

İSTANBUL
ÜNİVERSİTESİ



İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Pulmoner Hipertansiyon

Prof. Dr. Gülfer Okumuş
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları AD

İnterstisyel akciğer hastalıklarında PH

- İnterstisyel akciğer hastalığı
- PH' ne neden olabilecek alternatif nedenler ϕ
 - *Ortalama pulmoner arter basıncı ≥ 25 mmHg*
 - *PCWP ≤ 15 mmHg*
 - *PVR > 3 Wood Ü*

Pulmoner Hipertansiyon Sınıflandırması 2015 (ESC/ERS)

1- Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)

- 1.1 İdiyopatik
- 1.2 Kalıtsal
 - 1.2.1 BMPR2 mutasyonu
 - 1.2.2 Diğer mutasyonlar (kaveolin 1, KCNK3, endoglin...)
- 1.3 İlaçlara ve toksinlere bağlı
- 1.4 Diğer hastalıklarla bağlantılı (APAH)
 - 1.4.1 Bağ dokusu hastalıkları
 - 1.4.2 HIV enfeksiyonu
 - 1.4.3 Portal hipertansiyon
 - 1.4.4 Doğumsal kalp hastalığı
 - 1.4.5 Şistozomiyaz

1' Pulmoner venookluzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz

- 1.1 İdiyopatik
- 1.2 Kalıtsal
 - 1.2.1 EIF2AK4 mutasyonu
 - 1.2.2 Diğer mutasyonlar
- 1.3 İlaçlara, toksinlere ve radyasyona bağlı
- 1.4 Diğer hastalıklarla bağlantılı (APAH)
 - 1.4.1 Bağ dokusu hastalıkları
 - 1.4.2 HIV enfeksiyonu

1" Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu

2- Sol kalp hastalığına bağlı PH

- 2.1 Sol ventriküler sistolik işlev bozukluğu
- 2.2 Sol ventriküler diyastolik işlev bozukluğu
- 2.3 Valvüler hastalık
- 2.4 Konjenital / kazanılmış sol kalp akım onstrüksiyonu ve konjenital kardiyomiyopatiler
- 2.5 Konjenital / kazanılmış pulmoner ven stenozu

3-Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH

- 3.1 Kronik obstruktif akciğer hastalığı
- 3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı
- 3.3 Karma restriktif ve obstruktif yapıda diğer pulmoner hastalıklar
- 3.4 Uykuda solunum bozuklukları
- 3.5 Alveoler hipoventilasyon bozuklukları
- 3.6 Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak
- 3.7 Gelişimsel anormallikler

4- Kronik tromboembolik PH ve diğer pulmoner arter obstrüksiyonları

- 4.1 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
- 4.2 Diğer pulmoner arter obstrüksiyonları
 - 4.2.1 Anjiyosarkom
 - 4.2.2 Diğer intravasküler tümörler
 - 4.2.3 Arterit
 - 4.2.4 Konjenital pulmoner arter stenozu
 - 4.2.5 Parazitler (hidatik kist)

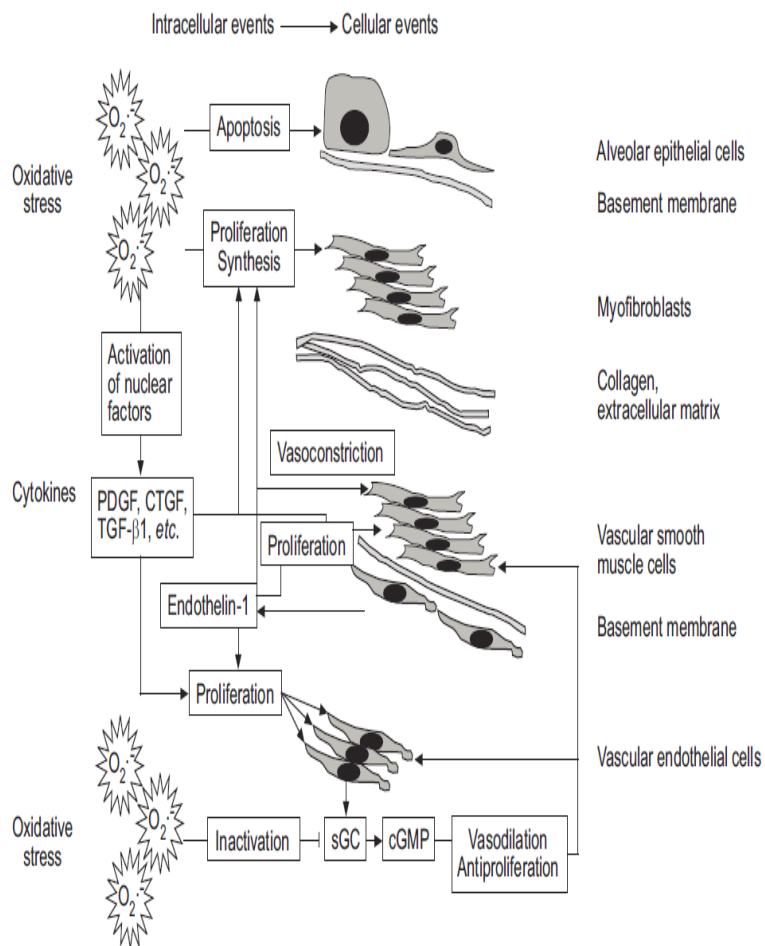
5- Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH

- 5.1 Hematolojik bozukluklar: miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi, **kronik hemolitik anemi**
- 5.2 Sistemik bozukluklar: sarkoidoz, pulmoner histiositoz, lenfanjiyoleiomiyomatoz
- 5.3 Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları
- 5.4 Diğerleri: Pulmoner tümöral trombotik mikroanjiyopati, fibröz mediastinit, kronik böbrek yetmezliği (diyalize bağımlı veya değil), segmental pulmoner hipertansiyon

İnterstisyel akciğer hastalıkları

- Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis
- Kollagen doku hastalıkları
- Sarkoidoz
- İdyopatik pulmoner fibrozis
- Pnömokonyozlar
(Asbestoz, silikoz, kömür işçileri pnömokonyozu)

Patogenez



- Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon
- Progressif parankimal fibrozise bağlı vasküler obstrüksiyon/destrüksiyon
- Vasküler inflamasyon
- Perivasküler fibrozis
- Trombotik anjiyopati

	<i>Prevalans</i>	<i>Olası patogenezi</i>
Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis	İleri hast. %100	İntrensek proliferatif pulmoner vaskülopati Pulmoner fibrozise bağlı vasküler destrüksiyon Hipoksik vazokonstrüksiyon ve remodeling
Kollagen doku hastalıkları	Skleroderma- İAH %45	Hipoksik vazokonstrüksiyon ve remodeling Vasküler inflamasyon İn situ tromboz, tromboembolizm Diyastolik disfonksiyon
İdyopatik Pulmoner Fibrozis	%8-40	İntrensek pulmoner vaskülopati Pulmoner fibrozise bağlı vasküler destrüksiyon Hipoksik vazokonstrüksiyon ve remodeling
Pnömokonyoz	Bilinmiyor	Pulmoner fibrozise bağlı vasküler destrüksiyon Hipoksik vazokonstrüksiyon ve remodeling

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF)-PH

- PH prevalansı %**36-86**
- **SKK** ile PABort >25mmHg olan **erken evre hasta oranı %8.1-14.9**
- İleri hastalıkta %50, son dönem hastalarda >%60
- Transplantasyon adayında SKK ile başlangıç değerlendirmesinde PH prevalansı:%**38.6**, transplant işlemine yakın SKK ile %**86.4**

İPF - PH

- %9'unda ağır PH (PABort >40mmHg)
- PAB ile solunum fonksiyonları ve radyolojik olarak fibrozis yaygınlığının ilişkisi gösterilememiş

PABs >50mmHg ve PABort >17mmHg



Kötü sağkalım

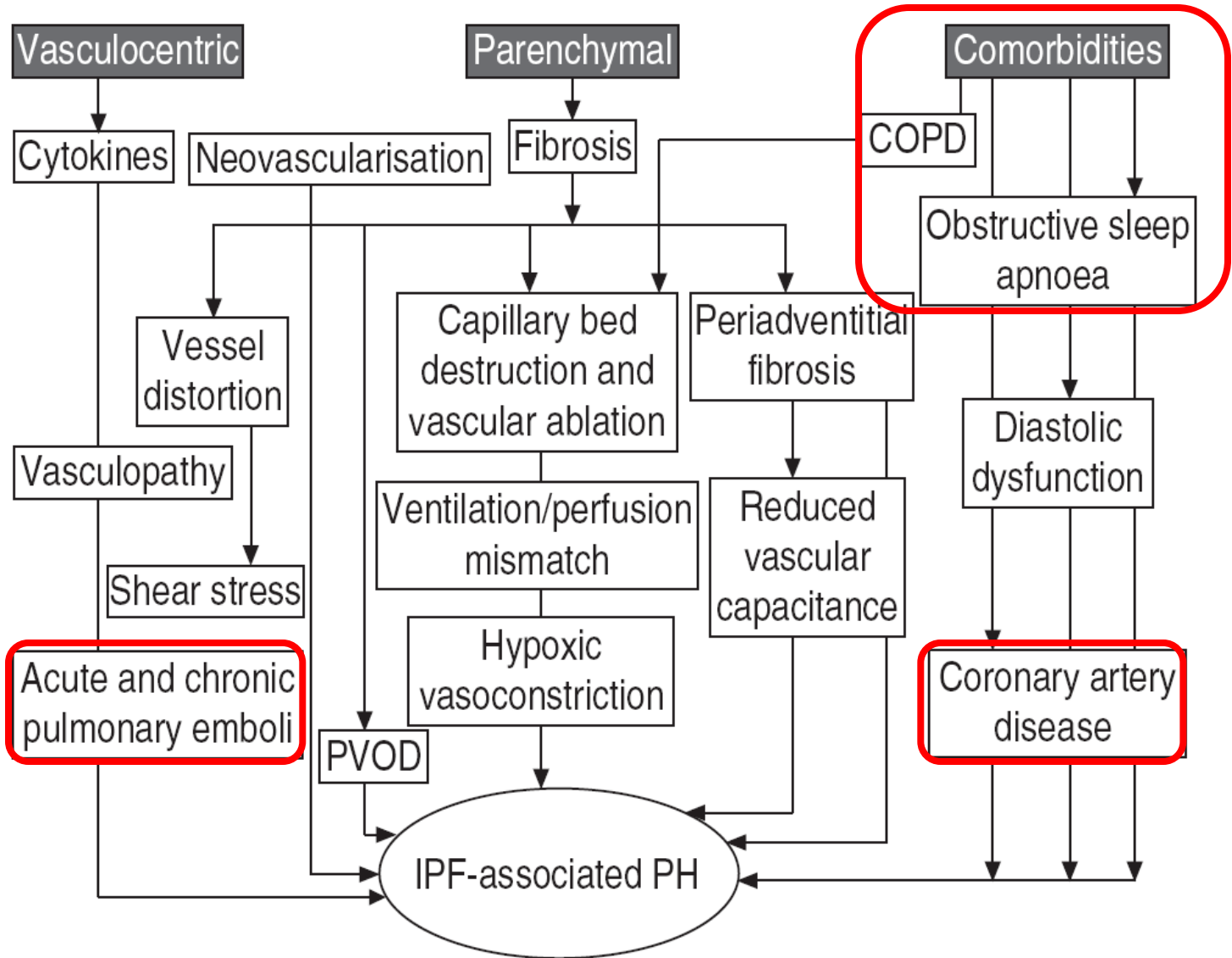
İPF - PH

- Hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon
- Kronik hipoksiye bağlı pulmoner vasküler remodeling
- Progresif parankimal fibrozise bağlı vasküler yatağın destrüksiyon

PH gelişiminden sorumlu olan temel sorun

pulmoner vasküler direnç artışı

- Perivasküler fibrozis
- Trombotik anjiyopati
- İntermittan nokturnal hipoksi

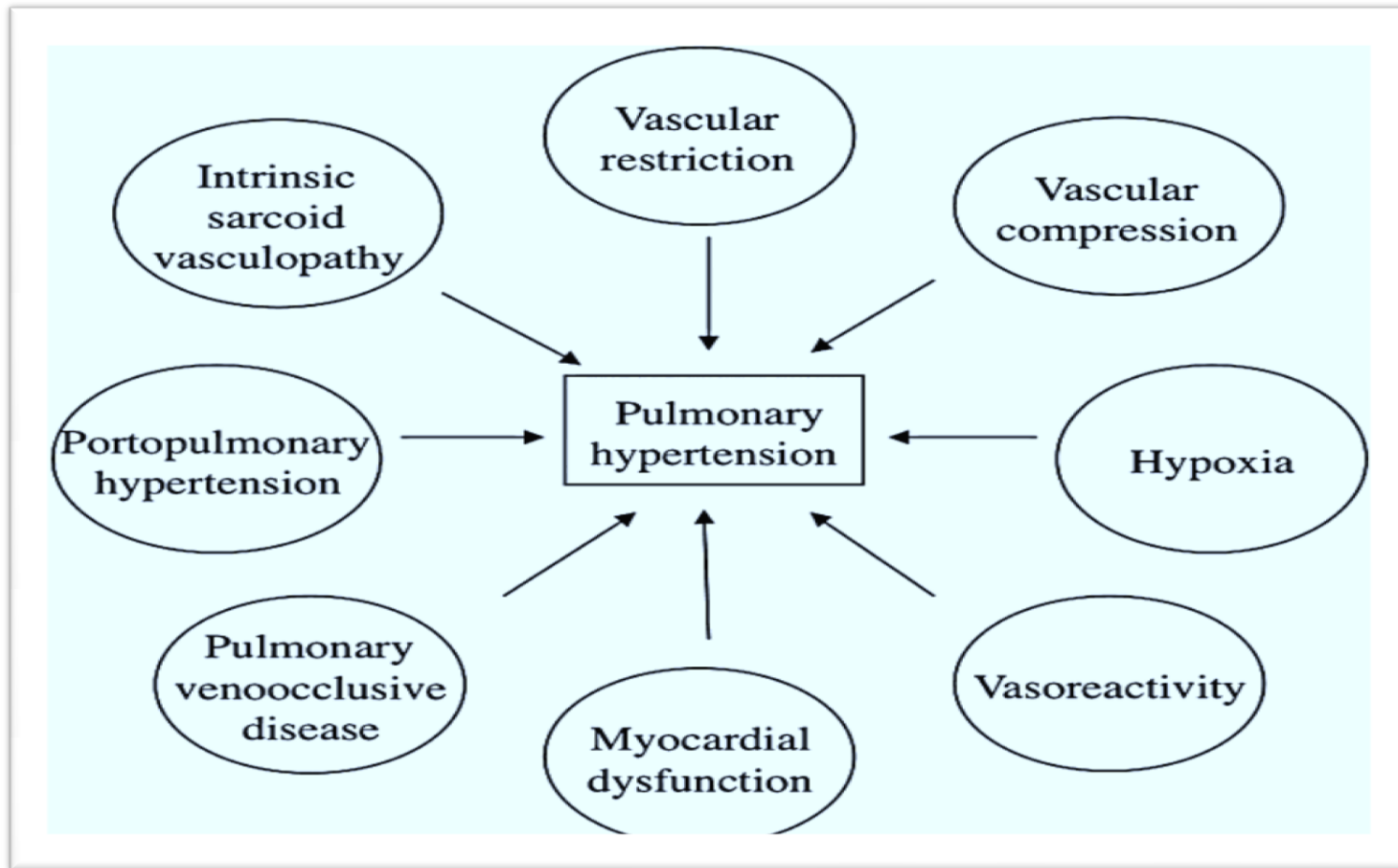


Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem (KPFA)

- Üst loblarda amfizem, alt loblarda fibrozis,
- Dispne ve gaz değişiminde bozulma
- Tipik olarak sigara içen erkeklerde görülür
- Amfizemi olmayan İPF'li hastalara göre PH daha sık (%30-50'sinde PH)
- SKK ile %68'inde ağır PH (PABort >35mmHg) ve mevcut akciğer hasarı ile uyumsuz

Pulmonary hypertension in sarcoidosis: A review

TAMERA J. CORTE,¹ ATHOL U. WELLS,^{1,2} ANDREW G. NICHOLSON,^{1,2} DAVID M. HANSELL^{1,2} AND
STEPHEN J. WORT^{1,2}



- Prevalans: %5.7-%73.8

Sarkoidoz - PH

- TTE ile PABs >40mmHg olan hasta oranı **%5.7**
- SKK ile evre 2-3 hastalarda **%12.5**
- Solunum fonksiyon testleri ile orantısız egzersiz dispnesi, düşük oksijen ve difüzyon kapasitesi görülen olgularda PH sıklığı **%47**
- Transplant adayı hastalarda **%74.**
- Sarkoidoz'a bağlı PH'nın 5 yıllık yaşam süresi yaklaşık **%50 bağımsız kötü prognoz göstergesidir.**

Sistemik skleroz ve PH

- Grup 1 ve 3 'e bağlı PH gelişebilir,
- Skeroderma hastalarında yapılan bir çalışmada;
 - ✓ izole fibrozis görülme oranı %22.5, (FVC<%70)
 - ✓ **izole PH** görülme oranı %**19.2** ve (FVC>%70)
 - ✓ her **ikisinin birlikte** görülme oranı ise %**18.2** bulunmuştur
- Trad ve arkadaşlarının çalışmasında bu oranlar sırasıyla;
 - ✓ fibrozis için %60,
 - ✓ PH için %**21** ve
 - ✓ **birliktelik** için %**22** olarak tanımlanmıştır

PH gelişimi ile:

- Artmış dispne, egzersiz kısıtlanması,
- Egzersizle hızlı desatürasyon,
- İstirahat gaz değişimi kötüleşmesi,
- Düşük karbon monoksit difüzyon kapasitesi,
- Radyografide sağ kalp büyümesi,
- Yüksek BNP değerleri,

Tanı Yaklaşımı

KAH'da PH düşündüren
Öykü, semptom ve/veya bulgular



Hastalık şiddeti ile açıklanamayan
egzersiz dispnesi ve/veya solunum
yetmezliği



İnvazif olmayan değerlendirme
EKG, PAAC Grafisi, BT, SFT, AKG, 6MWT, BNP ve **EKO**



Eş zamanlı sol kalp
hastalığı değerlendirilmesi



Eşlik eden hastalıkların
değerlendirilmesi
V/Q, Uyku testi, KPET



İleri derecede PH
tanısı/dışlanması



Dispne (egzersiz)

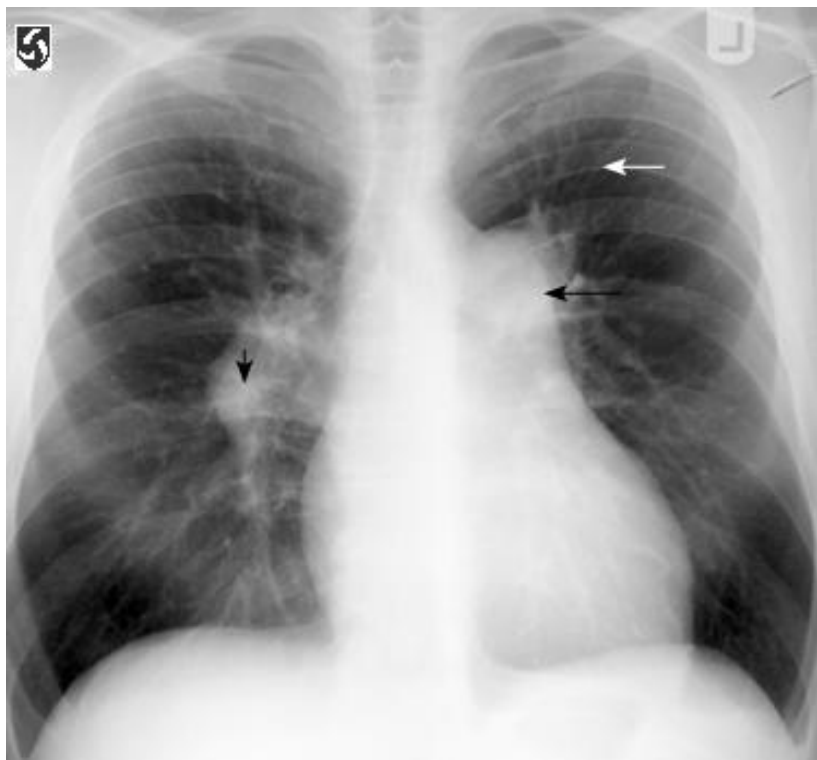
Yorgunluk

Göğüs ağrısı

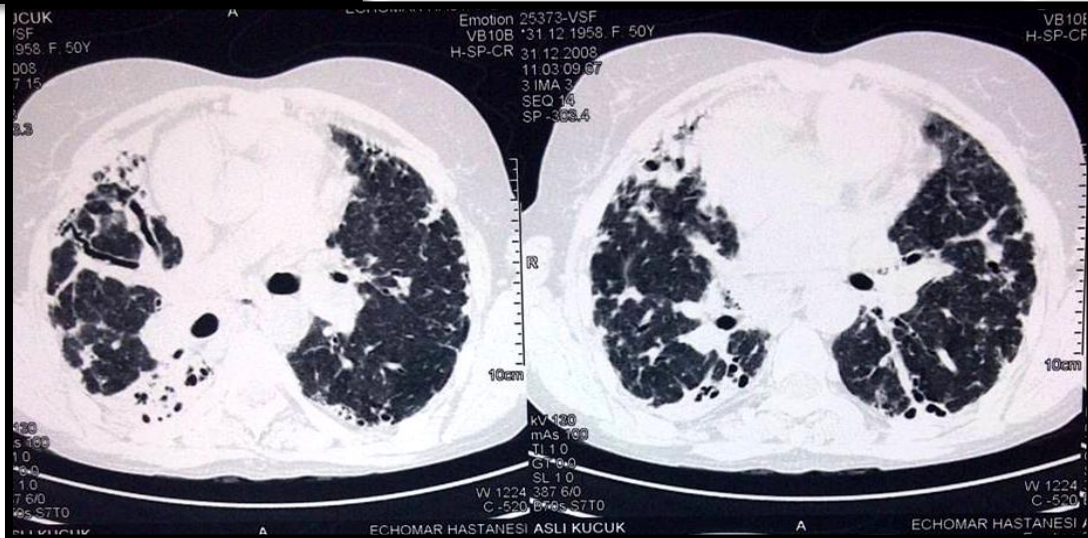
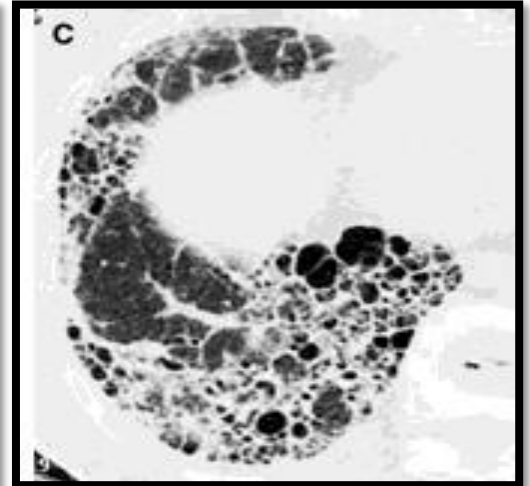
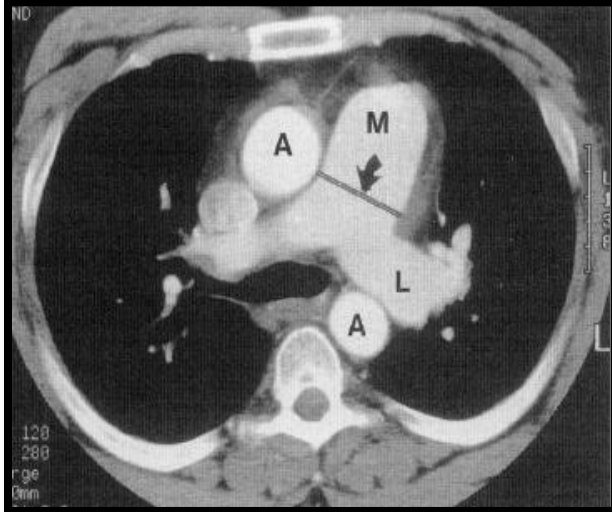
Ödem

Çarpıntı

Senkop



Bilgisayarlı tomografi



Solunum Fonksiyon testi



- **DLCO : %70↓ , (yıllık %20 ↓)**
- **FEV₁/FVC : Normal**
- **Akciğer volümleri: Düşük**
- **FVC/DLCO**

Seroloji

- ANA,
- Anti Scl-70
- RF
- ANCA

Biyopsi

- Vasküler remodeling
- Destrüksiyon
- İnflamasyon

EKOKARDİYOĞRAFI

Erken tanının anahtarı

- Triküspid regürjitasyon olmaması
- Amfizemde akustik görüntü elde edilememesi tanısal kullanımını sınırlar.
- SKK ile karşılaştırıldığında tanısal değeri tartışmalı
- PH tanısı için PPD %32-52, NPD **%87-93**
- TTE ile SKK korelasyonu orta-iyi ($r=0.69$)
- **TTE ile SKK arası fark %52'sinde $>10\text{mmHg}$ saptanmış**
- **TTE ile hastaların yaklaşık %48'i yanlışlıkla PH tanısı almış**

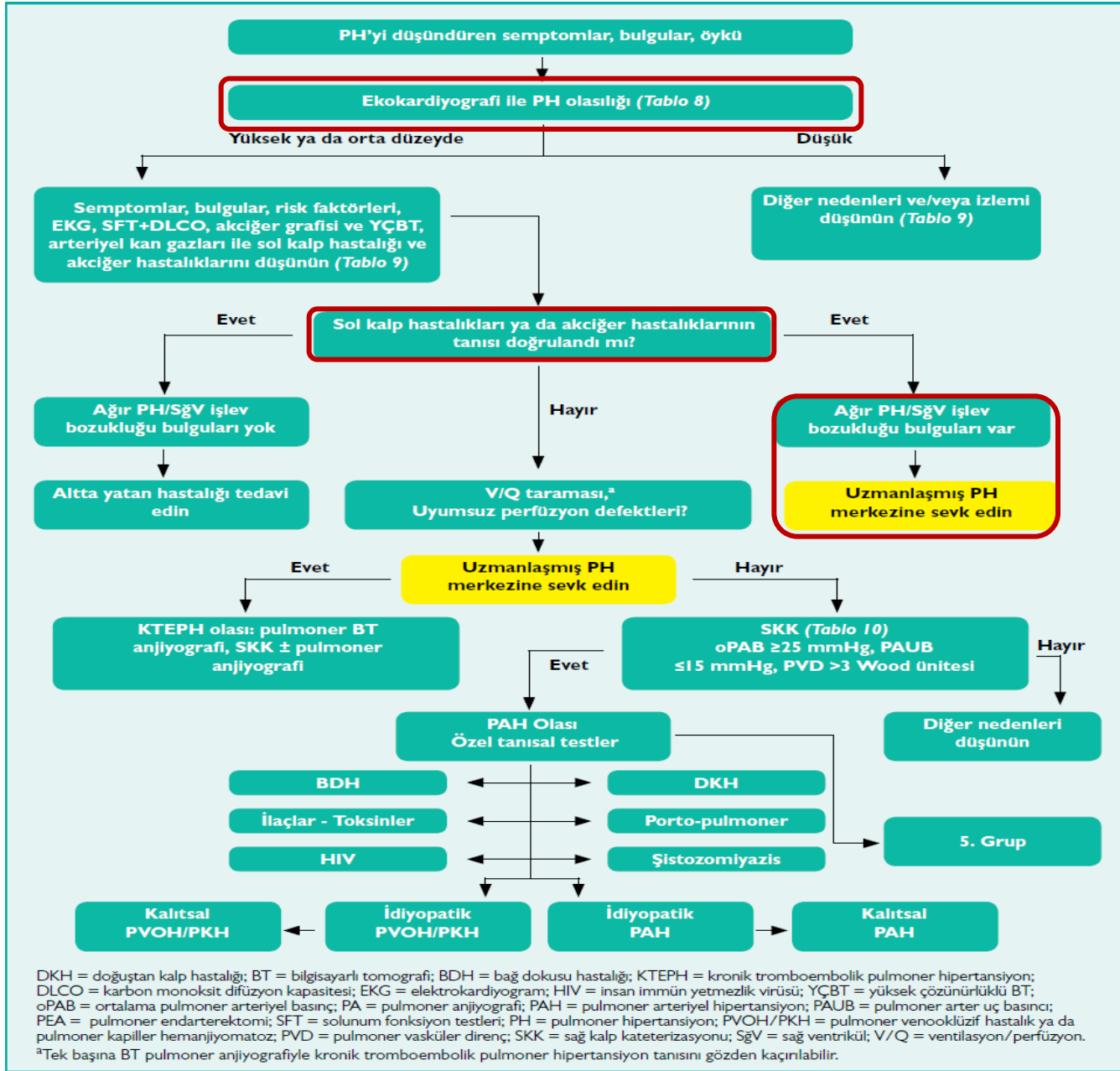


Kesin tanı: Sağ kalp kateterizasyonu

PAB(ort) $>$ 25mmHg, PVR $>$ 3 wood

SKK endikasyonları

- 1) Akciğer transplantasyonu gerekli
- 2) Klinik kötüleşme ve egzersiz kısıtlaması ventilasyondaki bozulmayla orantısız
- 3) Progresif gaz değişimi bozuklukları ventilasyondaki bozulmayla orantısız ise
- 4) Ağır PH'tan şüpheleniliyor ve ileri tedavi / klinik çalışmalara dahil edilecekse
- 5) PAH ya da KTEPH düşünülüyorsa
- 6) Sol ventrikül sistolik/diyastolik disfonksiyonu ve pulmoner arter oklüzyon basıncının sınıflandırılması tedaviyi değiştirecekse



Kronik akciğer hastalıklarında önerilen hemodinamik sınıflama

Terminoloji	Hemodinami (SKK)
PH olmadan KOAH/IPF/KPFA	PABort <25mmHg
PH'la birlikte KOAH/IPF/KPFA	PABort \geq 25 - <35 mmHg
Ağır PH'la birlikte KOAH/IPF/KPFA	PAB >35mmHg ya da düşük bir kalp debisi varlığında PABort \geq 25mmHg (başka nedenle açıklanamayan Kİ <2.5l/dk)



Bireysel temelli tedavi almak üzere PH konusunda uzmanlaşmış merkezlere sevk edilmeli

Tedavi

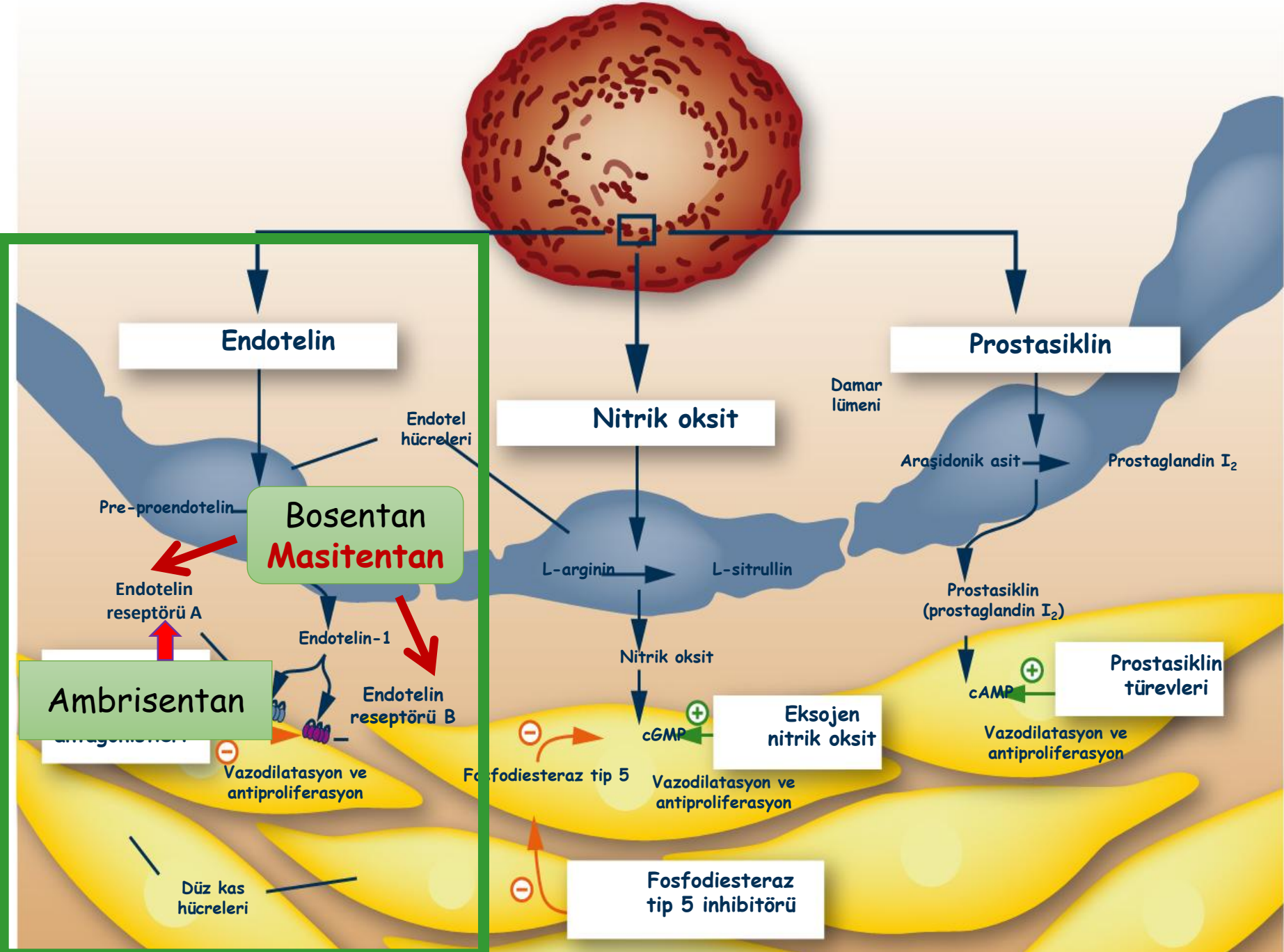
1. Primer tedavi
2. Vazodilatatör tedavi
3. Akciğer transplantasyonu

Primer tedavi

1. Altta yatan interstisyel akciğer hastalığının tedavisi
2. Gerektiğinde destek oksijen tedavisi
3. Kalp yetmezliğinin tedavisi
 - Diüretikler
4. Antikoagülan tedavi

Vazodilatör tedavi

- **Ventilasyon /perfüzyon dengesizliğini arttırabilir**
- **Prostanoidler ve NO** daha iyi havalandan oksijenlenen fibrotik akciğer alanlarına girebilirler
- Fosfodiesteraz inhibitörü **sildenafil** normoksik vazodilatasyonu artırabilir
- İyi kanlanan alanlardaki nitrik oksit miktarını artırarak PVD'yi düşürür,
- Perfüzyonu kötü olan alanlarda belirgin etkisi olmadan ventilasyon-perfüzyon dengesinin sürdürülmesine katkıda bulunduğu iddia edilir

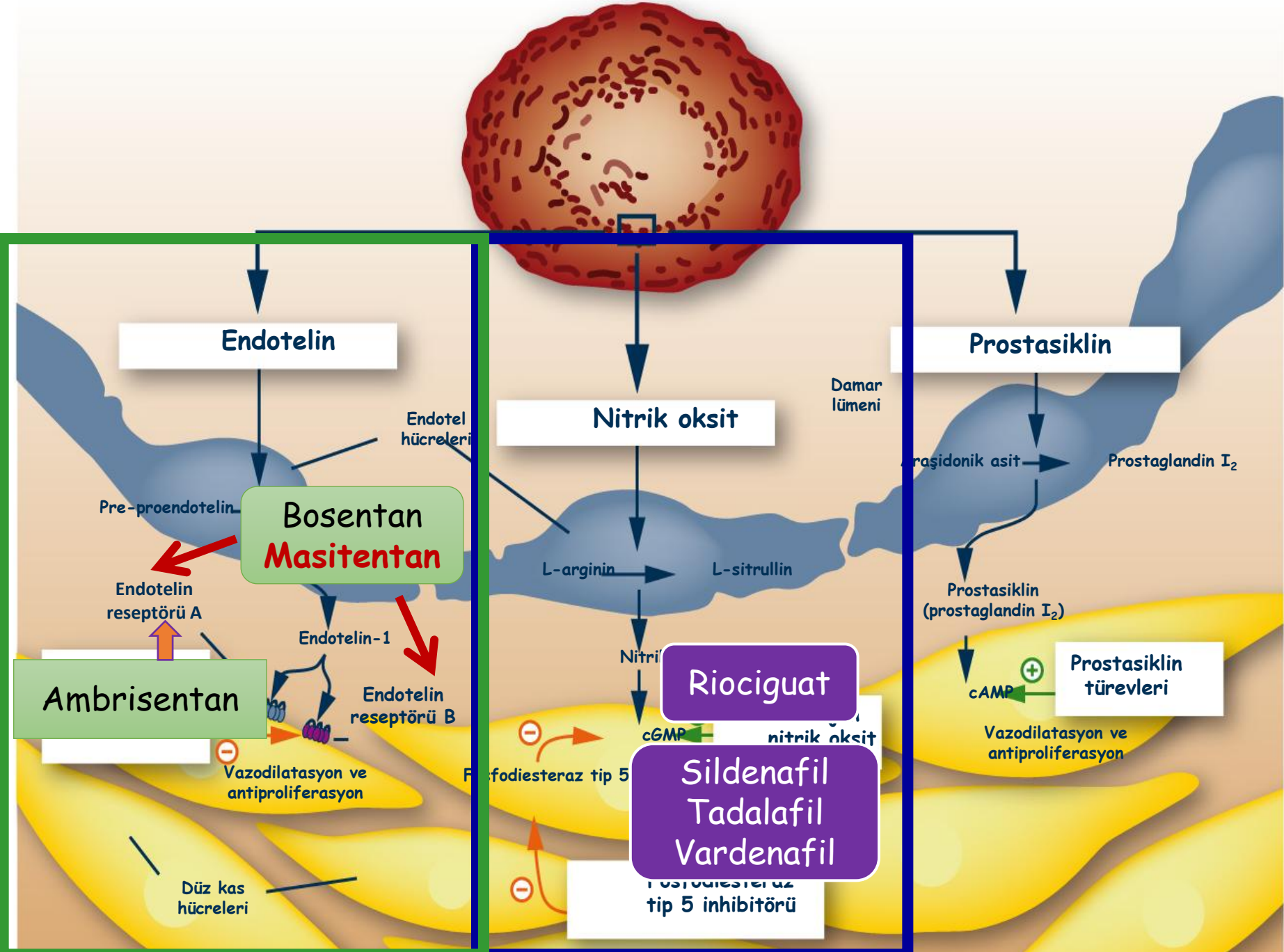


Endotelin reseptör antagonistleri (ERA)

- Selektif olmayan ERA'lardan BOSENTAN ile yapılan çalışmalarda;
 - ✓ Hastaların ilacı çok iyi tolere ettiği gösterilmiştir
 - ✓ Ancak öncelikli sonlanım noktası olan fibrozisin engellenmesi sağlanamamıştır

Endotelin reseptör antagonistleri (ERA)

- ✓ Ambrisentan (ARTEMIS-IPF çalışması) ve
- ✓ Masitentan (MUSIC çalışması) ise olumsuz etkileri ile bu grupta kullanılmaması gereken ilaçlar olarak tanımlanmışlardır

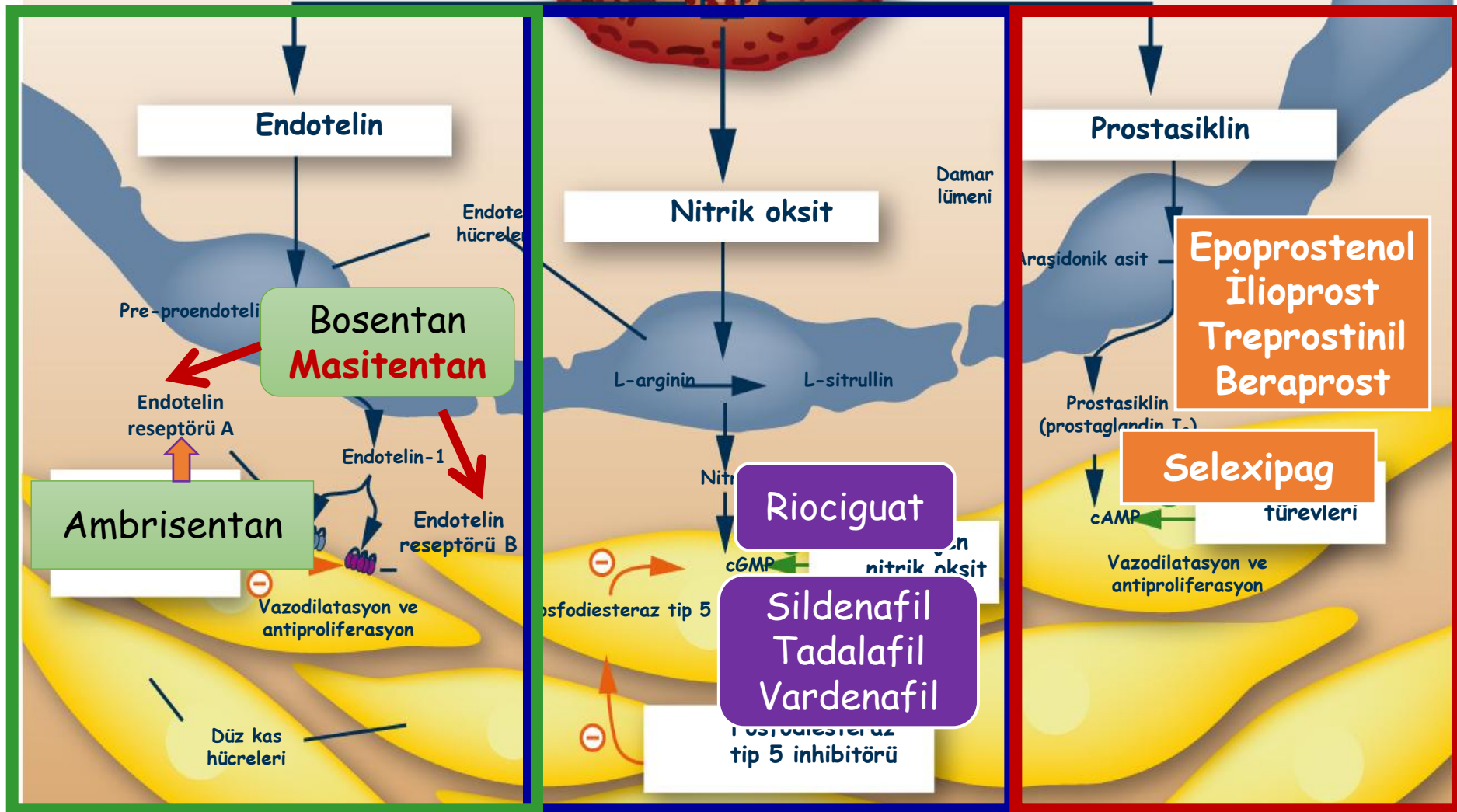


NO yolađı

- Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri normooksijenik vazodilatasyonu daha iyi sađlar
- Bu nedenle hipoksemik hastalıklarda avantajlı
- IPF hastalarının küçük bir grubunda yapılan açık uçlu çalışmada sildenafil ile;
- ✓ 6 dakika yürüme testinde düzelme kaydedilmiştir

NO yolađı

- Kontrol grubuyla da yapılan başka bir çalışmada ise sildenafil kullanan hastalarda;
 - ✓ 6 dakika yürüme mesafesi artirken,
 - ✓ Dispne, arter kan gazında, difüzyon kapasitesinde ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde hedef değerlere ulaşılamamıştır (STEP-IPF)
- Sildenafilin bu hasta grubunda kullanımı ile ilgili daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır
- Riociguat alışması olumsuz



Prostasiklinler

- İnhaler iloprost ve Treprostonil
- Pulmoner fibrozis olan akciğerlerde tercihen daha iyi ventile olan alanlara ulaşır
- Prostonoidlerin İAH'na ikincil PH olgularında uzun süreli kullanımı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır

Vazodilatör tedavi

- Primer tedaviye yanıtızsız
- Fonksiyonel kapasitesi III-IV
- Ağır PH
- Olguların referans merkezlerde bireysel koşullarına göre değerlendirilmesi en uygun yöntemdir

Akciğer transplantasyonu

- **Ağır, ilerleyici hastalık**
- **Tedavilere yanıtızsız**
- **Tek AC transplantasyonu**

Prognoz

PH gelişimi mortaliteyi arttırır

Mortalite PH düzeyiyle ilişkili

Medyan survi:

sPAB \leq 35 mmHg \rightarrow 4.8 yıl

PAB=36-50 mmHg \rightarrow 4.1 yıl

PAB $>$ 50 mmHg \rightarrow 0.7 yıl

Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases

Werner Seeger, MD,* Yochai Adir, MD,† Joan Albert Barberà, MD,‡ Hunter Champion, MD, PhD,§ John Gerard Coghlan, MD,|| Vincent Cottin, MD,¶ Teresa De Marco, MD,# Nazzareno Galiè, MD,** Stefano Ghio, MD,†† Simon Gibbs, MD,‡‡ Fernando J. Martinez, MD,§§ Marc J. Semigran, MD,||| Gerald Simonneau, MD,¶¶ Athol U. Wells, MD,## Jean-Luc Vachiéry, MD***

JACC Vol. 62, No. 25, Suppl D, 2013
December 24, 2013:D109–16

Seeger *et al.*

D113

Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases

Table 2 Management of PH in the Setting of Chronic Lung Disease

Underlying Lung Disease	mPAP <25 mm Hg at Rest	mPAP ≥25 and <35 mm Hg at Rest	mPAP ≥35 mm Hg at Rest*
COPD with FEV1 ≥60% of predicted IPF with FVC ≥70% of predicted CT: absence of or only very modest airway or parenchymal abnormalities	No PH No PAH treatment recommended	PH classification uncertain No data currently support treatment with PAH-approved drugs	PH classification uncertain: discrimination between PAH (group 1) with concomitant lung disease or PH caused by lung disease (group 3) Refer to a center with expertise in both PH and chronic lung disease
COPD with FEV1 <60% of predicted IPF with FVC <70% of predicted Combined pulmonary fibrosis and emphysema on CT	No PH No PAH treatment recommended	PH-COPD, PH-IPF, PH-CPFE No data currently support treatment with PAH-approved drugs	Severe PH-COPD, severe PH-IPF, severe PH-CPFE Refer to a center with expertise in both PH and chronic lung disease for individualized patient care because of poor prognosis; randomized controlled trials required

*Lower PA pressures may be clinically significant in COPD/DPLD patients with depressed cardiac index or right ventricular dysfunction.
CPFE = combined pulmonary fibrosis and emphysema; mPAP = mean pulmonary artery pressure; other abbreviations as in Table 1.

Tablo 32 Akciğer hastalıklarına bağlı PH'ye ilişkin tavsiyeler

Tavsiye	Sınıf^a	Düzye^b
Akciğer hastalıklarına bağlı PH'nin değerlendirilmesinde tarama yöntemi olarak ekokardiyografi tavsiye edilmektedir	I	C
Akciğer hastalıklarına bağlı PH kesin tanısı için SKK tavsiye edilmektedir	I	C
Akciğer hastalıklarına bağlı PH'de, kronik hipoksemi bulunan hastalarda uzun süreli O ₂ tedavisi de dahil olmak üzere altta yatan akciğer hastalığına yönelik optimum tedavi uygulanması tavsiye edilmektedir	I	C
Akciğer hastalıklarına bağlı "orantısız" PH bulunan hastalar özgül PAH ilaçların değerlendirildiği RKÇ'lere dahil edilmelidir	IIa	C
Akciğer hastalıklarına bağlı PH bulunan hastalarda özgül PAH ilaç tedavisi tavsiye edilmemektedir	III	C

^aTavsiye sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

TEŐEKKÜRLER...

