

Tahap pencapaian reproduktif merentasi jangka hayat dan risiko penyakit kardiovaskular dalam kalangan wanita

C. A. Stuenkel

Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, UC San Diego School of Medicine, La Jolla, California, USA

Keywords: Risiko penyakit kardiovaskular; Jangka hayat reproduktif; hasil kehamilan yang teruk; menopaus; estrogen

CONTACT

Cynthia A Stuenkel, Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, UC San Diego School of Medicine, La Jolla, California, USA; castuenkel@health.ucsd.edu

ABSTRAK (ABSTRACT)

Penyakit kardiovaskular (CVD) adalah punca utama kematian bagi wanita di seluruh dunia maju dan membangun. Selain faktor risiko kardiovaskular tradisional, terdapat juga tahap pencapaian reproduktif yang telah diketahui. Matlamat Kertas Putih ini, yang dikeluarkan oleh Persatuan Menopaus Antarabangsa sempena Hari Menopaus Sedunia 2023, adalah untuk menyerlahkan tahap pencapaian reproduktif wanita dari segi potensi risiko kardiovaskular dan mengkaji cadangan untuk meminimumkan risiko tersebut. Pencapaian utama yang dibincangkan berkaitan dengan kitaran haid, hasil kehamilan yang teruk, rawatan kanser payudara, dan menopaus. Setiap kategori ini mempunyai beberapa permutasi yang telah ditunjukkan dalam kajian pemerhatian untuk dikaitkan dengan peningkatan risiko kardiovaskular. Dalam penjagaan klinikal semasa, pengiktirafan tahap pencapaian reproduktif ini telah digalakkan supaya pesakit dapat dimaklumkan dan bermotivasi untuk terlibat dalam pencegahan utama penyakit kardiovaskular pada awal perjalanan hidup mereka dan bukannya secara retrospektif di kemudian hari. Pilihan untuk penjagaan yang disasarkan secara khusus dengan pasukan pakar direka untuk meningkatkan kejayaan dengan pengenalpastian risiko, saringan dan kemungkinan pengesanan CVD, dan pencegahan CVD secara optimum, primer atau sekunder. Menggalakkan kesihatan kardiovaskular wanita mempunyai kesan yang jauh untuk diri mereka sendiri, keluarga mereka, dan keturunan mereka. Sudah tiba masanya untuk menjadikan kesihatan kardiovaskular seseorang wanita sebagai keutamaan.

Pengenalan

Walaupun terdapat kemajuan dalam diagnosis dan rawatan, penyakit kardiovaskular (CVD) kekal sebagai punca kematian nombor satu dalam kalangan wanita di seluruh dunia maju dan membangun. Menurut Persekutuan Jantung Sedunia (World Heart Federation-WHF), CVD, termasuk penyakit jantung dan strok, adalah penyakit tidak berjangkit yang paling biasa di seluruh dunia, yang bertanggungjawab untuk hampir 20.5 juta kematian, di mana lebih daripada tiga perempat berlaku di negara berpendapatan rendah dan sederhana¹. Penyakit kardiovaskular bertanggungjawab untuk 35% kematian dalam kalangan wanita setiap tahun - lebih daripada 13 kali kadar kanser payudara dan lebih besar daripada semua jenis kanser yang digabungkan².

Pada tahun 2021, Suruhanjaya Wanita dan Penyakit Kardiovaskular Lancet (*Lancet Women and Cardiovascular Disease Commission*) menetapkan tugas untuk mengurangkan beban global CVD

pada wanita menjelang 2030³. Pasukan antarabangsa ini menekankan bahawa 'penyakit kardiovaskular masih kurang dikaji, kurang dikenali, kurang didiagnosis, dan tidak dirawat dengan sewajarnya'. Salah satu matlamat mereka adalah untuk mencetuskan kesedaran global mengenai perbezaan berkaitan seks dan jantina dalam CVD³. Pada tahun berikutnya, Persatuan Jantung Amerika (American Heart Association-AHA) mengeluarkan seruan untuk bertindak bagi meningkatkan kesedaran CVD dalam kalangan wanita⁴. Kebimbangan utama kedua-dua kumpulan adalah bahawa penurunan yang menggalakkan dalam kematian CVD yang diperhatikan dalam tempoh empat dekad yang lalu - termasuk penyakit jantung koronari (CHD) dan strok - telah merosot^{3,4}.

Perlu tingkatkan kesedaran

Persepsi risiko, adalah faktor utama yang berkaitan dengan pematuhan cadangan pencegahan CVD^{5,6} telah menurun dalam kalangan wanita. Pada tahun 2019, berbanding sedekad sebelumnya, wanita adalah 74% kurang berkemungkinan untuk mengenal pasti penyakit jantung sebagai punca utama kematian⁷, dan dua kali lebih mungkin (16.5% berbanding 7.9%) untuk mengenal pasti kanser payudara berbanding penyakit jantung sebagai penyebab utama⁷.

Faktor risiko CVD pada wanita boleh dibahagikan kepada tiga kategori: faktor risiko yang mantap, faktor risiko yang kurang dikenali, dan faktor risiko spesifik seks³. Yang mantap adalah yang paling biasa dijadikan sasaran adalah terapi perubatan dan pengubahsuaian gaya hidup. Ia termasuk keadaan perubatan - hipertensi, dislipidemia, dan diabetes - bersama-sama dengan isu-isu yang berkaitan dengan gaya hidup - obesiti, diet tidak sihat, gaya hidup yang tidak aktif, dan merokok atau penggunaan tembakau. Hipertensi adalah 'faktor risiko global terkemuka untuk CVD dan merupakan beban kesihatan yang paling besar dan diabaikan pada wanita'³. Wanita mempunyai risiko infarksi miokardium akut (*acute myocardial infarction*-AMI) yang lebih tinggi yang berkaitan dengan hipertensi, dislipidemia, dan diabetes berbanding lelaki³. Obesiti adalah faktor risiko yang paling penting untuk hipertensi dan memberikan sumbangan besar kepada kematian dalam kalangan wanita. Faktor yang dinilai rendah termasuk faktor risiko psikososial (kemurungan dan kebimbangan); penderaan dan keganasan pasangan intim (mendorong tekanan kronik); status sosioekonomi dan budaya, bangsa dan kemiskinan; literasi kesihatan yang rendah; dan faktor risiko alam sekitar (pencemaran udara). Faktor risiko spesifik seks telah menjadi tumpuan dalam beberapa tahun kebelakangan ini. Mereka termasuk menopause pramatang, diabetes

gestasi, gangguan hipertensi kehamilan, kelahiran pramatang, sindrom ovari polistik, dan gangguan peradangan sistemik dan gangguan autoimun³.

Manifestasi sindrom koronari akut boleh berbeza antara lelaki dan wanita, walaupun kebanyakannya hadir dengan tipikal sakit dada atau berasa ketidakselesaan pada bahagian dada⁸. Manifestasi atau simptom dalam kalangan wanita mungkin termasuk sakit dada yang tidak tipikal, sesak nafas (dispnea), kelemahan, keletihan dan senak⁸. Dalam kaji selidik yang dijalankan baru-baru ini, tidak ramai wanita menyedari simptom klasik ini - sakit dada, kebas, sakit rahang, atau sesak dada - sebagai petanda biasa iskemia miokardium dan serangan jantung⁷. Penafian pengiktirafan simptom dan kelewatan mendapat diagnosis dan penjagaan yang sewajarnya adalah disebabkan oleh perbezaan yang berkekalan⁴.

Perbezaan penjagaan (vs lelaki) yang wujud pada tahun 1990-an, berterusan hingga hari ini. Dalam kalangan pesakit sindrom koronari akut (*acute coronary syndrome-ACS*), wanita < usia 65 tahun kurang cenderung untuk mencapai masa '*door-to-balloon*' dalam sasaran 90 minit⁴. Wanita yang mempunyai sejarah klinikal yang sama seperti lelaki kurang cenderung dirujuk untuk kateterisasi jantung⁴. Dalam kalangan pesakit dengan MI dengan arteri koronari obstruktif, kematian adalah lebih tinggi bagi wanita, terutamanya pada usia yang lebih muda⁴. Akhirnya, kematian di hospital lebih tinggi pada wanita selepas prosedur revaskularisasi⁴. Di kalangan pesakit yang mengalami strok iskemia, wanita kurang cenderung untuk dibawa ke hospital oleh perkhidmatan kecemasan, kurang berkemungkinan menerima pengimejan dalam sasaran 25 minit, dan kurang berkemungkinan menerima pengaktif plasminogen jenis tisu (*tissue-type plasminogen activator*) dengan sasaran 2 jam⁴.

Walaupun terdapat bukti keperluan ini, hampir 20% pelatih perubatan pascasiswazah melaporkan tiada atau mereka hanya diberikan latihan yang minimum dalam konsep perubatan berasaskan seks atau jantina. Pendidikan klinikal seharusnya menekankan kepada faktor risiko spesifik atau kebanyakannya yang berlaku dalam kalangan wanita. Kerjasama antara disiplin antara pakar perubatan adalah perlu. Penyelidikan, penglibatan masyarakat, dan advokasi untuk campur tangan dasar dan perundangan awam diperlukan. Kempen kesedaran mesti menyerlahkan pelbagai manfaat pencegahan dan pengoptimuman kesihatan kardiovaskular seumur hidup⁴. Ini adalah usaha yang bercita-cita tinggi dan mencabar, dan diiktiraf di peringkat global³.

Faktor risiko spesifik seks (jantina) dalam kalangan wanita

Apabila dipertimbangkan dari segi jangka hayat wanita, permulaan serangan jantung dan strok secara sejarah berlaku pada usia ≥ 70 tahun. Walau bagaimanapun, beberapa dekad sebelum ini boleh dianggap sebagai 'tingkap' peluang untuk mengenal pasti dan campur tangan faktor risiko yang unik⁹. Sejak 5 tahun yang lalu, minat terhadap perbezaan seks dalam CVD telah meningkat, dengan pengenalpastian beberapa faktor spesifik seks yang berkembang untuk membantu pengiktirafan dan penilaian risiko CVD wanita (Jadual 1)¹⁰⁻¹⁷. Hubungan genetik antara gangguan kardiometabolik dan risiko spesifik seks telah ditubuhkan¹⁸. Mengintegrasikan faktor risiko spesifik wanita ke dalam penilaian risiko kuantitatif sepanjang jangka hayat adalah perlu⁴.

Bersama-sama dengan faktor risiko tradisional, WHF mengiktiraf tekanan darah tinggi atau diabetes semasa mengandung dan menopause sebagai faktor risiko CVD². Sejarah pra-eklampsia dan menopause pramatang (umur < 40) telah diiktiraf secara rasmi oleh AHA dan American College of Cardiology (ACC) sebagai faktor peningkatan risiko¹⁹, tetapi risiko spesifik seks masih belum dimasukkan ke dalam sebarang kalkulator penilaian risiko formal.

Matlamat Kertas Putih ini, yang dikeluarkan oleh Persatuan Menopause Antarabangsa (International Menopause Society-IMS) sempena Hari Menopause Sedunia 2023, adalah untuk menyerlahkan tahap pencapaian reproduktif wanita dari segi potensi risiko kardiovaskular dan mengkaji cadangan untuk mengurangkan risiko CVD dalam kalangan wanita. Walaupun menyedari bahawa secara tradisinya Kertas Putih IMS menekankan isu-isu spesifik untuk peralihan menopause dan menopause, tumpuan Kertas Putih ini dipilih kerana bukti yang menarik dan muncul bahawa kesihatan kardiovaskular wanita pada pertengahan umur dan seterusnya mencerminkan peristiwa reproduktif sepanjang hayat mereka. Beberapa tahap pencapaian reproduktif dibincangkan termasuk yang berkaitan dengan kitaran haid, hasil kehamilan yang teruk, rawatan kanser payudara, dan menopause.

Kitaran haid

Pada tahun 2006, American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) mengeluarkan Pendapat Jawatankuasa bertajuk "Haid pada Kanak-kanak Perempuan dan Remaja: Menggunakan Kitaran Haid sebagai Tanda Penting,"²⁰. Intinya ialah, apabila kanak-kanak perempuan mula haid, doktor harus bertanya kepada pesakitnya pada setiap lawatan hari pertama haid bagi kitaran haid

terakhirnya dan juga corak pendarahan. Dengan memasukkan penilaian kitaran haid sebagai 'tanda penting', kepentingan haid dalam kesihatan keseluruhan dapat diperkukuhkan. Pengenalpastian corak haid yang tidak normal pada masa remaja boleh meningkatkan pengenalpastian awal kebimbangan orang dewasa yang berpotensi mengalami masalah. Ciri-ciri kitaran haid yang berkaitan dengan risiko kardiovaskular termasuk menarki pramatang, lewat, atau tidak teratur, sindrom ovari polisistik, dan amenorea hipotalamik berfungsi. Risiko kontrasepsi berasaskan hormon juga dipertimbangkan¹¹.

Menarki awal

Hampir semua perbincangan mengenai faktor risiko spesifik seks untuk CVD termasuk menarki awal atau pramatang, yang ditakrifkan oleh sesetengah orang sebagai < umur 12 tahun dan oleh orang lain sebagai \leq umur 10 tahun^{10-15,17}. Dalam Nurses' Health Study, risiko CV yang disesuaikan dengan pelbagai variasi untuk menarki awal \leq umur 10 adalah 1.22 (1.09-1.36)²¹. Dalam kajian payung ke atas 33 kajian, nisbah bahaya (*hazard ratio*-HR) untuk penyakit kardiovaskular komposit adalah 1.15 (selang keyakinan 95% (*confidence interval*-CI) 1.02-1.28)²² (Jadual 2). Menarki pramatang dikaitkan dengan perkembangan sindrom metabolik dan peningkatan indeks jisim badan (*body mass index*-BMI) dan adipositi visceral¹⁵.

Ketidakteraturan kitaran haid

Ketidakteraturan kitaran haid sepanjang jangka hayat reproduktif ditunjukkan dalam Nurses' Health Study yang dikaitkan dengan kematian pramatang (< umur 70)²³. Dalam tempoh lebih 24 tahun susulan, 79,505 wanita pramenopausal tanpa CVD, kanser, atau diabetes mellitus melaporkan panjang dan kekerapan kitaran haid. Hasil kajian merangkumi semua sebab dan kematian pramatang (umur 70 \leq tahun). Mereka yang kitarannya sentiasa tidak teratur atau tiada haid berisiko tinggi untuk kematian pramatang (< umur 70) disebabkan oleh CVD dan kanser. Dengan ketidakteraturan haid atau ketiadaan yang dilaporkan pada usia 14-17 tahun, dalam model multivariat risiko kematian pramatang meningkat (risiko relatif (*relative risk*-RR) 1.22; $p = 0.006$); untuk ketidakteraturan haid pada usia 18-22 tahun, risiko terus meningkat (RR 1.39; $p = 0.004$); dan untuk ketidakteraturan haid pada usia 29-46 tahun, risiko kematian pramatang tertinggi berlaku (RR 1.50; $p = 0.001$)²³. Peningkatan risiko kematian pramatang yang ketara berterusan selepas diselaraskan dengan BMI, aktiviti fizikal, faktor gaya hidup, dan ini tidak termasuk wanita

dengan hirsutisme dan tanda-tanda jelas sindrom ovarii polikistik (*polycystic ovarian syndrome-PCOS*)²³.

Sindrom ovarii polikistik

Potensi risiko kardiovaskular dalam kalangan wanita dengan PCOS mencerminkan perkembangan sindrom metabolik yang kerap dan komponennya (hiperandrogenisme, obesiti, rintangan insulin, dislipidemia, dan hipertensi) dengan bukti CVD subklinikal dan klinikal²⁴. Dalam meta-analisis kajian kohort, nisbah kemungkinan untuk penyakit jantung iskemia adalah 2.77 (selang keyakinan 95% (CI) 2.12-3.61)²⁵. Walau bagaimanapun, bengkel National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) 2021 mendapati bahawa bukti untuk assosiasi independen antara PCOS dan CVD tidak dapat disimpulkan²⁶. Sebaliknya, Garis Panduan Antarabangsa Pengurusan PCOS (International Guideline for Management of PCOS) 2023 mengesyorkan bahawa PCOS harus dimasukkan sebagai faktor risiko CVD dalam alat penilaian risiko, bahawa wanita dengan PCOS harus dipertimbangkan pada peningkatan risiko CVD dan berpotensi, kematian CV, dan mereka harus dinilai untuk faktor risiko CVD. Oleh itu, strategi pencegahan perlu diberi keutamaan²⁷.

Amenorea hipotalamik berfungsi

Sama ada amenorea hipotalamik berfungsi (*Functional hypothalamic amenorrhea-FHA*), spektrum gangguan klinikal - kekurangan kalori yang melampau (anoreksia nervosa), perbelanjaan tenaga yang berlebihan (triad olahraga), atau amenorea yang disebabkan oleh tekanan - dikaitkan dengan peningkatan risiko CVD adalah tidak pasti^{28,29}. Model primat amenorea yang disebabkan oleh tekanan menunjukkan *vasomotion* koronari yang tidak normal dan aterosklerosis pramatang³⁰. Penilaian Sindrom Iskemia Wanita (The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) melaporkan disfungsi endothelial pada wanita dengan FHA³¹. Lebih banyak kajian diperlukan untuk mengesahkan risiko CVD jangka panjang.

Kontraseptif berasaskan hormon

Perkaitan awal kontraseptif oral (*oral contraceptives-OCs*) dengan peningkatan risiko CVD jangka pendek (trombosis, strok, dan penyakit jantung iskemia) mencerminkan dos etinylestradiol yang lebih tinggi daripada yang ditetapkan pada masa ini (< 35 µg dan sering, < 20 µg)¹⁵. Dalam analisis baru-baru ini dari UK Biobank, peningkatan risiko strok (HR 2.49; 95% CI 1.44-4.30) diperhatikan terutamanya pada tahun pertama penggunaan³². Cadangan untuk mengelakkan OCs termasuk wanita yang merokok dan berumur > 35 tahun, atau yang mempunyai hipertensi atau trombophilia

yang tidak terkawal¹⁵. Wanita dengan migrain mempunyai risiko tinggi strok dengan OCs; mereka yang mengalami dislipidemia mempunyai peningkatan risiko MI dan strok²². Wanita yang mempunyai sejarah tekanan darah tinggi semasa hamil yang kemudiannya menggunakan gabungan (kombinasi) OCs (*combined* OCs-COCs) mempunyai risiko yang lebih tinggi untuk infarksi miokardium dan tromboembolisme vena (*venous thromboembolism-VTE*) daripada pengguna COC yang tidak berkongsi sejarah itu³³. Bagi wanita dengan CVD atau berisiko tinggi CVD pada garis dasar, pilihan kontraseptif jangka panjang yang boleh diterbalikkan (*reversible*) dan pilihan progestin sahaja adalah pilihan yang baik¹⁴. Progestin mungkin mempunyai kesan independen terhadap kesihatan vaskular³⁴. Risiko trombosis kelihatan lebih rendah dengan OCs yang mengandungi norgestrel atau levonorgestrel berbanding dengan yang mengandungi desogestrel atau gestodene; risiko mungkin lebih tinggi lagi dengan drospirenone³⁵. Persoalan sama ada COC memberikan risiko CVD jangka panjang atau faedah yang mungkin merit memerlukan kajian selanjutnya³⁶.

Infertiliti

Dalam kajian kohort prospektif Nurses' Health Study II (n = 103,729), 27.6% peserta melaporkan kemandulan³⁷. Mereka yang mempunyai sejarah infertiliti mempunyai risiko yang lebih besar CHD (HR 1.13; 95% CI 1.01-1.26), terutamanya dengan usia ketidaksuburan yang lebih awal (\leq 25 tahun) (HR 1.26; 95% CI 1.09-1.46). Punca ketidaksuburan kebanyakannya adalah gangguan ovulasi (HR 1.28; 95% CI 1.05-1.55) atau endometriosis (HR 1.42; 95% CI 1.09-1.85). Sama ada wanita mempunyai PCOS atau rizab ovari yang terjejas tidak dinyatakan, tidak ada ubat untuk induksi ovulasi atau kehadiran inflamasi. Dalam susulan prospektif Women's Health Initiative (WHI), sejarah ketidaksuburan pada garis dasar dikaitkan dengan peningkatan risiko kegagalan jantung, khususnya, dengan pecahan ejeksi yang tersimpan (*preserved ejection fraction*) (HR 1.27; p = 0.002)³⁸. Ini berlaku secara independen daripada faktor risiko kardiovaskular tradisional. Daripada nota, komplikasi kardiovaskular peripartum (pra-eklampsia, kegagalan jantung, aritmia, strok, edema pulmonari dan tromboembolisme vena) telah dilaporkan apabila konsepsi dicapai melalui teknologi bantuan reproduktif (*assisted reproductive technology*)³⁹.

Hasil kehamilan yang teruk

Pada tahun 2018, ACOG dan kepimpinan AHA mempromosikan kerjasama dalam pengenalpastian risiko dan pengurangan CVD pada wanita⁴⁰ (In 2018, ACOG and the AHA leadership promoted

collaboration in risk identification and reduction of CVD in women⁴⁰). Hasil kehamilan yang teruk (*Adverse pregnancy outcomes-APOs*) – pra-eclampsia, diabetes gestasi, kecil untuk usia gestasi, berat lahir rendah, kerencatan pertumbuhan, dan kelahiran pramatang - lebih biasa pada wanita dengan faktor risiko pra-kehamilan - hipertensi, intoleransi glukosa, hiperlipidemia, dan obesiti. Kebanyakan APO boleh mengakibatkan CVD⁴¹.

Penelitian paying (*umbrella review*) mengkaji hubungan antara faktor reproduktif dalam kalangan wanita muda dan seterusnya mengalami CVD²². Ulasan ini merangkumi 24 meta-analisis dan lapan ulasan sistematik dengan median 8-10 tahun susulan pesakit, dan menilai perkaitan faktor-faktor yang berkaitan dengan kesuburan dan hasil kehamilan yang teruk dengan kejadian CVD pada masa depan (hasil CV komposit, penyakit jantung iskemia, penyakit arteri perifer, strok, dan kegagalan jantung). Wanita dengan preeklampsia berulang mengalami risiko tertinggi - peningkatan 3 kali ganda dalam kegagalan jantung kongestif. Pre-eclampsia dikaitkan dengan risiko 2 kali ganda hasil CV komposit, termasuk penyakit jantung iskemia dan strok. Hipertensi gestasi, plasenta abruptio, dan keguguran berulang dikaitkan dengan risiko peningkatan 1.5-1.9 kali ganda. Menarki awal, kelahiran pramatang, dan PCOS meningkatkan risiko < 1.5 kali ganda.

Dalam analisis lain, gangguan hipertensi ketika kehamilan pertama dikaitkan dengan peningkatan risiko CVD (CHD atau strok) (HR 1.6) yang ketara⁴². Apabila dibezakan sebagai pra-eclampsia vs hipertensi gestasi, pra-eclampsia dikaitkan dengan peningkatan risiko CHD sebanyak 2.2 kali ganda, manakala hipertensi gestasi dikaitkan dengan peningkatan risiko strok sebanyak 1.6 kali ganda⁴². Mekanisme fisiologi yang berpotensi menghubungkan gangguan hipertensi kehamilan dengan CVD termasuk disfungsi endothelial dan inflamasi (keradangan)¹⁴. Analisis rawak Mendelian mendapati bahawa sebarang gangguan hipertensi kehamilan adalah dikaitkan dengan CHD dan strok iskemia⁴³.

Untuk terus menghargai sejauh mana risiko semasa kehamilan, kitaran hayat antara generasi baru-baru ini menjadi tumpuan, menarik perhatian kepada kesan ketika hamil dan pengalaman ibu terhadap janin⁴⁴. Penelitian semula daftar kesihatan kebangsaan Denmark (*Danish national health registers*) mendedahkan bahawa mereka yang dilahirkan oleh ibu-ibu dengan gangguan hipertensi kehamilan mempunyai peningkatan risiko diabetes⁴⁵.

Sejarah hasil kehamilan yang teruk menimbulkan cabaran khas. Sebagai mengiktiraf keperluan kerjasama antara pakar kardiologi dan pakar obstetrik untuk menggalakkan pengenalpastian risiko

dan pengurangan CVD⁴⁰, penekanan pada kaunseling pra-kehamilan, pemantauan semasa kehamilan, perancangan penyampaian yang prihatin, dan susulan selepas bersalin yang berpanjangan dengan penjagaan pelbagai disiplin yang sesuai telah dicadangkan^{44,46-49}. Di Amerika Syarikat, di mana kadar kematian ibu adalah antara yang tertinggi di negara-negara maju, beberapa pusat akademik telah menubuhkan unit kardio-obstetrik untuk memudahkan matlamat⁴⁶ ini, satu langkah yang disahkan oleh Suruhanjaya Lancet (*Lancet Commission*)³.

Kanser Payudara (Breast cancer)

Kanser payudara dan CVD berkongsi faktor risiko: umur, diet, sejarah keluarga, pengambilan alkohol, penggantian hormon, obesiti / berat badan berlebihan, aktiviti fizikal, dan penggunaan tembakau⁵⁰. Walaupun kanser payudara bukanlah tahap pencapaian reproduktif, rawatannya sering mengganggu fungsi reproduktif dan menjejaskan pengeluaran hormon ovari. Bidang Kardio-onkologi telah muncul sebagai kesedaran klinikal dan memberi implikasi kardiovaskular yang meluas terhadap kanser itu sendiri dan rawatan kanser tersebut telah maju. Dalam kohort dari Pengawasan, Epidemiologi, dan Keputusan Akhir (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) pendaftaran kanser yang merangkumi wanita dengan rawatan definitif untuk kanser payudara setempat dan yang hidup 5 tahun selepas diagnosis awal mereka, kejadian kumulatif kematian kanser bukan payudara hampir tujuh kali lebih tinggi daripada kejadian kumulatif kematian kanser payudara. CVD adalah punca yang paling biasa, menjejaskan 30%⁵¹.

Apabila dilihat dari perspektif rawatan kanser - kemoterapi, terapi radiasi, dan terapi endokrin - masing-masing mempengaruhi risiko CV secara berbeza. Kemoterapi menyumbang kepada kegagalan ovari, manakala agen seperti anthracyclines dan trastuzumab secara langsung menyumbang kepada kecederaan CV, meningkatkan risiko kegagalan jantung kongestif⁵⁰. Terapi radiasi (*radiation therapy-RT*) pada bahagian dinding dada meningkatkan penyakit jantung iskemia, kecederaan valvular dan perikardium, dan kardiomiopati^{11,50,52,53}. Dalam kajian Kanser Alam Sekitar Wanita dan Epidemiologi Radiasi ((*In the Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology-WE CARE*) terhadap wanita muda (< umur 55 tahun) dengan kanser payudara, RT sebelah kiri dikaitkan dengan peningkatan ketara 2.5 kali ganda dalam peristiwa CVD berbanding dengan RT sebelah kanan⁵⁴. Dalam kajian lain, kegagalan jantung dan fibrilasi atrium / flutter adalah perkara biasa dalam tempoh satu dekad selepas penyinaran⁵⁵.

Dalam kajian 5 tahun dari UK yang membandingkan kadar kejadian CV selepas memulakan terapi endokrin (perencat aromatase (*aromatase inhibitors*-AIs) berbanding tamoxifen), kadar infarksi miokardium atau strok adalah sama antara rawatan, sedangkan kadar kegagalan jantung meningkat dengan ketara sebanyak 86% dan kematian CV sebanyak 50% dengan AIs vs tamoxifen⁵². Dalam analisis berasingan, peristiwa trombotik menguasai risiko CV dengan terapi modulator reseptor estrogen terpilih sedangkan, dengan AIs, sindrom metabolik, hipertensi, dan dislipidemia berleluasa, dan kadar kejadian CV meningkat⁵⁶.

Ringkasnya, bagi wanita yang menjalani rawatan untuk kanser payudara, saringan dan pengenalpastian faktor risiko CVD dan promosi tingkah laku gaya hidup sihat menjadi keutamaan. Bagi wanita yang mempunyai sejarah kanser payudara yang dirawat, langkah-langkah ini perlu diteruskan. Rujukan untuk penilaian jantung mungkin sesuai untuk pemantauan fungsi jantung bergantung kepada rawatan tertentu, perkembangan gejala, dan pembentangan klinikal, ukuran yang disahkan oleh Suruhanjaya Lancet (*Lancet Commission*)^{3,50,53}.

Menopaus

Berbanding dengan tahap pencapaian reproduktif yang diperincikan di atas yang dialami oleh sesetengah orang, menopaus adalah peristiwa universal untuk orang yang kompeten secara reproduktif yang dilahirkan dengan ovari yang telah berfungsi dalam jangka masa panjang. Peralihan menopaus boleh dianggap sebagai portal kepada separuh kedua kehidupan, dan oleh itu, memberi peluang untuk menilai semula gaya hidup, mengenali kebimbangan kesihatan yang berterusan dan berpotensi, dan menggalakkan pendekatan proaktif untuk kesejahteraan masa depan, terutamanya kesejahteraan kardiovaskular⁵⁷. Kerumitan perubahan kardiometabolik semasa peralihan menopaus baru-baru ini telah ditangani^{13,16,58}. Empat aspek utama yang berpotensi untuk mempengaruhi risiko CVD termasuk perubahan kesihatan kardiometabolik, gejala menopaus, jangka hayat reproduktif, dan terapi hormon menopaus.

Perubahan kesihatan kardiometabolik

Peningkatan kelaziman sindrom metabolik berlaku semasa peralihan menopaus, disertai dengan peningkatan aterosklerosis subklinikal^{16,58}. Secara klinikal, pertambahan berat badan (disebabkan penuaan) dan pengagihan semula lemak sebagai obesiti abdomen (akibat menopaus) berlaku manakala tisu adipose visceral juga meningkat⁵⁸. Peningkatan rintangan insulin, kemerosotan profil lipid (peningkatan lipoprotein ketumpatan rendah dan trigliserida), dan perubahan dalam

komposisi otot rangka dan metabolisme juga boleh menyumbang kepada profil kardiometabolik buruk yang berkaitan dengan peralihan menopause^{16,58}.

Simptom vasomotor

Antara pelbagai gejala peralihan menopause, risiko kardiovaskular dikaitkan dengan gejala vasomotor (*vasomotor symptoms-VMS*), gangguan tidur, dan kemurungan. Bukti longitudinal prospektif dari Kajian Wanita Di Seluruh Negara (the Study of Women Across the Nation -SWAN) pertama kali mendedahkan corak VMS yang berbeza-beza di fasa peralihan menopause⁵⁹. Permulaan awal VMS, sama ada berterusan atau menurun selepas menopause, dikaitkan dengan peningkatan ketebalan karotid intima-medial⁵⁹. Perkaitan risiko CVD yang tidak menguntungkan dengan VMS permulaan awal pada wanita pramenopausal telah disokong⁶⁰. Wanita dengan VMS telah terbukti mempunyai fungsi endothelial yang lebih buruk, peningkatan kalsifikasi aortik, peningkatan kalsifikasi arteri koronari (*coronary artery calcification-CAC*), IMT karotid yang lebih tinggi dan plak karotid, pengurangan akut kawalan vagal jantung, lebih lazim dengan berat badan berlebihan atau obesiti, dan VMS permulaan awal (berumur 40-53)⁶¹. Hubungan antara risiko VMS dan CVD telah dilaporkan di pelbagai kohort termasuk SWAN, WISE, Healthy Woman Study, MsHeart⁶¹, dan International Collaboration for a Life Course Approach to Women's Reproductive Health and Chronic Disease Events Consortium⁶². VMS yang berlaku awal adalah antara peramal terkuat CVD subklinikal banyak covariates yang dinilai - lebih kuat daripada faktor risiko CVD dan tahap hormon seks steroid⁶¹. Penyiasat SWAN juga telah mengenal pasti risiko hampir 2 kali ganda lebih besar daripada kejadian CVD klinikal pada wanita yang melaporkan VMS yang kerap dalam tempoh dua dekad⁶³. VMS mungkin muncul sebagai penemuan baru (novel) faktor risiko CVD spesifik untuk wanita⁶³. Hubungan kait dengan VMS termasuk sejarah gangguan hipertensi kehamilan dan diabetes gestasi mellitus^{64,65}. Tidak diketahui sama ada rawatan VMS akan mengurangkan risiko CVD.

Jangka hayat reproduktif

Jangka hayat reproduktif meluas dari menarki sehingga menopause dengan tempoh anggaran 40 tahun. Bagi wanita yang mengalami menopause < umur 40 tahun, dengan jangka hayat reproduktif < tempoh 30 tahun, risiko CVD meningkat¹¹. Analisis data terkumpul daripada 15 kajian pemerhatian di lima negara termasuk 301,438 wanita mengenal pasti peningkatan risiko CVD dalam kalangan wanita dengan menopause < umur 40 tahun⁶⁶. Kadar peristiwa ialah 4.1/1000

orang-tahun; HR 1.55 (95% CI 1.38-1.73), selaras dengan anggaran dari kajian lain-lain^{22,67,68}. Jangka hayat reproduktif yang dipendekkan telah dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit jantung iskemia²¹, kegagalan jantung kongestif⁶⁹, dan diabetes⁷⁰. Sama ada hubung kait ini mencerminkan asal-usul yang dikongsi (genetik, gaya hidup, risiko alam sekitar) yang membawa kepada penuaan pramatang atau hanya disebabkan oleh kekurangan estrogen pramatang adalah subjek penyiasatan dan perdebatan aktif⁷¹⁻⁷³.

Terapi hormon menopause

Semasa tahun 1980-an, skor kajian pemerhatian melaporkan manfaat terapi estrogen terhadap faktor risiko kardiovaskular, penanda pengganti risiko CV, dan hasil CVD klinikal⁷⁴. Kajian Postmenopausal Estrogen and Progestin Intervention (PEPI) melaporkan bahawa kesan estrogen kuda konjugat (*conjugated equine estrogen-CEE*) dan asetat medroxyprogesterone (*medroxyprogesterone acetate-MPA*) atau progesteron mikronized (*micronized progesterone-MP*) terhadap faktor risiko CVD adalah dari neutral hingga bermanfaat⁷⁵. Setreusnya, kajian rawak terkawal terapi hormon mendaftarkan wanita berumur 50-79 tahun untuk menilai sekunder (contohnya Heart and Estrogen Progestin Replacement Study, HERS)⁷⁶ dan primer (contohnya Women's Health Initiative, WHI)^{77,78} pencegahan CVD dengan keputusan yang mengecewakan. Dalam WHI, risiko (serangan jantung, strok, trombosis vena dan kanser payudara) melebihi faedah pencegahan (patah tulang dan pengurangan kanser kolon)⁷⁸. Apabila keputusan kajian CEE sahaja dibandingkan dengan kajian terapi gabungan (CEE ditambah MPA), hasil yang berbeza untuk kejadian kardiovaskular dan kanser payudara telah didedahkan (lebih banyak peristiwa dengan terapi gabungan; kurang dengan CEE sahaja)⁷⁸. Analisis lanjut mendedahkan manfaat kematian bagi wanita muda yang mengambil CEE sahaja^{79,80}. Penelitian payung baru-baru ini yang menilai 60 ulasan sistematik, 102 meta-analisis kajian rawak terkawal dan 38 meta-analisis kajian pemerhatian, melaporkan manfaat untuk kematian CVD dengan terapi estrogen sahaja, tetapi kesan buruk MHT terhadap strok dan insiden CVD⁸¹.

Analisis berstrata hasil WHI mengikut dekad umur dan tahun sejak menopause memberikan penilaian risiko dan faedah yang lebih relevan secara klinikal^{77,78}. Memandangkan wanita yang lebih muda (umur 50-59) lebih cenderung untuk hadir dengan VMS yang menyusahkan, ia meyakinkan bahawa risiko adalah lebih rendah daripada wanita \geq umur 60 tahun⁷⁸. Kebanyakan kumpulan pakar mengesyorkan penilaian langkah untuk menilai kesesuaian dan keselamatan

wanita yang sedang mempertimbangkan terapi hormon untuk melegakan simptom^{57,82-85}. Ini termasuk kajian semula kontraindikasi, penilaian risiko standard CVD dan kanser payudara, dan pengesahan status rahim. Bagi wanita yang bersedia mempertimbangkan terapi hormon, ketiadaan kontraindikasi dan risiko asas CVD dan kanser payudara yang rendah membolehkan spektrum penuh pilihan terapi hormon. Bagi mereka yang mempunyai risiko CVD pertengahan, terapi estradiol transdermal dan progesteron mikronized, jika diperlukan untuk perlindungan rahim, lebih digemari.

Persediaan estradiol transdermal mempunyai kesan yang kurang terhadap faktor pembekuan, tekanan darah, trigliserida, protein C-reaktif, dan hormon seks mengikat globulin, dan, pada dos yang lebih rendah, adalah lebih baik untuk wanita yang mempunyai risiko VTE, hipertensi, hipertrigliserida, obesiti, sindrom metabolik, diabetes, dan sejarah penyakit pundi hempedu⁵⁷. Manakala, bagi mereka yang berisiko tinggi CVD, pilihan bukan hormon untuk melegakan gejala VMS perlu dipertimbangkan. Progesteron micronized oral nampaknya mempunyai sedikit atau tiada kesan buruk pada lipid⁷⁵. Beberapa kajian pemerhatian (ESTHER, E3N, Million Women Study) telah menilai risiko trombotik dan mendapati bahawa risiko lebih tinggi dengan MPA berbanding progestin lain⁸⁶⁻⁸⁸. Progesteron mikronized dan derivatif pregnane dianggap neutral mengenai trombotik⁸⁶.

Risiko penyakit kardiovaskular dan faedah terapi hormon menopause

Apakah pemikiran semasa mengenai risiko CVD apabila memulakan terapi hormon? Jika < umur 60 atau dalam tempoh 10 tahun bermulanya menopause, nisbah manfaat-risiko adalah baik untuk rawatan simptom dan pengurangan kehilangan tulang dan patah tulang. Jika umur > 60 tahun atau lebih daripada 10 tahun sejak permulaan menopause, risiko mutlak serangan jantung, strok, trombotik, dan demensia telah dilaporkan⁸⁵. Apakah pemikiran semasa tentang manfaat CVD dengan terapi hormon? Soalan ini terus menimbulkan kontroversi.

Hipotesis masa dikaji semula

Sebagai tindak balas kepada hasil negatif kedua-dua ujian pencegahan CHD primer dan sekunder yang mendaftarkan subjek secara purata sekurang-kurangnya satu dekad lebih tua daripada usia menopause biasa, hipotesis masa, yang pada mulanya dicadangkan oleh Thomas Clarkson sebagai tindak balas kepada penemuan dalam kajian primatnya, telah dikaji semula⁸⁹. Datanya pada asalnya mencadangkan bahawa terapi estrogen boleh mencegah CHD jika dimulakan dengan masa

yang singkat untuk menopause pada wanita muda dengan pada garis dasarnya mempunyai vascular yang sihat. Dalam WHI, beberapa penemuan adalah konsisten dengan hipotesis masa. Wanita berumur 50-59 tahun yang menerima estrogen sahaja selama 7.2 tahun menunjukkan pengurangan ketara dalam MI, CAC pada akhir kajian, dan mengurangkan kadar revaskularisasi⁷⁸. Kajian Pencegahan Osteoporosis Denmark (Danish Osteoporosis Prevention Study-DOPS) direka untuk menilai kesan terapi hormon terhadap kesihatan tulang dalam kalangan wanita perimenopausal dan baru-baru ini selepas menopause. Percubaan label terbuka dengan beberapa kritikan metodologi, DOPS melaporkan bahawa hasil keselamatan CV yang telah ditentukan - komposit kematian atau kemasukan ke hospital untuk MI atau kegagalan jantung - dikurangkan pada akhir 10 tahun terapi pada wanita yang diberikan terapi hormon⁹⁰. Dalam usaha selanjutnya untuk mengesahkan hipotesis masa, dua kajian rawak terkawal plasebo telah dimulakan menggunakan titik akhir CVD pengganti CAC dan ketebalan karotid intima. Kajian Pencegahan Estrogen Awal Kronos (The Kronos Early Estrogen Prevention Study-KEEPS) menilai dua persediaan estrogen, dos estrogen kuda konjugat yang lebih rendah daripada yang digunakan dalam WHI dan estradiol transdermal pada dos yang serupa dengan CEE 0.625 mg, kedua-duanya berbasikal dengan progesteron mikronized oral. Pada akhir kajian, perkembangan aterosklerosis tidak berbeza dalam kumpulan terapi hormon berbanding plasebo⁹¹. Kajian Awal berbanding Rawatan Postmenopausal Lewat dengan Estradiol (Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol-ELITE) menilai estradiol oral dengan progesteron vagina dalam kalangan wanita < 6 tahun dan > 10 tahun sejak menopause. Selepas 5 tahun susulan, ketebalan karotid intima-media tidak berkembang ke tahap yang sama pada wanita yang memulakan estrogen < 6 tahun sejak menopause; CAC serupa antara kumpulan rawatan⁹².

Ketidakkonsistenan dalam hasil kajian dapat mencerminkan perbezaan umur subjek, kesihatan asas, dos estrogen, penyediaan, cara pentadbiran atau pendedahan progestogen serentak, dan telah menghalang sesetengah orang daripada mengesyorkan estrogen untuk pencegahan CHD^{3,57,85} manakala yang lain^{13,82} membenarkan penggunaan awal terapi estrogen dapat memberikan manfaat vaskular. Persamaan dalam kajian-kajian yang memberikan bukti untuk menyokong hipotesis masa termasuk pembekalan persediaan estrogen oral dalam dos yang bersamaan dengan atau lebih besar daripada CEE 0.625 mg dengan sedikit atau tiada pendedahan progestogen, untuk tempoh ≥ 5 tahun, kepada wanita yang lebih muda (umur < 60), hampir pada masa menopause (≤ 6

tahun)⁷⁴. Berdasarkan penemuan ini, beberapa kumpulan - termasuk IMS - merujuk kepada kemungkinan pencegahan primer walaupun HT tidak diluluskan untuk petunjuk ini⁸².

Tempoh terapi

Persoalan timbul mengenai terapi hormon berterusan seperti usia wanita atau memulakan semula terapi hormon jika VMS berulang selepas dihentikan⁹³. Malangnya, kekurangan panduan berasaskan bukti mengenai keselamatan berhenti dan memulakan semula, atau terapi berterusan untuk tempoh yang berpanjangan bagi wanita yang memulakan terapi hormon pada masa menopause untuk melegakan simptom VMS mencabar keupayaan untuk membuat cadangan yang tegas. Kenyataan konsensus klinikal membolehkan MHT berterusan pada wanita sihat \geq umur 65 tahun tanpa kontraindikasi berikutan perbincangan tahunan mengenai risiko dan faedah yang dijangkakan dan penilaian semula status kesihatan individu^{57,82-85}. Langkah-langkah biasa termasuk mengurangkan dos dan mempertimbangkan persediaan transdermal berbanding estrogen oral⁹³. Jika pertimbangan kesihatan baru mengubah profil keselamatan, perubahan kepada terapi bukan hormon untuk melegakan simptom mungkin merupakan pendekatan yang paling berhemah⁹³.

Pertimbangan untuk menopause awal atau kekurangan ovari pramatang

Walaupun 18 tahun susulan WHI mendedahkan tiada peningkatan kematian bagi mana-mana kumpulan umur⁷⁵, manfaat kematian dicadangkan untuk wanita yang menopause awal akibat salpingo-oophorektomi pada kedua belah ovari (BSO). Dengan CEE sahaja (selepas histerektomi) dan BSO pada usia 50-59 tahun, kematian dikurangkan sebanyak 32%; dan bagi mereka yang mempunyai BSO < umur 45 tahun, kematian dikurangkan sebanyak 40%⁸⁰. Bagi wanita yang mengalami kekurangan ovari pramatang (POI) atau menopause awal, cadangan sejagat termasuk - jika tiada kontraindikasi atau risiko CVD atau kanser payudara yang tinggi - memulakan terapi hormon dengan segera selepas diagnosis dan berterusan sehingga usia menopause semulajadi yang dijangkakan apabila nasihat berterusan dapat dinilai semula^{57,83,85,94-99}.

Kebanyakan kajian telah mengesan perkaitan POI dengan risiko penyakit kardiovaskular pada pertengahan hayat^{22,68,100,101}. Dalam Kajian Longitudinal Kanada mengenai Penuaan (Canadian Longitudinal Study on Aging), wanita dengan POI mempunyai Skor Risiko Framingham (Framingham Risk Score) 10 tahun yang lebih tinggi daripada mereka yang menopause semula jadi pada usia yang dijangkakan, setanding dengan mereka yang mengalami menopause disebabkan

pembedahan¹⁰². Kebanyakan, tetapi tidak semua, menyokong penemuan risiko CVD yang tinggi pada wanita dengan POI¹⁰³. Kajian rawak Mendelian yang mendapati peningkatan risiko CVD (fibrilasi atrium, penyakit arteri koronari, kegagalan jantung, dan strok) dengan usia yang lebih awal pada kelahiran pertama, bilangan kelahiran hidup, dan usia awal pada menarki, mendapati tiada kaitan dengan usia menopaus¹⁰⁴. Laporan-laporan ini adalah provokatif dan menekankan keperluan menjalankan lebih banyak penyelidikan untuk mewujudkan risiko CVD dan mengesahkan cadangan amalan.

Pencegahan utama penyakit kardiovaskular

Dalam tempoh 5 tahun yang lalu, cadangan yang dikemas kini untuk pencegahan utama CVD pada wanita menyerlahkan saringan untuk faktor risiko spesifik seks (jantina)^{11,105,106}. Mengamalkan perspektif kursus kehidupan, dengan perhatian kepada pencapaian reproduktif wanita seperti yang digariskan dalam Kertas Putih IMS ini, akan memberi manfaat kepada doktor sekarang. Pada masa akan datang, risiko spesifik seks diharapkan akan dimasukkan ke dalam kalkulator risiko CVD standard. Pemantauan rapat dan pengubahsuaian awal faktor kardiometabolik yang diiktiraf adalah strategi utama yang sekurang-kurangnya sebahagiannya akan mengurangkan peningkatan risiko kardiovaskular yang diberikan oleh faktor reproduktif ini.

Dari sudut gaya hidup (senaman, diet, kawalan berat badan, dan berhenti merokok), cadangan pencegahan adalah universal. Sebagai tambahan kepada langkah-langkah ini, WHF, yang mempunyai misi untuk menangani semua negara / etnik, juga mengesyorkan mengelakkan alkohol dan stress. Dari sudut penilaian dan pengurusan tekanan darah, glukosa darah, dan kolesterol darah, cadangan WHF adalah sama seperti di AS dan negara maju lain.

Satu strategi yang diterima terdiri daripada menggalakkan lima tingkah laku kesihatan (makan lebih baik, menjadi lebih aktif secara fizikal, berhenti tembakau, mendapatkan tidur yang sihat, dan menguruskan berat badan) bersama-sama dengan cadangan untuk mengawal tiga faktor risiko: lipid darah, glukosa darah, dan tekanan darah)¹⁰⁷. Konsep 'Kesihatan Kardiovaskular Ideal' termasuk mencapai semua sasaran ini¹⁰⁷. Walau bagaimanapun, di AS, kelaziman kesihatan CV yang ideal adalah <1%. Bilangan orang dengan ≥ 5 metrik pada tahap ideal menurun dengan usia: untuk remaja, pada akil baligh, 45%; pada 20-39 tahun, tahun melahirkan anak puncak, hanya 32%, pada 40-59 tahun, peralihan menopaus, hanya 11%, dan oleh ≥ 60 tahun, apabila manifestasi CVD hadir, hanya 4% mencapai sasaran ini¹⁰⁷. Manfaat berusaha untuk kesihatan CV yang ideal

adalah mantap. Di samping mengurangkan risiko kejadian CVD dan kematian dengan ketara, bukti menyokong pengurangan risiko kanser, demensia, penyakit buah pinggang peringkat akhir, dan penyakit paru-paru obstruktif kronik. Seseorang dapat menjangkakan fungsi kognitif dan kualiti hidup yang lebih baik, jangka kesihatan yang lebih lama, dan kos penjagaan kesihatan yang lebih rendah¹⁰⁷.

Dari perspektif global, cabaran yang menarik kekal untuk mencapai pencegahan CVD untuk semua. Keadaan psikologi, kaum, etnik, sosioekonomi, geografi, dan persekitaran yang membawa kepada perbezaan dalam akses kepada rawatan perubatan, sumber yang mempromosikan kesihatan, dan kesejahteraan kardiovaskular mesti ditangani³. Suruhanjaya Lancet (Lancet Commission) telah memberikan gambaran keseluruhan syarat-syarat tertentu yang akan dipertimbangkan di kawasan geografi global terpilih apabila mengenal pasti dan melaksanakan strategi pencegahan³. Kesedaran doktor tentang perbezaan kaum dan etnik dalam faktor risiko kardiovaskular dan terapi pencegahan di negara asal mereka adalah langkah penting untuk penjagaan yang berkesan¹⁰⁸.

Cadangan akhir dari Suruhanjaya Lancet termasuk:

- (1) Tutup jurang pengetahuan dengan ujian klinikal dan sistem pengawasan kesihatan yang berkuasa;
- (2) Meningkatkan kesedaran mengenai penyakit kardiovaskular di kalangan wanita melalui pendidikan;
- (3) Sasarkan faktor risiko yang mantap, khusus seks, dan kurang diiktiraf melalui saringan, pengesanan, dan intervensi awal; dan
- (4) Memperkukuhkan sistem penjagaan kesihatan dan melibatkan profesional penjagaan kesihatan (Strengthen health-care systems and engage health-care professionals).

PERKARA UTAMA

- Semakin banyak pencapaian pembiakan dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular pada wanita.
- Pembangunan senarai semak pencapaian pembiakan yang dikaitkan dengan peningkatan risiko CVD akan membantu pengamal untuk mendapatkan sejarah yang relevan daripada pesakit

mereka, meningkatkan pengawasan untuk risiko CVD tradisional, dan mengesyorkan langkah pencegahan yang sesuai.

- Menerima pakai tonggak khusus seks kerana risiko CVD yang termasuk dalam kalkulator risiko formal akan meningkatkan kesedaran umum dan mengesahkan kepentingannya.
- Memulakan langkah-langkah pencegahan lebih awal apabila pencapaian pembiakan pada mulanya dikenal pasti akan dijangka dapat meningkatkan hasil CVD.
- Memperkukuhkan langkah-langkah pencegahan di setiap lawatan klinikal akan meningkatkan kesedaran CVD dalam kalangan wanita dan menggalakkan usaha pencegahan.

Potensi konflik kepentingan

Penulis melaporkan berkhidmat di Lembaga Pemantauan Data dan Keselamatan untuk Penyelidikan Klinikal ICON bagi pihak Mithra Pharmaceuticals

Penulis sahaja bertanggungjawab terhadap kandungan dan penulisan kertas

Sumber pembiayaan Tiada.

Rujukan

1. World Heart Federation. What is cardiovascular disease? Available at <https://world-heart-federation.org/what-is-cvd/>; accessed 6/24/23.
2. World Heart Federation. Women & CVD. Available at <https://world-heart-federation.org/what-we-do/women-cvd/>; accessed 6/24/23.
3. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2385-2438. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X.
4. Wenger NK, Lloyd-Jones DM, Elkind MSV, et al. American Heart Association. Call to Action for Cardiovascular Disease in Women: Epidemiology, Awareness, Access, and Delivery of Equitable Health Care: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Jun 7;145(23): e1059-e1071. doi: 10.1161/CIR.0000000000001071.
5. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation*. 2005 Feb 1;111(4):499-510. doi: 10.1161/01.CIR.0000154568.43333.82.
6. Leifheit-Limson EC, D'Onofrio G, Daneshvar M, et al. Sex Differences in Cardiac Risk Factors, Perceived Risk, and Health Care Provider Discussion of Risk and Risk Modification Among Young Patients with Acute Myocardial Infarction: The VIRGO Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Nov 3;66(18):1949-1957. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.859.
7. Cushman M, Shay CM, Howard VJ, et al. American Heart Association. Ten-Year Differences in Women's Awareness Related to Coronary Heart Disease: Results of the 2019 American Heart Association National Survey: A Special Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Feb 16;143(7): e239-e248. doi: 10.1161/CIR.0000000000000907.
8. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute myocardial infarction in women. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133:916–947.
9. Stuenkel CA. Do we have new preventive strategies for optimizing cardiovascular health in women? *Climacteric*. 2019 Apr;22(2):133-139. doi: 10.1080/13697137.2018.1561665.
10. Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, et al. Sex Differences in Ischemic Heart Disease: Advances, Obstacles, and Next Steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018 Feb;11(2): e004437. doi: 10.1161/CIRCOOUTCOMES.117.004437.

11. Agarwala A, Michos ED, Samad Z, et al. The Use of Sex-Specific Factors in the Assessment of Women's Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2020 Feb 18;141(7):592-599. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043429.
12. Elder P, Sharma G, Gulati M, Michos ED. Identification of female-specific risk enhancers throughout the lifespan of women to improve cardiovascular disease prevention. *Am J Prev Cardiol*. 2020 Jun 6; 2:100028. doi: 10.1016/j.ajpc.2020.100028.
13. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021 Mar 7;42(10):967-984. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1044. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Jul 1;43(25):2372.
14. O'Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, et al. Pregnancy and Reproductive Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *Circ Res*. 2022 Feb 18;130(4):652-672. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319895.
15. Kim C, Catov J, Schreiner PJ, et al. Women's Reproductive Milestones and Cardiovascular Disease Risk: A Review of Reports and Opportunities from the CARDIA Study. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e028132. doi: 10.1161/JAHA.122.028132.
16. Nappi RE, Chedraui P, Lambrinoudaki I, Simoncini T. Menopause 1. Menopause: a cardiometabolic transition. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10:442-456.
17. Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu LS, Badimon L, et al. Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: a call to action from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2023 Aug 23: ehad472. doi: 10.1093/eurheartj/ehad472.
18. Xiao B, Velez Edwards DR, Lucas A, et al. Regeneron Genetics Center. Inference of Causal Relationships Between Genetic Risk Factors for Cardiometabolic Phenotypes and Female-Specific Health Conditions. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e026561. doi: 10.1161/JAHA.121.026561.
19. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.

- Circulation. 2019 Jun 18;139(25): e1082-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.
Erratum in: Circulation. 2019 Jun 18;139(25): e1182-e1186.
20. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Obstet Gynecol.* 2015 Dec;126(6): e143-e146. doi: 10.1097/AOG.0000000000001215.
 21. Ley SH, Li Y, Tobias DK, et al. Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated with Risk of Cardiovascular Disease in Women. *J Am Heart Assoc.* 2017 Nov 2;6(11): e006713. doi: 10.1161/JAHA.117.006713.
 22. Okoth K, Chandan JS, Marshall T, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *BMJ.* 2020 Oct 7;371:m3502. doi: 10.1136/bmj.m3502. Erratum in: *BMJ.* 2020 Oct 14;371:m3963.
 23. Wang YX, Arvizu M, Rich-Edwards JW, et al. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. *BMJ.* 2020 Sep 30;371:m3464. doi: 10.1136/bmj.m3464.
 24. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med.* 2020 Oct;30(7):399-404. doi: 10.1016/j.tcm.2019.08.010.
 25. Zhang J, Xu JH, Qu QQ, Zhong GQ. Risk of Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Polycystic Ovarian Syndrome Women: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front Cardiovasc Med.* 2020 Nov 12; 7:552421. doi: 10.3389/fcvm.2020.552421.
 26. Cardiovascular Risk Across the Lifespan for Polycystic Ovary Syndrome Workshop, October 22, 2021 <https://www.nhlbi.nih.gov/events/2021/cardiovascular-risk-across-lifespan-polycystic-ovary-syndrome-workshop>. Accessed 26 Jun 2023.
 27. Teede HJ, Thien Tay C, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2023 Aug 15: dgad463. doi: 10.1210/clinem/dgad463
 28. Shufelt CL, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med.* 2017 May;35(3):256-262. doi: 10.1055/s-0037-1603581.
 29. Kuehn BM. Rising Heart Risks for Young Women Linked to Low Estrogen. *Circulation.* 2019 Jan 22;139(4):549-550. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038754.

30. Kaplan JR, Manuck SB, Anthony MS, Clarkson TB. Premenopausal social status and hormone exposure predict postmenopausal atherosclerosis in female monkeys. *Obstet Gynecol.* 2002; 99:381–8.
31. Bairey Merz CN, Berga S, Cook-Weins G, et al. OR19-6 Functional Hypothalamic Amenorrhea and Preclinical Cardiovascular Disease. *J Endocr Soc.* 2022 Nov 1;6(Suppl 1): A249. doi: 10.1210/jendso/bvac150.512.
32. Johansson T, Fowler P, Ek WE, et al. Oral Contraceptives, Hormone Replacement Therapy, and Stroke Risk. *Stroke.* 2022 Oct;53(10):3107-3115. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.038659.
33. US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016 (US MEC). Source: [Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.](#) Last Reviewed: March 27, 2023. https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mec/appendixD.html#mec_personal. Accessed 6 Sept 2023.
34. Fabunmi OA, Dlodla PV, Nkambule BB. Investigating cardiovascular risk in premenopausal women on oral contraceptives: Systematic review with meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Apr 25; 10:1127104. doi: 10.3389/fcvm.2023.1127104.
35. UpToDate. Combined estrogen-progestin contraception: Side effects and health concerns. Last updated 27 Mar 2023. https://www.uptodate.com/contents/combined-estrogen-progestin-contraception-side-effects-and-health-concerns/print?search=risks%20and%20benefit%20of%20progestogens%20in%20oral%20contraceptives&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Accessed 6 Sep 2023.
36. Barsky L, Shufelt C, Lauzon M, et al. Prior Oral Contraceptive Use and Longer-Term Mortality Outcomes in Women with Suspected Ischemic Heart Disease. *J Womens Health (Larchmt).* 2021 Mar;30(3):377-384. doi: 10.1089/jwh.2020.8743.
37. Farland LV, Wang YX, Gaskins AJ, et al. Infertility and Risk of Cardiovascular Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 7;12(5): e027755. doi: 10.1161/JAHA.122.027755.

38. Lau ES, Wang D, Roberts M, et al. Infertility and Risk of Heart Failure in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Apr 26;79(16):1594-1603. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.020.
39. Zahid S, Hashem A, Minhas AS, et al. Cardiovascular Complications During Delivery Admissions Associated with Assisted Reproductive Technology (from a National Inpatient Sample Analysis 2008 to 2019). *Am J Cardiol*. 2023 Jan 1; 186:126-134. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.08.037.
40. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, et al. American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Promoting Risk Identification and Reduction of Cardiovascular Disease in Women Through Collaboration with Obstetricians and Gynecologists: A Presidential Advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation*. 2018 Jun 12;137(24):e843-e852. doi: 10.1161/CIR.0000000000000582.
41. Hauspurg A, Ying W, Hubel CA, et al. Adverse pregnancy outcomes and future maternal cardiovascular disease. *Clin Cardiol*. 2018 Feb;41(2):239-246. doi: 10.1002/clc.22887.
42. Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, et al. Cardiovascular Risk Factors Mediate the Long-Term Maternal Risk Associated with Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 17;79(19):1901-1913. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.335.
43. Rayes B, Ardissino M, Slob EAW, et al. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy with Future Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open*. 2023 Feb 1;6(2): e230034. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0034.
44. Khan SS, Brewer LC, Canobbio MM, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Optimizing Prepregnancy Cardiovascular Health to Improve Outcomes in Pregnant and Postpartum Individuals and Offspring: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Feb 14;147(7): e76-e91. doi: 10.1161/CIR.0000000000001124.
45. Yang L, Huang C, Zhao M, et al. Maternal hypertensive disorders during pregnancy and the risk of offspring diabetes mellitus in childhood, adolescence, and early adulthood: a

- nationwide population-based cohort study. *BMC Med.* 2023 Feb 16;21(1):59. doi: 10.1186/s12916-023-02762-5.
46. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Cardiovascular Considerations in Caring for Pregnant Patients: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020 Jun 9;141(23): e884-e903. doi: 10.1161/CIR.0000000000000772. Erratum in: *Circulation.* 2020 Jun 9;141(23): e904. Erratum in: *Circulation.* 2021 Mar 23;143(12): e792-e793.
 47. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Stroke Council. Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021 May 4;143(18): e902-e916. doi: 10.1161/CIR.0000000000000961.
 48. Jowell AR, Sarma AA, Gulati M, et al. Interventions to Mitigate Risk of Cardiovascular Disease After Adverse Pregnancy Outcomes: A Review. *JAMA Cardiol.* 2022 Mar 1;7(3):346-355. doi: 10.1001/jamacardio.2021.4391. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2023 Jun 14.
 49. Graves CR, Woldemichael RM, Davis SF. Cardio-Obstetrics: Moving Beyond Programming to Action. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 7;12(5): e028141. doi: 10.1161/JAHA.122.028141.
 50. Mehta LS, Watson KE, Barac A, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018 Feb 20;137(8): e30-e66. doi: 10.1161/CIR.0000000000000556. Erratum in: *Circulation.* 2019 Aug 27;140(9): e543.

51. KC M, Fan J, Hyslop T, et al. Relative Burden of Cancer and Noncancer Mortality Among Long-Term Survivors of Breast, Prostate, and Colorectal Cancer in the US. *JAMA Netw Open*. 2023 Jul 3;6(7): e2323115. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.23115.
52. Khosrow-Khavar F, Filion KB, Bouganim N, et al. Aromatase Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Outcomes in Women with Breast Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2020 Feb 18;141(7):549-559. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044750.
53. Barish R, Lynce F, Unger K, Barac A. Management of Cardiovascular Disease in Women with Breast Cancer. *Circulation*. 2019 Feb 19;139(8):1110-1120. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039371.
54. Carlson LE, Watt GP, Tonorezos ES, et al. WECARE Study Collaborative Group. Coronary Artery Disease in Young Women After Radiation Therapy for Breast Cancer: The WECARE Study. *JACC CardioOncol*. 2021 Sep 21;3(3):381-392. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.008.
55. Jacobs JEJ, L'Hoyes W, Lauwens L, et al. Mortality and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Breast Cancer Receiving Radiotherapy: The First Decade. *J Am Heart Assoc*. 2023 Apr 18;12(8): e027855. doi: 10.1161/JAHA.122.027855.
56. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, et al. American Heart Association Cardio-Oncology Subcommittee of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Impact of Hormonal Therapies for Treatment of Hormone-Dependent Cancers (Breast and Prostate) on the Cardiovascular System: Effects and Modifications: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Jun;14(3): e000082. doi: 10.1161/HCG.0000000000000082.
57. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):3975-4011. doi: 10.1210/jc.2015-2236.
58. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement from the American

- Heart Association. *Circulation*. 2020 Dec 22;142(25): e506-e532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912.
59. Tepper PG, Brooks MM, Randolph JF Jr, et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause*. 2016 Oct;23(10):1067-74. doi: 10.1097/GME.0000000000000676.
60. Choi HR, Chang Y, Kim Y, et al. Ideal Cardiovascular Health Metrics and Risk of Incident Early-Onset Vasomotor Symptoms Among Premenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Aug 18;107(9):2666-2673. doi: 10.1210/clinem/dgac327.
61. Thurston RC. Vasomotor symptoms: natural history, physiology, and links with cardiovascular health. *Climacteric*. 2018 Apr;21(2):96-100. doi: 10.1080/13697137.2018.1430131.
62. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Dec;223(6): 898.e1-898.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2020.06.039.
63. Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal Vasomotor Symptoms and Risk of Incident Cardiovascular Disease Events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021 Feb 2;10(3): e017416. doi: 10.1161/JAHA.120.017416.
64. Cortés YI, Conant R, Catov JM, et al. Impact of nulliparity, hypertensive disorders of pregnancy, and gestational diabetes on vasomotor symptoms in midlife women. *Menopause*. 2020 Dec;27(12):1363-1370. doi: 10.1097/GME.0000000000001628.
65. Faubion SS, King A, Kattah AG, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and menopausal symptoms: a cross-sectional study from the data registry on experiences of aging, menopause, and sexuality. *Menopause*. 2020 Aug 17;28(1):25-31. doi: 10.1097/GME.0000000000001638.
66. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*. 2019 Nov;4(11): e553-e564. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30155-0.
67. Mishra SR, Chung HF, Waller M, Mishra GD. Duration of estrogen exposure during reproductive years, age at menarche and age at menopause, and risk of cardiovascular disease events, all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2021 Apr;128(5):809-821. doi: 10.1111/1471-0528.16524.

68. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of Premature Natural and Surgical Menopause with Incident Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019 Dec 24;322(24):2411-2421. doi: 10.1001/jama.2019.19191.
69. Hall PS, Nah G, Howard BV, et al. Reproductive Factors and Incidence of Heart Failure Hospitalization in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2017 May 23;69(20):2517-2526. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.557.
70. Appiah D, Winters SJ, Hornung CA. Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2014;37(3):725-33. doi: 10.2337/dc13-1986.
71. Manson JE, Woodruff TK. Reproductive Health as a Marker of Subsequent Cardiovascular Disease: The Role of Estrogen. *JAMA Cardiol*. 2016 Oct 1;1(7):776-777. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2662.
72. Laven JSE. Genetics of Menopause and Primary Ovarian Insufficiency: Time for a Paradigm Shift? *Semin Reprod Med*. 2020 Sep;38(4-05):256-262. doi: 10.1055/s-0040-1721796.
73. Zhu D, Chung HF, Pandeya N, et al. Premenopausal cardiovascular disease and age at natural menopause: a pooled analysis of over 170,000 women. *Eur J Epidemiol*. 2019 Mar;34(3):235-246. doi: 10.1007/s10654-019-00490-w.
74. Stuenkel CA. Menopausal Hormone Therapy and the Role of Estrogen. *Clin Obstet Gynecol*. 2021 Dec 1;64(4):757-771. doi: 10.1097/GRF.0000000000000648.
75. 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 Jan 18;273(3):199-208. Erratum in: *JAMA* 1995 Dec 6;274(21):1676.
76. Hulley S, Grady D, Bush T, 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 Aug 19;280(7):605-13. doi: 10.1001/jama.280.7.605.
77. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007 Apr 4;297(13):1465-77. doi: 10.1001/jama.297.13.1465. Erratum in: *JAMA*. 2008 Mar 26;299(12):1426.
78. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post stopping phases of the Women's Health

- Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013 Oct 2;310(13):1353-68. doi: 10.1001/jama.2013.278040.
79. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. WHI Investigators. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):927-938. doi: 10.1001/jama.2017.11217.
 80. Manson JE, Aragaki AK, Bassuk SS, et al. WHI Investigators. Menopausal Estrogen-Alone Therapy and Health Outcomes in Women with and Without Bilateral Oophorectomy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2019 Sep 17;171(6):406-414. doi: 10.7326/M19-0274.
 81. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Medicine*. 2021;18(8): e1003731.
 82. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS (International Menopause Society) recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19:109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
 83. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Guideline on menopause— Diagnosis and management. Published 12 November 2015; updated 5 December 2019). Available at www.nice.org.uk/guidance/ng23.
 84. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014 Jan;123(1):202-216. doi: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2016 Jan;127(1):166. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2018 Mar;131(3):604.
 85. “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022 Jul 1;29(7):767-794. doi: 10.1097/GME.0000000000002028.
 86. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840.
 87. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340.

88. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012;10:2277.
89. Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause* 2013;20:342-353.
90. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
91. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women. *Ann Intern Med* 2014;161:249–260.
92. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. for the ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221–1230.
93. Stuenkel CA. Managing menopausal vasomotor symptoms in older women. *Maturitas*. 2021 Jan; 143:36-40. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.005.
94. Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017 May;129(5): e134-e141. doi: 10.1097/AOG.0000000000002044.
95. Neves-e-Castro M, Birkhauser M, Samsioe G, et al. EMAS position statement: The ten-point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 2015; 81:88-92. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.003.
96. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016 May;31(5):926-937.
97. Panay N, Anderson R, Nappi R, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society white paper. *Climacteric*. 2020;23(5):426-446.
98. Stuenkel CA, Gompel A, Davis SR, et al. Approach to the Patient with New-Onset Secondary Amenorrhea: Is This Primary Ovarian Insufficiency? *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Feb 17;107(3):825-835. doi: 10.1210/clinem/dgab766.
99. Stuenkel CA, Gompel A. Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):154-163. doi: 10.1056/NEJMcp2116488.

100. Liu J, Jin X, Liu W, et al. The risk of long-term cardiometabolic disease in women with premature or early menopause: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Mar 21; 10:1131251. doi: 10.3389/fcvm.2023.1131251.
101. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Type of menopause, age of menopause and variations in the risk of incident cardiovascular disease: pooled analysis of individual data from 10 international studies. *Hum Reprod.* 2020 Aug 1;35(8):1933-1943. doi: 10.1093/humrep/deaa124.
102. Price MA, Alvarado BF, Rosendaal NTA, et al. Early and surgical menopause associated with higher Framingham Risk Scores for cardiovascular disease in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause* 2021 Jan 428(5):484-490.
103. Gunning MN, Meun C, van Rijn BB, et al. CREW consortium. The cardiovascular risk profile of middle age women previously diagnosed with premature ovarian insufficiency: A case-control study. *PLoS One.* 2020; 71 Mar 5;15(3): e0229576. doi: 10.1371/journal.pone.0229576.
104. Ardissino M, Slob EAW, Carter P, et al. Sex-Specific Reproductive Factors Augment Cardiovascular Disease Risk in Women: A Mendelian Randomization Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 7;12(5): e027933. doi: 10.1161/JAHA.122.027933.
105. Cho L, Davis M, Elgendy I, et al. ACC CVD Women's Committee Members. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 May 26;75(20):2602-2618. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.060.
106. Ivey SL, Hanley HR, Taylor C, et al. Right Care Women's Cardiovascular Writing Group. Early identification and treatment of women's cardiovascular risk factors prevents cardiovascular disease, saves lives, and protects future generations: Policy recommendations and take action plan utilizing policy levers. *Clin Cardiol.* 2022 Nov;45(11):1100-1106. doi: 10.1002/clc.23921.
107. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, et al. American Heart Association. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of

Cardiovascular Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Aug 2;146(5): e18-e43. doi: 10.1161/CIR.0000000000001078.

108. Mehta LS, Velarde GP, Lewey J, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease and Stroke in Women and Underrepresented Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Hypertension; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Cardiovascular Disease Risk Factors in Women: The Impact of Race and Ethnicity: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023 May 9;147(19):1471-1487. doi: 10.1161/CIR.0000000000001139.

Jadual 1. Faktor-faktor reproduktif yang menyumbang kepada risiko penyakit kardiovaskular dalam kalangan wanita

Kitaran haid

- Kitaran haid / ketidakteraturan
- Menarki awal
- Sindrom ovari polisistik
- Amenorea hipotalamik berfungsi
- Kontraseptif berasaskan hormon

Infertiliti/ rawatan infertiliti

Hasil kehamilan yang teruk

- Pra-eklampsia
- Hipertensi gestasi
- Diabetes gestasi

Keguguran

- Kelahiran mati
- Abruptio plasenta
- Kelahiran pramatang
- Berat lahir rendah
- Kecil untuk usia kehamilan
- Pariti terakhir (< 1 or ≥ 5)

Kanser payu dara

- Kemoterapi
- Terapi radiasi
- Terapi endokrin

Menopaus

- Sindrom metabolik
 - Simptom vasomotor
 - Jangka hayat reproduktif yang dipendekkan
 - Menopaus awal dan kekurangan ovari pramatang
 - Terapi hormon menopaus
-

Jadual 2. Tahap pencapaian reproduktif dan risiko penyakit kardiovaskular dalam kalanga wanita

Peningkatan risiko	Hasil kardiovaskular komposit	Penyakit jantung iskemik	Strok	Kegagalan jantung
3 kali ganda	–	–	–	Pra-eklampsia berulang
2 kali ganda	Pra-eklampsia, kelahiran mati, kelahiran pramatang	Pra-eklampsia, pra-eklampsia berulang, kelahiran pramatang, diabetes gestasi	COC, pra-eklampsia, pra-eklampsia berulang	
1.5–1.9 kali ganda	Hipertensi gestasi, abruptio plasenta, kekurangan ovari pramatang, diabetes gestasi	COC, menopause awal POI, keguguran berulang	COC, pra-eklampsia berulang, kelahiran pramatang, diabetes gestasi	
< 1.5 kali ganda	Menarki awal, PCOS, menopause awal	Keguguran, PCOS, kelahiran pramatang, simptom menopause	PCOS	
Menurun	Penyusuan yang lebih lama			

COC, kombinasi kontraseptif oral; POI, kekurangan ovari pramatang; PCOS, sindrom ovari polisistik
 Data diambil daripada Okoth K et al, et al. *BMJ* 2020 7Okt, Jadual 1, Penemuan Ringkasan dan teks²²
