.

Aritmilerde Cinsiyet Farklılıkları

Dr. İ. Aslı Atar

Kardiyak aritmilerde cinsiyet farklılıkları

Dr. İnci Aslı Atar
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

Klinik çalışmalardan biriken veriler, kadınlar çalışmalarda yeterli temsil edilmese de, cinsiyetin kardiyak aritmilerin insidansında, etiyolojisinde, kliniğinde, tedaviye ulaşmada ve tedavi cevabında önemli farklara yol açtığını göstermektedir. Cinsiyetin fizyolojik, epidemiyolojik ve tedaviye cevap üzerindeki etkilerine dair yeterli veri olmaması nedeniyle cinsiyete özgül öneriler henüz oluşturulamamıştır. Ancak 2022'de ESC, HRS ve APHRS; bir ortak görüş dokümanı yayınlayarak bu konudaki güncel verileri toparlamış ve geleceğe yönelik önerilerde bulunmuştur.

Miyokardiyal aksiyon potansiyelinde cinsiyetler arasında farklar olduğu gösterilmiş ama nedenlerine kesin açıklama getirilememiştir. Sex hormonlarının iyon kanallarının ekspresyonunda ve kanalların alt ünitelerinde ortaya çıkardığı değişiklikler, miyokardın özellikle repolarizasyonunu etkilemektedir. Cinsiyet hormanları kardiyak otonom fonksiyonları ve refleksleri de etkilemektedir. Örneğin fetal kalp hızları cinsiyetler arası fark göstermezken ergenlik sonrası kadınların istirahat kalp hızları daha yüksek bulunmuştur.
Fizyolojik normal EKG'de cinsiyetler arası pek çok fark vardır. En belirgin farklardan biri premenopozal erişkin kadınlarda yavaş bazal kalp hızında QTc intervalinin daha uzun olmasıdır.

Kanalopatiler
Kanolopatiler cinsiyetin klinik seyirde belirgin etki yarattığı hastalıklardır. Risk değerlendirmesinde ve hastalığın takibinde cinsiyet mutlaka göz önüne alınmalıdır. Kalıtım otozomal dominant olmasına rağmen hastalığın penetransı ve şiddeti kadın ve erkeklerde farklı seyretmektedir. Hormonların değişik iyon kanalları üzerindeki etkisi uzun QT sendromu (LQT) ve Brugada sendromunda cinsiyetler arasında görülen farklı seyri kısmen açıklamaktadır.

Uzun QT sendromu
Uzun QT1 olan erkek çocuklarda kızlara göre daha fazla ventriküler aritmiler ve fatal olaylar görülmektedir. Bu seyir ergenlikte erkeklerde düşük, kadınlarda yüksek risk olarak değişmektedir. Erkeklerde 16 yaşına kadar olay izlenmezse risk azalmakta, kadınlarda ise aynı kalmakta ya da artmaktadır.
En belirgin cinsiyet farkı LQT2'de görülmektedir. Uzun QT2 olan kadınlarda hem çocukluk çağında hem ergenlik sonrası aritmi riski erkeklerden daha yüksektir. Bu nedenle QTc >500msn olan LQT2 kadınlara primer koruma ICD takılması önerilmektedir. Uzun QT2'de daha belirgin olmak üzere, bütün LQT sendromlu kadınlarda postpartum dönemde, özellikle postpartum ilk 9-12 ayda aritmi riski artar. Dolayısıyla, beta bloker tedavisi gebelikte devam edilmeli ve postpartum dönemde hiçbir şekilde azaltılmamalıdır. Uykusuzluk bu kadınlarda aritmilerin artmasında önemli bir etkendir ve engellenmelidir. İlginç olarak, LQT2 kadınlarda aritmi riski menopozdan sonra bile yüksek kalmaktadır.

Brugada sendromu
Postpubertal erkeklerde tip 1 EKG paterni ve olay hızları daha fazladır. Erişkin erkeklerde Brugada sendromunun klinik belirtileri kadınlardan 8 kat daha sık ortaya çıkmaktadır. Kesin mekanizma ortaya konulamamış olsa da, androjenlerin Ito kanallarını etkilediği ve iyon kanallarındaki sorunu derinleştirdiği düşünülmektedir. Sterilize edilmiş erkeklerde tipik EKG özelliklerinin gerilemesi de hormonların Brugada fenotipi üzerindeki etkisini desteklemektedir. Östrojenlerin etkisi daha az bilinmektedir. Brugada sendromlu kadınlarda gebelik ve peripartum dönem iyi tolere ediliyor gibi görünmektedir.

Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi
Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi (ARVC) erkeklerde 3 kat daha sıktır. Yeni gelişen mutasyona bağlı hastalığın ortaya çıkması da erkeklerde daha sık görülmektedir. Yine ventriküler aritmiler ARVC olan erkeklerde kadın hastalara göre daha sık ortaya çıkmaktadır.

Hipertrofik kardiyomiyopati
Hastalığın penetransı erkeklerde daha yüksektir, kadın erkek oranı 2:3 olarak saptanmıştır. Kadınlar genellikle hastalığın ortaya çıkmadığı mutasyon taşıyıcıları olmaktadır. Ancak hastalık fenotipi ortaya çıkmışsa, kadınlarda ventriküler aritmi riski en az erkeklerinki kadardır. Bu nedenle HKMP olan kadınlarda aritmik risk küçümsenmemelidir. Kadınlar genellikle daha geç yaşta tanı almaktadırlar; semptomlar daha sık, kalp yetersizliği ve inmeye bağlı ölüm riski daha fazladır.

Paroksizmal supraventriküler taşikardiler
En sık rastlanan başlıca 3 supraventriküler taşikardi (SVT) türü olan AVNRT, AVRT ve fokal atriyal taşikardi, aritmi insidansı ve zamanlamasında net cinsiyet farklılıkları göstermektedir. Kadınlarda AVNRT gelişmesi riski erkeklerden 2 kat fazladır. Bunun kadınların yavaş yol rekrakterliğinin daha kısa olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir, çünkü dual AV nodal fizyoloji her iki cinste benzer sıklıkla görülmektedir. Ortodromik AVRT ise erkeklerde 2 kat daha sıktır. Paroksizmal SVT en çok menstruel siklusun luteal fazında ortaya çıkmaktadır. Kadınlar, kateter ablasyonuna daha geç yönlendirilmektedir, ancak

ablasyon başarısı ve güvenliği erkeklerle benzerdir.

Atrial fibrilasyon

Kadınlarda atrial fibrilasyon daha ileri yaşta ortaya çıkmaktadır ve hipertansiyon, kapak hastalığı, korunmuş EF kalp yetersizliği daha sık; koroner arter hastalığı ise erkeklerden daha nadir görülmektedir. Kadınlarda AF daha semptomatik seyretmekte, buna rağmen ritim kontrolu için katater ablasyonu tedavisi daha az uygulanmaktadır. Antiaritmik ilaçlar benzer oranda verilmekte ancak bunların yan etkileri daha sık ortaya çıkmaktadır. Bu ilaçlara bağlı sinüs nodu disfonksiyonu ve kalıcı kalp pili ihtiyacı daha sık görülmektedir. İnme sıklığı daha fazladır.

Oral antikoagülan tedavisi olarak vitamin K antagonistleri kullanıldığında INR'nin terapötik aralıkta seyretme oranı daha düşük, inme riski daha fazladır. Yeni oral antikoagülanlarla yapılan çalışmalarda, bu ilaçların kadınlarda varfarin kadar etkili ama daha güvenli olduğu ve kadınlarda bu ilaçların kanamaya yol açma riskinin daha düşük olduğu görülmüştür.

Ventriküler aritmiler

Kadınların ani kardiyak ölüm (SCD) yaşama riski, koroner arter hastalığı, miyokart enfarktüsü ve kalp yetersizliği için eşleştirme yapıldığında bile erkeklerden düşüktür ve bu bütün yaşam süresi için geçerlidir. Koroner arter hastalığının SCD nedeni olarak ortaya çıkması daha az görülür. Aritmik olayların kadınlarda yapısal olarak normal bir kalp varlığında daha sık görülmesi aritmik substrata cinsiyetin yolaçtığı farklara bağlanmaktadır. Gözlemsel veriler kadınların SCD sonrası sağkalım oranının daha yüksek olduğunu söylemektedir.

İdiyopatik ventrikül taşikardilerinden (VT) sağ ventrikül çıkım yolu VT'si kadınlarda 2 kat fazla iken verapamil hassas fasiküler VT erkeklerde 3 kat fazladır. Kateter ablasyonunun başarısı ve komplikasyon oranları kadın ve erkeklerde benzerdir.

Yapısal kalp hastalığı zemininde gelişen VT ile yapılan çalışmalarda ve gözlemsel verilerde kadınlar yeterli temsil edilmemektedir. Bu nedenle sağlıklı yorumlar yapmak mümkün olmamaktadır. İskemik VT için yapılan kateter ablasyonu ile ilgili çalışmalarda, kadın hastaların sayısı az olmakla birlikte, komplikasyon oranları ve başarı oranları benzer görünmüş, ancak VT rekürensinin kadınlarda biraz daha fazla olduğu izlenmiştir.

Kardiyak implante edilebilen cihaz tedavileri

Kadınlarda kalıcı kalp pili takılma nedenlerinin başında sinüs nodu hastalıkları ve AF nedenli bradikardi gelirken, erkeklerde başlıca neden yüksek dereceli AV bloktur. İşlem başarısı ve komplikasyon oranları, hastaların cihaz tedavisinden fayda görme oranları her 2 cinsiyette benzerdir.

Kadınların ICD terapisine yönlendirilme oranları daha düşüktür. İmplantasyon sırasında kadınlarda daha fazla komplikasyon olmakta ve izlemde uygun şok alma oranı daha düşük olmaktadır. ICD çalışmalarında kadın hasta sayısı azdır, hiçbiri cinsiyete bağlı farklılıkları değerlendirmek için yeterli güçte değildir.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi de ICD gibi kadınlara daha az önerilmektedir. Ancak, takıldıktan sonra erkeklerden daha çok yarar sağladıkları gösterilmiştir.

Cihaz ilişkili enfeksiyonlara bakıldığında lead çıkarma işlemlerinde kadın cinsiyetin majör komplikasyon yaşanması için bir risk faktörü olduğu görülmüştür.

Sonuçta; kadınların çalışmalarda yetersiz temsil edilmeleri nedeniyle birçok aritmik hastalıkta klinik seyir, takip ve tedavi konularında cinsiyetin etkileri detaylı bilinmemektedir. Kadınların çalışmalarda, çalışmaları planlayan ekiplerde, kılavuzları yazan komitelerde ve regülasyon otoritelerinde erkeklerle eşit oranda temsil edilmesi aritmilerde cinsiyet farklılıklarının nedenlerinin açıklanmasını ve yol açtığı sonuçların değerlendirilmesine yardımcı olacaktır. Böylece cinsiyet kaynaklı farklılıkları göz önüne alarak kılavuzlar oluşturmak mümkün olacaktır.

Kaynaklar

1. Linde C, Bongiorni MG,Birgersdotter-Green U, Curtis A.B, Deisenhofer I, et al. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. Europace 2018; 20: 1565a-1565ag.