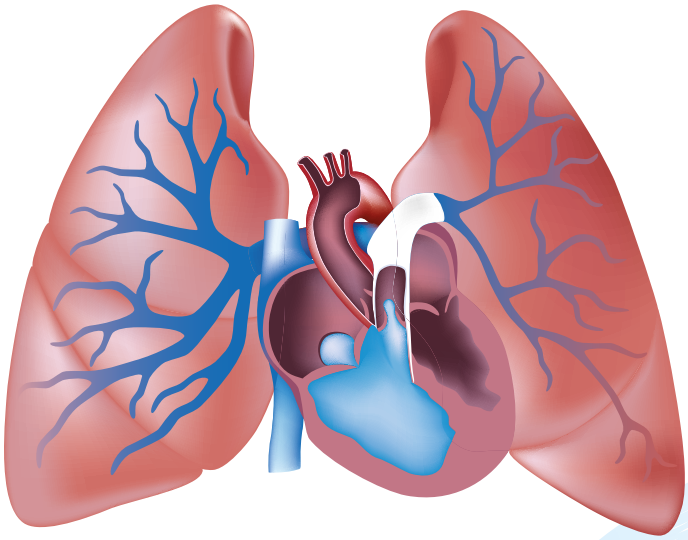
ADHAD
Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

ADHAD BÜLTEN
CİLT: 1 SAYI: 8

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON

Olgu Sayısı 2



Editörler :

Dr. Meral Kayıkçıoğlu
Dr. M. Serdar Küçükoğlu

Yazarlar :

Dr. Ramazan Gündüz
Dr. Yusuf Ziya Şener
Dr. Coşkun Ardan Şener
Dr. Gökhan Altan
Dr. Rıza Onurcan Öztürk
Dr. Merve Oğuz
Dr. Yusif Abbasov
Dr. Tarık Kıvrak

ADHAD
Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

ADHAD BÜLTEN
Cilt: 1 • Sayı: 8

İMTİYAZ SAHİBİ : Akciğer Damar Hastalıkları Araştırma Derneği

Editör : Prof. Dr. Meral Kayıkçıoğlu[1], Prof. Dr. M. Serdar Küçükoğlu[2]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, İzmir
[2]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul

Sorumlu Yazarlar :

Dr. Ramazan Gündüz
Manisa Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Manisa

Dr. Yusuf Ziya Şener
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

Dr. Coşkun Ardan Şener
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Dr. Gökhan Altan
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Dr. Rıza Onurcan Öztürk
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Dr. Merve Oğuz
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Pamukkale Üniversitesi, Denizli

Dr. Yusif Abbasov
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul

Dr. Tarık Kıvrak
Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, Elazığ

Baskı :

Baskı Tarihi : Mayıs 2024

Yayın Türü : Süreli Yayın

ISSN : 2792-0100

İletişim Adresi : Teşvikiye Mah. Güzel Bahçe Sok. Gayret Apt. 12/3 Şişli, İstanbul

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ **4**

NADİR GÖRÜLEN BİR PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON NEDENİ: TRUNKUS ARTERİOZUS AORTADAN ÇIKAN SOL PULMONER ARTER **5**
A RARE CAUSE OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION: TRUNKUS ARTERIOZUS LEFT PULMONARY ARTERY EXITING FROM THE AORTA
Ramazan Gündüz, Bekir Serhat Yıldız

SİSTEMİK SKLEROZ HASTASINDA GRUP 1 PULMONER HİPERTANSİYON: PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON & PULMONER VENO-OKLUZİF HASTALIK AYIRIMI **10**
GROUP 1 PULMONARY HYPERTENSION IN A PATIENT WITH SYSTEMIC SCLEROSIS : DIFFERENTIATION OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION & PULMONARY VENO-OCCLUSIVE DISEASE
Yusuf Ziya Şener, Büşra Fırlatan, Uğur Nadir Karakulak, Ergün Barış Kaya, Ali Akdoğan

BEHÇET HASTALIĞI: PULMONER ARTER ANEVRİZMASI VE PULMONER EMBOLİ SAPTANAN OLGUNUN TNF- α İNHİBİTÖR TEDAVİSİ İLE YÖNETİMİ **15**
BEHCET'S DISEASE: MANAGEMENT OF A CASE WITH PULMONARY ARTERY ANEURYSM AND PULMONARY EMBOLISM WITH TNF-α INHIBITOR THERAPY
Coşkun Ardan Şener, Şule Akbulut, Rabia Sümeyye Arslan, Naciye Sinem Gezer, Gökçe Kenar Artın, Gökçen Ömeroğlu Şimşek

NADİR BİR MUTASYONA BAĞLI ALFA-1 ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ OLAN GRUP 3 PULMONER HİPERTANSİYON OLGUSU **19**
A CASE OF GROUP 3 PULMONARY HYPERTENSION WITH ALPHA-1 ANTITRYPSIN DEFICIENCY DUE TO A RARE MUTATION
Gökhan Altan, Züleyha Bingöl, Gülfer Okumuş

TİP 4 TRUNKUS ARTERİYOZUS'UN EŞLİK ETTİĞİ EİSENMENGER SENDROMLU GEBE OLGUNUN YÖNETİMİ **25**
THE MANAGEMENT OF A PREGNANT PATIENT WITH EISENMENGER SYNDROME ACCOMPANIED BY TYPE-IV TRUNCUS ARTERIOSUS
Rıza Onurcan Öztürk, Oytun Şen, Burcu Yağmur , Eser Doğan, Ertan Karaman, Akın Çinkooğlu, Sermet Sağol, Meral Kayıkçıoğlu

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYONDA ARİTMİLERİN FARKINDA MIYIZ?: OLGU SUNUMU **31**
ARE WE AWARE OF ARRHYTHMIA IN PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION?: CASE REPORT
Merve Oğuz, Dolunay Gürses, Münevver Yılmaz, Emine Sayın

SEKONDER MEDİYASTİNEL FİBROZİSİN EŞLİK ETTİĞİ MULTİFAKTÖRİYEL PULMONER HİPERTANSİYON OLGUSU **34**
A CASE OF MULTIFACTORIAL PULMONARY HYPERTENSION ACCOMPANIED BY SECONDARY MEDIASTINAL FIBROSIS
Yusif Abbasov, Muhammed Furkan Deniz, Ümit Yaşar Sinan, Mehmet Serdar Küçükoğlu

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS (SLE) U OLAN PULMONER ARTERYEL HİPERTANSİYONA YAKLAŞIM **38**
APPROACH TO PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)
Tarık Kıvrak, Yunus Balık, Burak Öz, Süleyman Serdar Koca

Önsöz

Değerli Meslektaşlarım,

ADHAD Bülten'in bu 8. sayısında birbirinden eğitici pulmoner hipertansiyon (PH) olguları yer alıyor.

Bu sayıda yer alan 8 olgu sunumundan ilk 2 tanesi nadir bir PAH nedeni olan bir doğuştan kalp hastalığı trunkus arteriozus olgu deneyimini paylaşıyor ve ikinci trunkus arteriyozus olgusu gebe bir hasta. Bu olguları izleyen yazıda bir Eisenmenger olgusunda aritmik komplikasyonlar sunuluyor. Ardındansa 2 tane Grup III PH olgusu yer alıyor; bunlardan birincisinde ultra nadir bir PH nedeni olarak alfa 1 anti-tiripsin eksikliği iken diğerinde tüberküloza bağlı gelişen bir mediyastinel fibrozis söz konusu. Bültende son 3 olgu ise bağ dokusu hastalığına bağlı PH olguları; bunlardan bir sistemik sikleroz, diğeri Behçet ve sonuncusu da SLE hastası. Tüm bu olgularda göreceğiniz gibi PH olgularında multi-disipliner yaklaşım son derece önemli. Farklı disiplinlerin bir arada olması PH hastalarında tanı sürecini kolaylaştırırken tedavi sürecini de daha başarılı kılmaktadır.

Bu sayının hayata geçmesinde bizi yüreklendiren ADHAD yönetim kurulu başkanı sevgili Serdar Küçükoğlu'na ve birbirinden eğitici PH olgu deneyimlerini kaleme alarak bizlerle paylaşan değerli yazarlara ve özverili ve titiz değerlendirmeleri için değerli hakemlere teşekkürlerimizi sunmak istiyorum.

Yararlı olması dileğiyle,

Sayı Editörü
Prof. Dr. Meral KAYIKÇIOĞLU

NADİR GÖRÜLEN BİR PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON NEDENİ: TRUNKUS ARTERİOZUS AORTADAN ÇIKAN SOL PULMONER ARTER

A RARE CAUSE OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION: TRUNKUS ARTERIOZUS LEFT PULMONARY ARTERY EXITING FROM THE AORTA

Ramazan Gündüz[1], Bekir Serhat Yıldız[2]

[1]Manisa Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Manisa
[2]Celal Bayar Üniversitesi Kardiyoloji Kliniği, Manisa

ÖZET

Pulmoner arteriyal hipertansiyon sınıflandırmasında konjenital kalp hastalıkları ayrı bir başlık oluşturmaktadır. Bu grupta pulmoner hipertansiyon nedeni olarak en sık ventriküler septal defekt ve daha nadir olarak da büyük atrial septal defekt gibi konjenital defektler ile karşılaşılır. Bizim vakamız ise çocukluk çağında tanı konulmadığında genelde ölümcül olan ve erişkin yaşama ulaşması beklenilmeyen bir konjenital kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon olgusudur.

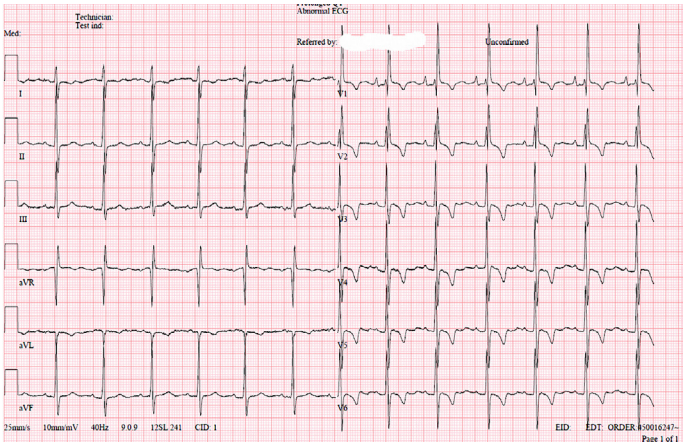
Anahtar Kelimeler: *Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon, Konjenital Kalp Hastalığı, Trunkus Arteriozus*

GİRİŞ

Trunkus arteriozus (TA) nadir görülen (1/10000), kompleks bir kardiyak defekttir. Bu hastalar erken teşhis edilmezse erişkin yaşa ulaşmaları çok nadirdir.[1, 2] Bu yazıda erişkin yaşa ulaşmış tedavisiz bir TA vakası sunulmuştur.

OLGU

26 yaşında kadın hasta nefes darlığı ve tekrarlayan düşük nedeni ile kliğimize başvurdu. Öyküsünden 5 yaşında kalp kateterizasyonu yapıldığı ve sonrasında hiç takibe gitmediği öğrenildi. Bizden önce başvurduğu dış merkezde kardiyak manyetik rezonans (MR) ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmiş ama herhangi bir tanı konmamış.

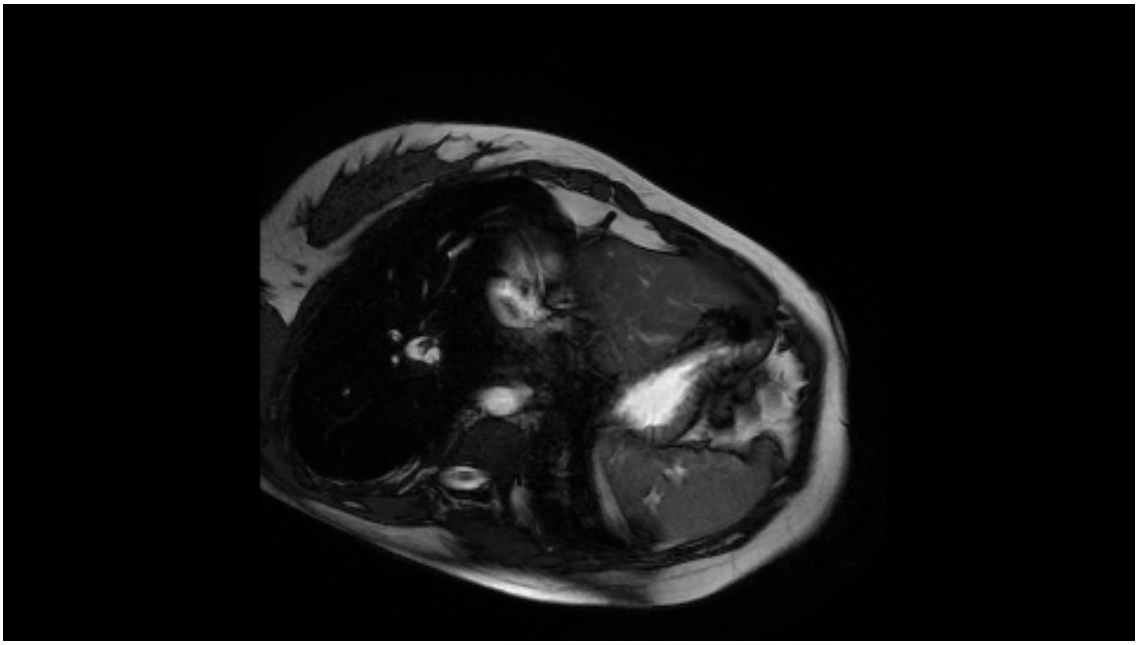


Şekil 1.



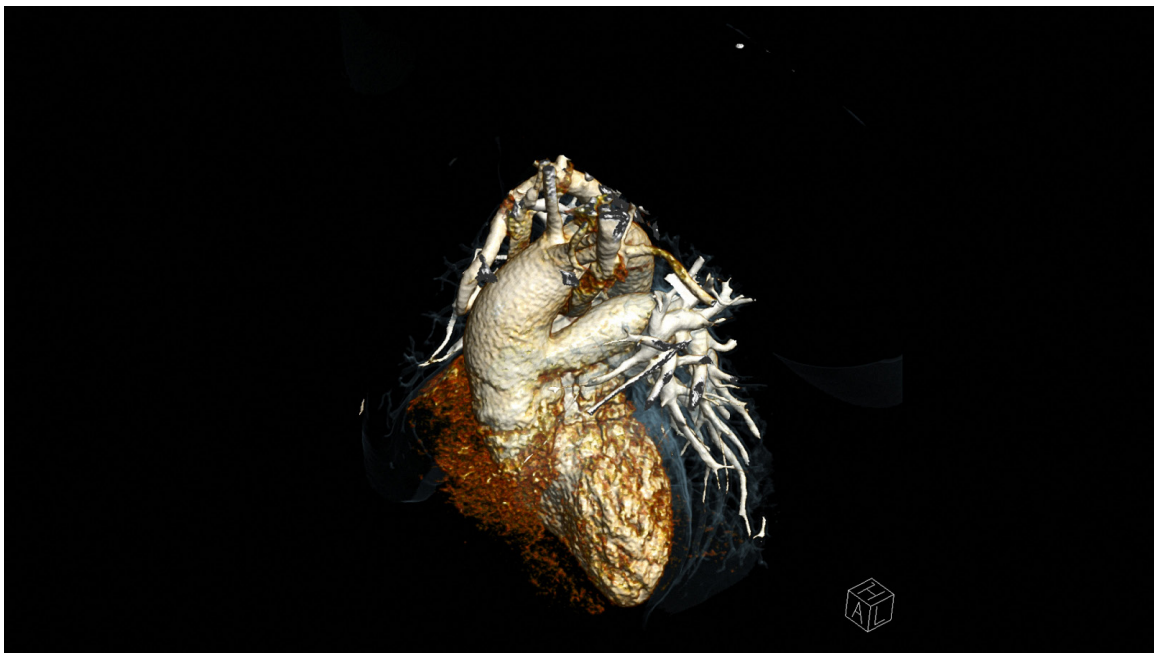
Şekil 2.

Hastanın kliniğimizde yapılan fizik bakısında çomak parmak, hafif siyanoz ve 3/6 sistolik üfürümü mevcuttu. Hastanın fonksiyonel sınıfı (NYHA) 2 idi. Kliniğimizde çekilen elektrokardiografi; sinüs ritminde, sağ dal bloğu ve sağ aks mevcuttu **(Şekil 1)**. Akciğer grafisinde bilateral hiler dolgunluk, kardiyotorasik indekste artış, bronkovasküler işaretlerde belirginleşme vardı **(Şekil 2)**.

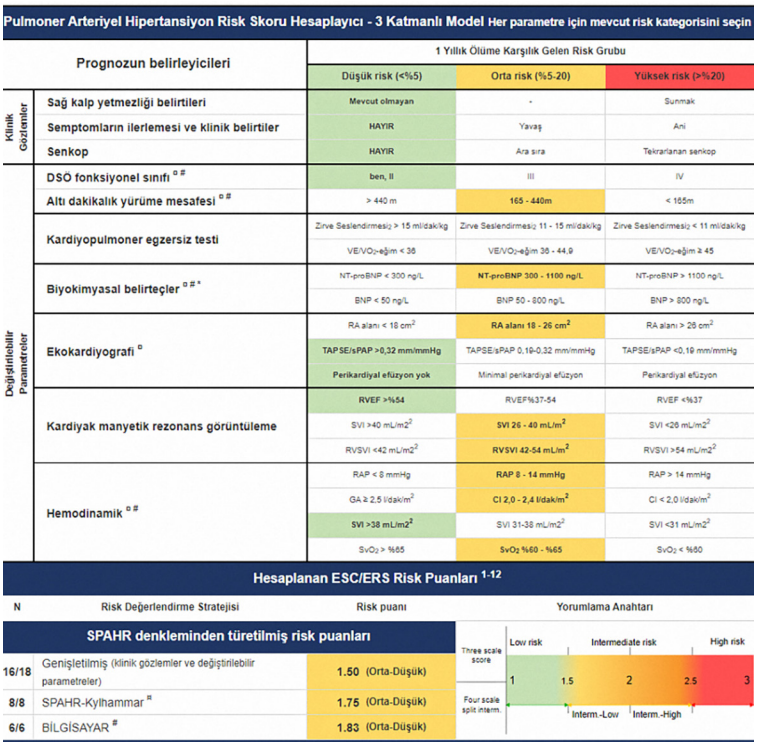


Video 1.

Ekokardiyografide subkostal bakıda Doppler değerlendirmesinde aort ve pulmoner arter arasında şant gözlendi. Bunun üzerine hastanın dış merkez BT ve MR raporları tekrar değerlendirildi. BT'de aorttan çıkan sol pulmoner arter görüldü **(Şekil 3)**. Kardiyak MR görüntülerinde kalpten çıkan tek bir büyük damarın olduğu ve geniş bir ventriküler septal defekt (VSD) aracılığıyla her ki ventrikül ile ilişkili olduğu görüldü. Hastada ayrıca, trunkal arkın üst sağ lateral bölümünde ince bir sağ pulmoner arter çıkışı görüldü. **(Video 1)** (https://youtu.be/7gt5tkFh1oM)



Şekil 3.



Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Risk Skoru Hesaplayıcı - 3 Katmanlı Model Her parametre için mevcut risk kategorisini seçin

	Prognozun belirleyicileri	1 Yıllık Ölüme Karşılık Gelen Risk Grubu		
		Düşük risk (<%5)	Orta risk (%5-20)	Yüksek risk (>%20)
Klinik Gözlemler	Sağ kalp yetmezliği belirtileri	Mevcut olmayan	-	Sunmak
	Semptomların ilerlemesi ve klinik belirtiler	HAYIR	Yavaş	Ani
	Senkop	HAYIR	Ara sıra	Tekrarlanan senkop
Değiştirilebilir Parametreler	DSÖ fonksiyonel sınıfı [a #]	ben, II	III	IV
	Altı dakikalık yürüme mesafesi [a #]	> 440 m	165 - 440m	< 165m
	Kardiyopulmoner egzersiz testi	Zirve Seslendirmesi≥ > 15 ml/dak/kg	Zirve Seslendirmesi≥ 11 - 15 ml/dak/kg	Zirve Seslendirmesi≥ < 11 ml/dak/kg
		VE/VO2-eğim < 36	VE/VO2-eğim 36 - 44,9	VE/VO2-eğim ≥ 45
	Biyokimyasal belirteçler [a # *]	NT-proBNP < 300 ng/L	NT-proBNP 300 - 1100 ng/L	NT-proBNP > 1100 ng/L
		BNP < 50 ng/L	BNP 50 - 800 ng/L	BNP > 800 ng/L
	Ekokardiyografi [a]	RA alanı < 18 cm²	RA alanı 18 - 26 cm²	RA alanı > 26 cm²
		TAPSE/sPAP >0,32 mm/mmHg	TAPSE/sPAP 0,19-0,32 mm/mmHg	TAPSE/sPAP <0,19 mm/mmHg
		Perikardiyal efüzyon yok	Minimal perikardiyal efüzyon	Perikardiyal efüzyon
	Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme	RVEF >%54	RVEF%37-54	RVEF <%37
		SVI >40 mL/m²	SVI 26 - 40 mL/m²	SVI <26 mL/m²
		RVSVI <42 mL/m²	RVSVI 42-54 mL/m²	RVSVI >54 mL/m²
	Hemodinamik [a #]	RAP < 8 mmHg	RAP 8 - 14 mmHg	RAP > 14 mmHg
		GA ≥ 2,5 l/dak/m²	CI 2,0 - 2,4 l/dak/m²	CI < 2,0 l/dak/m²
		SVI >38 mL/m²	SVI 31-38 mL/m²	SVI <31 mL/m²
		SvO2 > %65	SvO2 %60 - %65	SvO2 < %60

Hesaplanan ESC/ERS Risk Puanları [1-12]

N	Risk Değerlendirme Stratejisi	Risk puanı	Yorumlama Anahtarı
SPAHR denkleminden türetilmiş risk puanları			
16/18	Genişletilmiş (klinik gözlemler ve değiştirilebilir parametreler)	1.50 (Orta-Düşük)	
8/8	SPAHR-Kylhammar [#]	1.75 (Orta-Düşük)	
6/6	BİLGİSAYAR [#]	1.83 (Orta-Düşük)	

Şekil 4.

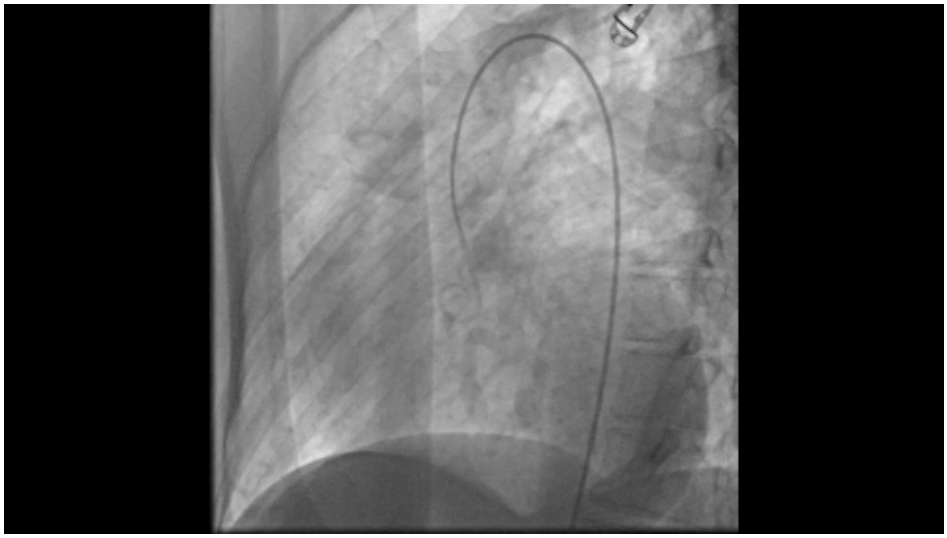


Şekil 5.

Tablo 1. Sağ sol kateterizasyon bulguları

Basınç	Basınç (mm/Hg)	Satürasyon (%)	
Sağ Atriyum Ortalama	8	63	*Kardiyak Debi: 3,92 L/dk*
Sağ Ventrikül Sistolik / Diyastolik	115/10	82	*Kardiyak İndeks :2,4 L/dk/m²*
Pulmoner arter	115/55 ortalama 75	84	*Atım Hacmi :43,91 mL/atım*
Sol ventrikül	115/10	94	*Atım Hacmi İndeksi:43,56 mL/dk/m²,*
Aort	115/80	86	*Pulmoner Vasküler Resistans:15 Wu*
Vena kava inferior		63	
Vena kava superior		61	

Sağ-sol kateter incelemesinde ise büyük bir ventriküler septal defekt ve sol pulmoner arterin aorttan çıktığı gözlendi **(Video 2).** (https://youtu.be/gtBqTuCGBZc) Kateterizasyon da diğer pulmoner arter ve aorto pulmoner kollateraller görülemedi. Sağ-sol kataterde ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB) 75 mm/Hg ve pulmoner vasküler direnci (PVR) 15 mmHg saptandı ve hastaya Grup I pulmoner hipertansiyon [pulmoner arteriyal hipertansiyon (PAH)] tanısı kondu. **Tablo 1**'de hastaya ait kardiyak kataterizasyon bulguları özetlenmiştir. Diğer grup 1 pulmoner hipertansiyon nedenleri (bağ doku hastalığı, ilaca bağlı vb) dışlandı. Pulmoner vasküler direnç yüksek olduğundan medikal izlem kararı verildi. Hastaya öncelikle gebeliğin kontrendike olduğu ifade edildi ve uygun doğum kontrolü önerildi. Tedavi öncesi risk değerlendirmesi yapıldı. 6 dakika yürüme mesafesi (6DYM) 390 metre idi, senkop ve ilerleyen dispnesi, sağ kalp yetersizliği bulgusu yoktu, B tipi natriüretik peptit (BNP) değeri 702,8 pg/ml ölçüldü. Hasta mevcut bulgularla düşük orta riskli olarak değerlendirildi[3] **(Şekil 4)**. Ardından PAH'a özgün tedavi olarak bosentan 62,5 mg (2x1/gün) başlandı takipte 125 mg (2x1/gün) dozuna çıkıldı. Takipte tedavi ile 6 DYM 480 m, NYHA 1 ve BNP: 280 pg/ml oldu. Hastaya aynı tedaviyle devam kararı verildi. Hastanın kliniğimizdeki takipleri 3 yıldır devam etmektedir.



Video 2.

Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

TARTIŞMA

Ortalama PAB'ın 20 mmHg olması olarak tarif edilen pulmoner hipertansiyon 5 temel gruba ayrılır. Grup 1 olarak tanımlanan PAH'da ortalama PAB 20 mmHg üzerinde, sol ventrikül diyastol sonu basıncı bizim hastada olduğu gibi 15 mmHg altında ve PVR 2 WU'nin üzerindedir.[3]

Ülkemizde PAH'ın en sık nedeni düzeltilmiş ya da düzeltilmemiş doğuştan kalp hastalıklarıdır. En sık olarak VSD, atrial septal defekt ve patent duktus arteriozus PAH nedeni olsa da daha nadir olarak diğer doğuştan kalp hastalıkları da TA gibi Grup 1 pulmoner hipertansiyon nedeni olabilir.[3]

TA nadir görülen bir patoloji olmasına karşın genelde anne karnında ve doğumdan hemen sonra teşhis edilir. Yeni doğanda solunum problemleri, siyanoz, yetersiz beslenme ve aşırı uyku hali ile semptomatiktir. Erken yaşta tedavi edilmeyen vakalar ilk 6 ayda kaybedilirken nadiren hayatta kalan vakalarda ise ciddi PAH gelişir. Literatürde TA sınıflandırmak için Collett-Edwards ve van Praagh olarak 2 tip sınıflandırma mevcuttur.[4] Literatürde daha çok van Praagh sınıflandırması kullanılmaktadır. Bizim vakamız da van Praagh sınıflamasına göre Tip 4 [trunkus geniş bir VSD aracılığıyla hem sağ ventrikül hem sol ventrikül ile ilişkilidir, sol pulmoner arter trunkustan çıkış yapmaktadır, trunkal arkın üst sağ lateral bölümünde ince bir sağ pulmoner arter çıkışı görülmektedir **(Video 1)**] olarak sınıflandırıldı.[4,5] **(Şekil 5)**

Erken tanı konan vakalarda cerrahi olarak VSD'nin kapatılması, pulmoner sisteme ait damarların trunkustan ayrılması ve sağ ventrikülle pulmoner arter bifürkasyonu arasında tercihen homograft konduit yerleştirilmesi yapılır. Bu hastalarda cerrahi tedavi yapabilmek için PVR'nin 5 WU altında olması ya da tedavi ile 5 WU altına inmesi gerekir ancak bizim vakada bu değer çok yüksek (15 WU) olduğundan cerrahi düşünülmedi.[6]

Cerrahi yapılmayan olgularda PAH spesifik tedavileri başlamak gerekir. Tedaviye başlamadan önce risk sınıflandırması yapılmalıdır. Risk sınıflandırması yaparken hastanın klinik, laboratuvar, kateter, MR ve ekokardiyografi verilerine göre hasta düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılır. Takipte eğer hasta düşük risk grubuna gerilemez orta ya da yüksek risk grubunda kalırsa hızlıca kombinasyon tedavisi düşünülmelidir.[3] Hastamız başlangıçta orta risk olarak değerlendirildi, tekli tedavi başlama kararı verdik. Cerrahi yapılmadan erişkin yaşa ulaşan çok az TA hastası olduğundan bu hasta grubunda hangi tedavinin önce başlanması gerektiği ya da ne zaman kombinasyona geçilmesi ile ilgili literatürde bir çalışma yoktur. Biz hastamızı Grup1 doğuştan kalp hastalığına bağlı PAH olarak değerlendirdik ve grubun genel tedavi önerileri çerçevesinde tedavisine karar verdik.

PAH spesifik tedavi grubunda ise öncelikle fosfodiesteraz inhibitörleri ve endotelin reseptör antagonistleri birinci sırada düşünülmelidir.[3] Biz de hastamıza endotelin reseptör antagonisti olarak bosentan başladık. Takipte hastamız düşük risk grubunda kaldığından kombinasyon tedavisine geçmeden tekli tedavi ile devam kararı verdik.

TA nadir görülen bir doğuştan bir kalp hastalığı olduğu gibi tedavisiz erişkin yaşa ulaşan hasta çok nadir olduğundan biz de nadir bir PAH nedeni olarak bu olguyu sunmaya karar verdik.

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Ly R, Mousseaux E, Iserin L, Ladouceur M. Multimodality imaging before persistent truncus arteriosus repair in a 36-year-old woman. *European Heart Journal Case Reports*. 2020;4(6):1-2. doi:10.1093/ehjcr/ytaa385

2. Demirkol S, Bozlar U, Balta S, Yokuşoğlu M. Multimodality imaging of type 4 persistent truncus arteriosus in an adult patient. *Anatolian Journal of Cardiology*. 2013;13(7):E40-1. doi:10.5152/akd.2013.256

3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237

4. Kawasaki Y, Murakami Y, Ehara E, et al. A rare case of truncus arteriosus Van Praagh type A3: Prenatal diagnosis and postnatal management. *Journal of Cardiology Cases*. 2019;20(1):30-34. doi:10.1016/j.jccase.2019.03.009

5. Van Praagh R. Truncus arteriosus: what is it really and how should it be classified? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery :* 1987;1(2):65-70. doi:10.1016/1010-7940(87)90014-5

6. Zhang Y, Li SJ, Yan J, Hu SS, Shen XD, Xu JP. Mid-term results after correction of type I and type II persistent truncus arteriosus in older patients. *Journal of Cardiac Surgery*. 2012;27(2):228-30. doi:10.1111/j.1540-8191.2012.01423.x

SİSTEMİK SKLEROZ HASTASINDA GRUP 1 PULMONER HİPERTANSİYON: PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON & PULMONER VENO-OKLUZİF HASTALIK AYIRIMI

GROUP 1 PULMONARY HYPERTENSION IN A PATIENT WITH SYSTEMIC SCLEROSIS : DIFFERENTIATION OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION & PULMONARY VENO-OCCLUSIVE DISEASE

Yusuf Ziya Şener[1], Büşra Fırlatan[2], Uğur Nadir Karakulak[3], Ergün Barış Kaya[3], Ali Akdoğan[2]

[1] Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara
[2] Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara
[3] Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Sistemik skleroz deri ve iç organlarda fibrozis ile seyreden kronik multisistemik bir bağ dokusu hastalığıdır. Sistemik sklerozda pulmoner hipertansiyonun (PH)'nın bütün alt grupları görülebilmektedir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), sistemik sklerozlu hastalarda PH'nın en sık nedenidir. Pulmoner veno-oklüzif hastalık (PVOH), pulmoner venülleri de tutan bir grup 1 PH nedenidir ve sistemik skleroz hastalarında sıklığı artmıştır. Hemodinamik parametreler; PVOH ve idiopatik PAH'ta benzerdir. Klinik ve hemodinamik benzerliğe rağmen iki hastalığın tedavileri farklıdır ve PAH tedavisinde kullanılan vazodilatör ilaçlar pulmoner veno-oklüzif hastalığın kötüleşmesine neden olabilirler. Bu nedenle iki hastalığın ayrımının yapılması ve doğru tanı konulması önemlidir. Bu olgu sunumumuzda sistemik skleroz tanısı olan ve başlangıçta PAH düşünülerek tedavi edilen ancak takipte tedavi altında kliniği hızla kötüleşen ve hastanın tekrar değerlendirilmesi sonucu PVOH olduğuna kanaat getirdiğimiz bir hastayı sunduk. Altta yatan bağ dokusu hastalığı olan ve grup 1 PH düşünülen hastalarda akılda tutulması gereken tanılardan biri de pulmoner veno-oklüzif hastalıktır. Akciğerde sentrilobüler buzlu cam dansiteleri, interstisyel septal kalınlaşmalar ve mediyastinal lenfadenopatiler olan hastalar ve/veya PAH'a özgün tedavi altında hızlı klinik kötüleşme gözlenen olgular PVOH açısından tekrar değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: *Sistemik Skleroz; Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon; Pulmoner Veno-Oklüzif Hastalık*

GİRİŞ

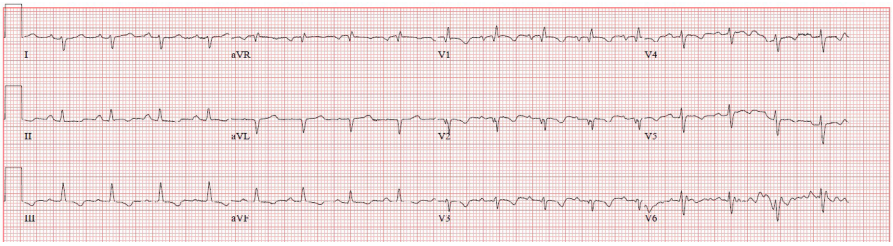
Sistemik skleroz (sScl), deri ve iç organlarda aşırı kollajen birikimi ve fibrozis ile seyreden kronik bir bağ doku hastalığıdır. Deri tutulumunun yaygınlığına göre limitli (sınırlı) ve diffüz sScl olarak tanımlanmaktadır. sScl'de pulmoner hipertansiyonun (PH) bütün alt grupları görülebilmektedir ve PH sistemik sklerozlu olgularda mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Limitli sScl'de pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), diffüz sScl'de ise interstisyel akciğer hastalığı gelişimine bağlı olarak grup 3 PH daha sıktır. sScl tanılı hastalarda PAH prevalansı %5-15 arasında bildirilmiştir.[1] sScl ilişkili PAH; hem idiyopatik PAH hem de diğer bağ doku hastalıkları ve romatizmal hastalıklarla ilişkili PAH olgularına göre daha kötü prognoza sahiptir. Bu nedenle sScl hastalarında PAH ile ilişkili şüphe varlığında ekokardiyografi ile tarama ve takiben kalp kateterizasyonu ile tanının doğrulanması tedavinin erken başlanması açısından hayati önem arz etmektedir. PAH tanısı konulduktan sonra, hastaların kılavuzlarda önerildiği üzere risk sınıfı belirlenerek hastalara pulmoner vasküler yatakta vazodilatör etkileri olan PAH'a özgün ilaçlar (endotelin reseptör antagonistleri, prostasiklin analogları ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleri) başlanmalıdır.[2]

Pulmoner veno-oklüzif hastalık (PVOH), pulmoner kapiller yatak sonrasındaki pulmoner venüllerde proliferasyon ve arteriyalizasyona neden olan bir hastalıktır ve hemodinamik açıdan PAH'tan ayırt etmek mümkün değildir. PVOH, grup 1 PH grubunda sınıflandırılmaktadır. PVOH etyolojisinde genetik yatkınlık, bazı ilaç ve toksinler ve bağ dokusu hastalıkları yer almaktadır. PVOH tedavisinde akciğer nakli altın standarttır. PAH'a özgün ilaçlar arteriyel vazodilatasyona yol açarak pulmoner venüllere gelen kan miktarını artırırlar ve arteriyelize olmuş pulmoner venüllerin artan basınç ve kan volümünü tolere edememesi nedeni ile pulmoner kapillerlerden alveollere eksudasyon gelişir. Bu nedenler PAH ve PVOH ayrımını yapmak önemlidir.[3]

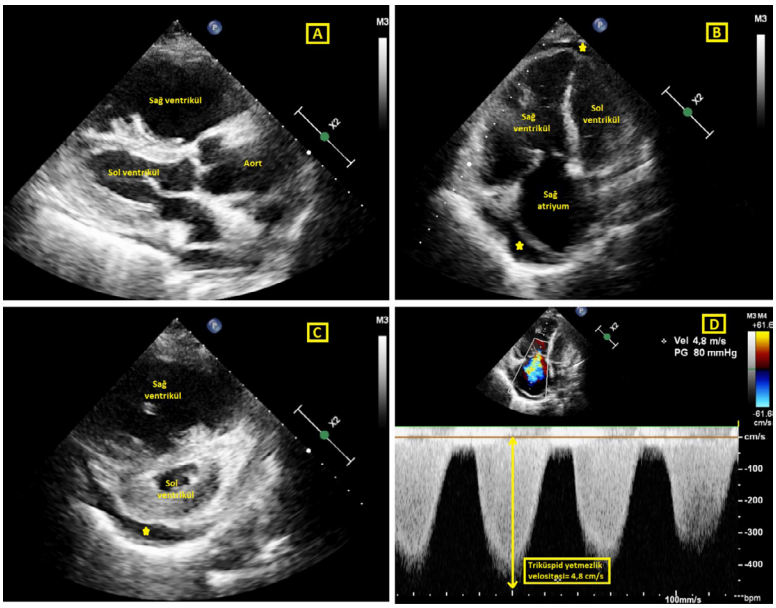
Bu olgu sunumunda; diffüz sScl nedeni ile takipte iken PH gelişen ve PAH tanısı ile başlanan PAH' a özgün tedavi altında kötüleşen ve geriye dönük değerlendirme ile PVOH tanısı alan bir hastayı eğitici yönü nedeniyle sunduk.

OLGU SUNUMU

65 yaşında kadın hasta; 2017 yılında Raynaud fenomeni nedeni ile Romatoloji bölümüne başvurmuş; fizik muayenesinde deride kalınlaşma, kapillaroskopisinde yaygın dev kapiller ile birlikte aktif kanama odakları saptanmış. Anti-nükleer antikor (ANA) ve anti Scl-70 antikor pozitif bulunarak sScl tanısı almış. Aynı yıl içinde dispne şikayeti ve ekokardiyografik incelemede sistolik pulmoner arter basıncının (sPAB) 35 mmHg olması nedeni ile çekilen akciğer bilgisayarlı tomografisinde (BT) bilateral sentrilobuler amfizem, septal kalınlaşmalar ve mediastinal lenfadenopatiler saptanmış. Mediastinal lenfadenopati biyopsisinde enfeksiyon, granülom ve malignite saptanmamış. Solunum fonksiyon testinde (SFT) obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığı ile uyumlu bir bulgu saptanmamış. Hastaya yapılan kalp kateterizasyonunda ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB) 19 mmHg ölçülmüş.



Şekil 1. P pulmonale ve sağ ventriküle ait 'strain' (yüklenme) bulguları izlenmektedir.



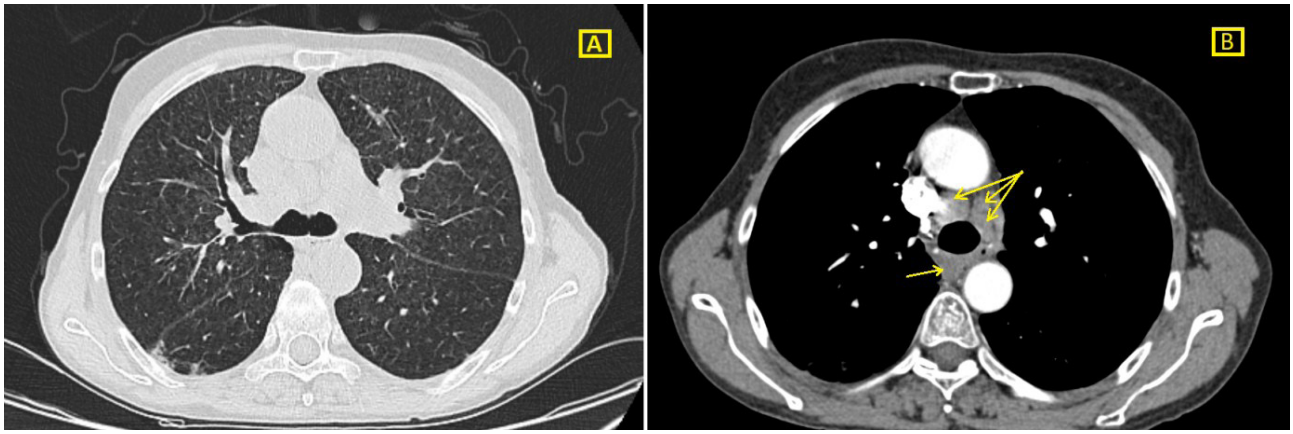
Şekil 2. A) Parasternal uzun aks görüntüde genişlemiş sağ ventrikül ve posteriorda perikardiyal sıvı izlenmektedir.
B) Apikal 4 boşluk görüntüde geniş sağ boşluklar ve perikardiyal sıvı (*) görülmektedir.
C) Parasternal kısa aks görüntüde genişlemiş sağ ventrikülün interventriküler septumu sol ventriküle doğru ittiği ve sol ventrikülün "D" şeklini aldığı izlenmektedir.
D) Apikal 4 boşluk görüntüde ciddi triküspid yetersizliği ve artmış triküspid yetersizlik hızı (4,8 m/s) görülmektedir.

Yıllık takiplerini COVID-19 pandemisi döneminde aksatan hasta, 2022 yılı Şubat ayında dispne şikayetinde artış nedeni ile kliniğimize başvurdu. Fonksiyonel kapasitesi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıf III idi. Hastanın fizik bakısında triküspid odakta 3. derece pansistolik üfürüm ve S3 (+), artmış boyun venöz dolgunluğu, eser pretibial ödem saptandı. Hastanın B-tipi natriüretik (BNP) değeri 2570 pg/mL idi. EKG'de sağ ventrikül yüklenme bulguları olan p pulmonale ve sağ ventrikül strain bulguları mevcuttu (**Şekil 1**). Ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %57, sPAB: 75 mmHg, geniş sağ boşluklar ve minimal perikardiyal efüzyon saptandı. Sol ventrikül "D" şeklini almıştı (**Şekil 2**).

Tablo 1. Hastanın takibi sürecinde PH ilişkili parametreleri

	Tanı sırasında	**10. ay kontrol**
Fonksiyonel sınıf (WHO)	III	III
BNP, pg/mL	2570	714
6 dakika yürüme mesafesi, m	397	315
Kalp kateterizasyonu		
Ortalama PAB, mmHg	35	40
PKUB, mmHg	12	14
PVR, WU	7	8
Risk grubu (3 basamaklı)	**Yüksek risk**	**Orta risk**

Kısaltmalar: *WHO: Dünya sağlık örgütü, BNP: B-tipi natriüretik peptid, PAB: Pulmoner arter basıncı, PKUB: Pulmer kapiller uç basıncı, PVR: Pulmoner vasküler rezistans, WU: Wood ünitesi*



Şekil 3. A) Parankim penceresinde sentrilobüler buzlu cam dansiteleri ve septal kalınlaşmalar görülmektedir. B) Sarı oklarla gösterildiği üzere belirgin mediastinal lenfadenopatiler mevcuttur.

Solunum fonksiyon testlerinde obstrüktif ve restriktif bir patoloji izlenmedi (FEV 1: %84, FVC:%88, FEV1/FVC:%80). Toraks BT'de interlobüler septal kalınlaşmalar ve mediastinal lenfadenopatiler dışında patoloji saptanmadı. Kalp kateterizasyonunda ise oPAB:35 mmHg; pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB): 12 mmHg ve pulmoner vasküler rezistans (PVR) değeri 7 WU saptandı. 6 dk yürüme mesafesi 397 metre idi ve test sırasında oksijen satürasyonunda düşüş izlenmedi. Hastaya prekapiller PH ve bağ doku hastalığı ilişkili PAH tanısı ile masitentan 10 mg/gün başlandı ancak altta yatan bağ doku hastalığı ve mediastinal lenfadenopatileri nedeni ile PVOH da olabileceği düşünülerek pulmoner ödem açısından yakın takip edildi. İzlemde 10 ay sonra dispnesi artan, fonksiyonel kapasitesi WHO sınıf III olan hasta tekrar değerlendirildi. Tedavi sonrası yapılan kalp kateterizasyonunda oPAB:40 mmHg; PKUB: 14 mmHg ve PVR değeri 8 WU saptandı. BNP değeri 714 pg/mL, 6 dk yürüme mesafesi 315 metre ölçüldü **(Tablo 1)**. Tedaviye seleksipag eklendi. Seleksipag sonrası şikayetlerinde artış olan hastanın 3 ay sonra ani gelişen dispne nedeni ile tekrar başvurusu nedeni ile pulmoner tromboemboli (PTE) protokollü BT'de sağ orta ve alt lobda segmenter PTE ve pulmoner ödem bulguları izlendi. Hastaya günde iki defa enoksaparin 0,6 ml (60 mg) cilt altı başlandı. Hasta yüksek oksijen ihtiyacı nedeni ile yoğun bakıma alındı. Riosiguat tedaviye eklendi ancak hasta hipotansiyon nedeni ile ilacı tolere edemedi. Hastanın klinik tablosundaki kötüleşmenin PAH seyrine göre beklenenden

daha hızlı olması, kombine PAH'a özgün tedavi altında dispnesinin artması, pulmoner ödem gelişmesi ve toraks BT bulguları nedeni ile altta yatan temel patolojinin PVOH olduğu düşünüldü. BT'si tekrar değerlendirildi ve mediastinal lenfadenopatiler, interlobüler septal kalınlaşmalar ve sentrilobüler buzlu cam dansiteleri olması (**Şekil 3**) üzerine hasta PVOH olarak kabul edildi ve seleksipag tedavisi kademeli şekilde azaltıldı ve kesilmesi planlandı. Diüretik tedavisi düzenlendi ve PAH'a özgün tedavi azaltılmasına rağmen hastanın şikayetlerinde artış ve BNP değerlerinde yükselme izlenmedi. Hastanın, masitentan ile tekli tedavi altında PVOH tanısı ile takibine devam edilmektedir. Hastadan, verilerinin anonim olarak bilimsel dergilerde sunulmasına yönelik onam alınmıştır.

Tablo-2. Sistemik sklerozda pulmoner hipertansiyon nedenleri

Grup 1 pulmoner hipertansiyon:
Bağ doku hastalığı ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon
Pulmoner veno-oklüzif hastalık
Grup 2 pulmoner hipertansiyon
Miyokardiyal tutulum (fibrozis) ilişkili kalp yetersizliği
Valvüler hastalıklar
Böbrek tutuluşuna bağlı sistemik hipertansiyon nedeniyle
Grup 3 pulmoner hipertansiyon
Sistemik skleroz ve tedavisi ilişkili interstisyel akciğer hastalığı
Sistemik sklerozda sıklığı artmış pulmoner fibrozis ve amfizem
Grup 4 pulmoner hipertansiyon
Kronik tromboembolik PH (Sistemik sklerozda artmış tromboemboli riski)
Grup 5 pulmoner hipertansiyon
Renal kriz öyküsü olan hastalarda kronik böbrek hastalığı ilişkili PH

TARTIŞMA

PH, oPAB >20 mmHg olması olarak tanımlanmaktadır. PKUB ve PVR değerlerine göre de prekapiller ve postkapiller PH olarak sınıflandırılmaktadır. PKUB≤ 15 mmHg ve PVR >2 WU ise prekapiller PH olarak tanımlanmaktadır. PKUB >15 mmHg olması durumu postkapiller PH varlığı ile ilişkilidir. PH altta yatan etyolojik nedene ve yukarıda bahsedilen hemodinamik parametrelere göre 5 alt gruba ayrılmaktadır.[4] sScl, PH'nın bütün bu alt gruplarına yol açabilmektedir (**Tablo 2**).[5] Grup 1 PH, PAH olarak adlandırılmaktadır. PAH'da etkilenen esas bölge pulmoner arteriyollerdir. Pulmoner arteriyollerde intimada vazokonstriksiyon, proliferasyon ve fibrozis, düz kas tabakasında hipertrofi ve adventisyada fibrozis temel patolojik bulgulardır.[6] Bağ doku hastalığı ilişkili PAH da grup 1 içinde yer almaktadır ve Avrupa'da bağ doku hastalığı ilişkili PAH en sık sScl'de görülmektedir. sScl ilişkili PAH vakalarında prognoz, diğer bağ doku hastalıkları zemininde gelişen PAH olguları ve idiyopatik PAH olgularına göre daha kötüdür. PAH tedavisinde PAH'a özgün ajanlar olarak adlandırılan pulmoner vazodilatörler kullanılmaktadır. PAH'a özgün ilaçlar; endotelin reseptör antagonistleri, prostasiklin analogları, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ve solübl guanilat siklaz aktivatörü olan riosiguatı içermektedir. PAH tanısı alan hastalara risk grubuna göre tekli ya da kombine olarak PAH'a özgün ajanlarla tedavi uygulanmalıdır.[7]

Pulmoner veno-oklüzif hastalık, ilk kez 1934'te tanımlanmış olup nadir bir hastalıktır. Etkilenen esas bölgenin pulmoner arteriyollerin olduğu PAH'tan farklı olarak PVOH'de etkilenen ana bölge pulmoner venüllerdir. Pulmoner venüllerde intimal fibrozis, düz kas hücre hipertrofisi ve postkapiller proliferasyonu sonucu arteriyalizasyon ve alveoler hemosiderin fagosite etmiş makrofajların varlığı temel patolojik bulgulardır. İnsidansı milyonda 0,1-0,2 arasında bildirilmiştir. Etiyolojisinde *EIF2AK4* gen mutasyonu, bazı ilaçlar ve toksinler ve bağ dokusu hastalıkları yer almaktadır. Tanıda akciğer biyopsisi altın standart olsa bile hem artmış kanama riski olması hem de biyopsinin yalancı negatif saptanma oranının yüksek olabilmesi nedeni ile önerilmemektedir.[8] PVOH olgularının kalp katete-

rizasyonunda PAH ile benzer şekilde prekapiller PH ile uyumlu hemodinamik parametreler mevcuttur. Bu nedenle PAH ile ayırt etmek hemodinamik parametreler üzerinden olanaklı değildir. Toraks BT, PVOH tanısı için önemli ipuçları verebilir. PVOH için karakteristik olan üçlü: akciğer parankiminde sentrilobüler buzlu cam dansiteleri, mediyastinal lenfadenopatiler ve interstisyel septal çizgilerde kalınlaşmadır.[9] PVOH için önerilen tedavi akciğer transplantasyonudur ancak donör kısıtlılığı nedeni ile akciğer transplantasyonu her zaman mümkün olamamaktadır. PAH'a özgün tedavi ajanları arteriyoler vazodilatasyon yaparak arteriyalize olmuş pulmoner venüllere gelen kan akımını artırırlar ve transkapiller basınçta artışa neden olurlar. Bu durumda alveolar transudasyona bağlı pulmoner ödem gelişir ve hastanın kliniğinde kötüleşme olur. Ancak yine de bazı olgu raporlarında ve küçük çaplı gözlemsel çalışmalarda PAH'a özgün tedavi ajanlarının PVOH olgularında faydalı olabileceği ve tolere edilebileceği gösterilmiştir. Bu nedenle tekli olarak ve yakın kontrol altında PAH'a özgün tedavi ajanları denenebilir.[10]

Sunduğumuz olgudan elde edilecek mesajlar şunlardır: i) sScl hastalarında PH'nin bütün alt grupları görülebilmektedir. ii) sScl hastalarında grup 1 PH saptandığında, bağ dokusu hastalığı ilişkili PAH dışında tedavisi ve prognozu PAH'dan farklı olan PVOH olabileceği de mutlak akla gelmelidir. iii) PAH'a özgün tedavi altında pulmoner ödem gelişen ya da PAH seyrine göre beklenenden daha hızlı kötüleşen hastalarda, PVOH açısından tipik toraks BT bulguları olan hastalarda ve PAH'a özgün tedavi de-eskalasyonuna (azaltılmasına) rağmen klinik kötüleşme olmayan hastalarda PVOH düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Naranjo M, Hassoun PM. Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Hypertension: Spectrum and Impact. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(5):911. doi: 10.3390/diagnostics11050911.

2. Khangoora V, Bernstein EJ, King CS, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary hypertension: A comprehensive review. *Pulm Circ*. 2023;13(4):e12276. doi: 10.1002/pul2.12276.

3. Duarte AC, Cordeiro A, Loureiro MJ, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a probably underdiagnosed cause of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(5):1687-1691. doi: 10.1007/s10067-020-04953-4.

4. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237.

5. Haque A, Kiely DG, Kovacs G, et al. Pulmonary hypertension phenotypes in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir Rev.* 2021;30(161):210053. doi: 10.1183/16000617.0053-2021.

6. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801887. doi: 10.1183/13993003.01887-2018.

7. Sanges S, Sobanski V, Lamblin N, et al. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: What every CTD specialist should know - but is afraid to ask! *Rev Med Interne.* 2023; 2:S0248-8663(23)01212-2. doi: 10.1016/j.revmed.2023.10.450.

8. Hajouli S, Moustafa MA, Memoli JSW. Pulmonary Veno-Occlusive Disease: A Rare Cause of Pulmonary Hypertension. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2019;7:2324709619840375. doi: 10.1177/2324709619840375.

9. Ali N, Loughborough WW, Rodrigues JCL, et al. Computed tomographic and clinical features of pulmonary veno-occlusive disease: raising the radiologist's awareness. *Clin Radiol.* 2019;74(9):655-662. doi: 10.1016/j.crad.2019.04.023.

10. Chaisson NF, Dodson MW, Elliott CG. Pulmonary Capillary Hemangiomatosis and Pulmonary Veno-occlusive Disease. *Clin Chest Med.* 2016;37(3):523-34. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.014.

BEHÇET HASTALIĞI: PULMONER ARTER ANEVRİZMASI VE PULMONER EMBOLİ SAPTANAN OLGUNUN TNF- α İNHİBİTÖR TEDAVİSİ İLE YÖNETİMİ

BEHCET'S DISEASE: MANAGEMENT OF A CASE WITH PULMONARY ARTERY ANEURYSM AND PULMONARY EMBOLISM WITH TNF-α INHIBITOR THERAPY

Coşkun Ardan Şener[1], Şule Akbulut[1], Rabia Sümeyye Arslan[2], Naciye Sinem Gezer[2], Gökçe Kenar Artın[3], Gökçen Ömeroğlu Şimşek[1]

[1]Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir
[2]Radyoloji Anabilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir
[3]Romatoloji Anabilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

ÖZET

Behçet hastalığı, vaskülitle karakterize, oral aftlar, genital ülserler, artrit ve panüveitin görüldüğü multisistemik bir hastalıktır. Behçet vasküliti tüm boyut ve türdeki damarları tutabilir ve pulmoner arter anevrizmasına sebep olabilir. Bu anevrizmalar genellikle klinik olarak akut hemoptiziye sebep olur ve Behçet Hastalığında pulmoner arter tutulumunun mortalitesi yüksektir. Tedavide sıklıkla yüksek doz kortikosteroid ve yoğun immunsupresifler gerekir. Bu yazıda, acil servise masif hemoptizi ile başvuran, toraks bilgisayarlı tomografisinde pulmoner arter-ven anjiyografisinde diffüz alveolar hemoraji, sağ pulmoner arterde trombüs ve pulmoner arter anevrizması saptanan yeni tanı bir Behçet hastasında TNF alfa inhibitörleri ile akut dönemde elde edilen belirgin klinik yanıt sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Behçet Hastalığı, İnfliksimab, Pulmoner Arter Anevrizması, TNF Alfa İnhibitörleri*

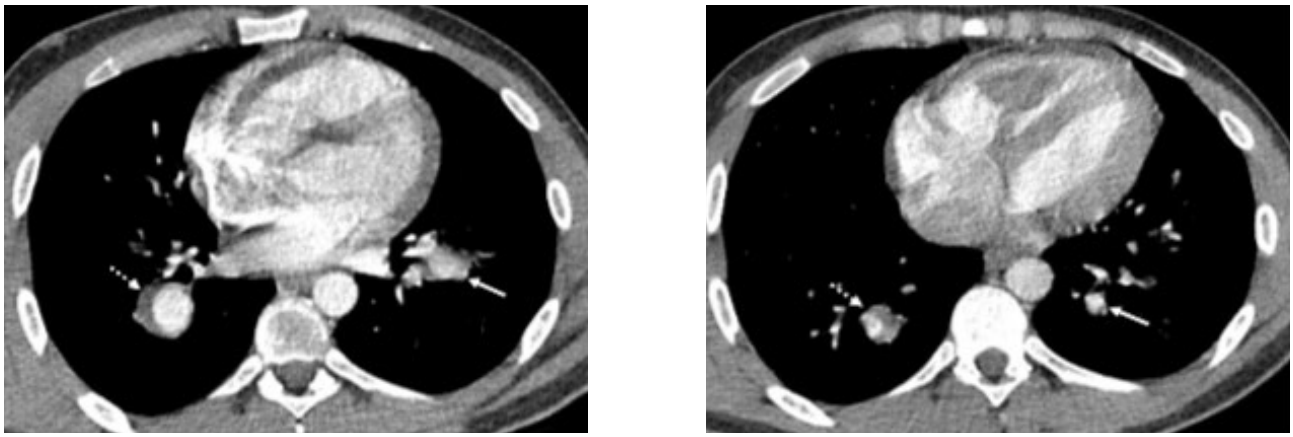
GİRİŞ

Behçet Hastalığı, oral aft ve genital ülserler, üveit, kutanöz ve oküler lezyonlarla karakterize sistemik inflamatuvar bir hastalıktır.[1,2] Behçet Hastalığı çevresel, coğrafi, genetik ve immünolojik faktörlerin yanı sıra mikrobiyom değişikliklerinin de zaman içinde hastalığın başlangıcına ve semptomların sürekliliğine veya tekrarlamasına katkıda bulunduğu çok karmaşık bir hastalık olarak kabul edilmektedir.[1] Vasküler tutulum Behçet hastalarında ölümcül komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır.[2,3,5,8] TNF-α gibi inflamatuar sitokinler patogenezde önemli rol oynar.(3) Behçet hastalığının vasküler tutulumu, en sık alt ekstremite yüzeyel ven trombozu (YVT) ve derin venlerinde tromboz (DVT) şeklinde olmakla birlikte hem arter hem venleri, ayrıca tüm boyut ve türdeki damarları tutabilir, pulmoner arter (PA) gibi damarlarda anevrizmalarla seyredebilir.[1-5] Vasküler tutulumu olan Behçet hastalığı immunsupresif ilaçlarla tedavi edilir; PA tutulumu sıklıkla yoğun immunsupresif tedavi gerektirir ve mortalitesi çok yüksektir.[6-8] Diğer organ komplikasyonlarında olduğu gibi PA anevrizması daha çok erkeklerde görülür, sıklıkla hemoptizi gözlenir. Hemoptizinin pulmoner tüberküloz nedeniyle olduğu yanlış tanısı tanıyı geciktirebilir, hemoptizinin pulmoner tromboemboli kaynaklı olduğu düşünülerek antikoagülan kullanılması ciddi sonuçlara neden olabilir.[16] Tedavide hayatı tehdit edici klinik nedeni ile siklofosfamid, 'pulse' steroid, infliksimab ve infliksimaba ek olarak veya idamede azotiyoprin gibi ilaçlar kullanılabilir. Tedaviye dirençli olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir, ancak pulmoner arter anevrizmalarında cerrahi sonuçlar periferik arter anevrizmalarına göre daha iyi değildir.[6-18]

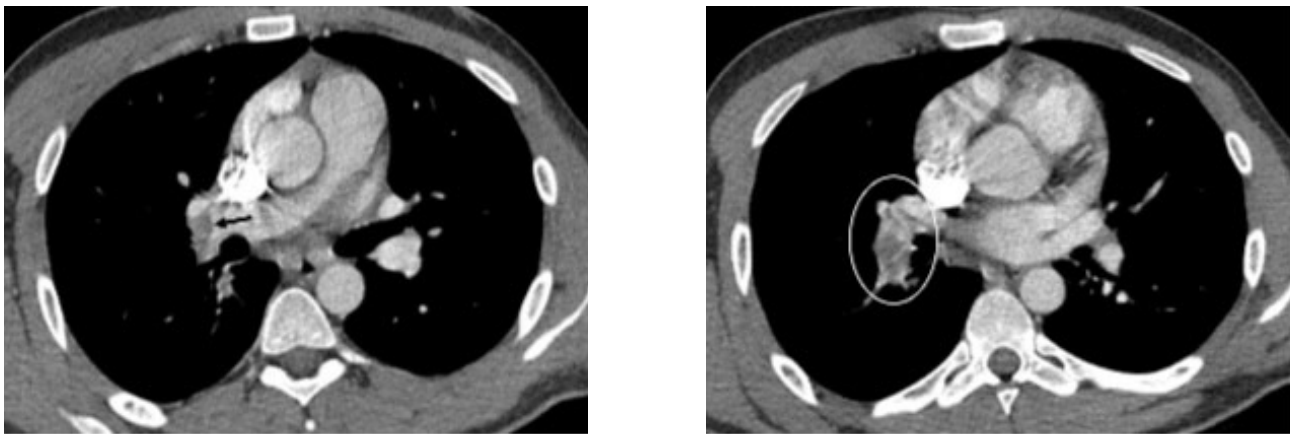
OLGU SUNUMU:

Yirmi-yedi yaşında erkek hasta, acil servise masif hemoptizi (bir kerede 100 ml olmak üzere, tekrarlayan vasıfta) yakınması ile başvurdu. Altı haftadır öksürük yakınması olan hasta son iki haftadır minör hemoptizi geliştiğini ifade etti. Nefes darlığını öksürükle belli belirsiz hissediyordu. Hastanın bilinen hastalık veya sigara kullanım öyküleri yoktu. Ailesinde ve kendisinde tüberküloz öyküsü mevcut değildi, ancak annesi Behçet Hastalığı tanısı almıştı. Daha önce tekrarlayan oral aft nedeni ile hastaya Behçet Hastalığı açısından tetkikler yapılmış ancak tanı konulamamıştı. Hastanın fizik bakısında nabzı 123/dk, diğer vital bulguları değerleri stabildi, solunum sesleri normaldi. Oksijen satürasyonu 2 lt nazal oksijen desteği ile %93 tespit edildi. Gelişindeki laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin değerinin 9,3 g/dL olduğu görüldü ve bu değer daha önceki bazal hemoglobin değerlerine göre daha düşüktü. Hastanın 'pulse' steroid tedavisi öncesi eritrosit sedimantasyon hızı 19 mm/s ve c-reaktif protein (CRP) değeri 1244 mg/L saptandı. Hastanın toraks bilgisayarlı tomografik anjiyografisinde her iki akciğerde intrapulmoner düzeyde içerisinde mural trombüsü de bulunan çoğul PA anevrizmaları izlendi.

En büyükleri sağ akciğer alt lob posterior bazal segment pulmoner arteri düzeyinde 3x2,5 cm boyutlarında olup içerisinde 9 mm kalınlıkta ''mural trombüs'' gözlendi **(Şekil 1A-1B)**. Ayrıca sağda pulmoner arter distalinde, sağ orta ve alt lob pulmoner arterlerinde, bilateral akciğerlerde segmenter ve subsegmenter dallarda pulmoner tromboemboli ile uyumlu dolum defektleri saptandı **(Şekil 2A-2B)**. Sol akciğer alt lobunda alveolar hemoraji ile uyumlu yaygın asiner alveolar buzlu cam infiltrasyonları mevcuttu **(Şekil 3)**.

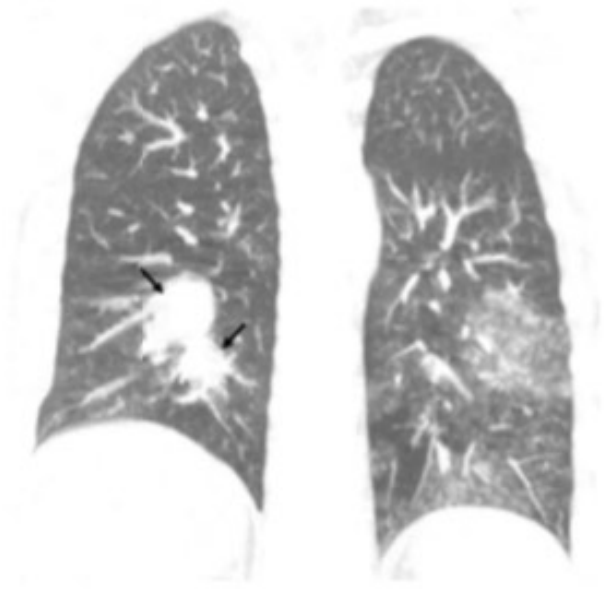


Şekil 1A-1B. Bilgisayarlı tomografik anjiyografi tetkikinin aksiyal kesitlerinde, her iki akciğerde intrapulmoner düzeyde çoğul pulmoner arter anevrizmaları izlenmekte (a, b). Sağ akciğer alt lob posterior bazal segment pulmoner arteri düzeyinde yer alan anevrizmalar içerisinde mural ''trombüs'' görülüyor (Kesikli oklar) (a, b).



Şekil 2A-2B. Bilgisayarlı tomografik anjiyografi tetkikinin ardışık ''aksiyal'' kesitlerinde, sağda pulmoner arter distalinde, sağ orta ve alt lob pulmoner arterlerinde yer alan pulmoner tromboemboli ile uyumlu dolum defektleri izlenmekte.

Klinik ve görüntüleme bulguları ile Behçet hastalığı düşünülen olgu, Göğüs Hastalıkları servisine yatırıldı. Romatoloji bölümü konsültasyonu ile Behçet hastalığı tanısı doğrulandı ve 'pulse' steroid ve siklofosfamid tedavisi önerildi. İnfertilite yan etkisi açısından endişesi olan hasta, siklofosfamid tedavisini kabul etmedi. Bunun üzerine hastaya beş gün süre ile 1 gr İV 'pulse' metil-prednisolon başlandı. Hasta 5 gün süre ile 'pulse' steroid tedavisi aldıktan sonra steroid tedavisi 1 mg/kg/gün dozundan idameye geçildi. Yanısıra intravenöz infliksimab (5 mg/kg), azotioprin ve kolşisin başlandı. İzlemde hastanın klinik olarak hemoptizisi tamamen geriledi. Hasta tedavinin 10. gününde kombinasyon tedavisinden belirgin yarar gördü ve bu tedavi ile hasta taburcu edildi.



Şekil 3. Bilgisayarlı tomografik anjiyografi tetkikinin ''koronal'' görüntüsünde, sağ akciğer alt lob yerleşimli iki adet anevrizma ve sol akciğer alt lobunda alveolar hemoraji ile uyumlu yaygın asiner alveolar buzlu cam infiltrasyonları izlenmekte.

Olgu sunumu için hastadan sözel onam alınmıştır.

TARTIŞMA

Behçet Hastalığı, göz, cilt, mukozal tutulumların yanısıra, çeşitli damar tutulumları ile seyreden inflamatuvar bir hastalıktır. YVT ve DVT, Behçet Hastalarının toplamda %15-40'ını etkileyen en yaygın vasküler tutulumlardır. Hastalıkta venöz tromboz olarak alt ekstremite YVT ve DVT yanısıra, serebral venöz tromboz, intrakardiyak trombüs, Budd-Chiari sendromu, inferior ve süperior vena kava trombozları görülebilirken, arteriyel tutulum olarak PA tutulumu veya psödoanevrizma gelişebilir.[1-4]

Behçet Hastalığı'nda genellikle, venöz tutulum önce ortaya çıkar ve arteriyel tutulum sonradan gelişir. Bu olguda olduğu gibi arteriyel pulmoner anevrizmaların ve periferik venöz trombozunun ve arteriyel trombozun eşzamanlı görülmesi daha ender görülür.[5] Behçet sendromu'nda PA trombozunun damar duvarındaki yangıya bağlı gelişen "in situ" tromboz olduğu düşünülür.[5] İmmünsupresif tedavinin rolü iyi bilinirken, antikoagülan tedavinin değeri konusunda bir tartışma vardır ve Behçet Hastalığına bağlı farklı vasküler tutulumlarda antikoagülasyon tedavisinin faydaları belirsizdir. PA anevrizması varlığında antikoagülan tedavinin ölümcül sonuçlanabileceği de unutulmamalıdır. Çünkü bu hastalarda PA anevrizma diseksiyon riski ve masif hemoptizi riski daha yüksektir. Bu nedenle bu vakada tedavide pulmoner trombozun varlığına rağmen antikoagülan tedavi kullanılmamıştır.[6-12]

PA tutulumunda, bağışıklığı baskılayan ilaçlar tedavinin temelini oluşturur.[6-12] Olgumuzda, tanı anında metil-prednizolon başlanmış olup siklofosfamid önerilmişti. Hasta özellikle infertilite yan etkisinden dolayı siklofosfamid kullanmayı reddetti. Bu nedenle son kılavuzlarda vasküler Behçet Hastalığı tedavisinde önerilen TNF- α inhibitörü olan infliksimab kullanıldı.[13,14]

Behçet Hastalığında steroid ve siklofosfamid gibi birinci basamak tedavilere direnç olması durumunda ya da hayatı tehdit eden PA anevrizmaları varlığında TNF-α inhibitörü ajanlarının kullanılabileceği belirtilmektedir.[4,15,16] İnfliksimab, TNF ve TNF üreten hücrelerin blokajı yoluyla mononükleer hücrelerin aktivasyonunu inhibe ederek yangıya bağlı trombozun önlenmesini sağladığı, bir yıllık süreç içinde hastalık tekrarlama riskini de birinci basamak ilaçlara göre daha fazla azalttığı ifade edilmektedir[17]. Bağışıklığı baskılayan tedaviye dirençli olgularda embolizasyon, lobektomi, kavitektomi ve dekortikasyon düşünülebileceği de belirtilmektedir.[1,9-17]

Olgumuzda ise 5 gün süreli "pulse steroid'' tedavisinden sonra infliksimab ve azotiopürin tedavisine belirgin klinik yanıt gösterdi. Bu vakamızda diğer vakalardan farklı olarak kombine tedavinin hastalığın klinik seyri üzerine belirgin katkı sağladığını gördük. İnfertilite yan etkisinden dolayı siklofosfamid tedavisini kabul etmeyen vakamızda farklı bir yaklaşım olarak özellikle infliksimab tedavisi ile de hastanın pulmoner şikayetlerinin belirgin olarak gerilediğini gözlemledik.

Sonuç olarak; hemoptizi ile başvuran hastalarda, pulmoner vasküler hastalıklar kapsamında nadir görülmekle birlikte Behçet Hastalığı da düşünülmelidir. Hastanın öyküsü, aile öyküsü yönlendirici olmakla birlikte yapılan görüntüleme tetkiklerinde anevrizma görüntüsü kesin tanı koydurucudur. Birinci basamak tedavide yan etkiler nedeniyle çekince yaratan ilaçlara alternatif olarak TNF-α inhibitörü ajanların diğer tedavilerle kombine olarak kullanılması mümkündür. "Pulse" steroid, infliksimab ve azotioprin tedavisi ile belirgin klinik yanıt alınan olgumuz literatür eşliğinde sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Emmi G, Bettiol A, Silvestri E, et al. Vascular Behçet's syndrome: an update. *Intern Emerg Med*. 2019;14(5):645-652. doi:10.1007/s11739-018-1991-y
2. Sarr SA, Fall PD, Mboup MC, et al. Superior vena cava syndrome revealing a Behçet's disease. *Thromb J*. 2015;13:7. doi:10.1186/s12959-015-0039-z
3. Abou-Raya A, Abou-Raya S. Central venous thrombosis in Behcet's disease. *Angiology*. 2008;59(2):248-250. doi:10.1177/0003319707303891
4. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, et al. Behçet's syndrome: one year in review 2023. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(10):1945-1954. doi:10.55563/clinexprheumatol/7kdo9x
5. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. *Am J Med*. 2004;117(11):867-870. doi:10.1016/j.amjmed.2004.05.027
6. Seyahi E. Behçet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(2):279-295. doi:10.1016/j.berh.2016.08.002
7. Alpsoy E, Leccese P, Emmi G, Ohno S. Treatment of Behçet's Disease: An Algorithmic Multidisciplinary Approach. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:624795. doi:10.3389/fmed.2021.624795
8. Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(1):35-48. doi:10.1097/MD.0b013e318242ff37
9. Nagafuchi H, Kikuchi H, Ishibash H, et al. Recommendations for the management of the vascular involvement in Behçet's disease by the Japanese National Research Committee for Behçet's disease-secondary publication. *Mod Rheumatol*. 2023;34(1):182-193. doi:10.1093/mr/road002
10. Kotecha J, Kamath AV, Mukhtyar C. Behçet's pulmonary artery aneurysms treated with infliximab and monitored with the 6-min walk test. *Oxf Med Case Reports*. 2016;2016(4):94-96. doi:10.1093/omcr/omw028
11. Takeuchi M, Asukata Y, Kawagoe T, et al. Infliximab monotherapy versus infliximab and colchicine combination therapy in patients with Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012;20(3):193-197. doi:10.3109/09273948.2012.665124
12. Greco A, De Virgilio A, Ralli M, et al. Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmun Rev*. 2018;17(6):567-575. doi:10.1016/j.autrev.2017.12.006
13. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):808-818. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213225
14. Ozguler Y, Leccese P, Christensen R, et al. Management of major organ involvement of Behçet's syndrome: a systematic review for update of the EULAR recommendations. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(12):2200-2212. doi:10.1093/rheumatology/key242
15. Samreen I, Darji P, Genobaga S, et al. Pulmonary Artery Aneurysm in Behcet Disease: Medical, Endovascular or Surgical Intervention. *Cureus*. 2023;15(11):e49368. doi:10.7759/cureus.49368
16. Chan E, Sangle SR, Coghlan JG, D'Cruz DD. Pulmonary artery aneurysms in Behçet's disease treated with anti-TNFα: A case series and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2016;15(4):375-378. doi:10.1016/j.autrev.2016.01.003
17. Desbois AC, Biard L, Addimanda O, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and refractory major vessel involvement of Behcet's disease: A multicenter observational study of 18 patients. *Clin Immunol*. 2018;197:54-59. doi:10.1016/j.clim.2018.08.004
18. Emmi G, Prisco D. Behçet's syndrome: focus on pathogenetic background, clinical phenotypes and specific treatments. *Intern Emerg Med.* 2019;14(5):639-643. doi:10.1007/s11739-019-02154-9

NADİR BİR MUTASYONA BAĞLI ALFA-1 ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ OLAN GRUP 3 PULMONER HİPERTANSİYON OLGUSU

A CASE OF GROUP 3 PULMONARY HYPERTENSION WITH ALPHA-1 ANTITRYPSIN DEFICIENCY DUE TO A RARE MUTATION

Gökhan Altan[1], Züleyha Bingöl[1], Gülfer Okumuş[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Pulmoner hipertansiyon (PH) istirahat halinde sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının ≥ 20 mmHg olması olarak tanımlanan klinik sınıfları 5 alt gruptan oluşan heterojen bir hastalık grubudur. Grup 3 PH tüm gruplar arasında %10 sıklıkla görülen, prognozu en kötü olan, akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı gelişen PH'dir. Bu grupta en sık PH nedenleri kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), interstisyel akciğer hastalığı, kombine pulmoner fibrozis amfizem ve obezite hipoventilasyon sendromudur.

KOAH genetik olarak ortaya çıkabilen bir hastalıktır. Genetik ortaya çıkan KOAH için öne çıkan nedenlerden biri de alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. AAT eksikliğine yol açabilen 100'den fazla genetik varyant tanımlanmıştır ve Mhererlen varyantı en nadir mutasyonlardan biridir. Bu yazıda genetik incelemeyle AAT eksikliği ve homozigot Mhererlen mutasyonu saptanan 49 yaşında ağır KOAH'a bağlı solunum yetersizliği ve Grup 3 PH gelişen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: *Alfa-1 Antitripsin Eksikliği, Grup 3 Pulmoner Hipertansiyon, Mhererlen Mutasyonu, Pulmoner Hipertansiyon*

GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH) istirahat halinde sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) ≥ 20 mmHg olması olarak tanımlanan, tedavi edilmediğinde ilerleyici sağ kalp yetersizliğine ve fonksiyonel kapasitede azalmaya yol açabilen, klinik sınıfları 5 alt gruptan oluşan heterojen bir hastalık grubudur.[1] Grup 3 PH tüm PH grupları arasında %10 sıklıkta ve prognozu en kötü olan, akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı gelişen PH'dir. Grup 3 PH 6 alt grupta sınıflandırılır: 1) Obstruktif akciğer hastalıkları, 2) Restriktif akciğer hastalıkları, 3) Karma restriktif ve obstruktif bozukluk yapan diğer akciğer hastalıkları, 4) Hipoventilasyon sendromları, 5) Akciğer hastalığı olmaksızın var olan hipoksi ve 6) Gelişimsel akciğer hastalıkları. Bu grupta en sık PH nedenleri kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), interstisyel akciğer hastalığı (İAH), kombine pulmoner fibrozis amfizem, obezite hipoventilasyon sendromudur.[1]

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023 raporu KOAH'ı etiyolojilerine göre 7 grupta ele almayı önermiştir.[2] Bu gruplar arasında elimizdeki en net kanıtlar genetik olarak tanımlanmış KOAH grubu için mevcuttur. Genetik KOAH grubu içerisinde öne çıkan varyantlardan biri alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. AAT, nötrofil elastaz gibi ana proteazların yıkıcı etkilerini azalttığı bilinen önemli bir anti-proteazdır. Anti-proteaz aktivitesinin olmaması KOAH'ın erken gelişimine neden olduğundan genetik incelemeyle eksiklik teşhis edildiğinde, spesifik replasman tedavisinin kriterleri karşılayan uygun olgularda uygulanması gerekmektedir.[3]

AAT eksikliğine yol açabilen 100'den fazla genetik varyant tanımlanmıştır ve Mhererlen varyantı en nadir mutasyonlardan biridir.[4] Bu yazıda genetik incelemeyle homozigot Mhererlen mutasyonu saptadığımız Grup 3 PH olgusunu sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

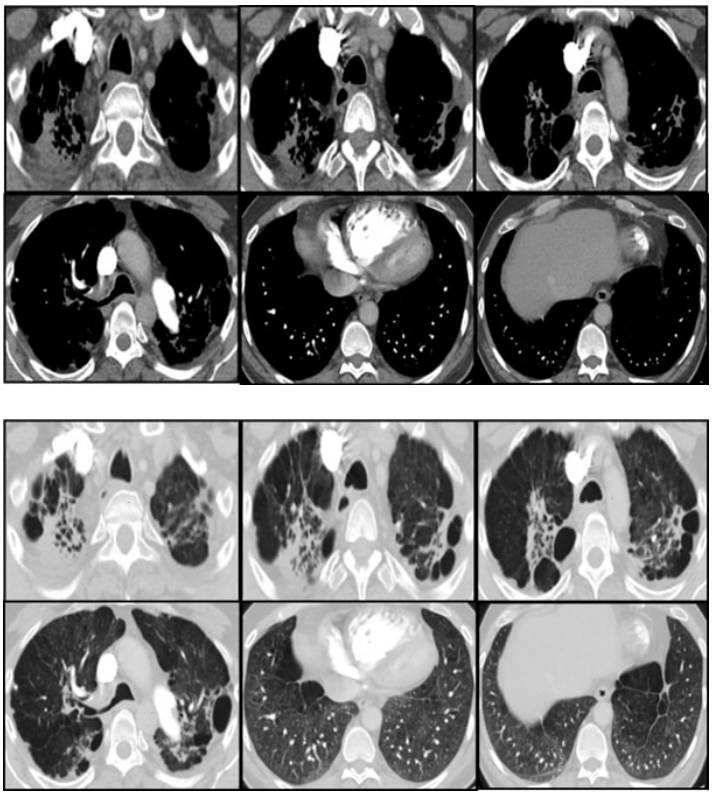
Kırk dokuz yaşında erkek hasta dış merkezde PH tanısı konulduktan sonra PH alt grubunun belirlenmesi amacıyla merkezimize yönlendirildi. Tarafımıza başvurusunda son 1 yıldır giderek artan nefes darlığı, bilateral ayak bileklerinde şişme, efor kapasitesinde azalma, efor sırasında göğüs ağrısı ve çabuk yorulma şikâyetleri bulunmaktaydı. 1991-1993 yılları arasında altın imalatında çalışma dışında mesleki maruziyet öyküsü yoktu. Sigara öyküsü 20 paket-yıl idi ve 8 yıldır sigara içmiyordu. Ek hastalıkları diyabetes mellitus, hipertansiyon ve konjestif kalp yetersizliği idi. Özgeçmişinde 2015 yılında ateş, gece terlemesi, halsizlik, öksürük, 1 yılda 10 kilogram kayıp şikâyetleriyle dış merkeze başvurduğu ve alınan balgam kültüründe +4 aside rezistan basil (ARB) görülmesi nedeniyle 9 ay anti-tüberküloz (TB) tedavi aldığı öğrenildi. Dokuz aylık anti-TB tedavisi sonrası art arda alınan 2 balgam kültüründe ARB'nin negatif olması ve kültürde üreme olmaması nedeniyle tedavinin sonlandırıldığı öğrenildi. Hastanın anti-TB tedavi sonrası şikâyetlerinin gerilemesi nedeniyle 2016-2023 yılları arasında tetkik ve tedavi açısından poliklinik takiplerine gitmediği öğrenildi. Soy geçmişinde anlamlı özellik bulunmayan hasta Haziran 2022'den itibaren artan nefes darlığı, bacaklarda şişlik ve efor kapasitesinde azalma şikâyetleriyle Haziran 2023 tarihinde dış merkeze başvurmuş. Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu %55, tahmini sistolik PAB 92 mmHg, zirve triküspit yetersizlik akım hızı (TRV) 465 cm/sn, triküspit anüler planının sistolik hareket mesafesi (TAPSE) 13 mm saptanmış (**Tablo 1**). Ek olarak sağ ventrikül duvar kalınlıklarında artış, sağ kalp boşluklarında ileri derecede dilatasyon, interventriküler septumda paradoks hareket, sol ventrikülde D-şekli ve triküspit kapakta +2 yetmezlik olması nedeniyle SKK yapılmış. SKK ile pre-kapiller tipte PH bulguları saptanan olgunun hemodinamik parametreleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Ekokardiyografi ve SKK Sonuçları

Ekokardiyografi Sonuçları	
Ejeksiyon fraksiyonu	**%55**
Tahmini sistolik PAB	92 mmHg
TRV	465 cm/sn
TAPSE	13 mm
SKK Sonuçları	
Ortalama PAB	71 mmHg
Sistolik PAB	103 mmHg
Diastolik PAB	53 mmHg
Pulmoner vasküler rezistans	19 wood ünite
Pulmoner kapiller uç basıncı	15 mmHg
Kardiyak debi	3.34 lt/dk
Kardiyak indeks	1.74 lt/dk/m2
Sağ atrium basıncı	16 mmHg

PAB: Pulmoner arter basıncı
SKK: Sağ kalp kateterizasyonu
TAPSE: Triküspit anüler planının sistolik hareket mesafesi
TRV: Zirve triküspit yetersizlik akım hızı

Pulmoner hipertansiyon alt grubunun belirlenmesi amacıyla çekilen kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'de tromboemboli ile uyumlu dolum defekti saptanmamış ancak her iki akciğerde yaygın amfizematöz değişiklikler, her iki akciğer üst lobda atelektazik bant görünümleri ve yer yer konsolidasyon alanları görülmüş (**Şekil 1-2**).



Şekil 1-2. Tromboemboli ile uyumlu dolum defekti olmayan ancak her iki akciğerde yaygın amfizematöz degişiklikler, her iki akciğer üst lobda atelektazik bant görünümleri ve yer yer konsolidasyon alanları saptanan toraks bilgisayarlı tomografi görüntüsü

Olgunun merkezimize başvurusunda nabız sayısı 103/dk, solunum sayısı 16/dk, oda havasında SpO_2 %87 idi ve 1 aydır uzun süreli oksijen tedavisi almaktaydı. Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı 3 olarak değerlendirilen olgunun akciğer oskültasyonunda bilateral ekspiryumu uzundu ve ek ses duyulmadı. Kalp oskültasyonunda ikinci kalp sesinin pulmoner komponentinde sertleşme duyuldu ve bilateral +1 pretibial ödemi bulunmaktaydı. Oda havasında alınan arter kan gazında pH 7,48, $PaCO_2$ 34,3 mmHg, PaO_2 88,1 mmHg, $Sa0_2$ %88,1, HCO_3 26,7 mEq/L ve serum biyokimyasında pro-BNP değeri 820 ng/l saptandı. 3 lt/dk nasal oksijen desteği ile yapılan 6 dakika yürüme mesafesi 232 metre idi. Başlangıç SpO_2 %97, Borg dispne skoru 0, bitiş SpO_2 %86, Borg dispne skoru 2 idi. Solunum fonksiyon testinde zorlu vital kapasite (FVC) %51,5 (2310 mL), 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV_1) % 31,6 (1150 mL), FEV_1/FVC oranı 49,3 ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi %27 ölçüldü. Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinde her iki akciğerde üst loblarda ve alt lob superior segmentlerde, sağ akciğer orta lobda ve sol akciğer lingula inferior segmentlerde belirgin olan heterojen azalmış perfüzyon defektleri amfizematöz değişikliklerle uyumlu olarak değerlendirildi ve pulmoner emboli düşündürecek perfüzyon defekti saptanmadı. Bağ dokusu hastalıklarına yönelik incelenen serolojik tetkikler negatifti ve PH açısından riskli ilaç kullanımı yoktu.

Sonuçlarına göre Grup 3 pre-kapiller tipte PH olarak değerlendirilen olgunun toraks BT'sinde görülen her iki akciğerdeki yaygın amfizematöz değişiklikler nedeniyle ölçülen serum AAT seviyesi 0,8 gr/L saptandı (normal aralık 0,9-2,0 gr/L) ve AAT genotipleme testi ile olgumuzda PI*M/Mhererlen homozigot mutasyonu saptandı.

AAT genotipleme testi AAT eksikliği ile ilişkili literatüre göre en sık görülen 14 alel varyantının eş zamanlı olarak tanımlanmasında kullanılan kalitatif bir test olup genomik DNA'nın polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılmasına, ardından Luminex xMAP teknolojisi kullanılarak alele özgü problarla hibridizasyonuna dayanmaktadır.[5]

Olguya haftada 1 kez 60 mg/kg olmak üzere 15-30 dakikalık intravenöz infüzyonlar olacak şekilde AAT replasman tedavisi başlandı. Hasta, eş zamanlı akciğer nakli açısından ilgili merkeze yönlendirildi. Çift akciğer-kalp nakli işleminin ileri PH, geçirilmiş TB öyküsü ve efor kapasitesinin düşük olması nedeniyle perioperatif mortalite riskinin yüksek olduğu olguya anlatıldı ve olgu nakli kabul etmedi.

Olgu PH multidisipliner konseyimizde değerlendirilerek 3 ay AAT spesifik replasman tedavisi sonrasında SKK'nın tekrarlanmasına ve sonucuna göre spesifik tedavi açısından yeniden değerlendirilmesine karar verilerek taburcu edildi. Replasman tedavisinin birinci ayında üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında genel durumu bozulan olgu 112 acil ekibi tarafından acil dahiliye polikliniğimize kardiyopulmoner arrest durumunda getirildi ve resüsitasyona cevap vermeyen olgu kaybedildi.

TARTIŞMA

AAT 14. kromozomun uzun kolunun 14q32.13 bölgesinde bulunan, otozomal dominant geçiş gösteren iki allelden oluşan *SERPINA1* geni tarafından kodlanan bir serum proteaz inhibitörüdür. *AAT* genindeki nokta mutasyonlar sonucunda serpinopatiler gelişmekte ve AAT eksikliği meydana gelmektedir. Yüzden fazla genetik varyant tanımlanmış olup en yaygın eksiklik varyantları S ve Z formlarıdır. Olgumuzda da saptanan Mhererlen mutasyonu ise en nadir mutasyonlardan biridir.[6, 7]

AAT, nötrofil elastaz gibi proteazların yıkıcı etkilerini azaltmaktadır. AAT eksikliği olan kişiler amfizem, siroz, panniküllit ve vaskülit gibi hastalıklar açısından risk altındadır. AAT eksikliğindeki pulmoner amfizem sigara ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır ancak hiç sigara içmeyenlerin bir kısmında bile ilerleyici akciğer hastalığı gelişebilir.[8] Öksürük, balgam çıkarma ve dispne gibi solunum semptomları klasik KOAH'tan farklı olarak bizim olgumuzda olduğu gibi 30-40 yaşlarında başlar ve hastalık özellikle sigara içenlerde ve mesleki maruziyeti olanlarda hızlı ilerleme gösterir.

İntravenöz AAT replasman tedavisinin, eksiklik olan hastalarda serum AAT düzeylerini arttırarak, toraks BT ile değerlendirilen akciğer dansitometrisi ve FEV_1 düşüşünü azaltarak sağkalımı arttırdığı görülmüştür.[6, 8] AAT replasman tedavisi sigara içmemiş veya sigarayı bırakmış, AAT eksikliği olan ve homozigot mutasyon saptanan 18 yaş üzeri hastalarda önerilmektedir.[6, 8] Olumlu etkilerin sağ kalımı daha fazla arttırması için eksikliğin erken dönemde tespit edilerek tedavinin erken dönemde başlanması önemlidir.[6, 8]

Tablo 2. AAT Eksikliğiyle İlişkili Grup 3 PH'de Olası Fizyopatolojik Mekanizmalar

Amfizem ve bronşektazi	Pulmoner vasküler yatağın destrüksiyonu
Hipoksi	Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon
Tekrarlayan enfeksiyonler	İnflamasyonda ve proteaz üretiminde artış
Hiperkapni ve asidoz	Pulmoner vasküler yatağın yeniden yapılanması
Artan eritropoez ve polisitemi	Hiperviskozite
Protrombotik aktivitede artış	ANCA ilişkili vaskülit riskinde artış
AAT: Alfa-1 antitripsin, ANCA: Antinötrofil sitoplazmik antikor *PH: Pulmoner hipertansiyon*	

Bildiğimiz kadarıyla AAT eksikliği ile PH arasında doğrudan bir ilişki yoktur. AAT eksikliğiyle oluşan amfizem ve bronşektaziye bağlı hipoksemi nedeniyle pulmoner vasküler yatağın vazokonstriksiyonu mekanizmalardan biri olabilir.[9] Tekrarlayan enfeksiyonlar KOAH'da temel patolojik değişiklik olan kronik inflamasyon, oksidatif stres ve proteaz üretiminde artışa neden olarak tekrarlayan yaralanma ve tamir süreciyle beraber pulmoner vasküler yatağın yeniden yapılanması gibi yapısal değişikliklerin oluşumuna katkı verebilir.[9] AAT, nötrofil granüllerinde bulunan, nötrofil elastaz benzeri bir serin proteaz olan proteinaz-3'ün de önemli bir inhibitörüdür. AAT eksikliğinde, proteinaz-3 aktivitesi artabilir ve doku hasarında artışa neden olarak inflamasyona katkı verebilir.[10] Proteinaz-3'ün artmış proteolitik aktivitesi aynı zamanda endotelyal hücre hasarı yaparak ve protein C ile anti-trombin III seviyesini azaltarak pulmoner emboliye neden olabilir.[10] Ayrıca AAT eksikliğinin antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülit riskini arttırdığı tespit edilmiştir.[11] AAT eksikliğiyle ilişkili PH'nin olası patofizyolojik mekanizmaları tablo ile özetlenmiştir **(Tablo 2).**

Grup 3 PH sıklıkla farklı kronik akciğer hastalıkları olan hastaların klinik seyrini zorlaştırır. Akciğer hastalıklarına bağlı PH fonksiyonel kapasitenin azalması, yaşam kalitesinin bozulması, daha fazla oksijen gereksinimi ve artmış mortalite ile ilişkilidir.[12] Grup 3 PH etiyolojisi karmaşık ve multifaktöriyeldir. Grup 3 PH prognozu kötüdür, diğer PH grupları içerisinde sağkalımı en düşük olan gruptur.[12, 13] Kesin tanı için SKK altın standarttır. Yakın tarihte yapılan iki çalışmada bu hastalarda prognozu öngörmek için PVR>5 WU değerinin eşik değer olduğu gösterilmiştir.[1] Bu verilere dayanarak PVR ≤5 WU şiddetli olmayan, PVR>5 WU şiddetli PH olarak tanımlanmıştır.

Grup 3 PH tedavisinde en önemli nokta altta yatan hastalığı tedavi etmek, uygun hastalarda uzun süreli oksijen tedavisi vermek ve pulmoner rehabilitasyondur. Grup 3 PH'de spesifik tedaviler sadece deneyimli merkezlerde multidisipliner konsey kararları doğrultusunda uygun olgularda düşünülebilir.[1, 13, 14]

Veriler sınırlı olmakla birlikte, Grup 1 PH için onaylanmış spesifik ilaçlar, Grup 3 PH'yi tedavi etmek için kullanılmış; ancak treprostinilin kullanıldığı çalışmalar hariç çoğu çalışma çelişkili sonuçlar göstermiştir.[15] Treprostinil pulmoner ve sistemik arteriyel vasküler yataklarda vazodilatasyon sağlayan, trombosit agregasyonunu inhibe eden ve antifibrotik özelliğe sahip olduğunu gösteren veriler de bulunan stabil bir prostasiklin analoğudur. INCREASE çalışması ise İAH'ye bağlı PH'de inhale treprostinilin güvenliğini ve etkinliğini araştıran çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir faz 3 çalışmadır.[16]

INCREASE çalışmasında, treprostinil, plaseboya göre başlangıçtan 16. haftaya kadar egzersiz kapasitesini artırmış ve FVC'de iyileşme sağlamıştır. Fark özellikle idiyopatik pulmoner fibrozis grubunda daha belirgin olarak görülmüştür. [16] KOAH'a bağlı PH için ise onay almış spesifik bir tedavi ajanı yoktur. PH açısından İAH'nin ve KOAH'ın benzer klinik tabloları paylaştığı ve aynı grupta sınıflandırıldığı göz önüne alındığında, inhale treprostinilin KOAH'a bağlı PH grubunda güvenliğini ve etkinliğini araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikârdır.

Bizim olgumuzda da hastanın altta yatan hastalığına yönelik optimal tedavi, pulmoner rehabilitasyon ve destek tedaviler başlanmıştır. Ancak olgumuz üst solunum yolu enfeksiyonuna sekonder KOAH enfektif atak sonrasında kötüleşmiş ve kaybedilmiştir. Bu olgularda spesifik tedavi seçeneğinin kısıtlı olması ve ülkemizde inhale treprostinil tedavisine ulaşılamaması nedeniyle bu gruptaki olgular süreçte solunum yetersizliği tablosu ile kaybedilmektedirler.

Grup 3 PH olgularında spesifik tedaviler öncesinde en önemli nokta altta yatan hastalığın optimal tedavisinin yapılmasıdır. Grup 3 PH'nin en sık nedeni olan KOAH'ın güncel GOLD raporunda 7 farklı etiyotipi içeren heterojen bir hastalık olduğunu, KOAH olgularının öncelikle hangi etiyotip olduğunun belirlenmesi için gerekli analizlerin yapılması ve tedavinin etiyotiplere göre düzenlenmesi gerektiğini vurgulaması nedeniyle olgumuzun eğitici olduğunu düşünüyoruz. AAT genotipleme testi ile çok nadir bir mutasyona bağlı AAT eksikliği saptadığımız olgumuzun bu açıdan da literatüre katkısı olacağını düşünüyoruz.

Hastanın tıbbi özgeçmişinin, tanı, tetkik ve tedavi sonuçlarının paylaşılması açısından hastadan sözlü ve yazılı onam alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Humbert, M., Kovacs G., Hoeper M.M., et al., *2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J.* 2023;61(1):2200879. doi: 10.1183/13993003.00879-2022.

2. Celli B, Fabbri L, Criner G, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for its Revision. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022; 206(11):1317-1325.doi: 10.1164/rccm.2022040671PP.

3. Hazari YM, Bashir A, Habib M, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency: Genetic variations, clinical manifestations and therapeutic interventions. *Mutat Res.* 2017;773:14-25. doi: 10.1016/j.mrrev.2017.03.001.

4. Hobbs BD, Silverman EK, Cho MH. Genetics and epidemiology. In: Strnad P, Brantly ML, Bals R, editors. Alpha-1 Antityripsin Deficiency (ERS Monograph). Sheffield: *European Respiratory Society*; 2019. p. 27-38.

5. Ferrarotti I, Thun GA, Zorzetto M. Laboratory diagnosis. In: Strnad P, Brantly M, Bals R, editors. Alpha-1 Antityripsin Deficiency (ERS Monograph). Sheffield: *European Respiratory Society;* 2019. p. 39-51.

6. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(7):818-900. 168(7):818-900. doi: 10.1164/rccm.168.7.818.

7. Russo R, Zillmer LR, Nascimento OA, et al. Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency and allele frequency in patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2016;42(5):311-6. 42(5):311-316. doi: 10.1590/S180637562015000000180.

8. Miravitlles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α(1)-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2017; 50(5):1700610. doi: 10.1183/13993003.00610-2017.

9. Weitzenbulm E, Chaouat A. Pulmonary circulation: Pulmonary hypertension due to chronic hypoxic lung disease. Chapter 15A. p. 374-386.

10. Esnault VL, Audrain MA, Sesboüé R. Alpha-1-antitrypsin phenotyping in ANCA-associated diseases: one of several arguments for protease/antiprotease imbalance in systemic vasculitis. *Exp Clin Immunogenet*. 1997;14(3):206–213.

11. Mahr AD, Edberg JC, Stone JH, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency-related alleles Z and S and the risk of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3760-7. doi: 10.1002/art.27742.

12. Olschewski, H., Behr J., Bremer H., et al., Pulmonary hypertension due to lung diseases: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018:272S:63-68. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.043. Epub 2018 Aug 11.

13. Tomic, R. and M.I. Hertz, Secondary pulmonary arterial hypertension: to treat or not to treat? *Curr Opin Organ Transplant.* 2018;23(3):324-329. doi: 10.1097/MOT.0000000000000529.

14. Nathan, S.D., Barbera J.A., Gaine S.P., et al., Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801914. doi: 10.1183/13993003.01914-2018. Print 2019 Jan.

15. Trammell A.W., Pugh M.E., Newman J.H., et al., Use of pulmonary arterial hypertension approved therapy in the treatment of non-group 1 pulmonary hypertension at US referral centers. *Pulm Circ* 2015;5:356-63. doi: 10.1086/681264.

16. Nathan S.D., Waxman A, Rajagopal S., et al., Inhaled treprostinil and forced vital capacity in patients with interstitial lung disease and associated pulmonary hypertension: a post-hoc analysis of the INCREASE study *Lancet Respir Med* 2021;9(11):1266-1274. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00165-X. Epub 2021 Jun 29.

TİP 4 TRUNKUS ARTERİYOZUS'UN EŞLİK ETTİĞİ EİSENMENGER SENDROMLU GEBE OLGUNUN YÖNETİMİ

THE MANAGEMENT OF A PREGNANT PATIENT WITH EISENMENGER SYNDROME ACCOMPANIED BY TYPE-IV TRUNCUS ARTERIOSUS

Rıza Onurcan Öztürk[1], Oytun Şen[1], Burcu Yağmur[1] , Eser Doğan[2], Ertan Karaman[3], Akın Çinkooğlu[4], Sermet Sağol[3], Meral Kayıkçıoğlu[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Doğum Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Doğuştan kalp hastalıkları (DKH), gebelikte hem maternal hem de fetal sağlık üzerine önemli komplikasyonlarla seyredebilir. Özellikle kompleks DKH ve/veya pulmoner hipertansiyon (PHT) varlığında gebelik süreci daha zorlu hale gelir. Bu olgu sunumunda tip 4 trunkus arteriyozus (TA) tanılı kadın hastanın gebelik ve doğum süreci ele alınmıştır. Yüksek riskli gebe olmasına rağmen gebeliğin 34. haftasına dek sorunsuz gelen, peripartum dönemde PHT spesifik tedavi ile komplikasyonsuz sezaryen ile doğurtulan bu hastanın vesilesi ile DKH ve PHT gebeliklerinde multidisipliner bir yaklaşımın deneyimli merkezlerde gerçekleştirilmesinin önemini vurgulamayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: *Doğuştan Yapısal Kalp Hastalığı, Pulmoner Hipertansiyon, Trunkus Arteriyozus, Gebelik Yönetimi*

GİRİŞ

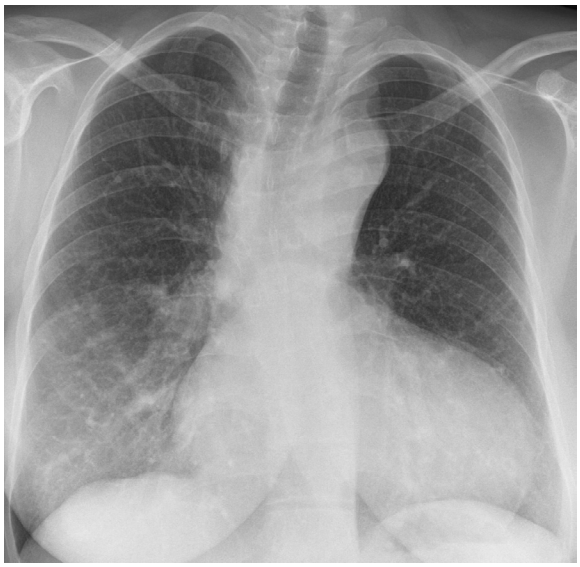
Doğuştan kalp hastalıkları (DKH), gebelikte hem maternal hem de fetal sağlık üzerine önemli komplikasyonlarla seyredebilir, bu nedenle DKH olan gebe kadınların izlemi özel bir dikkat ve multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir.[1,2] Özellikle kompleks DKH ve pulmoner hipertansiyon (PHT) varlığında gebelik süreci hem anne hem de bebek açısından daha zor ve komplike hale gelmektedir. Bu yazıda tip 4 trunkus arteriyozus (TA) tanısı olan bir kadın hastanın gebelik ve doğum süreci sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

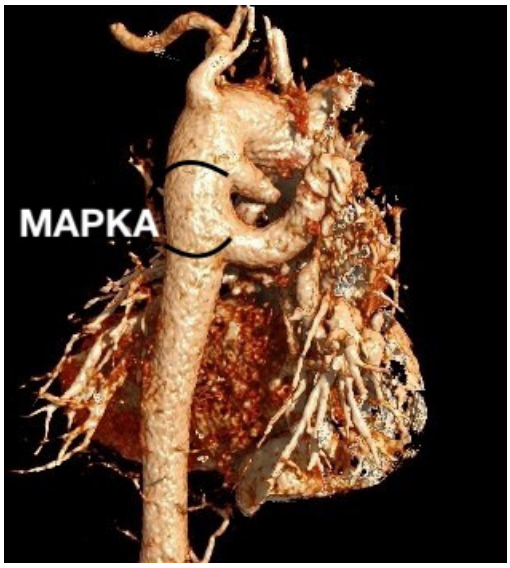
Otuz bir yaşında kadın hasta, Collett&Edwards sınıflamasına göre[3] Tip 4 düzeltilmemiş TA ve PHT tanıları ile dış merkez takibindeyken fetal ekokardiyografide membranöz vetriküler septal defekt (VSD) ve pulmoner darlık şüphesi üzerine yüksek riskli gebelik sürecinin multidisipliner yönetim ihtiyacı üzerine üçüncü basamak olarak merkezimize yönlendirilmişti.

Olgu, gravidite 4, parite 0, abortus 3 olup son adet tarihine (SAT) göre 31 hafta 6 günlük gebe idi. Gebelik öncesinde yaklaşık 10 senedir PHT'ye yönelik bosentan (125 mg 2x1) ve tadalafil (20 mg 1x1) aldığı ve gebelik başlangıcı ile bu tedavinin bırakıldığı öğrenildi. Olgunun özgeçmişinde yaklaşık 10 yıl önce iyi huylu tanımlanmış bir intrakraniyal kitle nedeniyle operasyonu ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile sol oksipitoparietal alanda gliozis odakları ve sekel değişiklik şeklinde raporu mevcuttu. Aktif yakınması bulunmamaktaydı. Fizik bakısında konjesyon ve dekompanzasyon lehine bulgu gözlenmemiş olup çocukluğundan beri olduğunu ifade ettiği çomak parmak morfolojisi izlenmekteydi. Oda havasında satürasyonu pulsoksimetre ile %82; kan basıncı 119/61 mmHg; kalp hızı 82 atım/dk idi. Fiziksel aktivite ile herhangi bir kısıtlanmasının olmadığı izlenmiş, Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıf "1" olarak değerlendirilmişti. Daha önce senkop veya presenkop şeklinde bir öyküsü yoktu. Olgu, Avrupa Kardiyoloji Derneğinin güncel PHT kılavuzunun 4-tabakalı risk derecelemesine göre düşük risk grubundaydı[2]

Akciğer grafisinde, kardiyotorasik oran artmış olup sağ ventrikül (SağV) hipertrofisine sekonder kardiyak apeksin yukarı yönde yer değiştirmiş izlenirken pulmoner konus gölgesi olağan lojunda ayırt edilmemekteydi. **(Şekil-1)**. Olgunun 2022 tarihli toraks anjiyografik bilgisayarlı tomografisi (BT)'nden volüm 'rendering' tekniği ile elde olunan 3 boyutlu görüntüde, arkus aorta distali ve inen torasik aorta proksimalinden köken alarak pulmoner yatağın sistemik dolaşım ile kanlanmasını sağlayan aortopulmoner kollateral arterler (APKA) gözlendi. **(Şekil-2)**

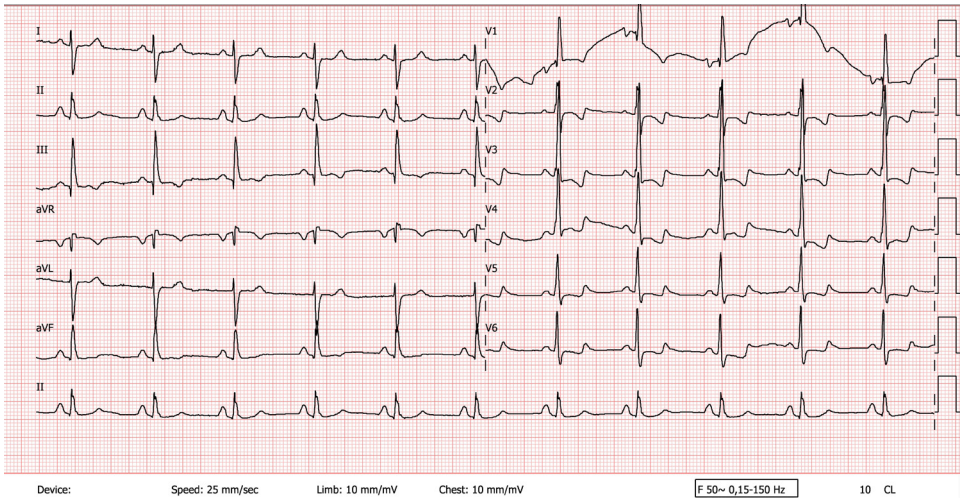


Şekil 1. Akciğer grafisinde, kardiyotorasik oran artmış olup sağ ventrikül hipertrofisine sekonder kardiyak apeksin yukarı yönde yer değiştirdiği görülmektedir. Pulmoner arter yokluğu ile birlikte pulmoner konus gölgesi olağan lojunda ayırt edilmemektedir.



Şekil 2. Olgunun 2022 tarihli Toraks Anjiyo-BT'sinden volüm 'rendering' tekniği ile elde olunan 3 boyutlu görüntüde, arkus aorta distali ve inen torasik aorta proksimalinden köken alarak pulmoner yatağın sistemik dolaşım ile kanlanmasını sağlayan major aortopulmoner kollateral arterler (MAPKA) izlenmektedir.

Yaklaşık 10 yıl önce dış merkezde yapılan sağ kalp kateterizasyonunda aort basıncı 134/65 ortalama 93 mmHg; sol ventrikül 130/0, ortalama 22 mmHg; sağ ventrikül 130/0, ortalama 10 mmHg; pulmoner arter basıncı (PAB) 135/70, ortalama 95 mmHg ölçülmüştü. Adenozin sonrası PAB, 139/65/94 mmHg olarak ölçülmüş ve vazoreaktivite testi negatif olarak yorumlanmıştı. Elektrokardiyografide (EKG) 66 vuru/dk sinüs ritmi zemininde SağV hipertrofisi bulgularına eşlik eden p pulmonale, sağ aks deviyasyonu ve ön yüz *"downsloping"* ST segment depresyonları mevcuttu **(Şekil-3)**.



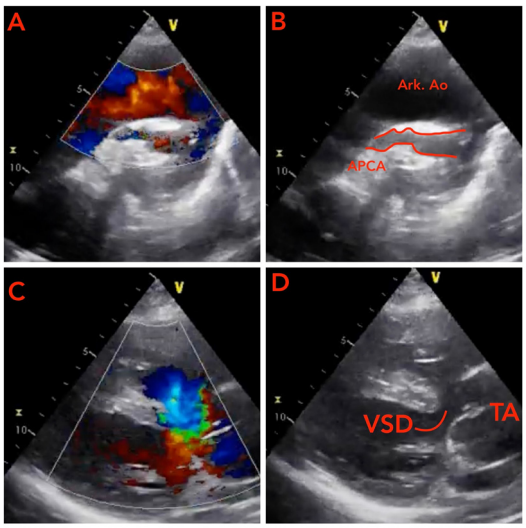
Şekil 3. Elektrokardiyografi (EKG)'de 66 vuru/dakikalık sinüs ritminin eşlik ettiği sağ aks deviasyonu, sağ ventriküler hipertrofi lehine prekordiyal derivasyon V1'de baskın R dalgaları (R/S >1), p pulmonale ve sağ ventriküler strain patterni lehine ST segment değişiklikleri izlenmektedir.

Tablo – 1. Biyokimyasal Laboratuvar Parametreleri

	C/S öncesi	C/S sonrası	Poliklinik Kontrolü
AST / ALT (U/L)	21 / 16	32 / 11	13 / 7
ALP / GGT (U/L)	94 / 8	93 / 9	66 / 9
INR	1	1	1,06
Kreatinin (mg/dL)	0,39	0,56	0,48
Na / K (mEq/L)	135 / 4,6	132 / 5,1	137 / 4,8
Hb (g/dL)	18,7	16,7	16,9
NT-proBNP (ng/L)	129	107	
CRP (mg/L)	1,52	119,51	49,62
Lökosit (10^3/µL)	11,63	17,24	8,82
D-Dimer (µg/L)	-	1660	650

Kısaltmalar : AST, *Aspartat Aminotransferaz;* ***ALT****, Alanin Aminotransferaz;* ***ALP****, Alkalen Fosfataz;* ***GGT****, Gama-glutamil Transferaz;* ***INR*** *: international normalised ratio;* ***Na*** *: Sodyum,* ***K*** *: Potasyum;* ***NT-proBNP*** *: N-terminal pro- B-tipi natriüretik peptit;* ***CRP*** *: C-reaktif protein;* ***C/S*** *: Cesarean section*

Biyokimyasal incelemesinde karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri olağan sınırlarda iken hemogramında sekonder polisitemi bulguları mevcuttu (hemoglobin 18,7 g/dL). N-terminal B-tipi natriüretik peptit (NT-proBNP) düzeyi ise 129 ng/L idi **(Tablo 1)**. Hastanemiz Kadın doğum servisine yatırılan olgunun ekokardiyografisinde sistemik ve pulmoner dolaşımın birlikte sağlandığı TA'nın tek semilüner kapağına doğru yerleşim gösteren 2,5 cm'lik membranöz tip VSD izlenmiş olup, renkli Doppler ile pulmoner atrezi ve SağV çıkım yokluğu lehine değerlendirilen sağ-sol şantlı akım görüldü. Sistemik kapakta birinci dereceden aort yetersizliği ve triküspit kapakta ikinci derece ince kalibrasyonlu dalga formlu regürjitan volüm gözlendi. Vena kava inferiyorun inspiratuvar total kollapsı mevcut olup perikardiyal effüzyon saptanmadı. İndirekt PHT bulguları lehine SağV duvar kalınlığında artış ve parasternal kısa aksta düzleşmiş septum dikkati çekmekteydi. Suprasternal pencereden ise pulmoner arteriyal yapılanma *("confluence")* izlenmemekle birlikte arkus aortanın distalinden çıkış gösteren, renkli Doppler değerlendirmede türbülan akım ile dolumu izlenen APKA lehine vasküler yapıların varlığı gözlendi **(Şekil-4)**.



Şekil 4. Ekokardiyografide A - B karelerinde suprasternal pencereden yapılmış olan bakıda arkus aorta (Ark Ao.) distalinden çıkış gösteren ve renkli Doppler'de türbülan akım ile dolum gösteren aortopulmoner kollateral arteriyal yapılar (APKA) görülmektedir. C - D karelerinde ise parasternal uzun aks kesitlerinde membranöz düzeyde ventriküler septal defekt (VSD) ve tek semilüner kapak ile devamlılık gösteren trunkus arteriyozus (TA) gözlenmektedir. Renkli Doppler'de VSD düzeyinde sağdan sola şantı temsil eden akım izlenmektedir.

Travay, yüksek kardiyak riskli gebelik olarak değerlendirilerek sürecin yakın hemodinamik takip, ritm ve oksijen satürasyonu (SaO_2) monitörizasyonu eşliğinde hızlandırılmış vajinal doğum veya epidural anestezili sezaryen doğum (C/S) şeklinde planlanması önerilmişti. Doğum öncesi sildenafil (oral 3 x 12,5 mg) ve iloprost (inhaler 6 x 2,5 mcg) şeklinde tıbbi tedavisi düzenlenmişti.

Olgu, gebeliğinin 34'üncü haftasında kombine spinal-epidural teknik eşliğinde hiperbarik bupivakain ('heavy marcaine') ile düşük doz spinal anestezi uygulanarak C/S ile doğurtuldu. Postpartum kanama kontrolüne yönelik 100 mcg karbetosin uygulandı ve hemodinamik yan etki olmaksızın operasyon sonlandırıldı.

Doğum sonrası hasta, yakın takip amacıyla Kardiyoloji Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırıldı. Hemodinamisi stabil, genel durumu orta-iyi olan hastanın preoperatif başlanan infektif endokardit profilaksisi postoperatif devam edildi, aldığı çıkardığı sıvı takibi yapılarak normovolemik izlemi sürdürüldü. Oda havasında SaO_2 en düşük %80 olarak izlendi. EKG ve ekokardiyografi kontrolleri bazali ile uyumlu seyretti. Alt ekstremite sıcaklık farkına yönelik venöz Doppler ultrasonografi ile derin ven trombozu dışlanarak profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlandı. Postoperatif enfektif ve inflamatuvar biyobelirteç takibi yapıldı, akciğer grafisinde konsolidasyon ve konjesyon izlenmedi. Beş gün servis izleminde stabil seyreden olgunun, taburculuk sonrası ikinci hafta değerlendirmesinde fizik bakısı olağan, EKG'si bazali ile uyumlu, spesifik medikal tedavisine uyumluluğu tam olarak değerlendirildi. Semptom ve yakınmasının olmadığı gözlenerek ek önerilerde ve kontrol başvuru planında bulunuldu. Bu sürede, fetal ekokardiyografide saptanan VSD ve pulmoner stenoz nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde bebeğin izlemi stabil şekilde sürmekteydi.

TARTIŞMA

TA, tek bir semilüner kapak ile çıkış gösteren ortak bir arteriyal yapıdan *("trunk")* pulmoner ve sistemik dolaşımın sağlandığı çoğunlukla da VSD'nin eşlik ettiği siyanotik bir DKH'dır. Tüm alt tipleriyle DKH'nın %0,6'sını oluşturmakta olup insidansı her 100.000 canlı doğumda 6 ile 10 arasında değişmektedir.[4 5] Olgumuz Collett&Edwards sınıflamasına göre Tip 4 TA sınıfında görünse de SağV çıkım yolunun total yokluğunda, inen aortadan köken alan majör APKA (MAPKA) ile pulmoner vasküler yatak kanlanmasının sağlandığı pulmoner atrezili ve MAPKA'lı Fallot Tetralojisi (TOF/PA/MAPCAs) şeklinde güncel kaynaklarda yer almaktadır. [6]

MAPKA, pulmoner atrezi varlığında aort ve dallarından akciğer lob ve segmentlerine uzanım gösteren tortüyöz ve stenotik segmentler içerebilen vasküler yapılardır. [7,8] Sayı ve yapı olarak oldukça değişkenlik gösteren bu arterler, akciğer dokusuna öngörülemeyen bir dağılım modeli gösterir. Bu nedenle akciğer dolaşımı eşit ve fizyolojik sağlanamaz, bir lobta aşırı volüm yükü var iken başka bir segmentte yetersiz kanlanma ile karşılaşılabilir. [9] Bu form, segmental PHT'nin de en sık karşılaşılan tipidir. [2] Olgumuzun sağ kateterizasyonunda ise PAB'ın sistemik dolaşım basınçları ile eş saptanması, MAPKA'larının direkt aortadan köken alması ile açıklanabilir. Ancak segmenter arter düzeyinde ölçümü mevcut olmadığı için bu alt tipe dahil olup olmadığı bilinememektedir.

TOF/PA/MAPKA'lı olguların üçte birinde, konotrunkal defekt ilişkili *TBX1, CRKL ve ERK2* genlerinin lokusunu taşıyan 22q11.2'nin delesyonu saptanmıştır. [10,11] Etiyolojisinde genetiğin kuvvetli rol oynadığı bu hasta grubunda pedigri çizimi, akraba evliliğinin sorgusu ve tıbbi genetik danışmanlığı da önemli yer tutmaktadır. Hastamızın genetik analizleri henüz sonuçlanmamıştır.

TOF'ların ileri bir grubunu oluşturan PA-MAPKA birlikteliğinde, cerrahisiz 2 senelik mortalite çok yüksektir. [8,12] Neonatal dönemde unifokalizasyon ile MAPKA'lar birleştirilerek, greft ile de novo SağV çıkım yolu ve yapay pulmoner arter oluşturularak sağkalımın artırılması hedeflenir. [8]

TOF/PA/MAPKA'da unifokalizasyon ve total kardiyak onarım sonrası SağV fonksiyonları korunmuşsa ve rezidü pulmoner darlık yok ise gebelik sürecinin iyi tolere edilebileceği düşünülmekle birlikte bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır.[13] 147 olguluk bir seride maternal TOF'lu hastalarda cerrahi düzeltme yapılmış olsa dahi her üç gebeliğin biri fetüsün kaybı ile sonuçlanmış olup sağlıklı doğumların %6'sında DKH izlenmiştir.[13] Bizim olgumuz da

pulmoner dolaşımın sistemik basınçlar altında seyrettiği düzeltilmemiş DKH ilişkili Eisenmenger Sendromu olarak gebelik – doğum sürecini mortalitesiz ve morbiditesiz geçirmesi ile vaka takdimimizin gerekçesini oluşturmaktadır.

Doğumun 2 hafta öncesine kadar tedavi almayan olgumuz, başlanan sildenafil ve iloprost kombine tedavisi ile travayda ve peripartum dönemde IV prostanoidlere ihtiyaç duymaksızın stabil bir seyir göstermiştir. Bu anlamda, yüksek riskli ve özel bir popülasyon içerisinden istisnai bir örnek teşkil etmektedir. Gebelerde doğum süreci mutlaka PHT konusunda uzmanlaşmış üçüncü basamak bir merkezde multidisipliner olarak yönetilmeli, doğumun zamanı ve şekli hasta bazında değerlendirme ile detaylıca planlanmalıdır. [2,14,15]

Bir grup hasta gebelik süresince PHT tanısı almaktayken[16] tedavi altındaki PHT'liler için peripartum riskleri minimalize etmek adına ilaç revizyonu ve doz optimizasyonu gereklidir.[2] Endotelin reseptör antagonistleri (ERA), seleksipag ve riosiguat preklinik çalışmalardaki olası teratojen etkileri nedeniyle gebelikte önerilmemektedir.[17] Gebelik sürecinde fosfodiesteraz-5-inhibitörleri (PDE5i) ve inhaler iloprost, travay sürecinde veya klinik kötüleşme dahilinde ise intravenöz/subkutan (IV/SC) prostasiklin analoglarına geçilmesi önerilmektedir. [14,18,19] Oral sildenafil 10-20 mg (t.i.d) ve inhaler iloprost (günde 7 – 9 kez) pulmoner hipertansif krizi önlemede etkili, hem de fetüs için güvenilirdir.[14 20]

Bu gebelerde doğumun zamanlaması da son derece önemlidir. Doğum zamanını esas olarak belirlemesi gereken annenin klinik durumu ve fetüsün matürasyon derecesi arasındaki dengedir. Stabil bir üçüncü trimester altında bebeğin akciğer gelişimi için 34. hafta beklenir iken annede SağV yetersizlik bulguları, artan oksijen ihtiyacı gelişmesi durumunda antenatal betametazon ile fetal akciğer matürasyonu indüklenerek prematür doğum ile karşılaşılmak zorunda kalınabilir. Bu durumda yenidoğanın solunumsal gelişimi için küvezde yoğun bakım ihtiyacı gelişebilmektedir.14 Bizim hastamızda da 34. gebelik haftasında C/S ile doğum gerçekleştirilmiş ve bebek de DKH tanısı (VSD) ile yenidoğan biriminde tedavi altına alınmıştır.

Doğum şekillerinin birbirine üstünlüğü Eisenmenger'li olgular için net olarak ortaya konulamamış olup hasta bazında değerlendirme ile C/S ya da hızlandırılmış vajinal doğum tercih edilebilir. Genel anestezi teorik olarak rejyonel anesteziye göre sistemik vasküler dirençte daha çok düşüş ile sağ-sol şantı daha çok artıracağından rejyonel anestezi ön planda önerilse de TOF/PA/MAPKA'lı hastaların özel anatomisi nedeniyle bu grupta aynı öneri gücüne sahip değildir.[15,21]

Ciddi PHT olan veya Eisenmenger'li gebelerde dehidrasyon, fetal stresi ve polisitemi zemininde hiperviskoziteyi artıracağından volüm açığından kesinlikle kaçınılmalı, PDE5i ve gereğinde parenteral prostanoidlerle optimal PHT terapisi eşliğinde doğuma hazır olunmalı ve hemodinamik izlem ile tedaviye postpartum dönemde de devam edilmelidir [1]. Uterin kontraksiyonlar ile gelişen oto-transfüzyon kalp debisinde %25'lik artış yaratabileceği için akut dekompanzasyonlara neden olabilir [1], bu süreçte diüretik tedaviye SağV fonksiyonları gözetilerek başvurulabilir. Peripartum dönemde tromboz yatkınlığının 8 kat artış göstermesi nedeniyle profilaktik antikoagulasyon düşük kanama riskli olgularda uygulanabilir. [1] Olgumuzun beyin parankiminde geniş bir sahada gliozis odaklarının izlenmesi nedeniyle intrakraniyel kanama riski gözetilerek prepartum antikoagulasyondan kaçınılsa da postoperatif izleminde tek taraflı alt ekstremite sıcaklık farkı üzerine profilaktik doz enoksaparin tedavisi başlanarak poliklinik kontrolüne dek devam edilmişti.

Yeni gelişmelerle PHT'li gebelerde fetal ve maternal ölümler yarı yarıya azaltılmış olsa da kontrasepsiyon ve terminasyon hala önleyiciliğin temelini oluşturmaktadır. Gebeliğin devamını talep eden ailelerde ise anne ve bebeğin taşıdığı risk ve prognoz hakkında gebe ve ailesinin ayrıntılı bilgilendirilmesi son derece önem kazanmaktadır. Aksi halde yönetimi zor ve mortal seyreden bu süreçlerle daha çok karşılaşılmak zorunda kalınacaktır. DKH ilişkili PHT'li olgular Grup I alt başlığı altında toplanıyor olsa da kardiyak defektin büyüklüğüne, kapsamına, patofizyolojisine ve cerrahi müdahalesine göre prognoz ve yaşam kalitesi değişmektedir. Yenidoğan taramaları ve erken dönem cerrahi düzeltmelerle prevalansta artışın önüne geçilebilse de ülkemizde çocuk sahibi olmak isteyen aileler, hem bebek hem de anne için ölüm dahil tüm riskleri göze alabilmektedir. Dolayısıyla, bu özel hasta popülasyonunun gebelik konusunda daha çok bilgilendirilmesine ve sürecin yönetimi ile ilgili prospektif veri açığına yönelik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Arvanitaki A, Gatzoulis MA, Opotowsky AR, et al. Eisenmenger Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(12):1183-1198. doi:10.1016/j.jacc.2022.01.022

2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237

3. Collett RW, Edwards JE, et al. Persistent Truncus Arteriosus: A Classification According to Anatomic Types. *Surgical Clinics of North America*. 1949;29(4):1245-1270. doi:10.1016/S0039-6109(16)32803-1

4. Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, A. Prevalence of Congenital Heart Defects in Metropolitan Atlanta, 1998-2005. *J Pediatr*. 2008;153(6):807-813. doi:10.1016/j.jpeds.2008.05.059

5. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol. 2002;39(12):1890-1900. doi:10.1016/s0735-1097(02)01886-7

6. Gillette PC. Genetic and environmental risk factors of major cardiovascular malformations: The baltimore–washington infant study: 1981–1989 edited by Charlotte Ferencz, Adolfo Correa–Villasenor, Christopher A. Loffredo, P. David Wilson, Futura Publishing Company, Inc., Armonk, N.Y. (1998) 463 pages, ISBN: 1044–4157. *Clin Cardiol*. 1998;21(11):867-868. doi:10.1002/clc.4960211122

7. Nørgaard MA, Alphonso N, Cochrane AD, et al. Major aorto-pulmonary collateral arteries of patients with pulmonary atresia and ventricular septal defect are dilated bronchial arteries. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2006;29(5):653-658. doi:10.1016/j.ejcts.2005.12.054

8. Malhotra SP, Hanley FL. Surgical Management of Pulmonary Atresia With Ventricular Septal Defect and Major Aortopulmonary Collaterals: A Protocol-Based Approach. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2009;12(1):145-151. doi:10.1053/j.pcsu.2009.01.017

9. Rabinovitch M, Herrera-deLeon V, et al. Growth and development of the pulmonary vascular bed in patients with tetralogy of Fallot with or without pulmonary atresia. *Circulation*. 1981;64(6):1234-1249. doi:10.1161/01.CIR.64.6.1234

10. Bauser-Heaton H, Borquez A, Han B, et al. Programmatic Approach to Management of Tetralogy of Fallot With Major Aortopulmonary Collateral Arteries. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(4). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004952

11. Momma K. Cardiovascular Anomalies Associated With Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Cardiol*. 2010;105(11):1617-1624. doi:10.1016/j.amjcard.2010.01.333

12. Bull K, Somerville J, Ty E, Spiegelhalter D. Presentation and attrition in complex pulmonary atresia. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(2):491-499. doi:10.1016/0735-1097(94)00364-V

13. Veldtman GR, Connolly HM, Grogan M, et al. Outcomes of pregnancy in women with tetralogy of fallot. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(1):174-180. doi:10.1016/j.jacc.2003.11.067

14. Terek D, Kayikcioglu M, Kultursay H, et al. *Pulmonary Arterial Hypertension and Pregnancy.* J Res Med Sci. 2013;18(1):73-76.

15. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-3241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340

16. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ V., et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2007;30(1):104-109. doi:10.1183/09031936.00092306

17. de Raaf MA, Beekhuijzen M, Guignabert C, et al. Endothelin-1 receptor antagonists in fetal development and pulmonary arterial hypertension. *Reproductive Toxicology*. 2015;56:45-51. doi:10.1016/j.reprotox.2015.06.048

18. Dunn L, Greer R, Flenady V, Kumar S. Sildenafil in Pregnancy: A Systematic Review of Maternal Tolerance and Obstetric and Perinatal Outcomes. *Fetal Diagn Ther*. 2017;41(2):81-88. doi:10.1159/000453062

19. Kamp JC, von Kaisenberg C, Greve S, et al. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension: Midterm outcomes of mothers and offspring. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2021;40(3):229-233. doi:10.1016/j.healun.2020.12.002

20. Huang S, DeSantis ERH. Treatment of pulmonary arterial hypertension in pregnancy. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2007;64(18):1922-1926. doi:10.2146/ajhp060391

21. Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, et al. Statement on Pregnancy in Pulmonary Hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulm Circ*. 2015;5(3):435-465. doi:10.1086/682230

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYONDA ARİTMİLERİN FARKINDA MIYIZ?: OLGU SUNUMU

ARE WE AWARE OF ARRHYTHMIA IN PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION?: CASE REPORT

Merve Oğuz[1], Dolunay Gürses[1], Münevver Yılmaz[1], Emine Sayın[1]

[1]Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Pamukkale Üniversitesi, Denizli

ÖZET

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) önemli morbidite ve mortaliteye sahip ilerleyici bir hastalıktır. Sıklığı net olarak bilinmese de PAH hastalarında atriyal ve ventriküler aritmiler görülebilmektedir. Burada PAH, Eisenmenger Sendromu tanılarıyla takip edilen, supraventriküler taşikardi nedeniyle acile başvuran olgu sunulmuş, PAH hastalarında aritminin artan önemi tartışılmıştır.

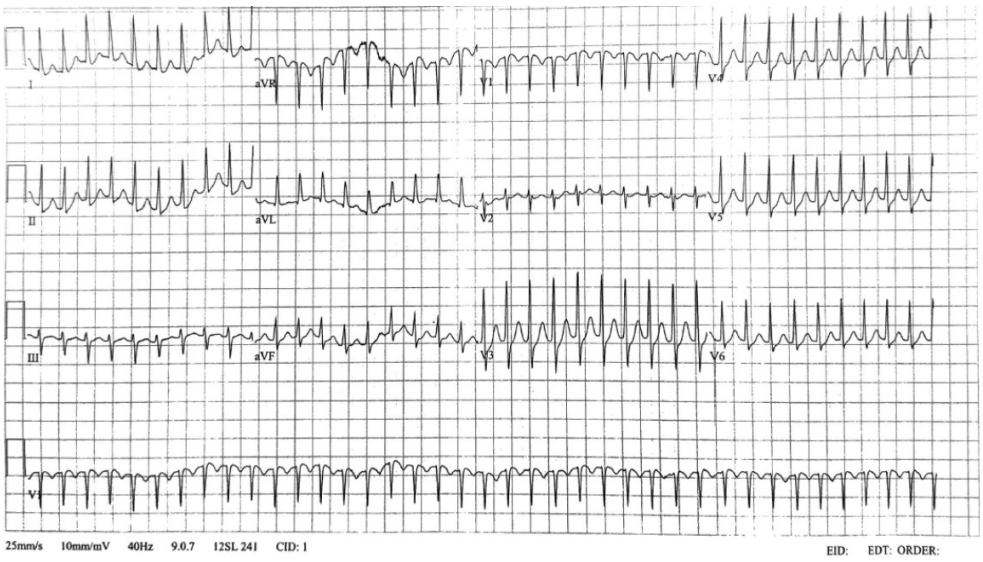
Anahtar Kelimeler: *Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon, Aritmi, Eisenmenger Sendromu*

GİRİŞ

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) uzun vadede kötü prognoza sahip bir klinik durumdur. PAH'da sağ kalp boşluklarında dilatasyon ve fibrosize bağlı olarak kardiyak aritmiler sık görülür ve bu hastalar, kalp ritim bozukluklarının olumsuz hemodinamik etkilerine karşı özellikle duyarlıdır[1]. PAH hastalarında aritmi yönetimi, genel popülasyona göre daha zor olabilir [2]. Bu olgu sunumunda PAH, Eisenmenger Sendromu nedeniyle takip edilirken aritmi saptanarak tedavi edilen bir çocuk hasta sunulmuş ve PAH hastalarında aritmi varlığının önemine dikkat çekilmek istenmiştir.

OLGU SUNUMU

Çift çıkışlı sağ ventrikül ve PAH, Eisenmenger sendromu tanıları ile takipli 12 yaşındaki kız hasta 1 saattir devam eden çarpıntı ve halsizlik şikayetiyle çocuk acile başvurdu. Özgeçmişinden 9 aylıkken çift çıkışlı sağ ventrikül tanısı aldığı, iki kez kateter anjiyografi yapıldığı ve Eisenmenger Sendromu nedeniyle medikal tedavi ile izlendiği öğrenildi. Hasta rutin kontrollerine düzenli devam ediyordu. Son kontrolünde yapılan ekokardiyografisinde ortalama pulmoner arter basıncı 45 mmHg, 6 dakika yürüme mesafesi 480 metre idi. Kullandığı ilaçlar iloprost, bosentan, enalapril, sprinolakton ve aspirin idi. En son 2 ay önce değerlendirilen 24 saatlik ritim Holter Elektrokardiyografisinde (EKG) ritim sinüstü. Fizik incelemesinde, ağırlık 31 kg (<3p), boy 157 cm (50-90p), genel durumu iyi, oryante, koopere, oksijen saturasyonu %80, kan basıncı 83/41 mmHg, periferik nabızlar açık, kalp hızı 235 atım/dakika, ateş 36,7 C ve solunum sayısı 24/dk idi. Çomak parmak mevcuttu. Kardiyovasküler sistem muayenesinde mezokardiyak odakta 2/6 sistolik üfürüm vardı. Çekilen EKG supraventriküler taşikardi (SVT) ile uyumlu idi **(Şekil 1)**. Laboratuvar incelemesinde anlamlı patoloji saptanmadı. Vagal manevralar ve yüze buz uygulanmasının ardından yanıt alınamayınca adenozin 100 µg/kg intravenöz hızlı puşe yapıldı ve kalp tepe atımı 110 atım/dakikaya düştü. Yapılan ekokardiyografisi çift çıkışlı sağ ventrikül ve PAH, ejeksiyon fraksiyonu normal, triküspit yetmezlikten hesaplanan ortalama pulmoner arter basıncı 40-45 mmHg olarak yorumlandı. Hasta 24 saat gözlem altında tutulduktan sonra propranolol tedavisi ile taburcu edildi. Daha sonra yapılan poliklinik kontrolünde 6 dakika yürüme testi 510 metre idi. Çekilen ritim Holter kayıtlarında 'couplet', bigemine prematür ventriküler kompleks saptanan hastanın tedavisi düzenlendi. Hasta 19 yaşında olup halen çocuk kardiyoloji kliniğimizde sorunsuz izlenmektedir.



Şekil 1. Acil serviste çekilen hastaya ait EKG

Hastadan yazılı onam alınmıştır.

TARTIŞMA

Kardiyak aritmiler, PAH hastalarında morbidite ve mortaliteye önemli katkıda bulunan ve önemi giderek artan bir sorundur. James[3] 1962'de şiddetli PAH ve senkopu olan, aniden ölen üç hastada aritmiye dikkat çekmiş, 1979'da Kanemoto ve arkadaşları ise[4], PAH hastalarının EKG'lerini incelemiş ve hastaların %70'inde sinüs taşikardisi, sinüs bradikardisi ve birinci derece AV blok saptamış, buna karşılık ventriküler aritmilerin nadir olduğunu bulmuştur. Ancak PAH hastalarında aritmi insidansı ile ilgili net veriler bulunmamaktadır. Daha önceki çalışmalarda PAH hastalarında %8-35 SVT eşlik edebileceği bildirilmiştir. En yaygın aritmi türleri; atriyal fibrilasyon ve atriyal flutter olup ventriküler aritmiler ve bradiaritmilerin sıklığı oldukça düşüktür[5,6].

Uzun süreli basınç ve aşırı hacim yüklenmesine yanıt olarak sağ ventrikül ve sağ atriyumun yeniden şekillenmesinin PAH hastalarında aritmiye neden olduğu düşünülmektedir. Bu yeniden şekillenmeye dahil olan faktörler; azalmış kalp hızı değişkenliği gibi otonom aktivitedeki değişiklikler, gecikmiş kardiyak repolarizasyon ve miyokard iskemisidir[7]. Miyokard iskemisi genişlemiş pulmoner arterin sol koroner artere basısı sonucu koroner perfüzyon basıncının azalması ve sağ ventrikül oksijen ihtiyacındaki artış dahil olmak üzere bir dizi faktörle ilişkilendirilmiştir [7,8].

Eisenmenger Sendromlu hastalarda aritmilerin değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Dikkatli bir öykü ve fizik muayeneye ek olarak kapsamlı noninvazif ve invazif inceleme gerekli olabilir. EKG, QT ve QTc dispersiyonu, kalp hızı değişkenliği ve 24 saatlik Holter izleme Eisenmenger Sendromlu hastalarda aritmilere yatkınlığı değerlendirmek için invazif olmayan yöntemlerdir. Vaka kontrollü, kesitsel bir çalışmada Semizel ve arkadaşları [9], Eisenmenger Sendromlu çocuklarda noninvazif aritmi belirteçlerini (QT dispersiyonu ve kalp hızı değişkenliği) kullanarak aritmiye eğilimi araştırmıştır. Bu çalışmada Eisenmenger Sendromlu hastalarda repolarizasyonun uzadığı, kalp hızı değişkenliğinin azaldığı saptanmış, yüksek pulmoner vasküler direnç ile aritmi riskinin arttığı gösterilmiştir.

PAH hastalarında aritmi klinik kötüleşmenin nedeni mi, yoksa sonucu mu açık değildir. Ancak normal sinüs ritminin sağlanması hedefi, klinik iyileşmeyi sağlamaktadır. Supraventriküler taşikardiler, kalp fonksiyonlarını tehlikeye atabilir ve PAH hastalarının prognozunu kötüleştirebilir [8]. PAH hastalarında sağlıklı insanlara göre ventrikül dolum, pasif atriyal boşalmadan ziyade aktif kasılmayla ilişkilidir. Bu nedenle atriyal aritmi geliştiğinde atriyoventriküler dissenkroni, atriyal kontraksiyonun kaybedilmesi ve hızlı, düzensiz ventrikül sistolü ile sonuçlanarak kardiyak debiyi düşürecektir. Tongers ve arkadaşları[10], 231 PAH hastasının 6 yıllık retrospektif değerlendirilmesiyle yaptıkları çalışmada SVT insidansını %11,7 olarak saptamışlardır. Başka bir çalışmada ise; sinüs ritmi sağlanmasının 6 dakikalık yürüme testi gibi objektif ölçümlerde iyileşme sağladığı gösterilmiştir [11]. Ek olarak; ilk SVT atağının ortaya

çıkmasından sonra, hastaların %46,4'ünde ritmin kontrol edilmesine rağmen PAH tedavi ihtiyacında artış saptanmıştır [11]. Aritminin başlaması, PAH'a yönelik spesifik tedavinin arttırılması ihtiyacına işaret edebilir.

PAH hastalarında antiaritmik tedavi seçiminde ilaçların etkinliğine yönelik özgün veriler bulunmamakla birlikte negatif inotropik etkileri olmayan ajanlar üzerinde durulmaktadır[9]. Beta bloker tedavilerinin ise PAH hastalarında artmış sempatik aktiviteyi modüle ettiği, ayrıca PAH geliştirilmiş sıçan modellerinde sağ ventrikül yeniden şekillenmesi ve fonksiyonuna olumlu etkileri olduğu bilinmektedir [12,13]. Bu hasta popülasyonunda artan risklere rağmen sağ atriyumda gerçekleştirilen kateter ablasyonu, atriyal aritmilerin tedavisinde nispeten güvenli ve oldukça etkilidir; ancak ciddi sağ atriyum genişlemesi/hipertrofisi nedeniyle tekrarlanması gerekebilir[14].

Bu olgu sunumu ile PAH hastalarında görülen aritmilere dikkat çekilerek, farkındalığın arttırılması istenmiştir. PAH hastaları semptom olsun, ya da olmasın aritmi açısından değerlendirilmelidir. Bu hasta grubunda görülen ritim problemlerinde antiaritmik tedavinin yansıra PAH spesifik tedavileri de yeniden gözden geçirilmelidir.

Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Reddy SA, Nethercott SL, Khialani BV, et al. Management of arrhythmias in pulmonary hypertension. *J Interv Card Electrophysiol.* 2021;62(2):219-229. doi: 10.1007/s10840-021-00988-y.
2. Bandorski D, Bogossian H, Ghofrani A, et al. Tachykardien bei pulmonalarterieller Hypertonie [Tachycardia and pulmonary arterial hypertension]. Herzschrittmacherther *Elektrophysiol.* 2020;31(1):33-38. doi: 10.1007/s00399-020-00668-w.
3. James TN. On the cause of syncope and sudden death in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 1962;56:252-64. doi: 10.7326/0003-4819-56-2-252.
4. Kanemoto N, Sasamoto H. Arrhythmias in primary pulmonary hypertension. *Jpn Heart J.* 1979;20(6):765-75. doi: 10.1536/ihj.20.765.
5. Andersen MØ, Diederichsen SZ, Svendsen JH, et al. Assessment of cardiac arrhythmias using long-term continuous monitoring in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2021;334:110-115. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.03.047.
6. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, et al. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):2300-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.024.
7. Rajdev A, Garan H, Biviano A. Arrhythmias in pulmonary arterial hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2012;55(2):180-6. doi: 10.1016/j.pcad.2012.06.002.
8. Şimşek E. Pulmoner Hipertansiyonda Aritmiler. *Adhad Bülten.*2022;5(1): 35-43.
9. Semizel E, Alehan D, Ozer S, et al. Eisenmenger syndrome: identifying the clues for arrhythmia. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2008;8(1):32-7.
10. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 2007;153(1):127-32. doi: 10.1016/j.ahj.2006.09.008.
11. Ruiz-Cano MJ, Gonzalez-Mansilla A, Escribano P, et al. Clinical implications of supraventricular arrhythmias in patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 20117;146(1):105-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.09.065.
12. Perros F, de Man FS, Bogaard HJ, et al. Use of β-Blockers in Pulmonary Hypertension. *Circ Heart Fail.* 2017;10(4):e003703. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003703.
13. Ishikawa M, Sato N, Asai K, et al. Effects of a pure alpha/beta-adrenergic receptor blocker on monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension with right ventricular hypertrophy in rats. *Circ J.* 2009;73(12):2337-41. doi: 10.1253/circj.cj-09-0213.
14. Bandorski D, Schmitt J, Kurzlechner C,et al. Electrophysiological studies in patients with pulmonary hypertension: a retrospective investigation. *Biomed Res Int.* 2014;2014:617565. doi: 10.1155/2014/617565

SEKONDER MEDİYASTİNEL FİBROZİSİN EŞLİK ETTİĞİ MULTİFAKTÖRİYEL PULMONER HİPERTANSİYON OLGUSU

A CASE OF MULTIFACTORIAL PULMONARY HYPERTENSION ACCOMPANIED BY SECONDARY MEDIASTINAL FIBROSIS

Yusif Abbasov[1], Muhammed Furkan Deniz[1], Ümit Yaşar Sinan[1], Mehmet Serdar Küçükoğlu[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul

ÖZET

Mediyastinel fibrozis oldukça ölümcül seyreden bir durum olup, idiyopatik mediyastinel fibrozis olarak karşımıza çıkabileceği gibi, vakaların önemli kısmında altta yatan tetikleyici bir neden (tüberküloz, sarkoidoz, histoplazmozis gibi enfeksiyonlar, inflamatuvar veya otoimmun patolojiler) bulunmaktadır (sekonder mediyastinel fibrozis). Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanmış 5 grup pulmoner hipertansiyon (PH) sınıfı yer almaktadır. Her bir grup içerisinde benzer klinik ve patofizyolojik özelliklere sahip çok sayıda hastalık yer almaktadır. Mediyastinel fibrozis grup 5 PH nedenleri arasında yer almaktadır. Günlük pratikte PH ileri tetkik için karşımıza çıkan hastalarda bu grupları ilgilendiren altta yatan tek bir patoloji olabileceği gibi bazen birden fazla hastalığın birlikte PH gelişimine katkıda bulunduğu durumlarla karşılaşabiliyoruz. Bu yazıda tüberküloza sekonder mediyastinel fibrozisin eşlik ettiği multifaktöriyel PH gelişmiş bir olgu örneği sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: *Mediyastinel Fibrozis, Tüberküloz, Pulmoner Hipertansiyon*

GİRİŞ

Sklerozan mediyastinit veya fibrozan mediyastinit olarak da bilinen mediyastinel fibrozis, mediyasten içinde aselüler kollajen ve fibröz dokunun proliferasyonundan kaynaklanan ve nadir görülen bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Oldukça ölümcül seyredebilen bu durum birincil mediyastinel fibrozis olarak karşımıza çıkabileceği gibi, sarkoidoz, tüberküloz veya histoplazmozis gibi granülamatöz hastalıklara, inflamatuvar veya otoimmun durumlara ikincil gelişebilmektedir. Hastalığın doğal seyri değişkenlik göstermektedir. Yavaş ilerleyici bir kliniğe sahip olabileceği gibi, hızlı ilerleyici bir klinik seyri de olabilir.[1-3]

Klinik tablo, büyük ölçüde mediyastenin hangi yapılarının etkilendiğine bağlı olarak değişmektedir. Öksürük, göğüs ağrısı ve nefes darlığı hastalığın başlıca semptomlarını oluşturmaktadır. Hastalığın tipik komplikasyonları arasında vena kava süperior sendromu (VKSS), atelektazi veya pnömoniye sebep olabilen merkezi hava yolları obstrüksiyonu, kalsifik lenf nodlarından kaynaklanan bronşiyal erozyon ve özofagus kompresyonu yer alır. Ayrıca bronşiyal arter hipertrofisine bağlı hemoptizi de görülebilir.[2,3] Pulmoner arter (PA) obstrüksiyonu ise mediyastinel fibrozisin nadir görülen bir komplikasyonudur. Pulmoner arter obstrüksiyonu olan hastalarda, pulmoner hipertansiyon (PH) ve sağ kalp yetersizliği gelişebilmektedir ve bu durumun hastalığın prognozunda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğu düşünülmektedir. Bu yazıda tüberküloza sekonder mediyastinel fibrozisin eşlik ettiği, multi-faktöriyel ve birden fazla PH grubuna ait patolojisi olan bir olgudan bahsedilmiştir.[2-4]

OLGU SUNUMU

39 yaş kadın hasta, istirahatte nefes darlığı NYHA fonksiyonel kapasite (FK) 4, karın ve bacaklarda şişkinlik yakınması ile kardiyoloji polikliniğimize başvurdu. Hastanın yakınmaları uzun süredir var olup son 2 yıldır ilerleyici özellik göstermiş ve efor kapasitesi kısıtlanan hasta minimal eforla hatta istirahatte nefes darlığına sahipti. Özgeçmişinde 2009 yılında geçirilmiş akciğer tüberkülozu olan hastaya, 2014 yılında tüberküloza sekonder mediyastinel fibrozis tanısı konmuş ve tanı biyopsi ile doğrulanmıştı. Enfeksiyon hastalıkları tarafından tüberküloz tedavisi

düzenlenip takibi yapılmıştı. 2015 yılında üst ekstremitelerde ve boyunda ödem gelişmesi üzerine planlanan bilgisayarlı tomografik (BT) anjiyografide, mediyastinel kitlenin basısına bağlı vena kava superiorun (VKS) tamamen tıkalı olduğu izlenmiş ve VKS sendromu (VKSS) tanısı almıştı. Hasta 2021 yılına kadar düzenli olarak poliklinik takiplerine devam etmiş. 2019 yılında normal vajinal yolla sağlıklı bir doğum gerçekleştiren hastanın tekrarlayan plevral efüzyon ve pnömoni tanıları ile hastane yatışları mevcuttu. 2021 yılına ait toraks BT anjiyografik incelemesinde ana pulmoner arter (PA) çapı geniş (33 mm) olup, sağ PA'ye dıştan bası yapan, 47 mm çapında VKS'yi invaze eden ve total oklüzyonuna neden olan yumuşak doku kitlesi saptanmıştı **(Video 1)**. Bir yıl sonraki kontrol BT'de sağ akciğerde daha belirgin olmak üzere her iki akciğerde buzlu cam dansiteleri, interlobüler septal kalınlaşmalar ve plevral yüzey düzensizlikleri izlenmesi üzerine, tanılarının arasına interstisyel akciğer hastalığı tanısı da eklenmişti **(Video 2)**. PET/BT'de malignite ile uyumlu olabilecek belirgin patolojik 18-florodeoksiglukoz (FDG) tutulumu izlenmemiş ve bulguların öncelikle inflamatuvar süreçle uyumlu olabileceği düşünülmüştü. Transtorasik ekokardiyografik (TTE) incelemede sağ ventrikül yüklenme bulguları ve artmış PA basıncı saptanan hastaya ileri tetkik amacıyla yapılan transözefageyal ekokardiyografide (TEE) sol üst ve alt pulmoner venlerin ostiyumunda türbülan akıma neden olan darlık görülmüş. Pulmoner hipertansiyon ileri tetkiki amacıyla yapılan sağ kalp kateterizasyonunda (SKK) genişlemiş PA, bifürkasyon sonrası sağ PA'da dıştan basıya bağlı diffüz daralma, ana PA basıncı 80/25 mmHg, sağ PA distal basıncı ise 65/20 mmHg, pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB) 20 mmHg ve PVR 5 WU olarak ölçülmüştü **(Video 3)**.

Video 1: Vena kava süperioru invaze eden geniş yumuşak doku kitlesi.



Video 2: İntertisyel akciğer hastalığına ait değişikliklerin izlendiği toraks BT incelemesi.



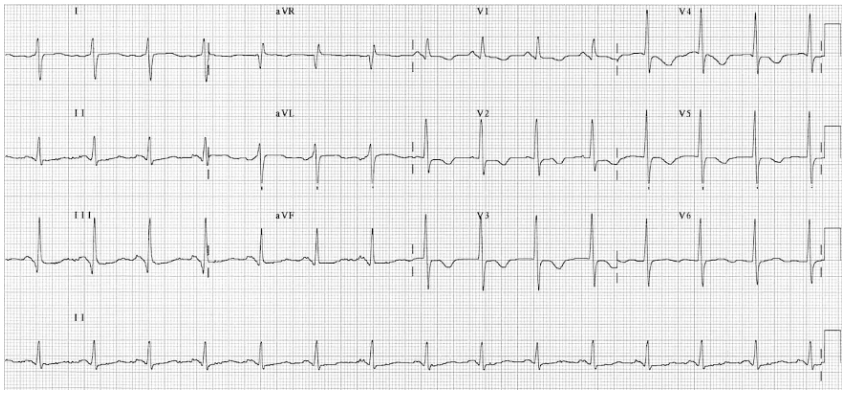
Video 3: Sağ kalp kateterizasyonu sırasında yapılan pulmoner anjiyografide sağ PA'da dıştan basıya bağlı difüz daralma.



İleri tetkik amacıyla merkezimizde yapılan incelemelerde, elektrokardiyografide (EKG) sağ ventrikül yüklenme bulguları **(Şekil 1)**, TTE'de sağ kalp boşluklarında genişleme, interventriküler septumda D-şekli, artmış PA basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonlarında bozulma **(Video 4,5)**, pulmoner venlerin sol atriyuma açıldığı yerde darlığa bağlı türbülan akım saptandı **(Video 6,7)**. Solunum fonksiyon testi (SFT) ile solunum kapasitesi değerlendirilen hastada restriktif patern ile uyumlu olacak şekilde FEV1 değeri %39 FVC değeri %35 ve FEV1/FVC oranı %116 olarak izlendi. Yapılan multi-disipliner değerlendirme sonucunda hastanın PH tablosunun birden fazla patofizyoloji ile ilişkili olduğu (Grup 2, 3, 4 ve 5) düşünüldü. Post-kapiller PH ve intertisyel akciğer hastalığının da eşlik etmesi nedeniyle PAH'a özgün tedavi verilmeyen hasta, akciğer nakil listesine dahil edilmek üzere transplantasyon konusunda uzman bir merkeze yönlendirildi.

Video 4-7:Hastanın transtorasik ekokardiyografik incelemesinde PH ve mediyastinel fibrozisin neden olduğu pulmoner venöz obstrüksüyona ait görüntüler.

4 5 6 7



Şekil 1: Sağ ventrikül yüklenmesini gösteren hastaya ait EKG görüntüsü.

TARTIŞMA

Bu olgu, mediyastinel fibrozisin (tüberküloza sekoder) takibinde meydana gelebilecek farklı komplikasyonları içermesi açısından önem taşımaktadır. Hastamızda VKSS, sağ PA obstrüksiyonu, sol pulmoner venlerde oklüzyon ve PH gelişmiş, yapılan detaylı incelemelerde hastalığın ileri evreye ulaştığı göze çarpmıştır. Literatürde mediyastinel fibrosis ile ilgili bilgiler ve vaka örnekleri kısıtlıdır. Literatürdeki vakaların bir kısmı granülomatöz hastalıklar ile ilişkili iken, bir kısmı idiyopatik mediyastinel fibrosis olarak tanımlanmıştır.[5-7] Ayrıca Hstoplazmozis enfeksiyonuna bağlı gelişen fibrozan mediyastinitli vakalar da tanımlanmıştır.[1,8] Klinik tablo, mediyastende tutulan ve etkilenen dokulara göre değişkenlik gösterebilir. Vaka serilerinde VKSS, pnömoni veya atelektaziye yol açabilen geniş hava yolları kompresyonları, bronşiyal erozyonlar, özefajiyal kompresyonlar veya PA ve/veya ven kompresyonları gibi komplikasyonlar görülebilmektedir.[3,5] Bu olgularda PH, mediyastinel fibrozisin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilir. Fransa'da bir PH merkezinde Seferian ve ark. yaptığı retrospektif bir araştırmada 27 PH hastasına mediyastinel fibrozis tanısı konulmuş ve bu hastaların özellikleri değerlendirildiğinde yaş ortalamasının 60 ve yarısının kadın olduğu gözlenmiştir.[3] Bu hastalarda mediastinal fibrozis etyolojisinde sarkoidoz ve tüberküloz öyküsü belirgindir ve idiyopatik mediyastinel fibrozis yalnızca 3 hastada görülmüştür. Bizim olgumuzda da mediyastinel fibrozisin etyolojisinde tüberküloz rol oynamaktadır. Bu hastaların fonksiyonel kapasitesi değerlendirildiğinde, çoğunun efor kapasitelerinin bizim hastamıza benzer şekilde New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıf 3-4 olduğu ve 6 dakika yürüme testinde ortalama 338 m (188-577) yürüdükleri izlenmiştir. Bu hastaların hiçbirinde VKSS öyküsü saptanamamış, bizim olgumuzda ise VKSS öyküsünün olması farklılık oluşturmaktadır. Yirmi yedi hastanın solunum fonksiyon testleri değerlendirildiğinde 15 tanesinde obstruktif tip, 3 tanesinde restriktif tip, 3 tanesinde karışık tip akciğer hastalığı saptanmış ve medyan FVC değeri 70 (35-98), medyan FEV1 değeri %55 (28-95) ve medyan FEV1/FVC oranı ise %65 (39-82) olarak ölçülmüştür. Bizim vakamızda ise solunum fonksiyon testi restriktif patern ile uyumlu (FEV1 değeri %39 FVC değeri %35 ve FEV1/FVC oranı %116) idi. Hastaların sağ kalp kateterizasyonu değerlendirildiğinde, medyan ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB) 42 mm Hg (27-90) olarak ölçülmüş ve 22 hastada prekapiller PH, 2 hastada postkapiller PH ve 3 hastada ise kombine prekapiller ve postkapiller PH saptanmış. Bizim vakamızda ise oPAB 44 mmHg olarak ölçüldü ve kombine prekapiller ve postkapiller PH saptandı.

PH etiyolojisinde çok sayıda hastalık rol oynamaktadır. Mediyastinel fibrozis de Grup 5 PH etiyolojisinde yer almaktadır. Hastalığın kendisi doğrudan PH gelişimine yol açabilir.[3,9] Bununla birlikte hastalığa bağlı gelişen komplikasyonlar da PH gelişimine neden olabilir veya katkıda bulunabilir. Mediyastinel fibrozis sonucu gelişen PA ve ven obstrüksiyonları, hastalarda PH'ya neden olabilmektedir. Seferian ve ark. serisinde olguların yaklaşık yarısında PA kompresyonları ve 14 tanesinde en az bir pulmoner vende dıştan bası izlenmiştir.

Bizim olgumuzda da sol üst ve sol alt pulmoner vende darlık ve sağ ana PA'de eksternal bası kaynaklı belirgin obstrüksiyon saptanmıştır. Bu tablonun da PH'in gelişmesinde nedenlerden biri olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda Seferian ve ark. yaptığı araştırmadaki hastaların yarısından fazlasında bir PH nedeni olan interstisyel akciğer hastalığı mevcuttur. Bizim olgumuzda da interstisyel akciğer hastalığı mevcut olup PH gelişmesinde rol oynayan mekanizmalardan biridir.

Sonuç olarak bazı vakalarda PH aynı anda birden fazla etkenden kaynaklanabilmektedir. Bu vakada PA'nın eksternal kompresyonu, mediyastinel fibrozisin hastalık olarak direkt etkisi ve interstisyel akciğer hastalığı, PH gelişmesine etkili faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Dolayısı ile vakamızın PH etiyolojisinin multifaktöryel olduğunu ve bu vakanın grup 3, grup 4 ve grup 5 içinde sınıflandırılabileceğini söyleyebiliriz. Konu hakkında daha fazla bilgiye sahip olmak için daha fazla çalışmaya ve vaka örneğine gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Loyd JE, Tillman BF, Atkinson JB, et al. Mediastinal fibrosis complicating histoplasmosis. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:295.
2. Routsi C, Charitos C, Rontogianni D, et al. Unilateral pulmonary edema due to pulmonary venous obstruction from fibrosing mediastinitis. *Int J Cardiol* 2006;108:418–21.
3. Seferian A, Steriade A, Jaïs X, et al. Pulmonary Hypertension Complicating Fibrosing Mediastinitis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(44):e1800.
4. Peikert T, Colby TV, Midthun DE, et al. Fibrosing mediastinitis: clinical presentation, therapeutic outcomes, and adaptive immune response. *Medicine.* 2011;90:412–423.
5. Sonsoz MR, Atamaner O, Inan D, et al. A rare cause of pulmonary hypertension: Idiopathic fibrosing mediastinitis obstructing right pulmonary artery and pulmonary veins. *Echocardiography.* 2023;40(2):143-146.
6. Rossi GM, Emmi G, Corradi D, et al. Idiopathic Mediastinal Fibrosis: a Systemic Immune-Mediated Disorder. A Case Series and a Review of the Literature. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;52(3):446-459.
7. Verma M, Ojha V, Pandey NN, et al. An unusual pediatric case of tuberculosis-associated mediastinal fibrosis with concomitant pulmonary arterial and venous occlusion. *J Card Surg.* 2021;36(2):698-700.
8. Tobón AM, Gómez BL. Pulmonary Histoplasmosis. *Mycopathologia.* 2021;186(5):697-705.
9. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J.* 2023;44(15):1312.

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS'U (SLE) OLAN PULMONER ARTERYEL HİPERTANSİYONA YAKLAŞIM

APPROACH TO PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)

Tarık Kıvrak[1], Yunus Balık[1], Burak Öz[2], Süleyman Serdar Koca[2]

[1]Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, [2]Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Romatoloji ABD, Elazığ

ÖZET

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)'un önemli komplikasyonlarından biri de Pulmoner Hipertansiyon (PH)'dur. SLE'de PH, tipik pulmoner arteriyel hipertansiyondan kronik tromboembolik PH'ya kadar farklı bir spektrumda yer alabilir. Tedavi tabloya hakim olan PH grubuna göre değişkenlik göstermekle birlikte altta yatan bağ dokusu hastalığının tedavisi de önemlidir. Tanıda çok geç kalınmadıkça SLE ilişkili PAH hastaları, PAH'a özgün tedaviye iyi yanıt verirler. Özellikle, antifosfolipid antikor sendromu gibi belirtiler varsa bu durum tedavi stratejilerini etkileyebilir. Kronik tromboembolik PH da ise pulmoner endarterektomi gibi invaziv tedaviler düşünülmelidir. Bu yazıda SLE ile ilişkili bir kronik tromboembolik PH olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: *Sistemik Lupus Eritematozus, Pulmoner Arteryel Hipertansiyon, Antifosfolipid Sendrom*

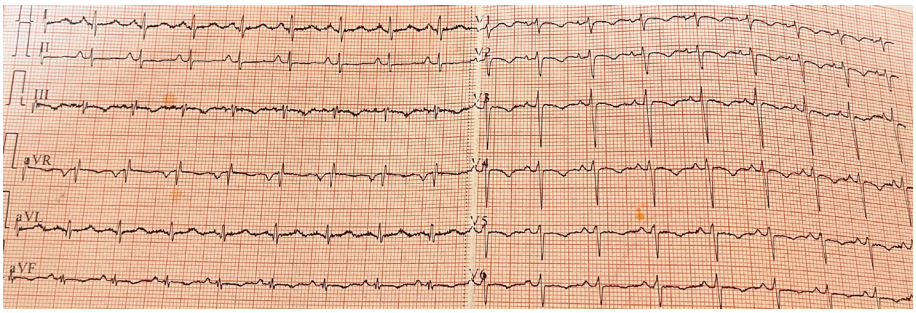
GİRİŞ

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ile ilişkili Pulmoner Arteryel Hipertansiyon (PAH), bağ dokusu hastalıklarının bir komplikasyonudur ve akciğer arterlerinin daralması veya tıkanması sonucu kan akışının artmasıyla karakterizedir. SLE'de farklı yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalarda pulmoner hipertansiyon (PH) prevalansı % 0,5 - 17,5 arasında saptanmıştır[1]. Tedavi, altta yatan SLE'nin kontrol altına alınması ve semptomların hafifletilmesini hedefler. Hastaların değerlendirilmesinde elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve laboratuvar testleri gibi yöntemler kullanılır. Antikoagülanlar ve immünsüpresif ajanlar tedavide önemli rol oynar. Özellikle, antifosfolipid antikor sendromu gibi belirtiler varsa bu durum tedavi stratejilerini etkileyebilir. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) gelişirse, pulmoner endarterektomi gibi invaziv tedaviler düşünülmelidir. Bu hastalarda takip önemlidir ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. SLE ile ilişkili PAH, hastanın yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebileceğinden, erken tanı ve uygun yönetim büyük önem taşır.

OLGU SUNUMU

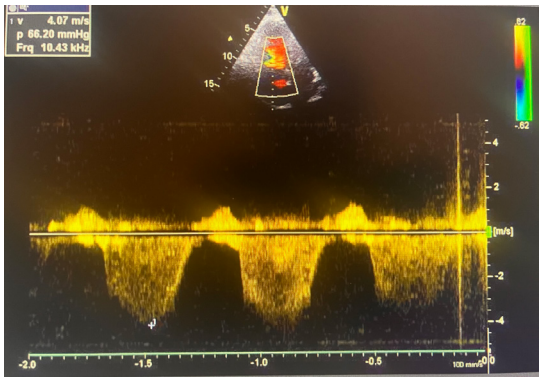
Kırkı-iki yaşındaki kadın hasta, dış merkezden tarafımıza nefes darlığı yakınması ile başvurdu. Son 2 yıldır giderek artan nefes darlığı yakınması olan hastanın özgeçmişinde geçirilmiş derin ven trombozu öyküsü, 2 yıl önce intrakardiyak trombüs hikayesi ve 4 kez geçirilmiş düşük öyküsü mevcuttu. Soy geçmişinde belirgin bir özellik izlenmedi.

Hasta özellikle gittikçe artan ve efor kapasitesinde belirgin azalmaya neden olan nefes darlığı tarif etmekteydi. Bununla birlikte buna ek olarak eklem ağrıları mevcuttu. Hastada karın ağrısı, ateş, gece terlemesi mevcut değildi. Hastanın başvurusunda varfarin 5 mg tb, aldaktazid 25 mg tb ve deksketoprofen tb dışında ilaç kullanım öyküsü yoktu. Hastanın fizik bakısında iki alt ekstremitede gode bırakmayan ödem saptandı. Ek olarak karaciğerde büyüme ve boyun venöz dolgunluğu izlendi. Hastanın akciğer sesleri doğal olup, sağ ikinci interkostal aralıkta sistolik üfürüm duyuldu. Hastanın fonksiyonel kapasitesi sınıf 3 olarak değerlendirildi. Bununla birlikte yürüme mesafesi 210 metre olarak hesaplandı. Yürüme testi sırasında hastanın oksijen satürasyonu %92'den %89'a düştü.

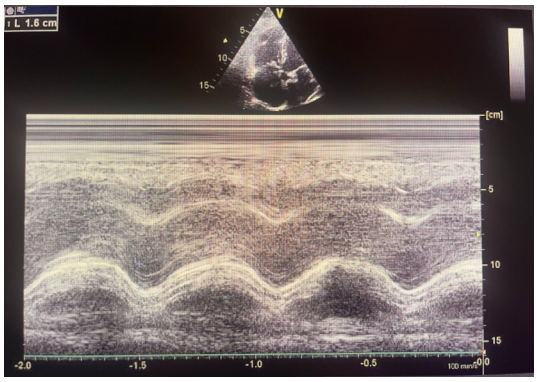


Şekil 1.

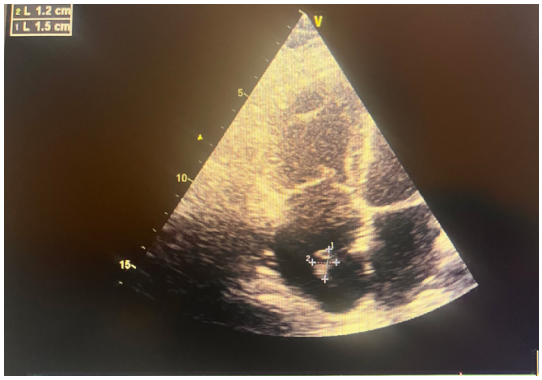
Bu bilgiler ışığında hasta ön planda sağ kalp yetersizliği düşünüldü. Hastanın elektrokardiyografisinde kalp hızı 100/dk, sağ aks, sağ ventrikül yüklenme bulguları ve p pulmonale bulgusu izlendi **(Şekil 1)**.



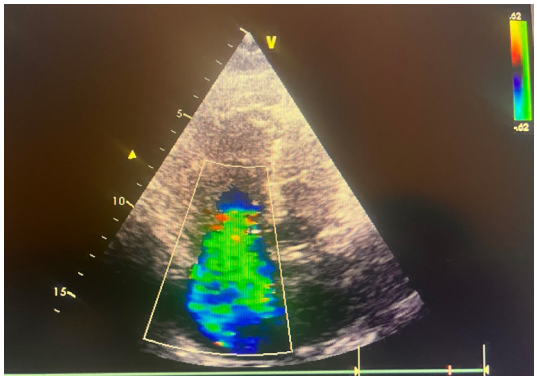
Şekil 2.



Şekil 3.



Şekil 4.



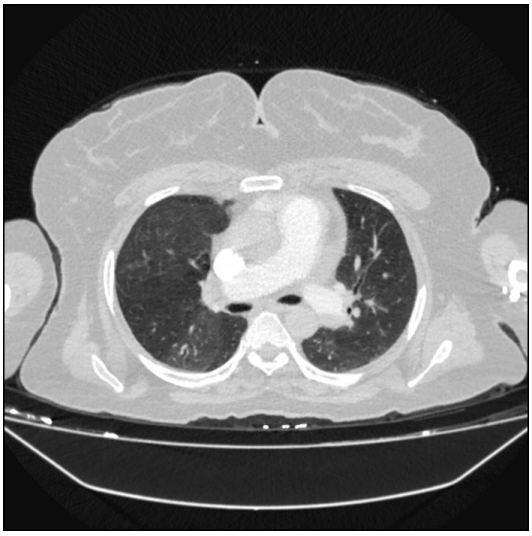
Şekil 5.

Transtorasik ekokardiyografisinde ejeksiyon fraksiyonu %60, ileri derecede triküspit yetersizliği, (trikuspit regurjitan hızı 4,07 m/s), TAPSE 16mm, TAPSE/sPAB oranı 0,2 mm/mmHg, sağ atriyum alanı 19 mm^2, sol atriyum alanı 15 mm^2, sağ ventrikül çapları bazalde 39 mm, mid bölgede 30 mm ve longitudinal 59 mm izlendi. Ek olarak interatriyal septum ile bağlantılı 1,5 x 1,2 cm çapında hareketli trombüs ile uyumlu kitle saptandı **(Şekil 2-5)**.

Laboratuvar bulgularında hemoglobin 14,7 g/dl, trombosit 76 10e3q/L, idrarda protein pozitif, TSH 18,23 IU/ml, T4 0,86 ng/dL (düşük), T3 2,84 pg/dL (N), CRP 14,8 mg/L (0-5), sedimentasyon 35 mm/s, D dimer 0,79 mg/L ve Nt-ProBNP 1355 ng/ml olarak saptandı. Serolojik değerlendirmede ANA 1/3200 (granüler), ENA panel negatif, C3/C4 negatif, Lupus antikoagülan 2 farklı zamanda olmak üzere pozitif, anti kardiyolipin ve β2 glikoprotein IgG/IgM negatif, anti-Tg 25,27 IU/ml (pozitif), anti-TPO 352,48 IU/ml (pozitif), IgG 19,4 g/dl (yüksek), IgM 1,56 g/dl (normal), IgA A 4,5 g/dl (yüksek) (otoimmün hastalıkların aktif döneminde sık görüldüğü üzere poliklonal gammopati ile uygun şekilde), kappa/lambda oranı normal olarak saptandı. Spot idrar protein/kreatin oranı 0,5 proteinüri ile uyumlu saptandı. Hastada klinik tabloyu açıklayacak edinsel trombofili sebeplerinin saptanması ve genetik trombofili test maliyeti, ulaşma güçlüğü, verilecek antikoagülan tedavinin süresini ve şeklini değiştirmemesi sebebiyle genetik trombofili testleri çalışılmadı. Yapılan solunum fonksiyon testinde özellik saptanmazken DLCO'da orta düzeyde düşüş saptandı.



Şekil 6.



Şekil 7.

Mevcut öyküsü ve fizik bakı bulguları ışığında trombüs değerlendirmesi için yapılan venöz Doppler ultrasonografide sol alt ekstremite venöz sistemde trombüs izlendi. Hastanın çekilen kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografisinde pulmoner arterde dilatasyon, mozaik perfüzyon defekti ve sol pulmoner arter subsegment dallarında hipodens dolum defekti izlendi. **(Şekil 6-7)**.

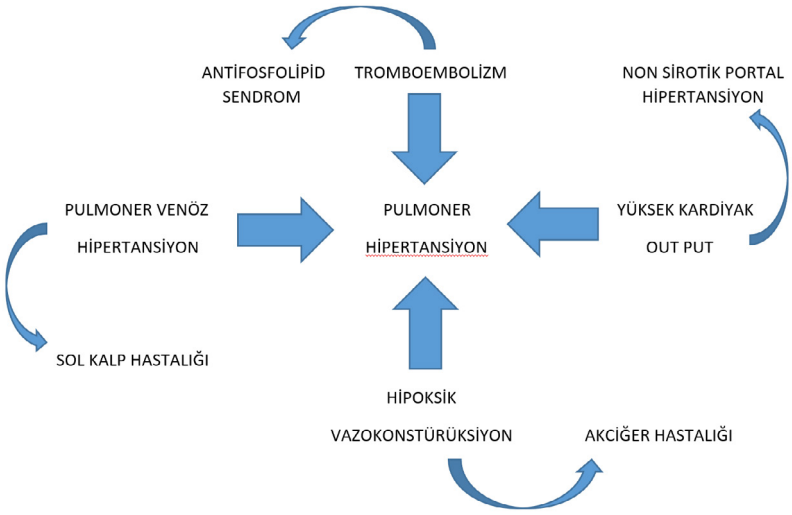
Pulmoner hemodinamiyi değerlendirmeki için yapılan sağ kalp kateterizasyonunda ortalama pulmoner arter basıncı 46mmHg, pulmoner kapiller uç basınç 9 mmHg, kardiyak indeks 1,8 L/dk/m^2 ve pulmoner vasküler direnç 9,49 WU olarak hesaplandı. Tedavi öncesi risk sınıflamasında hasta orta riskli olarak değerlendirildi.

SLE tedavisi için ise siklofosfamid ve prednol tedavisi başlandı. Hastanın 2.ay kontrolündeki ekokardiyografisinde triküspit velositesi 4,5 m/s, TAPSE/sPAB 0,15 mm/mmHg, sağ atriyum alanı 25 mm^2, interatriyal septum ile bağlantılı 1,5 x 1,2 cm çapında hareketli trombüsün devam ettiği izlendi. Hastanı Nt-ProBNP düzeyi 1755 ng/ml olarak saptandı. Bu bilgiler ışığında hastadaki trombosit düşüklüğü, böbrekte protein kaçağının olması, serolojik testlerin sonuçları düşünülerek hastaya SLE ile birlikte antifosfolipid antikor sendromunun eşlik ettiği mevcut antikoagülan tedaviye yaklaşık 2 yıldır devam etmesi nedeniyle kronik KTEPH tanısı konarak hasta pulmoner endarterektomi yapılmak üzere dış merkeze yönlendirildi.

TARTIŞMA

SLE, bağ dokusu hastalıklarından biridir ve bağ dokusu hastalıklarına bağlı PH gelişiminde çeşitli mekanizmalar etkili olabilir. SLE'de PH'na yol açabilecek mekanizmalar;

1. Vasküler Hasar: SLE, vasküler hasara neden olabilir. Akciğer arterlerindeki hasar, PH'yı tetikleyebilir.
2. İnflamasyon: SLE'nin tipik inflamasyonu akciğerlerdeki inflamasyon, PH gelişimine katkıda bulunabilir.
3. Fibrozis: SLE, bağ dokusunda fibrozise (skleroz) neden olabilir. Akciğer dokusundaki fibrotik değişiklikler, PH'ya yol açabilir.
4. Antifosfolipid Sendromu: Lupus hastalarında antifosfolipid sendromu daha sık görülür ve tromboemboli ve buna bağlı PH riskini artırabilir.
5. Bağışıklık Sistemi Anomalileri: Lupus, bağışıklık sistemini etkileyen bir otoimmün hastalıktır. Bağışıklık sisteminin yanlışlıkla kendi dokularına saldırması, akciğerlerdeki damarlar dahil olmak üzere çeşitli organlarda sorunlara neden olabilir. Ayrıca akciğerin fırsatçı enfeksiyonlarıda zaman zaman görülebilmektedir(2)
6. SLE'de özellikle renal tutulum, hipertansiyon gelişimi post-kapiller PH'ya yol açabilir
7. Koroner arterlerde oluşabilecek trombüs ve aterosklerotik süreçler de post-kapiller PH'ya yol açabilir



Şekil 8. Sistemik Lupus Eritamatoziste pulmoner hipertansiyon patofizyolojisi

Bu faktörlerin kombinasyonu, lupuslu bireylerde PH gelişimine katkıda bulunabilir (**Şekil 8**). Ancak, bireyden bireye değişen bu süreçlerin tam mekanizması hala tam olarak anlaşılmamıştır.

Şu anda Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tanısal yaklaşım için şunları önermektedir: biyobelirteçler, elektrokardiyografi, solunum fonksiyon testleri ve egzersiz testleri (örn. kardiyopulmoner egzersiz) dahil diğer testlerle birlikte istirahat halinde ekokardiyografi skleroderma hastalarında PAH için yıllık tarama testleri olarak test edilmiştir[4]. Bunu genişletmek SLE de dahil olmak üzere diğer bağ dokusu hastalıkları olan hastaların tanısal çalışmalarında ekokardiyografi ilk basamak olmaya devam etmektedir, PH için güvenilir ve güvenilir bir tanı aracıdır ve dikkat edilmesi gerekenlerin aşağıdaki durumlarda yapılması tavsiye edilir: PH'yi düşündüren semptomların varlığı veya PH için risk faktörleri mevcut olduğunda[4]. Ekokardiyografi pulmoner arter sistolik basıncının invaziv olmayan bir ölçümünü sağlamaktadır. Ayrıca aşağıdakileri de tanımlayabilir: sağ ve sol kalp morfolojisini inceler ve kalp fonksiyonu ile valvülopatiyi değerlendirir[4-6]. Başta BNP ve NT-proBNP olmak üzere belirli biyobelirteçlerin analizi, yüksek riskli SLE hastalarında PH'nin tanımlanmasına yardımcı olabilir[7]. Bununla birlikte, artan natriüretik peptid seviyeleri de aynı zamanda hastalığın seyrinde geç bir olay olan sağ ventrikül disfonksiyonunu düşündürmektedir[7].

Sağ kalp kateterizasyonu, PH tanısı ve sınıflandırması için hala altın standarttır[6]. İşlem sırasında sistolik pulmoner arter basıncı, diyastolik pulmoner arter basıncı (PAP), pulmoner arter saplama basıncı, pulmoner vasküler direnç ve kalp debisi doğru bir şekilde ölçülebilir[5]. Ek görüntüleme ve fonksiyonel testler tamamlayıcı olarak kullanılabilir. Interstisyel akciğer hastalığını saptamak için yüksek çözünürlüklü tomografi gibi diğer PH etiyolojilerini tanımlamak veya dışlamak, ve tromboembolik hastalığı dışlamak için ventilasyon/perfüzyon taraması yapılmalıdır[5].

SLE-PAH hastalarında bosentan, vazodilatör tedaviler (epoprostenol, sildenafil) ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir[4]. SLE seyrinde tekrarlayan tromboemboliler özellikle tromboza eğilim yaratan antifosfolipid antikorları pozitif olan hastalarda gözlenir ve tekrarlayan pulmoner emboliler PAH'a neden olabilir. Özellikle klinik ve radyolojik olarak pulmoner emboli varlığı söz konusu ise antikoagülan tedavi önerilmektedir. Literatürde özellikle efektif antikoagülan tedavi almış AFS hastalarda komorbit durumları olan, PAH riski yüksek hastalarda erken dönemde pulmoner endarterektomi yapılan hastalarda olumlu sonuçlar alınmıştır[5].Pulmoner emboli gelişme riski yüksek hastalarda intrakardiyak trombüsün eşlik ettiği durumlarda INR seviyesi yüksek tutularak uzun dönem antikoagülan tedavi önerilmektedir[6].Bununla birlikte INR seviyesinin 3 ün üzerinde tutulması ek bir koruma sağlamadığı ile ilgili sonuçlanmış çalışmalarda mevcuttur[7]. Özellikle Lupusa bağlı gelişen kronik pulmoner embolilerde hastanın tedavisini yönlendirirken hastalık alevlenmesinin kontrol altına alındıktan sonra cerrahi veya medikal tedavi kararı verilmesi önemlidir. Bizim hastamızda ise inflamasyon aktvitesinin düşük olası sebebiyle kısa süreli immün süpresif tedavi sonrası pulmoner endarterektomiye yönlendirilmesi uygun görüldü.

KAYNAKLAR

1. Huang D, Cheng YY, Chan PH, et al. Rationale and design of the screening of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus (SOPHIE) study. *ERJ Open Res.* 2018;4(1):00135-2017.

2. Fraser RS, Müler NL, Colman N, Pare PD. Connective tissue diseases. In: Diagnosis of Disease of The Chest.4th ed. Philedelphia: WB Saunder Co,1999; 1421-88

3. Galiè N, Manes A, Farahani KV, et al. Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases. *Lupus* 2005; 14: 713-7

4. Humbert, M.; Kovacs, G.; Hoeper, M.M; et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2023, 61, 2200879.

5. Tselios, K.; Gladman, D.D.; Urowitz, M.B. Systemic lupus erythematosus and pulmonary arterial hypertension: Links, risks, and management strategies. *Open Access Rheumatol*. 2016, 9, 1–9.

6. Galderisi, M.; Cosyns, B.; Edvardsen, T.; et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: An expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc.* Imaging 2017, 18, 1301–1310.

7. Kim, K.J.; Baek, I.W.; Park, Y.J.; et al. High levels of uric acid in systemic lupus erythematosus is associated with pulmonary hypertension. *Int. J. Rheum.* Dis. 2015, 18, 524–532.

8. Mok MY, Tsang PL, Lam YM, et al. Bosentan use in systemic lupus erythematosus patients with pulmonary arterial hypertension. *Lupus* 2007; 16: 279-85.

9. Kuzenko, A., Sciascia, S., Silvestro, E. et al. Resolutive pulmonary endarterectomy in a non-compliant patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int* 33, 1889–1893 (2013).

10. Mandell BF, Hoffman GS: Chapter 84-Rheumatic diseases and the cardiovascular system. In P Libby, RO Bonow, DL Mann, DP Zipes, (eds): Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Saunders, 2008, p. 2087–2103.

11. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005; 3:848–53

ADHAD

Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

ISSN 2792-0100