

## Postmenopozal hormon replasman (yerine koyma) tedavisi ve kardiyovasküler sistem

Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular system

Dr. Aylin Yıldırım

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Kadınlar kardiyovasküler hastalıklara erkeklerden yaklaşık 10 yaş daha geç yakalanmakta, dolayısıyla kadın cinsiyet bir koruma faktörü olarak kabul edilmektedir. Ancak kadınlarda risk menopozdan sonraki dönemde, hızla artmakta ve bu artıştan endojen östrojenin koruyucu etkisinin ortadan kalkması sorumlu tutulmaktadır. Postmenopozal hormon replasman tedavisi (HRT) menopozal yakınmaların sıklığını ve ciddiyetini azaltırken, kadının yaşam kalitesini de arttırmaktadır. Son 10 yıla kadar olan gözlemsel çalışmaların sonuçları postmenopozal HRT'nin kadını kardiyovasküler olaylardan koruduğunu ve koroner arter hastalığı riskini %35-50 oranında azalttığını düşündürmüştür. Ancak yakın zamanda yapılan randomize çalışmalar HRT'nin gerek birincil gerekse ikincil korumada kardiyak yönden yararının olmadığını göstererek gözlemsel çalışma verilerini doğrulamamıştır. Gözlemsel çalışmalar ile kontrollü randomize çalışmalar arasındaki bu sonuç farklılıklarının çalışmalarda yer alan hasta populasyonlarının farklı özelliklerinden kaynaklandığı tartışılmaktadır. Gözlemsel ve prospektif kohort çalışmalar nispeten genç yaşta, menopozun erken dönemindeki kadınları içerirken, HRT'nin nötral veya zararlı etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar genelde 50 yaşın üstünde ve çoğu en az 10 yıldır menopozda olan kadınları içermektedir. Ayrıca, östrojenin etkileri vasküler yatak patolojisi ile yakından ilişkilidir. Aterosklerozu olmayan veya aterosklerozun erken bulgularına sahip nispeten sağlıklı damarlarda östrojen aterosklerotik lezyonların gelişmesini ve progresyonunu önleyici özelliğe sahipken aterosklerozun ileri evresine sahip hastalarda progresyonu hızlandırmakta hatta akut olayları tetiklemektedir. Dolayısıyla aydınlatılması gereken nokta hangi kadının HRT'den fayda hangisinin ise zarar göreceğinin önceden tahmin edilebilmesidir. Günümüzde randomize çalışmaların verileri ışığında postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler hastalıktan koruma amacı ile HRT başlanması önerilmemeli, bu konuda geçerliliği çok daha net kanıtlanmış diyet, egzersiz, kan basıncı ve kolesterol kontrolü gibi önlemler olduğu unutulmamalıdır.

Women suffer from cardiovascular diseases 10 years later than men, therefore female sex has been considered to be a 'protective factor'. However, the risk in women increases rapidly after menopause and the declining levels of endogenous estrogen is thought to be responsible. Postmenopausal hormone replacement therapy (HRT) decreases the severity and intensity of menopausal symptoms and improves women's quality of life. Until the last 10 years, based on the results of observational studies, postmenopausal HRT was thought to protect women against cardiovascular events and decrease the risk of coronary artery disease by 35-50%. However, recent randomized primary and secondary prevention trials did not support the cardioprotective effect of HRT. The different results of observational and randomized controlled trials are discussed to be related to the differences in the study population. The study population in observational and prospective cohort studies included relatively young women at the earlier stages of menopause, whereas studies showing neutral or negative effects of HRT included women older than 50 years old at least 10 years in menopause. Furthermore, the effects of estrogen depend on the state of vascular pathology. In relatively healthy vessels with no or early signs of atherosclerosis, estrogen prevent the development or progression of atherosclerotic lesions, whereas in the presence of established atherosclerotic lesions, estrogen promotes atherosclerosis or may even trigger acute events. Therefore, it is critically important to predict which women can safely receive HRT and which are at increased risk from HRT. Under the light of current knowledge, HRT should not be used for prevention from cardiovascular disease in postmenopausal women and the many other preventive strategies, (diet, exercise, blood pressure or cholesterol control) that are proven to be effective but underused, should be kept in mind.

*Anahtar kelimeler: Menopoz, hormon replasman tedavisi, kardiyovasküler risk*

*Keywords: Menopause, hormone replacement therapy, cardiovascular risk*

Kardiyovasküler (KV) hastalıklar kadınlarda ve erkeklerde başlıca mortalite nedenini oluşturmaktadır. Koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalık ve periferik vasküler hastalıktan oluşan KV hastalıklara kadınlar erkeklerden yaklaşık 10 yaş daha geç yakalanmakta, dolayısıyla kadın cinsiyet bir 'koruma faktörü' olarak kabul edilmektedir. Menopoz öncesi dönemde düşük olan KV hastalık riski yaşlanma ile birlikte, özellikle de menopozdan sonraki dönemde, hızla artmaktadır. Bu artıştan ise menopoz gelişimi ile birlikte endojen östrojenin koruyucu etkisinin ortadan kalkması sorumlu tutulmaktadır.

Postmenopozal semptomları ortadan kaldırmada hormon replasman (yerime koyma) tedavisi (HRT) oldukça etkin bir yaklaşımdır. Son 10 yıla kadar olan gözlemsel çalışmaların ışığı altında postmenopozal HRT'nin kadını KV olaylardan da koruduğu düşünülmüştü. Nitekim birçok deneysel ve hayvan çalışmalarında östrojenin kardiyoprotektif olduğu gösterilmiş,<sup>[1-3]</sup> HRT kullanan kadınlarda yapılan gözlemsel çalışmalarda koroner arter hastalığı (KAH) riskinin %35-50 oranlarında azaldığı saptanmıştır.<sup>[4,5]</sup> Ancak yakın zamanda yapılan randomize çalışmalar HRT'nin gerek birincil gerekse ikincil korumada kardiyak yönden klinik yararının olmadığını göstererek gözlemsel çalışma verilerini doğrulamadı ve HRT kullanımı ile ilgili karmaşalara neden oldu.<sup>[6-11]</sup> Bu derlemede HRT'nin KV etkileri ve yeni çalışmaların ışığı altında birincil ve ikincil korumadaki yeri özetlenmeye çalışılmıştır.

### **Menopoz ve artmış kardiyovasküler risk:**

Menopoz overlerin fonksiyon kaybına ikincil 12 aylık bir periyod süresince adet kanamalarının olmaması olarak tanımlanmaktadır. Menopozun ortalama yaşı 51 olup kadın hayatının üçte birini, yaklaşık 30-35 yılını, postmenopozal dönemde geçirmek durumunda kalmaktadır. Menopoz geçiş dönemindeki vazomotor semptomlar, vajinal semptomlar, duyu-durum değişiklikleri ve uyku problemleri bu dönemdeki hormonal değişikliklerin sonucudur. En önemli hormonal değişiklik kuşkusuz östrojen seviyesindeki azalmadır; folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lütenize edici hormon (LH) düzeylerindeki artış buna eşlik etmektedir. Doğal menopozu takip eden 3-5 yıl içerisinde trigliserit (TG), total ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeylerinde artma olmakta, cerrahi menopoz gelişen kadınlarda ise bu durum ilk 6 ayda ortaya çıkmaktadır.<sup>[12]</sup> Birçok kadında menopozu takip eden yıllar içerisinde vücut ağırlığı artmakta, vücut yağ dağılım oranı androjen tip dağılıma benzemekte, dolayısıyla santral tip obezite gelişmektedir. Yine bu

değişikliklerin doğal bir sonucu olarak postmenopozal dönemde metabolik sendrom sıklığı anlamlı artış göstermektedir. Vücut kitlesindeki değişiklikler ve insülin direnci postmenopozal östrojen yoksunluğu ile birleşince kan basıncı yükselmektedir. Renin-angiotensin sistem aktivasyonu ile birlikte tuz duyarlılığındaki artış hipertansiyon görülme sıklığını artırmakta ve bu sıklık erkek cinsiyeti geçmektedir.<sup>[13]</sup>

Üreme çağındaki kadınlarda KV hastalık ilişkili mortalite ve morbidite düşük iken yaşlanan kadında menopozun gelişmesini takiben risk anlamlı düzeyde artmaktadır. Menopoz ve yaşlanma birbirine paralel olarak gelişen iki süreç olduğu için bu artışın ne kadarından yaşlanmanın ne kadarından ise menopozun sorumlu olduğunu ayırt etmek güçtür. Ancak menopoz gelişimi kadının yaşından bağımsız olarak belirgin risk artışına sebep olmaktadır. Nitekim hiç HRT kullanmamış kadında doğal menopozun görülme yaşının erkenliği ve bilateral oofektomi öyküsünün varlığı ile KV hastalık riski arasında ilişki saptanmıştır.<sup>[14]</sup> Doğal veya cerrahi menopoz ile ortadan kalkan endojen östrojenin yerine konması amacıyla uygulanan HRT, uterusu olan kadında östrojen ile birlikte progesteron veya histerektomi öyküsü olan kadında tek başına östrojen yerine koyma tedavisidir.

### **Hormon replasman tedavisinin vasküler endotel fonksiyonlarına etkisi:**

Vasküler yatağın içteki hücre tabakası olan endotelin vasküler tonusu düzenleyici fonksiyonu aterosklerozun çok erken evrelerinde bozulmaya başlamaktadır ve endotel disfonksiyonu majör KV olaylar ile birlikte göstermektedir. Akım bağımlı dilatasyonda (FMD) azalma endotel disfonksiyonunun invazif olmayan bir göstergesi olup bilinen KV risk faktörlerinin (dislipidemi, hipertansiyon, sigara, diabetes mellitus ve ailede erken yaşta KAH öyküsü) FMD'yi azalttığı ve bu etkinin geri dönüşümlü olabildiği gösterilmiştir.<sup>[15]</sup>

Doğal menopoz vasküler endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Birçok çalışmada sağlıklı postmenopozal kadınlarda genç premenopozal kadınlara göre azalmış endotel bağımlı vazodilatasyon bildirilmiştir.<sup>[16,17]</sup> Ancak bu karşılaştırmalarda yaşın ve yaşlanmanın yarattığı endotel fonksiyon bozukluğunun da rol oynadığı asla göz ardı edilmemelidir. Menopozda gelişen endotel disfonksiyonunda östrojenin ani çekilmesinin etkili olduğuna ilişkin önemli kanıtlar mevcuttur. Ovariektomi sonrası gelişen östrojen yoksunluğu cerrahi sonrası 1 hafta içinde endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir.<sup>[18]</sup> Düzenli adet gören genç kadınlarda bile menstrual siklusun

**Tablo 1: Menopozun yaşı ile ilişkili olarak östrojen tedavisinin vasküler etkileri**

Perimenopozal ve erken postmenopozal evredeki etkiler (sağlıklı damar)	Geç postmenopozal evredeki etkiler (aterosklerotik damar)
<p>Lipitler üzerine etkiler</p> <p>Lipit profilindeki olumlu değişiklikler</p> <p>Damar duvarında lipit depolanması ↓</p> <p>LDL-K oksidasyonu ↓</p> <p>Köpük hücresi oluşumu ↓</p> <p>Yağlı çizgilenme ↓</p> <p>Enflamasyon üzerine etkiler</p> <p>Endotel enflamasyonu ↓</p> <p>Monosit göçü ve adhezyonu ↓</p> <p>Vasküler düz kas üzerine etkiler</p> <p>Migrasyon ↓</p> <p>Proliferasyon ↓</p> <p>Diğer etkiler</p> <p>Nitrit oksit ↑</p> <p>Fibrinolitik aktivite ↑</p> <p>Trombotik aktivite ↓</p>	<p>Lipitler üzerine olumsuz etkiler</p> <p>Küçük yoğun LDL-K ↑</p> <p>Trigliserit ↑</p> <p>Östrojen reseptörü düzeyindeki etkiler</p> <p>Östrojen reseptör ekspresyonu ↓</p> <p>Östrojenin östrojen reseptörü ilişkili etkisi ↓</p> <p>Enflamasyon üzerine etkiler</p> <p>C-reaktif protein ↑</p> <p>Diğer etkiler</p> <p>Matriks metalloproteinaz oluşumu ↑</p> <p>(plak destabilizasyonu ve rüptürü)</p>

farklı dönemlerinde endojen östrojen düzeylerindeki değişikliğe paralel olarak FMD değerlerinin etkilenebildiği bildirilmiştir.<sup>[19]</sup> Erken over yetmezliği olan genç kadınların benzer yaştaki düzenli adet gören kadınlara göre vasküler endotel fonksiyonlarının daha bozuk olduğu ve buna paralel olarak da daha yüksek KV hastalık riskine sahip oldukları saptanmıştır.<sup>[20]</sup>

Postmenopozal kadınlarda HRT'nin FMD ile ölçülen vasküler endotel fonksiyonlarına etkisini irdeleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda erken over yetersizliği saptanan genç kadınlarda 6 ay süre ile uygulanan HRT endotel disfonksiyonunu geri döndürmeyi başarmıştır.<sup>[20]</sup> Bununla birlikte HRT'nin endotel fonksiyonlarını düzeltmekte etkisiz kaldığını veya kısmi etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>[17,21]</sup> Çoklu risk faktörlerine sahip yaşlı hastaların endoteli HRT'ye daha cevapsızdır. Menopoz ile gelişen endotel disfonksiyonunun sağlıklı postmenopozal kadınlarda HRT ile düzeldiği; ancak yaşlı, çoklu KV risk faktörlerine sahip kadınlarda bu etkinin gözlenmediği saptanmıştır.<sup>[22]</sup> HRT'nin endotel fonksiyonları üzerine olan olumsuz etkisi menopozdan sonra geçen süre ile de doğrudan ilişkilidir. Östrojen menopozdan sonraki ilk 5 yıl içinde, 5 yıldan daha geç dönemdeki kullanıma göre endotel fonksiyonlarını daha olumlu etkilemektedir.<sup>[23]</sup> Benzer şekilde aterosklerotik hastalığın evresi de östrojene yanıtı belirleyen diğer bir özelliktir. Aterosklerotik vasküler hastalığı olmayan veya minimal düzeyde olanlarda östrojen yararlı etkilere sahipken, ileri evre aterosklerotik

vasküler hastalığı olan kadınlara zarar verici özellikler gösterebilmektedir (Tablo 1).

### Hormon replasman tedavisi ve kardiyovasküler hastalık:

Prospektif kohort çalışmalarda nispeten genç ve sağlıklı kadınlarda HRT'nin KAH riskini %30-50 oranlarında azalttığı gösterilmiştir.<sup>[4,5]</sup> 'Nurses Health Study' bu konuda yapılan en geniş kapsamlı prospektif gözlemsel çalışma olup yaşları 30-55 arasında değişen 70.000'in üzerinde hastayı içermektedir. Çalışmanın 20 yıllık takibinde HRT kullanımı majör koroner olaylarda %40 risk azalmasına neden olurken, inme riskini %35 oranında artırmıştır.<sup>[5]</sup> İnmenin HRT'yi yüksek doz ve kombinasyon rejimi kullanan kadınlarda daha sık olduğu dikkati çekmektedir.

2000 yılına kadar yapılan gözlemsel çalışmaların metaanalizinde HRT'nin KV mortalite (RR:0.75) ve KAH sıklığı (RR:0.74) üzerine olan yararlı etkileri dikkat çekmektedir.<sup>[24]</sup> Bu sonuçlara dayanarak 1992 yılında içinde ACP (American Collage of Physicians)'nin de yer aldığı sağlık otoriteleri postmenopozal kadında KAH'dan korunmak için HRT'yi önermiş<sup>[25]</sup> ve o tarihten sonra HRT kullanımında belirgin bir artış gözlenmiştir. Ancak bu çalışmalar gözlemsel verilere dayanmakta olup alt analizlerde gruplar sosyoekonomik düzey ve majör KAH risk faktörleri bakımından eşleştirdiğinde HRT koruyucu olma özelliğini yitirmektedir (RR:1.07).

**Tablo 2: Birincil ve ikincil koruma postmenopozal HRT çalışmaları**

	Hasta sayısı (n)	Ortalama çalışmaya alınma yaşı (yıl)	Menopozdan sonra geçen süre (yıl)	Tedavi rejimi	Çalışma süresi (yıl)	Sonuç
<b>BİRİNCİL KORUMA</b>						
WHI- EP (26)	16,608	63,3	13,4	Oral CEE+MPA	5,2	KAH açısından yarar yok, ilk yılda risk ↑, sonraki yıllarda azalmaya eğilim, inme riski ↑
WHI-E (27)	10,739	63,6	> 10	Oral CEE	6,8	KAH açısından yarar yok, yıllarla birlikte riskte ↓ eğilimi, inme riski ↑
<b>İKİNCİL KORUMA</b>						
HERS (6)	2763	66,7	18,8	oral CEE+MPA	4.1	KAH açısından net klinik yarar yok. İlk yılda risk ↑, takip eden yıllarda riskte ↓ eğilimi
ESPRIT (9)	1017	62,6	16	oral östradiol valerat	2.0	KAH açısından net yarar yok
PHASE (10)	255	66,5	> 10	Transdermal 17böstradiol veya norethisteron	2.6	KAH olanda transdermal HRT'nin yararı yok
ERA (7)	309	65,8	23	oral CEE veya oral CEE+MPA	3.2	Koroner aterosklerozun ilerlemesi üzerine etkisi yok
WAVE (43)	423	65,0	> 15	oral CEE+MPA	2.8	Kardiyovasküler yarar yok

CEE: Konjüge ekin östrojeni, MPA: Medroksiprogesteronasetat WHI-EP: Women's Health Initiative Estrogen+Progestin Trial, WHI-E: Women's Health Initiative Estrogen Trial, HERS: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study, ESPRIT: Estrogen for the Prevention and Reinfarction trial, PHASE: Papworth HRT Atherosclerosis Study, ERA: Estrogen Replacement and Atherosclerosis, WAVE: Women's Angiographic Vitamins and Estrogen

Son 10 yıl içine yapılan ve KV hastalıktan birincil ve ikincil korumayı hedefleyen randomize kontrollü çalışmaların sonuçları gözlemsel çalışmalardan şaşırtıcı bir biçimde farklılık göstermektedir (Tablo 2). HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement study) HRT ve KV hastalık ilişkisini irdeleyen ilk geniş çaplı randomize klinik çalışmadır. Çalışmaya bilinen KAH olup ortalama yaşı 67 olan 2763 postmenopozal kadın dahil edilmiş ve HRT (0.625mg konjüge ekin östrojeni ve 2.5mg medroksiprogesteron asetat) ya da plasebo gruplarına randomize edilmiştir.<sup>[26]</sup> Dört yıllık takip süresinin sonunda ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü veya kardiyak ölüm açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Çalışmanın ilgi çekici bir sonucu randomizasyonu takip eden ilk yılda HRT alan grupta KV hastalık ilişkili riskin artış göstermesi, bunu izleyen yıllarda ise azalmasıdır. Bu ilk yıldaki risk artışı HRT'nin ilk yıldan itibaren saptanan LDL-K azaltıcı ve HDL-K arttırıcı etkisine rağmen izlenmiştir.

1991 yılında başlatılan "The Women's Health Initiative" (WHI) çalışması ortalama yaşı 63 olan sağlıklı postmenopozal kadınlarda HRT'nin birincil KV korumadaki yerini belirlemeyi hedefleyen ve şu ana kadar yapılan en geniş kapsamlı prospektif randomize çalışmadır.<sup>[27]</sup> Çalışmada postmenopozal kadınlarda yaşam süresini ve kalitesini etkileyen KV hastalıklar, kanser, osteoporoz gibi birçok klinik son nokta irdelenmeye çalışılmıştır. Daha önce bilinen KV olay öyküsü olmayan ve yaşları 50-79 arası değişen postmenopozal kadınların dahil edildiği çalışma gözlemsel ve randomize gruplar olmak üzere iki farklı koldan yürütülmüştür. Histerektomi öyküsü olmayan kadınlar (n=16 608) kombine HRT (0.625mg/gün konjüge ekin östrojeni ve 2.5mg/gün medroksiprogesteron asetat) veya plasebo gruplarına randomize edilirken, histerektomi öyküsü olan kadınlar (n=10739) östrojen (0.625mg/gün konjüge ekin östrojeni) veya plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktası KAH (ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü

veya kardiyak ölüm) gelişimi olarak planlanmıştır. Çalışmanın östrojen + progesteron kombinasyon tedavisi kolu 5.2 yıllık takipte meme kanseri riskindeki %26'lık artış nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Bu grupta KAH riskinde de %29'lık artış tespit edilmiş ve bu artıştan özellikle ölümcül olmayan miyokart enfarktüsündeki artış sorumlu olmuştur (HR:1.24, %95 CI 1.00-1.54).<sup>[27]</sup> Meme kanseri ve KAH risklerindeki bu artışlara karşın HRT birçok metabolik parametre üzerine olumlu etki sağlamış; total kolesterol, LDL-K, glukoz ve insülinde azalmaya, HDL-K düzeyinde ise (TG ile birlikte) artışa neden olmuştur.<sup>[11]</sup> Kardiyak ölüm, koroner revaskülarizasyon, anjina nedeni hospitalizasyon, akut koroner sendrom veya konjestif kalp yetersizliği sıklığında değişiklik izlenmezken inme sıklığı %41 oranında artmıştır. Osteoporoz nedeni kırıklar %23, kolorektal kanserler ise %37 oranında azalmıştır. HERS çalışması sonuçlarına benzer şekilde KAH riskindeki artışların özellikle ilk yıl içinde görülmesi dikkat çekmiştir. Çalışmanın tek başına östrojenin kullanılan kolu ise 6.8 yılın sonunda bu kez inme sıklığındaki anlamlı artış (%39) nedeniyle erken sonlandırılmıştır.<sup>[28]</sup> Bu kolda KAH riskinde ve kolorektal kanser sıklığında anlamlı değişiklik saptanmazken, derin ven trombozu riski %33 artmıştır. Çalışmanın subgroup analizleri de HRT tedavisine ilişkin ilginç sonuçlar ortaya koymuştur. WHI çalışmasının nispeten genç (50-59 yaş arası), postmenopozal dönemin ilk 10 yılındaki hastalardan oluşan ve HRT olarak sadece östrojen tedavisi alan kolunda KV risk artışı izlenmemiştir.<sup>[11]</sup> İkincil koruma çalışması HERS ve onu takip eden birincil koruma çalışması WHI'in sonuçları sağlık otoritelerinin HRT'ye bakış açılarını değiştirmelerine neden olmuş, HRT'nin KV hastalıktan korunma amacıyla kullanımı önerisi son bulmuş ve bu çalışmaların yayınına takip eden yıllarda HRT kullanımı azalmıştır.

HRT'nin etkilerinin kadının yaşı, menopozda geçirdiği süre ile ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma veya alt grup analizleri mevcuttur. WHI'in bir alt grubunda östrojen tedavisi ile koroner aterosklerotik plak yükünün bir göstergesi olan koroner arter kalsiyum skoru arasındaki ilişki irdelenmiştir.<sup>[29]</sup> Histerektomi öyküsü olup östrojen veya plasebo kollarından birine randomize edilen yaşları 50-59 arası 1064 kadında bilgisayarlı tomografi ile çalışmaya alınma sırasında ve ortalama 7.4 yılın sonunda koroner kalsiyum skoru değerlendirilmiştir. Takip sonunda östrojen alan grupta kalsiyum skoru plasebo alan gruba göre daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları menopozun erken döneminde nispeten genç postmenopozal kadınlarda östrojenin yararlı etkisine bir kanıt kabul edilebilir.<sup>[29]</sup>

Postmenopozal erken dönemde kısa süreli (2-3 yıl) HRT kullanan hastalarda (ort yaş 52) 9.2 yıllık takipte tüm nedeni mortalite, KV mortalite ve aortada ateroskleroz gelişiminin hiç HRT kullanmayan veya daha geç yaşta HRT (ort yaş 61) kullananlara göre daha düşük olduğu yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada gösterilmiştir.<sup>[30]</sup>

WHI'in da dahil edildiği 22 küçük çaplı çalışmanın metaanalizinde genç postmenopozal kadınlarda %30-40 oranında KV risk azalması bildirilmektedir.<sup>[31]</sup>

Postmenopozal HRT kullanımının kardiyak etkilerinin belirleyebilecek diğer bir husus menopozal semptomların varlığıdır. Menopozal yakınmaları olan sağlıklı genç postmenopozal kadınlarda HRT kullanımının ilk yılında KV olay sıklığında azalma saptanmıştır.<sup>[32]</sup> Postmenopozal kadınların HRT'den yarar görüp görmeyeceğinin tahminde vazomotor yakınmaların varlığının olumlu etkinin bir belirleyicisi olabileceği sonucuna varılmıştır.<sup>[33],[31]</sup> Sıcak basması yakınması artmış oksidatif stres ile ilişkili olup HRT ile anlamlı iyileşme sağlanmaktadır. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada vazomotor yakınmaların daha olumsuz KV risk profiline eşlik ettiği; sıcak basması veya gece terlemesi olan kadınlarda kolesterol düzeylerinin, sistolik ve diyastolik kan basınçlarının ve beden kitle indekslerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>[34]</sup>

Ateroskleroz bulgularına HRT'nin etkisinin irdelenen birincil koruma çalışmalarında bazı olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Bunlardan EPAT çalışmasında ortalama yaşı 61 olan sağlıklı postmenopozal kadınlarda 2 yıl süre ile 17β östradiol tedavisinin subklinik karotid aterosklerozu üzerine etkisi irdelenmiş ve östradiol tedavisinin karotid aterosklerozunun progresyonunu yavaşlattığı sonucuna varılmıştır.<sup>[35]</sup> Bu veriyi destekleyen gözlemsel bir çalışmada ortalama yaşı 64 olan postmenopozal kadınlardan HRT kullananlarda karotid intima-media kalınlığının daha az, yeni aterosklerotik plak gelişiminin daha nadir olduğu bildirilmiştir.<sup>[36]</sup> Bu bulgulara ters düşen çalışmalar da yayınlanmıştır. PHOREA (Post-menopausal Hormone Replacement against Atherosclerosis) çalışmasında 17 β östradiol tedavisi subklinik aterosklerozun ilerlemesini engellemede yetersiz kalmıştır.<sup>[37]</sup> İkincil koruma çalışmalarından ESPRIT'te miyokart enfarktüsü öyküsü olan postmenopozal kadınlarda (ort yaş 63) östradiol tedavisi reinfarktüs ve kardiyak ölüm sıklığını azaltmamıştır.<sup>[9]</sup> Yine yakın zamanda yapılan anjiyografik çalışmalar da KAH'nin progresyon hızının HRT kullanımından etkilenmediği gösterilmiştir.<sup>[7],[38]</sup>

**Tablo 3: Koroner kalp hastalığı göreceli riski: WHI çalışmasının menopoz yaşı ve hasta yaşına göre altanalizleri**

Menopoz yaşı	HR (%95 GA)	N	Hasta yaşı	HR (%95 GA)
Östrojen + progesteron <10 yıl 10-19 yıl ≥ 20 yıl P değeri	0.88 (0.54-1.43) 1.23 (0.85-1.77) 1.66 (1.14-2.41) 0.05	5494 6041 3653	Östrojen + progesteron 50-59 60-69 70-79 P değeri	0.69 (0.44-1.07) 1.09 (0.83-1.44) 1.06 (0.80-1.41) 0.19
Östrojen <10 yıl 10-19 yıl ≥ 20 yıl P değeri	0.48 (0.20-1.17) 0.96 (0.64-1.44) 1.12 (0.86-1.46) 0.15	1643 2936 4550	Östrojen 50-59 60-69 70-79 P değeri	0.71 (0.46-1.11) 1.02 (0.80-1.30) 1.20 (0.93-1.55) 0.18
Kombine <10 yıl 10-19 yıl ≥ 20 yıl P değeri	0.76 (0.50-1.16) 1.10 (0.84-1.45) 1.28 (1.03-1.58) 0.02	7137 8977 8203	Kombine 50-59 60-69 70-79 P değeri	0.70 (0.51-0.96) 1.05 (0.87-1.26) 1.14 (0.94-1.37) 0.06

HR: Hazard ratio

Başlıcaları ana hatları ile Tablo 2’de özetlenen çalışmaların ışığı altında HRT kullanımı menopozal yakınmaları ve osteoporozu önlemek amacıyla gündeme gelebilse de, KV hastalıktan birincil veya ikincil korumada yerinin olmadığı açıktır. Gözlemsel çalışmalardan elde edilen verilerin randomize çalışmaların sonuçları ile uyum içinde olmamasının farklı açıklamaları vardır:

1. HRT’nin yararlı etkilerini gösteren çoğu gözlemsel ve prospektif kohort çalışmaları nispeten genç yaştaki (30-55 yaş arası) postmenopozal kadınları içerirken, HRT’nin nötral veya zararlı etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar genelde 50 yaşın üstünde (ort yaş 65) ve çoğu en az 10 yıldır menopozda olan kadınları içermektedir. HRT’nin KV etkilerinin kadının yaşı ve menopozda kaldığı süre ile ilişkisini irdeleyen WHI çalışmasının altanalizleri bu hipotezi desteklemektedir (Tablo 3), kadın HRT’ye ne kadar erken yaşta ve menopozun ne kadar erken evresinden başlarsa kardiyak açıdan riski o kadar düşük olmaktadır.
2. Gözlemsel çalışmalarda kadınların önemli bölümü erken menopoz evresinde olup HRT başlanma nedeni erken menopoz evresindeki vazomotor semptomlardır. Randomize kontrollü çalışmalarda ise vazomotor semptomları olan hastalar genelde çalışma dışı bırakılmıştır. Bazı çalışmaların alt analizleri vazomotor semptomların varlığının HRT’nin olumlu etkilerinin belirleyicisi olabileceğini düşündürmektedir.

3. Östrojenin vasküler etkileri Tablo1’de de görüldüğü gibi vasküler yatak patolojisi ile yakından ilişkilidir. Aterosklerozu olmayan veya aterosklerozun erken bulgularına sahip nispeten sağlıklı damarlarda östrojen aterosklerotik lezyonların gelişmesini ve progresyonunu önleyici özelliğe sahipken aterosklerozun ileri evresine sahip hastalarda progresyonu hızlandırmakta hatta akut olayları tetiklemektedir.<sup>[39-40]</sup>

Yaş, aterosklerozun evresi ve menopozda geçirilen süre ile doğrudan ilgili bu sonuçlar KV açıdan olumsuz çıkan HRT çalışmalarının sonuçlarının genç ve postmenopozal dönemin erken evresinde olan kadınlara genellenmemesi gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır. Bu grupta HRT’nin KV yönden fayda sağladığına ilişkin kanıtlar mevcuttur.<sup>[1,28,29]</sup> Ayrıca ikincil koruma çalışmalarında elde edilen olumsuz sonuçlar birincil over yetersizliği olan hastalara genellenmemelidir, çünkü bu hastalar KV hastalık açısından yüksek riske sahip olup HRT’nin daha erken başlanmasına ve daha uzun süre kullanımına ihtiyaç duymaktadır.

HRT çalışmalarındaki sonuçların farklılığı progesteron türevlerinin kullanımı ile ilgili de olabilir. Bu ajanların koagülasyon sistemi ve insülin direncine olan olumsuz etkileri bilinmektedir. Dolayısıyla kombinasyon tedavisinde kullanılan progestinler östrojenin lipid profili, koagülasyon sistemi ve endotel fonksiyonları üzerine olan yararlı etkilerini antagoneze edebilmektedir. Hayvan

çalışmalarında medroksiprogesteronasetatın östrojenin aterosklerozu yavaşlatıcı etkisini antagonize ettiği gösterilmiştir.<sup>[41]</sup> Buna karşın östrojene eklenen mikronize progestinler östrojenin endotel fonksiyonlarına olan olumlu etkisini ortadan kaldırmamaktadır.<sup>[42]</sup>

Genç ve aterosklerotik hastalığı olmayan kadınlarda menopozun erken döneminde kullanılan HRT'nin KV prognoz üzerine etkisini irdeleyen çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu konuda halen sürmekte olan KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) ve ELITE (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol) çalışmaları subklinik aterosklerozun progresyonuna HRT'nin etkisini değerlendirmeyi hedeflemektedir.

### Sonuç:

Menopoz kadınlarda KV hastalık riskinde artışa neden olan ciddi hormonal, metabolik ve vasküler değişikliklere eşlik etmektedir. Endojen östrojenin kaybı KV olayların önemli bir belirleyicisi olan endotel disfonksiyonuna eşlik etmektedir. Postmenopozal HRT menopozal yakınmaların sıklığını ve ciddiyetini azaltan, dolayısıyla kadının yaşam kalitesini arttıran bir tedavi yaklaşımıdır. KV koruma amaçlayan randomize klinik çalışmaların umut kırıcı sonuçlarına karşın HRT zararlı bir tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilip bir kenara itilmemelidir. Burada aydınlatılması gereken esas nokta hangi kadının HRT'den fayda hangisinin ise zarar göreceğinin önceden tahmin edilebilmesidir. Çalışmaların altgrup analizleri HRT'nin başlama zamanı ve başladığı dönemdeki vasküler yatağın durumunun bu konuda belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır. Genç, sağlıklı, menopozal geçiş dönemindeki kadına HRT başlanması endotel disfonksiyonunu geri döndürmekte ve ateroskleroz gelişiminin erken evrelerini yavaşlatmaktadır. Yaşı 50-59 arasında değişen postmenopozal kadınlarda menopozun erken evrelerinde HRT'nin fayda sağlayacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte halen devam etmekte olan bazı randomize çalışmaların sonuçlarına ulaşana kadar postmenopozal kadınlarda KV hastalıktan korunma amacı ile HRT başlanması önerilmemelidir, bu konuda geçerliliği çok daha net kanıtlanmış koruma yöntemleri olduğu (sağlıklı diyet, düzenli fizik egzersiz, kan basıncı kontrolü, diyabet ve dislipidemi tedavisi gibi...) unutulmamalıdır.

### Kaynaklar

1. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI trial. JAMA 1995;273:199-208.
2. Sack MN, Rader DJ, Cannon RO, 3rd. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. Lancet 1994;343:269-270.
3. Wagner JD, Clarkson TB, St Clair RW, Schwenke DC, Shively CA, Adams MR. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces low density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically postmenopausal cynomolgus monkeys. J Clin Invest 1999;88:1995-2002.
4. Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Perez-Gutthann S, Duque-Oliart A. Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction. A population-based nested case-control study. Circulation 2000;101:2572-2578.
5. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med 2000;133:933-941.
6. 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;280:605-613.
7. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. N Engl J Med 2000;343:522-529.
8. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;360:2001-2008.

9. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, et al. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:2001-2008.
10. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG*. 2002;109:1056-1062.
11. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-534.
12. Lip GY, Blann AD, Jones AF, Beevers DG. Effects of hormone replacement therapy on hemostatic factors, lipid factors, and endothelial function in women undergoing surgical menopause: implications for prevention of atherosclerosis. *Am Heart J* 1997;134:764-771.
13. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006;47 (3 Suppl):S4-S20.
14. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, Colditz GA, Johnson M, et al. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 1999;159:1061-1066.
15. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Chanbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-265.
16. Bush DE, Jones CE, Bass KM, Alters GK, Bruza JM, Ouyang P. Estrogen replacement reverses endothelial dysfunction in postmenopausal women. *Am J Med* 1998;104:552-558.
17. Sorensen KE, Dorup I, Hermann AP, Mosekilde L. Combined hormone replacement therapy does not protect women against the age-related decline in endothelium-dependent vasomotor function. *Circulation* 1998;97:1234-1238.
18. Ohmichi M, Kanda Y, Hisamoto K, Morishige K, Takahashi K, Sawada K, et al. Rapid changes of flow-mediated dilatation after surgical menopause. *Maturitas*. 2003;44:125-131.
19. Williams MR, Westerman RA, Kingwell BA, Paige J, Blombery PA, Sudhir K, et al. Variations in endothelial function and arterial compliance during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5389-5395.
20. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, Kazakos N, Kravariti M, Calis KA, et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3907-3913.
21. Teede HJ, Liang YL, Kotsopoulos D, Zoungas S, Craven R, McGrath BP. A placebo-controlled trial of long-term oral combined continuous hormone replacement therapy in postmenopausal women: effects on arterial compliance and endothelial function. *Clin Endocrinol* 2001;55:673-682.
22. Herrington DM, Espeland MA, Crouse JR 3rd, Robertson J, Riley WA, McBurnie MA, et al. Estrogen replacement and brachial artery flow-mediated vasodilation in older women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1955-1961.
23. Vitale C, Mercurio G, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Pelliccia F, et al. Time since menopause influences the acute and chronic effect of estrogens on endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:348-352.
24. Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002;137:273-284.
25. American College of Physicians. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-1037.



26. 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;280:605-613.
27. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
28. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
29. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, et al. Estrogen therapy and coronary artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591-2602.
30. Alexandersen P, Tanko LB, Bagger YZ, Qin G, Christiansen C. The long-term impact of 2-3 years of hormone replacement therapy on cardiovascular mortality and atherosclerosis in healthy women. *Climacteric* 2006;9:108-118.
31. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. *J Gen Intern Med* 2006;21:363-366.
32. Lobo RA. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women: results from 2 large clinical trials. *Arch Intern Med* 2004;164:482-484.
33. van der Schouw YT, Grobbee DE. Menopausal complaints, oestrogens, and heart disease risk: an explanation for discrepant findings on the benefits of post-menopausal hormone therapy. *Eur Heart J* 2005;26:1356-1361.
34. 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;51:1-7.
35. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:939-953.
36. Le Gal G, Gourlet V, Hogrel P, Plu-Bureau G, Touboul PJ, Scarabin PY. Hormone replacement therapy use is associated with a lower occurrence of carotid atherosclerotic plaques but not with intima-media thickness progression among postmenopausal women. The vascular aging (EVA) study. *Atherosclerosis* 2003;166:163-170.
37. Angerer P, Stork S, Kothny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis: a randomized, controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:262-268.
38. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Lobo RA, Shoupe D, Mahrer PR, et al. Hormone therapy and the progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003;349:535-545.
39. Stork S, van der Schouw YT, Grobbee DE, Bots ML. Estrogen, inflammation and cardiovascular risk in women: a critical appraisal. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:66-72.
40. Rossouw JE. Coronary heart disease in menopausal women: implications of primary and secondary prevention trials of hormones. *Maturitas* 2005;51:51-63.
41. Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:217-221.
42. Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A, Haley EA, Creager SJ, Seely EW, et al. Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Circulation* 1998;98:1158-1163.
43. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, Howard BV, Cobb FR, Rogers WJ, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:2432-2440.