial infarction*, Gersh B, Rahimtoola S (eds), Chapman and Hall, New York, 1996
19. Fried LP, Becker DM: Smoking and cardiovascular disease. In: *Cardiovascular Health and Disease in women*. Douglas PS (Ed), Saunders, Philadelphia, 1993; 217
20. Department of Health and Human services. Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. A report of the surgeon general. Public Health Service Publication No. (CDC) 89-8411
21. 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
22. Stampher MJ, Colditz GA, Willett WC, et al: A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 1987; 319: 267
23. Collins R, MacMahon S: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, 2. Short-term reductions in blood pressure: overwise randomize of drug trial in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827
24. Bullemer F, Graham KJ, Pankow J, et al: Gender related differences in risk factors of young patients with symptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; February special issue: 267 A
25. Spelsberg A, Ridker PM, Manson JE: Carbohydrate metabolism, obesity, and diabetes. In: *Cardiovascular Health and disease in women*, Douglas PS (ed), Saunders, Philadelphia, 1993: 191
26. DeSanctis RW: Clinical manifestations of coronary artery disease: chest pain in women. Wenger, NK, Speroff L, Packard B (Eds), Le Jacq C Communications, Connecticut, 1993: 67
27. Manson JE, Colditz GA, Stampher MJ, et al: A prospective study of maturity onset diabetes mellitus and

risk of coronary heart disease and stroke in women. Arch Intern Med 1991; 151: 1141

28. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al: A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1990; 322: 882

29. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, et al: Body weight and mortality in young women. N Engl J Med 1995; 333: 677

30. Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, et al: Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. 15 year follow up of middle-aged men and women in eastern Finland. Circulation 1996; 93: 1372

31. Miller VT: Lipids, lipoproteins, women and cardiovascular disease. Atherosclerosis 1994; 108: 73

32. Mahley RW, Palaoğlu EK, Atak Z, et al: Turkish Heart Study. J Lipid Res 1995; 36: 839

33. Orth-Gomer K, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, et al: Lipoprotein (a) as a determinant coronary heart disease in young women. Circulation 1997; 95: 329

34. Criqui MH, Heiss G, Cohn R, et al: Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. N Engl J Med 1993; 328: 1220

35. Pedersen TR, and the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383

36. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, et al: For the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Cholesterol lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris. Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Circulation 1997; 96: 4211

37. Berlin JA, Colditz GA: A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. Am J Epidemiol 1990; 335: 612

38. Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, Haskell WL: The effects on the plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet with or without exercise, in overweight men and women. N Engl J Med 1991; 325: 461

39. Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, et al: Long-term survival in patients with coronary artery disease: Importance of peripheral vascular disease. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1091

40. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, et al: Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Circulation 1994; 90: 1679

41. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, et al: Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. N Engl J Med 1993; 328: 1444

42. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, et al: Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. JAMA 1998; 279: 359

43. Gibbons RF: Exercise ECG testing with and without

radionuclide studies. In: Cardiovascular Health and Disease in women. Wenger NK, Speroff L, Packard B (Eds). Le Jacq Communications, Inc, Connecticut, 1993; 73

44. Curzen N, Patel D, Clarke D, et al: Women with chest pain: Is exercise testing worthwhile? Heart 1996; 76: 156

45. Amanullah AM, Kiat H, Friedman JD, et al: Adenosine technetium-99m sestamibi myocardial perfusion SPECT in women: Diagnostic efficacy in detection of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 803

46. Geleijnse ML, Elhendy A, van Domburg, et al: Prognostic significance of normal dobutamine atropine stress sestamibi scintigraphy in women with chest pain. Am J Cardiol 1996; 77: 1057

47. Elhendy A, Geleijnse ML, van Domburg RT, et al: Gender differences in the accuracy of dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease. Am J Cardiol 1997; 80: 1414

48. Sullivan AK, Holdright DR, Wright CA, et al: Chest pain in women: Clinical, investigative, and prognostic features. BMJ 1994. 308: 883

49. Pepine CJ, Abrams J, Marks RG, et al: Characteristics of a contemporary population with angina pectoris. Am J Cardiol 1994; 74: 226

50. LaCroix AZ, Guralnik JM, Curb JD, et al: Chest pain and coronary heart disease mortality among older men and women in three communities. Circulation 1990; 81: 437

51. Maynard C, Litwin PE, Martin JS, et al: Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction: Results from the myocardial infarction triage and intervention registry. Arch Intern Med 1992; 152: 972

52. Marrugate J, Sala J, Massia R, et al: For the RES-CATE Investigators. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. JAMA 1998; 280: 1405

53. Vaccarino V, Krumholz HM, Horwitz RI: Sex differences in mortality after myocardial infarction. Circulation 1995; 91: 1861

54. Kober L, Torp-Pedersen C, Ottesen M, et al: On behalf of the TRACE study group. Influence of gender on short and long term mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1996; 77: 1861

55. Mendes LA, Davidoff R, Cupples LA, et al: Congestive heart failure in patients with coronary artery disease: The gender paradox. Am Heart J 1997; 134: 207

56. Burke AP, Farb A, Malcom CT, et al: Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. Circulation 1998; 98: 731

57. Kannel WB, Wilson PWF, D'Agostino RB, et al: Sudden coronary death in women. Am Heart J 1998; 136: 205

58. Shaw LJ, Miller DD, Romeis JC, et al: Gender differences in the noninvasive evaluation and management of

patients with suspected coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1994; 120: 559

59. Woods SF: Primary prevention of coronary heart disease in women. *Arch Fam Med* 1994; 6: 361

60. Harpaz D, Benderly M, Goldbourt U, et al: For the Israeli BIP Study Group. Effect of aspirin on mortality in woman with symptomatic or silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1215

61. Clarke KW, Gray D, Keating NA, et al: Do women with acute myocardial infarction receive the same treatment as men? *BMJ* 1994; 309: 563.

62. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: Result of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669

63. O'Keefe JH, Kim SC, Hall RR, et al: Estrogen replacement therapy after coronary angioplasty in women. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1

64. Edwards FH, Carey JS, Grover FL, et al: Impact of gender on coronary bypass operative mortality. *Ann Thoracic Surg* 1998; 66: 125

65. Brandrup-Wognsen G, Berggren H, Hartford M, et al: Female sex is associated with increased mortality and morbidity early, but not late, after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1996; 17: 1426

66. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, et al: Comparison of surgical and medical group survival in patients with patients with left main coronary disease: Long term CASS experience. *Circulation* 1995; 91: 2325

67. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, et al: Gender and acute myocardial infarction: Is there a different response to thrombolysis? *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 35

68. Stone GW, Grines CL, Browne KF, et al: A comparison of in-hospital outcome in men versus women treated by either thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 75: 987