.

Peripartum Kardiyomiyopati

Dr. Burcu Yağmur, Dr. Sanem Nalbantgil

Peripartum Kardiyomiyopati

Dr. Burcu Yağmur, Dr. Sanem Nalbantgil
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD

Peripartum kardiyomiyopati (PPKM), bilinen kalp hastalığı olmayan kadınlarda hamileliğin sonlarına doğru veya doğum sonrası ilk aylarda gelişen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) <45% olması ile karakterize idiyopatik bir kardiyomiyopatidir (1). Görülme sıklığı ırksal ve bölgesel geçmişe bağlı olarak büyük ölçüde değişmektedir. En yüksek insidans yaklaşık 1:100 ile Nijerya, en düşük insidans ise yaklaşık 1:15.000 ile Japonya'da saptanmıştır (2). Türkiye'deki insidansı bilinmemekle birlikte ilk ulusal PPKM hasta kaydı olan ARTEMİS (**A R**egis**T**ry of p**E**ripartu**M** cardiomyopathy **İ**n Turkish patient**S**) çalışmasında 5 yılda 24 ilde 44 merkezden PPKM tanısı alan 301 hastanın dosya incelemesi yapılmıştır (3). Bu sonuçlar, Türkiye'de PPKM prevalansının muhtemelen yüksek olduğunu göstermektedir.
Hastalığın kesin mekanizması bilinmemekle birlikte etiyolojisine ilişkin; viral miyokardit, beslenme yetersizlikleri, otoimmünite, mikrokimerizm, hemodinamik strese patolojik yanıt, vasküler disfonksiyon, hormonal hasarlar ve genetik yatkınlığı içeren farklı hipotezler tanımlanmıştır (4). Ancak, yine de geç gebeliğin vasküler hasarlarına yanıt olarak neden yalnızca nispeten az sayıda kadının kalp yetersizliği (KY) geliştirdiği bilinmemektedir.

Klinik Tanı

Hemodinamik strese bağlı kardiyovasküler (KV) değişikliklerin, önceden kalp hastalığı olan kadınlarda ikinci trimesterde ortaya çıkması beklenir. PPKM'li kadınların çoğu ise gebeliğin sonlarında veya ARTEMİS'te olguların %73'ünde olduğu gibi doğum sonrası ilk haftada başvururlar (3). Hastalar nefes darlığı, çarpıntı, baş dönmesi, ortopne, paroksismal noktürnal dispne ve ödem dahil olmak üzere KY belirti ve semptomları ile başvururlar. Birçok yönden geç gebelik ve peripartum dönemin normal bulgularını taklit edebileceğinden tanıda gecikmeler görülmektedir. Ayırıcı tanı koymak, diğer kardiyomiyopatileri dışlamak ve aşırı tanıdan kaçınmak için eksiksiz bir öykü, fizik muayene ve önceki kalp hastalığı için tanısal testler dikkatlice yapılmalıdır.

PPKM'yi doğrulayacak özel bir test yoktur. Normal gebelikte anlamlı değişim göstermeyen beyin natriüretik peptit (BNP) ve N-terminal pro-BNP PPKM'de önemli ölçüde artar (5). Elektrokardiyografi (EKG) spesifik olmayan anormallikler gösterir. PPKM'li geniş bir küresel kohorta; sinüs taşikardisi ve sol dal bloğu sırasıyla LV sistolik disfonksiyonu ve dilatasyonu ile ilişkilendirilmiştir ve PPKM'si olabilecek ancak, lohusalıkta benzer özellikler nedeniyle gözden kaçan postpartum dispneli kadınların triyajında yararlı olacaktır (6). Akciğer filmi diğer dispne nedenlerini ekarte etmek için kullanılır. Tanı, ekokardiyografi ile sistolik disfonksiyonun ve LVEF <%45 gösterilmesi ile konulur. Ekokardiyografi tanı koymak, önceden var olan kardiyak hastalığı değerlendirmek, PPKM komplikasyonlarını (örneğin, LV trombüsü) dışlamak ve prognostik bilgi elde etmek için kullanılan ilk ve en önemli görüntüleme yöntemidir (5). Kardiyak manyetik rezonans (KMR) görüntüleme LVEF'nun doğru bir şekilde hesaplanması gerektiğinde tanı koymak için de kullanılabilir; ancak gebelik sırasında fetüse toksik etkisi nedeniyle gadolinyum kullanılamaz.

Tedavi

PPKM'nin yönetimi, klinik senaryoya göre farklılık gösterebilir. Tedavi genellikle destekleyicidir ve KY semptomlarının tedavisine yöneliktir. Kılavuzlar standart tedavileri önerirken her zaman hem hastanın sağlığının hem de fetüsün veya bebeğin sağlığının dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır (7). Akut PPKM'li hastalar için başlıca tedaviler **BOARD** etiketi altında özetlenmiştir ve klinik senaryoların yönetimi içerisinde Tablo 1'de açıklanmıştır. Şiddetli akut KY vakalarında kadın doğum uzmanları, kardiyologlar, yoğun bakım uzmanları, neonatologlar, anestezistler ve kalp cerrahlarının disiplinler arası yaklaşımları gereklidir (8).

Tablo 1 PPKM'de Klinik Ciddiyete Göre Farklı Klinik Senaryoların Yönetimi

	Hafif PPKM	**Orta PPKM**	**Ciddi PPKM**
Klinik	Subakut KY Hemodinami stabil	Akut KY Solunum yetmezliği	Solunum yetmezliği Hemodinamik bozukluk Kardiyojenik şok
EKG	Spesifik belirti (-)	Sıklıkla taşikardi	Sıklıkla taşikardi

BNP/N-terminal proBNP	↑	↑↑	↑↑↑
Akciğer filmi	Normal Pulmoner konjesyon	Pulmoner konjesyon Artmış KTO	Pulmoner konjesyon Artmış KTO Plevral efüzyon
Ekokardiyografi	LVEF 30-45%	LVEF 20-35%	LVEF <25%, RV disfonksiyonu ve dilatasyonu
	Ayaktan tedavi / Servis yatışı	**Ara bakım, KY ünitesi**	**Yoğun bakım ünitesi**
Tedavi **BOARD (9)** • **B**romokriptin • **O**ral KY ilaçları • **A**ntikoagülanlar • vazo**R**elaksanlar • **D**iüretik	**-O**ral KY ilaçları -Sıvı yüklenmesi durumunda oral **D**iüretikler -1 hafta boyunca **B**romokriptin 2.5 mg tek doz düşünülebilir	-İV **D**iüretik -SBP >110 mmHg ise vazo**R**elaksanlar, gerekirse NIV -İnotroplardan/ katekolaminlerden kaçının -LVEF <%25 ise 8 hafta boyunca günde 2.5 mg **B**romokriptin ve en azından profilaktik **A**ntikoagülasyon düşünün – **O**ral KY ilaçları	-İV **D**iüretik -İnotroplar/ katekolaminler Eğer gerekliyse – İnvaziv ventilasyon – Mekanik dolaşım desteği (Impella ve/veya ECMO) – Kalp nakli En azından profilaktik **A**ntikoagülasyonla 8 hafta boyunca günde 2.5 mg **B**romokriptin düşünün –Stabilizasyon sonrası **O**ral KY ilaçlar
EKG; elektrokardiyogram, ECMO; ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, KY; kalp yetersizliği, KTO; kardiyo-torasik oran, LVEF; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, NIV; non-invaziv ventilasyon, PPKM; Peripartum kardiyomiyopati, RV; sağ ventrikül, SBP; sistolik kan basıncı, IV; intravenöz.			

Deneysel çalışmalar, prolaktinin ve oksidatif stresle oluşan anti-anjiyojenik alt fraksiyonu 16kDa prolaktininin PPKM'de inflamasyonu destekleyerek derin endotel hasarına ve ardından kardiyomiyosit disfonksiyonuna neden olduğunu gösterirken, dopamin-D2-reseptör agonisti ve prolaktin salınımını inhibe eden bromokriptinin engelleyebileceği yönünde kanıtlar sunmuştur (10). Özellikle küçük çalışmalarda bu sonuçlar desteklense de bromokriptinin PPKM'de rutin kullanımı konusunda fikir birliği yoktur. Akut PPKM ile ilgili çalışmada, standart KY medikal tedavisine bromokriptin eklenmesi, LVEF'de ve mortalitede iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (11). Kanada'da yapılan bir diğer çalışma, bromokriptin ile tedavi edilen PPKM hastalarında daha yüksek oranda bir LV iyileşmesi olduğu bildirmiştir (12). Uzun süreli bromokriptin kullanımının etkisini değerlendiren bir randomize çalışmada, iki farklı bromokriptin rejimi (31 hastada 8 hafta ve 27 hastada1 hafta) karşılaştırmıştır (13). Bu verilere dayanarak, 2018 Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzları, bromokriptin kullanımı için zayıf bir öneride bulunmuştur (Sınıf IIb, Kanıt Düzeyi: B) ve bromokriptin tedavi şeması; komplike olmayan vakalarda en az 1 hafta (günde bir kez 2.5 mg), uzun süreli tedavi (2 hafta boyunca günde iki kez 2.5 mg, ardından 6 hafta daha günde bir kez 2.5 mg) LVEF < %25, sağ ventrikül tutulumu, yoğun bakım tedavisi ve/veya kardiyojenik şok olan hastalarda uygulanması düşünülebilir olarak vurgulanmıştır (14). ARTEMIS çalışmasının PPKM'de gerçek bir klinik yaklaşımla bromokriptin kullanımını, etkinliğini ve olası yan etkilerini netleştireceği düşünülmektedir. Ayrıca, hastalığın çoklu klinik yönetiminin anlaşılmasını sağlayarak tanı ve tedavisi için ulusal bir stratejinin formülasyonuna rehberlik etmesi beklenmektedir.

Prognoz ve Sonuçlar

Tanı anında LV boyutu (> 6cm) ve LVEF (<%30), LV iyileşmesinin ve prognozun en güçlü öngörücüleridir (15). Yüksek iyileşme oranları nedeniyle PPKM'nin mortalitesinin diğer kardiyomiyopati formlarından daha düşük olduğu bildirilmiştir. Fakat PPKM, pulmoner ödem, tromboembolik komplikasyonlar, kardiyopulmoner arrest, mekanik dolaşım desteği, kalp nakli, beyin hasarı ve ölüm gibi olumsuz sonuçlarla da ilişkilidir. Çalışmalar sonucu, PPKM tanısı konmadan önce hastaların yaklaşık yarısı majör bir advers olay yaşamış; %10 -%17'sinde ilk ekokardiyografide LV trombüsü saptanmış, %5-%9'unda tromboembolik komplikasyonlar bildirilmiş ve %6-11'ine kalp transplantasyonu uygulanmıştır (16,17).

Hastaların yüzde ellisi standart tıbbi tedavi ile iyileşir; bu iyileşmenin genellikle ilk 3 ila 6 ay içinde olması beklenir. Amerika'da yapılan prospektif bir çalışmada hastaların %72'sinin 12 ay içinde LVEF>%50 iyileşme gösterdiği anlaşılmıştır

(15). Uzun dönem çalışmalar gecikmiş iyileşmenin tanıdan 2 yıl sonra bile ortaya çıkabileceğini göstermiştir ve LV fonksiyonundaki iyileşme, başlangıç LVEF'si %30'un üzerinde olan kadınlarda daha fazladır (17). Yüksek iyileşme oranı göz önüne alındığında, yeni tanı PPKM hastalarında implante edilebilir bir kardiyoverter-defibrilatörün (ICD) erken implantasyonu genellikle önerilmemektedir. Giyilebilir formu tanıdan sonraki ilk 3-6 ay boyunca ICD implantasyonu hakkında kesin bir karar verilene kadar ani kardiyak ölümü önleyecek bir mekanizma olarak önerilmiştir (18).

LVEF>%50 iyileşen kadınların sonraki gebeliklerinde komplikasyon riski daha düşüktür, ancak yine de KY'nin tekrarlama riski yüksektir (19). Mortaliteyi %50'ye kadar arttırdığı için LVEF düzelmezse, hasta gelecekteki gebeliklerden kaçınmak için eğitilmelidir. Bu nedenle daha önce PPKM tanısı konmuş tüm hastalar ve eşleri, daha uzun vadeli prognoz için dikkatli danışmanlık almalı ve daha fazla gebelik düşünülürse bir risk sınıflandırması yapılmalıdır.
Sonuç olarak, PPKM'de zamanında teşhis ve tedavi hayati önem taşır. Akut KY olan tüm gebelerde hızlı tanı ve karar verme için önceden belirlenmiş bir yönetim algoritması ve multidisipliner bir ekip oluşturmak çok önemlidir. Stabilize/kronik KY tedavisinde hastanın gebelik durumu ve fetüs üzerindeki olası yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Doğum kontrolü, tanı anında veya hastaneden taburcu edilmeden önce tartışılmalıdır. Uzun süreli takip önemlidir, ancak iyileşmeyi takiben ilaçların optimal süresi bilinmemektedir. Bu nedenle yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2010; 12(8): 767-78.
2. Isogai T, Kamiya CA. Worldwide Incidence of Peripartum Cardiomyopathy and Overall Maternal Mortality. Int Heart J 2019; 60(3): 503-11.
3. Kayıkçıoğlu M, Tokgözoğlu L, Mutluer FO, et al. The rationale and design of the national peripartum cardiomyopathy registries in Turkey: The ARTEMIS-I and ARTEMIS-II studies. Turk Kardiyol Dern Ars 2018; 46(1): 39-46.
4. Ntusi NB, Mayosi BM. Aetiology and risk factors of peripartum cardiomyopathy: a systematic review. Int J Cardiol 2009; 131(2):168-79
5. Blauwet LA, Delgado-Montero A, Ryo K, et al. Right ventricular function in peripartum cardiomyopathy at presentation is associated with subsequent left ventricular recovery and clinical outcomes. Circ Heart Fail 2016; 9: e002756.
6. Mbakwem AC, Bauersachs J, Viljoen C, et al. Electrocardiographic features and their echocardiographic correlates in peripartum cardiomyopathy: results from the ESC EORP PPCM registry. ESC Heart Fail 2021; 8(2):879-89.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021; 42(36): 3599-726.
8. Hilfiker-Kleiner D, Westhoff-Bleck M, Gunter H-H, et al. A management algorithm for acute heart failure in pregnancy. The Hannover experience. Eur Heart J 2015; 36(13): 769-70.
9. Arrigo M, Blet A, Mebazaa A. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: welcome on BOARD. Oxford University Press; 2017. p. 2680-2.
10. Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M, et al. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. J Clin Invest 2013; 123: 2143–54.
11. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. Circulation 2010; 121(13): 1465-73.
12. Tremblay-Gravel M, Marquis-Gravel G, Avram R, et al. The effect of bromocriptine on left ventricular functional recovery in peripartum cardiomyopathy: insights from the BRO-HF retrospective cohort study. ESC Heart Fail 2019;6: 27–36.
13. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. Eur Heart J 2017; 38: 2671– 79.
14. 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: 3165–3241.
15. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, et al. Clinical Outcomes for Peripartum Cardiomyopathy in North America: Results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). J Am Coll Cardiol 2015;66(8): 905-14.
16. Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, et al. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM) EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM. Eur J Heart Fail 2017;19(9): 1131-41.
17. Mahowald MK, Basu N, Subramaniam L, et al. Long-term outcomes in peripartum cardiomyopathy. The Open Cardiovascular Medicine Journal 2019;13(1).
18. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, et al. Peripartum Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2020;75(2): 207-21.
19. Dayoub EJ, Datwani H, Lewey J, et al. One-Year Cardiovascular Outcomes in Patients With Peripartum Cardiomyopathy. J Card Fail 2018 Oct;24(10): 711-15.