.

# Doğumsal Kalp Hastalığı ile İlişkili PAH

Dr. Ümit Yaşar Sinan

**OLGU 3**

**Doğumsal Kalp Hastalığı ile İlişkili PAH**

Dr. Ümit Yaşar Sinan
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı

**Giriş**
Doğumsal kalp hastalıklarıyla (DKH) ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), grup 1 pulmoner hipertansiyon (PH) nedenleri arasında yer almakta ve çok heterojen bir hasta grubunu temsil etmektedir. Doğumsal kalp hastalarında PH gelişimi, sağ kalımı olumsuz etkileyen ve özellikle gebelikte, kardiyak ve diğer majör cerrahi girişimler öncesinde özel dikkat gerektiren bir durumdur. 2022 yılında yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) PH tanı ve tedavi kılavuzunda DKH-PAH hemodinamik tanımı, istirahatte sırt üstü yatar pozisyonda yapılan sağ kalp kateterizasyonunda ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) > 20 mmHg, pulmoner vasküler direncin (PVD) > 2 Wood Ünite (WU) ve pulmoner kapiller uç basıncının (PKUB) £ 15 mmHG olması olarak tanımlandı (pre-kapiller PH, grup 1 PAH nedenleri arasında yer alan diğer hastalıklarla benzer). Daha özgün bir klinik sınıflandırma, DKH ilişkili PAH'ı olan bireyleri daha iyi tanımlamak için oluşturulmuştur. Bu sınıflandırmaya göre, Eisenmenger sendromu, doğumsal sistemik-pulmoner şanta bağlı PAH, küçük ko-insidental defektler ve tamir sonrası gelişen PAH, DKH-PAH alt tiplerini oluşturmaktadır. Küçük defektlere eşlik eden PAH olgularında sonlanım IPAH hastalarıyla benzer iken, tamir sonrası PAH gelişen olgularda ise daha kötüdür. Bu hasta grubunda risk değerlendirmesinin IPAH hastalarında kullanılan risk algoritmaları ile yapılması, güncel kılavuzlarda önerilmektedir. Güncel kılavuzlarda DKH-PAH hastalarında PAH spesifik ajanları kullanımıyla ilgili, IPAH hastalarına benzer şekilde başlangıç ikili kombinasyon stratejisi, başlangıç ve takipte risk durumlarına göre tedavinin şekillendirilmesi önerilmektedir.

**Olgu Sunumu**
36 yaş kadın hasta eforla nefes darlığı ve çabuk yorulma (DSÖ FK III) şikayeti ile kardiyoloji polikliniğimize başvurdu. Öz geçmişinde cerrahi yolla düzeltilmiş sinüs venosus ASD ve parsiyel venöz dönüş anamolisi (2 yıl önce) ve hipotirodi tanısı mevcuttu. 2 yıl önce cerrahi öncesi yapılan hemodinamik incelemede sistolik, ortalama ve diyastolik pulmoner arter basınç (s/o/d PAB) değerleri sırasıyla 66/40/52 mmHg, PKUB: 12 mmHg, PVD: 3.3 WU, sistemik vasküler direnç (SVD): 8.8 WU, pulmoner/sistemik debi (Qp/Qs): 2 olarak raporlanmış ve defektin cerrahi yolla kapatılmasına karar verilmiş. Operasyondan önce çabuk yorulma ve çarpıntı şikayetleri olan hastanın işlem sonrası şikayetleri gerilemiş ancak son 6 aydır tekrar efor intoleransı başlamış. Hasta hipotirodi için levotiroksin kullanmaktaydı.
Fizik muayenesinde 2. kalp sesi sert ve triküspit odağında 3/6 sistolik üfürüm dışında patolojik özellik tespit edilmedi. Hastanın elektrokardiyografisinde (EKG) ritmi sinüs, sağ aks ve sağ ventrikül hipetrofisi (Resim 1), PA akciğer grafisinde pulmoner konusu belirginliği dikkat çekmekteydi. Laboratuvar incelemesinde natriüretrik peptid seviyesinde yükseklik (N-terminal proBNP: 560 pg/ml) dışında başka özellik yoktu ve 6 dakika yürüme testi (6-DYT) mesafesi 420 metre idi. Ekokardiyografik incelemede ise normal sol kalp boşlukları, diyastolik ve sistolik fonksiyonları, genişlemiş sağ kalp boşlukları, ileri triküspit yetersizliği (pik triküspit yetersizlik jet velositesi-TRVmax: 3.8 m/sn), korunmuş sağ ventrikül fonksiyonları (TAPSE:19 mm ve TDI S':12 cm/sn), genişlemiş ancak inspirasyon ile >%50 kollabe inferior vena cava (IVC: 25 mm) mevcuttu. Renkli akım incelemede interatriyal septumda (IAS) geçiş saptanmayan ve perikardiyal yama izlenen hastanın, sPAB değeri 75 mmHg olarak hesaplandı (Video 1-4 ve Resim 2).

**Figure 1. EKG**

Ön planda kapatılmış doğumsal defekt sonrası gelişen PAH düşünülen hastada yeniden kardiyak kateterizasyon planladı. Hemodinamik incelemede prekapiller-PH tespit edildi **(Tablo 1)**. Böylece Grup 2 PH nedenleri hem ekokardiyografik olarak hem de hemodinamik olarak dışlandı. Hastanın fizik muayenesi, arter kan gazı (AKG), solunum fonksiyon testi (SFT) ve PA akciğer grafisi grup 3 PH nedenlerini dışlıyordu. Kronik tromboembolik PH'yi dışlamak için yapılan ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisinde mismatch saptanmadı. Metabolik ve sistemik hastalığı olmayan hastada grup 5 PH nedenleri de dışlandı. Grup 1 PAH nedenleri arasında yer alan diğer hastalıklar dışlandıktan sonra (romatolojik markerlar normal, seroloji negatif, batın USG normal) hastada DKH-PAH (kapatılmış defekt sonrası gelişen PAH) tanısı doğrulanmış oldu.

**Video 1-4**

2022 Avrupa Kardiyoloji ve Solunum Derneği (ESC/ERS) PH tanı ve tedavi kılavuzu önerileri doğrultusunda hastaya risk değerlendirilmesi yapıldı. Çok parametreli risk değerlendirme cetveline göre orta-riskli saptanan hastada, yine aynı kılavuz önerileri doğrultusunda başlangıç ikili kombinasyon tedavisi (masitentan+tadalafil) başlandı. Üçüncü ay kontrolünde hastanın semptomlarında, fonksiyonel sınıfında, 6DYT mesafesi ve natriüretik peptid seviyelerinde olumlu yönde değişim saptandı. 2 yıllık takip sonucunda hasta tamamı ile düşük risk kriterlerine (DSÖ FK:1, 6-DYT mesafesi: 650 metre, NT-proBNP: 63 pg/ml) sahipti.

**Tablo 1.**

| **Açıklama** | **Değer** |
|---|---|
| s/o/d PAB (mmHg) | 85/60/45 |
| PKUB (mmHg) | 10 |
| RAP (mmHg) | 13 |
| Kardiyak Debi (L/dk) | 4.3 |
| Kardiyak İndeks (L/dk/m2) | 2.4 |
| PVR (WU) | 11.6 |
| SVR (WU) | 16 |

Endotelin reseptör antagonisti (ERA) ve fosfodiesteraz tip V inhibitörü (PDE-5i) ile başlangıç ikili kombinasyon tedavisi, güncel kılavuzlarda düşük/orta riskli PAH hastalarında önerilmektedir. Özelikle kronik hastalıklarda (HT, KAH, DM vs.) sabit doz kombinasyon tedavisi, tedavi uyumunu artırması nedeniyle önerilmektedir. Bu çalışmada yazarlar, DSÖ FK II-III PAH hastalarında sabit doz masitentan ve tadalafil kombinasyonunun, masitentan veya tadalafil monoterapisine göre etkinlik ve güvenirliğini araştırdılar.
DUE çalışması, daha önceden tedavi almamış (naif) veya tadalafil veya masitentan ile monoterapi alan (prevalan) DSÖ FK II-III PAH hastalarında, M/T sabit doz kombinasyonu ile masisentan 10 mg ve tadalafil 40 mg monoterapisini etkinlik ve güvenirlik açısından kıyaslayan çok merkezli, çift kör bir faz III çalışmadır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, 16 haftalık takip sonucunda tedavi gruplarındaki PVD değişimi. Hastalar (n=187) 3 tedavi koluna randomize edildi.

- M/T sabit doz kombinasyon kolu (n=108)
- Masitentan kolu (n=35)
- Tadalafil kolu (n=44)

M/T sabit doz kombinasyon kolunda 16 haftalık takip sonucunda PVD düşüşü daha belirgindi. Sabit doz kombinasyon kolunda tedavi ile ilişkilendirilmeyen 3 ölüm gerçekleşti. Tedavi bıraktırmayı gereken yan etki, ciddi yan etki (özellikle de anemi, hipotansiyon ve ödem), sabit doz kombinasyon grubunda daha fazlaydı. İkincil sonlanım noktası 6-DYT mesafesindeki değişim ise gruplar arasında benzerdi.
Sonuç olarak DUE çalışması, DSÖ FK III yeni tanı konmuş veya daha önceden ERA veya PDE-5i ile tedavi alan PAH hastalarında, M/T sabit doz kombinasyonunun monoterapiye kıyasla artmış yan etki pahasına PVD'de belirgin düşüş sağladığını gösterdi.

---

Grünig et al Randomized Trial of Macitentan/Tadalafil Single-Tablet Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. Am Coll Cardiol 2024;83:473–484.