

# Menopozda Hormon Replasman Tedavisinin Koroner Kalp Hastalığından Korunmadaki Rolü

Prof. Dr. Güneş AKGÜN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

## ÖZET

*Menopozdan sonra kadının koroner damar hastalığından (KDH) korunma avantajı ortadan kalkmaktadır. Bu muhtemelen östrojen eksikliğine bağlıdır. Östrojen, hem metabolik etkileri, hem de arter duvarı üzerindeki direkt etkileri ile kardiyovasküler sistemi korumaktadır. Bütün bu etkileri ile östrojen adeta koroner aterosklerozun bir antidotu gibi etki yapmaktadır. Ancak, bu etkiler klinikte ne kadar yarar sağlamaktadır? Hormon replasman tedavisi (HRT) ile ilgili çalışmaların çoğu gözleme dayalı vaka kontrol çalışmaları, kohort çalışmaları ve kesitsel çalışmalardır. HRT ile ilgili şimdiye kadar yapılmış randomize büyük bir çalışma mevcut değildir. Ayrıca, uterusu olan kadınlarda endometrial kanseri önlemek için, östrojen progesteron ile birlikte kullanılmalıdır. Östrojene progesteron ilavesinin östrojenik kardiyoprotektif etkilerini nasıl etkilediği de iyi bilinmemektedir. Ayrıca, uzun süreli östrojen kullanımının meme kanseri riskini arttırdığı da malumdur. Bütün bunlara göre KDH'dan primer ve sekonder korunma için kadınlara HRT önerilmeli midir?*

*Halen devam etmekte olan 2 çalışma bu soruya yanıt verebilecektir. Women's Health Initiative (WHI) çalışması randomize, çok merkezli büyük bir çalışma olup sağlıklı kadınlarda primer korumada yarar/risk oranını araştırmaktadır. Heart and Estrogen/Progesterone Replacement Study (HERS) çalışması ise KDH olan kadınlarda HRT'nin sekonder korunmadaki etkisini incelemektedir. Bu çalışmalar sonuçlanıncaya kadar HRT kararında seçici olmak ve bireysel karar vermek zorundayız.*

**Anahtar kelimeler:** Ateroskleroz, koroner damar hastalığı, menopoz, hormon replasman tedavisi

Menopozdan sonra koroner kalp hastalığı (KKH) riskinin dramatik bir şekilde arttığı ve kadınlarda en başta gelen mortalite ve morbidite nedeni olduğu epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konmuştur (1,2). Son 25-30 yılda dünyada ortalama yaşam süresi artmıştır ve, kadınlar erkeklere göre daha uzun ömürlü olduklarından, toplumlarda KKH bakımından yüksek risk altında olan büyük bir post-menopozal kadın popülasyonu oluşmaya başlamıştır. Bu kadınların KKH'ından hem primer, hem sekonder korunması için yoğun çaba sarf edilmelidir.

Menopozdan önce kadında koroner damar hastalığı insidansı erkeklere göre çok düşükken menopozdan sonra bu avantajın ortadan kalkması ve kadında koroner damar hastalığının hızlı bir artış göstermesi östrojen eksikliğine bağlanmaktadır (3). Östrojen hem metabolik etkileri, hem de arter duvarı üzerindeki direkt etkileri ile kardiyovasküler sistemi korumaktadır (4,5).

## Östrojenin metabolik etkileri

Östrojen LDL reseptörlerinin sayısını arttırıp, LDL katabolizmasını hızlandırarak plazma LDL-kolesterol konsantrasyonunu düşürmektedir. Apoprotein A-1 sentezini arttırarak ve hepatik lipaz enzimini inhibe ederek plazma HDL-Kolesterol konsantrasyonunu ise yükseltmekte ve böylece LDL/HDL oranını olumlu etkilemektedir (6,7,38). Östrojen ile trigliserid konsantrasyonları yükselir, ancak çok düşük dansiteli lipoproteinlerin (VLDL) kolesterol içeriği azalır ve VLDL artıklarının (VLDL remnants) karaciğer tarafından temizlenmesi artar (8). Östrojen ayrıca plazma lipoprotein (a) düzeyini, fibrinojen düzeyini, doku plazminojen aktivatör inhibitörü (t-PAI) düzeyini de düşürür (9,10). Karbonhidrat toleransını arttırır. Yapılan çalışmalar östrojenin insülin hassasiyetini arttırdığını göstermiştir (4). Bilindiği gibi, menopozdan sonra kadınlarda insülin rezistansı gelişmekte, insülin rezistansı ve hiperinsülinemi de kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Östrojenin antioksidan etkisi de vardır (11,12). Okside LDL'nin ateroskleroz patogeneğinde büyük rolü olduğundan, östrojenin bu antioksidan etkisi çok önemlidir.

## Östrojenin arter duvarı üzerindeki direkt etkileri

Vasküler endotel, düz kas hücreleri ve adventisya üzerinde önemli etkileri vardır. Östrojen endotel bağımlı ve endotel bağımsız etkileri ile damarı korumaktadır (13,15). NO olarak idantifiye edilmiş olan EDRF endotelden salınan en önemli vazodilatördür. Östrojen nitrik oksid'in (NO) yapımını ve biyoyarar-

lılığını arttırmaktadır (17,18). Vasküler endotelin asetilkoline olan normal yanıtı EDRF yapımını ve salınımını artırarak vazodilatasyon oluşturmaktadır. Aterosklerotik koroner damar hastalığında ise, endotel fonksiyonu bozuk olduğundan asetilkoline olan yanıt paradoks bir şekilde vazokonstriksiyon biçimindedir (19). Östrojen, asetilkolinin oluşturduğu bu paradoks vazokonstriksiyonu önlemektedir (14,20,21). Östrojen, muhtemelen fonksiyon bozukluğu gösteren endotelde NO yapımını artırarak bu etkiyi göstermektedir. Ancak, sağlam endotel olmadan da östrojen vazodilatasyon yapabilmektedir. Östrojenin damar düz kas hücrelerine direkt etkisi vardır. Post-mortem çalışmalarda insan koroner arterinde düz kas hücrelerinde östrojen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (22). Östrojen düz kas hücrelerini hiperpolarize ederek ve burdaki Ca<sup>++</sup> kanallarını bloke ederek vazodilatasyon yapmaktadır (23,24,25). Ayrıca, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu azaltmakta, kollagen ve elastin yapımını baskılamakta, köpük hücre oluşumunu da azaltmaktadır (5). Östrojenin pre-sinaptik bölgelerden epinefrin ve norepinefrin salınımını ayarladığı ve arter duvarında bu hormonların alınımını regüle ettiği de gösterilmiştir (26). Östrojenin azaldığı durumlarda (perimenopoz dönemi) bu kontrol mekanizması bozulmakta, serum adrenalin ve noradrenalin konsantrasyonlarında ani artmalarla birlikte vazomotor dengesizlik ve sonuçta sıcak basmaları meydana gelmektedir. Hormon replasman tedavisi (HRT) muhtemelen katekolaminlerin salınımını kontrol ederek bu vazomotor dengesizliği ortadan kaldırmaktadır. Sendrom-X'li menopozal kadınlarda östrojen tedavisinin göğüs ağrısı episodlarını azalttığı da bilinmektedir (41,5).

Östrojen bu şekilde bir taraftan damarda LDL-kolesterol birikimini azaltarak, endotel koruyup myo-intimal proliferasyonu, düz kas hücre proliferasyonunu, köpük hücre oluşumunu inhibe ederek, diğer taraftan da vazokonstriktör etkenlere karşı koyup vazodilatasyon yaparak ve trombosit adezyon ve agregasyonunu azaltarak aterosklerotik damar hastalığı gelişmesini önlemekte, adeta aterosklerozun bir antidotu gibi etki yapmaktadır. Ancak, östrojenin bütün bu etkileri klinikte ne kadar yarar sağlamaktadır? HRT rutin olarak gerekli midir? Bu olumlu etkilere göre menopoza girmiş her kadına koroner damar hastalığından korumak için rutin olarak HRT yapılmalıdır? (27). Birçok çalışmada HRT alan postme-

nopozal kadınlarda, almiyanlara göre KKH riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak HRT ile ilgili gerek primer, gerek sekonder koruma çalışmalarına baktığımızda bunların çoğunun gözleme dayalı vaka kontrol çalışmaları, prospektif kohort çalışmaları ve kesitsel çalışmalar olduğunu görmekteyiz (28,34). HRT ile ilgili şimdiye kadar yapılmış büyük, randomize, kontrollü bir çalışma yoktur. Bu nedenle HRT ile ilgili bu güne kadar yapılan çalışmalardan çıkan sonuçlar pek kesin olarak kabul edilemez. Bu çalışmalarda taraflı davranma faktörü göz ardı edilemez. Burda kadınlar kendi istedikleri için, kendileri ile ilgili oldukları için doktora gidip HRT almışlardır.

HRT ile ilgili olarak meme kanseri riski de vardır (35,36). Klimakterik şikayetler için verilen 1-2 senelik kısa süreli HRT meme kanseri riskini pek arttırmazken, uzun süreli tedavinin riski arttırdığı bilinmektedir (36,37). Koroner damar hastalığından korunmak için, kadın bunu 25-30 sene kullanacaktır. Bu kadar uzun süre kullanımda meme kanseri riskinin ne olduğu bilinmemektedir. Diğer bir nokta da, şimdiye kadar yapılan ve östrojenin olumlu etkilerini gösteren çalışmaların çoğu sadece östrojen kullanılarak yapılan çalışmalardır. Uterusu olan kadınlarda östrojen tek başına kullanılamaz, endometrial kanseri önlemek için progesteron ile birlikte kullanmak gerekmektedir. Ve, progesteronun lipid metabolizması üzerindeki etkileri östrojen etkilerine zıt yöndedir (38). PEPİ Çalışmasında (Postmenopausal Estrogen-Progestin Interventional Trial) farklı östrojen tedavi rejimlerinin koroner damar hastalığı risk faktörleri üzerindeki etkisi incelenmiştir (6). Bu çalışmada HDL'deki en fazla artış östrojenin tek başına kullanıldığı kadınlarda görülmüştür (5.6 mg/dL artış). Ancak atipik uterus hiperplazisi de en fazla bu kadınlarda ortaya çıkmıştır. Bu nedenle tek başına östrojen ancak histerektomili kadınlarda kullanılabilir. Östrojene siklik veya devamlı progesteron ilavesi, HDL kolesterol üzerindeki olumlu etkiyi azaltmıştır (sadece 1.6 mgm/dL ve 1.2mgm/dL artış). Mikronize progesteron ilavesinde HDL'deki azalma çok daha azdır (4.1 mgm/dL artış), ancak mikronize progesteron kullanımı pek yaygın değildir. Şu halde progesteron ilavesi östrojenin HDL üzerindeki olumlu etkilerini bir miktar azaltmaktadır, acaba progesteron östrojenin damar üzerindeki diğer etkilerini nasıl modifiye etmektedir? Bunu tam olarak bilmiyoruz.



Ayrıca, östrojenin damarlar üzerindeki endotel koruyucu, vazodilatasyon yapıcı, kan akımını artırıcı etkileri, çalışmalarda genellikle akut olarak incelenmiştir. Kronik kullanımda, 15-20 senede bu etkiler devam ediyor mu? Bunu bilmiyoruz.

### Mevcut verilerin kısıtlılığı

Bu gün için menopoza girmiş sağlıklı bir kadına koroner kalp hastalığı riskini azaltmak için, primer koruma amacı ile HRT uygulanması doğrultusunda elimizde yeterli sağlam bilgiler yoktur. Özellikle KKH bakımından düşük risk taşıyan kadınlarda böyle bir tedavi ile küçük de olsa meme kanseri riskini arttırmaya hiç gerek yoktur. Bilateral ovariectomy ile cerrahi olarak veya prematüre olarak menopoza girmiş genç kadınlarda ise HRT yapılmalıdır (5).

KKH için yüksek risk taşıyan postmenopozal kadınlarda ise primer koruma amacı ile HRT için bireysel değerlendirme yapılmalıdır. Bu kadınlarda primer koruma bakımından yapılacak tek şey HRT değildir (42). Menopoza giren kadın herşeyden önce kilo almaması, hareketli olması, sigara içmemesi, kolesterol düşürücü sebze ve meyvadan zengin sağlıklı bir diyet uygulaması yönünde motive edilmelidir. Primer koruma amacı ile HRT kararı için randomize, çok merkezli, büyük bir çalışma olan WHIS (Women's Health Initiative Study) çalışmasının sonuçlarını beklemeliyiz. Primer korumada yarar/risk oranını araştıran bu çalışma 2005 yılında tamamlanacaktır. KKH için sekonder önlemede HRT'nin standard bir tedavi şekli olarak kullanılması bakımından elde yeterli derecede deliller yoktur. Ancak çalışmalar HRT'nin yararının en fazla KKH mevcut olan veya KKH için yüksek risk taşıyan kadınlarda olduğuna işaret etmektedir. Gene de aterosklerotik yaşlı kadınlarda HRT'nin sürvi üzerine etkili olduğunu gösteren bir çalışma yoktur. Halbuki statinlerle bu grupta da mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (43). HRT vermemiz veya vermememiz gereken bir yaş var mıdır, bilmiyoruz. HRT'ni ne kadar süre ile vermemiz gerektiğini de bilmiyoruz. HRT'nden elde edeceğimiz yarar gerçekten düşündüğümüz kadar büyük müdür? Gözleme dayalı çalışmalarda risk azaltmak bakımından umut veren sonuçlar daha sonra randomize büyük klinik çalışmalarda her zaman beklenen ölçüde başarılı olmuştur (44).

Bu nedenle, sekonder koruma amacı ile HRT kararı

için HERS (The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) çalışmasının sonuçlarını beklemeliyiz. Çok merkezli, randomize, büyük bir çalışma olan HERS 1999 yılında tamamlanacaktır. Bu çalışmada KKH dökümanente edilmiş olan 6000 postmenopozal kadında HRT'nin KKH'nı seyri ve kanser olayları üzerindeki etkisi incelenmektedir.

Sonuç olarak WHIS ve HERS çalışmaları sonuçları alınıncaya kadar gerek primer, gerekse sekonder önleme amacı ile HRT KKH için rutin, standard bir tedavi şekli olarak kabul edilmemelidir. Bu konuda yarar/risk oranı kesin olarak dökümanente edilmiştir. WHIS ve HERS çalışmaları sonuçlarınca kadar HRT kararında seçici olmak ve kadının durumuna göre bireysel karar vermek zorundayız (27,45-47).

### KAYNAKLAR

1. Castelli WP: Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham Study. Am J Med 1984; 76: 4-12
2. Lerner DJ, Kannel WB: Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26 year follow-up of the Framingham population. Am Heart J 1986; 111: 383-90
3. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH et al: Menopause and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med 1989; 321: 641-6
4. Wild RA: Estrogen: Effects on the Cardiovascular Tree. Obstet Gynecol 1996; 87: 27S-35S
5. Rosano GMC, Chierchia SL, Leonardo F et al: Cardioprotective effects of ovarian hormones. Eur Heart J 1996; 17 (Suppl D): 15-19
6. The Writing Group for the PEPE Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. JAMA 1995; 273: 199-208
7. Walsh BW, Schiff I, Rosner B et al: Effects of postmenopausal oestrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. N Eng J Med 1991; 325: 1196-1204
8. Applebaum-Bowden D, McLean P, Steinmetz A et al: Lipoprotein, apolipoprotein and lipolytic enzyme changes following estrogen administration in postmenopausal women. J Lipid Res 1989; 30: 1895-906
9. Nabulsi AA, Folsom AR, White A et al: Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. E Engl J Med 1993; 328: 1069-1075
10. Kim JK, Jang HC, Cho DH et al: Effects of hormone replacement therapy on lipoprotein (a) and lipids in post-

menopausal women. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 275-281

11. Sack MN, Rader DJ, Canon RO: Oestrogen and inhibition of oxidation of low density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 1994; 29: 269-270

12. Keaney JF Jr, Shwaery GT, Xu A et al: 17 beta-Estradiol preserves endothelial vasodilator function and limits low density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic swine. *Circulation* 1984; 89: 2251-59

13. Gilligan DM, Badar DM, Panza JA et al: Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 90: 786-91

14. Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon RO: Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89: 2545-51

15. Rosano GMC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA et al: Beneficial effect of estrogen on exercise induced myocardial ischemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 1993; 342: 133

16. Crohon JA, Adams MR, Mc Credie R et al: Hormone replacement therapy is associated with improved endothelial function in postmenopausal women. *Clin Endocrinology* 1996; 45: 435

17. Collins P, Shay J, Jiang C et al: Nitric oxide accounts for the dose dependent oestrogen mediated coronary relaxation following acute oestrogen withdrawal. *Circulation* 1994; 90: 1964-8

18. Van Buren GA, Yang D, Clark KE: Estrogen induced uterine vasodilatation is antagonized by L-nitroarginine methyl ester, an inhibitor of nitric oxide synthesis *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 828-33

19. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL et al: Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries *N Engl J Med* 1986; 315: 1046

20. Collins P, Rosano GMC, Sarrel PM et al: 17 beta-estradiol attenuates acetylcholine induced coronary arterial constriction in women but not in men with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 24-30

21. Reis SE, Gloth ST, Blumenthal RS et al: Ethinyl oestradiol acutely attenuates abnormal coronary vasomotor responses to acetylcholine in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89: 52-60

22. Losordo DW, Kearney M, Kim EA et al: Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. *Circulation* 1994; 89: 1501-10

23. Collins P, Beak CM, Rosano GMC: Oestrogen as a calcium channel blocker. *Eur Heart J* 1996; 17 (suppl D): 27-31

24. Collins, Rosano GMC, Jiang C et al: Hypothesis: Cardiovascular protection by oestrogen-a calcium antagonistic effect? *Lancet* 1993; 341: 1264-65

25. Han SZ, Karaki H, Ouchi Y et al: 17 beta-oestradiol inhibits Ca<sup>++</sup>-influx and Ca<sup>++</sup> release induced by throm-

boxane A2 in porcine coronary artery. *Circulation* 1995; 91: 2619-26

26. Hamlet MA, Rorie, DK, Tyce GM: Effects of estradiol on release and disposition of norepinephrine from nerve endings. *Am J Physiol* 1980; 239: H450-56

27. Hennekens CH: Hormone Replacement Therapy: current perspectives and future directions. *Eur Heart J* 1997; 18: 1362-63

28. Pfeffer RI, Whipple GH, Kurosaki TT et al: Coronary risk and oestrogen use in postmenopausal women: *Am J Epidemiol* 1978; 107: 479-87

29. Bain C, Willett WC, Hennekens CH et al: Use of postmenopausal hormones and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1981; 64: 42-6

30. Stampfer M, Willett W, Colditz G et al: A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J med* 1985; 313: 1044-9

31. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC et al: Postmenopausal oestrogen therapy and coronary heart disease. Ten year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756-62

32. Gruchow H, Anderson A, Barboriak J et al: Postmenopausal oestrogen and occlusion of coronary arteries. *Am Heart J* 1988; 115: 954-63

33. Sullivan JM, Zwagg RV, Lemp GF et al: Estrogen replacement and coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2557-62

34. Sullivan JM, Fowlkes LP: The clinical aspects of the estrogen and the cardiovascular system. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 36S-43S

35. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ et al: The use of oestrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-93

36. Steinberg KK, Thacker B, Smith ST et al: A meta analysis of the effect of oestrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-90

37. Feters JK, Peterson ED, Shaw LJ et al: Sex specific differences in coronary artery disease risk factors, evaluation and treatment: Have they been adequately evaluated? *Am Heart J* 1996; 131: 796-813

38. Marsh MS, Whitehead M, Stevenson J: Hormone Replacement Therapy and Cardiovascular Disease. London, Martin Dunitz Ltd., 1996. p. 34

39. Bush TL, Barrett Connor E, Cowan LD et al: Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of oestrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987; 75: 1102-9

40. Sullivan JM, Vander ZR, Lemp GF et al: Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 358-63

41. Rosano GMC, Collins P, Kaski JC et al: Syndrome X in women is associated with oestrogen deficiency. *Eur Heart J* 1995; 16: 610-14

**42. Rich-Edwards JW, Manson JE, Hennekens CH:** The primary prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1758-66

**43. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.** Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1283-89

**44. The CAST Investigators:** Preliminary reports: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-412

**45. Special Writing Group:** Cardiovascular Disease in Women. AHA Medical/Scientific Statement. *Circulation* 1993; 88: 1999-2009

**46. Sullivan JM, Fowlkes LP:** Estrogens, menopause and coronary artery disease. *Cardiology Clinics* 1996; 14: 105-115

**47. Welty FK:** Who should receive hormone replacement therapy? *J Thrombos and Thrombolysis* 1996; 3: 13-21