

## Kadınlarda iskemik kalp hastalıkları

### Ischemic heart disease in women

**Dr. Meral Kayıkçıoğlu**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Kardiyovasküler (KV) hastalıklar, kadınlardaki en sık ölüm nedeni olmasına rağmen hem kadınların hem de hekimlerin kadınlardaki KV hastalık sıklığı ve prognozu hakkında farkındalığı yetersizdir. Kadınlarda tıkaçıcı koroner arter hastalığı (KAH)'dan ziyade diffüz mikrovasküler disfonksiyon söz konusudur. Bu nedenle, kadınlarda KAH yerine "iskemik kalp hastalığı" (İKH) terimi tercih edilmektedir. Kadınlarda anatomik KAH prevalansı ve ciddiyeti düşük olmasına rağmen, erkeklere göre daha fazla semptom yükü, fonksiyonel kayıp, daha fazla sağlık gideri ve olumsuz klinik sonuç söz konusudur. Sıklıkla atipik ama ısrarlı semptomla gelen kadın hastalarda normal koronerlerle karşılaşılması hekimleri kadın hastalarda "sorun olmadığı veya tedaviye gerek olmadığı" şeklinde bir yanılsamaya itmektedir. Bu nedenle de kadınlarda İKH tanı, tedavi ve korunma girişimleri yeterli uygulanmamaktadır. Üstelik, kadınlar klinik çalışmalarda erkeklere göre çok az oranda temsil edildiklerinden kadınlara ait veriler de yetersizdir. Bu derleme, kadınlardaki İKH sıklığı, prognozu, tanı yöntemleri ve tedavi seçenekleri hakkında hekimlerin farkındalığını artırmak üzere yazılmıştır.

*Anahtar kelimeler: Kadın, iskemik kalp hastalığı, mikrovasküler disfonksiyon, tedavi, tanı yöntemleri*

Kardiyovasküler (KV) hastalıklar, kadınlardaki bir numaralı ölüm nedenidir. Toplumsal değişiklik göstermekle birlikte her 2.6 kadından biri KV hastalıktan ölüren kadınların en korktukları hastalık olan meme kanseri için bu oran 1/30'dur.<sup>[1,2]</sup> Gelişmiş toplumlarda son 20 yılda genel olarak KV ölümlerin azaldığı bildirilmesine rağmen premenopozal kadınlarda KV ölümlerin tüm dünyada giderek arttığı görülmektedir.<sup>[3]</sup> Bu artıştan kadınlarda sigara ve kardiyometabolik sendromdaki

Although cardiovascular (CV) disease is the leading cause of death in women, both the women and physician's awareness on the prevalence and the prognosis of CV disease in women is not sufficient. Women have diffuse microvascular dysfunction rather than obstructive coronary artery disease (CAD). Therefore, in women "ischemic heart disease (IHD)" term is preferred to CAD. Despite the fact that the prevalence and the severity of anatomic CAD is lower in women than men, women have more symptom load, more functional loss, more expenses of health, and negative clinical outcomes. The frequent detection of normal coronaries in women with atypical but resistant symptoms, leads the physicians to misconception that these women have "no severe problem" or "no need for treatment". Therefore, the diagnosis, treatment, and preventive initiatives of IHD are not properly applied in women. Moreover, as women are less represented in clinical trials, data on women are also not sufficient. This review is written to raise the awareness of physicians about the prevalence, prognosis, diagnostic methods and treatment alternatives of IHD in women.

*Keywords: Woman, Ischemic heart disease, microvascular dysfunction, treatment, diagnostic methods*

artış sorumlu tutulmaktadır.<sup>[4,5]</sup> Aslında koroner arter hastalığı (KAH) açısından kadınlarla erkekler arasında belirgin farklar vardır (Tablo-1). Kadınlarda genellikle tıkaçıcı (obstrüktif) KAH yoktur, diffüz mikrovasküler disfonksiyon söz konusudur.<sup>[6,7]</sup> Bu nedenle, kadınlarda KAH yerine "iskemik kalp hastalığı" (İKH) terimi tercih edilmektedir.<sup>[6]</sup> Kadınlarda anatomik KAH prevalansı ve ciddiyeti düşük olmasına rağmen, erkeklere göre daha fazla semptom yükü, fonksiyonel kayıp, daha fazla sağlık

**Tablo 1. Kadınlarda kardiyovasküler hastalıklarda gösterilmiş farklar**

Özellik	Erkeklere göre farklar
Epidemiyoloji ve prevalans	- Kadında daha sık
Başlangıç yaşı	- Yaklaşık 10 yıl geç
Etiyoloji	- Risk faktörü dağılımı farklı, - Enflamasyon daha fazla, - Kadına özgü faktörler (menopoz, overyeni yetmezlik, polikistik over vb)...
Ateroskleroz patofizyolojisi	- Kadınlarda arterler ufak, - Pozitif yeniden şekillenme belirgin, - Plak erozyonu ve trombüs daha sık - Genellikle tıkaçıcı KAH olmaksızın sınırlı akım rezervi ile birlikte mikrovasküler hastalık ön planda
Semptomlar	- Sıklıkla atipik karakterde (anjina pektoris, sırt ağrısı, çene ağrısı, karın ağrısı, nefes darlığı veya sadece bulantı, kusma)
Risk faktörlerinin prevalansı ve etkisi	- Diyabet ve obesite prevalansı daha yüksek - Hipertrigliseridemi daha önemli bir risk faktörü - CRP, pubertadan itibaren daha yüksek - Risk hesaplamasında kullanılan cetveller kadınlarda yetersiz tahmin yapıyor.
Ko-morbidite	- Diyabet, obesite, hipotroidi, bağ dokusu hastalıkları ve kronik böbrek yetmezliği daha sık
Vücut ve koroner arter büyüklüğü	- Vücut kütle indeksi daha düşük ve koroner arter çapları daha ufak
Hormonal durum	- Menstrüel siklus dönemleri ve menopoz tüm vasküler biyolojiyi etkilemekte
Tanısal testler	- Efor testi kadında sıklıkla yetersiz. - Stres ekokardiyografi veya Tec 99 perfüzyon sintigrafisi tercih edilmeli
Tedaviye yanıt	- Primer korunmada aspirin, statin tartışmalı - Kanama komplikasyonu daha fazla
Prognoz	- Her yaş grubunda kadınlarda İKH mortalitesi daha yüksek, komplikasyon daha fazla
İletişim	- Kadınların iletişimi daha zor - Tanı ve tedavide hep geç kalınıyor

gideri ve olumsuz klinik sonuçlar söz konusudur. Üstelik tüm dünyada kalp hastalıklarında tanı, tedavi ve korunma girişimleri, kadın hastalarda yeterli uygulanmamaktadır.<sup>[6]</sup> Son yıllarda kadınlardaki ciddi İKH prevalansı ve yetersiz tedavi farkını kapatmak için Amerika ve Avrupa'da çeşitli kampanyalar (Go RED, Red Dress, Red Alert gibi)<sup>[2]</sup> yürütülmüştür. Ancak, tüm bu çabalara rağmen kadınlarda İKH açısından istenilen farkındalık ve tedavi düzeyine ulaşamamıştır. Hala hem medikal, hem de revaskülarizasyon tedavileri kadınlarda daha az oranda uygulanmakta ve erkeklere göre daha komplikasyonlu seyretmektedir. Üstelik, kadınlar klinik çalışmalarda erkeklere göre çok az oranda temsil edildiklerinden kadınlara ait veriler de yetersizdir.<sup>[2]</sup>

### **Kadınlarda iskemik kalp hastalığı prevalansı ve prognozu**

Kadınlarda KAH, erkeklere göre yaklaşık 10 yıl geç ortaya çıkar ama prognozu daha kötü ve mortalite daha

yüksektir. Bu 10 yıllık gecikmenin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte endojen östrojenin doğurganlık dönemindeki koruyucu etkisine bağlanmaktadır. Kadınlarda İKH'nın tüm prezentasyon çeşitlerinde prognoz erkeklerden kötüdür. Kadınlarda hastaneye varamadan ani kardiyak ölüm (AKÖ) gelişme oranı daha yüksektir.<sup>[2,6]</sup> Kadınlarda obstrüktif KAH yaygınlığı ve ciddiyeti daha düşük ve de sistolik fonksiyonlardaki etkilenim daha az olmasına rağmen tüm yaş gruplarında klinik gidiş kötüdür.<sup>[8]</sup> Yaşa ve yandaş hastalıklara uyarılma yapıldıktan sonra bile kadınlarda miyokart enfarktüsü (ME) sonrası ölüm ve tekrar enfarktüs geçirme oranları hem hastane içi dönemde hem de orta ve uzun vadede erkeklerden fazladır.<sup>[6,9]</sup> Elli yaş öncesi dönemde de ME sonrası mortalite erkeklere göre 2 kat daha fazladır.<sup>[10]</sup> Trombolitik tedaviyle her iki cinsten benzer mortalite azalması sağlansa da kadınlarda her yaş grubunda trombolitik sonrası bile mortalite erkeklere göre yüksektir.<sup>[6,9]</sup> Hastane içi-mortalite en yüksek akut koroner sendrom geçiren kadınlarda olup hastalıklı damar sayısı ile korelasyon gösterir. Ayrıca, ileri yaş, diyabetin

sık olması ve ko-morbid durumların fazlalığı kadınlarda mortaliteyi artıran faktörlerdir. [6] Miyokardiyal iskemisi olup koronerleri “normal” saptanan kadınlar ise sanıldığı kadar iyi prognoza sahip değildirler. [11] Bu hastalarda akut koroner sendrom sonrası ilk 30 günlük izlemede %2 ölüm ve ME riski olduğu gösterilmiştir. Semptomatik olup koronerleri “normal” olan ve de endotel disfonksiyonu olan kadınların ortalama %30’unda 10 yılda tıkaçıcı KAH gelişmektedir. [12] Kadınlarda prognozun genel olarak kötü olmasında KV olayların daha ileri yaşta ortaya çıkması etken olmakla birlikte semptomların atipik olması, geç başvuru, geç ve yetersiz tedavi gibi kadınlara özgü faktörlerin de rol oynaması olasıdır.

### Kadınlarda ateroskleroz

Kadınlarda ateroskleroz, erkeklere göre sadece geç başlamaz patofizyolojik olarak da farklılıklar gösterir. Kadınlarda arterler ufaktır, pozitif yeniden şekillenme belirgindir ve mikrovasküler disfonksiyon ön plandadır. [7] Bu farklılığın östrojenden kaynaklandığı düşünülmektedir. Kadınlarda migren, Reyno fenomeni ve otoimmün arteritler gibi erkeklere oranla çok daha fazla gelişen vasküler patolojilerde de hormonların katkısı olduğu ileri sürülmüştür. [6] Östrojen, hücre hipertrofini azaltır, damar duvarının elastikiyetini artırır ve olasılıkla aynı oranda ateroskleroza maruz kalmasına rağmen lümenin daha az daralmasına neden olur (pozitif yeniden şekillenme). [13] Östrojen düz kas hücre migrasyonunu azaltır ve hasarlanmaya yanıt olarak daha az kollagen depolanır ki bu da plakta daha bir ince fibröz kapsül oluşumuna neden olur. Östrojen ve progesteron, kollagen ve CRP gibi enflamatuvar belirteçleri de etkilemektedir.

Çalışmalar, erkeklere ateroskleroz yükünün daha fazla, kadınlarda ise mikrosirkülasyon hastalığının daha sık olduğunu ortaya koymuştur. [6,7] İntravasküler ultrason yapılan kadınlarda, erkeklerle karşılaştırıldığında vücut kütlelerine göre daha diffüz ateroskleroz ve buna bağlı belirgin bir obstrüktif hastalık olmaksızın sınırlı bir akım rezervi ile birlikte mikrovasküler hastalığın tabloya hakim olduğu görülmüştür. [7] Mikrovasküler hastalığın bir ölçütü olan retinal arter daralması, KV olaylar için kadınlarda öngördürücü iken erkeklerde değildir. [14] Kadınlarda tıkaçıcı KAH olmamasına rağmen anjina, iskemi ve akut koroner sendrom sıklığının fazla olması da patofizyolojide mikrovasküler disfonksiyon olduğunu desteklemektedir. [6,7] Ayrıca, AKÖ olgularında yapılan otopsilerde kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda koroner plak erozyonu saptanmıştır. [15] Bilindiği üzere AKÖ’de 2 tip plak morfolojisi belirlenmiştir: 1. plak rüptürü (makrofajlar tarafından

infiltrate edilen nekrotik çekirdeği çevreleyen ince fibröz kapsül vardır): AKÖ’lerden %60 sorumludur, 2. plak erozyonu (proteoglikanlardan zengin matrikse sahip düz kaslar üzerinde trombüs vardır ama nekrotik çekirdek çoğunlukla yoktur). [16] Erkeklerde KV olaylardan esas olarak plak rüptürü sorumludur. Benzer şekilde 50 yaş üstü kadınlarda AKÖ’den plak rüptürü sorumludur ve ciddi koroner darlık mevcuttur, kalsiyum skoru yüksektir. Bu yaş grubu kadınlarda İKH semptomları, erkeklerdeki gibi tipik olma eğilimindedir. Halbuki, daha genç kadınlarda AKÖ’den plak erozyonu ve koroner trombozu sorumludur. 50 yaş altı kadınlarda plak erozyonun sigara ile sıkı ilişkisi olduğu gösterilmiştir. [15] Bu kadınlarda ciddi olmayan darlıklar ve otopside plaklarda daha az kalsiyum saptanmıştır. Genç kadınlarda semptomların atipik olması da diffüz mikrovasküler hastalığa bağlanmaktadır. [6,7] Bu grupta daha çok vazospastik anjina, mikrovasküler anjina ve anormal koroner vazodilatör rezervi (sendrom x) yer almaktadır. Araştırmacılar genç ve yaşlı kadınlarda görülen bu farkı da östrojenin etkisine bağlamaktadırlar. [6,13]

### Kadınlarda kardiyovasküler risk değerlendirilmesi

Kadınlarda hormonlar ve menopozun etkilerinden dolayı geleneksel KV risk faktörlerinin dağılımı ve etkisi farklıdır. Kadınlarda genel olarak diyabet ve obesite prevalansı daha yüksektir. [17] Hipertiglisidemi erkeğe göre daha güçlü bağımsız bir risk faktörüdür. [18] Orta yaştaki kadınların %80’den fazlasında en az bir risk faktörü vardır. [6] Menopozla birlikte obesite, hipertansiyon ve dislipidemi birlikteliği artar. [5,19] Menopozda erkeğe göre kan kolesterol düzeyleri daha yüksektir ve HDL düzeylerinde hafif bir düşme olur. [17]

Risk belirlemede kullanılan test ve araçların genellikle erkekler üzerinden geliştirilmiş olması kadınlarda risk hesaplamasının yetersiz kalmasına yol açmaktadır. [6] Aslında hem geleneksel risk faktörleri hem de Framingham risk puanlaması kadınlarda İKH riskini olduğundan düşük hesaplamaktadır. [4,20] Bu nedenle de yeni risk belirteçlerinin kullanımı ile daha iyi bir risk hesaplanması sağlanmaya çalışılmaktadır. Kadınlarda genel olarak enflamasyon ön plandadır ve CRP erkeklere göre pubertadan itibaren çok daha yüksektir. [21] Kadınlarda İKH sıklığının enflamasyonun fazlalığından kaynaklanması olasıdır.

Ayrıca, premenopozal kadınlarda östrojen yetersizliği ve hipotalamus disfonksiyonu gibi nedenler sonucunda gelişen ovulasyon bozuklukları ve düzensiz menstrual siklusların varlığı koroner ateroskleroz ve

KV olay gelişimi ile ilişkilidir. [22] Genç kadınlarda giderek artan bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkan polikistik over sendromunun prevalansı % 10-13 olup çoğul risk faktörleriyle birlikte. Polikistik overler, özellikle de tip 2 diyabet ve postmenopozal İKH ile ilişkilidir. [23] Metabolik sendromda benzer şekilde risk faktörleri yoğunlaşmıştır ve endojen östrojen ve androjen değişiklikleri söz konusudur. [17]

Kadınlarda 10 yıllık KAH ölüm veya ME riskini hesaplamada Framingham risk puanlamasının yetersiz kalması (70 yaş öncesi kadınların >%90 düşük riske girmekte) nedeniyle farklı skorlama sistemleri denetlenmektedir. [4,21] Reynolds risk skorlamasında cinsiyet farkı daha fazla gözetilmektedir. [24] (Tablo 1 sh. 18) Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin geliştirdiği "Heartscore" da ülkemiz koşullarına daha uygun olmakla birlikte kadınlarda yine de yetersiz kalmaktadır. [25]

Risk tayininde kadınlarda kullanılabilecek bir diğer yol da invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerine ("ankle" brakial indeks, karotis intima medya kalınlığı ve koroner kalsiyum skoru) başvurmadır. Her üç yöntem de kadınlarda risk hesaplamada değerli olup herhangi birinde riskin yüksek saptanması erkeklere göre daha ciddi İKH varlığını işaret eder. [4,6,21] Ancak başta koroner kalsiyum skoru olmak üzere her üç yöntemin de genç kadınlardaki tanısal değeri daha düşüktür. 2007'de güncellenen Amerikan Kalp Cemiyeti'nin "*Kadınlarda KV hastalıkları önleme kılavuzu*"nda kadınların 3 risk grubunda değerlendirilmesini önerilmiştir (Tablo 2). [4]

### Semptom değerlendirilmesi ve iskemi prevalansı

Kadınlarda İKH semptomları sıklıkla atipiktir. Bu nedenle semptomlar genellikle ciddiye alınmaz ve psikolojik nedenlere bağlanır. Atipik prezentasyon, tanıyı güçleştirir ve geciktirir. [26,27] Kadınlar, en sık anjinal yakınma ile başvururlar. Ama sırt ağrısı, çene ağrısı, karın ağrısı, nefes darlığı veya sadece bulantı, kusma ile de gelebilirler. Anjina ister tipik, ister atipik olsun kadında tıkaçıcı KAH olasılığı erkeğe göre belirgin düşüktür: koroner anjiyografi yapılan kadınların %50'sinde tıkaçıcı KAH saptanmaktadır. [7,8,11] Tıkaçıcı KAH olmamasına rağmen semptomatik olan kadınların çoğunda tanı netleştirilemediğinden iskemik bulgu ve semptomlar süregenleşerek sık hospitalizasyonlara ve gereksiz tetkiklere yani sağlık kaynaklarının gereksiz tüketimine yol açmaktadır. [6,28] Üstelik tıkaçıcı KAH saptanmaması rağmen semptomatik kadınlarda mortalite arttığı gösterilmiştir. [7,8,11] "Women's Health Initiative" de atipik ağrısı olan kadınlarda ME riskinin en az 2 kat

arttığı bildirilmiştir. [28] Akut koroner sendromla ile gelen kadınlarda koroner anjiyografide "normal" (obstrüktif KAH yok- luminal düzensizlik veya <%50 darlık) raporu daha sıklıkla verilmektedir. Ancak, kadınlarda akut koroner olayların altında ciddi darlıklar olmamasına rağmen daha komplikasyonlu seyretmesinin nedeni tam bilinmemektedir. Erkeklere göre akut koroner sendrom mortalitesinin daha yüksek olmasının kadınların daha ileri yaşta ME geçirmesinden, komorbiditenin fazla olmasından ve kılavuz önerilerinin kadınlara yetersiz uygulamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. [6] Ama genç kadınlardaki mortalite farkını bunlarla açıklamak mümkün değildir. Genç kadınlarda da KAH olasılığının hem hasta hem çevresi tarafından akla gelmediği, hastaneye başvuruların geç yapıldığı, hastanede ise hekimlerin kadın hastada İKH tanısı için geç ikna oldukları ve sonuçta da tedavide geç kalındığı düşünülmektedir. [2,6]

### Kadınlarda iskemik kalp hastalığında tanısal testler

Günlük pratikte iskemi araştırma en sık kullanılan tanı yöntemi olan efor testinin kadınlarda duyarlılığı ve özgüllüğü erkeklere göre düşüktür. [29] Efor testinin tanısal değerindeki yetersizliğin nedenlerinin başında kadınlarda tıkaçıcı KAH prevalansının düşük olması gelmektedir. Hormonal durum da testin sonuçlarını etkileyebilmektedir. Örneğin menopoza girmemiş kadınlarda östrojen digoksin benzeri etki ile ST-T değişiklikleri oluşturabilmektedir. Menopoz sonrasında ise tıkaçıcı KAH prevalansı arttığından testin prediktif değeri artmaktadır. [13] Hormon replasman tedavisi ise vazodilatör etkiyle "yanlış negatif" sonuç oluşturabilir. Anjina ve iskemik semptomlar, menstrüel siklusla da değişkenlik gösterebilir. Ayrıca kadınlarda düşük kondisyon ve erken yorulma test sonuçlarını etkileyebilmektedir. Standart efor testinde kadınların çoğu 5 METs'den yüksek egzersiz düzeyine çıkamazlar, aslında bu ortalama günlük yaşam aktivitelerine denk gelen bir düzeydir ve bunu başaramayanlarda İKH'na bağlı ölüm riskinin 3 kat arttığı bildirilmiştir. [30] Fonksiyonel kapasitenin azalması ( $\leq 7$  METs), zayıf ve şişman kadınlarda eşit derecede klinik gidişin kötüleşeceğinin habercisidir. Efor sırasında erken iş yükü düzeyinde iskemik bulguların gelişmesi veya toparlanma fazına dek uzaması gibi iskemi kriterlerine ek olarak efor süresi ve ST-segment değişiklikleri gibi parametrelerin değerlendirilmesi kadınlarda efor testinin duyarlılığı artırılabilir (Duke Treadmill skoru). [31]



Kadınlarda efor testi sıklıkla yetersiz kaldığından, stres testleri erkeklere oranla daha sık gerekli olmaktadır. Ekokardiyografi, SPECT görüntüleme, pozitron emisyon tomografi (PET) ve KV manyetik rezonans (MR) yöntemlerinde stresle miyokardiyal perfüzyonun bozulduğunun gösterilmesi kadınlarda İKH riskini belirlemede değerlidir.<sup>[32]</sup> Miyokart perfüzyonu “normal” saptanan kadın olgularda İKH’na bağlı yıllık olay sıklığı oldukça düşüktür (%0,6).<sup>[33]</sup> Ancak, çok damar iskemisi varlığında veya orta-ciddi perfüzyon defekti saptandığında İKH mortalitesi oranı yılda %5’e yükselmektedir.<sup>[34]</sup> Ancak unutulmamalıdır ki tüm bu testlerin tanınal değeri, orta olasılıklı KAH ön tanısı ile teste alınan olgularda en yüksektir.

SPECT yönteminde miyokartın değerlendirmesi bölgesel karşılaştırmaya dayalıdır, bu nedenle ciddi çok damar hastalığında perfüzyon global olarak azaldığından “yanlış normal” yorumlanabilir. Kadınlarda sık görülen mikrovasküler disfonksiyon varlığında perfüzyon global olarak azalabilir. Ayrıca talyum-201 kullanıldığında meme dokusu artefaktı varlığı “yalancı pozitif” sonuca yol açabilir, bunu yenmek için kadınlarda teknesyum-99m kullanılmaktadır. Kadınların kalplerinin küçük olması ufak perfüzyon alanlarının atlanmasına yol açabilmektedir, ama özel tekniklerle bu sorunlar aşılabılır.<sup>[6]</sup> Kadınlarda tıkaçıcı olmayan KAH sıklığı yüksek olduğundan obstrüktif KAH olmaksızın perfüzyonu bozuk çıkan olguları hemen “yanlış pozitif” görüntüleme olarak yorumlamak doğru değildir hele ki hastada göğüs ağrısı, EKG bozukluğu veya fonksiyonel kapasitede azalma gibi objektif iskemi bulguları varsa artmış İKH riski unutulmamalıdır.<sup>[6]</sup>

Kadınlarda PET yönteminin SPECT’e göre üstünlükleri olabilir: bölgesel ve global miyokardiyal kan akımının miktarını net saptar, mikrovasküler hastalığı belirleyebilir ve görüntü kalitesi daha iyi olduğundan özellikle obez kadınlarda avantajlıdır.<sup>[35]</sup> Kadınlarda KAH saptanmasında duyarlılığı %98, özgüllüğü %95’tir, ancak radyasyon dozu biraz daha fazladır. Koroner bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografinin hem kadınlarda hem de erkeklerde obstrüktif KAH için tanınal değeri yüksektir (duyarlılığı:%85, özgüllüğü:%99).<sup>[36]</sup> Ancak radyasyon dozu yüksek olduğundan özellikle genç kadınlarda kanser riskini artıracağı göz önüne alınmalıdır.<sup>[37]</sup> Zaten bu nedenle de genç kadınlarda stres ekokardiyografi veya MR görüntüleme teknikleri tercih edilmelidir. Stres kardiyak MR görüntüleme, diğer yöntemlere üstün olarak subendokardiyal perfüzyonu değerlendirebilir. Stres testi bozuk olup koronerleri “normal” saptanan semptomatik kadınlarda subendokardiyal iskemi sıklığı ve bozulmuş koroner vazoreaktivite ile ilişkilidir.<sup>[7,11]</sup> Stres ekokardiyografi, kadınlarda düşük maliyeti,

tekrarlanabilir olması ve radyasyona maruz bırakmaması nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir. Hem kadınlarda hem erkeklerde duyarlılığı %84 ve özgüllüğü %76 olarak bildirilmektedir.<sup>[38]</sup>

### Kadınlarda iskemik kalp hastalığı tedavisi

Kadınlarda İKH’nın medikal tedavisi genel olarak erkeklere göre daha sorundur. Kılavuzlarda tedaviden gördükleri yarar açıkça ortaya konmuş olmasına rağmen tıbbi tedavi (aspirin, beta-blokerler, statinler, ACE inhibitörleri ve yaşam tarzı değişikliği vb)<sup>[39,40]</sup> kadınlara yetersiz uygulanmaktadır.<sup>[6]</sup> Bunun nedenleri araştırıldığında kadınların fizyolojik yapı farklarından dolayı ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik etkilenimlerinden duyulan çekince öne sürülebilir, ama hiçbir ajan bu nedenle kullanımda sorumlu değildir. Aslında genel olarak medikal tedavi ile ilgili kanıtlar kadınlarda yetersizdir. Bunun nedeni de ilaç çalışmalarının büyük bir bölümünün erkeklerde yapılmış olmasıdır. Kadınların hormonal durumlarının, olası gebelik vb.nin çalışma düzenini bozma endişesi gibi nedenlerden ötürü klinik araştırmalara dahil edilen kadın denek oranı her zaman için düşük olmuştur. Son 10 yılda Amerika ve Avrupa Kardiyoloji dernekleri bu açığı fark ederek kadınların kalp hastalıklarına karşı hekimlerin ve toplumun bilinçlendirilmesine yönelik “Go Red For Women ve Red Alert” kampanyalarını başlatmışlardır. Bu kampanyalar kapsamında kadınların KV hastalıklarına dair daha fazla veri elde edilmiş olmakla birlikte hala tedavi açığının devam ettiği görülmektedir. Yeni bir çalışmada taburcu edilirken hastalara verilen ilaçlar cinsiyete göre incelendiğinde kadınlara erkeklere göre daha az aspirin (%87,5’e karşın %90,4), daha az beta bloker (%80,5’e karşın %82,7) ve daha az statin (%55,9’a karşın %69,4) reçetelendiği görülmüştür. Sadece ACE inhibitörleri erkeklere göre %5 daha fazla verilmiştir bu da olasılıkla kadınların daha fazla hipertansif olmalarından kaynaklanmaktadır.<sup>[6,41]</sup>

Kadınların yetersiz tedavi görmesi aynı zamanda obstrüktif KAH’ın düşük prevalansına da bağlanmaktadır.<sup>[6]</sup> Stabil anjina için yapılan Euro Heart Survey’de KAH olan kadınlara daha az oranda koroner revaskülarizasyon uygulandığı ve 1 yıllık izlemde daha az oranda lipit düşürücü tedavi verildiği (%76’ya karşın %81, p = 0,05) görülmüştür.<sup>[39]</sup> GRACE (Gender, Race, and Clinical Experience) çalışmasında ise obstrüktif KAH olan kadınlarda erkeklere göre aspirin (%95’e karşın %96), beta-bloker (%87’ye karşın %89) ve statin (%75’e karşın %77) kullanım oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>[40]</sup> Kadınlar, erkeklere göre revaskülarizasyon girişimlerine daha az yönlendirilmektedir. Kadınların özellikle damar

boyutlarının ufak olmasının bunda etken olduğu düşünülmektedir. Ancak, hem cerrahi hem de perkütan girişimlerde kadınlarda komplikasyon oranları da erkeklere göre yüksektir. COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) ise KAH ve kronik stabil anjinası olan kadınların perkütan koroner girişim tedavilerinden ve uzun süreli yoğun medikal tedaviden eşit derecede fayda gördüğünü ortaya koymuştur. [42]

Amerikan Kalp Cemiyeti'nin "Kadınlarda KV hastalıkları önleme kılavuzu" kadınlarda KV korunmayı 3 risk kategorisine göre düzenlemiştir. [4] Bilinen KAH veya risk eşdeğeri olanlarla 10 yıllık Framingham riski > %20 olanlar yüksek riskli kabul edilmiş ve bu hastalara sekonder korunma önerileri geçerli sayılmıştır. Sekonder korunma önerileri kadınlarda erkeklerle benzerdir. Ancak primer korunmada kadınlarla ilgili kanıtlar yeterli değildir. Aspirin, kadın ve erkeklerde ME sonrası benzer yarar sağlamaktadır. Ancak primer korunmada kadınlardaki yararı tartışmalıdır. Ridker ve ark yaptığı bir çalışmada 45 yaş üstü 3876 kadında günde 100 mg aspirin kullanımı 10 yıllık izlemde inme riskini belirgin olarak azaltmış, ancak ME riskine etkisi olmamıştır. [43] Sadece 65 yaş üstü kadınlarda ME ve majör KV olay riskini azalttığı görülmüştür. 2007 Avrupa KV korunma kılavuzu aspirin kullanımını hem erkek hem de kadınlara sekonder korunmada ve diyabetiklerde düşük dozda önerirken asemptomatik kadınlarda 10 yıllık KV mortalite riski yüksekse önermektedir. [4] Kadınlarda kanama riskinin de yüksek olduğu göz önüne alınmalı ve aspirin kan basıncı kontrol altında ise uygulanmalıdır. Statinler için de kanıtlar benzerdir; sekonder korunmada kadındaki etki açıkça ortaya konmuşken primer korunmadaki etki yine yüksek riskli kadınlarda görülmektedir. Jupiter çalışmasında da yüksek riskli kadın ve erkeklerde elde edilen koruyucu etki benzerdir. [44]

Tıkaçıcı KAH olmamasına rağmen iskemisi olan kadınlarda tedavi ise daha çok semptomların giderilmesi ve vasküler fonksiyonların düzeltilmesi yönündedir. Anti-iskemik ajanlar bu konuda sıklıkla kullanılmaktadır. Kalsiyum antagonistleri koroner akım rezervini azaltıklarından semptomların giderilmesinde yetersiz kalırken [45] beta-blokerler oldukça etkilidir. [46] Nitratlarınsa kadınlarda uzun dönem etkisini gösteren herhangi bir çalışma yoktur. [6] Statinler ve ACE inhibitörleri endotel disfonksiyonunu düzelterek tıkaçıcı KAH olmayan hastalarda işe yarayabilirler. [47] Endotel fonksiyonlarını toparlanması klinik gidişi de düzeltmektedir. 400 hipertansif postmenopozal kadını kapsayan bir çalışmada, endotel fonksiyonlarında düzeltme sağlananlarda

sağlanamayanlara göre İKH olayları 7 kat daha az gelişmiştir. [48] Ancak bütün bu verilere rağmen koronerleri açık olan semptomatik kadınlarda tedavi telkin, sedatif-hipnotik ajanlar ve dirençli semptomlar varlığında sık hospitalizasyonlar ve koroner anjiyografi yinelemelerinden oluşmaktadır. [6] Israrlı semptomu olan bu kadınlarda anormal kardiyak ağrı algılamasına karşı imipramin viseral analjezik etkisi ile kullanılabilir. [6] Ayrıca postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisinin hastaların kendilerini iyi hissetmelerine yardımcı olmakla birlikte iskemik semptomlara bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Görüldüğü gibi, kadınlarda İKH fizyopatolojisi farklı olduğundan tedavi girişimlerinin de farklı olması gerekmektedir. Ancak, kadınlarda İKH tedavisinin etkilerini belirlemeye yönelik randomize kontrollü yeterli sayıda çalışma olmadığı için tedavinin belirsizlikleri sürmekte. Ama en azından geleneksel risk faktörleri ve enflamasyonun mikrovasküler disfonksiyondaki rolü iyi bilindiğinden bunlara yönelik tedaviden hastaların yarar göreceği gözönüne alınmalı ve kadınlarda risk faktörleri ile mücadelede daha etkin sonuçlar alınmaya çalışılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Robertson MR. Women and Cardiovascular Disease: The Risks of Misperception and the Need for Action Circulation. 2001;103:2318-20
2. www.goredforwomen.org
3. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. J Am Coll Cardiol 2007;50: 2128-32
4. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Expert Panel/Writing Group, Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. J Am Coll Cardiol 2007; 49:1230-50
5. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2007;28:88-136.

6. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1561-75
7. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, Kelsey SF, Sharaf BL, et al. WISE Investigators. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J*. 2001;141:735-41.
8. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN, Brindis RG, Klein LW, Nallamothu B, et al; American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry Investigators. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*. 2008;117:1787-801.
9. Lerner J, 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;<sup>111</sup>: 383-90.
10. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction: National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants, *N Engl J Med* 1999;<sup>341</sup>: 217-25
11. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med*. 2009;169:843-50.
12. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: A study on women with chest pain and normal angiograms, *Circulation* 2004;109:2518-23.
13. Xing D, Nozell S, Chen Y, Hage F, Oparil S. Estrogen and Mechanisms of Vascular Protection *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:289-95.
14. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women, The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002;<sup>287</sup>:1153-9.
15. Burke AP, Farb A, Malcolm GT, Liang Y, Smialek J, Virmani R. Effects of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women, *Circulation* 1998;<sup>97</sup>: 2110-6.
16. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996;93:1354-63.
17. Spencer EA, Pirie KL, Stevens RJ, Beral V, Brown A, Liu B, et al; Million Women Study Collaborators. Diabetes and modifiable risk factors for cardiovascular disease: the prospective Million Women Study. *Eur J Epidemiol*. 2008;23:793-9.
18. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein level: a meta-analysis of population-based prospective studies, *J Cardiovasc Risk* 1996;3: 213-9
19. Ramos RG, Olden K. The prevalence of metabolic syndrome among US women of childbearing age, *Am J Public Health* 2008;98:1122-7.
20. Sibley C, Blumenthal RS, Merz CN, Mosca L. Limitations of current cardiovascular disease risk assessment strategies in women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006;15:54-6.
21. Kip KE, Marroquin OC, Shaw LJ, Arant CB, Wessel TR, Olson MB, et al. Global inflammation predicts cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Am Heart J*. 2005;150:900-6.
22. Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, Bittner V, Berga SL, Braunstein GD, et al; WISE Study Group. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:413-9.
23. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1276-84.

24. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score, *JAMA* 2007;<sup>297</sup>: 611–9.
25. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;<sup>24</sup>:987-1003.
26. Olson MB, Kelsey SF, Matthews K, Shaw LJ, Sharaf BL, Pohost GM, et al. Symptoms, myocardial ischaemia and quality of life in women: results from the NHLBI-sponsored WISE Study. *Eur Heart J*. 2003;<sup>24</sup>:1506-14.
27. Robinson JG, Wallace R, Limacher M, Ren H, Cochrane B, Wassertheil-Smoller S, et al. Cardiovascular risk in women with non-specific chest pain (from the Women's Health Initiative Hormone Trials), *Am J Cardiol* 2008;<sup>102</sup>: 693–9.
28. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol*. 1999;<sup>83</sup>:660-6.
29. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation*. 2003;<sup>108</sup>:1554-9.
30. Alexander KP, Shaw LJ, Shaw LK, DeLong ER, Mark ED, Peterson DB, Diagnostic and prognostic value of the Duke treadmill score in women, *J Am Coll Cardiol* 1998;<sup>32</sup>:1657–64.
31. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, Kesler K, Hachamovitch R, Heller GV, et al. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Med*. 1999;<sup>106</sup>:172-8.
32. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of stress gated SPECT in patients with known or suspected coronary artery disease, *J Nucl Cardiol* 2004;<sup>11</sup>:171–85.
33. Berman DS, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Abidov A, et al. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *J Am Coll Cardiol*. 2003;<sup>41</sup>:1125-33
34. Yoshinaga K, Chow BJ, Williams K, Chen L, deKemp RA, Garrard L, et al. What is the prognostic value of myocardial perfusion imaging using rubidium-82 positron emission tomography? *J Am Coll Cardiol*. 2006;<sup>48</sup>:1029-39.
35. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT, *N Engl J Med* 2008;<sup>359</sup>:2324–36.
36. Einstein AJ, Moser KW, Thompson RC, Cerqueira MD, Henzlova MJ. Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging, *Circulation* 2007;<sup>116</sup>:1290–305.
37. Shaw LJ, Vasey C, Sawada S, Rimmerman C, Marwick TH. Impact of gender on risk stratification by exercise and dobutamine stress echocardiography: long-term mortality in 4,234 women and 6,898 men, *Eur Heart J* 2005;<sup>26</sup>: 447–56
38. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al: Euro Heart Survey Investigators. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation*. 2006;<sup>113</sup>:490-8.
39. Dey S, Flather MD, Devlin G, Brieger D, Gurfinkel EP, Steg PG, et al; Global Registry of Acute Coronary Events investigators. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2009;<sup>95</sup>:20-6.
40. Gan SC, Beaver SK, Houck PM, MacLehose RF, Lawson HW, Chan L. Treatment of acute myocardial infarction and 30-day mortality among women and men, *N Engl J Med* 2000;<sup>343</sup>:8–15.
41. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;<sup>356</sup>:1503-16.
42. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005;<sup>31</sup>:352:1293-304.



43. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
44. Sutsch G, Oechslin E, Mayer I, Hess OM. Effect of diltiazem on coronary flow reserve in patients with microvascular angina. *Int J Cardiol* 1995;52:135-43
45. Lanza A, Colonna G, Pasceri V, Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999;84:854-6.
46. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X. *Eur Heart J* 2003;24:1999-2005
47. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women, *J Am Coll Cardiol* 2002;40:505-10