

# Aklımıza Takılan Sorulara Çalışmalara Dayalı Cevaplar

Dr. Burçak Kılıçkiran Avcı

## **Soru 1: Pulmoner endarterektomi sonrası rezidual pulmoner hipertansiyonlu hastalarda pulmoner arter denervasyonu etkili olabilir mi?**

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda (KTEPH) kür sağlayabilecek tedavi pulmoner endarterektomidir (PEA). Ancak operasyon optimal yapılsa bile %10-40 hastada rezidüel PH görülmektedir. Rezidual PH olması kötü prognozla ilişkilidir. Bu hastalara genellikle balon pulmoner anjiyoplasti veya ilaç tedavisi önerilmektedir.

Pulmoner arter denervasyonu (PADN) yeni bir tedavi stratejisidir ve PH grubunda ilk idiopatik pulmoner arterial hipertansiyon hastalarında denenmiştir. Bu çalışmalarda yöntemin uygulanabilir ve güvenilir olduğu, kardiyak fonksiyon ve egzersiz kapasitesinde düzelme sağladığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalarda hasta sayısının kısıtlı olması ve randomize yapılmamış olmaları önemli kısıtlılıklardır.

Bu çalışma KTEPH popülasyonunda PADN tedavisinin etkililiğini değerlendiren ilk randomize çalışmadır. PEA'den en az 6 ay sonrasında rezidüel PH saptanan hastalarda uzaktan magnetik navigasyon sistemi ile PADN'nin etkililiği prospektif, randomize, "sham"-kontrol grubu da bulunan pilot bir çalışma ile değerlendirilmiştir. Sağ kalp kateterizasyonunda ortalama PAB  $\geq 25$  mmHg, PVR  $>400$  dyn.s.cm-5 olan 50 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar PADN grubu (n=25) ve medikal tedavi (riosigat) (n=25) olarak randomize edilmiştir. Medikal tedavi grubuna da haritalama yapılmış, ablasyon kateteri benzer şekilde yerleştirilmiş, alanlar işaretlenmiş ancak radyofrekans enerji verilmemiştir ("sham" ablasyon işlemi). Tedaviye cevap hastanın fonksiyonel ve klinik iyileşmesi, özellikle başlangıca göre PVR de  $\geq 150$  dyn.sn .cm-5 azalma ve 6DYM de  $\geq 20$  artış olması şeklinde tanımlanmıştır. Primer sonlanım noktası olarak 12 ayda PVR'deki değişim belirlenmiştir.

PADN ablasyon işlemi 74 +13.5 dk sürmüştür, 4.8 + 2dk fluoroskopi kullanılmıştır. İşlem sırasında 8 hastada (%32) geçici sinüs bradikardisi ve asistolik epizodlar izlenmiş, bu durum ablasyon kateterinin RVOT'ye çekilmesi ile bradikardi düzelene kadar ventriküler "pacing" yapılarak tedavi edilmiştir. 16 hasta (%64) göğüs ağrısı ve öksürük şikayeti belirtmiş. Ciddi komplikasyon görülmemiştir.

12 ayda, ortalama PVR'de değişim PADN grubunda  $258 \pm 135$  dyn.s.cm-5 iken medikal grupta  $149 \pm 73$  dyn.s.cm-5 olmuştur. PADN'nin faydası daha yüksek başlangıç PVR'si olanlarda daha fazla gözlemlenmiştir. PADN tedavisi ile ortalama PAB da medikal tedaviye göre 8 mmHg daha fazla düşüş, 6-dk yürüme mesafesinde 71 m daha fazla artış gözlemlenmiştir. NT-proBNP'de düşüş ve klinikte iyileşme de PADN ile daha belirgindir. Kalp yetmezliği nedeni ile yatış daha az görülmüştür ( PADN grubunda 1 hasta, medikal tedavi grubunda 7 hasta).

KTEPH'de uzun dönemde rezidual hastalığın en önemli nedeni distal mikrovasküler hastalıktır. Bu süreç otonom sinir sisteminin stimülasyonuna ve pulmoner sirkülasyonda artmış vazokonstriksiyona neden olmaktadır.

PADN işlemi PA gövdesi ve ana dallarındaki sempatik sinir liflerini (proksimal ve bifurkasyon alanlarındaki yoğun sinir sonlanmalarını da içerecek şekilde) hedeflemekte, vazokonstriksiyon ilişkili artmış PA basınç üzerine revers remodeling etkisi yaptığı belirtilmektedir.

Sonuç olarak başlıktaki soruya cevap arayan bu pilot çalışma, PEA sonrası rezidü KTEPH'da medikal tedaviye kıyasla PADN tedavisinin hemodinamide ve klinikte daha fazla iyileşme sağladığı yönünde olumlu sonuçlar sunmuştur. Bu sonuçların (etkililik ve güvenlik) daha büyük çaplı çalışmalarda değerlendirilmesi sonrası PADN tedavisi klinikte yeni bir seçenek olarak kullanıma geçebilir.

### **Kaynak**

Romanov A, Cherniavskiy A, Novikova N, et al. Pulmonary Artery Denervation for Patients With Residual Pulmonary Hypertension After Pulmonary Endarterectomy. JACC 2020; 76(8):916-926.

## **SORU 2. Pulmoner hipertansiyonu taramada ekokardiyografide optimal triküspid velositesi kaç olmalı ?**

Pulmoner hipertansiyonun (PH) kesin tanısı sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile konulmaktadır. Ancak SKK invazif bir yöntemdir. Dolayısı ile ileri tetkiklere geçmeden önce olasılık belirlemek PH'dan şüphelenilen hastalarda çok önemlidir. Bu amaçla tarama testi olarak ekokardiyografiyi kullanmaktayız. Güncel kılavuzlar triküspid yetersizlik velositesine (TYV) ve PH ilişkili sekonder değişikliklere (sağ ventrikül, pulmoner arter ve inferior vena cava ilişkili parametreler) göre PH olasılığını düşük, orta ve yüksek olarak kategorize etmektedir. Bu kategorizasyonda TYV için sınır  $>2.8$  m/sn olarak belirtilmiştir.

6. Dünya PH sempozyumunda PH tanısı için hemodinamik sınır (ortalama pulmoner arter basıncı - oPAB)  $\geq 25$  mmHg dan  $> 20$  mmHg' ya çekilmiştir. Bu yeni tanımlama ile birlikte ekokardiyografideki TYV sınırlarında değişiklik yapılmamıştır.

CHEST dergisinde 2021 yılında yayınlanan, Cleveland Clinic ve Stanford Üniversitesinin PH kayıt verilerinden retrospektif olarak yapılan bir çalışmada yeni PH hemodinamik tanımı ile uyumlu, olasılık belirlemede kullanılacak ekokardiyografik TYV değeri kaç olmalı sorusuna yanıt aranmıştır. Şubat 1996'dan Şubat 2019'a kadar olan sürede ekokardiyografi ve takiben 4 hafta içinde SKK yapılan hastalar çalışmaya alınmıştır. Primer sonlanım noktası SKK'da oPAB'ın >20 mmHg saptanmasıdır. Cleveland Clinic kohortu "araştırma kohortu" (1081 hasta), Stanford Üniversitesinin kohortu "validasyon kohortu" (527 hasta) olarak kullanılmıştır. Sağ ventrikül, sağ atriyum büyüklüğü ek parametreler olarak alınmıştır.

Araştırma kohortunda SKK'da %93.4 hastanın oPAB'ı >20 mmHg, %6.6 hastanın PA basıncı normal saptanmıştır. Eski tanılamaya (oPAB  $\geq$  25 mmHg) göre PH prevalansı %89.9 olarak bulunmuştur. Validasyon kohortunda yeni tanılamaya göre %86.2 hasta PH kriterlerine sahipken, eski tanılamaya göre prevalans %76.3 saptanmıştır.

Ekokardiyografi ile PH olasılık belirlenmesinde TYV sınırının 2.7 m/sn' ye düşürülmesinin yeni hemodinamik tanımlama ile daha uyumlu olacağı belirtilmiştir. Ayrıca kılavuzlarla uyumlu olarak bu çalışmada da TYV ile birlikte sağ kalp boşluk genişlik verisinin kullanılmasının PH olasılık belirleme gücünü, özellikle TYV'si düşük hastalarda, arttırdığını bir kez daha göstermiştir.

Hemodinamik PH tanı kriterinin 25 mmHg dan 20 mmHg'ya düşürülmesinin en önemli nedenlerinden biri erken tanı ve korunma sağlanabilmesidir. Aynı nedenin ekokardiyografi için de geçerli olduğu aşikardır. Dolayısı ile ekokardiyografide de sınırların aşağı çekilmesi gerekliliği duyulmaktadır. Ekokardiyografide sağ ventrikül sistolik basıncının 28-32 mmHg olması artmış mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur.

Hem hemodinamik hem de ekokardiyografik PH tanı/olasılık kriter değişiklikleri erkenden tedaviye başlamak anlamına gelmemektedir. Bu konuda henüz bir kanıt bulunmamaktadır. Çoğu zaman hafif oPAB artışları eşlik eden sol kalp veya akciğer hastalığına bağlı olarak görülebilmektedir. Erken PH tanısının konulması hastanın daha yakından takibine, hayat tarzı değişikliklerinin erken dönemde başlanmasına ve böylece hastalığın ilerlemesinin engellenmesini sağlayabilir.

Sonuç olarak bu çalışma güncel PH tanımına (oPAB >20 mmHg) göre taramada ekokardiyografik TYV sınırının 2.7 m/s inmesi konusunda destekleyici veri sunmuştur.

#### **Kaynak**

Montane BE, Fiore AM, Reznicek EC, et al. Optimal tricuspid regurgitation velocity to screen for pulmonary hypertension in tertiary referral centers. CHEST 2021; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.046>