Kalp transplantasyonu sonrası kalp atım hızının sağ kalım için bağımsız bir prediktör olarak yararı. Journal of Cardiology 2009;103:1290-1294.

Usefulness of Heart Rate as an Independent Predictor for Survival After Heart Transplantation

Prof. Dr. Sanem Nalbantgil

Kalp transplantasyonu sonrası artmış kalp atım hızının uzun dönemde mortaliteyi arttırıp arttırmadığı belirsizdir. Bu çalışmanın amacı transplant sonrası kalp atım hızının sağ kalımı ön görüp görmediğini ortaya koymaktır. Merkezimizde transplant uygulanan olguların verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak ilk üç ay içinde kalp atım hızı > 90 atım/dakika olan olgular kalp atım hızı < 90 atım/dakika olanlara göre 2.8 kat fazla ölmektedir. İzlem süresinde kalp atım hızında net artış olan olgularda ölüm oranı kalp atım hızında değişiklik olmayan veya net düşüş olanlara göre 4.7 kat fazladır.

Bu çalışmanın amacı kalp transplant olgularında kalp atım hızının sağ kalımı ön görüp görmediğinin tersiyer-bakım akademik bir merkezde değerlendirilmesidir. Bu olgu grubunda artmış kalp hızının artmış ölüm riski ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

METOD:
New Orleans, Louisianada Ochsner Clinic Foundation'da kalp transplantasyonu (KTx) uygulanan olgular retrospektif olarak değerlendirildi. 'Instititional Rewiev Board ' tan çalışma için onay alınmıştır. Kliniğimizde 1986 ile 1987 ve 1996 ile 1997 yılları arasında KTx uygulanan olgular çalışmaya alındı. Bu sağ kalım ile ilişkili olabilecek cerrahi teknik ve değişen medikal tedavilerden oluşabilecek farklılıkları değerlendirme fırsatı vermiştir.
KTx olgularına ait veriler farklı değerlendiriciler tarafından gözden geçirilmiştir. Etnik, cinsiyet, Tx sırasında yaş, Tx sonrası izlem süresi, Tx sonrasındaki ilk üç ay içinde kardiyak ritim, ölüm sırasındaki yaş, Tx için neden, ölüm nedeni, Tx sonrası kullanılan ilaçlar standart veri formuna işlenmiştir. Ölüm nedeni kardiyak, ejeksiyon, infeksiyon, mlignite, ve bilinmeyen olarak 5 grupta değerlendirilmiştir. Kardiyak ölüm olarak ani ölüm ve fatal miyokard infarktüsü kabul edilmiştir. Rejeksiyon 'International Society of Heart Lung Transplantation' tarafınadn önerilen kriterler doğrultusunda sellüler veya humoral olarak değerlendirilmiştir. Kalp atım hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, kardiyak ejeksiyon fraksiyonu, allograft vaskülopati varlığı, serum kreatinin değeri ilk üç aydan önce, altıncı, on ikinci aylarda, ikinci yılda, ve 10 yıla kadar her yıl değişkenler olarak değerlendirilmiştir. Kan basıncı ve kalp atım hızı transplant kliniğinde görevli hemşireler tarafından manuel olarak rutin poliklinik vizitlerinde ölçülmüştür. Kardiyak ritim elektrokardiyogram analizi ile saptanmıştır. Total 78 hasta değerlendirilmiştir.
Sağ kalımı ortaya koymak için Kaplan-Meier product limit metodu kullanılmıştır. Gruplar arasında ortalama sağ kalım süresini değerlendirmek için Long-rank test kullanılmıştır. Weilbull sağkalım regresyon modeli Cox proportional hazard modeli çok değişkenli sağ kalım analizi için kullanılmıştır: Transplant sırasında yaş, etnik, transplantasyon nedeni, cinsiyet, kardiyak ritim, ejeksiyon fraksiyonu, serum kreatinin, allograft vaskülopati, kan basıncı ve bazal antihipertansif ilaçlar gibi değişkenler değerlendirmeğe alınmıştır.
On yıl içinde kalp atım hızındaki değişiklik analiz edilmiştir: İlk olarak lineer regresyon modeli 10 yıllık gözlem süresinde olguların kalp atım hızları için uygulanmıştır. Transplantasyon sonrası ilk üç ay içinde ölen veya üç ay sonrasında kalp atım hızı bilgisi olmayan 20 olgu çalışmanın bu bölümüne lineer regresyon modeli uygulanamayacağı için dahil edilmemiştir. Diğer kalan olgular için çizginin eğimi sıfırdan anlamlı olarak farklı ise kalp atım hızı değişikliği anlamlı olarak kabul edilmiştir. Dolayısıyla kalp atım hızında net artış, net azalma ve değişiklik olmayan olmak üzere 3 grup oluşmuştur.
Tüm analizler SAS, versiyon 9,1 istatistiksel software (SAS Institute, Cary, North Carolina) kullanılarak yapılmıştır. $P < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

SONUÇLAR:
Yetmiş sekiz olgu analize dahil edildi. Çalışma grubunun yaş ortalaması 50 ± 13 idi (Tablo 1). Olguların çoğu erkek olup (%79) en sık Tx endikasyonu iskemik kardiyomiyopati idi. İlginç olarak 78 olgunun yalnız 4 tanesi kalp atım hızını anlamlı olarak etkileyebilecek ilaç (örneğin β bloker, diltiazem veya verapamil) kullanmaktaydı. Otuz iki olgu 1986-1987 yıllarında, 46 olgu 1996-1997 yıllarında nakil olmuşlardır. Her iki gruptaki olgulara biatrial anastamoz tekniği aynı cerrahlar tarafından uygulanmıştır. Bazal karakteristikler veya sağ kalım açısından iki grup arasında dikkat çeken farklılık saptanmamıştır. Dolayısıyla tüm veriler olguları bet bütün olarak yansıtmaktadır.

Baseline Characteristics

Variable	(n = 78)
Age (yrs)	50 ± 13
Men	62 (79%)
Women	16 (21%)
Reason for HT	
Ischemic cardiomyopathy	47 (60%)
Nonischemic cardiomyopathy	26 (33%)
Congenital cardiac anomaly (tetrology of Fallot)	5 (7%)
White	56 (72%)
Black	15 (19%)
Asian	0 (0%)
Hispanic	2 (3%)
Unknown	5 (6%)
Sinus rhythm	67 (85%)
Atrial fibrillation/atrial flutter	5 (6%)
Paced	2 (3%)
Undetermined	2 (3%)
Unknown	2 (3%)
Mean survival time (yrs)	8.5 ± 6.5
Median survival time (yrs)	9.9
Weight (kg)	67.8 ± 16.5
Baseline medications	
Steroids	74 (95%)
Azathioprine	65 (83.3%)
Cyclosporine	64 (82.1%)
Diuretic	39 (50%)
Angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker	18 (23.1%)
Amlodipine	15 (19.2%)
Tacrolimus	5 (6.4%)
Mycophenolate mofetil	5 (6.4%)
Monoclonal/polyclonal antibodies	4 (5.1%)
Statins	2 (2.6%)
Diltiazem	2 (2.6%)
β Blockers	1 (1.3%)
Verapamil	1 (1.3%)
Sirolimus	0 (0%)
Unknown	3 (3.8%)

Tablo 1

Ortalama sağ alım süresi 9.9 yıldır (Figür 1). Ortala sağ kalım 8.5 ± 6.5 yıldır. Yetmiş sekiz olgunun 53'ü ilk on yıl içinde ölmüştür. Tx sonrası ilk üç ay içinde bu 53 olgulardan 35'inin (%66) kalp atım hızı > 90 atım/dakika e 16'sının kalp atım hızı <90 atım/dakika bulunmuştur. İki hastanın verilerine ulaşılamadığı için analize dahil edilmemiştir. Kadın erkek gruplar arasında ve transplantasyonun 3 nedeni arasında sağ kalım açısından fark saptanmamıştır. Konjenital kalp hastalığı grubundaki olgu sayısı az olduğu için bu olgular dışlandıktan sonra ikinci bir analiz yapılmıştır. İskemik ve iskemik olmayan iki grup arasında yine fark bulunamamıştır.

Genel olarak ilk on yıl içinde kalp atım hızı ortalama 6 atım/dakika ($p<0.03$) azalmıştır (Figür2). İlk 4 yıl içinde kap atımında 2 ani düşüş açıklanamamaktadır. Sınırlı sayıdaki olgu sayısı ile ilişkili olduğuna inanıyoruz. İlk üç ay içinde kalp atım sayısı < 90 atım/dakika olan olgularda sağ kalım açısından anlamlı fark mevcuttu (Figür 3). Yetmiş olgudan 2 'sinin verileri olmadığı için analize dahil edilmemiştir. Sağ kalım kazanımı 6-9 aylarda ortaya çıkmış olup 20 yıllık gözlem süresi boyunca devam etmiştir ($p<0.005$).

Ek olarak tanımlanan diğer değişkenler birlikte 59 olgunun verileri tamamlandı. Weibull sağ kalım regresyon modeli yapılan değerlendirmede kalp atım hızı < 90 atım/dakika anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Çok değişkenli sağ kalım analizi Cox proportional hazard model kullanılarak tekrarlandı. Kalp atım hızının > 90 atım/dakika olması yine erken mortalite için anlamlı bulundu ($p<0.0013$). Hazard ratio 2.8 (%95 CI 1.5 – 5.1).

On yıllık izlem süresi boyunca kalp atım hızında olan değişikliklerin – net azalma veya net artma- sağ kalım üzerine etkisi olup olmadığı değerlendirildi (Figür 4). Çoklu değişkenler dikkate alınarak yapılan değerlendirmede kalp atım hızında olan artışın, değişiklik olmayan veya düşüş olanlarla karşılaştırıldığında sağ kalımı olumsuz olarak etkilemektedir ($p<0.002$). Değişiklik olmayan ile düşüş olanlar karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır.

Ölüm nedenleri tablo-2'de sunulmuştur. Fischer exact test ile yapılan değerlendirmede iki grup arasında ölüm nedenleri açısından fark bulunamamıştır. Yine Tx sonrası ilk bir yıl içinde ölen 19 olgu değerlendirilmiştir (Tablo-2). Bu populasyonda da iki grup arasında ölüm nedeni olarak farklılık saptanmamıştır.

Cause of Death	HR (beats/min)	
	≤90	>90
After HT (n = 76/78)		
Cardiac	5	14
Rejection	3	3
Infection	4	7
Malignancy	2	2
Unknown	1	2
Other	1	7
Total	16	35
Those who died within yr 1 (n = 19)		
Cardiac	0	4
Rejection	2	2
Infection	3	3
Malignancy	0	0
Unknown	0	2
Other	0	3
Total	5	14

Two patients were not included in the 78 patients because HR data were not available.

Tablo 2

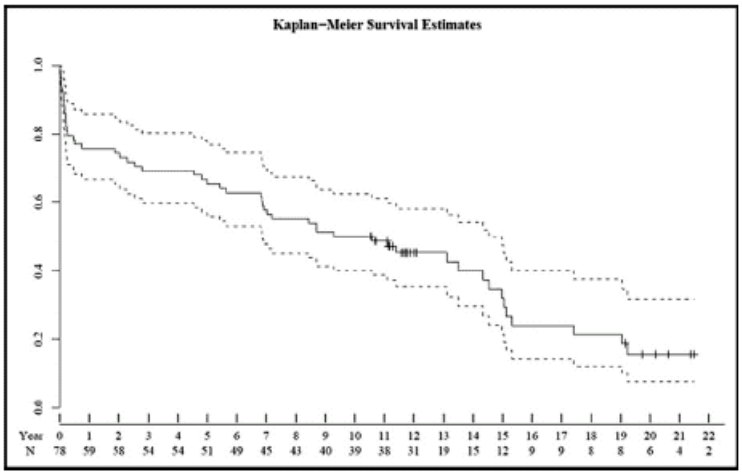

Figure 1. Kaplan-Meier survival curve analysis with 95% CIs *(dashed lines)* for the 78 patients who underwent HT.

Figür 1

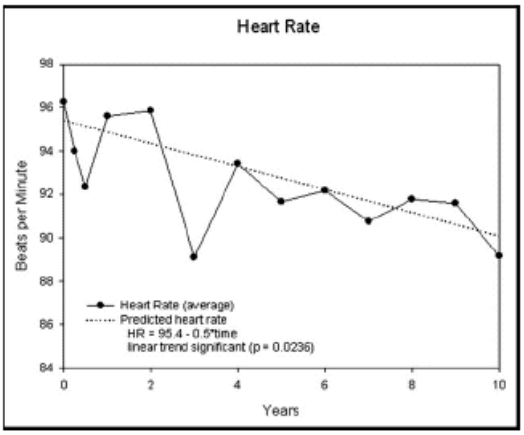

Figure 2. Linear HR trend for the 78 patients. Note the significant decrease in HR over time ($p < 0.03$).

Figür 2

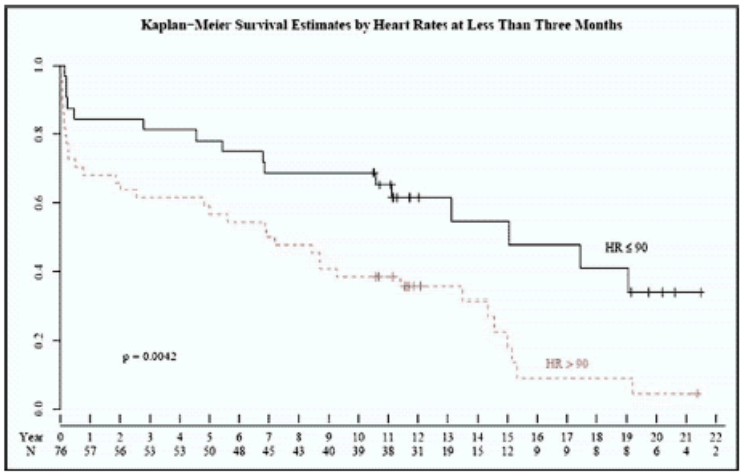

Figure 3. Kaplan-Meier survival curves for baseline HRs measured up to 3 months after HT (p = 0.004).

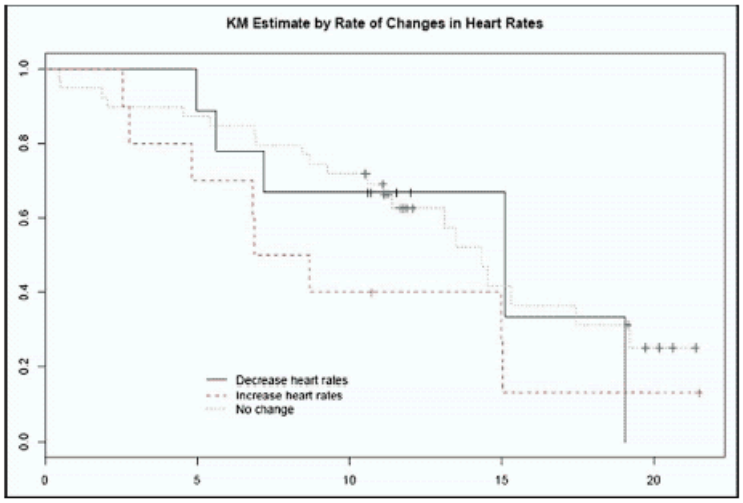

Figure 4. Kaplan-Meier (KM) survival estimates of rate of change in HR.

Figür 3 ve 4

TARTIŞMA:

Kalp atım hızının < 90atım/dakika olması sağ kalım üzerine olumlu olduğunu göstermiştir. Kalp atım hızı > 90 atım/dakika olan olguların erken ölüm olasılığı kalp atım hızı < 90 atım/dakika olanlara göre 2.8 kat fazladır. Benzer olarak zaman içinde kalp atım hızı artan olguların kalp atım hızı artmayan veya azalan olgulara göre prematür ölüm olasılığı 4.7 kat fazladır. Çalışma gruplarındaki olgular, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kalp transplant olgularının iyi bir temsilidir: ulusal verilere paralel olarak ortalama yaş 50 ± 13 olup populasyonun %79'u erkektir (1988'de %79, 1996'da %77). Olguların 2/3'ünde iskemik kardiyomiyopati mevcuttu. Uzun dönem sağ kalım sonuçları 1980 ve 1990 yıllarındaki ulusal sonuçlarla uyum içindedir. Transplant sonrası prednison, siklosporin ve azatiopirini içeren üçlü immunsupresif tedavi verilmiştir.

Post transplant olgularda kalp atım hızının 'normal sınırı' ile ilgili bir görüş birliği yoktur. Çalışmamızda transplant sonrası ilk üç ayda ortalama kalp atım hızı 96.2 ± 14.8 atım/dakikadır. Bu Doesch ve arkadaşlarının 25 olguyu içeren çalışmasındaki 96.5 ± 7.0 atım/dakika ile benzer bir bulgudur. Ancak diğer çalışmalar kısa dönem izlemde daha yüksek kalp atım hızı bildirmişlerdir. Scott ver arkadaşları ilk 36 ay içinde kalp atım hızını 100 ± 13.2 olarak saptamışlardır. Bu farklı cerrahi teknik, kalp atım hızının farklı hesaplanması, izlem süresi ve ilaç profili ile ilişkili olabilir. Daha önce yapılan değerlendirmelerde olgular <60, 60-80, 80-100, ve > 100 atım/dakika olarak gruplandırılmışlar ancak gruplar arasındaki farklı olgu sayıları anlamlı bir istatistik analizine izin vermemiştir. Çalışmamızda ortalamanın 96/atım dakika saptanmış ve cut-off değerinin 90 atım/dakika kabul edimleştir.

Transplant olgularının doğal seyrinde kardiyak allograftın otomatik reinnervasyonu ve ilerleyen zaman içinde istirahatte daha düşük kalp atım hızı ve egzersize daha iyi bir kalp atım hızı cevabı izlenir. Sempatik reinnervasyon erişkin transplant olguların %50'sinde gelişmekle beraber parasempatik innervasyon daha nadirdir ve olguların ancak < %5'inde izlenmektedir. Çalışma uzun dönemde azalan kalp hızına anlamlı bir yatkınlık olduğunu ortaya koymuştur. Bu daha önce yapılan fonksiyonel, nörokimyasal, görüntüleme çalışmalarında ortaya konan parasempatik reinnervasyonun daha fazla olduğunu desteklemektedir. Ek olarak atım hızının azalması, yüksek kalp atım hızlarına sahip olguların daha erken ölmesiyle açıklanabilir.

İlk 6-9 ay içinde atım hızından bağımsız olarak tüm sağ kalım eğrileri benzerdi. Kalp atım hızı < 90 atım/dakika olan olguların sağ kalım avantajları 9 aydan sonra gözlenmektedir. Artan kalp atım hızına sahip olguları hazard ratiosu 4.7 (%95 CI 1.9-12.0). Diğer bir deyişle kalp atım hızında net artış olan olgular, artış olmayan veya azalan atım hızına sahip olgulara göre 4.7 kat fazla ölmektedir.

Taşikardinin daha kötü bir sağ kalımla nasıl ilişkili olduğu belirsizdir. Taşikardi, hipovoleminin veya kötü miyokardiyal fonksiyonun sonucunda gelişmiş ve erken ölümün tetiğini çekmiş olabilir. Diğer bir olasılık taşikardi artmış kateşolamin düzeylerinin yansıması olabilir. Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda artmış kalp atım hızının kardiyovasküler mortalitenin

ve tüm sebeplere bağlı ölümün bağımsız bir göstergesi olduğu ortaya konmuştur. Son olarak artmış kalp atım hızı transplant olgularında mortaliteye katkıda bulunan bir etken değil, kötü prognozun bir risk göstergesi olabilir. Bu, transplant olgularında artmış kalp atım hızının sağ kalımı etkilediğini gösteren tek çalışmadır.