

Konvansiyonel Tedaviye Yanıt Alınamayan Gebeliğe Bağlı Kardiyomiyopatide Levosimendan Tedavisi

Successful Treatment of Pregnancy Induced Cardiomyopathy with Levosimendan in Patient Who Failed Conventional Therapy: Case Report

Mustafa YALAMAĞLU,^a
Handan BİRBİÇER,^a
Türkey ÖZCAN^b

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
^bKardiyoloji AD,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mersin

Geliş Tarihi/Received: 24.06.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 20.09.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mustafa YALAMAĞLU
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Mersin,
TÜRKİYE/TURKEY
dryalamaoglu@hotmail.com

ÖZET Peripartum kardiyomiyopati (PPCM), gebeliğin son ayında veya doğumdan sonraki dönemin ilk beş ayında ortaya çıkabilen, nadir görülen fakat ciddi seyreden kalp yetmezliği tablosudur. Tanıda dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile birlikte sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) değerlendirilmesi için ekokardiyografi kullanılması gerekmektedir. Bazı durumlarda konvansiyonel tedavi yetersiz kalmakta ve destek tedavisi gerekmektedir. Çalışmamızda, 21 yaşında 27 haftalık ikiz gebeliği mevcutken HELLP sendromu gelişmesi nedeniyle spinal anestezi ile sezaryen operasyonu uygulanması sonrasında akut kalp yetmezliği tanısı ile yoğun bakıma kabul edilen hasta sunulmaktadır. Hastaya PPCM tanısı konulmuş ve levosimendan uygulanarak başarı ile tedavi edilmiştir. Konvansiyonel tedavinin yetersiz kaldığı olgularda destekleyici tedavi amacıyla levosimendan uygulaması düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik komplikasyonları, kardiyovasküler; kardiyomiyopatiler; simendan

ABSTRACT Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a rare but serious form of cardiac failure which emerges in the last month of gestation or first five months after delivery. Etiology of PPCM remains unclear. Besides a good history and physical examination for the diagnosis, assesment of LVEF by echocardiography is also required. In some situations conventional treatment is inefficient and some supportive treatment required. We reported a 21-year-old woman, who was admitted to ICU with diagnosis of acute heart failure after caeserian sectio with spinal anesthesia when end of the 27th week of her gestation because of HELLP syndrome with twin pregnancy. She was diagnosed with PPCM and treated succesfully with levosimendan. Using levosimendan can be considered for supportive treatment if conventional treatment is unsuccessful.

Key Words: Pregnancy complications, cardiovascular; cardiomyopathies; simendan

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2015;23(3):203-6

Peripartum kardiyomiyopati (PPCM), doğum öncesinde veya sonrasında kalp yetmezliği ile seyreden, etiyojisi bilinmeyen, nadir görülen bir tablodur. Farklı yayınlarda PPCM'nin, gebelikte görülme sıklığının 1:300 ile 1:15.000 arasında olduğu düşünülmekle birlikte, mortalite oranları yüksektir (%20-85).¹⁻³ Etiyolojisinde gebeliğin yarattığı hemodinamik stres yanıt, stresin aktive ettiği sitokinler, otoimmün reaksiyonlar, viral ajanlara karşı reaktif yanıt ve uzamış tokoliz gibi etkenler tartışılmaktadır.³ Ek olarak, maternal yaş, ırk, multiparite, ikiz gebelik ve preeklampsinin de hastalığın ortaya çıkmasında önemli olduğu bildirilmiştir.⁴

doi: 10.5336/caserep.2013-36736

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Tanı kriterleri; gebeliğin son ayında veya postpartum dönemde (ilk beş ay) ortaya çıkan kalp yetmezliği, bu kalp yetmezliğinin tanımlanabilir bir nedeni olmaması, gebeliğin son ayına kadar tespit edilmiş herhangi bir kalp hastalığı olmaması, ekokardiyografik değerlendirme ile LVEF'nin %45'in altında olması ve/veya azalmış fraksiyonel kısalma (<%30) ve/veya ventrikül end diyastolik boyutunun 2,7 cm/m²den büyük olması gibi sol ventrikül yetmezliği tablosunun tespit edilmesidir.^{2,3,5,6}

Levosimendan, son yıllarda bulunan bir kalsiyum duyarlaştırıcı ilaçtır. Kalpteki miyoflamanların hücre içi kalsiyuma yanıtını artırarak kardiyak kontraktiletiyi artırır ve damarlardaki ATP bağımlı potasyum kanallarının açılmasını sağlayarak vazodilatasyon sonucunda kalbin iş yükünü azaltır.⁷ Kalsiyum duyarlaştırıcı ajanlar, kalbin sistolik fonksiyonu üzerine olumlu etkilerinin yanı sıra sol ventrikülün diyastolik gevşemesine de etki etmektedirler.⁸ Levosimendan intraselüler kalsiyumu artırmaksızın kontraktıl proteinler üzerine direkt etki ederek kardiyak performansı düzeltir ve vasküler düz kastaki ATP duyarlı potasyum kanallarının açılması ile vazodilatasyona yol açar.

Çalışmamızda, postpartum PPCM tanısı ile takip edilen, konvansiyonel medikal metotlar ve intraaortik balon uygulaması (İABP) ile PPCM tedavisinin yetersiz kaldığı ve levosimendan uygulaması ile başarı ile tedavi edilen hasta tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Primigravid, primipar 27 haftalık ikiz gebeliği mevcut olan 21 yaşında kadın hastada, HELLP sendromu gelişmesi nedeni ile başka bir merkezde spinal anestezi ile sezaryen operasyonu uygulanmış. Postoperatif yedinci saatte solunum sıkıntısı ve kalp yetmezliği bulguları gelişen hastada gerçekleştirilen toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'de, akciğer ödemi, plevral ve perikardiyal effüzyon ve transtorasik ekokardiyografi (TTE)'de kalp yetmezliğini destekler bulgular tespit edilmiş. Hasta kalp yetmezliği ön tanısı ile loop diüretik başlanarak ileri tetkik ve tedavi amacı ile hastanemiz yoğun bakım servisine sevk edilmiş.

Hastanın ilk başvurusunda yapılan yatak başı TTE'de LVEF %30, fraksiyonel kısalması %16 ve birinci derece mitral yetmezliği (MY) olduğu tespit edildi. Hastanın biyokimyasal değerlerinde SGOT: 286, SGPT: 184 ve plt: 64 000 olması dışında herhangi bir anormal değer yoktu.

İlk kabulde (postoperatif birinci gün) hastanın arteriyel kan basıncı: 170/104 mmHg, kalp tepe atımı: 114/dk, vücut ısısı: 36,2°C, CVP: 4 mmHg, arteriyel kan gazında pH: 7,44, paO₂: 49 mmHg, paCO₂: 29 mmHg, O₂ sat: %86, BB:45, BE: -2,8, stHCO₃: 22,1 idi. Gebelik öncesi ve gebelik dönemi süresince herhangi bir kardiyak şikâyeti bulunmayan hastada peripartum kardiyomiyopati düşünüldü.

Kalp yetmezliği ve buna bağlı akciğer ödemi mevcut olan hastaya loop diüretik (furosemid), venöz vazodilatatör (nitratlar) başlandı ve hasta dijitalize edildi. İlk kabulden 14 saat sonra tedaviye rağmen hastanın solunum sıkıntısının artması ve paO₂: 41 mmHg, PaCO₂: 26, BB: 44, BE: -3,3, StHCO₃: 21,8 olması nedeniyle %100 FiO₂ ile non invaziv mekanik ventilasyon (NIV) uygulanmaya başlandı. NIV uygulaması sırasında taşikardi ve hipotansiyon gelişen hastaya (Kalp hızı: 162/dk, kan basıncı 80/40 mmHg) amiodaron IV(150 mg iv infüzyon) uygulandı. Uygulanan noninvaziv mekanik ventilasyon desteğine ve medikal tedaviye rağmen ajite olan ve hemodinamisi (arteriyel kan basıncı 77/45 mmHg ve kalp hızı 150/dk) bozulan hastaya, dobutamin infüzyonu (10 µg/kg/dk) başlandı, ve intraaortik balon counter pulsasyon (İABP) uygulandı. İşlemler ve tedavi sırasında solunum sıkıntısı artan hasta entübe edilerek (pH: 7,15, paO₂: 54 mmHg, PaCO₂: 56, BB: 38, BE: -9,7, StHCO₃: 16,6) invaziv mekanik ventilasyona geçildi. Aynı anda tekrarlanan yatak başı TTE sonucunda LVEF'nin %20'nin altına düştüğü belirlendi.

Uygulanan bütün konvansiyonel tedavilere rağmen hemodinamik bulgularda stabilizasyon sağlanamaması üzerine hastaya levosimendan tedavisi başlandı. Levosimendan tedavisine, düşük doz yükleme dozunu (3 µg/kg/10 dk) takiben standart devamlı infüzyon dozu ile (0,1 µg/kg/dk 24 saat) devam edildi. Bu dönemde dobutamin infüzyonuna

3-5 µg/kg/dk olmak üzere devam edildi. Levosimendan infüzyonuna başladıktan bir saat sonra hastanın klinik durumunda düzelme, idrar miktarında artış ve kan gazında düzelme tespit edildi (%100 FiO₂ ile mekanik ventilasyon uygulanırken arteriyel kan basıncı: 114/54 mmHg, Nabız: 73/dk, CVP: 8 mmHg, arteriyel kan gazında pH: 7,42; paO₂: 162 mmHg, PaCO₂: 34 mmHg, BB: 54, BE: -1,8, stHCO₃: 22,9). Kabulden 64 saat sonra yapılan TTE sonucunda LVEF %30 olarak değerlendirilen, hemodinamik ve solunumsal stabilizasyon sağlanan hasta ekstübe edildi. Bu dönemde hastanın nazal kanülden 6 Lt/dk. O₂ ile kalp atım hızı: 95/dk, arteriyel kan basıncı: 150/85 mmHg, CVP: 8 mmHg, arteriyel kan gazında pH: 7,45, paCO₂: 34 mmHg, paO₂: 143 mmHg, BB: 51, BE: 3,6, stHCO₃: 27 O₂ idi.

Genel durumu stabil seyreden hasta kardiyo-loji kliniğine transfer edildi.

TARTIŞMA

PPCM, gebeliğin son ayında veya erken puerperal dönemde ortaya çıkabilen, etiyojisi tam olarak belirlenememiş bir kalp yetmezliği tablosudur.⁹ Birçok faktör PPCM'yi tetikleyebilmektedir. Ancak ortaya göğüs ağrısı, öksürük, halsizlik, dispne, ortopne, pretibiyal ödem, el ve ayakta terleme gibi semptomlarla birlikte seyreden ve klinik bulguları konjestif kalp yetmezliği ile benzerlik gösteren ortak bir klinik tablo ortaya çıkmaktadır.⁵

Olgumuzda, gebelik öncesinde ve peripartum dönemde herhangi bir kardiyak patoloji mevcut olmayıp PPCM için risk faktörü olduğu düşünülen ikiz gebelik ve HELLP sendromu ile sonuçlanan preeklampsi tablosu ve postoperatif dönemde gelişen akut kalp yetmezliği tablosu mevcuttu. Ani gelişen konjestif kalp yetmezliği klinik tablosu sonrası çekilen akciğer grafisinde akciğer ödemi tespit edilmesi, BT ile perikardiyal ve plevral efüzyon saptanması ve sonrasında uygulanan TTE sonucunda LVEF'nin <%30 olması ile hastaya PPCM tanısı konuldu.

Geçmişte PPCM, dilate kardiyomyopatinin bir formu olarak düşünülmekte ve spesifik bir yaklaşım içermemekle birlikte, tamamen dilate kardiyomyopati kılavuzuna göre tedavi önerilmekteydi.

PPCM'de konvansiyonel tedavi, gebelikteki diğer konjestif kalp yetmezliği tedavilerine benzerdir. Bu hastalara önerilen medikal tedavi yöntemi, ACE inhibitörleri, beta blokerler ve diüretikleri içermektedir.^{10,11} Olgumuzda da tedavide öncelikle semptomları kontrol altına almak, after-load ve pre-load azaltmak ve miyokardiyal kontraktiliteyi arttırmak amaçlanmıştır. Bu amaçla tedavide öncelikle loop diüretikleri, vazodilatörler, inotropik destek gibi konvansiyonel yöntemler kullanılmıştır. Bu tedavilere yanıt alınamayan olguda İABP da kullanılmıştır.

PPCM tedavisinde non-konvansiyonel tedavi yöntemleri de denenmektedir. Midei ve ark. immüno-supresyonun gelişen myokardit tablosuna faydalı olduğunu biyopsi ile göstermişlerdir.¹² Benzer bir çalışmada, yüksek doz immünglobinin konvansiyonel tedavi metotlarına oranla erken dönemde LVEF'yi daha fazla arttırdığı gösterilmiştir.¹³ Başka bir çalışmada ise fizyopatolojide rolü olduğu gösterilen prolaktine yönelik bir tedavi yöntemi izlenerek standart tedaviye bromokriptin eklenerek prolaktinin saliverilmesi baskılanmış, fonksiyonel kapasite ve sol ventrikül fonksiyonunda anlamlı düzeyde iyileşme olduğu gözlenmiştir.¹⁴ Olgumuzda non-konvansiyonel tedavi yöntemlerinden her hangi biri kullanılmamış, konvansiyonel tedavilere ilave olarak levosimendan uygulanmıştır.

Literatürde konvansiyonel tedaviye ek olarak kullanılan levosimendan tedavisinin etkilerinin tartışıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Brogly ve ark. tarafından 2010 yılında yayımlanmış olan bir çalışmada, 36 yaşındaki bir hastada gelişen erken PPCM, intraaortik balon uygulaması ve 48 saat sonra uygulanmaya başlanan levosimendan ile (0,07 µg/kg/dk) başarıyla tedavi edilmiş, tedaviden üç ay sonra yapılan kontrol EKO ile LVEF'de %28 artış olduğu tespit edilmiştir.¹⁵ Mazuecos ve ark. tarafından yayımlanan çalışmada doğumdan beş gün sonra PPCM tanısı konularak konvansiyonel tedavi ile birlikte 12 µg/kg/10 dk yükleme dozu ve 0,1 µg/kg/dk idame dozu levosimendan infüzyonu ile tedavi edilen, tedaviden dört ay sonra kontrol eko-kardiyografide LVEF'de %51 iyileşme tespit edilen 35 yaşında kadın hasta bildirilmiştir.¹⁶ Bunların

yanı sıra Biteker ve ark.nın yaptığı, 24 hastadan oluşan prospektif randomize bir çalışmada, yüklenme dozu uygulanmadan 0,1 µ/kg/dk infüzyon dozunda levosimendanın tedaviye eklenmesinin mortalite üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı, tedaviden sonra sol ventrikül end diastolik çapı ve LVEF değerleri açısından kontrol grubu ile fark bulunmadığı gösterilmiştir.¹⁷

Olgumuzda; başlangıçta klasik kalp yetmezliği tedavisi düzenlenmiş olup, hastaya inotrop tedavi, nitratlar, dijitalizasyon ve diüretik tedavi uygulanmıştır. Ancak LVEF'nin giderek düşmesi ve hastanın klinik olarak kötüleşmesi bizi alternatif tedavi yaklaşımlarını uygulamaya yönlendirmiştir. Bu amaçla öncelikle preload azaltılması amacı ile hastaya İABP uygulanmış ve yeterli iyileşme sağlanamayınca 3 µ/kg yüklenme ve 0,1 µ/kg/dk idame dozunda levosimendan uygulanmıştır. Levosimendan için önerilen doz aralığı 3-24 µ/kg yüklenme ve 0,05-0,2 µ/kg/dk idame şeklinde olup, uyguladığı-

mız doz ile klinik yanıt alındığı için herhangi bir doz artışı ihtiyacı gerekli görülmemiştir. Levosimendan tedavisi sonrası beklenen olumlu etki bir saat içinde gözlenmeye başlanmış (düşük debiye ait bulgularda düzelme) ve istenilen tam düzelmeye yaklaşık 8-10 saat içerisinde ulaşılmıştır. Hastanın ilk başvurusunda yapılan TTE ile LVEF değerinin %20'nin altında olduğu değerlendirilmişken, kabaluden 64 saat sonra LVEF %30 olarak ölçülmüştür.

PPCM, gebelik döneminde görülen nadir ve kalp yetmezliği gibi ciddi bir tablo ile seyreden bir hastalıktır. Dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile birlikte tanı için ekokardiyografi uygulanması gerekmektedir. Gelişen kalp yetmezliği tablosu, destek tedavisi uygulanmasını gerektirmekte ancak olguda görüldüğü gibi klinik durumun tedaviye rağmen kötüleşebileceği akılda tutularak iyi bir monitörizasyon, dikkatli takip ve gerektiğinde alternatif tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Löser B, Tank S, Hillebrand G, Goldmann B, Diehl W, Biermann D, et al. [Peripartum cardiomyopathy: interdisciplinary challenge]. *Anaesthesist* 2013;62(5):343-54.
- Heider AL, Kuller JA, Strauss RA, Wells SR. Peripartum cardiomyopathy: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54(8): 526-31.
- Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, Hsia J, Oakley CM, Hosenpud JD, et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000; 283(9):1183-8.
- Mayosi BM. Contemporary trends in the epidemiology and management of cardiomyopathy and pericarditis in sub-Saharan Africa. *Heart* 2007;93(10):1176-83.
- Ro A, Frishman WH. Peripartum cardiomyopathy. *Cardiol Rev* 2006;14(1):35-42.
- de Beus E, van Mook WN, Ramsay G, Stappers JL, van der Putten HW. Peripartum cardiomyopathy: a condition intensivists should be aware of. *Intensive Care Med* 2003;29(2): 167-74.
- Lehtonen LA. Levosimendan: a parenteral calcium-sensitising drug with additional vasodilatory properties. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10(5):955-70.
- Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, Kretschmann B, Maier LS, Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998; 98(20):2141-7.
- Seyfeli E, Akgül F, Yalçın F. [Peripartum Cardiomyopathy]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(24):58-62.
- Çavuşoğlu Y. [Target therapy; hemodynamics: Inotropic therapy]. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2008;1(1):56-64.
- Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006;368(9536):687-93.
- Midei MG, DeMent SH, Feldman AM, Hutchins GM, Baughman KL. Peripartum myocarditis and cardiomyopathy. *Circulation* 1990;81(3):922-8.
- Bozkurt B, Villaneuva FS, Holubkov R, Tokarczyk T, Alvarez RJ Jr, MacGowan GA, et al. Intravenous immune globulin in the therapy of peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(1):177-80.
- Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, 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.
- Brogly N, Guasch E, Puertas L, Alsina E, López T, Gilsanz F. [Acute early postpartum cardiac failure associated with dilated cardiomyopathy: successful treatment with intra-aortic balloon counter-pulsation and levosimendan]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010; 29(11):807-10.
- Benezet-Mazuecos J, de la Hera J. Peripartum cardiomyopathy: a new successful setting for levosimendan. *Int J Cardiol* 2008;123(3): 346-7.
- Biteker M, Duran NE, Kaya H, Gündüz S, Tanboğa Hİ, Gökdeniz T, et al. Effect of levosimendan and predictors of recovery in patients with peripartum cardiomyopathy, a randomized clinical trial. *Clin Res Cardiol* 2011; 100(7):571-7.