

Menopoz sonrası dönemde hormon replasman tedavisinin aorta koroner greft bypass cerrahisi erken dönem sonuçları üzerine etkileri

The effect of hormone replacement therapy on early results of coronary artery bypass surgery in postmenopausal women

Gökçen Orhan, Batuhan Özay, Murat Sargin, Mehmet Biçer, Erol Kurç, Müge Taşdemir, Serap Aykut Aka

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Amaç: Menopoz sonrası dönemde hormon replasman tedavisinin (HRT) koroner arter bypass ameliyatı, ameliyat sonrasındaki hastane içi mortalite ve morbiditeleri üzerindeki etkileri araştırıldı.

Çalışma planı: Çalışmaya, 2002-2006 yılları arasında menopoz sonrası dönemde, koroner arter hastalığı nedeniyle aorta koroner greft bypass ameliyatı yapılan 47 hasta (ort. yaş 59 ± 3 ; dağılım 57-63) alındı. Hastalar HRT kullanıp kullanmama temelinde iki gruba ayrıldı. Tüm olguların demografik ve ameliyat öncesi ve sonrası bulguları kaydedildi.

Bulgular: Hormon replasman tedavisi gören hastalarda ameliyat sırasında ve sonrasında kan ve kan ürünlerinin kullanımı anlamlı derecede daha az bulundu ($p<0.05$). Yoğun bakım ve servis takipleri süresince, bu grupta atriyal fibrilasyon sıklığı daha yüksek ($p<0.05$) bulunmasına karşın, vücut sıcaklığı anlamlı derecede daha düşük seyretti ($p<0.05$). Bu fark, özellikle ameliyat sonrası üçüncü ve yedinci günlerde belirlendi. Tam kan sayımlarında hematokrit ve hemoglobin düzeyleri açısından iki grup arasında fark gözlenmese de, HRT kullanmayan grupta lökosit değerleri, özellikle ameliyat sonrası üçüncü günden itibaren daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: Hormon replasman tedavisinin, koroner cerrahisi sonrası kadınlarda erken dönem mortalite üzerine etkisi olmamakla birlikte, kadınlarda daha yüksek olan ameliyat sonrası morbiditeyi azaltıcı etkisi olabilir.

Anahtar sözcükler: Koroner arter bypass; östrojen replasman tedavisi; postmenopoz; ameliyat sonrası komplikasyon.

Background: We investigated the effect of hormone replacement therapy (HRT) on coronary artery bypass surgery and postoperative mortality and morbidity in the postmenopausal period.

Methods: The study included 47 postmenopausal women (mean age 59 ± 3 years; range 57 to 63 years) who underwent coronary artery bypass surgery between 2002 and 2006. The patients were evaluated in two groups: those who were not receiving HRT, and those who were under HRT. The preoperative, operative, and postoperative data of the patients were evaluated.

Results: The perioperative need for blood and blood products was significantly less in patients receiving HRT ($p<0.05$). Patients under HRT had a higher incidence of postoperative atrial fibrillation ($p<0.05$). During intensive care stay and service follow-up, body temperatures were significantly lower in the HRT group ($p<0.05$). This was especially notable on the postoperative third and seventh days. Although blood cell counts in terms of hematocrit and hemoglobin levels were similar in two groups, patients who were not receiving HRT exhibited significantly higher leukocyte levels, especially after the third postoperative day ($p<0.05$).

Conclusion: Hormone replacement therapy does not seem to have an effect on early mortality in women after coronary bypass surgery; however, it may decrease postoperative morbidity which is higher in women.

Key words: Coronary artery bypass; estrogen replacement therapy; postmenopause; postoperative complications.

Kadın cinsiyeti, menopoz ve hormon replasman tedavisi kardiyovasküler hastalıkların risk faktörleri üzerinde önemli etkileri olan parametrelerdir ve bunun en önemli etkenlerinden biri olarak östrojen gösterilebilir.^[1] Bununla beraber koroner arter hastalığının premenopozal dönemde daha az görülmesi bu düşünceyi doğrulamaktadır.^[2,3] Diğer yandan östrojen replasman tedavisinin kardiyovasküler hastalıkların risk faktörlerini azalttığı bilinmektedir fakat bilinen kardiyovasküler hastalığa sahip kadınların kombine hormon replasman tedavisi kullanımında sekonder koruma yönünde pozitif bir etkiye rastlanmamıştır.^[4]

Multivariant analizler kadın cinsiyetinin koroner arter bypass ameliyatı (KABG) için mortalite ve ameliyat sonrası düşük kardiyak output sendromu için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir.^[5] Kadınlardaki koroner arter hastalığı prevalansındaki artma, her ne kadar dikkat çeken boyutlarda ise de halen kadınlarda aterosklerotik kalp hastalığına yakalanma erkeklerle oranla ortalama 10 yıl daha geçtir ve erkeklerdeki koroner arter hastalığı insidansı kadınlara göre daha fazladır.^[6] Kardiyovasküler cerrahi açısından bir çok risk faktörünün gelişiminde ve karakterinde, kadın cinsiyetinin, menopozal durumun ve östrojen replasman tedavisinin etkili olduğuna inanılmaktadır.^[2]

Erkeklerle göre kadınlarda koroner arter bypass ameliyatı sonrası iyilik halleri, greftin açıklığı, anjina miktarında azalma ve fonksiyonellik göz önüne alındığında sınırlı kalmıştır. Koroner arter bypass ameliyatı geçiren kadınların genellikle postmenopozal olmalarına rağmen, çok az çalışma hormon replasman tedavisinin ameliyat sonuçları üzerindeki etkisini açıklığa kavuşturmuştur. Birkaç klinik çalışma postmenopozal kadında hormon replasman tedavisi kullanımının akut miyokard infarktüsü sonrası gelişen endoluminal travma üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu ileri sürmektedir. Hormon replasmanının vasküler hasar sonrası neointimal formasyon ve takip eden trombozu inhibe ettiğini gösteren hayvan modeli deneyleri vardır.^[7,8] Bunun yanında östrojenin daha birçok kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan potansiyel faydalı etkileri tanımlanmıştır. Bu etkilerden yüksek dansiteli lipoprotein ve düşük dansiteli lipoprotein oranlarını değiştirmesi, koroner arterlere direkt ve indirekt etkileri, kardiyovasküler açıdan önem arz etmektedir.

Koroner arter bypass ameliyatı sonrası hastane içi mortalite ve morbiditeleri karşılaştırıldığında kadınlarda oranın daha yüksek olduğu da yapılan klinik çalışmalarda görülmüştür. Özellikle genç yaşta kadınlarda erken ve uzun dönem mortalite ve morbidite oranları daha yüksektir.^[9] Postmenopozal kadınlarda da bu oranlar erkeklerle karşılaştırıldığında daha yüksektir. Ancak postmenopozal dönemde olup hormon replasman

tedavisi kullanan kadınlarla, bu tedavi altında olmayan kadınlar arasındaki erken ve uzun dönem mortalite ve morbidite karşılaştırması için yeterli klinik çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışmada postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisinin, koroner arter bypass ameliyatı ve ameliyat sonrasındaki hastane içi mortalite ve morbiditeleri üzerindeki etkilerini araştırdık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 2002-2006 yılları arasında postmenopozal dönemde olup histerektomi uygulanmış ve hormon replasman tedavisi (HRT, 17 β östradiol 2 mg tablet 1x1) altında olan ve koroner arter hastalığı nedeniyle aorta koroner greft bypass (AKBG) ameliyatı yapılan kadın hastalar dahil edildi. Hastalar geriye dönük olarak incelenerek ameliyat öncesinde, sırasında ve sonrasındaki bulguları kaydedildi. Üç damar hastalığı olan (sol ön inen koroner, sirkumfleks ve sağ koroner hastalığı) ve elektif koşullarda AKBG ameliyatı yapılan kadın hastalardan menapoz sonrası dönemin ilk beş yılı içerisinde olan 57-63 yaş arası kadınlar çalışmaya alındı. Ameliyat öncesi dönemde HRT altında olup ameliyattan sonra tedavisine devam edilmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ejeksiyon fraksiyonu %45'in altında olan, eşlik eden sistemik ya da akciğer, hepatik ya da renal patolojisi olan, ek kardiyak ameliyat yapılan, diyabetik ya da NYHA fonksiyonel kapasitesi 3 ve üzerinde olan ve son üç ay içinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu kriterler dahilinde 47 hasta (ort. yaş 59 \pm 3; dağılım 57-63) çalışmaya alındı.

Hastalar hormon replasman tedavisi kullanmayan (grup I) ve kullanan (grup II) olmak üzere ikiye ayrıldı. Her iki grup için demografik veriler, ameliyat öncesi klinik ve ameliyat bulguları kaydedildi. Ameliyat sonrası dönemde yoğun bakım ve servis gözlemi süresince elde edilen takip verileri de taburcu oldukları güne kadar olan dönem için toplandı. Ayrıca taburcu olduktan sonra bir ay içinde tekrar hospitalizasyon varlığı araştırıldı.

Hastalara rutin aorta koroner bypass ameliyatı protokolümüz uygulanmıştı. Premedikasyonda, 3 mg of midazolam İM ve 0.5 mg skopolamin İM, induksiyonda 15 μ g/kg fentanil sitrat, 0.1 mg/kg panküronyum bromid ve idame için de 7 μ g/kg/s fentanil sitrat ve 2 mg/kg/s propofol kullanıldı. Standard midsternal insizyonla mediastene ulaşıldı. Sol internal mamariyan arter ve safen ven greftleri hazırlandıktan sonra kanülasyon yapıldı ve kardiyopulmoner bypass başlatıldı. Kardiyopleji 20 mEq K+, 16 mEq HCO₃⁻, 7.164 mg sitrat, 16 mmol Mg⁺⁺ ve 1 gr glukoz ve 1 L arteriyel kan karışımı olarak 10 ml/kg şeklinde antegrad yolla verildi. Distal anastomozlar 28 °C sistemik soğuk altında tamamlandı. Proksimal anastomozlar lateral klemp

Tablo 1. Demografik verilerin ve ameliyat verilerinin karşılaştırılması

	Grup I		Grup II		p
	Sayı	Ort.±SS	Sayı	Ort.±SS	
Sayı	27		21		AD
Yaş		58.3±3.4		60.5±2.1	AD
EF%	50		50		AD
Sigara kullanan	15		11		AD
Hipertansiyon	18		14		AD
Ameliyat öncesi atriyal fibrilasyon	3		2		AD
Ameliyat süresi (saat)		3.7±0.6		3.8±0.4	AD
Kros klemp zamanı (dakika)		37±12		34±9	AD
Total bypass zamanı (dakika)		75±17		69±19	AD
İnotrop kullanımı (hasta sayısı)	5		3		AD
Kardiyopleji miktarı (ml)		1150±100		1050±100	AD
Distal anastomoz sayısı		2.4±0.3		2.6±0.2	AD

AD: Anlamlı değil.

altında yapıldı. Vücut ısısının normal düzeylere erişmesinin ardından kardiyopulmoner bypass'a son verilerek ameliyat tamamlandı.

BULGULAR

Hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması Tablo 1'de görülmektedir.

Hasta grupları arasında belirtilen demografik veriler açısından anlamlı bir fark yoktu.

Ameliyat verilerinin karşılaştırması da Tablo 1'de görülmektedir. Benzer şekilde ameliyat verileri açısından da gruplar arasında farklılık bulunamadı.

Ameliyat sonrası veriler hasta yoğun bakıma alındığından itibaren yoğun bakımda geçirdiği süre boyunca ve sonrasında servis takipleri süresince taburcu olana kadar kaydedildi. Bu veriler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Ameliyat sonrası veriler karşılaştırıldığında yoğun bakım ve servis takipleri süresince transfüzyon yapılan eritrosit ve taze donmuş plazma ünitesi sayıları açısından anlamlı fark bulundu. Hormon replasman tedavisi

altındaki hastalardan oluşan grup II'de adı geçen kan ve kan ürünlerinin kullanımı anlamlı derecede daha az bulundu ($p<0.05$).

Yoğun bakım ve servis takipleri süresince gelişen atriyal fibrilasyon sıklığı HRT altındaki hastalarda anlamlı oranda daha sıklıkla ($p<0.05$).

Yoğun bakım ve servis takipleri süresince yapılan vücut sıcaklığı takipleri de incelendi. Karşılaştırmada grup II'de vücut sıcaklığı seviyelerinin daha düşük seyrettiği gözlemlendi ($p<0.05$) (Şekil 1). Bu fark özellikle ameliyat sonrası üçüncü ve yedinci günlerde belirgindi. Benzer şekilde tam kan sayımlarında hematokrit ve hemoglobin düzeyleri açısından fark gözlenirse de lökosit değerleri özellikle üçüncü günden itibaren grup I'de daha yüksekti ($p<0.05$) (Şekil 2). Bu iki bulgu ile paralel olarak grup I'de antibiyotik kullanılan hasta sayısının daha fazla olduğu saptandı.

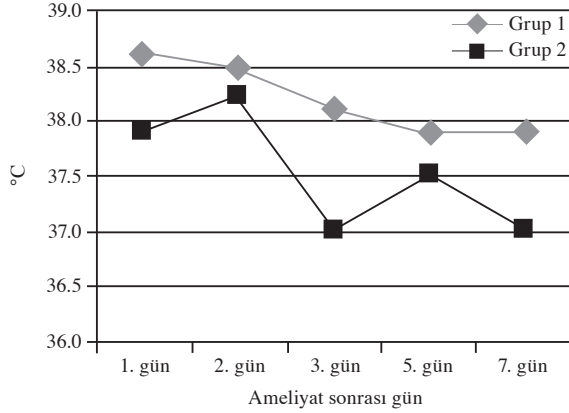
TARTIŞMA

Koroner arter bypass ameliyatı geçiren hastalar arasında hastane içi mortalite kadınlarda erkeklere oranla

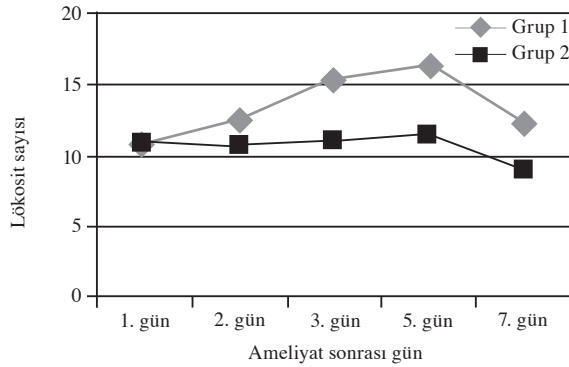
Tablo 2. Hastaların ameliyat sonrası takip verileri

	Grup I		Grup II		p
	Sayı	Ort.±SS	Sayı	Ort.±SS	
Entübasyon süresi (saat)		11.4±1.3		10.7±2.1	AD
İnotrop kullanımı	4		5		AD
Atriyal fibrilasyon	11		4		<0.05
Yoğun bakımda kaldığı süre (saat)		26.4±5.6		22.7±4.8	AD
Drenaj miktarı (ml)		800±150		700±100	AD
Eritrosit süspansiyon transfüzyonu (ünite)		4.3±1.7		1.1±0.4	<0.05
Taze donmuş plazma transfüzyonu (ünite)		5.4±2.5		2.1±0.9	<0.05
Serviste geçirdiği süre (gün)		7.2±2.6		6.9±2.1	AD
Yüzeyel yara enfeksiyonu	4		3		AD

AD: Anlamlı değil.



Şekil 1. Ameliyat sonrası vücut sıcaklığı ölçümleri.



Şekil 2. Ameliyat sonrası lökosit sayısı.

belirgin olarak fazladır. Edwards ve ark.nın^[10] yaptığı 97 binden fazla kadın ve yaklaşık 250 bin erkek hastayı içeren geniş çalışmada, düşük ve orta riskli hasta grubundaki KABG ameliyatı geçiren kadınlarda benzer özelliklerdeki erkeklere oranla daha sık mortaliteye rastlanmıştır. Aynı çalışmada bu özellik yüksek riskli hasta gruplarında farklılık göstermemiştir. Framingham çalışmasında araştırmacılar 75 ile 84 yaş arasındaki kadınlarda, 35 ile 44 yaş arasındaki kadınlara oranla kardiyovasküler hastalık insidansının 40 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir.^[11] Buna paralel olarak da kadınlarda koroner arter hastalığı ve koroner arter bypass ameliyatı prevelansı postmenopozal dönemde hızla artmaktadır.^[10] Premenopozal korunmada ise östrojenik aktivitenin etkili olduğu kabul edilmiştir.^[12] Overleri alınmış primatlarda yapılan çalışmalarda östrojen tedavisinin aterosklerozisi inhibe ettiği bulunmuştur. Östrojen, aterosklerotik lipit profilinde azalma, fibrinojen azalması, nitrik oksit seviyelerinde artış ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi üzerindeki olumlu etkileriyle kendini göstermektedir.^[13] Ayrıca endoteldeki östrojen reseptörleri yoluyla prostasiklin üretimini artırdığı,^[14] prostasiklin yarılanma ömrünü uzattığı,^[15] kalsiyum kanallarını bloke ettiğine yönelik kanıtlar vardır. Clarkson ve Rosenfeld'in maymun ve farelerle yaptıkları

hayvan çalışmalarından elde edilen verilere göre, menapozun erken yıllarında, henüz aterosklerotik lezyonlar oluşmadan başlanan hormon replasman tedavisinin (CEE/CEE+MPA) primer korunmada başarılı bulunduğunu; geç başlangıçlı yani sağlıklı endotele sahip olmayan ileri yaşlardaki hastalara başlanan hormon replasman tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığında lezyonlarda iyileşmeden çok aterosklerotik lezyonların ilerleyişini hızlandırdığı gösterilmiştir.^[16,17] Bununla beraber son yıllarda yapılan büyük çaplı, çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmalardan WHI (women health initiative) hormon replasman tedavisinin kardiyovasküler hastalıkların primer korunmasında; HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement) ve HERS 2 çalışmaları ise sekonder korunmada kullanılmaması gerektiğini önermişlerdir. Hormon replasman tedavisi alan kadınların ameliyat öncesi ejeksiyon fraksiyonları yüksek, kardiyak fonksiyonları ve periferik kan dolaşimleri daha iyi olmasına ve bypass greft için sıklıkla internal mammarian arter kullanılmasına rağmen, ameliyat sonrası mortalitelerinde azalmaya rastlanmamıştır (genelde kadın koroner bypass ameliyatında greft olarak daha az sıklıkla internal mammarian arter kullanılmaktadır.^[18] Çalışma grubumuzdaki hastalarda mortalite görülmedi. Bu nedenle hasta grupları arasında mortalite açısından bir karşılaştırma yapılamadı.

Hormon replasman tedavisinin koroner arter bypass ameliyatı üzerindeki etkilerine yönelik çalışmalarda çelişkiler, koroner arter hastalığı için geçerli olan komorbiditelerin hormon replasmanı için kontrendikasyon teşkil etmeleri (diabetes mellitus, hipertansiyon, periferik vasküler hastalık vb. hastalıklara sahip olan hastaların aynı zamanda hormon kullanamayacakları),^[19] hormon replasman tedavisi alan ve almayan hastaların sosyoekonomik ve kültürel olarak belirgin olarak farklı olmaları;^[20] ayrıca hormon replasman tedavisi alan postmenopozal kadınların tetkik, muayene ve tedavileri açısından kontrol altında tutuluyor olmaları olabilir (standart olarak yapılan senede bir kere lipid profili, glukoz, hemogram, mamografi, pelvik muayene, kemik kütle yoğunluğu ölçümleri vb.).^[21]

Koroner arter bypass ameliyatı geçiren hastalarda kan ürünlerinin transfüzyonunun kadınlarda daha sık olduğu çeşitli klinik çalışmalarda saptanmıştır.^[22,23] Fakat multivariant analizlerde eritrosit süspansiyonunun kullanım miktarı ve transfüzyon insidansı için gruplar arasında anlamlı fark olduğu doğrulanmamıştır.^[24] Aynı çalışmalara taze donmuş plazma için baktığımızda, hormon replasman tedavisi alan kadınların daha az taze donmuş plazma transfüzyonu aldığını gördük. Nussmeier ve ark.nın yaptığı çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmıştır.^[24] Elde ettikleri verileri erkek populasyonu ile de karşılaştıran ekip, eritrosit süspansiyonu için transfüzyon insidansında, hormon replasmanı

almayan kadınlarda %88 kullanım; hormon replasmanı alan kadınlar %79 kullanım ve erkek popülasyonda %61 kullanım sonuçlarına ulaşmışlardır. Hormon replasmanı alan kadınlardaki taze donmuş plazma kullanımını hem hormon replasman tedavisi almayan kadınların hem de erkek popülasyonunun kullanımının gerisinde kalmıştır.^[24] Biz çalışmamızda ameliyat sırasında ve sonrasındaki kanamanın gruplar arasında farklı olmadığını, fakat eritrosit ve taze donmuş plazma kullanımının HRT tedavisi altındaki hastalarda daha az olduğunu gördük. Hormon replasmanının kanamanın azalmasıdaki etkisi renal transplantasyon hastalarında^[25] ve karaciğer transplantasyonu hastalarında da^[26] çalışılmış ve benzer sonuçlar alınmıştır. Buna rağmen hormon replasmanının kanamanın azalması üzerindeki etkisi hala netliğe kavuşmuş değildir.

Çalışma gruplarımız arasında ameliyat sonrası atriyal fibrilasyon sıklığı açısından da, hormon replasman tedavisi alanlar lehine, belirgin farklılık vardı. Atriyal fibrilasyon koroner arter bypass ameliyatı sonrası sıklıkla görülen bir aritmidir. Çeşitli merkezlerin sonuçları incelendiğinde ameliyat sonrası atriyal fibrilasyona %40'lara varan oranlarda rastlamak mümkündür.^[27] Patofizyolojisi tamamen anlaşılammış olan atriyal fibrilasyonun nedeninin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Doenst ve ark.^[27] yaptığı çalışmada ameliyat öncesi atriyal fibrilasyon prevalansının kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık iki kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu da kadınlardaki inme riskini daha da fazla artırmaktadır. Hormon replasman tedavisi alan kadınlarda ameliyat sonrası atriyal fibrilasyon sıklığı hormon tedavisi almayan hastalara oranla daha azdı. Çalışmamızdaki hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle bu farkı açıklamaya yardımcı olacak sağlıklı istatistiksel analizlerin yapılması mümkün olmadı. Literatürde benzer sonuçlara ulaşan çalışmaya rastlanmadı.

Hastalarımızın ameliyat sonrası servis takiplerinde değerlendirilen parametrelerden ateş ve lökositöz değerleri, hormon replasman tedavisi alan hastalarda daha sınırlı kalmıştır. Angele ve Chaudry yaptıkları çalışmada kadın seks hormonlarının, immünoprotektif etkilerini travma ve ciddi kan kayıplarında gösterdiklerini, östrojen ve östrojenik etki gösteren ajanların cerrahi sonrası hastalarda immünsüpresyonun tedavisinde faydalı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Daha ileri çalışma gerektiren bu farklı konuyu hormon replasman tedavisinin immün sistem üzerindeki etkileri olarak değerlendirmek de mümkün olabilir.

Hasta grupları arasında entübasyon süreleri, ameliyat sonrası inotrop gereksinimi, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri açısından anlamlı fark bulunamadı. Bu parametrelerle ilgili karşılaştırma yapılmış çalışmalara literatürde rastlanmamıştır.

Hormon replasman tedavisi olarak östrojen kullanımını günümüzde halen tartışmalı bir konudur. Kısıtlı bir hasta grubunda kullanılabilen bu tedavinin etkinliği hakkında farklı çalışmalar olmakla beraber, koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hasta grubu üzerindeki sonuçları hakkında yeterli bilgi yoktur. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre hormon replasman tedavisi olarak östrojen kullanımı, koroner arter cerrahisi sonrası mortaliteyi etkilememektedir. Bununla birlikte atriyal fibrilasyon, kan ve kan ürünü kullanımı, ameliyat sonrası dönemde ateş yüksekliği ve lökosit değerleri açısından olumlu etkileri görülmüştür. Bu nedenle morbiditeyi azaltabileceği söylenebilir. Daha büyük hasta gruplarında yapılacak ileriye dönük çalışmalar bu konuda daha kesin sonuçlar verecektir.

KAYNAKLAR

1. Shackelford DP, Daniels S, Hoffman MK, Chitwood R. Estrogen therapy in women undergoing coronary artery bypass grafting: effect on surgical complications. The American College of Obstetricians and Gynecologists 2000;95:732-5.
2. Mikhail GW. Coronary revascularisation in women. Heart 2006;92:19-23.
3. Jansen SC, Temme EH, Schouten EG. Lifetime estrogen exposure versus age at menopause as mortality predictor. Maturitas 2002;43:105-12.
4. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998;280:605-13.
5. Edwards FH, Clark RE, Schwartz M. Coronary artery bypass grafting: the Society of Thoracic Surgeons National Database experience. Ann Thorac Surg 1994;57:12-9.
6. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of myocardial infarction in women: the Framingham study. In: Eaker ED, Packard B, Wenger NK, Clarkson TB, Tyroler HA, editors. Coronary heart disease in women. New York: Haymarket Doyma; 1987. p. 208-14.
7. Oparil S, Levine RL, Chen SJ, Durand J, Chen YF. Sexually dimorphic response of the balloon-injured rat carotid artery to hormone treatment. Circulation 1997;95:1301-7.
8. Sudoh N, Toba K, Akishita M, Ako J, Hashimoto M, Iijima K, et al. Estrogen prevents oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in rats. Circulation 2001;103:724-9.
9. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. N Engl J Med 1999;341:217-25.
10. Edwards FH, Carey JS, Grover FL, Bero JW, Hartz RS. Impact of gender on coronary bypass operative mortality. Ann Thorac Surg 1998;66:125-31.
11. 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.
12. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, Koritnik DR, Parks JS, Wolfe MS, et al. Inhibition of coronary artery athero-

- sclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990; 10:1051-7.
13. Fogelberg M, Vesterqvist O, Diczfalusy U, Henriksson P. Experimental atherosclerosis: effects of oestrogen and atherosclerosis on thromboxane and prostacyclin formation. *Eur J Clin Invest* 1990;20:105-10.
 14. Yui Y, Aoyama T, Morishita H, Takahashi M, Takatsu Y, Kawai C, Serum prostacyclin stabilizing factor is identical to apolipoprotein A-1 (Apo A-1): a novel function of Apo A-1. *J Clin Invest* 1988;82:803-7.
 15. Rosenfeld ME, Kauser K, Martin-McNulty B, Polinsky P, Schwartz SM, Rubanyi GM. Estrogen inhibits the initiation of fatty streaks throughout the vasculature but does not inhibit intra-plaque hemorrhage and the progression of established lesions in apolipoprotein E deficient mice. *Atherosclerosis* 2002;164:251-9.
 16. Wagner JD, St Clair RW, Schwenke DC, Shively CA, Adams MR, Clarkson TB. Regional differences in arterial low density lipoprotein metabolism in surgically postmenopausal cynomolgus monkeys. Effects of estrogen and progesterone replacement therapy. *Arterioscler Thromb* 1992;12:717-26.
 17. Edwards FH, Ferraris VA, Shahian DM, Peterson E, Furnary AP, Haan CK, et al; Society of Thoracic Surgeons. Gender-specific practice guidelines for coronary artery bypass surgery: perioperative management. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:2189-94.
 18. Schairer C, Adami HO, Hoover R, Persson I. Cause-specific mortality in women receiving hormone replacement therapy. *Epidemiology* 1997;8:59-65.
 19. Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn EN, Plantinga P. Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than nonusers? *Am J Epidemiol* 1996;143:971-8.
 20. Hormone replacement therapy. ACOG technical bulletin number 166-April 1992. *Int J Gynaecol Obstet* 1993;41:194-202.
 21. Abramov D, Tamariz MG, Sever JY, Christakis GT, Bhatnagar G, Heenan AL, et al. The influence of gender on the outcome of coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;70:800-5.
 22. Shevde K, Pagala M, Kashikar A, Tyagaraj C, Shahbaz N, Iqbal M, et al. Gender is an essential determinant of blood transfusion in patients undergoing coronary artery bypass graft procedure. *J Clin Anesth* 2000;12:109-16.
 23. Nussmeier NA, Mora-Mangano C, Fontes M, Schwann NM, Mangano DT; Investigators of the Ischemia Education Foundation; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Hormone replacement therapy is safe in women undergoing coronary artery bypass grafting. *Tex Heart Inst J* 2005;32:507-14.
 24. Boyd GL, Diethelm AG, Gelman S, Langner R, Laskow D, Deierhoi M, et al. Correcting prolonged bleeding during renal transplantation with estrogen or plasma. *Arch Surg* 1996; 131:160-5.
 25. Frenette L, Cox J, McArdle P, Eckhoff D, Bynon S. Conjugated estrogen reduces transfusion and coagulation factor requirements in orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1998;86:1183-6.
 26. Ommen SR, Odell JA, Stanton MS. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med* 1997;336:1429-34.
 27. Doenst T, Ivanov J, Borger MA, David TE, Brister SJ. Sex-specific long-term outcomes after combined valve and coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1632-6.
 28. Angele MK, Chaudry IH. Surgical trauma and immunosuppression: pathophysiology and potential immunomodulatory approaches. *Langenbecks Arch Surg* 2005;390:333-41.