

Takotsubo Kardiyomiyopati

Takotsubo kardiyomiyopati (TKMP) ilk olarak 1991 yılında Japonya'da Dote ve ark. tarafından tanımlanmış olan bir non-iskemik kardiyomiyopati türüdür.⁷⁵⁷ Takotsubo (Tako: Ahtapot, tsubo: Kap) adını, akut dönemde sol ventrikülün, transtorasik ekokardiyografi, kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntüleme veya koroner anjiyografi sırasında yapılan sol ventrikülografideki sistol sonu görünümünün Japon balıkçıların ahtapot yakalamak için kullandıkları kaba olan benzerliğinden almıştır.^{757,758} Stres kardiyomiyopati, kırık kalp sendromu, apikal balonlaşma, mutlu kalp sendromu isimleriyle de bilinen ve çoğunlukla postmenopozal kadınlarda görülen, geçici sol veya sağ ventrikül ve bazen de her iki ventrikülün duvar hareket bozukluğu ile seyreden geri dönüşümlü bir kardiyomiyopatidir.⁷⁵⁹ Önceleri benign ve self-limited olarak değerlendirildiyse de son çalışmalarda kısa ve uzun dönemde olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Literatürde beş farklı patern tanımlanmıştır. TKMP'nin yaklaşık %80'ini oluşturan tipik paterninde, sol ventrikülün mid ve apikal segmentlerinde balonlaşma ve akinezi ile birlikte bazal segmentlerinde hiperkinetizm mevcuttur. Bu klasik ve tipik patern, adını aldığı ahtapot yakalama kabı görünümündedir. İkinci patern ise sadece mid-ventrikülün balonlaştığı form olup Şahin gagası (Hawk's beak) görünümündedir. Üçüncü patern, sadece bazal ventrikülün balonlaşıp, akinetik veya hipokinetik olduğu tip olup revers TKMP olarak da adlandırılmaktadır. Dördüncü patern ise herhangi bir segmentin fokal olarak balonlaşıp akinetik olduğu tiptir. Son patern ise sağ ventrikülün tek başına veya klasik patern ile beraber etkilendiği tiptir.⁷⁶⁰⁻⁷⁶³

Hastaların çoğunluğunda semptomlar ortaya çıkmadan önce tetikleyici bir fiziksel (akut hastalıklar, elektif veya acil cerrahi girişimler, subaraknoid kanama, inme vb.) veya emosyonel (ölüm haberi alma veya en yakınlarından birini kaybetme, ekonomik sıkıntılar, panik atak, aşırı korku veya sevinç vb.) stres mevcuttur. Çok az sayıda hastada, bu tetikleyici stres faktörlerinin olmadığı görülmüştür.

TKMP hastalarının prognozu genellikle iyi olup birkaç hafta veya ay içinde sistolik fonksiyonlar normale dönerken bazı hastalarda ise ciddi hipotansiyon, kardiyojenik şok, ventriküler rüptür, sol ventrikül apeksinde trombus ve torsade de pointes gibi ventriküler aritmiler bildirilmiştir.^{764,765}

Epidemiyoloji

TKMP akut koroner sendrom ile başvuran hastaların %1-2'sini oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm hastane yatışlarının %0,02'sini oluşturmaktadır. Her iki cinsiyeti de etkilemesine rağmen çoğunlukla kadınlarda görülmektedir. Kadınlarda, erkeklere kıyasla 10 kat daha fazla sıklıkta izlenmektedir. Kadınların çoğunluğu 50 yaş üstü postmenopozal iken, erkeklerde ise yaş ve insidans arasında anlamlı bir korelasyon yoktur.^{760,761} Bununla birlikte, erkek cinsiyet, kadın cinsiyete kıyaslandığında, artan ölüm oranlarıyla ilişkilidir.

Koronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemisi süresince, sosyal izolasyon, ekonomik zorluklar ve anksiyete ile ilişkili olarak TKMP insidansında dramatik bir artış izlenmiştir. Ayrıca, COVID-19 mRNA aşılı sonrası da nadir olarak ortaya çıkan TKMP olguları bildirilmiştir.⁷⁶⁶

Patofizyoloji

İlk tanımlandığından bugüne, TKMP'nin patofizyolojisinde çeşitli hipotezler öne sürülse de halen kesin ve net bir mekanizma ortaya konulmamıştır. En güncel mekanizmanın, akut fiziksel veya emosyonel

stres sonrası ortaya çıkan aşırı katekolamin salınımı ve sempatik aktivite artışının tetiklediği reaktif oksijen türleri ve enflamatuvar sitokinlerin neden olduğu endotel hasarı, mikrovasküler disfonksiyon ve koroner vazospazm olduğu düşünülmektedir. En sık görülen klasik TKMP paterninin oluşumu ise katekolamin reseptörlerinin yani beta adrenoreseptörlerin apikal bölgede yoğun şekilde bulunmasından kaynaklanmaktadır.

Witstein ve ark.⁷⁶⁷ tarafından yapılan çalışmada, TKMP hastalarının başvuru anında yüksek katekolamin seviyelerine sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Hastaların bir kısmının endomiyokardiyal biyopsilerinde katekolamin toksitesinin bir işareti olan endokardiyal band nekrozu, enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve lokalize saptanmıştır. Bu bulgular epikardiyal veya mikrovasküler koroner arter spazmı ya da hücre içi kalsiyum yüklenmesine bağlı direkt miyozit hasarından kaynaklanan muhtemel bir katekolamin salınımı sonucunda olayların meydana gelebileceğini göstermektedir. Fakat hastaların hiçbirinin koroner anjiyografilerinde epikardiyal koroner arterlerde spazm gözlenmedi. Asetilkolin provokasyon testine cevap olarak koroner arter spazmı ise çok az sayıda hastada saptandı.

Bu endojen katekolamin artışının dışında, ekzojen yani dışarıdan verilen katekolaminlerin hayvan deneylerinde TKMP benzeri tabloya yol açtığı gösterilmiştir. Literatürde benzer şekilde, yüksek dozda katekolamin uygulanmasından sonra TKMP gelişen hastalarda rapor edilmiştir.⁷⁶⁷⁻⁷⁶⁹ Diğer olası mekanizmalar arasında ise östrojen eksikliği ve kronik stres ileri sürülmektedir.

Klinik Özellikler

TKMP hastaları genellikle akut koroner sendrom semptomları ile başvurur. Tipik olarak postmenopozal kadın hastalar, acil servise göğüs ağrısı, nefes darlığı ve çarpıntı şikayetleri ile başvurur.

Bunların dışında nadir de olsa hastalar senkop ve kardiyak arrest ile de başvurabilmektedir. Hastaların öyküsünde, semptomlar başlamadan önce genellikle stresli fiziksel veya duygusal olaylar mevcuttur.⁷⁷⁰ Bu hastaların çekilen 12 derivasyonlu elektrokardiyografilerinde (EKG) ST segment elevasyonu (genellikle göğüs derivasyonlarında), ST segment depresyonu, t dalga negatifliği ve QT uzaması gibi bulgular görülebilmektedir.^{771,772} Troponin ve CK-MB değerlerinde artış ile birlikte B-Natriüretik Peptit (BNP) artışı da saptanabilmektedir. Tüm bu semptom ve bulgular eşliğinde hastaların hemen hemen hepsi akut koroner sendrom (STEMI veya non-STEMI) ön tanısıyla kateter laboratuvarına alınmaktadır. Bu hastalarda, koroner anjiyografide tabloyu açıklayacak koroner arter hastalığı saptanmadıktan sonra obstrüktif koroner arter darlığı olmayan miyokart enfarktüsü (MİNOCA) şemsiyesi altında tanıya yönelik araştırmalar yapılmaktadır.⁷⁷³

Tanı

Semptom ve bulgular, EKG anormallikleri, laboratuvar sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde TKMP'yi akut koroner sendromdan ayırt etmek güçtür. Bundan dolayı tanı için çeşitli kriterler tanımlanmıştır. İlk tanı kriterleri 2003 yılında Abe ve ark. tarafından oluşturulmuştur.⁷⁷⁴ Sonrasında Japon kılavuzları, John Hopkins kriterleri, Avrupa Kardiyoloji Derneği Kalp Yetersizliği Birliği kriterleri, Mayo Klinik kriterleri ve InterTAK kriterleri gibi kriterler oluşturulmuştur.^{165,770,775,776} Bunların içinde en sık olarak Mayo ve InterTAK kriterleri kullanılmaktadır. Mayo ve InterTAK tanı kriterleri Tablo 39'da özetlenmiştir. InterTAK araştırmacıları TKMP olası olduğunu değerlendirmek için InterTAK tanı skorunu geliştirmişlerdir. Bu tanı skoru yedi parametreden oluşmaktadır.

1. Kadın cinsiyet (25 puan)
2. Emosyonel tetikleyici (24 puan)

Tablo 39. Takotsubo Kardiyomiyopati Tanı Kriterleri^{165,770}

Güncellenmiş Mayo Klinik Tanı Kriterleri

- Apikal tutulum olsun veya olmasın sol ventrikülün mid-segmentlerinde geçici diskinezi; tek bir epikardiyal arterin dağılımının ötesine uzanan bölgesel duvar hareket anormallığı, stres faktörü her zaman olmasa da çoğunlukla mevcuttur
- Obstrüktif koroner arter hastalığının olmaması veya anjiyografide akut plak rüptürünün olmaması
- Yeni ortaya çıkan EKG anormallikleri (ST elevasyonu ve/veya T dalga inversiyonu) ve kardiyak troponin seviyelerinde orta düzeyde artış
- Feokromasitoma ve miyokardit olmaması

InterTAK Tanı Kriterleri

- Hastalarda apikal balonlaşma veya mid-ventriküler, bazal veya fokal duvar hareket anormallikleri olarak izlenen geçici sol ventrikül disfonksiyonu (hipokinezi, akinezi veya diskinezi). Sağ ventrikül tutulumu da olabilir. Bu bölgesel duvar hareket anormalliklerinin yanı sıra tüm tipler arasında geçişler olabilir. Bölgesel duvar hareket anormallikleri genellikle tek bir epikardiyal vasküler dağılımın ötesine uzanır; ancak nadir olarak tek bir koroner arter bölgesinde duvar anormallikleri olabilir
- Duygusal, fiziksel veya kombine bir tetikleyicinin olması, fakat zorunlu değil
- Nörolojik hastalıklar (subaraknoid kanama, inme/geçici iskemik atak veya nöbetler) ve feokromasitoma Takotsubo kardiyomiyopatisi için tetikleyici olabilir
- EKG anormallikleri tipik olarak bulunmasına rağmen (ST elevasyonu veya depresyonu, t dalga inversiyonu ve QT uzaması), nadir olgularda EKG değişiklikleri olmayabilir
- Kardiyak biyomarkerlar (Troponin T veya I ve CK-MB) çoğunlukla orta seviyede yükselirken, BNP yaygın olarak anlamlı derecede yükselir
- Anlamlı koroner arter hastalığının olması Takotsubo kardiyomiyopatisini dışlamaz
- Hastalarda enfeksiyöz miyokardit olduğunun kanıtı yoktur
- Çoğunlukla postmenopozal kadınlar etkilenir

3. Fiziksel tetikleyici (13 puan)
4. ST segment depresyonu yokluğu (12 puan)
5. Psikiyatrik bozukluklar (11 puan)
6. Nörolojik bozukluklar (9 puan)
7. QT uzaması (6 puan)

InterTAK skoru 70 ve altında ise düşük-orta olasılıklı iken, 70'in üzerinde ise yüksek olasılığı gösterir. Tanı kriterlerinin dışında EKG, ekokardiyografi, invazif koroner anjiyografi, koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi, kardiyak manyetik rezonans gibi invazif veya non-invazif görüntüleme yöntemleri tanı ve ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır.

Tanısal Yöntemler

Elektrokardiyografi

Akut fazda, TKMP hastalarının çekilen EKG'lerinde çeşitli anormallikler izlenmektedir. Bunların başında; ST elevasyonu, ST depresyonu, T dalga inversiyonu ve QT uzaması gelmektedir.^{771,772} Minneapolis Kalp Enstitüsü'nün 59 TKMP hastasının değerlendirildiği çalışmada hastaların %56'sında ST elevasyonu (ağırlıklı olarak prekordiyal derivasyonlarda), %17'sinde yaygın T dalga inversiyonu, %10'unda iyileşmiş anterior miyokart enfarktüsü (Q dalgası veya R progresyon kaybı) bulguları ve %17'sinde ise normal EKG saptandı. Subakut fazda veya ilerleyen süreçte ise EKG bulguları tıpkı perikardit hastalarında görebildiğimiz gibi çeşitli evrelerde karşımıza çıkabilmektedir. Mitsuma ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada EKG değişikliklerinde dört faz tanımlanmıştır. İlk fazda ST elevasyonu (tipik olarak prekordiyal derivasyonlarda daha az sıklıkta ise inferiyor veya lateral derivasyonlarda), ikinci fazda t dalga inversiyonu (1-3 günler) izlenir. Üçüncü fazda t dalgası normale gelir (3-6. günler) iken, dördüncü fazda (2-3. hafta) ise dev t dalga inversiyonu ile birlikte QT uzaması izlenir.

Koroner Anjiyografi

TKMP hastaların çoğunluğunda EKG'de ST elevasyonu olduğundan, bu hastalar invazif kateter anjiyografiye alınmaktadır. Çoğunlukla koroner arterler normal olarak veya hafif (< %50 darlık) darlığa neden olan aterosklerotik plak izlenmektedir. TKMP düşünüldüğünde ise aynı seansta yapılan sol ventrikülografi tanıda oldukça faydalıdır.

Ekokardiyografi

Acil servise göğüs ağrısı veya nefes darlığı şikayetleriyle başvuran hastalarda ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve EKG değerlendirmesi sonrası ilk ve en sık olarak kullanılan görüntüleme yöntemi ekokardiyografidir. Özellikle sol ventrikül sistolik fonksiyonunun ve bölgesel duvar hareket anormalliklerinin değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Bununla birlikte, TKMP paternlerinin ayırt edilmesinde ve sağ ventrikül tutulumunun olup olmadığı göstermede çok faydalıdır.⁷⁷⁷

Ekokardiyografi, klasik TKMP paterninde (tip 1) bazal segmentlerde hiperkineziye sekonder sol ventrikül çıkış yolunda oluşan obstrüksiyonu ve mitral kapağın sistolik öne hareketini (SAM) rahatlıkla değerlendirmemize olanak sağlar. TKMP hastalarında akut fazda gözlenebilen diyastolik disfonksiyon, Doppler ekokardiyografi parametreleri ile ortaya konulabilmektedir.

Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi

Son 20 yılda bilgisayarlı tomografi teknolojisindeki ilerlemeler sayesinde artık çok düşük radyasyon dozu ile koroner arter görüntüleme yapılabilmektedir. Kardiyak bilgisayarlı tomografinin negatif prediktif değeri %99 civarında olup koroner arter hastalığını dışlamada çok etkin bir görüntüleme yöntemidir. Kardiyak bilgisayarlı tomografinin TKMP hastalarında kullanımı çok kısıtlı olsa da özellikle ST segment elevasyonu olmayan, akut koroner sendrom açısından düşük riskli bir TKMP hastasında koroner arter hastalığını ekarte etmek amacıyla kullanılabilir.

Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme

Her iki ventrikülün fonksiyon ve hacimlerinin değerlendirilmesinde altın standart yöntem kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntülemesidir. Bölgesel duvar hareket bozukluğunun ve kapak yetersizliklerinin değerlendirilmesinde, miyokart dokusunun karakterizasyonunda (ödem, fibrozis, madde birikimi vb.), sağ ventrikül fonksiyonel ve anatomik değerlendirilmesinde akustik pencere kısıtlaması olmadan ve herhangi bir iyonize radyasyon gerektirmediğinden dolayı kardiyak MR giderek artan sıklıkta günlük pratiğimize girmiştir. Özellikle MINOCA hastalarında ayırıcı tanıda kardiyak MR önerilmektedir.⁷⁷³ Sine görüntülerde akinetik segmentler ile birlikte hiperkinetik segmentler, klasik paternde ortaya çıkabilecek çıkış yolunda akım hızlanmasını ve sistolik öne harekete sekonder oluşan mitral yetersizliğini, rahatlıkla değerlendirebilmektedir. Kardiyak MR, balonlaşan akinetik segmentlerdeki ödemi, Short Tau Inversion Recovery (STIR) sekansı ile kalitatif olarak veya T2 haritalama ile kantitatif olarak ortaya koyulabilmektedir (Şekil 122).

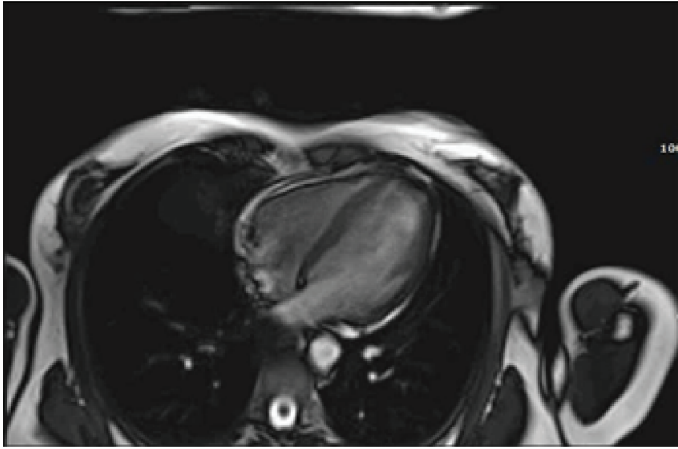
Yine geç gadolinium tutulumu (LGE) sekansı ile de TKMP akut miyokart enfarktüsünden ayırt edilebilmektedir.⁷⁷⁸ Akut miyokart enfarktüsü de LGE görüntülerde subendokardiyal veya transmural tutulum olur iken TKMP hastalarında genellikle kontrast tutulumu olmaz. Ayrıca miyokardit tanısının dışlanmasında kardiyak MR önerilmekte ve çok sık olarak da kullanılmaktadır.

Prognoz

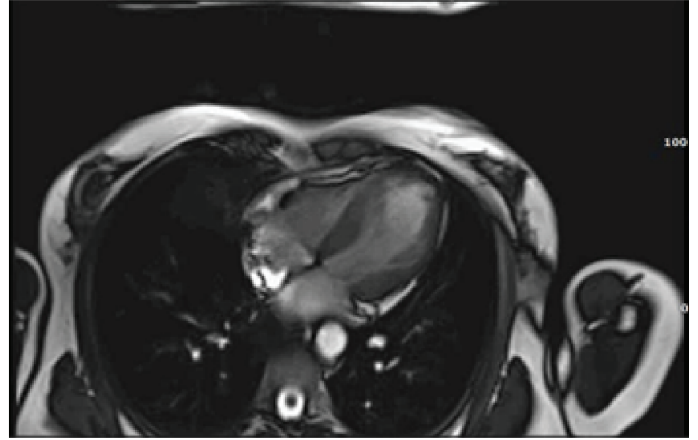
Çoğunlukla TKMP hastalarının prognozu iyidir. Hastaların yaklaşık olarak %95'inde sol ventrikülün fonksiyon bozukluğu birkaç hafta içinde iyileşir. Son çalışmalar hastane içi mortalitenin %5 civarında olduğunu öngörmektedir. Ölümünün çoğu hemodinamik olarak instabil olan hastalarda oluşmaktadır.⁷⁷⁹ Erkekler, kadınlara göre daha az bu hastalığa yakalansa da ölüm oranları daha yüksektir. Fiziksel stres sonrası ortaya çıkan TKMP emosyonel stres ile ortaya çıkan TKMP'ye göre daha mortal seyretilmektedir. Mortalite açısından, atriyal fibrilasyon, TKMP hastalarında bağımsız bir risk faktörüdür. Dolayısıyla erkek cinsiyet, fiziksel stres ve atriyal fibrilasyon mortalite açısından bağımsız risk faktörleri olup TKMP hastalarında risk stratifikasyonunda göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavi

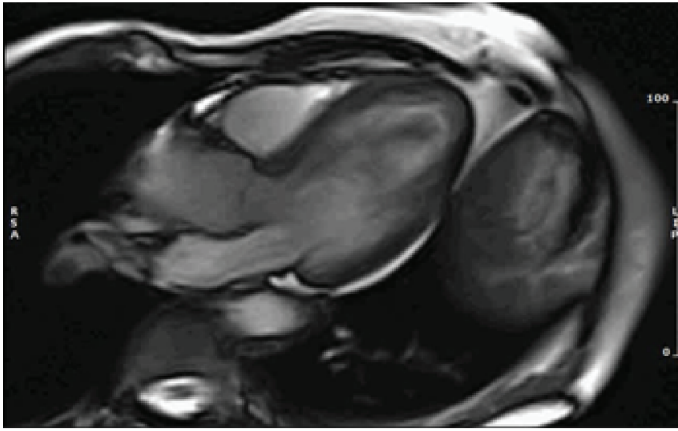
TKMP ile ilgili olarak randomize kontrollü çalışmalar olmadığından özel bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Genellikle olgu serilerine veya uzman görüşlerine dayanılarak destek ve/veya kalp yetersizliğine yönelik tedaviler uygulanmaktadır. Tedavi hastanın kalp yetersizliği tablosunun ciddiyetine göre düzenlenir. Kardiyojenik şokta olan TKMP hastaları öncelikle sol ventrikül



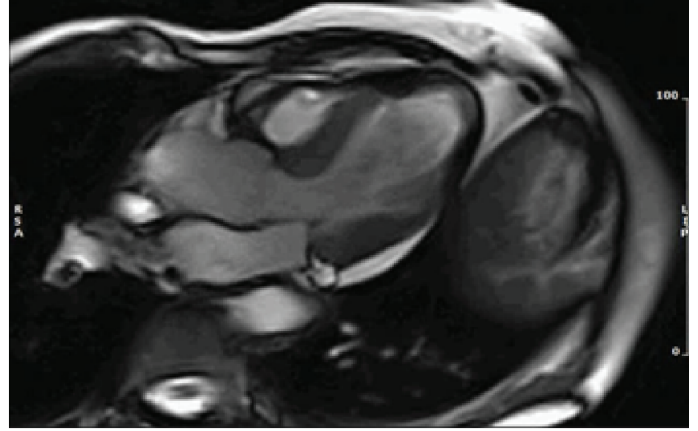
HLA diastol sonu



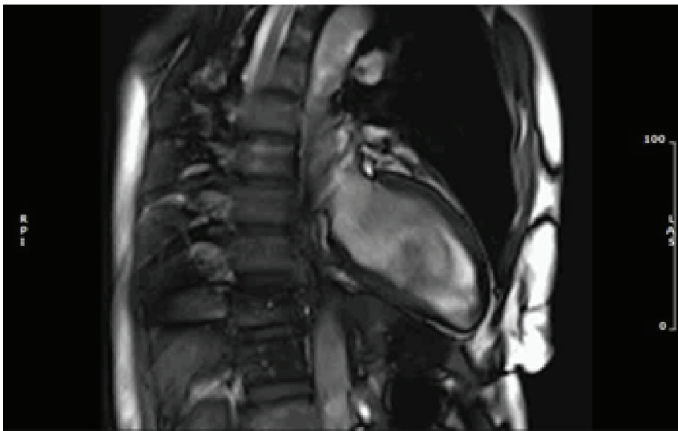
HLA sistol sonu



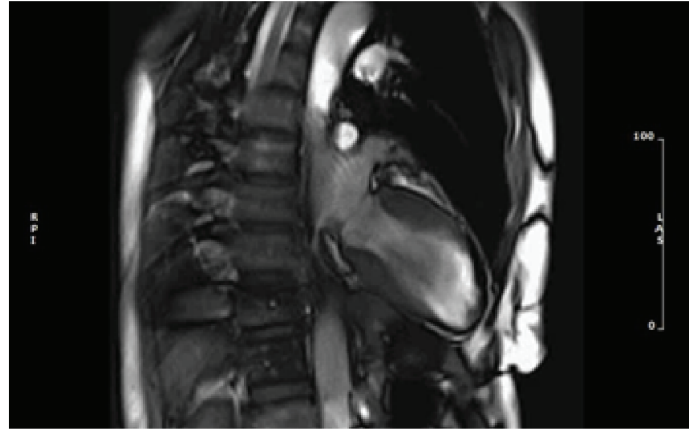
LVOT diastol sonu



LVOT sistol sonu



VLA diastol sonu



VLA sistol sonu

Şekil 122. Kardiyak manyetik rezonans arşivimden Takotsubo olgu örneği. Elli dokuz yaş kadın hastanın dört boşluk, üç boşluk ve iki boşluk sine sistol ve diastol görüntüleri. Sistolde mid ve apikal segmentlerde balonlaşma.

çıkış yolu obstrüksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Bu hastalarda adrenalin, noradrenalin, dobutamin, dopamin, isopretrenol gibi katekolaminerjik ilaçlar ile tedaviden kaçınılmalıdır. Bu ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda %20 oranında mortalite artışları

olduğu rapor edilmiştir. Bu hastalarda levosimendan fayda sağlayabilmektedir.^{780,781} Hemodinamik açıdan stabil olan hastalarda ise sistolik kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, beta

blokerler, mineralokortikoid reseptör antagonistleri kullanılabilir. Akciğer ödemi olan hastalarda ise diüretik ve vazodilatatör ilaçlar kullanılmalıdır.⁷⁸² TKMP hastalarında uzun dönem tedavide beta blokerlerin mortalite açısından faydası olmasa da bu hastalarda katekolamin seviyelerindeki artıştan dolayı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düzelineye kadar beta bloker tedavisi kesilmemelidir. Ciddi sistolik disfonksiyonu olan hastalarda apikal trombüs varsa oral antikoagülan tedavi açısından değerlendirilmelidir.

Sonuç

Akut koroner sendrom belirti ve bulguları ile başvuran hastaların %1-2'sinde TKMP saptanmaktadır. Önceleri benign olarak

değerlendirilse de hastane içi mortalitesi %5 civarında olduğundan MINOCA hastalarında ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle de yeni başlayan göğüs ağrısı ve nefes darlığı ile başvuran ve koroner anjiyografide anlamlı darlık saptanmayan postmenopozal kadınlarda şüphelenilmelidir. Ekokardiyografi ve kardiyak MR, tanıda, komplikasyonların değerlendirilmesinde, prognoz tayininde ve takipte çok önemli rol oynamaktadır.

Video 29. <https://youtu.be/Hg-DUK39nQg>

Video 30. <https://youtu.be/V1RzHYwr7Wo>

Video 31. <https://youtu.be/MzpfKBuZF3o>