

Anti-Ro/La ilişkili konjenital kalp bloğunda prednisolonun uygunsuz kullanımı ve tedavi protokollerindeki heterojenite: 492 vakanın gözden geçirilmesi

Wide heterogeneity in treatment protocols and inappropriate use of prednisolone for anti-Ro/La associated-congenital heart block: a systematic review of 492 cases

Abdulsamet Erden¹, Levent Kılıç¹, Alper Sarı¹, Berkan Armağan¹, Emre Bilgin¹, Serdar Ceylan², Yusuf Ziya Şener³, Benazir Hymabaccus², Fatih Gürler⁴, Ömer Karadağ¹, Umur Kalyoncu¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara; ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara; ³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara; ⁴Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

Özet

Amaç: Neonatal lupus eritematozus anti-SS-A/Ro ve anti SS-B/La antikörlerinin transplacentel geçişiyle fetal dokulara bağlanması sonucu ortaya çıkan edinsel otoimmün bir hastalıktır. Kütanöz, kardiyak, hepatik ve hematolojik bulgularla ortaya çıkabilir. En önemli ve ciddi bulgusu konjenital kalp bloğudur ve ayrıca önemli bir mortalite (%20-30) nedeni olmakla birlikte mevcut terapötik seçeneklerin etkinliği tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı, sistemik literatür taraması yaparak, konjenital kalp bloğu için farklı tedavi yöntemleri ile ilgili literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ağustos 2015 tarihinde Pubmed Medline'da literatür taraması yapıldı. Yayınlar MeSH terimleri kullanılarak belirlendi: "neonatal lupus, konjenital kalp bloğu". "İnsanlar" ve "İngilizce" ile kısıtlamaları yapılarak tarandı. Tedavi protokollerine ulaşılabilen kalp bloğu olan hastaların tüm tedavileri hasta bazında değerlendirildi ve kayıt edildi.

Bulgular: Toplam 492 kalp bloğu olan hastanın 243'ünde (%49.3) verilen ilaç tedavisi ile ilgili bilgisine ulaşılabildi. 106 (%43.6) hasta steroid, 14 (%5.7) hasta intravenöz immunglobulin, 5 (%2.0) hasta hidroklorokin tedavisi almıştı. 134 (%55.1) hastaya ise herhangi bir tedavi verilmemişti. Steroid tipi 92 hastada (%86.7) biliniyordu, bunlar sırasıyla; deksametason 54 (%58.6), prednisolon 27 (%29.3), betametason 11 (%11.9) idi.

Sonuç: Konjenital kalp bloğu tedavisinde belirlenmiş, kabul edilmiş bir konsensus bulunmamaktadır. İlaç dozu ve seçiminde geniş bir yelpaze mevcuttur. Vakaların yarısından fazlası herhangi bir tedavi almamış olması diğer bir sorundur. Dikkat çeken bir nokta da, plasental bariyeri geçememesine rağmen sıklıkla prednisolon kullanılmasıdır.

Anahtar sözcükler: Neonatal lupus, steroid, tedavi, konjenital kalp bloğu

Summary

Objective: Neonatal lupus erythematosus is an acquired autoimmune disease which is characterised by transplacental transition of anti-SS-A/Ro and anti-SS-B/La antibodies and binding of these antibodies to fetal tissues. Cutaneous, cardiac, hepatic and hematological manifestations can be seen. Most important and serious complication is congenital heart block and this situation is a major cause of mortality approximately in 20-30% of all patients. Effectivity of current therapeutic approaches are still a questionmark. Aim of this study is to review current literature systematically to compare different treatment options.

Methods: Pubmed Medline database was literature review in August 2015. Relevant publications were sought using the MeSH terms "neonatal lupus" and "congenital heart block"; results were restricted to studies in humans and articles in the English language. After recruiting all eligible publications, when available, treatment protocols of with congenital heart block were noted case-by-case.

Results: Treatment protocols of 243 (49.3%) over 492 patients were noted. Major drug classes and their percentage of use are as follow: Steroids in 106 (43.6%) patients, intravenous immunoglobulin in 14 (5.7%) patients and hydroxychloroquine in 5 (2%) patients. 134 (55.1%) patients had no treatment. Type of steroid was known of 92 (86.7%) patients and it was dexamethasone, prednisolon and betamethasone in 54 (58.6%), 27 (29.3%), 11 (11.9%) patients, respectively.

Conclusion: There is no pre-defined, accepted treatment regimen of congenital heart block. There is a large spectrum of treatment options and dosage of these options. Another question is that approximately half of the patients do not take any medication related to congenital heart block. Also another important point is that even prednisolon can not cross the placental membrane, prednisolon was found to be used very common.

Keywords: Neonatal lupus, steroid, treatment, congenital heart block

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Abdulsamet Erden. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.
e-posta: drsameterden@gmail.com

Geliş tarihi / Received: Haziran / June 7, 2018, Kabul tarihi / Accepted: Ağustos / August 5, 2018

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.rumatolojidergisi.org
doi:10.2399/raed.19.43534
Karekod / QR code:



Neonatal lupus eritematozus (NLE) anti-SS-A/Ro ve anti SS-B/La antikollarının transplasental geçişiyle fetal dokulara bağlanması sonucu ortaya çıkan edinsel otoimmün bir hastalıktır.^[1] NLE insidansı yaklaşık 12.500 ila 20.000 canlı doğumda birdir ve bu oran kızlarda ve prematüre bebeklerde biraz daha yüksektir.^[2] Kütanöz, kardiyak, hepatik ve hematolojik bulgularla ortaya çıkabilir. En önemli ve ciddi bulgusu konjenital kalp bloğudur (KKB). Anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB pozitif olan kadınların fetal KKB riski %1–2 olup, normal gebelere göre 2–3 kat daha fazladır.^[3] Anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB pozitif olup, fetal KKB öyküsü olan kadınlarda, ikinci kez AV tam bloklu bebek doğurma riski %10–18'lere yükselmektedir.^[4,5] KKB önemli bir mortalite (%20–30) nedeni olmakla birlikte mevcut terapötik seçeneklerin etkinliği tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı, literatür taraması yaparak, KKB için farklı tedavi yöntemleri ile ilgili literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ağustos 2015 tarihinde Pubmed Medline'da literatür taraması yapıldı. Yayınlar MeSH terimleri kullanılarak belirlendi: ("neonatal lupus, konjenital kalp bloğu". "İnsanlar", "İngilizce" ile kısıtlamaları yapılarak tarandı. Çalışma tasarımından bağımsız tüm çalışmaların bildirileri tarandı. Tarama sonrası çalışmaya alınması uygun olan makaleler tam metin olarak incelendi. 1125 makale/vaka sunumu özetleri incelendikten sonra; 267 makale/vaka sunumu tam metin üzerinden değerlendirildi. Tam metin değerlendirme sonrası 199 makale/vaka sunumu (54 makale ve 145 vaka sunumu) çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen makale/vaka sunumlarında toplam 755 neonatal lupuslu hastanın verisine ulaşıldı. Bu 755 hastanın özellikleri EULAR 2016 kongresinde ve Ulusal Romatoloji 2015'te anne ve yenidoğanların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri poster olarak sunuldu.^[6] Sonuç olarak, toplam 492 KKB hastasına uygulanan tüm tedaviler hasta bazında değerlendirildi ve kayıt edildi. İstatistiksel analiz SPSS 22.1.1 versiyonu ile yapıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi kullanıldı ve yüzde ile ifade edildi. Tüm testlerde 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Tablo 1'de ayrıntılı tedavi şeması sunuldu. 243 (%49.3) hastanın KKB saptandıktan sonra verilen ilaç tedavisi ile ilgili bilgisine ulaşılabildi. 106 (%43.6) hasta steroid, 14 (%5.7) hasta intravenöz immunglobulin (İVİG), 5 (%2.0) hasta hidroklorokin tedavisi almıştı. 134 (%55.1) hastaya ise herhangi bir tedavi almamıştı. Steroid tipi 92 hastada (%86.7) biliniyordu, bunlar sırasıyla;

deksametason 54 (%58.6), prednisolon 27 (%29.3), beta-metason 11 (%11.9) idi. Steroid doz şeması 82 (%89.1) hastanın biliniyordu. Bizim ulaştığımız verilere göre 15 farklı şekilde steroid uygulaması vardı. Bunların en sık uygulanan ilk 3 şekli şöyleydi: 1.'si 25 hastaya (%30.4) deksametason 4 mg tanıdan doğuma kadar uygulanmış, 2.'si prednisolon 11 hastaya (%13.4) 40–60 mg/gün başlanıp doğuma kadar devam edilmiş ve 3.'sü deksametason 9 hastaya (%10.9) verilmiş ama doz ve süre bilgisi olmayan grup. Diğerleri ayrıntılı şekilde **Tablo 1**'de sunulmaktadır.

62 steroid alan hastanın blok tipi biliniyordu, bu grubun 46 (%74.1) hasta ile büyük çoğunluğunu AV tam bloklu hasta grubu oluşturuyordu. 137 (%27.8) hastanın betamimetik alıp almadığı biliniyordu. Bu grubun, 17 (%12.5)'si betamimetik almıştı. 16 betamimetik alan hastanın blok tipi biliniyordu, 13 (%81.2) hasta AV tam bloğu olan hastalar idi.

İVİG tedavisi alan 14 hastanın hepsini tedavi algoritması biliniyordu. Bizim ulaştığımız verilerde 6 farklı şekilde İVİG uygulaması vardı. Bunlar sıklık sırasına göre ilk üç uygulama şekli; 1.'si 0.4 g/kg/gün olarak 5 gün ayda bir veya 1 g/kg ayda 2 ardışık gün olarak 4 hastada (%28.6), 2. yöntem ise 1 gr/kg haftada bir olarak 3 hastaya (%21.4) ve 3. yöntem olarak 0.4 g/kg 3 haftada bir olarak 3 hastaya (%21.4) uygulanmıştı. İVİG alan 13 hastanın blok tipi biliniyordu. Bunlar sırasıyla; %15.3'ü (2 hasta) 1. derece blok, %15.3'ü (2 hasta) 2. derece blok, 61.5%'i (8 hasta) AV tam bloğu olan ve %7.6'sı (1 hasta) sinüs bradikardisi olan hasta şeklinde idi.

21 hastaya plazmaferez tedavisi verilmişti. 5 farklı prosedürde plazmaferez işlemi uygulanmıştı. 13 (%61.9) hastaya ilk olarak 2 gün üst üste yapılmıştı sonrasında haftalık olarak uygulanmıştı.

Tartışma

Otoantikör pozitifliği olan kadınların fetuslarına immünglobulin (Ig) yapısındaki bu antikolların transferi 12. gebelik haftasında başlar, KKB en sık orta-geç ikinci trimesterde 16–24. haftalar arasında gelişir.^[4,5] Otoantikörler IgG tipindedir ve plasentadan geçerek fetüsü etkilerler. Annenin kalbi ise hemen hemen hiç etkilenmez.^[7] Annede anti-Ro/anti-La antikolları pozitifliğinde %1–2'si etkilemeyecektir. Ama bu fetüsleri antikör seviyesine bakarak önceden tahmin etmek mümkün değildir.^[8] Kalp bloğu intrauterin dönemde en erken 16. haftada fetal oskültasyon, ultrasonografi veya ekokardiyografi ile saptanabilen fetal bradikardi ile semptom verebilir.

Çalışmamızda; KKB saptandıktan sonra hastaların %43.6'sı steroid kullanmıştı. Eliasson ve ark. çok merkezli

Tablo 1. Konjenital kalp bloğu saptandıktan sonra uygulanan tedaviler.

Uygulanan tedavi / Blok tipi	n (%)		
Genel tedavi¹			
Sadece steroid	92 (39.3)		
Steroid ve İVİG	10 (4.2)		
Sadece İVİG	2 (0.8)		
Steroid ve hidroklorokin	2 (0.8)		
Steroid, hidroklorokin ve İVİG	2 (0.8)		
Sadece hidroklorokin	1 (0.4)		
Tedavi almayan	134 (55.1)		
Verilen steroid tipi			
Deksametason	54 (50.9)		
Prednisolon	27 (25.4)		
Betametason	11 (10.3)		
Steroid tipi bilinmeyen	14 (13.2)		
Steroid doz şeması² (steroidin nasıl verildiği)			
Deksametason 4 mg/gün, doğum sonuna kadar	25 (30.4)		
Prednisolon 40–60 mg/gün, doğum sonuna kadar	11 (13.4)		
Deksametason almış ama doz ve süre bilinmiyor	9 (10.9)		
Deksametason veya betametason kümülatif doz 100 mg üstünde*	7 (8.5)		
Deksametason 8 mg/gün doğum sonuna kadar	5 (6.0)		
Deksametason veya betametason kümülatif doz 100 mg altında*	3 (3.6)		
Deksametason 2 mg/gün, doğum sonuna kadar	3 (3.6)		
Prednisolon doz yok, doğum sonuna kadar	3 (3.6)		
Prednisolon 10 mg/gün, doğum sonuna kadar	2 (2.4)		
Deksametason 12 mg/hafta, doğum sonuna kadar	2 (2.4)		
Deksametason veya betametason 12 mg/gün, doğum sonuna kadar	2 (2.4)		
Deksametason veya betametason 25 mg/ haftada iki kez, doğum sonuna kadar	1 (1.2)		
Deksametason 10 mg/gün, doğum sonuna kadar	1 (1.2)		
Deksametason 6 mg/gün, doğum sonuna kadar	1 (1.2)		
Prednisolon 2 mg/kg/gün, süre bilinmiyor	1 (1.2)		
Betamimetik uygulanan hasta dağılımı³			
Betamimetik alan	17 (12.4)		
Betamimetik almayan	120 (87.6)		
İVİG doz şeması (İVİG'in nasıl verildiği)			
0.4 g/kg/gün olarak 5 gün ayda bir veya 1 g/kg ayda 2 ardışık gün	4 (28.6)		
1 g/kg haftada bir	3 (21.4)		
0.4 g/kg 3 haftada bir	3 (21.4)		
1 g/kg'dan 3 haftada bir	2 (14.3)		
1 g/kg 15 günde bir doğuma kadar'a	1 (7.1)		
1 g/gün toplamda 2 defa	1 (7.1)		
Steroid aldı mı?			
Konjenital kalp bloğu tipi			p
	Evett	Hayır	
1. derece blok	6 (32)	13 (68)	0.6
2. derece blok	5 (18)	22 (82)	
3. derece blok	46 (20)	185 (80)	
Sinüs bradikardisi	5 (26)	14 (74)	
Total	62 (21)	234 (79)	
Plazmaferez şeması (plazmaferezin nasıl verildiği)			
İlk olarak 2 gün üst üste yapılmış sonrasında haftalık verilmiş	13 (61.9)		
48 saatte bir toplamda 3 kez plazmaferez, 1 siklus	2 (9.5)		
48 saatte bir toplamda 3 kez plazmaferez, 2 siklus	1 (4.7)		
48 saatte 3 defa, 4 haftada bir	2 (9.5)		
48 saatte 3 defa, 3 haftada bir	1 (4.7)		
Zamanlaması bilinmeyen	2 (9.5)		

¹Tedavisi bilinen 234 hasta üzerinden hesaplanmıştır. ²82 hasta üzerinden değerlendirme yapılmıştır. ³137 hasta üzerinden hesaplanmıştır. *Hastaların verileri kümülatif doz üzerinden verilmiştir. İVİG: İntravenöz immunglobulin.

ve retrospektif olarak yaptıkları çalışmada ise ikinci ve üçüncü derece A-V blok tanısıyla izlenmiş olan 175 fetüsün steroid alan 67 fetusu, mortalite için risk faktörlerini ve kortikosteroid tedavisinin prognoza etkisini incelemişler.^[9] Fetüsler medyan 10 hafta (1–21 hafta) süreyle steroid almış, steroid başlama protokolü şekli ise deksametason 4 mg/gün (2–12 mg/gün) veya betametason 4 mg/gün (3–5 mg/gün) olarak uygulanmış. Çalışmada yazarlar steroid tedavisinin hayatta kalma oranını ve kalp pili implantasyonu gereksinimine etkisi olmadığını bildirmişlerdir.^[9]

Fransa'dan yayınlanan bir çalışmada 202 fetüsün 79'u (%39.1) florinli steroid (FS) tedavisi almış, başlangıç doz aralığı 2 ila 10 mg/gün (56 fetüs 4 mg/gün olarak almış) iken bu hastaların medyan tedavi alma süreleri 56 gün (10 ila 126 gün) bulunmuştur.^[10] FS'nin neonatal mortaliteye etkisini incelenmiş ve herhangi faydalı bir etkisi gözlemlenmemiştir.^[10]

Jaeggi ve ark.'nın çalışmasında izole A-V bloklu 37 olguda (33 olgu otoantikör pozitif) retrospektif olarak deksametason ve betamimetik tedavisini alanlar ile almayanların 1 yıllık prognozu değerlendirilmiştir.^[11] Olgularının 21'i deksametason tedavisi almış (4–8 mg/gün 2 hafta, daha sonra idame 4 mg/gün 3. trimestra kadar, 3. trimestrdan doğum sonuna kadar 2 mg/gün), 16 olgu ise deksametason tedavisi almamıştır. Steroid kullanım süresi çalışmada ortalama 7.4±4.5 hafta (2 ila 15 hafta) saptanmıştır. Bir yıl prognozları karşılaştırıldığında tedavi alan olgularda yaşam oranı %90'larda iken tedavi almayanlarda ise bu oran %46 olarak bildirilmiştir (p=0.015).^[11]

Rein ve ark., 1999–2005 yılları arasında, anti-SSA ve/veya anti-SSB pozitif olan 56 annenin 70 fetüsünü 13–24. gestasyon haftaları arasında fetal kinetogram ile izlemişler ve 6 fetüste birinci derece A-V blok saptamışlardır.^[12] Bu olgulara maternal deksametason tedavisini 4 mg/gün, etkilenme anından doğum sonuna kadar uygulamışlar ve hepsinin de 3–14 gün içinde düzeldiğini gözlemişlerdir.^[12]

Jaeggi ve ark. ile Rein ve ark.'nın çalışmalarında, Eliasson ve ark. ile Fransa grubunun çalışmalarından farklı sonuçlar çıkmasının en temel nedeni; başlangıç steroid dozu olabilir. Eliasson ve ark. ile Fransa grubunda başlangıç steroid dozu 2 mg/gün olan hastalar bulunmaktadır. Fransa grubunda steroid medyan alım süresi 56 gün, Eliasson ve ark.'nın çalışmasında medyan 10 haftadır ve her iki çalışmanın da metodlarından steroidin doğum sonuna kadar alınıp alınmadığı anlaşılabilir. Ayrıca Fransa grubunun hastalarının tam AV bloklu olması steroidde cevapsız olmalarının diğer bir nedeni olabilir. Jaeggi ve ark.'nın çalışmasında ise 3. trimestra kadar 4 mg/gün dozunda deksametason, 3. trimester sonrasında doğum sonuna kadar 2 mg/gün deksametason uygulan-

mıştı. Bazı vakalarda betamimetik de kullanmıştı, Rein ve ark.'nın çalışmasında 4 mg/gün doz deksametason ile başlanmakla birlikte hastaların hepsi 1. derece bloğa sahipti. Bu durum beklenildiği gibi steroidde en çok cevap vermesini beklediğimiz aşamadır. Ama sonuç olarak Eliasson ve ark.'nın çalışması ile Fransa'dan yayınlanan çalışmada ifade ettiği gibi steroid (deksametason veya betametason) için etkili değil demek doğru değildir. Ayrıca antikör pozitif olan veya daha önceki bebeğinde doğumsal kalp bloğu olan gebelerin yakın takibi ile fetüste birinci derece AV blok saptanması durumunda geri dönüşümsüz AV tam bloğa ilerlemeyi engellemek amacıyla steroid kullanılması önerilmektedir.^[12] Annelere uygulanan kortikosteroid tedavisi sonrasında fetüs kalbinde kardiyohemodinamikte artış, preload indeksinde düşme, kardiyotorasik oranda azalma ve kalp hızında artma bulunmuştur.^[13] Ancak steroid tedavisi sırasında, bunun fetal nörolojik gelişim üzerindeki negatif etkisi ve gelişme geriliği açısından dikkatli olunmalıdır.^[14] Betametason ve deksametason, transplental geçişine bağlı potansiyel riskinden dolayı tedavi amaçlı düşünülmelidir. Bizim ulaştığımız verilerde KKB saptandıktan sonra 15 farklı şekilde steroid uygulaması olduğunu gördük. Bunların en sık uygulanan ilk 2 şekli; %30.4 hastada deksametason 4 mg tanıdan doğuma kadar, prednisolon %13.4 hastada ise 40–60 mg/gün başlanıp doğuma kadar devam edilmiştir. Steroid verilen vakaların %74.1'i AV tam bloklu hasta grubundan oluşmaktaydı. Öne çıkan steroid tedavi ve dozunun deksametason 4 mg/gün olduğunu saptadık. Ama ilginç olarak toplamda %29.3 hastanın prednisolon tedavisi aldığını saptadık ve azımsanamayacak düzeyde bir oranda prednisolon tedavisi verildiğini fark ettik. Prednisolonun fetüse etkiden ziyade, anne hastalığı için kullanılması gerekmektedir. KKB saptanan bir hastada prednisolon tedavisi verilmemesi konusunda farkındalık oluşturmamız gerekmektedir.

Steroid seçimini plental geçiş performansı belirler. Anneden yüksek miktarda steroid geçmesini plental 11,-hidroksi steroid dehidrogenaz enzimi (aktif hidroksillenmiş kortikosteroidleri aktif olmayan 11 keton bileşiğine dönüştürür) engeller. Metilprednisolon ve prednisolon gibi steroidlerin %12'si sadece fetüse geçebilir. Bu sebeple bu steroidler sadece maternal şikâyetler için kullanılabilir.^[15] Anneye verilen FS (deksametason veya betametason) plasenta yoluyla fetüse geçerek fetal kalpteki immüniteyle ilişkili enflamasyonu baskılayabilir. Dokulara iyi penetre olan betametason ve deksametasonun çoğu metabolize olmadan transplental olarak geçiş yaparak fetal kardiyak dokuya nüfuz eder ve akut inflamatuvar süreci baskımlarken oluşan fibrozise etki edemez. Bu nedenle FS erken dönemde verildiğinde, birinci ve ikinci derece kalp bloğunu ge-

ri döndürebilir iken inkomplet blok AV nodda devam eden inflamasyon ile fibroz ve kalsifikasyon sonucunda tam AV bloğa ilerleyebilir.^[9,11]

Gebelik sırasında SLE relapslarını önlemek için anti-maleryaların kullanımı incelenmiştir.^[16,17] Hidroksiklorokin (HCQ) immünmodülatör etkisi ile inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir.^[18] NLE olduğu bilinen 257 hastanın 40'ına HCQ verilmiş, 217'sinin HCQ maruziyeti olmadan gebelikteki rekürrensleri incelenmiştir. HCQ alan gruptan KKB açısından rekürrens oranı %64 daha az olarak saptanmıştır. Ayrıntılı incelediğimizde 40 HCQ alan grupta 3/40 (%7.5) KKB rekürrensi görülürken, HCQ almayan grupta bu rekürrens 46/217 (%21.2) olarak bulunmuş ve arada anlamlı bir fark olduğunu bildirmiştir (p=0.050).^[16]

Farklı bir çalışmada, toplam 16 anti-Ro/SSA otoantikörleri pozitif hastaya profilaktik prednisolon ya da HCQ verilmiş, sadece HCQ alan 14 hastanın 13'ünde (%93) normal kardiyak ileti sistemi görülmüş, diğer 2 hastaya sadece prednisolon verilmiş ve bu 2 hastada KKB görülmemiştir. Aynı çalışmada kontrol grubundaki 17 anti-Ro/SSA otoantikörleri pozitif olan, tedavi almamış hastanın 10'nunda normal kardiyak ileti sistemi görülmüştür.^[19] Sonuç olarak, yazarlar profilaktik HCQ ve/veya steroid tedavisinin KKB gelişimi ile ilgili koruyucu bir etki sağlayabileceğini ifade etmişlerdir.^[19] Çalışmamızda KKB saptandıktan sonra sadece %2 hastaya HCQ tedavisi başlanmıştır. NLE tanısı öncesi hastalarımızın %4.5'i HCQ altında gebe kalmıştı. NLE çocuk doğurma öyküsü olan annelere asemptomatik olsa da HCQ ve steroid tedavisi KKB gelişmesini engellemek için önerilmelidir.

Sempatomimetik (beta-1 adrenerjik agonist) ajanlar kullanıldıklarında fetal kalp hızında artışa ve sistemik vasküler rezistansı düşürerek, kardiyak outputta artışa neden olurlar.^[20] Sempatomimetik ajanlardan olan salbutamol (maksimum: 40 mg/gün) terbütalin (maksimum: 30 mg/gün), ritodrin ve isoprenalin tedavisi sonrasında kalp hızında %15–50 (veya dakikada ortalama 5 ile 10 atım) artışa neden olabilir ancak artmış kalp hızı tek başına atrioventriküler iletimdeki koordinasyonu sağlayamayabilir ve kalbin diastolde yeterli dolumu sağlanmazsa kalp yetmezliği gelişebilir.^[20,21] Çalışmamızda hastaların %12.4'ü betamimetik almıştı. Betamimetik alanların %81.2'si AV tam bloğu olanlardan oluşmaktaydı.

İVİG etki mekanizmasına dair birçok görüş mevcut olmakla birlikte olası mekanizmalar anti-idiotip regülasyonu, maternal antikörlerin hızlanmış katabolizması, maternal otoantikörlerin plasental geçişinin inhibisyonu, patojenik potansiyeli olan otoantikörlerin hızlanmış klirensi, sitokin modülasyonu, kompleman nötralizasyonu

ve makrofajlar üzerindeki inhibitör sinyallerin modülasyonudur. Antikor seviyelerinin azalmasıyla apoptotik kardiyositlere bağlanabilecek otoantikör düzeyleri daha az olacaktır.^[7] Dolayısıyla, hasarın ilk basamağı ortadan kalkmış olacaktır.

Daha önce yapılmış iki açık etiketli müdahale çalışmasında KKB engellenmesinde İVİG kullanımının rolü araştırılmıştır.^[22,23] Bu iki çalışmada da; daha önce KKB veya neonatal lupuslu anneler İVİG ile tedavi edilmiştir. Bunlardan ilk çalışmada %15, ikinci çalışmada ise %20'si İVİG tedavisine rağmen ciddi KKB geliştirmiştir. Bu iki çalışma ışığında lupuslu hastaların gebeliklerinde, İVİG kullanımının KKB tekrarlama riskini azaltmadığı söylenebilir. Kaaja ve ark. yüksek riskli 8 anneye (anti-Ro veya anti-La pozitif, KKB olan gebelik öyküsü mevcut) İVİG vererek bebeklerinde KKB gelişimini önlemeye çalışmışlardır.^[24] Tüm hastalara 14. ve 18. gebelik haftasında 1 g/kg İVİG verilmiş; 7 hastaya aynı zamanda yüksek doz oral prednisolon verilmiştir. Bir bebekte KKB gelişmiştir (rekürrens oranı %12.5). KKB gelişen bebeğin annesinin dikkat çeken bir özelliği de steroid almamasıdır.^[24] Rekürrensin sadece steroid almamış vakada görülmesi de, steroidin profilaksik kullanımı açısından uyarıcı olmaktadır. Yukarıda %20 rekürrens olduğunu bahsettiğimiz çalışmada, Kaaja ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak; gebeliğin 12., 15., 18., 21. ve 24. haftalarında 400 mg/kg dozunda İVİG 8 saatlik infüzyon halinde uygulanmıştır.^[23] Farklı bir açıdan bakarsak; Kawasaki hastalığıyla ilişkili bir metanalizde İVİG için doz-cevap ilişkisi araştırılmış, tek seferde 2 g/kg dozun, 5 günde 400 mg/kg dozuna göre daha etkili olduğu gösterilmiştir.^[23,25] Çalışmalar arasındaki farkları belki bu şekilde açıklayabiliriz. Verilerimize göre 6 farklı şekilde İVİG uygulandığını gördük. En çok uygulama yöntemi; 0.4 g/kg/gün olarak 5 gün ayda bir veya 1 g/kg ayda 2 ardışık gün olarak, %28.6 hastaya; 1 g/kg haftada bir olarak %21.4 hastaya ve 0.4 g/kg 3 haftada bir olarak %21.4 hastaya uygulanma şeklinde sıralanmaktadır. Sonuç olarak; İVİG özellikle pasif olarak edinilmiş otoimmün KKB tedavisinde faydalı olabilir.^[7]

Plazma değişimi (plazmaferez, PD) KKB ilişkisi antikörlerin efektif olarak temizlenmesinde rol oynayabilir.^[26] Mevcut verilere göre en iyi klinik yanıtların alınması için PD'ye olabilen en kısa sürede, AV nodda geri dönüşümsüz değişiklikler ortaya çıkmadan başlanmalıdır.^[26] Bizim sonuçlarımıza göre; 21 hastaya, 5 farklı prosedürde plazmaferez işlemi yapılmıştı. %61.9 hastaya ilk olarak 2 gün üst üste, sonrasında haftalık olarak PD uygulanmıştı. PD dezavantajları ise; pahalı, iş gücü gerekliliği, zaman alıcı olması, immünglobulinlerin ve proteinlerin nonselektif olarak kaybı sayılabilir.^[27]

Sonuç

KKB tedavisinde belirlenmiş, kabul edilmiş bir konsensus bulunmamaktadır. İlaç dozu ve seçiminde geniş bir yelpaze mevcuttur. Vakaların yarısından fazlasının herhangi bir tedavi almamış olması diğer bir sorundur. Dikkat çeken bir nokta da, plasental bariyeri geçememesine rağmen sıklıkla prednisolon kullanılmasıdır.

Kaynaklar

1. Kurosaki K, Miyazaki A, Watanabe K, Echigo S. Long-term outcome of isolated congenital complete atrioventricular block pacing since neonatal period: experience at a single Japanese institution. *Circ J* 2008;72:81–7.
2. Wisuthsarewong W, Soongswang J, Chantorn R. Neonatal lupus erythematosus: clinical character, investigation, and outcome. *Pediatr Dermatol* 2011;28:115–21.
3. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1658–66.
4. Frankovich J, Sandborg C, Barnes P, Hintz S, Chakravarty E. Neonatal lupus and related autoimmune disorders of infants. *NeoReviews* 2008;9:e206–17.
5. Jayaprasad N, Johnson F, Venugopal K. Congenital complete heart block and maternal connective tissue disease. *Int J Cardiol* 2006;112:153–8.
6. Erden A, Kilic L, Bilgin E, et al. Demographic, clinic and laboratory features of 755 patients with neonatal lupus erythematosus: systematic review. Poster presentation in EULAR16-5178.
7. Buyon JP, Clancy RM, Friedman DM. Autoimmune associated congenital heart block: integration of clinical and research clues in the management of the maternal / foetal dyad at risk. *J Intern Med* 2009;265:653–62.
8. Eftekhari P, Salle L, Lezoulach F, et al. Anti-SSA/Ro52 autoantibodies blocking the cardiac 5-HT₄ serotonergic receptor could explain neonatal lupus congenital heart block. *Eur J Immunol* 2000;30:2782–90.
9. Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, et al.; Fetal Working Group of the European Association of Pediatric Cardiology. Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation* 2011;124:1919–26.
10. Levesque K, Morel N, Maltret A, et al.; “Lupus néonatal” group; Group of collaborators. Description of 214 cases of autoimmune congenital heart block: results of the French neonatal lupus syndrome. *Autoimmun Rev* 2015;14:1154–60.
11. Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J, Hornberger LK. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 2004;110:1542–8.
12. Rein AJ, Mevorach D, Perles Z, et al. Early diagnosis and treatment of atrioventricular block in the fetus exposed to maternal anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies: a prospective, observational, fetal kinetocardiogram-based study. *Circulation* 2009;119:1867–72.
13. Yamada H, Kato EH, Ebina Y, et al. Fetal treatment of congenital heart block ascribed to anti-SSA antibody: case reports with observation of cardiohemodynamics and review of the literature. *Am J Reprod Immunol* 1999;42:226–32.
14. Brucato A, Astori MG, Cimaz R, et al. Normal neuropsychological development in children with congenital complete heart block who may or may not be exposed to high-dose dexamethasone in utero. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1422–6.
15. Friedman DM, Rupel A, Buyon JP. Epidemiology, etiology, detection, and treatment of autoantibody-associated congenital heart block in neonatal lupus. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:101–8.
16. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012;126:76–82.
17. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20–8.
18. Liu ST, Wang CR, Yin GD, et al. Hydroxychloroquine sulphate inhibits in vitro apoptosis of circulating lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2001;19:29–35.
19. Tunks RD, Clowse ME, Miller SG, Brancazio LR, Barker PC. Maternal autoantibody levels in congenital heart block and potential prophylaxis with antiinflammatory agents. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:64.e1–7.
20. Liggins GC, Vaughan GS. Intravenous infusion of salbutamol in the management of premature labour. *J Obstet Gynaecol Br Common* 1973;80:29–32.
21. Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, Kleinman JS, Copel JA. Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1360–6.
22. Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:1138–46.
23. Pisoni CN, Brucato A, Ruffatti A, et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: findings of a multicenter, prospective, observational study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1147–52.
24. Kaaja R, Julkunen H. Prevention of recurrence of congenital heart block with intravenous immunoglobulin and corticosteroid therapy: comment on the editorial by Buyon et al [letter]. *Arthritis Rheum* 2003;48:280–1.
25. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD004000.
26. Tonello M, Ruffatti A, Marson P, et al. Plasma exchange effectively removes 52- and 60-kDa anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies in pregnant women with congenital heart block. *Transfusion* 2015;55:1782–6.
27. Ostensen M. Intravenous immunoglobulin does not prevent recurrence of congenital heart block in children of SSA/Ro-positive mothers. *Arthritis Rheum* 2010;62:911–4.