

GRUP 3 PULMONER HİPERTANSİYON

Tanı, Patofizyoloji ve Güncel Yaklaşımlar



Kronik akciğer hastalıklarına bağlı
pulmoner vasküler değişiklikler



Hemodinamik özellikler
ve klinik etkiler



Tanı algoritmaları
ve tedavi stratejileri





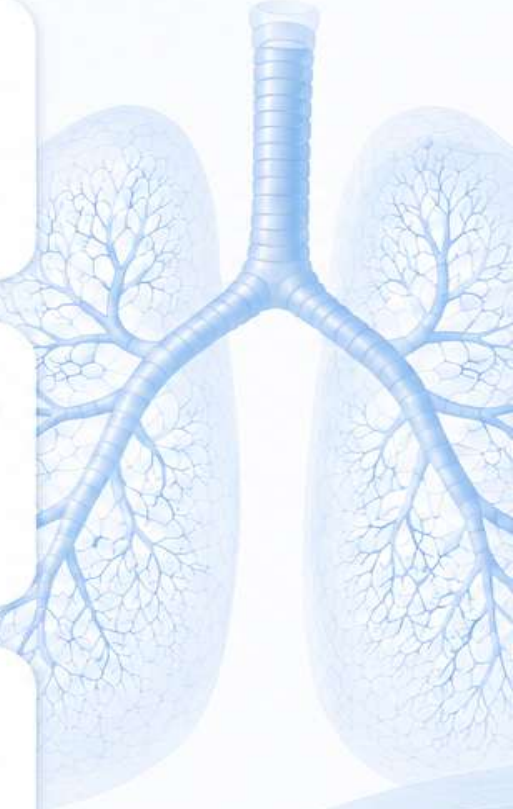
- İnterstisyel akciğer hastalığı (interstitial lung disease, ILD), pulmoner parankimde inflamasyon ve fibrozis ile karakterize geniş bir pulmoner hastalık grubudur



- ILD ile ilişkili pulmoner hipertansiyonu (ILD-PH) olan hastalar kompleks, sıklıkla genel durumu bozulmuş ve çoklu komorbiditelerle başvuran hastalardır

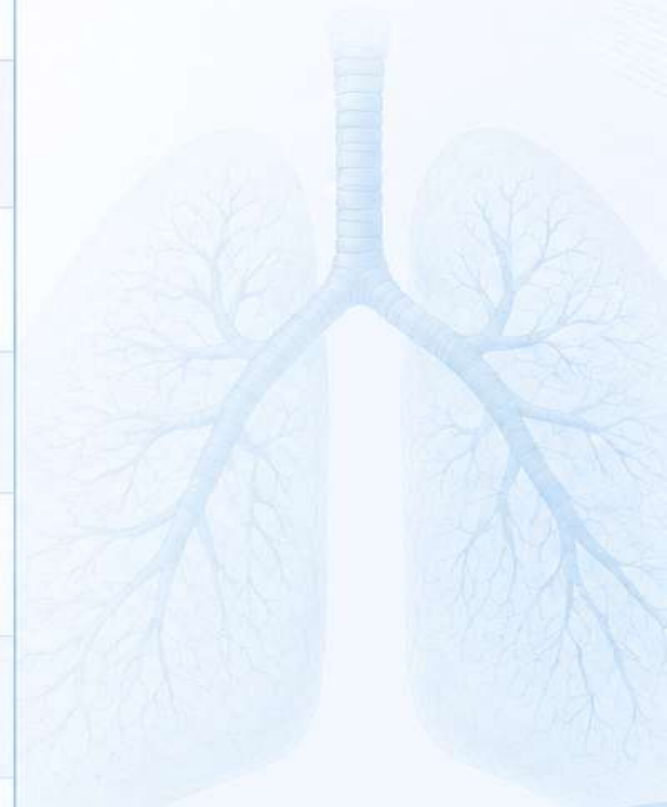


- ILD-PH'de PH'ye özgü ilaçlarla tedaviyi destekleyen kanıtlar sınırlıdır



ETİYOLOJİ

1		İnterstisyel Akciğer Hastalığı (ILD)
2		KOAH ve/veya Amfizem
3		Bağ Doku Hastalıkları
4		Kombine Pulmoner Fibrozis ve Amfizem (CPFE)
5		Hipoventilasyon Sendromları
6		Lenfanjiyomyomatozis
7		Yüksek İrtifa (>2500 m)
8		Obstrüktif Uyku Apnesi



ILD VE ILD İLİŞKİLİ PH PREVALANSI

1. ABD'DE ILD PREVALANSI (2019)



654.841 olgu
(%95 GA: 566.536–745.855)
olarak tahmin edilmiştir.

2. ILD İLİŞKİLİ PH PREVALANSI

%15
kadar düşük



%86
kadar yüksek

Prevalans geniş bir aralıkta değişmektedir.

3. KANITLARIN KAYNAĞI VE TANIM



Tahminlerin çoğu
idiopatik pulmoner fibrozis (IPF)
literatüründen kaynaklanmaktadır.



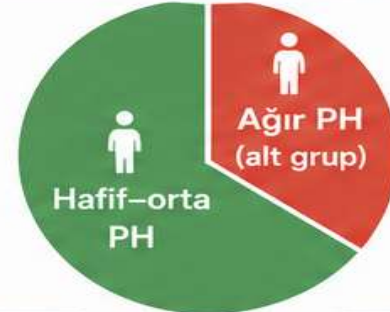
Çoğu çalışma 2018 öncesi tanıma göredir:

- **mPAP** ≥ 25 mmHg
- **PVR** ≥ 3 WU
- **PCWP** ≤ 15 mmHg (prekapiller)

4. TANIM DEĞİŞİKLİĞİNİN ETKİSİ (IPF – TRANSPLANTASYON LİSTESİ)

Tanım	PH Prevalansı
2018 öncesi tanım	%47,6
Yeni tanım (2018 sonrası)	%73,6

5. PH ŞİDDETİ (ILD HASTALARINDA)



Çoğunlukta hafif–orta PH
bulunurken, bir alt grupta
ilk RHC'da ağır PH saptanır.

Kısaltmalar: ILD: İnterstisyel akciğer hastalığı; **PH:** Pulmoner hipertansiyon; **IPF:** İdiopatik pulmoner fibrozis; **mPAP:** Ortalama pulmoner arter basıncı; **PVR:** Pulmoner vasküler direnç; **PCWP:** Pulmoner kapiller wedge basıncı; **RHC:** Sağ kalp kateterizasyonu; **GA:** Güven aralığı; **WU:** Wood ünitesi.

Tablo 1. İnterstisyel akciğer hastalığı alt tiplerine göre pulmoner hipertansiyon prevalansının tahmini.

Alt tip	Referans	Toplam Kohortun PH'si	Prevalans	Konum	İAH'nin Tanısal Modalitesi	PH'nin Tanısal Modalitesi
İAH'nin Havuzlanmış Prevalansı	Ang ve ark., 2024 (pre-6. WSHP tanımına göre) [8]		36%	Uluslararası	Değişken	RHC
	Ang ve ark., 2024 (6. WSHP tanımına göre) [8]		40%	Uluslararası	Değişken	RHC
İdyopatik pulmoner fibrozis	Shorr ve ark., 2007 [10]	1163/2525	46%	UNOS Veritabanı	Değişken	RHC
	Nathan ve ark., 2008 [11]	17/44	39%	Amerika Birleşik Devletleri	YÇBT +/- patoloji	RHC
	Todd ve ark., 2010 [12]	12/41	29%	Amerika Birleşik Devletleri	Klinik + BT +/- patoloji	RHC
	Raghu ve ark., 2015 [13]	68/488	14%	Çok Merkezli	Belirli İAH ile UIP gösteren veya YÇBT ile UIP tanısı konan akciğer biyopsisi (cerrahi)	RHC
	Tyagi ve ark., 2021 [14]	18/38	47%	Hindistan	Klinik + YÇBT +/- patoloji	TTE
Sistemik skleroz-İAH (SSc-İAH)	Young ve ark., 2019 [15]	29/93	31%	Amerika Birleşik Devletleri	SSc + YÇBT için ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri ile uyumlu İAH gösteren	RHC
	Todd ve ark., 2010 [12]	9/14	64%	Amerika Birleşik Devletleri	Klinik + BT +/- patoloji	RHC

Tablo 1. İnterstisyel akciğer hastalığı alt tiplerine göre pulmoner hipertansiyon prevalansının tahmini.

Alt tip	Referans	Toplam Kohortun PH'si	Prevalans	Konum	İAH'ın Tanısal Modalitesi	PH'nin Tanısal Modalitesi
Sistemik skleroz dışı İAH	Cottin ve ark., 2011 [16]	28/61	47%	Fransa	YÇBT + PFT +/- klinik +/- İAH'ın bilinen etiyolojisi ile İAH dışlanması	TTE
İAH	Tyagi ve ark., 2021 (Otoimmün İAH) [14]	33/75	44%	Hindistan	Klinik + YÇBT +/- patoloji	TTE
Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem	Cottin ve ark., 2005 [18]	61	47%	Fransa	YÇBT + diffus parankimal akciğer hastalığına YÇBT ile dayanan amfizem	TTE
Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP)	King ve ark., 2018 [17]	11/35	31%	Amerika Birleşik Devletleri	Biyopsi ile doğrulanmış NSIP	RHC
Kronik hipersensitivite pnömonisi	Oliveira ve ark., 2014 [19]	22/50	44%	Brezilya	Klinik + YÇBT +/- patoloji	RHC
	Tyagi ve ark., 2021 [14]	40/77	52%	Hindistan	Klinik + YÇBT +/- patoloji	TTE

PATOGENEZ

VASKÜLOSENTRİK FAKTÖRLER



Sitokinler



Vaskülopati



Akut ve kronik
pulmoner emboli



Neovaskülarizasyon

KOMORBİDİTELER



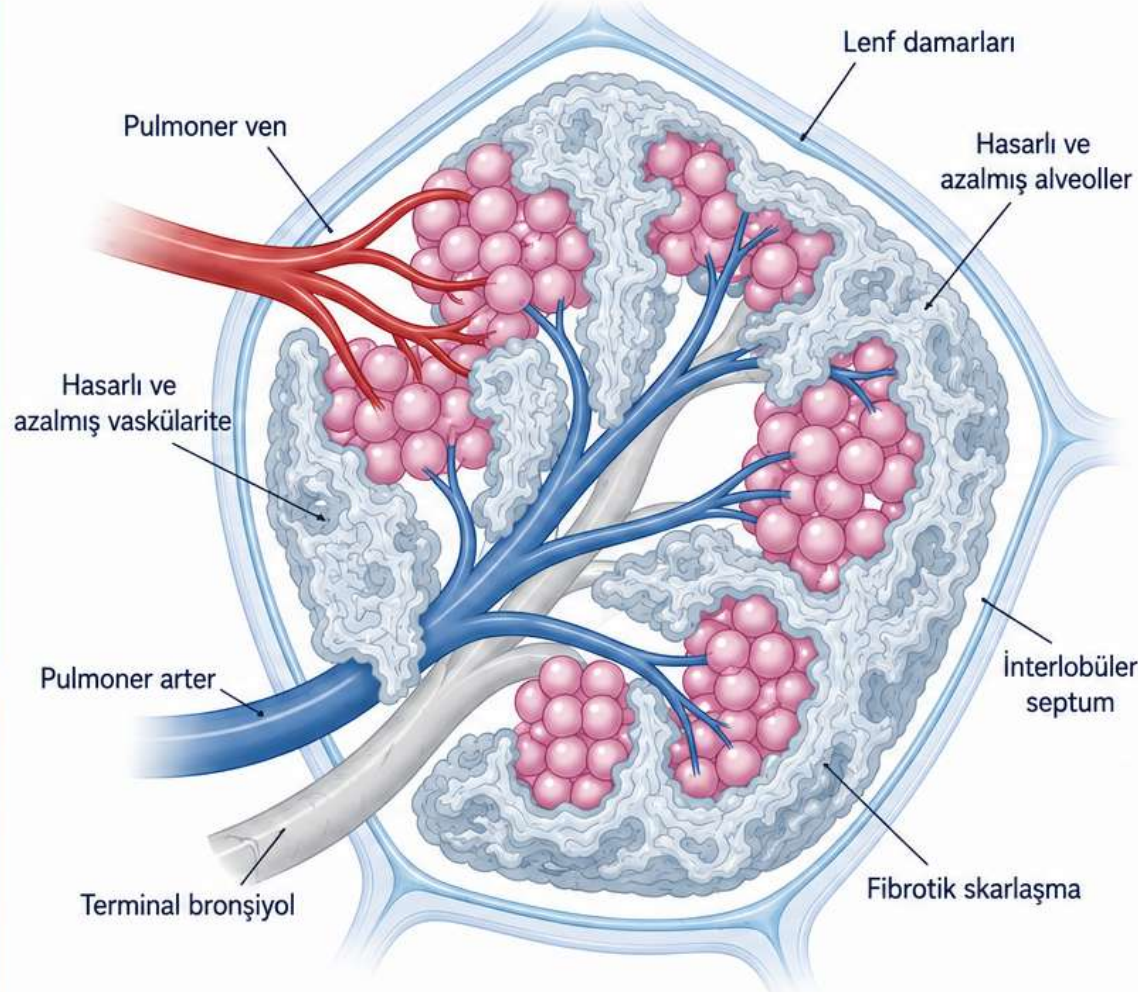
Obstrüktif
uyku apnesi



Diyastolik
disfonksiyon



Koroner arter
hastalığı



PARENKİMAL FAKTÖRLER



Fibrozis



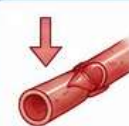
Kapiller yatakta
yıkım ve vasküler
ablasyon



V/Q uyumsuzluğu



Hipoksik
vazokonstriksiyon



↓ Vasküler
kapasitans



PVOD



Pulmoner
vasküler direnç
artar



Sağ ventrikül
yüklenmesi
gelişir



Pulmoner
hipertansiyon
ortaya çıkar

RİSK FAKTÖRLERİ

ORTAK RİSK FAKTÖRLERİ



Sigara maruziyeti



İleri yaş



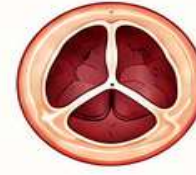
KOMORBİDİTELER



Koroner arter hastalığı



Kalp yetersizliği (sistolik ve diyastolik)



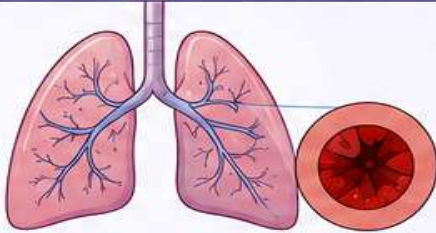
Kapak hastalıkları



Atriyal aritmiler



Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları



SONUÇ

Sol kalp hastalığı ile ilişkili pulmoner hipertansiyon (PH) gelişme riski artar



Venöz tromboemboli riski artmıştır.



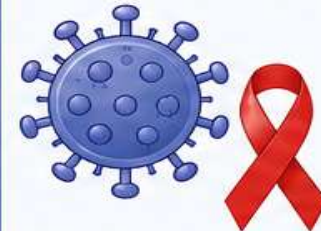
Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyona (CTEPH) yatkınlık oluşur.



Eşlik eden bağ dokusu hastalığı bulunabilir.



Pulmoner arter hipertansiyonu (PAH) gelişimi açısından bağımsız risk faktörüdür.



HIV enfeksiyonu bulunabilir.



Pulmoner arter hipertansiyonu (PAH) gelişimi açısından bağımsız risk faktörüdür.

Klinik

- Efor dispnesi, baş dönmesi, senkop,
- Fizik muayene bulguları: taşikardi, yüksek P2, parasternal itme, JVD, periferik ödem

Egzersiz
kapasitesi ve
gaz değişimi

- Oksijen desatürasyonunun kötüleşmesi, oksijen gereksiniminde artış, DLCO $< \%40$, DLCO'da $> \%15$ azalma, FVC/DLCO $> 1,6$
- 6DYT mesafesinde azalma, kalp hızı iyileşmesinde yavaşlama, tepe VO2'de azalma

Kardiyak yüklenme
ve BT görüntüleme

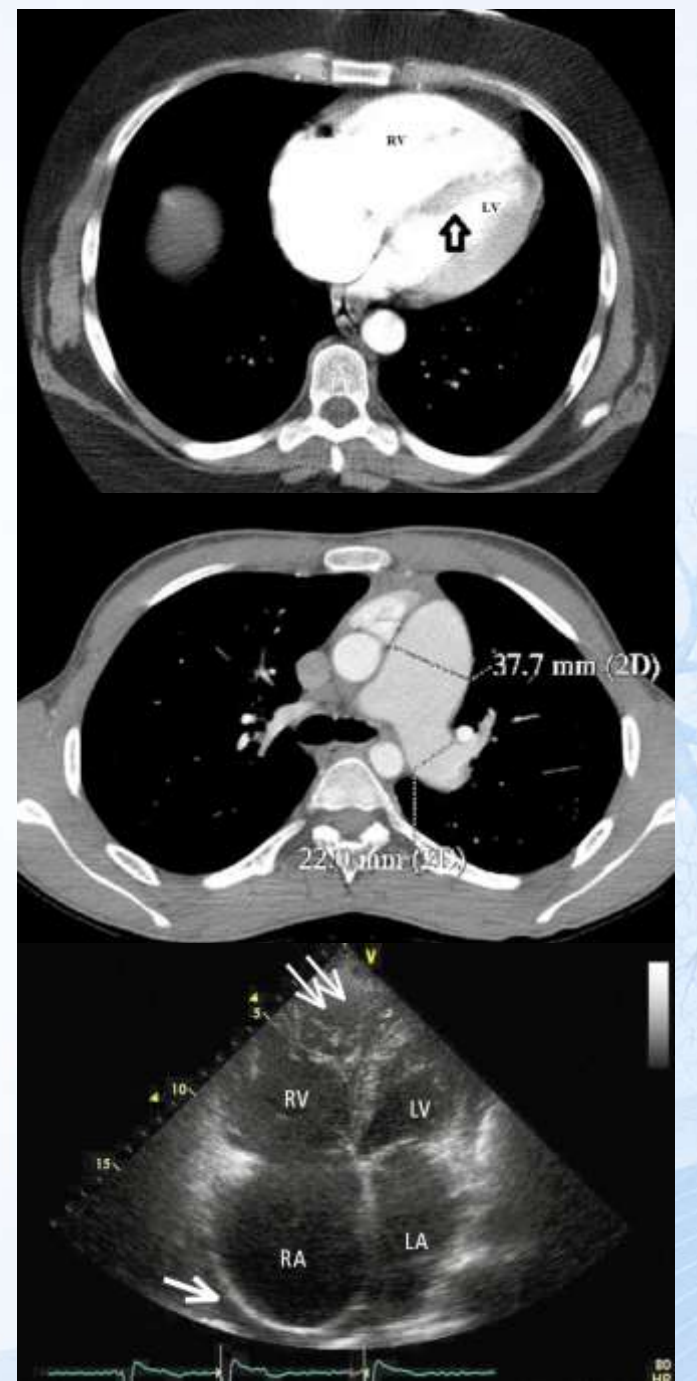
- BNP/NTproBNP yüksekliği
- RV genişlemesi
- PA:Ao $> 0,9$

Ekokardiyogram

- RV sistolik basıncında artış
- RV sistolik fonksiyonunda bozulma (azalmış TAPSE, azalmış s')
- RV dilatasyonu
- RV duvar kalınlaşması

Klinik şüphe YÜKSEK: ekokardiyogram bulgularına bakılmaksızın SKK düşünün

Klinik şüphe DÜŞÜK: ekokardiyogram orta/yüksek PH şüphesi durumunda ise SKK düşünün



TANI

Klinik Belirteçler



LD-PH semptomlarını altta yatan ILD'nin semptomlarından **ayırt etmek güç olabilir**



FVC nin korunmuş olması, hastalığın şiddeti ile **uyumsuz bir nefes darlığı** akla getirmelidir



Senkop veya presenkop semptomları, grup 1 PAH'da daha sık görülen **geç bulgulardır**



Hastalık progresyonunun ileri evrelerinde ise **triküspit yetersizliği üfürümü** duyulabilir

TANI

Biyobelirteçler



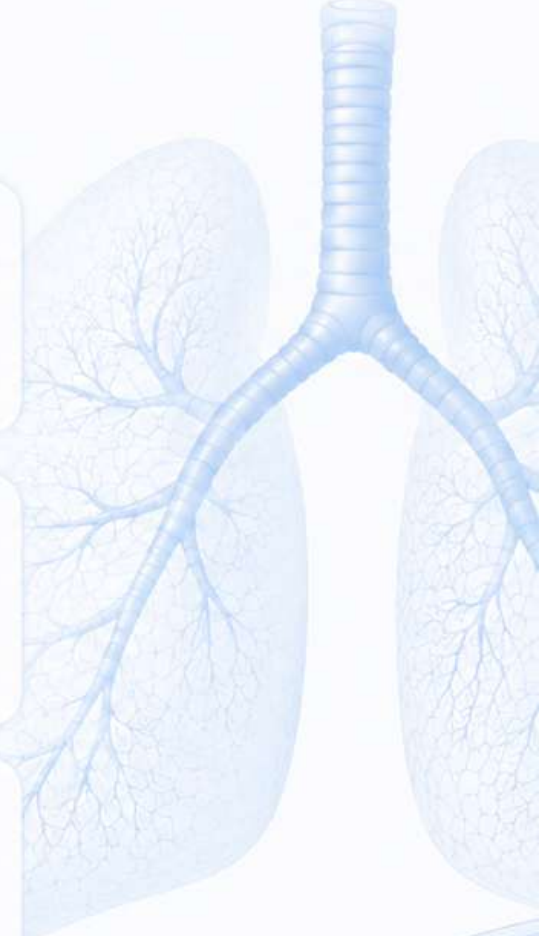
- **Yüksek BNP/NT-proBNP** düzeyleri ya da **yüksek troponin** düzeyleri ILD-PH'li hastalarda, sağ ventrikül disfonksiyonunu düşündürür



- Normal BNP veya NT-proBNP düzeyi, ILD hastalarında altta yatan PH varlığını **dışlamaz**



- ILD-PH'de biyobelirteçlerin spesifik rolü, özellikle eşlik eden böbrek disfonksiyonu, obezite veya sol kalp hastalığı bulunan hastalarda **belirsiz**



Fonksiyonel Testler



6 Dakika Yürüme Testi:



- Daha **kısa** mesafe yürüme mesafesi



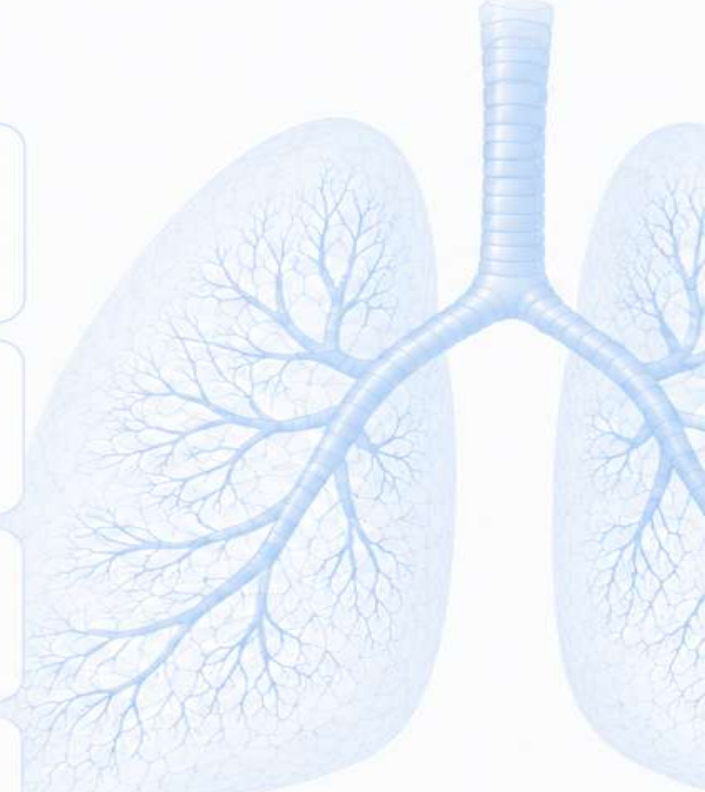
- Daha fazla **oksijen gereksinimi**



- Kalp hızında daha **yavaş toparlanma**



- <13'lük bir kalp hızı toparlanma oranı **PH varlığı** ile ilişkilendirilmiştir



Fonksiyonel Testler



- **Solunum fonksiyon testleri:**
ILD'li hastalarda standart bakımın bir parçası
DLCO, PH varlığı ile ilişkili olan SFT değişkeni



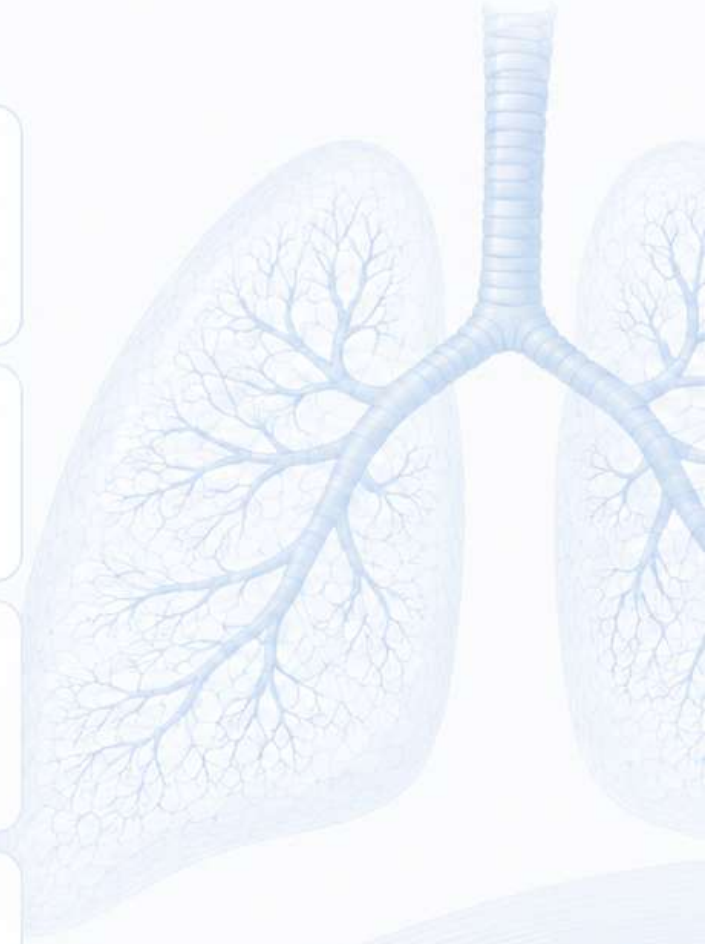
- FVC restriksiyonun derecesini, DLCO ise gaz değişimi + pulmoner vasküler yatağın durumunu yansıtır



- Eğer DLCO, FVC'ye göre “orantısız derecede” düşükse, bu durum yalnızca fibrozisle açıklanamayacak **ek bir pulmoner vaskülopati / PH** düşündürür



- $FVC/DLCO > 1.6 \rightarrow$ **PH açısından şüphe artırır**



Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis

V D Steen¹, G Graham, C Conte, G Owens, T A Medsger Jr

AMAÇ



Başlangıç değerlendirmesi sırasında izole DLCO azalması bulunan SSc hastalarının uzun dönem sonuçlarını belirlemek.

YÖNTEM



815
SSc hastası
dikkatle izlendi



Başlangıç değerlendirmede izole DLCO azalması olanlar (FVC normal ve FEV1/FVC oranı normal) belirlendi



Tekrarlayan SFT'ler istendi



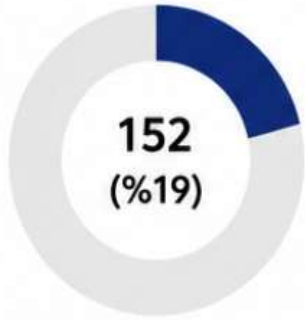
SFT sonuçları ile kardiyopulmoner ve sağkalım sonuçları değerlendirildi

TANIM – İZOLE DLCO AZALMASI

DLCO ↓ (azalmış) + FVC (normal) + FEV1/FVC (normal)

BULGULAR – ÖZET

İzole DLCO azalmasının sıklığı



815 hastanın 152'sinde (%19) normal FVC ile birlikte izole DLCO azalması saptandı.

Pulmoner hipertansiyon (PH) gelişimi

İzole DLCO azalması olanların bir alt grubunda (%11) izole PH gelişti.



Bu hastalarda sağkalım oranları belirgin derecede düşük bulundu.

Başlangıç DLCO < %55 ve FVC(% beklenen)/DLCO(% beklenen) > 1.4 ile güçlü ilişki vardır.



FVC(%)/DLCO(%) oranı ve izole PH gelişimi

Oran > 1.4



%22
izole PH gelişti

Oran < 1.4



%2
izole PH gelişti

P < 0.01

Takip SFT ve ciddi pulmoner hastalık



152 hastanın 73'üne (%48) ilk SFT'den ortalama 5.4 yıl sonra (aralık 2.0–13.2 yıl) tekrar SFT uygulandı.

Bu 73 hastanın yalnızca 6'sında (%8) ciddi pulmoner hastalık gelişti:



- 5 hastada izole pulmoner hipertansiyon
- 1 hastada ciddi pulmoner fibrozis



Başlangıç DLCO değeri düşük olan hastaların yarısında, takip testlerinde anlamlı iyileşme (%20'den fazla) gözlemlendi; bu durum ilk vizitteki demografik, klinik veya laboratuvar bulguları ile açıklanamadı.

TANI



- Akut alevlenmelerin hipoksemi veya hiperkapniye yol açabileceği ve pulmoner arter basınçlarını geçici olarak artırabileceği unutulmamalıdır



- Bu nedenle, ILD-PH varlığını doğrulamaya yönelik değerlendirme hastalar klinik olarak stabil durumdayken yapılmalıdır

TANI

Görüntüleme:



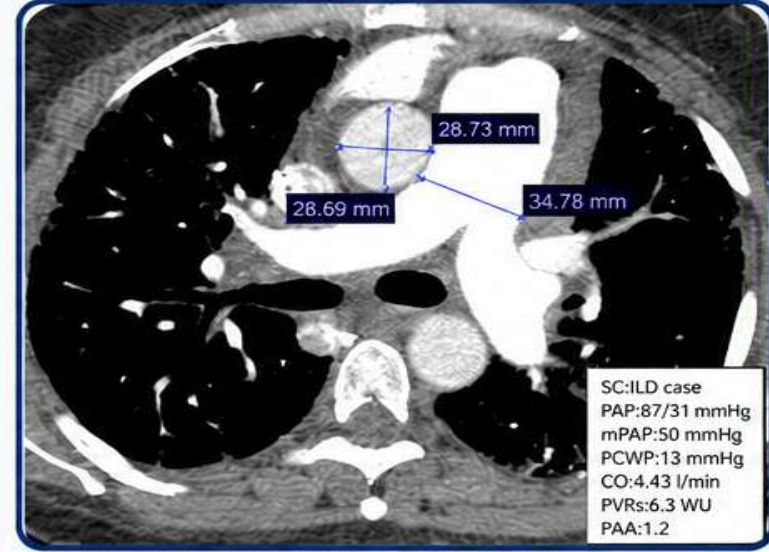
- Yüksek çözünürlüklü BT



- ILD hastalarının **rutin tanı ve izleminde** uygulanan bir testtir



- Genişlemiş pulmoner arter (PA) çapı/ sağ ventrikül/sol ventrikül oranının artmış olması **PH açısından şüphe uyandırmalıdır**



M-Mode / 2D Ölçümler

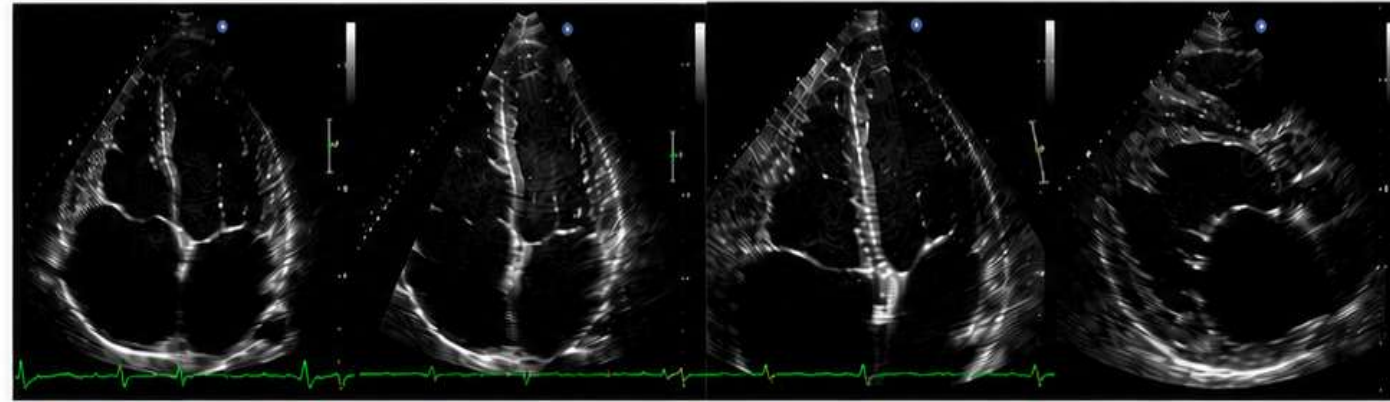
IVSd	0.9 cm	(0.6-1.1)
LVIDd	4.4 cm	(4.2-5.8)
LVPWd	0.9 cm	(0.6-1.1)
LVIDs	2.9 cm	(2.5-4.0)
EF (Teich)	58 %	(>52)
FS	34 %	(28-44)
LA çap	3.9 cm	(2.7-4.0)
Ao kök çap	3.2 cm	(2.1-3.7)
E/A	0.9	(0.8-2.0)
E/e' (ort)	8.5	(<14)

Sağ Kalp Ölçümleri

RV basal çap (4-chamber)	5.2 cm	(2.5-4.1)
RV mid çap	4.1 cm	(1.9-3.5)
RV longitudinal çap	8.6 cm	(5.9-8.3)
TAPSE	1.4 cm	(≥1.7)
S' (TDI)	8 cm/sn	(≥9.5)
RA alanı (4-chamber)	26 cm ²	(<18)
IVC çapı	2.4 cm	
IVC kollapsı	< %20	

Doppler / Hemodinamik

TR Vmax	4.2 m/sn
TR gradyan	71 mmHg
RAP (tahmini)	15 mmHg
PASP (tahmini)	86 mmHg
PR Vmax	2.5 m/sn
PAAT	70 ms

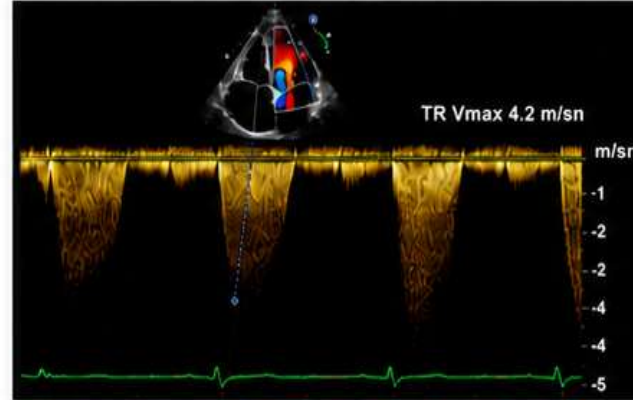
2D Görüntüler

Apikal 4 Boşluk

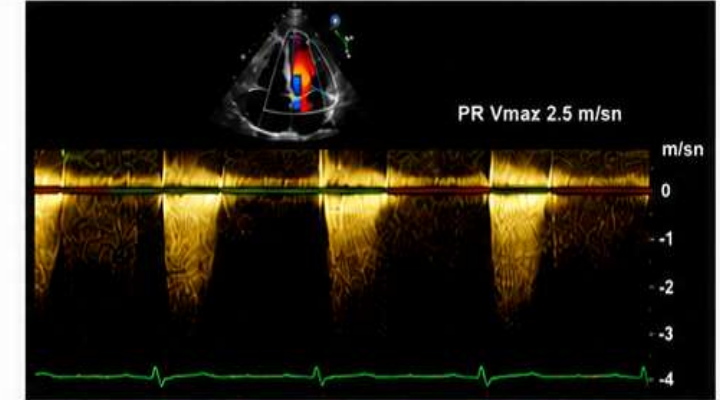
Apikal 2 Boşluk

Apikal 4 Boşluk (Zoom)

Parasternal Kısa Aks

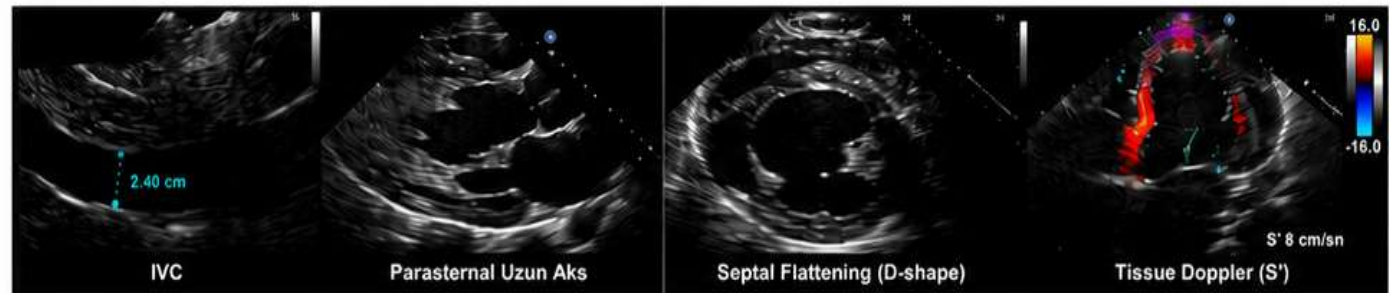
Triküspit Yetersizliği (CW Doppler)

TR Vmax 4.2 m/sn

Pulmoner Yetersizlik (CW Doppler)

PR Vmax 2.5 m/sn

- Sağ atriyum [RA] dilatasyonu ve alan >18 cm²
- Sağ ventrikül [RV] dilatasyonu
- RV/LV] diyastol sonu çap oranı >1
- LV eksantrisite indeksi >1,1
- RV disfonksiyonunun varlığı (Tapse)
- ağır PH olasılığını artırmaktadır

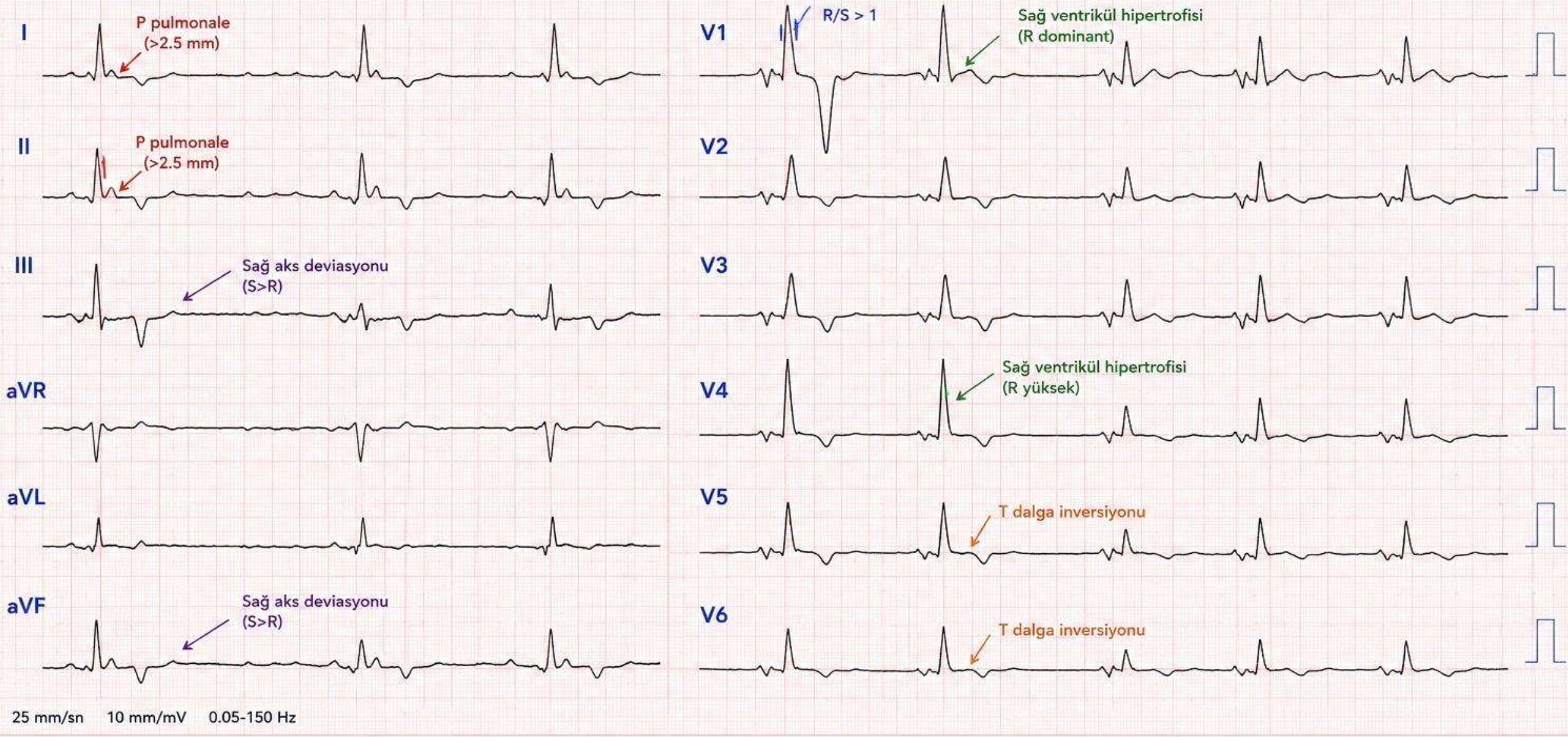
Ek Görüntüler

IVC

Parasternal Uzun Aks

Septal Flattening (D-shape)

Tissue Doppler (S')



1. SAĞ AKS DEVIASYONU

- II, III, aVF'de S > R
- -90° ile +180° aks

2. P PULMONALE

- II, III, aVF'de sivri, yüksek P dalgaları (>2.5 mm)
- Sağ atriyum büyümesi

3. SAĞ VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ

- V1'de R/S > 1
- V1'de R dominant
- V4-V6'da yüksek R dalgaları

4. SAĞ ATRİYUM BÜYÜMESİ

- P pulmonale bulgusu

5. SAĞ VENTRİKÜL STRAIN

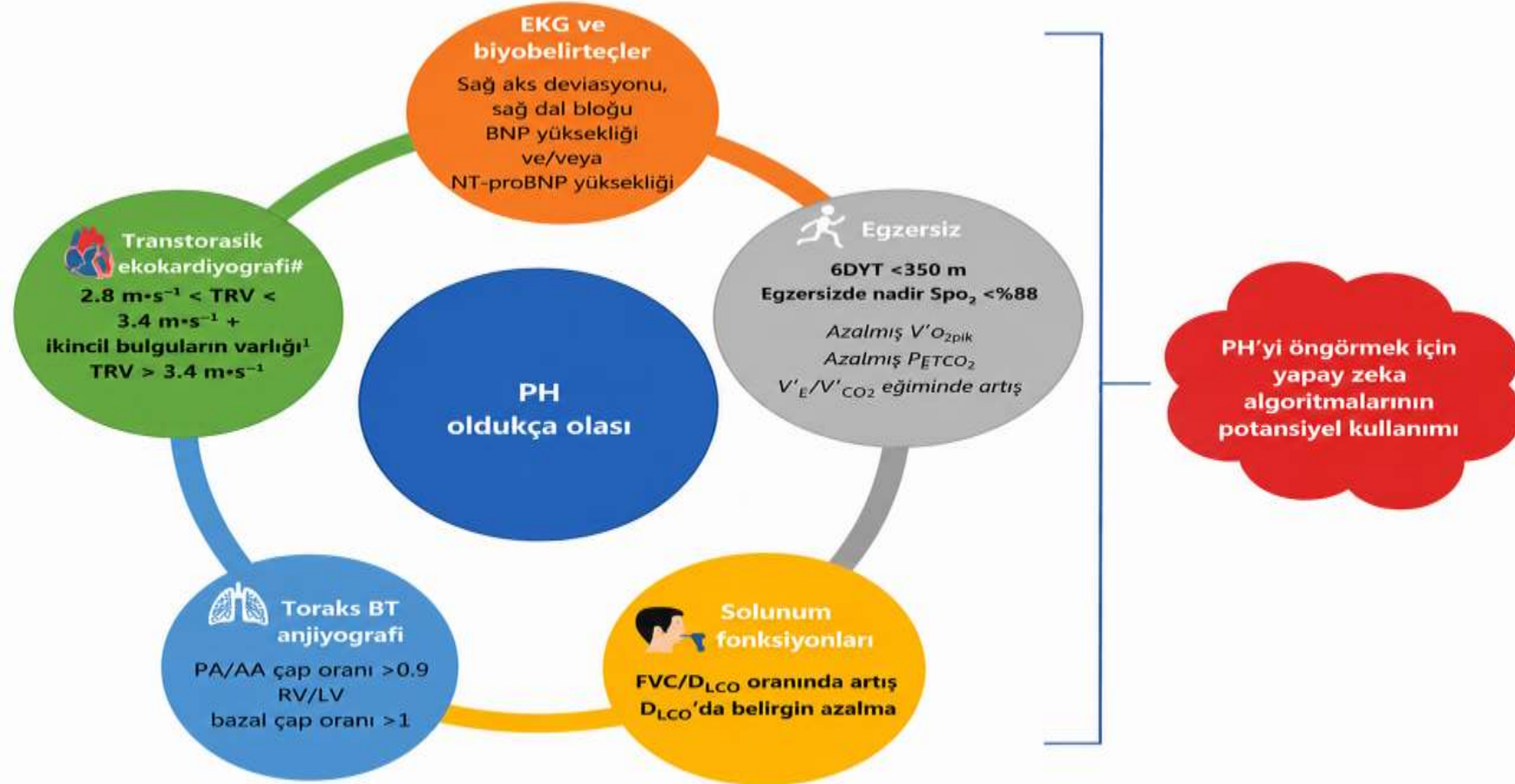
- V1-V4'de ST depresyonu
- V5-V6'da T dalga inversiyonu

6. İNFLORİOR ve ANTERİOR T DALGA TERSLİKLERİ

- II, III, aVF'de T inversiyonu
- V1-V6'da özellikle V4-V6'da T inversiyonu

Noninvasive diagnostic modalities and prediction models for detecting pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: a narrative review

Alexandra Arvanitaki^{1 2 3}, Gerhard Paul Diller^{4 5}, Michael A Gatzoulis⁴, Colm McCabe^{1 2},
Laura C Price^{6 2 7}, S John Wort^{1 2 7}



I TANI



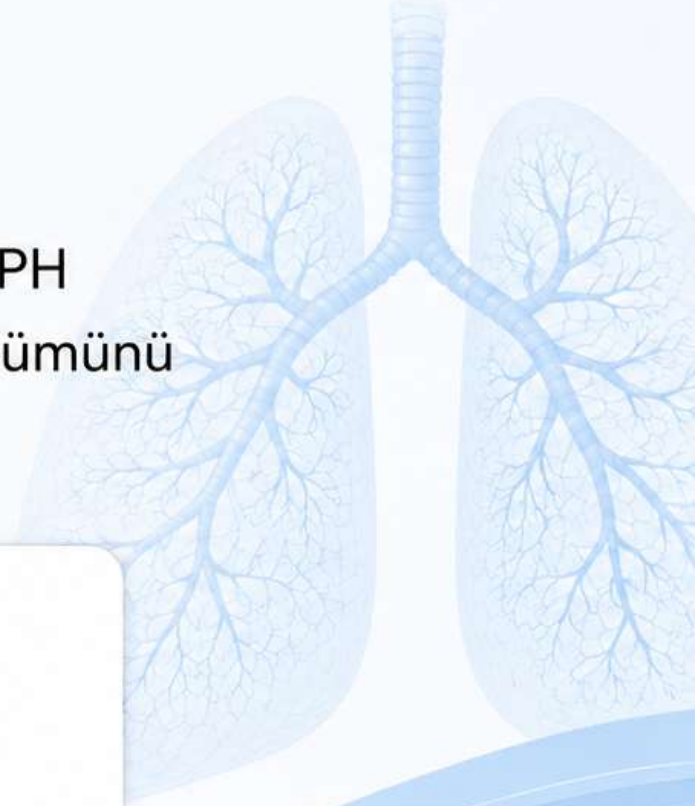
Hemodinamik Değerlendirme

- SKK, PH tanısı için altın standarttır; çünkü PH ve prekapiller PH tanısı için gerekli hemodinamik değişkenlerin doğrudan ölçümünü sağlamaktadır

Prekapiller PH



- mPAP >20 mmHg
- PAWP ≤ 15 mmHg
- PVR >2 VU



Olgu-51 yaş erkek hasta



Tanı:

Fibrotik Hipersensitivite Pnömonisi
Progresif Pulmoner Fibrozis



řikayet:

Efor dispnesi, çarpıntı, bacaklarda ödem



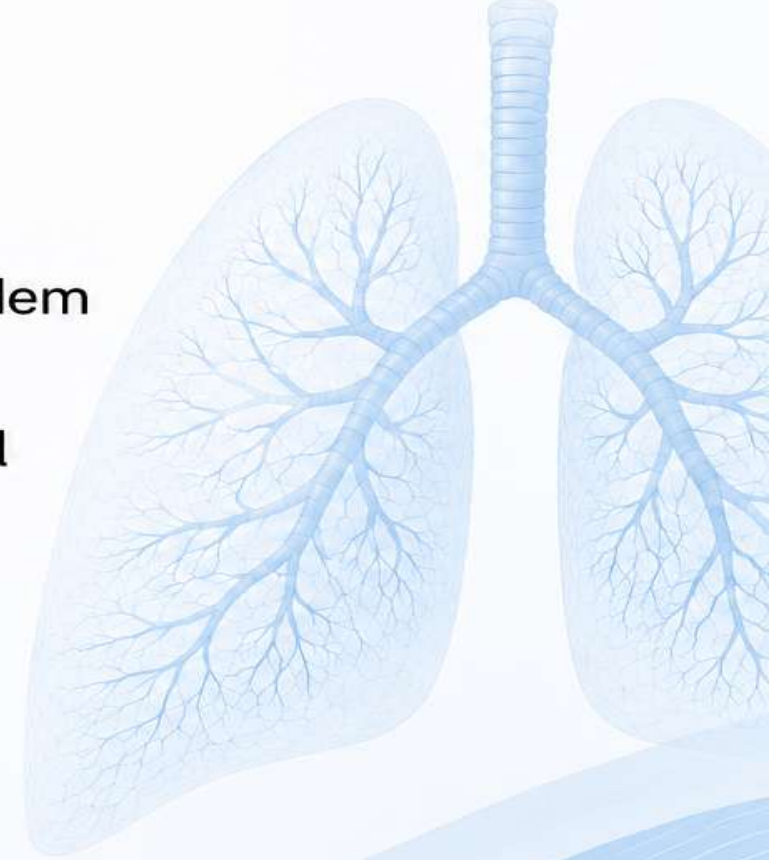
Fizik Muayene:

Dinlemekle interskapular ve bilateral
subskapular bölgede raller



PTÖ:

+++ / ++





$PA/Ao > 0.9$
RV/LV oranında artış
Sağ boşluklarda
dilatasyon



	Pred	Best	%(B/P)	1	2	3	Z-Score
VC MAX	4.07	1.96	48	1.89	1.96	1.85	-3.78
FVC	3.92	1.89	48	1.89		1.85	-3.32
FEV 1	3.21	1.51	47	1.51		1.47	-3.34
FEV 1 % FVC	78.57	79.82	102	79.82		79.21	0.18
PEF	8.22	3.69	45	3.69		5.07	-3.74

	Pred	Best	%...	2	3	Z-Score
VC MAX	4.44	1.40	32	1.40	1.36	-5.20
FVC	4.44	1.40	32	1.40	1.36	-5.20
FEV 1	3.52	1.07	30	1.07	1.04	-4.76
FEV 0.75		1.01		1.01	1.00	
FEV 1 % FVC	79.45	76.38	96	76.38	76.60	-0.48

	Pred	Best	%(Best/Pred)
DLCO Single Breath ml/(min*mmHg)	27.27	12.03	44
DLCO_SB / VA mmol/(min*kPa*L)	1.50	1.60	107
VA Single Breath L	5.95	2.52	42
Hb g(Hb)/dL	14.60	14.50	99
DLCOc Single Breath ml/(min*mmHg)	27.27	12.07	44
DLCOc_SB / VA mmol/(min*kPa*L)	1.50	1.60	107

	Pred	Best	%(Best/Pred)
DLCO Single Breathml/(min*mmHg)	28.34	6.46	23
DLCO_SB / VA mmol/(min*kPa*L)	1.46	1.23	85
VA Single Breath L	6.35	1.75	28
Hb g(Hb)/dL	14.60	17.10	117
DLCOc Single Breatml/(min*mmHg)	28.34	6.07	21
DLCOc_SB / VA mmol/(min*kPa*L)	1.46	1.16	79

FVC/DLCO:1.09



FVC/DLCO:1.52

İKİ BOYUTLU VE M-MODE ÖLÇÜMLERİ

SOL-VENT DSÇ (37-56 mm)	41	IVSd (6-11 mm)	15	EF (%)	58
SOL-VENT SSÇ (mm)	26	IVSs (mm)	20	KARDİYAK OUTPUT	
SAĞ-VENT DSÇ (mm)	41	A.DUVAR -Dia (6-11 mm)	15	KARDİYAK İNDEKS	
SAĞ-VENT SSÇ (mm)		A.DUVAR -Sis (mm)	20	ASENDAN AORTA (cm)	39
SOL ATRİYUM (19-40 mm)	35	LVOT(mm)		AORT KAPAK AÇIKLIĞI(mm)	
SAĞ ATRİYUM (mm)	56X58	PULMONER ARTER (mm)	21	QP/QS	
AORT KÖKÜ (cm)	21				

DOPPLER DEĞERLENDİRME

MİTRAL		E	A	AORT		TRİKÜSPİT			
MAKS.HIZ(m/s) (0,8-1,3)		0,4	0,8	MAKS.HIZ(m/s) (0,8-1,7	1,5	MAKS.GR (mm/Hg) (0,6-0,8	4,8		
MAKS.GR (mm/Hg)				MAKS.GR(mm/Hg)		MAKS.GR (mm/Hg)			
ORT.GR (mm/Hg)				ORT.GR (mm/Hg)		ORT.GR (mm/Hg)			
Yetmezlik		1 Derece		Yetmezlik		Yetmezlik	3 Derece		
MVA(PLANİ)(cm2)				AVA(cm2)		Sis.PAB(mmHg)	88		
MVA(PHT) (cm2)		3,8							
PULMONER				DİĞER					
MAKS.HIZ(m/s) (0,5-1		0,9		LV(dp/dt)		AY (PHT)			
MAKS.GR(mm/Hg)				V IVRT (msn)		S	D	rA	
ORT.GR (mm/Hg)				Mirtal DES Zamani(msn)		PULM VEN (m/s)			
Yetmezlik									

	BASINÇLAR (mmHg)				OKSİJEN SATÜRASYONLARI (%)
	SİST.	DİAS.	END DİAS.	MEAN	
SVC				2/3	56/64
IVC				2/3	78/80
RA				2/3	ALT:75 ORTA:70 /75 ÜST: 66
RV	53/51				70/70
PA	43/48	17/23		25/31	72/72
PCWP				11/11	
LV	138/127		11/11		98/99
AORT	133/119	84/79		100/92	99/99

CO: 2,7 L/min (VAZOREKTİVİTE testi sonrası 3,27 L/min)

CI: 1,44 L/min/m² m² (VAZOREKTİVİTE testi sonrası: 1,74 L/min/m²)

PVR: 5,18 WoodU (VAZOREKTİVİTE testi sonrası 6,11 WoodU)

SVR: 36,2 WoodU (VAZOREKTİVİTE testi sonrası 27,2 WoodU)

Prekapiller PH



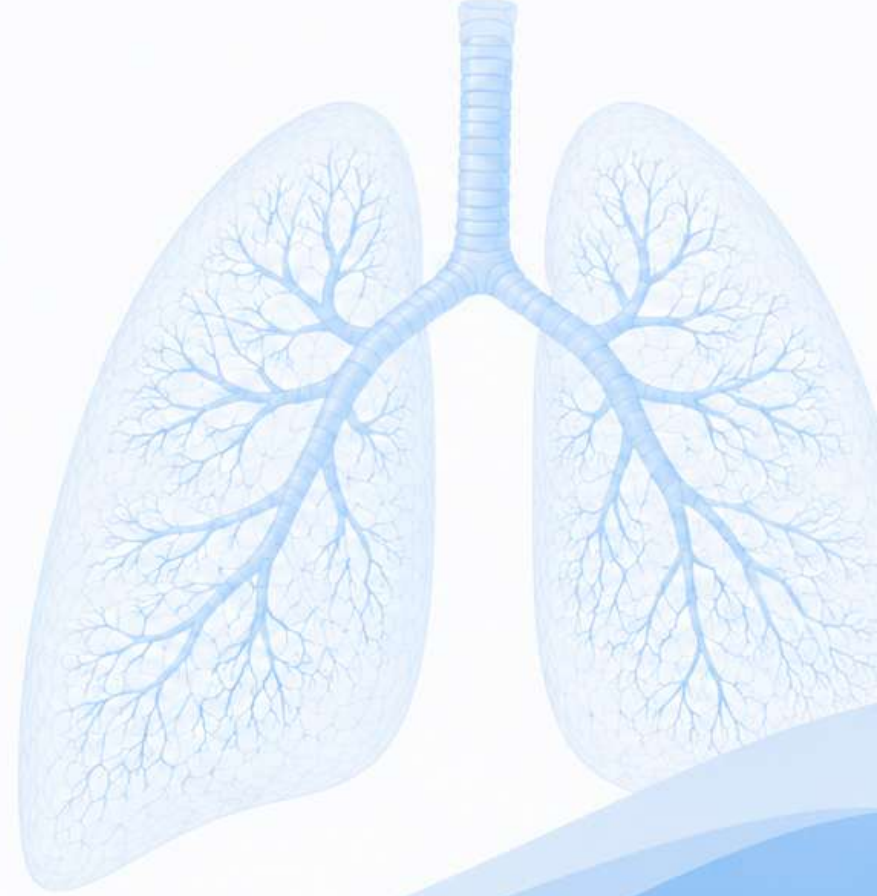
- mPAP >20 mmHg
- PAWP ≤15 mmHg
- PVR >2 VU

TEDAVİ



Farmakolojik Tedaviler

- Endotelin Reseptör Antagonistleri (ERA'lar)
(Bosentan, Ambrisentan, Macitentan)
- cGC stimölatörleri (Riociguat)
- Fosfodiesteraz 5 İnhibitörleri (PDE5i)
(Sildenafil, Tadalafil)
- Prostanoidler (Treprostinil, Epoprostenol, İloprost)



Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial

Ganesh Raghu¹, Juergen Behr, Kevin K Brown, Jim J Egan, Steven M Kawut, Kevin R Flaherty, Fernando J Martinez, Steven D Nathan, Athol U Wells, Harold R Collard, Ulrich Costabel, Luca Richeldi, Joao de Andrade, Nasreen Khalil, Lake D Morrison, David J Lederer, Lixin Shao, Xiaoming Li, Patty S Pedersen, A Bruce Montgomery, Jason W Chien, Thomas G O'Riordan; ARTEMIS-IPF Investigators*

ARIES-3: Ambrisentan Therapy in a Diverse Population of Patients with Pulmonary Hypertension

David B. Badesch,¹ Jeremy Feldman,² Anne Keogh,³ Michael A. Mathier,⁴ Ronald J. Oudiz,⁵ Shelley Shapiro,⁶ Harrison W. Farber,⁷ Michael McGoon,⁸ Adaani Frost,⁹ Martine Allard,¹⁰ Darrin Despain,¹⁰ Christopher Dufton,¹⁰ & Lewis J. Rubin¹¹; for the ARIES-3 Study Group

Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia

Tamera J Corte¹, Gregory J Keir, Konstantinos Dimopoulos, Luke Howard, Paul A Corris, Lisa Parfitt, Claire Foley, Monica Yanez-Lopez, Daphne Babalis, Philip Marino, Toby M Maher, Elizabeth A Renzoni, Lisa Spencer, Charlie A Elliot, Surinder S Biring, Katherine O'Reilly, Michael A Gatzoulis, Athol U Wells, Stephen J Wort; BPHIT Study Group





19 ülkede, 65 PH ve İAH merkezinde yürütülen çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışma



Amaç: PH-IIP hastalarında riociguatın etkinlik ve güvenliliğini değerlendirmek



Birincil sonlanım noktası: amaçlanan tedavi popülasyonunda 6 DYT'deki değişim



Güvenlilik değişkenleri (amaçlanan tedavi):

- Advers olaylar ve ciddi advers olaylar
- Laboratuvar parametreleri
- Özel ilgi advers olaylar: hemoptizi ve semptomatik hipotansiyon



- Veri izleme komitesinin talebi üzerine çalışma erken sonlandırıldı.
- Riociguat grubunda ciddi advers olaylarda artış (27/73 [%37] vs 17/74 [%23])
- Mortalitede artış
- Riociguat grubunda etkinlik sinyalinin bulunmaması



Medyan tedavi süresi:
157 gün (aralık 6–203 gün)

Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study

Steven D Nathan¹, Jürgen Behr², Harold R Collard³, Vincent Cottin⁴, Marius M Hoeper⁵, Fernando J Martinez⁶, Tamera J Corte⁷, Anne M Keogh⁸, Hanno Leuchte⁹, Nesrin Mogulkoc¹⁰, Silvia Ulrich¹¹, Wim A Wuyts¹², Zhen Yao¹³, Francis Boateng¹⁴, Athol U Wells¹⁵



18–80 yaş erişkin



ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzlarına göre idiopatik interstisyel pnömoni



FVC $\geq$ %45



6 DYT 150–450 m



DSÖ fonksiyonel sınıf II–IV



Sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulanmış prekapiller pulmoner hipertansiyon



Sistolik kan basıncı $\geq$ 95 mmHg



Hipotansiyon belirti veya bulgusu yok



Ana çalışma süresince
11 hasta öldü

Riociguat
(n=73)

8 hasta



Plasebo
(n=74)

3 hasta



Uzatma fazında
9 hasta öldü
(tümü riociguat aldı)

Riociguat
(n=73)

1 hasta



Eski Plasebo
(n=74)

8 hasta



Uzatma fazı: Tüm hastalar riociguat aldı



En sık görülen advers olaylar
(ana çalışma)

Riociguat
(n=73)

Plasebo
(n=74)

Periferik ödem 16 (%22) 7 (%9)

Diyare 11 (%15) 7 (%9)



En sık görülen ciddi
advers olaylar
(ana çalışma)

Riociguat
(n=73)

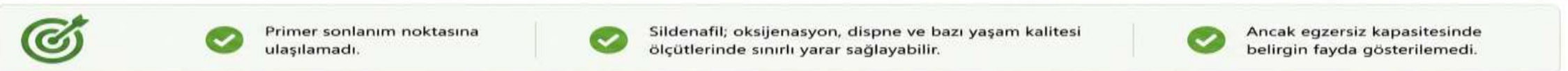
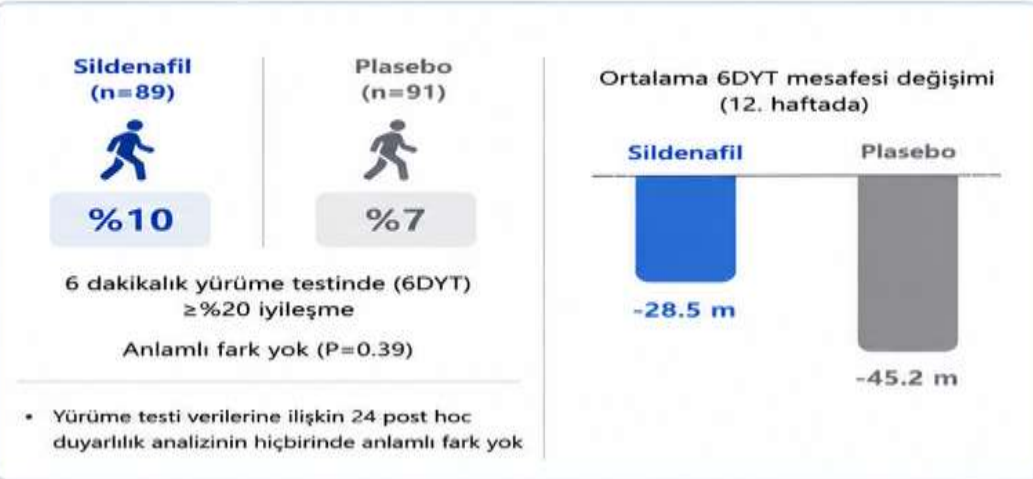
Plasebo
(n=74)

İAH'de kötüleşme 6 (%8) 5 (%7)

Pnömoni 4 (%5) 1 (%1)

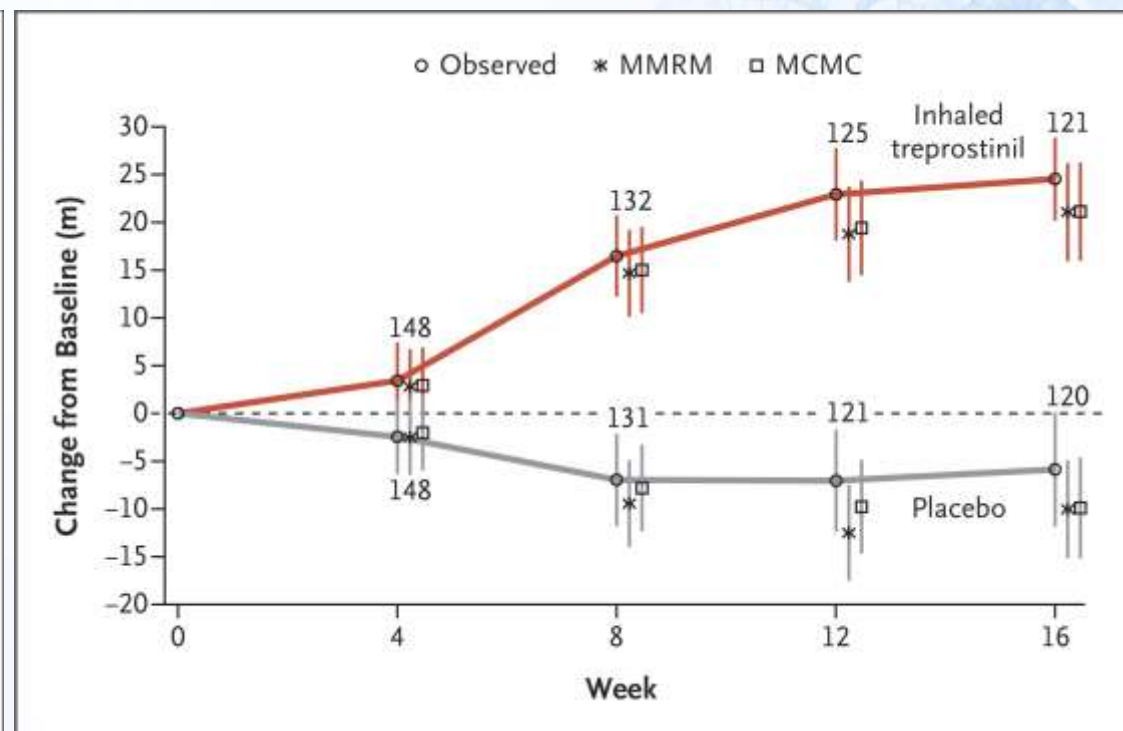
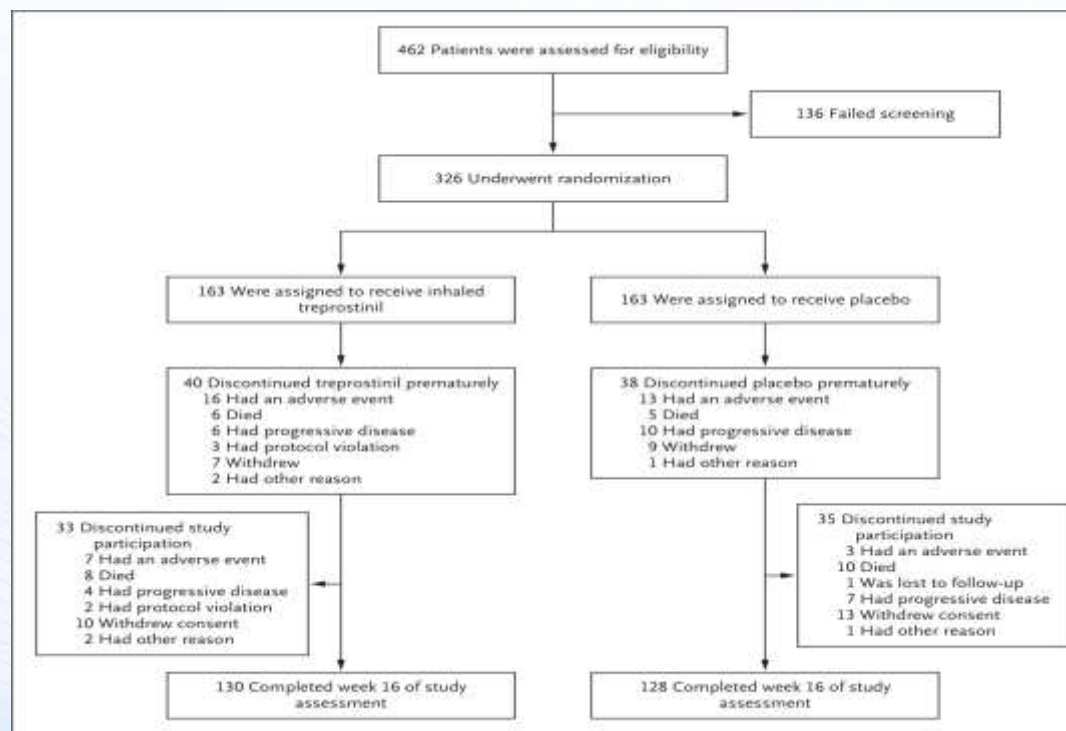
A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis

Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network; David A Zisman, Marvin Schwarz, Kevin J Anstrom, Harold R Collard, Kevin R Flaherty, Gary W Hunninghake



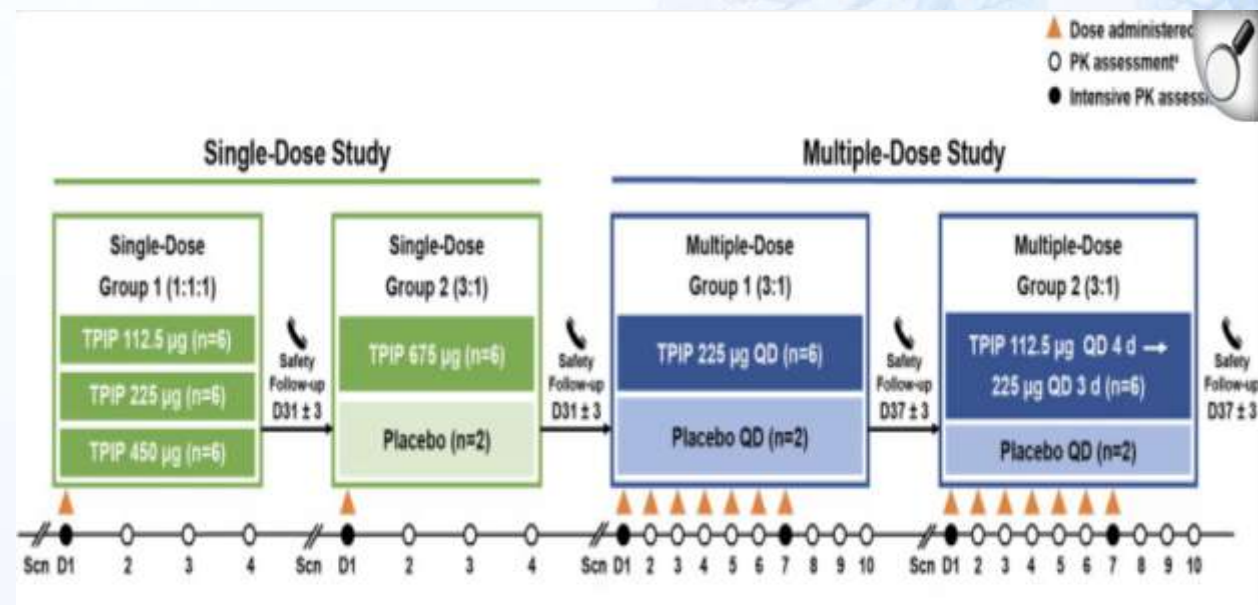
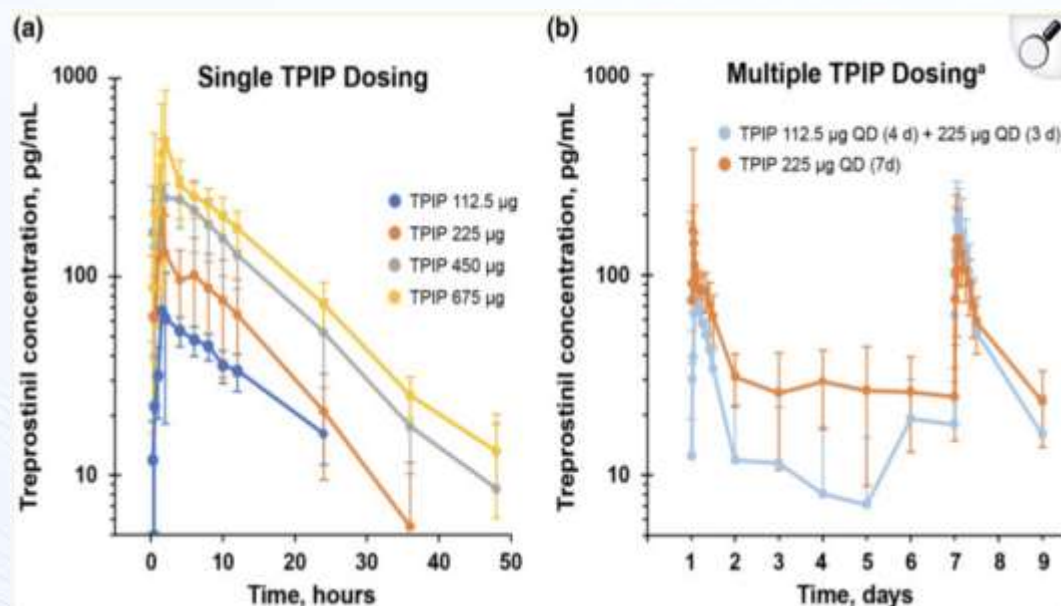
Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease

Authors: Aaron Waxman, M.D., Ph.D., Ricardo Restrepo-Jaramillo, M.D., Thenappan Thenappan, M.D., Ashwin Ravichandran, M.D., Peter Engel, M.D., Abubakr Bajwa, M.D., Roblee Allen, M.D., ⁺⁸, and Steven D. Nathan, M.D. [Author Info & Affiliations](#)



Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Treprostinil Palmitil Inhalation Powder for Pulmonary Hypertension: A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Single- and Multiple-Dose Study

Fraz A Ismat¹, Helen H Usansky², Raul Villa², Jun Zou², Ariel Teper²



Efficacy, safety, and pharmacokinetics of inhaled treprostinil in Japanese patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease

Seiichiro Sakao¹, Yasuhiro Kondoh², Hideyuki Kinoshita³, Osamu Nishiyama⁴, Takeshi Ogo⁵, Nobuhiro Tanabe⁶, Shun Minatsuki⁷, Kazuhiko Nakayama⁸, Yu Taniguchi⁹, Kenta Takahashi¹⁰, Masahiro Takatsu¹¹, Takashi Ogura¹²

ÇALIŞMA TASARIMI



Çok merkezli



Açık etiketli



Tek kollu



Japon PH-ILD hastaları

n = 20

İnhale Treprostinil Uygulaması



Başlangıç dozu
3 inhalasyon / seans (18 µg)

Günde 4 kez uygulama

Kademeli doz artışı

Maksimum
12 inhalasyon / seans (72 µg)

16 hafta tedavi

BİRİNCİL SONLANIM NOKTALARI



Pulmoner vasküler direnç indeksi (PVRI) değişimi



Pik 6 dakikalık yürüme mesafesi (6MWD) değişimi

HEMODİNAMİK SONUÇLAR



PVRI başlangıca göre

-%40.1

%95 GA: -53.1 ila -27.2

EGZERSİZ KAPASİTESİ



Pik 6 DYT başlangıca göre

+13.0 m

%95 GA: -15.0 ila 49.0

GÜVENLİLİK / YAN ETKİLER



Treprostinil ile ilişkili en sık bildirilen advers olaylar:

- Öksürük
- Halsizlik
- Kan basıncında düşme

ILD-PH

- Altta yatan parankimal hastalığın tedavisi
- Hipokseminin ve uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının tedavisi
- Solunumsal Rehabilitasyon
- Uygun hastalarda akciğer nakli değerlendirmesi için eş zamanlı yönlendirme
- Destekleyici bakım (aşılama, sigara bırakma)

PH yok mPAB $\leq$ 20 mmHg	Prekapiller PH (PVR $\geq$ 3 WU ve mPAB $\geq$ 25 mmHg)	"Hafif" ILD ile birlikte prekapiller PH Yüksek çözünürlüklü BT ile değerlendirilen ILD	Postkapiller PH PKAB $>$ 15 mmHg
"Hafif" PH mPAB 21-24 mmHg veya PVR $<$ 3 WU	• PH merkezine tedavi için yönlendirme • Uygun olduğunda iTre[®] • PH uzman merkezinde bireysel olarak PDE5 inhibitörleri ve IV/SQ prostanodlar • ILD'nin bazı tiplerinde sGC stimülatörleri ve ERA kontrendikedir, uzman merkez dışında önerilmemelidir*	• Daha ileri fenotipleme ve bireyselleştirilmiş tedavi için PH merkezine yönlendirme • Uygun hastalarda akciğer nakli değerlendirmesi için erken yönlendirme • ILD'nin bazı tiplerinde sGC stimülatörleri ve ERA kontrendikedir, uzman merkez dışında önerilmemelidir*	• Sol kalp hastalığının tedavisi • PH gelişimi veya ilerlemesi için seri izlem ve yeniden değerlendirme düşünülmeli





1 Hastaların en iyi şekilde nasıl **fenotipleneceğine** ilişkin belirgin bir **bilgi boşluğu**



2 Bir hastanın klinik seyri sırasında **hangi noktada SKK** uygulanması gerektiği



3 ILD hastalarında SKK'de PH saptanmazsa, SKK'nin **ne zaman tekrar edilmesinin optimal** olduğu hatta tekrar edilip edilmemesi gerekip gerekmediği



PVR 2-3 WU

4 **PVR 2-3 WU** olanlarda nasıl bir yaklaşım uygulanması gerektiği



PVR 3-4 WU

5 **PVR'si 3-4 WU** olan ILD-PH hastalarının tedavi edilip edilmemesi

Table 3. Ongoing pharmacologic clinical trials in ILD-PH.

Clinicaltrials.gov Number	Drug	Administration	Mechanism of Action	Phase of Study	Design	Treatment Period (Weeks)	Primary End Point
NCT05176951	Treprostinil palmitil	80 µg daily DPI titrated up to 640 µg	Inhaled prostanoid	2	RCT, double-blind, multicenter, placebo-controlled	16	Safety/tolerability; Change from baseline in 6MWT SpO2
NCT06129240	LIQ861 (treprostinil)	Variable QID DPI dosing	Inhaled prostanoid	3	Open-label ASCENT extension, multicenter	52	Safety/tolerability
NCT04691154	L606 (liposomal treprostinil)	Twice daily aerosolized	Aerosolized liposomal prostanoid	3	Open-label extension	48	Safety/tolerability
NCT05128929	H01 (Hymecromone)	80 µg daily DPI titrated up to 640 µg	Inhibitor of hyaluronan synthesis	2	SATURN- RCT, double-blind, placebo-controlled	24	Change in PVR by RHC; safety/tolerability
NCT02036970	Bardoxolone methyl	Variable QID DPI dosing	Inducer of Nrf2 and suppressor of NF-κB	2	RCT, double-blind, placebo-controlled	16	Mean change in 6MWD
NCT06475781	Murivadelgat	Twice daily aerosolized	Aldehyde dehydrogenase 2 activator	2	WINDWARD- RCT, double, blind, multinational, placebo-controlled	12	Mean change in PVR by RHC at week 12
NCT06635850	Mosliciguat	80 µg daily DPI titrated up to 640 µg	Soluble guanylate cyclase (sGC) activator	2	PHocus- RCT, double-blind, multicenter, placebo-controlled	24	Change in PVR by RHC at 26 weeks

PROGNOZ

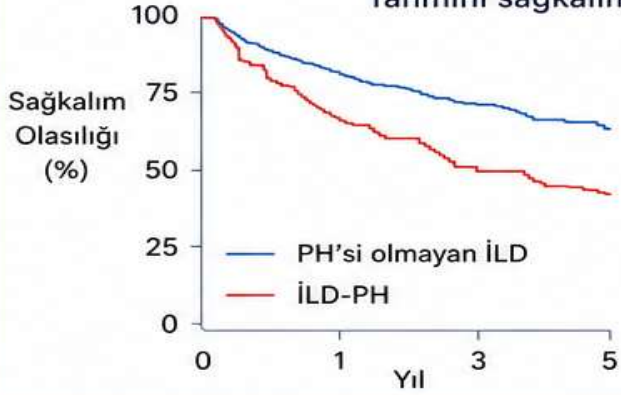


GENEL SONUÇ

PH'si bulunan İLD hastalarının sonuçları, PH'si olmayanlara kıyasla daha kötüdür. PH varlığı, artmış mortalite ve belirgin morbidite ile ilişkilidir.

1. SAĞKALIM: PH VARLIĞI KÖTÜ PROGNOZ İLE İLİŞKİLİDİR

Tahmini sağkalım olasılıkları (%):



Yıl	PH'si olmayan İLD	İLD-PH
1. yıl	%84	%75
3. yıl	%71	%59
5. yıl	%66	%47

2. “HAFİF” PH, “HAFİF” HASTALIK ANLAMINA GELMEZ

HAFİF PH
(mPAP 20–24 mmHg)

=

DAHA AĞIR PH
(mPAP ≥25 mmHg)



İLD bağlamındaki herhangi bir PH varlığı, eşlik eden kötü prognoz nedeniyle “ağır” hastalığı ifade eder.

3. PVR: ÖNEMLİ BİR PROGNOSTİK BELİRTEÇ



PVR >5 Wood Ünitesi, PVR ≤5 Wood Ünitesine kıyasla belirgin derecede daha kötü sağkalım ile ilişkilidir.

PVR >5 Wood Ünitesi
Ağır PH için eşik değer olarak kabul edilir.

4. PVR BİR SPEKTRUMDUR

Daha düşük
PVR

PVR

Daha yüksek
PVR

Prognozu etkileyen unsurun tek bir belirgin PVR eşik değeri yerine, PVR'nin süreklilik gösteren bir spektrum boyunca etkili olması daha olasıdır.



mPAP <20 mmHg (PH yok) ancak PVR ≥3 olan hastalar, daha düşük PVR'ye sahip olanlara göre daha kötü prognoza sahiptir.

5. MORBİDİTE ÜZERİNDEKİ ETKİLER



Daha fazla destek oksijen gereksinimi



Azalmış egzersiz toleransı



Daha sık akut alevlenmeler

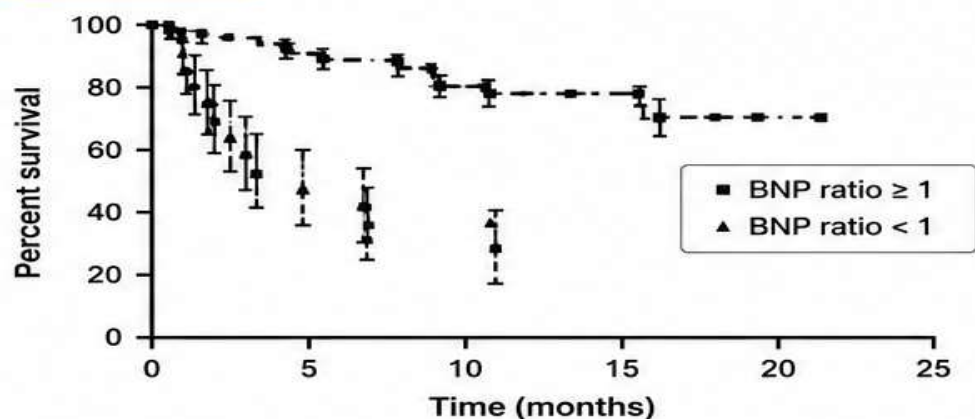


Sağlık hizmeti kaynaklarının daha fazla kullanımı

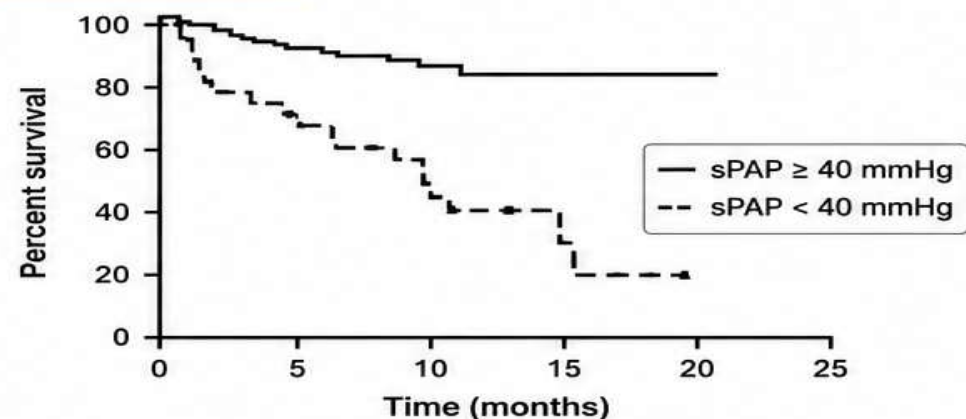
Echocardiography and brain natriuretic peptide as prognostic indicators in idiopathic pulmonary fibrosis

Jin Woo Song¹, Jae-Kwan Song, Dong Soon Kim

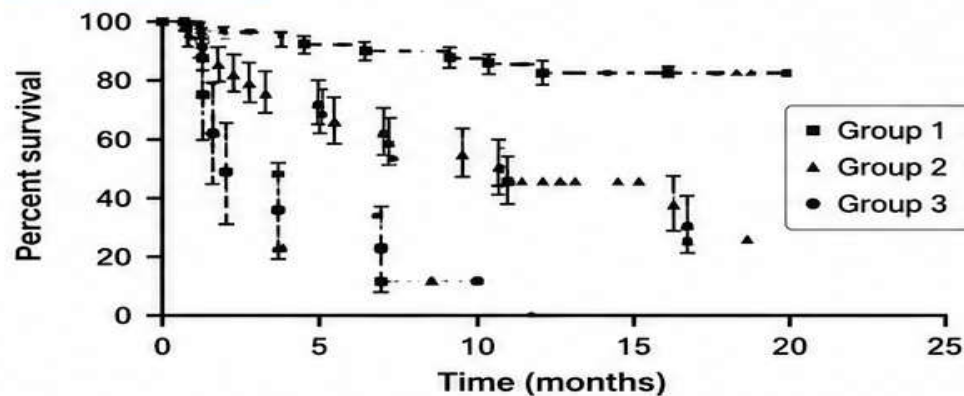
A BNP ratio



A sPAP (mmHg)



A Groups



KOAH ve Pulmoner Hipertansiyon (PH)

1. EPİDEMİYOLOJİ



%7-9

- KOAH gelişmiş ülkelerde %7-9 prevalansa sahip
- genel popülasyonda yaygın görülen bir hastalıktır ve bu nedenle her türlü PH'ye eşlik eden bir komorbidite olabilir

2. KOMORBİDİTELER VE BİRLİKTELİK



- KOAH özellikle sol kalp hastalığı olmak üzere
- PH'ye neden olan diğer hastalıklarla sıklıkla birliktelik göstermektedir

3. ÇALIŞMA POPÜLASYONLARI



KOAH'da PH'ye ilişkin çalışmaların çoğu **akciğer hacim küçültme cerrahisi** adayı olan hastalarda



akciğer transplantasyonu adayı olan hastalarda



ya da **ağır PH'si bulunan** hastalarda yürütülmüştür



KOAH → PH

4. FENOTİPLEME YAKLAŞIMI



KOAH'daki PH fenotipleri değerlendirilirken

- hava yolu hastalığı**
- parankimal hastalık**
- eşlik eden komorbiditeler**

bağlamında ele alınması gerekmektedir

KOAH; amfizem, kronik bronşit ve küçük hava yolu hastalığına bağlı nonamfizematöz obstrüksiyon paternlerinden oluşan geniş bir spektrumu kapsar



Amfizem



Kronik bronşit



Küçük hava yolu hastalığına bağlı nonamfizematöz obstrüksiyon



EVRE 1

FEV₁ ≥ %80

EVRE 2

FEV₁ %50–79

EVRE 3

FEV₁ %30–49

EVRE 4

FEV₁ < %30

Bronkodilatör sonrası birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV₁) yüzdesine göre sınıflandırılır



FLEISCHNER RADYOGRAFİK EVRELEMESİ

İZ / MİNİMAL



ORTA



KONFLUENT



KOAH ve Pulmoner Hipertansiyon (PH)



META-ANALİZ BULGUSU

KOAH şiddetinin geniş bir spektrumunu kapsayan
38 çalışmanın meta-analizinde

PH PREVALANSI

%39,2



AĞIR KOAH (GOLD kriterlerine göre)

► Olguların %90'ına kadarında
mPAP >20 mmHg



AĞIR KOAH'DAKİ mPAP DÜZEYLERİ

► Çoğunlukla
20–35 mmHg arasında



GOLD EVRE 1–2 KOAH

► PH prevalansı
yaklaşık %5



TÜM KOAH HASTALARI İÇİNDE KÜÇÜK BİR ALT GRUP

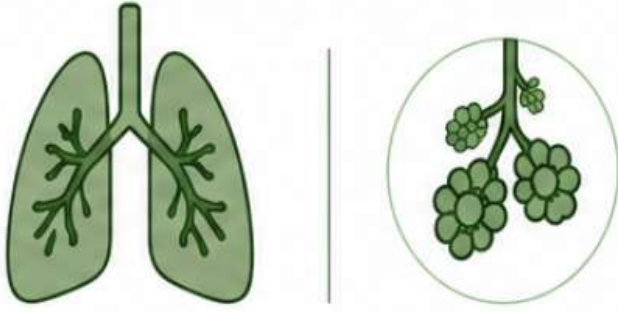
► Belirgin derecede yüksek
mPAP (≥35 mmHg)
oranı **%1–5**



PH, KOAH'da özellikle hastalık şiddeti arttıkça daha sık görülür ve mPAP düzeyleri çoğunlukla 20–35 mmHg aralığındadır. Belirgin derecede yüksek mPAP (≥35 mmHg) ise yalnızca küçük bir alt grupta (%1–5) izlenir.

KOAH / AMFİZEM ŞİDDETİ İLE İLİŞKİLİ FENOTİPLER

1. HAFİF KOAH / HAFİF AMFİZEM İLE BİRLİKTE PH



Hafif KOAH (GOLD evre 1-2)
ve/veya minimal ya da hafif
sentrilobüler amfizem ile birlikte PH

2. KANITLAR



Birçok yayın, GOLD evre 1 ve 2
hava yolu obstrüksiyonu da dâhil
olmak üzere hafif KOAH varlığında
belirgin PH gelişen bir hasta
grubunu tanımlamıştır.



KOAH-PH hastalarına ait kayıt
sistemleri de, ağır PH bulunan
hastaların çoğunda hafif-orta
derecede hava yolu obstrüksiyonu
olduğunu bildirmiştir.

3. “PULMONER VASKÜLER FENOTİPİ” OLARAK TANIMLANAN GRUP

Daha önce yayımlanan verilere dayanarak, aşağıdaki
özelliklere sahip hastaları tanımlamak amacıyla
KOAH-PH'nin “pulmoner vasküler fenotipi” terimi
önerilmiştir:



Ağır pulmoner hipertansiyon



Orta derecede hava yolu kısıtlılığı



Hiperkapni olmaması



İleri derecede düşük DLCO



Dolaşımsal egzersiz kısıtlılığı



Progresif sağ ventrikül (RV) yetersizliği

KOAH / AKCİĞER FENOTİPLİ İPAH

PAH hastalarında KOAH komorbiditesi ve “akciğer fenotipli İPAH” alt grubu

1. REVEAL VERİ TABANI

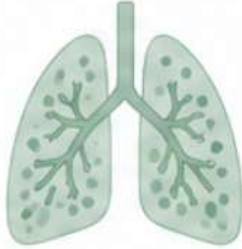


REVEAL

Registry to Evaluate
Early and Long-Term
PAH Disease



PAH hastalarının
%20'sinde
komorbidite olarak
KOAH bulunmaktadır.



2. COMPERA KAYIT SİSTEMİ

**Idiopathic pulmonary arterial hypertension
phenotypes determined by cluster analysis from the
COMPERA registry**

Marinus M Hooper¹, Christine Pausch², Ekkehard Grünig³, Hans Klose⁴, Gerd Staehler⁵,
Doerte Huscher⁶, David Pittrow⁷, Karen M Olsson⁸, Carmine Dario Vizza⁹, Henning Gail¹⁰,
Nicola Benjamin¹¹, Oliver Distler¹², Christian Opitz¹³, J Simon R Gibbs¹⁴, Marion Delcroix¹⁵,
H Ardeschir Ghofrani¹⁶, Stephan Rosenkranz¹⁷, Ralf Ewert¹⁸, Harald Kaemmerer¹⁹,
Tobias J Lange²⁰, Hans-Joachim Kubit²¹, Dirk Skowasch²², Andris Skride²³,
Elena Jureviciene²⁴, Egle Paleviciute²⁵, Skaidrius Millauskas²⁶, Martin Claussen²⁷,
Juergen Behr²⁸, Katrin Milger²⁹, Michael Holank³⁰, Heinrike Wilkens³¹, Hubert Wirtz³²,
Elena Pfeuffer-Jovic³³, Lars Harbaum³⁴, Werner Scholtz³⁵, Daniel Dumitrescu³⁶,
Leonhard Bruch³⁷, Gerry Coghlan³⁸, Claus Neurohr³⁹, Iraklis Tsagaris⁴⁰,
Matthias Gorenflo⁴¹, Laura Scelsi⁴², Anton Vonk-Noordegraaf⁴³, Silvia Ulrich⁴⁴,
Matthias Held⁴⁵

İPAH tanısı alan hastaların bir alt grubu

%52

“akciğer fenotipli İPAH”
olarak tanımlanmıştır.

3. “AKCİĞER FENOTİPLİ İPAH” ÖZELLİKLERİ



Erkek predominansı



İleri yaş



Sigara öyküsü



Beklenenin <%45'i
düzeyinde düşük DLCO



4. KLİNİK SONUÇLAR



Klasik İPAH fenotipine göre
daha kötü sağkalım



Klasik İPAH fenotipine göre
tedaviye daha zayıf yanıt

Clinical Correlates of a Nonplexiform Vasculopathy in Patients With a Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension

Esther J Nossent¹, Josien A Smits¹, Celine Seegers¹, Lilian J Meijboom², Anco Boonstra¹, Jurjan Aman¹, Frances S De Man¹, Harm Jan Bogaard¹, Teodora Radonic³, Peter Dorfmler⁴, Anton Vonk Noordegraaf⁵

IPAH hastalarındaki histolojik paternleri inceleyen çalışma



Çalışma kapsamı: FEV₁ veya FVC <%60 olan hastalar dışlanmıştır.

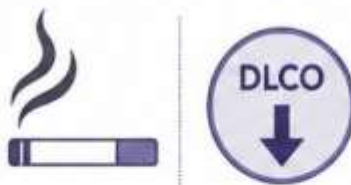
NONPLEKSİFORM VASKÜLOPATİYE SAHİP IPAH HASTALARI

1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER



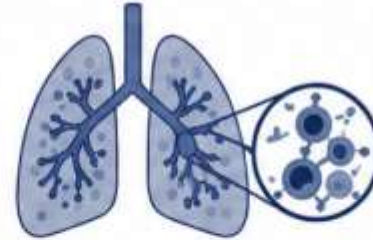
- Çoğunlukla **ileri yaşta erkeklerdir**.

2. KLİNİK ÖZELLİKLER



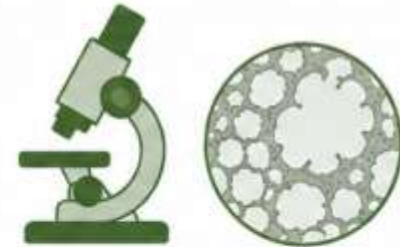
- **Sigara öyküsü** vardır.
- **Düşük DLCO**'ya sahiptirler.

3. RADYOLOJİK BULGULAR (BT)



- Olguların **%46'sında** BT'de **hafif amfizem** bulunmuştur.

4. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR



- Histopatolojide anlamlı derecede daha fazla **mikroskopik amfizem** gösterdikleri bildirilmiştir.

ORTA-AĞIR KOAH (GOLD EVRE 2 VE 3) VE/VEYA ORTA YA DA KONFLUENT AMFİZEM İLE BİRLİKTE PH



Bu gruptaki hastalar çoğunlukla **hafif-orta şiddette PH** (mPAP 25–34 mmHg)

ile başvurmakta ve yavaş progresyon göstermektedir; ancak bazı hastalarda ağır PH bulunmaktadır.



mPAP 25–34 mmHg
(hafif-orta PH)

mPAP $\geq$ 35 mmHg OLAN HASTALARDA



FEV₁

Daha yüksek FEV₁
(daha iyi hava akımı)



DLCO

Daha düşük DLCO
(daha belirgin gaz
difüzyon bozukluğu)



PaCO₂

Hipokapni görülme
eğilimi

DAHA YÜKSEK mPAP DEĞERLERİNE SAHİP HASTALARDA



Daha semptomatik
olma eğilimi



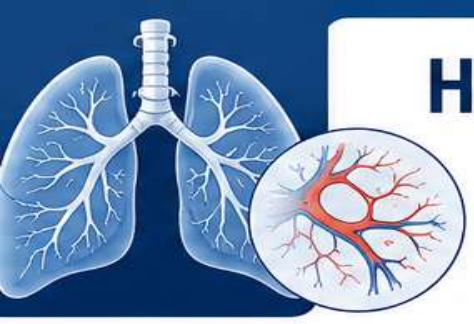
Daha düşük
6 dakikalık yürüme
mesafesi (6MWD)



Daha yüksek
mortalite



Daha hafif
vaskülopatisi olan
hastalara kıyasla



Hemodynamic and Gas Exchange Effects of Inhaled Iloprost in Patients with COPD and Pulmonary Hypertension

Lan Wang¹, Yuan-Zhe Jin², Qin-Hua Zhao¹, Rong Jiang¹, Wen-Hui Wu¹,
Su-Gang Gong¹, Jing He¹, Jin-Ming Liu¹, Zhi-Cheng Jing^{1,3}



AMAÇ

KOAH'a bağlı pulmoner hipertansiyon (COPD-PH) hastalarında inhale iloprostun:

-  pulmoner hemodinami
-  pulmoner vasküler direnç (PVR)
-  kardiyak indeks
-  gaz değişimi

üzerindeki etkilerini değerlendirmek

Vazodilatör tedavilerin V/Q uyumsuzluğu oluşturup oluşturmadığını araştırmak



YÖNTEM

- Sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulanmış 67 COPD-PH hastası değerlendirildi
- Hastalara inhale iloprost uygulandı
- Uygulama öncesi ve sonrası:



- Hastalar:



ağır PH



ağır olmayan PH

olarak alt gruplara ayrıldı



TEMEL BULGULAR

HEMODİNAMİK ETKİLER



mPAP ↓



PVR ↓



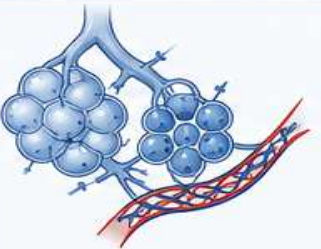
Kardiyak indeks ↑

- Bu etkinin özellikle ağır COPD-PH hastalarında daha belirgin olduğu gösterildi

GAZ DEĞİŞİMİ ETKİLERİ

- ✓ Anlamli oksijenasyon bozulması saptanmadı
- ✓ PaO₂'de belirgin kötüleşme görülmedi
- ✓ İntrapulmoner şant anlamli artmadı

OLASI MEKANİZMA



İnhale iloprostun daha iyi ventile alanlara ulaşması sayesinde



selektif pulmoner vazodilatasyon sağladı



V/Q dengesizliğini sınırladığı düşünüldü



SONUÇ

- İnhale iloprost, COPD-PH hastalarında akut pulmoner vazodilatasyon sağlayabilir
- Hemodinamik parametreleri iyileştirebilir
- Gaz değişimini belirgin bozmadan etkili olabilir



Özellikle ağır PH fenotipi bulunan COPD hastalarında daha faydalı olabilir

CTD-ILD VARLIĞINDA PULMONER HİPERTANSİYON (PH)

1. KLİNİK ÖZELLİKLER

- Sistemik skleroz (SSc), mikst bağ dokusu hastalığı (MCTD) ve romatoid artrit (RA) dahil olmak üzere çeşitli bağ dokusu hastalıkları (CTD), fibrotikILD ile komplike olabilir.
- SSc hastalarının önemli bir kısmındaILD gelişmekte ve özellikle UIP paterni bulunan hastalarda olmak üzere olguların %30'una kadarında progresifILD ortaya çıkmaktadır.

SSc-ILD gelişimi için risk faktörleri



Erkek cinsiyet



Hastalık başlangıcında ileri yaş



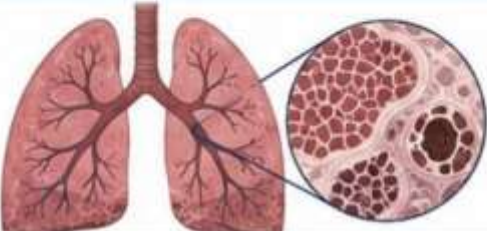
Siyah ırk



Anti-topoizomerez-I antikor pozitifliği



Diffüz kutanöz alt tip



2. SSc-PAH ve SSc-ILD-PH



- SSc-PAH ile SSc-ILD-PH arasındaki ayrım bir ölçüde keyfi olabilir; çünkü her iki hastalık durumu da prekapiller PH profiline sahiptir.



SSc-ILD-PH prevalansı yeterince karakterize edilmemiş olup %6,1 ile %31,2 arasında değişmektedir.

3. PROGNOZ VE SAĞKALIM



2013 META-ANALİZİ
(3 yıllık sağkalım)

SSc-ILD-PH
%35

SSc-PAH
%56



İSPANYOL PAH
KAYIT SİSTEMİ
(5 yıllık transplantasyonsuz
sağkalım)

SSc-ILD-PH
%35

SSc-PAH
%43,5



ALMAN KOHORTU
(n=3257)
(5 yıllık sağkalım)

SSc-ILD-PH
%79,1

SSc-PAH
%85

PH OLMAYAN
SSc-ILD
%92,8



EN KÖTÜ PROGNOZ
(3 yıllık mortalite)

YaygınILD ve herhangi bir derecede PH bulunan hastalarda

%49,9



AĞIR PH + DÜŞÜK DLCO
(minimal/olmayanILD)
(3 yıllık sağkalım)

%61,9

SınırlıILD veyaILD olmaksızın düşükDLCO ile birlikte ağır PH bulunan hastalarda

Isolated Diffusing Capacity Reduction in Systemic Sclerosis

V D Steen, G Graham, C Conte, G Owens, T A Medsger Jr



AMAÇ

- Sistemik skleroz hastalarında
- akciğer volümleri korunmuşken
- belirgin interstisyel akciğer hastalığı yokken
- İzole DLCO düşüklüğünün klinik önemini araştırmak



YÖNTEM

- Sistemik sklerozlu hastalar pulmoner fonksiyon testleri ile değerlendirildi
- İzole DLCO düşüklüğü olan hastalar uzun dönem takip edildi
- Özellikle pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) gelişimi incelendi



TEMEL BULGULAR

- Hastaların çoğunda klinik durum stabil seyretti
- Ancak bazı hastalarda zaman içinde PAH gelişti
- Özellikle



DLCO <%55



Antisentromer antikor pozitifliği

PAH gelişimi açısından yüksek risk ile ilişkili bulundu



ÇALIŞMANIN KLİNİK ÖNEMİ



İzole DLCO düşüklüğü, **erken pulmoner vaskülopatinin ilk bulgusu** olabilir



Sistemik sklerozda **PAH taramasının** temel çalışmalarından biridir



Bu çalışma, izole DLCO düşüklüğü olan hastaların düzenli olarak **izlenmesinin** önemini ortaya koymuştur



Daha sonra geliştirilen **DETECT** gibi PAH tarama algoritmalarına zemin hazırlamıştır



GÜNÜMÜZDE HÂLÂ ÖNEMLİ PARAMETRELER



FVC/DLCO oranı artışı



İzole DLCO düşüklüğü



DLCO <%55



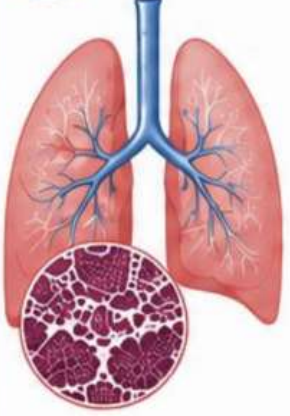
Sistemik sklerozda akciğer volümleri normal olsa bile izole DLCO düşüklüğü, **özellikle belirgin düşük DLCO (<%55) ve antisentromer antikor pozitifliği** olan hastalarda, ileride gelişebilecek pulmoner arteriyel hipertansiyonun **önemli bir erken göstergesi** olabilir



CTD-ILD'DE FARKLI HASTALIKLARDA PH



MCTD



- MCTD hastalarında fibrotik NSIP ve UIP paternleri ile seyreden ILD, en sık pulmoner komplikasyondur.
- Hastaların yaklaşık **%50-70**'inde BT'de parankimal tutulum kanıtı bulunmaktadır.
- MCTD-ILD hastalarında grup 3 PH gelişebilmesine rağmen prevalans yeterince tanımlanmamıştır.



ROMATOID ARTRİT (RA)



Romatoid artrit hastalarında ILD olguların **%10-15**'inde görülmektedir.



İNFLAMATUVAR PATOLOJİ AĞIRLIKLI CTD-ILD (ÖR. LUPUS)



İmmünsüpresyonun altta yatan parankimal akciğer hastalığını ve eşlik eden PH'yi **düzeltebildiği** gösterilmiştir.



ANTİFİBROTİK TEDAVİ



Bazı CTD-ILD'lerde kullanılan antifibrotiklerin vaskülopatinin gelişimi veya progresyonu üzerinde **etkili olduğunu gösteren veri bulunmamaktadır.**



CPFE ile İlişkili PH



CPFE NEDİR?

- CPFE, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (HRCT) ağırlıklı olarak **üst loblarda** ve sıklıkla **paraseptal bölgelerde** (toplam akciğer hacminin $\geq 5\%$ 'i) amfizem ile akciğerlerin **alt zonlarında fibrozis** varlığı ile karakterize, tütün ilişkili bir ILD'dir
- İdiyopatik interstisyel pnömoni (IIP) hastalarının **%25–50'sine** kadarında görülmektedir
- Fibrozis; UIP, fibrotik NSIP, sigara ilişkili interstisyel fibrozis ve deskuamatif interstisyel pnömoniye bağlı olabilir

AMFİZEM (Üst loblar)



FİBROZİS (Alt zonlar)



GÖRÜLME SIKLIĞI VE ETYOLOJİ

- İdiyopatik interstisyel pnömoni (IIP) hastalarının **%25–50'sine** kadarında görülmektedir
- Fibrozis; UIP, fibrotik NSIP, sigara ilişkili interstisyel fibrozis ve deskuamatif interstisyel pnömoniye bağlı olabilir.
- Ayrıca bağ dokusu hastalıklarında (sigara içmeyenlerde de dâhil olmak üzere), fibrotik hipersensitivite pnömonisinde ve mesleki/inhalasyonel maruziyetlere bağlı ILD'de de görülebilmektedir



Tütün ilişkili



Bağ dokusu hastalıkları



Fibrotik hipersensitivite pnömonisi



Mesleki / inhalasyonel maruziyet



KLİNİK VE FONKSİYONEL ÖZELLİKLER



Erkek predominansı



İleri derecede bozulmuş DLCO



Belirgin dispne ve egzersiz kısıtlılığı



Egzersiz sırasında belirgin desatürasyon



Görece korunmuş akciğer hacimleri ve hava akımı



Kötü prognoz



CPFE VE PULMONER HİPERTANSİYON (PH)



CPFE bağlamında PH, hastaların **%30–50'sinde** görülmektedir

- **Kötü prognoz** göstermekte ve yalnızca fibrozis ya da yalnızca amfizem bulunan hastalara kıyasla daha ağır seyretme eğiliminde olmaktadır
- Belirli bir fibrozis yaygınlığı için, amfizem varlığı fibrozisi tek başına bulunan hastalara kıyasla PH gelişim riskine katkıda bulunmakta ve mortaliteyi artırabilmektedir.



Bununla birlikte, HRCT'de hastalık yaygınlığı açısından eşleştirme yapıldığında, CPFE hastaları ile yalnızca fibrozisi bulunan hastalar arasında PH gelişme olasılığı açısından **fark bulunmamaktadır**



CPFE-PH hastaları daha semptomatik olup, **daha yüksek oksijen gereksinimine** sahiptir ve kardiyopulmoner egzersiz testinde (CPET) belirgin derecede bozulmuş sonuçlar göstermektedir



CPFE; üst loblarda amfizem ve alt zonlarda fibrozis birlikteliği ile karakterize, tütün ilişkili bir ILD'dir. PH, CPFE hastalarında sık görülür, daha ağır seyir ve kötü prognoz ile ilişkilidir

