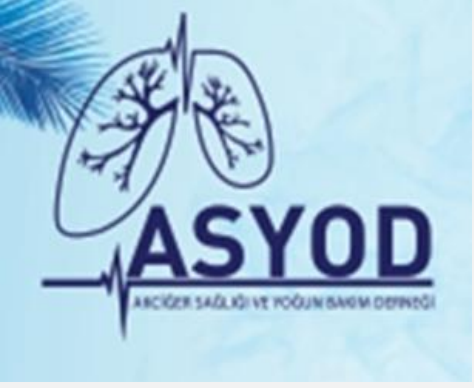




Pulmoner Hipertansiyonlu KOAHA Hastasına Yaklaşım



Dr. Hülya Şahin

Tanım

- Sağ kalp kateterizasyonu tanıda altın standart

Definition	Haemodynamic characteristics
PH	mPAP >20 mmHg
Pre-capillary PH	mPAP >20 mmHg PAWP ≤15 mmHg PVR >2 WU
lpcPH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ≤2 WU
CpcPH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR >2 WU

Pulmonary hypertension

WHO group 1

Pulmonary arterial hypertension

- Idiopathic
- Heritable
- Drug and toxin induced
- Associated with:
 - Connective tissue disease
 - HIV infection
 - Portal hypertension
 - Congenital heart disease
 - Schistosomiasis
 - **WHO Group 1'** (pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary haemangiomatosis)
 - **WHO Group 1''** (persistent pulmonary hypertension of the newborn)

WHO group 2

Pulmonary hypertension due to left-sided heart disease

- Left ventricular systolic dysfunction
- Left ventricular diastolic dysfunction
- Valvular heart disease
- Specific congenital abnormalities

WHO group 3

Pulmonary hypertension due to lung disease or hypoxia

- Chronic obstructive pulmonary disease
- Interstitial lung diseases
- Other mixed restrictive or obstructive lung disease
- Sleep-disordered breathing
- Alveolar hypoventilation disorders
- Chronic exposure to high altitude
- Developmental lung diseases

WHO group 4

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and other pulmonary artery obstructions

- Chronic thromboembolic pulmonary hypertension
- Other pulmonary artery obstructions (eg, angiosarcoma, other intravascular tumours, arteritis, congenital stenoses, and parasites)

WHO group 5

Pulmonary hypertension with multifactorial mechanisms

- Haematological disorders (eg, sickle cell disease)
- Systemic disorders (eg, sarcoidosis, Langerhans cell granulomatosis)
- Metabolic disorders (eg, Gaucher's disease)
- Others (eg, renal disease)

Grup 3 PHT

KOAH

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

Kombine Akciğer Fibrozisi ve Amfizemi

Uyku Bozuklukları

Alveolar Hipoventilasyon Bozuklukları

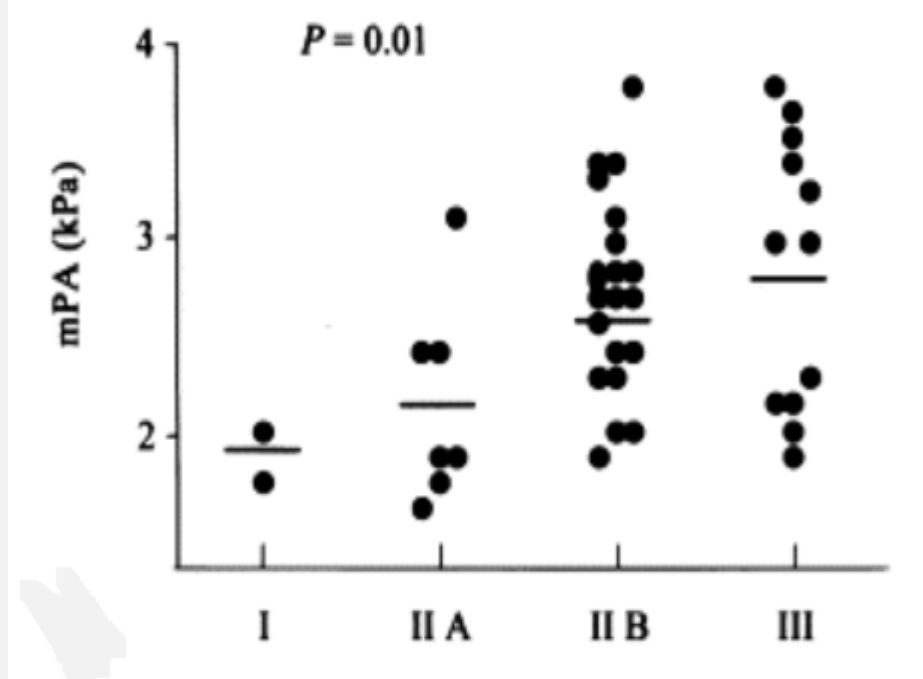
Kronik hipoksi

Akciğerin Gelişimsel Anormallikleri

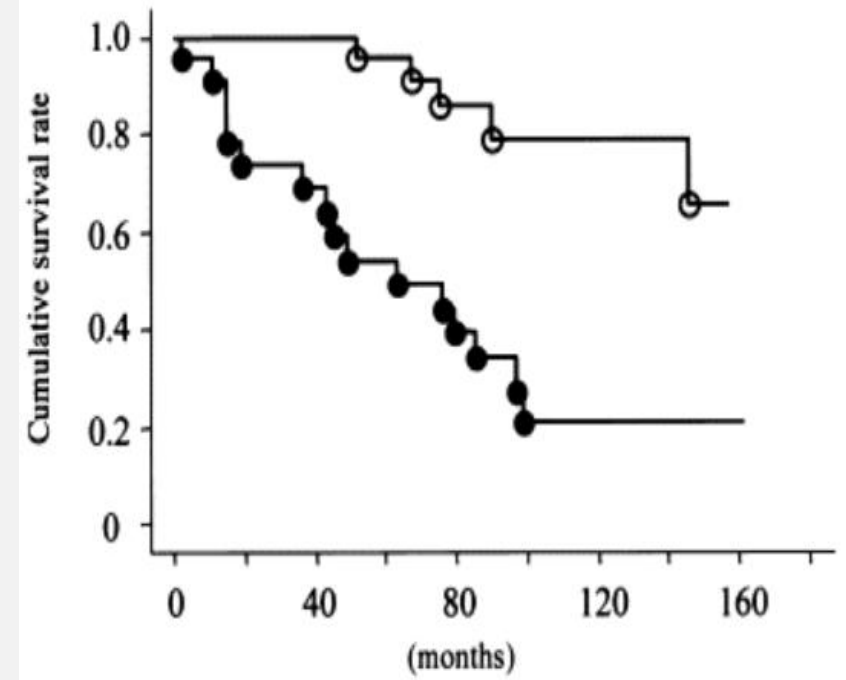
Prevalans

- Dünya nüfusunun en az %1'inde görülürken
- 65 yaş üstü bireylerde bu oran %10'a kadar çıkmaktadır
- Küresel olarak sol kalp hastalığı PH'nin önde gelen nedenidir
- Akciğer hastalığı ikinci en yaygın nedendir
- KOAH'da şiddetli olmayan PHT yaygındır, şiddetli PHT nadirdir.
- İleri KOAH olan hastalarında, akciğer hacim küçültme ameliyatı veya akciğer nakli adayı olan hastaların yaklaşık %1-5'inin ortalama pulmoner arter basıncının (mPAP) >35-40 mmHg olduğu bildirilmiştir

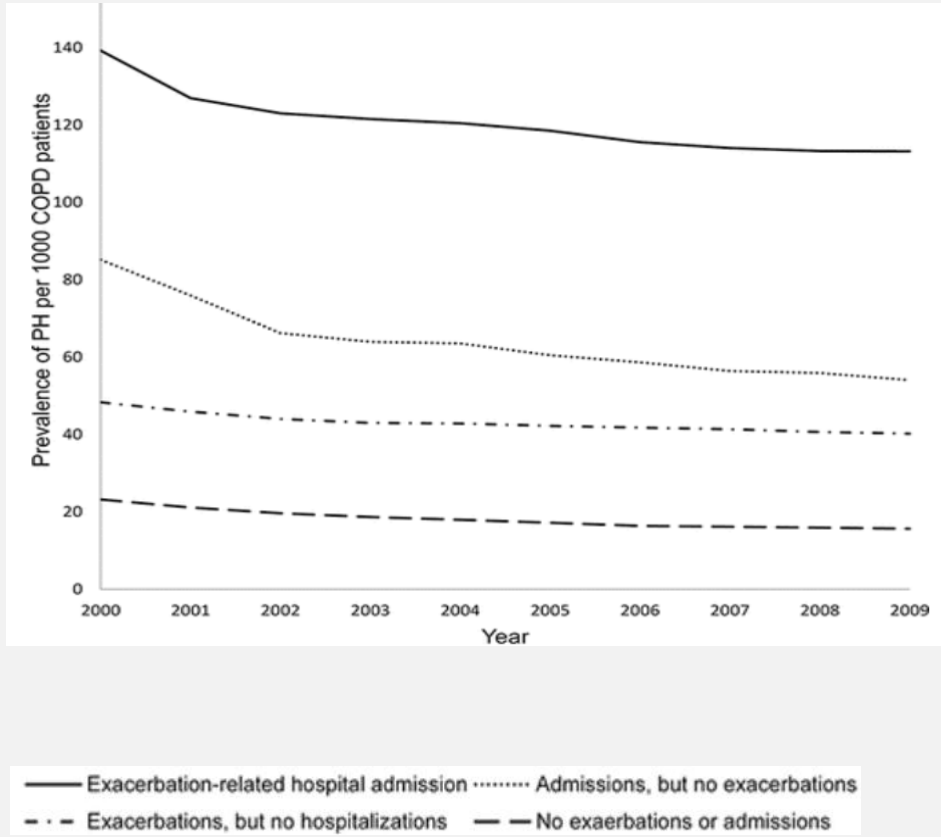
Significance of pulmonary artery pressure in emphysema patients with mild-to-moderate hypoxemia



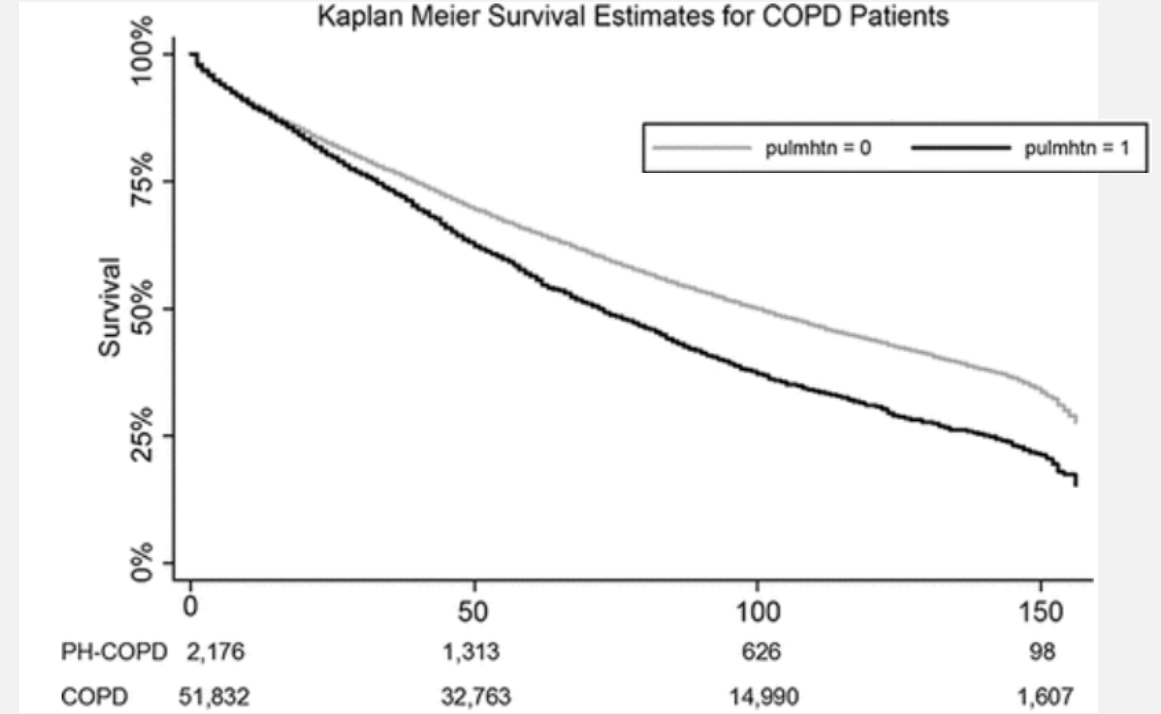
mPAP, hava akımı kısıtlamasının artan ciddiyetine göre anlamlı bir şekilde artmıştır



Pulmoner hipertansiyonu olan hastalar önemli ölçüde daha kötü bir prognoz sergiledi

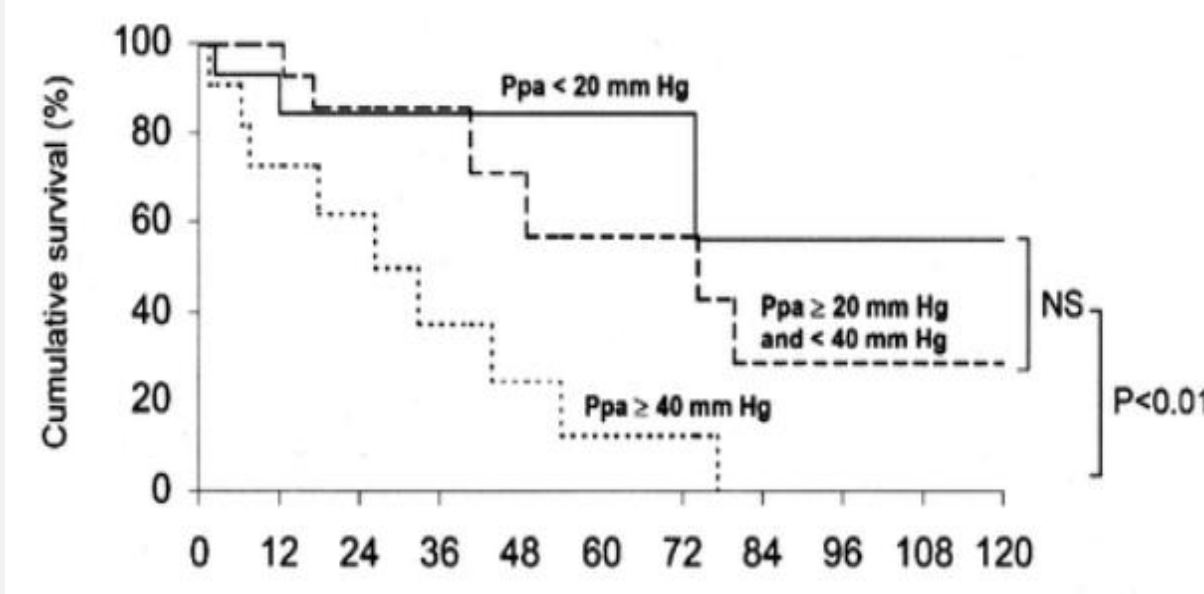


KOAH ile ilişkili yatışları olan hastalarda PH tanısı prevalansı en yüksekti, KOAH alevlenmesi veya yatışı öyküsü olmayan hastalarda ise PH tanısı en azdı.



PH-KOAH tanısı, genel ölüm oranlarının artmasıyla ilişkilidir

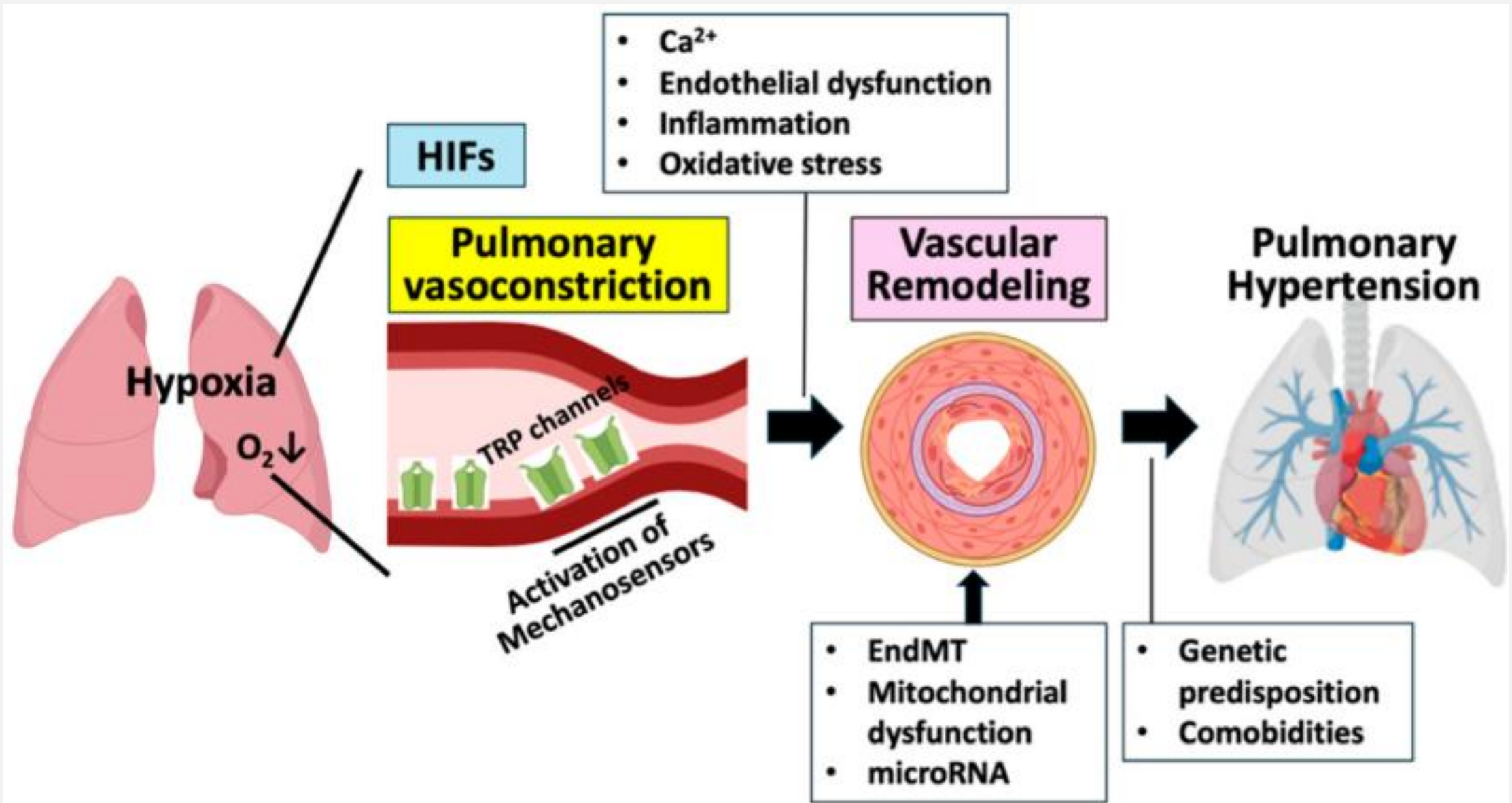
Severe Pulmonary Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

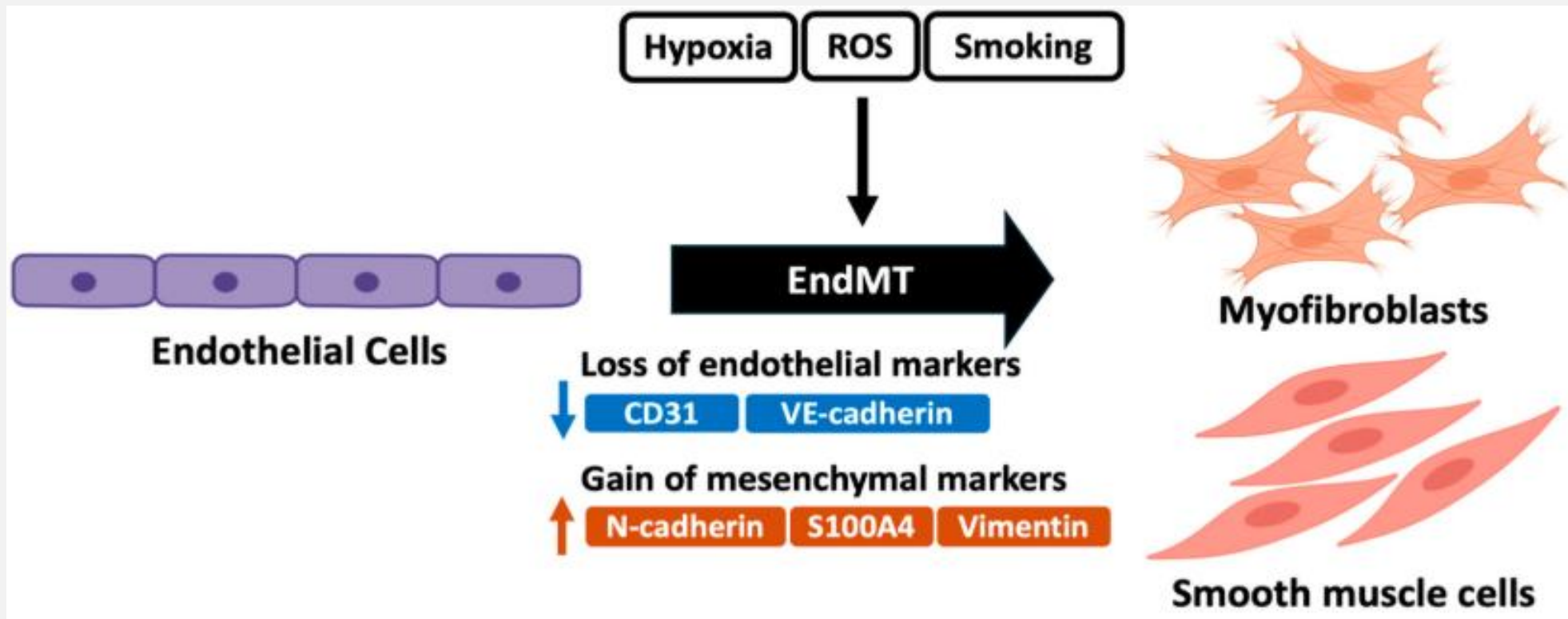


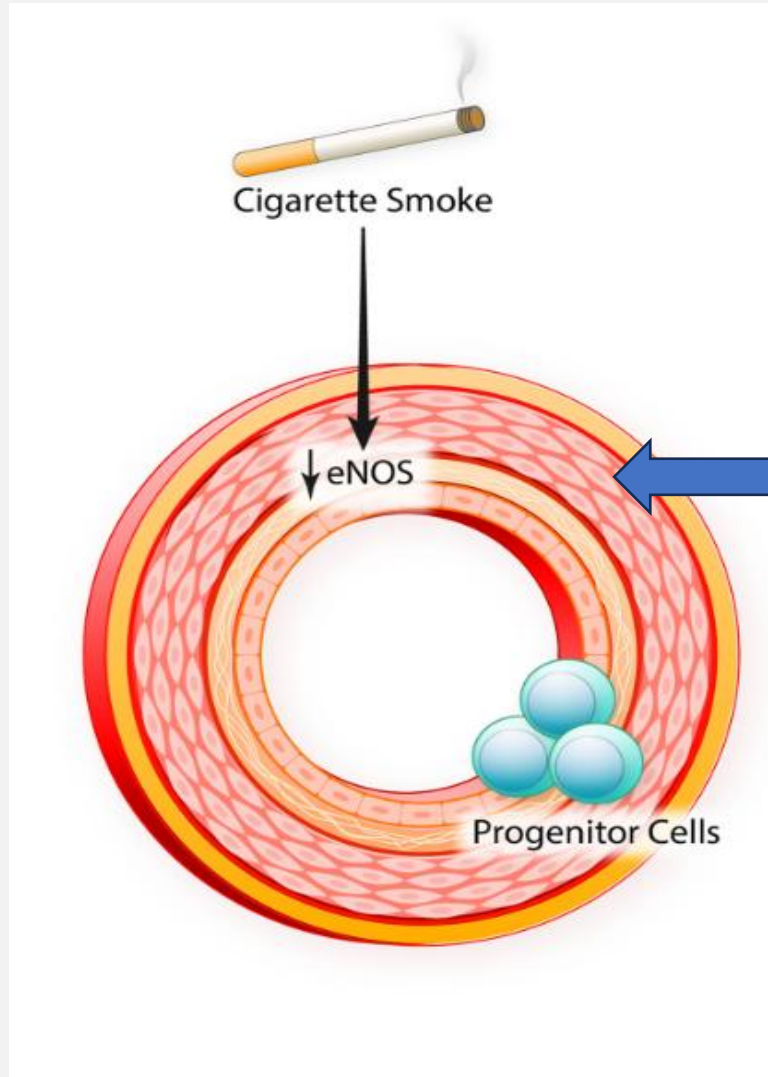
PAP arttıkça mortalite oranı artar.

Dependent Variable	Independent Variable	n	Coefficient	p
Ppa	VC	11	-0.252	= 0.455
	FEV ₁	11	0.261	= 0.438
	FEV ₁ /VC	11	0.426	= 0.192
	DL _{CO}	9	-0.025	> 0.5
	ES	11	0.106	> 0.5
	PaO ₂	11	-0.146	> 0.5
	PaCO ₂	11	-0.362	= 0.273
	Q _{S/T}	7	-0.413	= 0.357

Şiddetli PH gelişiminin büyük ölçüde spirometriden bağımsız olduğu, ancak genellikle hipoksemi, düşük PaCO₂ ve DLCO'da önemli bir azalma ile birlikte





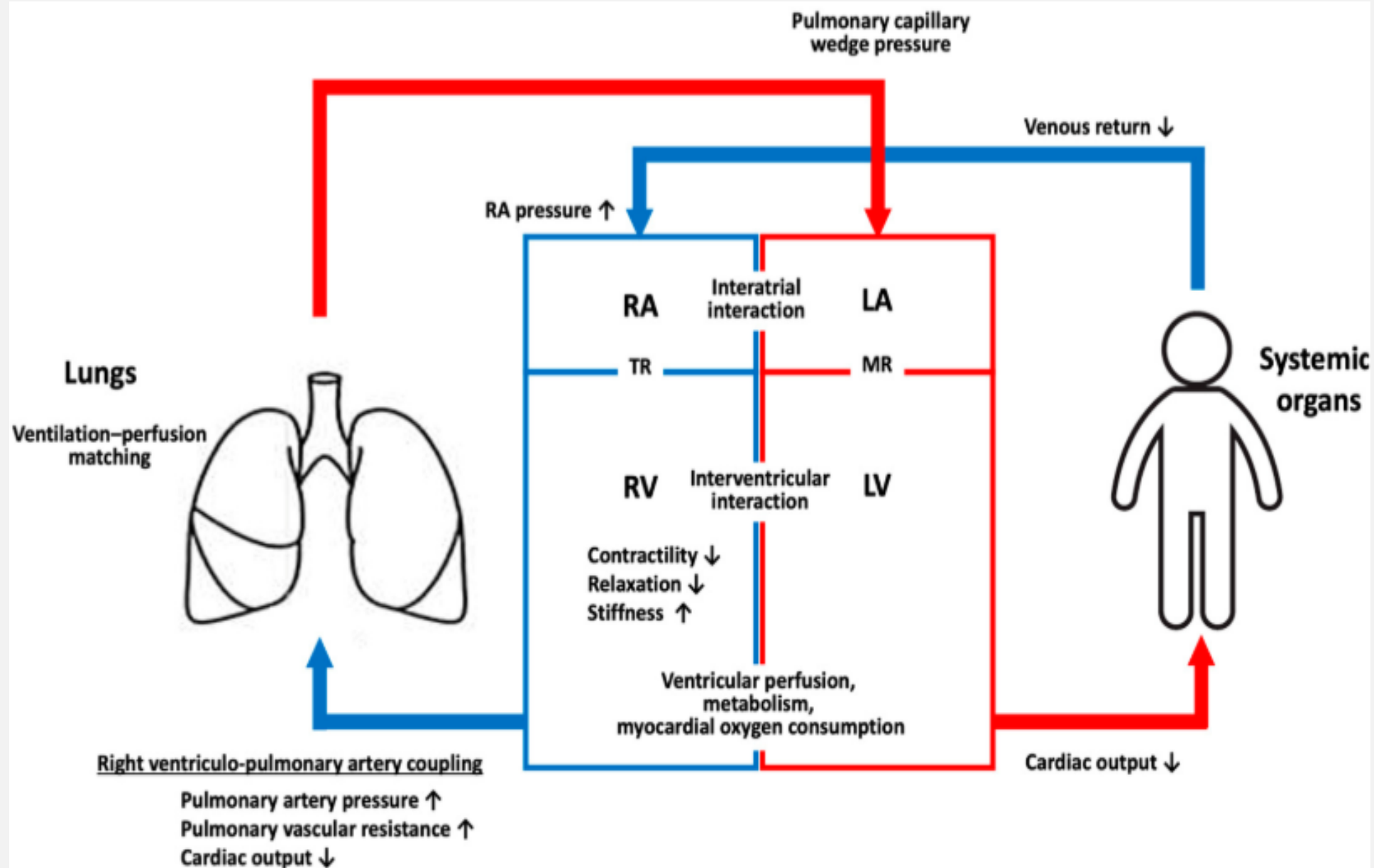


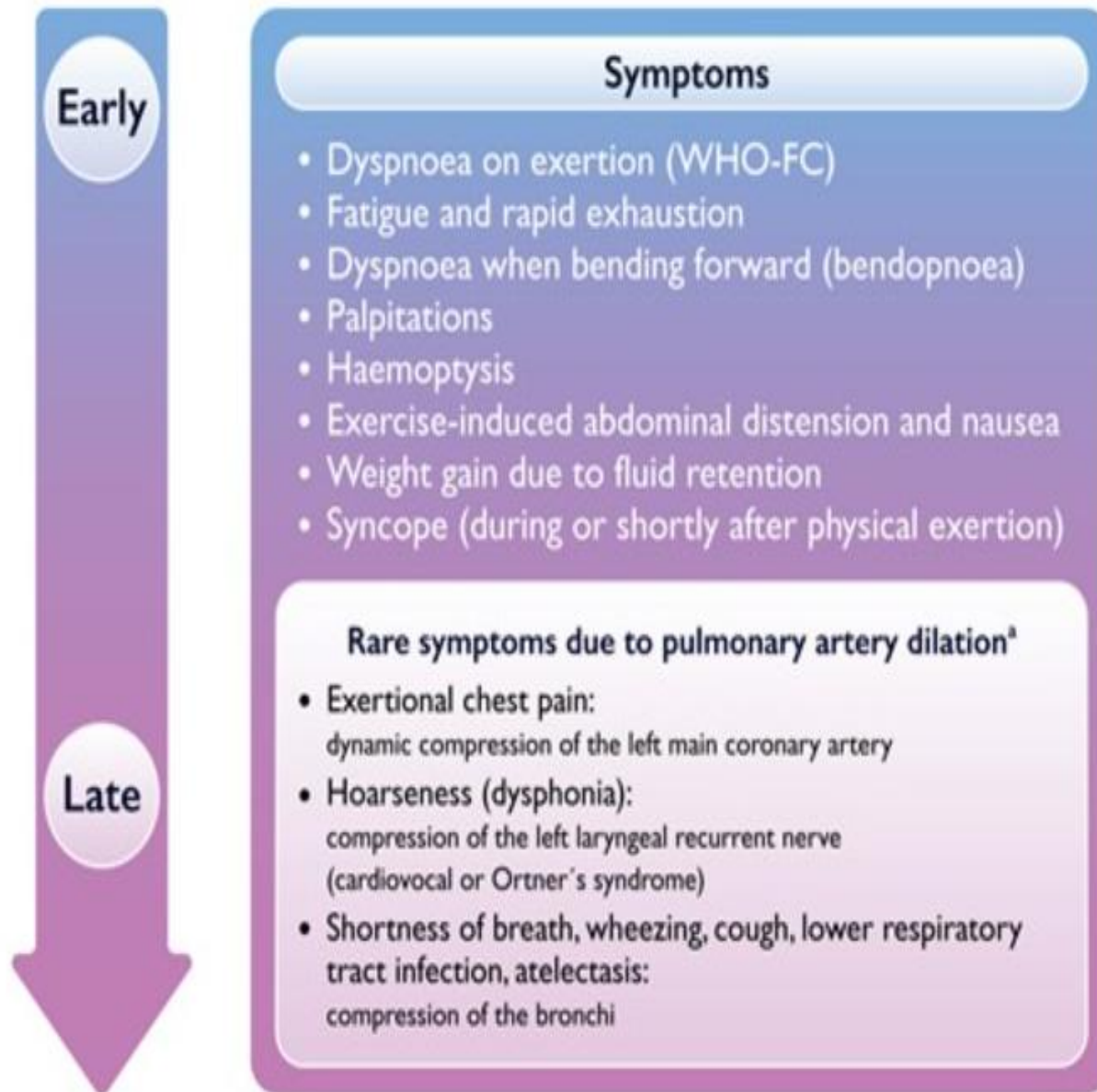
İntimal hiperplazi

VEGF

İnflamasyon

Metabolik disfonksiyon





Fizik Muayene

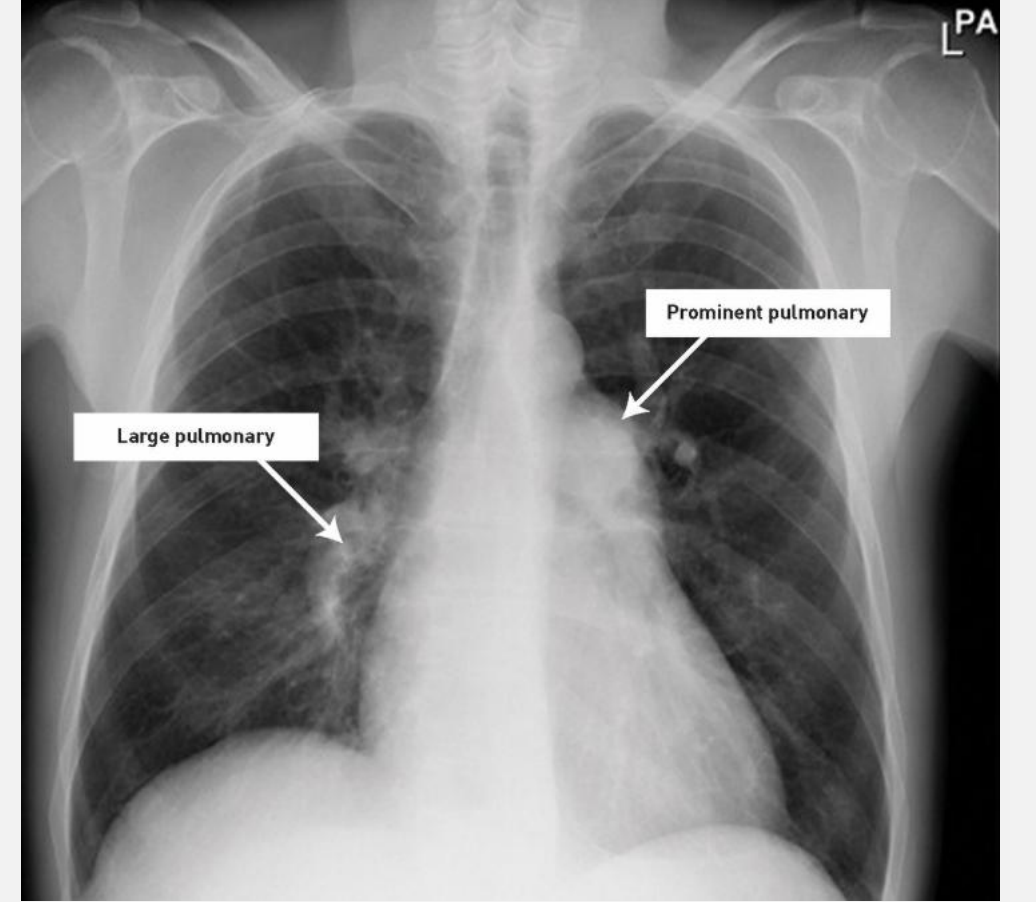
Artmış venöz jügüler basınç
İkinci kalp sesinin belirgin pulmoner bileşeni
Triküspit yetmezliğinin pansistolik üfürümü
Hepatomegali
Asit
Periferik ödem
Soğuk extremiteler

Laboratuvar

- Hemogram
- Serum elektrolitleri (sodyum, potasyum);
- Üre, Kreatinin, GFR
- ALT,AST,GGT, ALP, Bilirübin
- Demiri, Transferin, Ferritin
- BNP veya NT-proBNP
- Serolojik testler (hepatit virüsleri ve HIV)
- İFA
- TSH

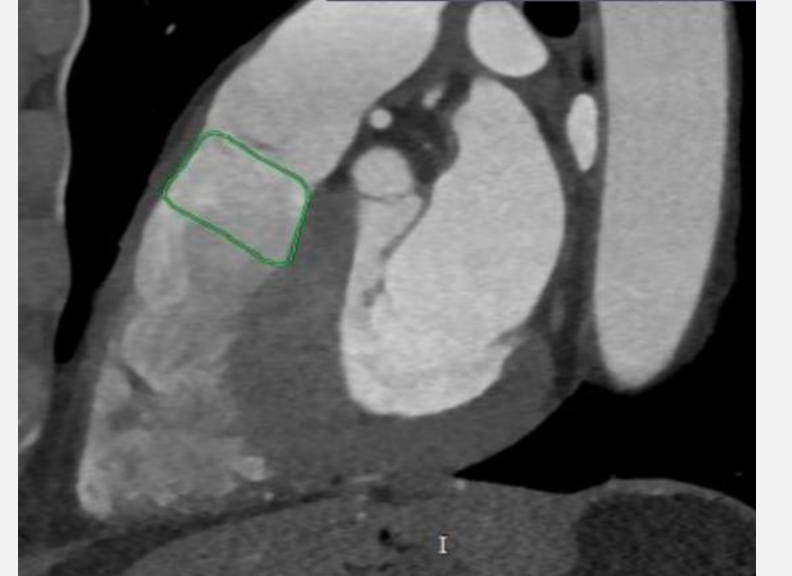
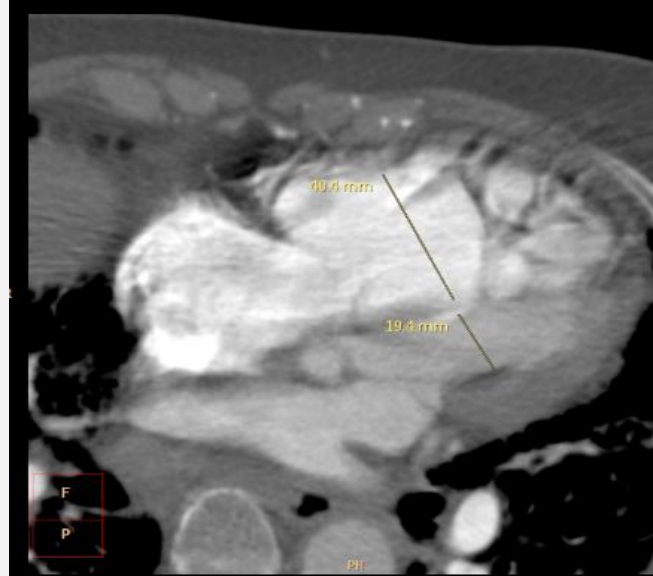
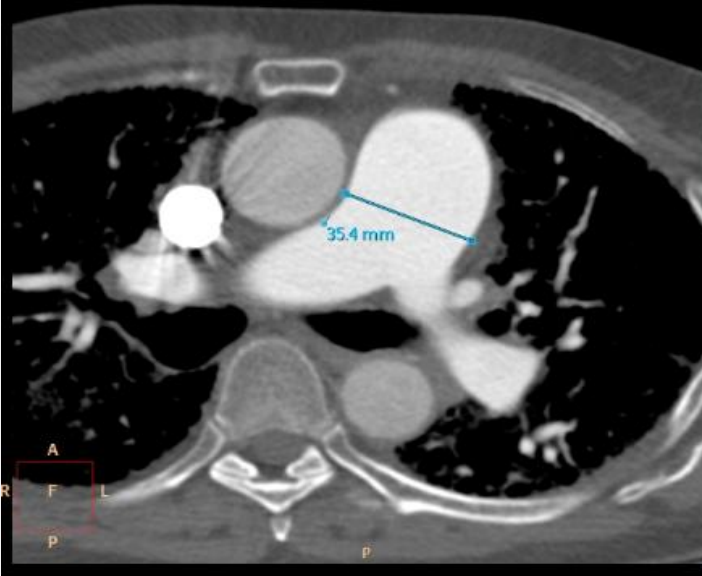
PA Ac Grafi

- Sağ ventrikülde izole genişleme
- Pulmoner arter çapının >16 mm
- Pulmoner damarlarda budanma
- Kalp silüeti 'su şişesi'



Toraks BT

- Pulmoner arter-aort çapı (PA /A) oranı ≥ 1
- PA çapı ≥ 30 mm
- RVOT duvar kalınlığı ≥ 6 mm
- RV:LV oranı ≥ 1 , septum sapması $\geq 140^\circ$

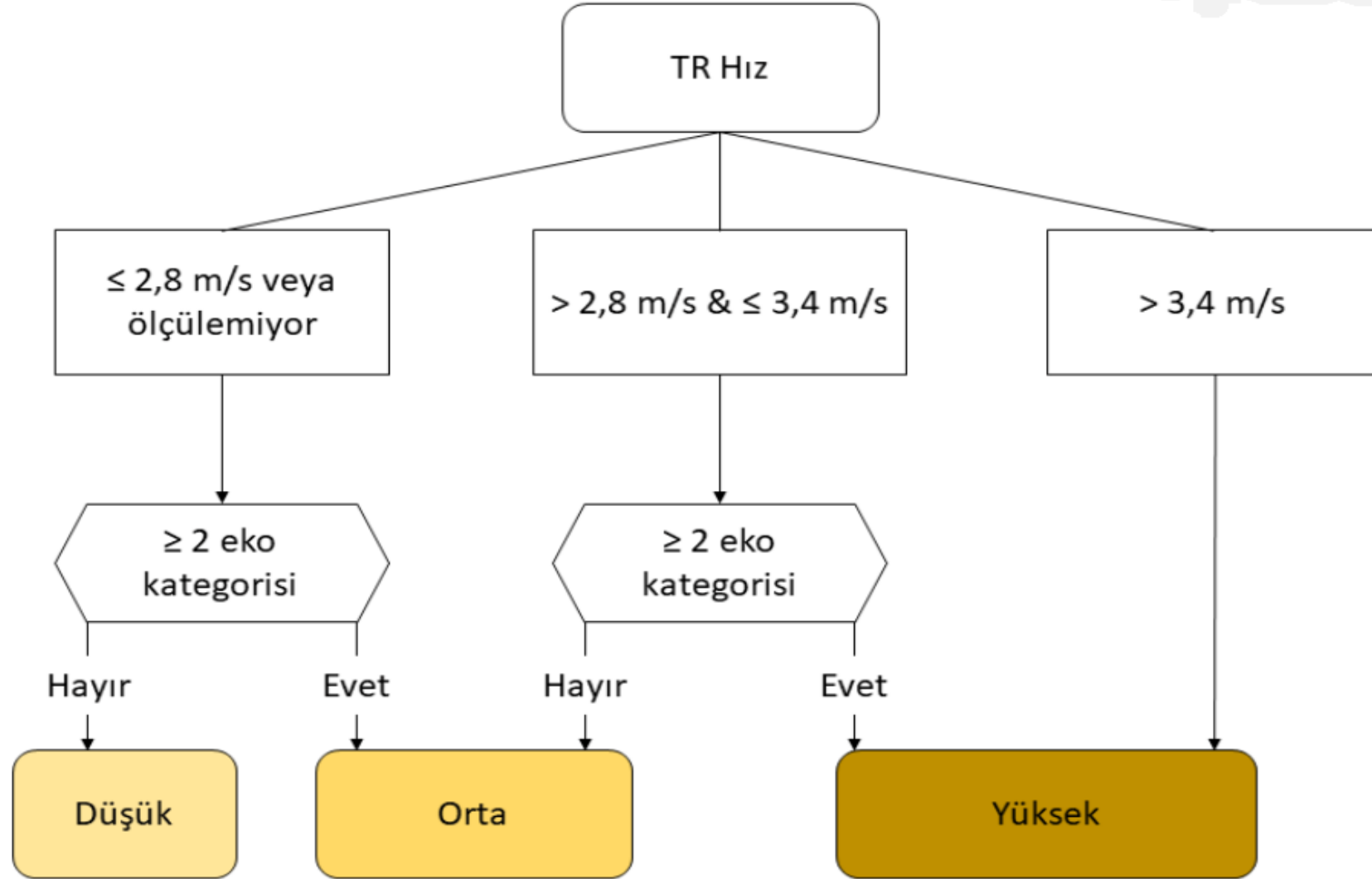


EKG Bulguları

- P pulmonale (II. derivasyonda $P > 0,25$ mV)
- Sağ veya sagital eksen sapması (QRS eksenini $>90^\circ$ veya belirsiz)
- RV hipertrofisi ($R/S > 1$, V1'de $R > 0,5$ mV; V1'de $R + V5$ 'te $S > 1$ mV)
- Sağ dal bloğu—tam veya eksik (V1'de qR veya rSR desenleri)
- RV gerilme paterni (sağ prekordiyal V1–4 ve inferior II, III, aVF derivasyonlarında ST depresyonu/T dalgası inversiyonu)
- Uzamış QTc aralığı (belirsiz)

A: Ventriküller	B: Akciğer atardamarı	C: Alt vena kava ve RA
RV/LV bazal çap/alan oranı >1.0	RVOT AT <105 ms ve/veya orta sistolik çentiklenme	IVC çapı >21 mm ve inspiratuvar çöküşte azalma (<%50 koklama ile veya <%20 sessiz inspirasyon ile)
İnterventriküler septumun düzleşmesi (sistol ve/veya diyastolde LVEI >1.1)	Erken diyastolik pulmoner yetmezlik hızı >2,2 m/s	RA alanı (sistol sonu) >18 ^{cm2}
TAPSE/sPAP oranı <0,55 mm/mmHg	PA çapı >AR çapı PA çapı >25 mm	

Pulmoner hipertansiyonu düşündüren ekokardiyografik bulgular

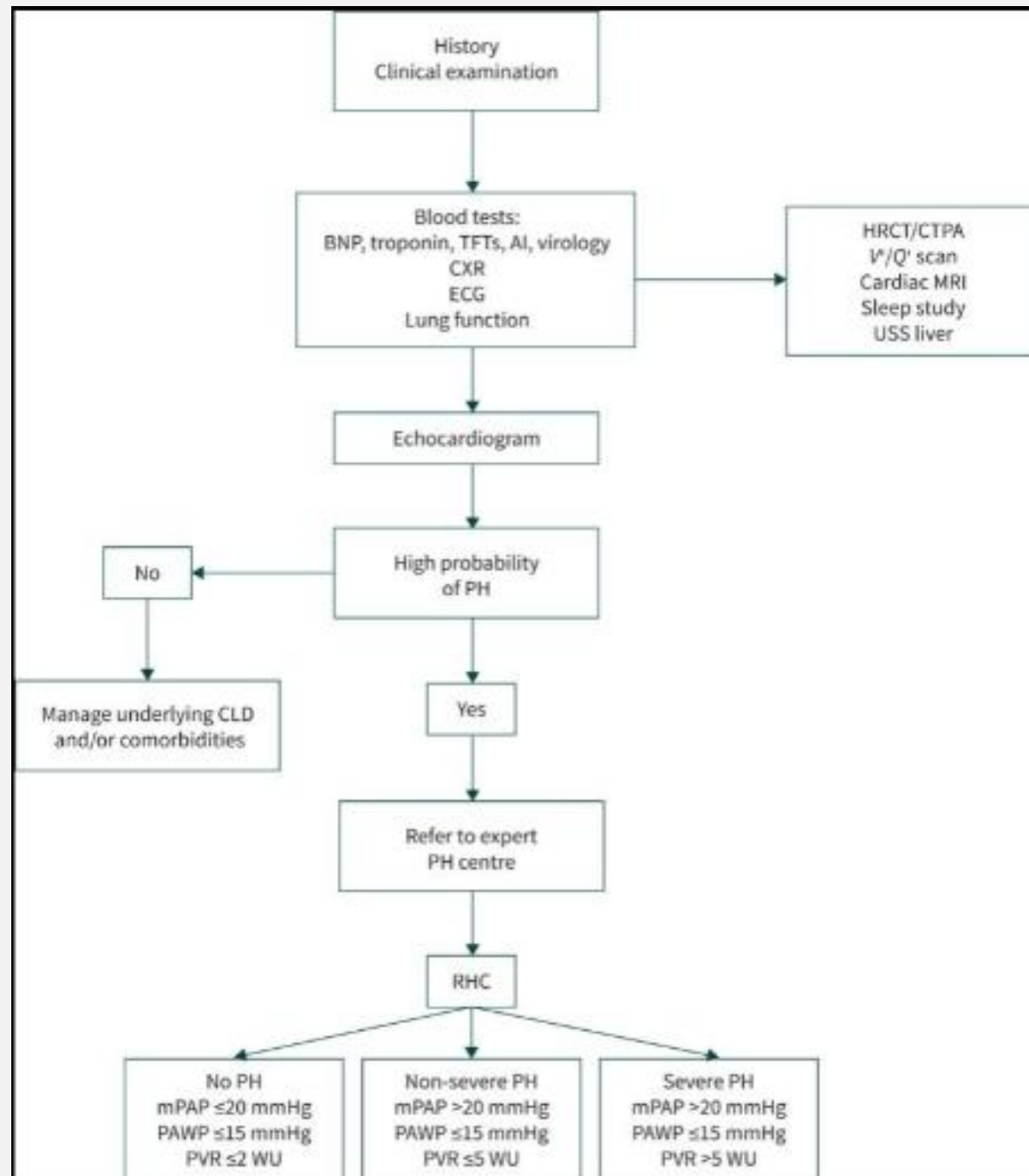


Akciğer fonksiyon testi	• $D_{LCO} < \%30$ veya korunan akciğer hacimleri ortamında D_{LCO}'nun kötüleşmesi
6 Dakikalık Yürüme Testi	• Belirgin veya kötüleşen eforlu desatürasyon • Ciddi derecede azalmış veya kötüleşen 6MWT mesafesi • Egzersizden sonra bozulmuş (azalmış) kalp hızı iyileşmesi (< dakikada 13 atış)
BT taraması	• Pulmoner arter-aort oranının artması ($> 0,9$) • RV-LV oranı > 1
Ekokardiyogram	• RVSP yükselmesi > 45 • RV genişlemesi • TAPSE $< 1,8$ cm • RVOT çapı $> 3,4$ cm • Azalmış RV fraksiyonel alan değişikliği • 3D EKO'da azalmış RV ejeksiyon fraksiyonu
Laboratuvar çalışmaları	• Yükseltilmiş BNP

KOAH'lı hastalarda Pulmoner Hipertansiyonu Düşündüren Bulgular

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme

- Atriyal ve ventriküler boyutu, morfolojiyi ve işlevi doğru ve tekrarlanabilir bir şekilde değerlendirir.
- RV/LV miyokardiyal gerginliği hakkında ek bilgi, etiketleme uygulanarak veya işlem sonrası özellik takibiyle elde edilebilir.
- Ek olarak, PA , aort ve vena kavadaki kan akışını ölçmek için kullanılabilir ve bu da intrakardiyak şanti ve retrograd akışı ölçmeye olanak tanır.



Fonksiyonel Sınıflandırma

DSÖ-FC I	PH'li ancak fiziksel aktivitede kısıtlama olmayan hastalar. Sıradan fiziksel aktivite aşırı dispne veya yorgunluğa, göğüs ağrısına veya bayılmaya yakın duruma neden olmaz.
DSÖ-FC II	Hafif fiziksel aktivite kısıtlamasına neden olan PH'li hastalar. Dinlenme sırasında rahattırlar. Sıradan fiziksel aktivite aşırı dispne veya yorgunluğa, göğüs ağrısına veya neredeyse senkopa neden olur.
DSÖ-FC III	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlamaya neden olan PH'li hastalar. Dinlenmede rahattırlar. Olağan dışı aktivite, aşırı dispne veya yorgunluğa, göğüs ağrısına veya neredeyse senkopa neden olur.
DSÖ-FC IV	Semptomlar olmadan herhangi bir fiziksel aktiviteyi gerçekleştiremeyen PH hastaları. Bu hastalarda sağ kalp yetmezliği belirtileri görülür. Dispne ve/veya yorgunluk istirahatte bile mevcut olabilir. Rahatsızlık herhangi bir fiziksel aktivite ile artar.

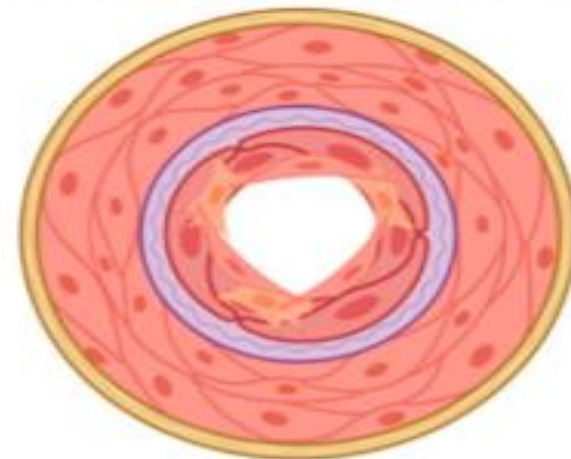
Prognozun belirleyicileri	Düşük risk	Orta-düşük risk	Orta-yüksek risk	Yüksek risk
Atanan puanlar	1	2	3	4
DSÖ-FC	I veya II ^a	-	III	IV
6MWD, m	>440	320-440	165-319	<165
BNP veya NT-proBNP, ng/L	<50 <300	50-199 300-649	200-800 650-1100	>800 >1100

1 yıllık mortalite oranları sırasıyla %0-3, %2-7, %9-19 ve >%20

Pulmonary vasoconstriction



Vascular Remodeling



Treatment

Present

**Selective pulmonary
vasodilators**

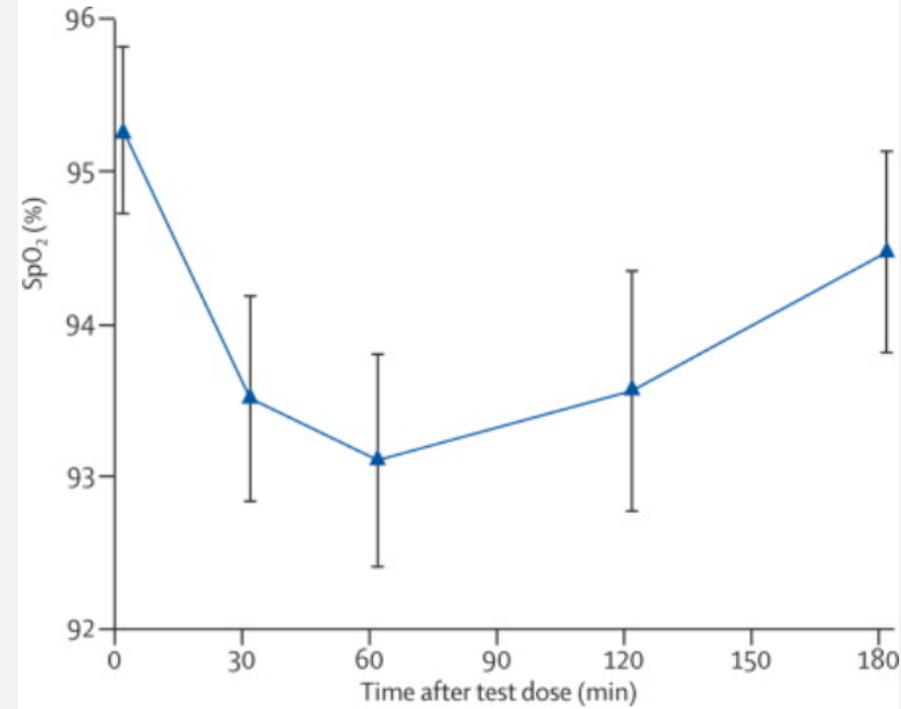
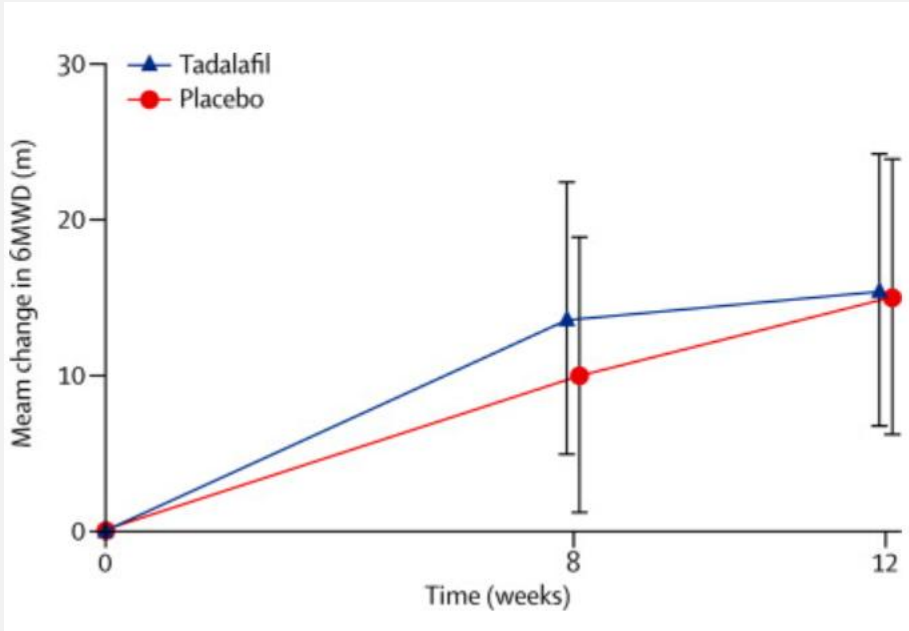
PGI₂
NO, PDE5I, sGCS

Expectations for the Future

**New molecular
targeted therapy**

TRPC, TRPV
Anti-inflammation

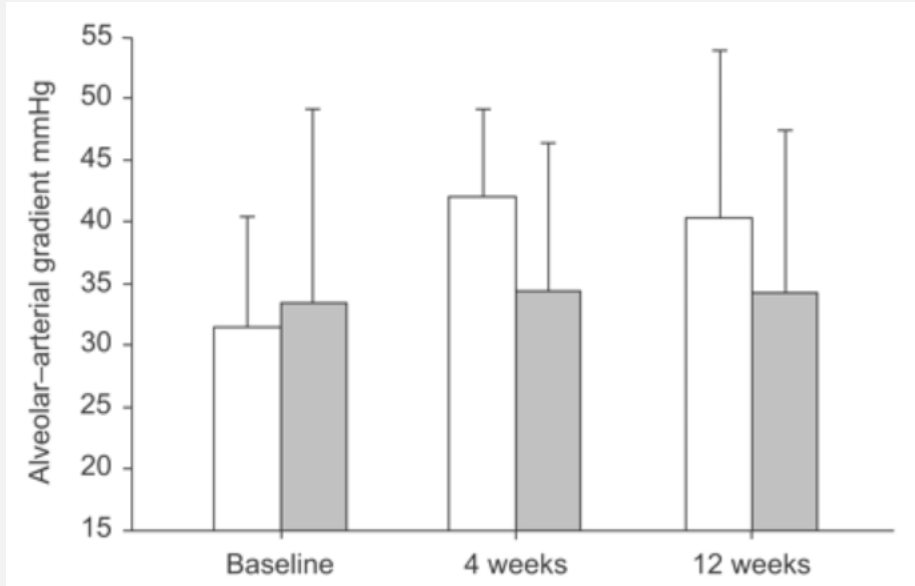
Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial



Tadalafil pulmoner vazodilatasyona neden olmasına rağmen egzersiz kapasitesini veya yaşam kalitesini iyileştirmez.

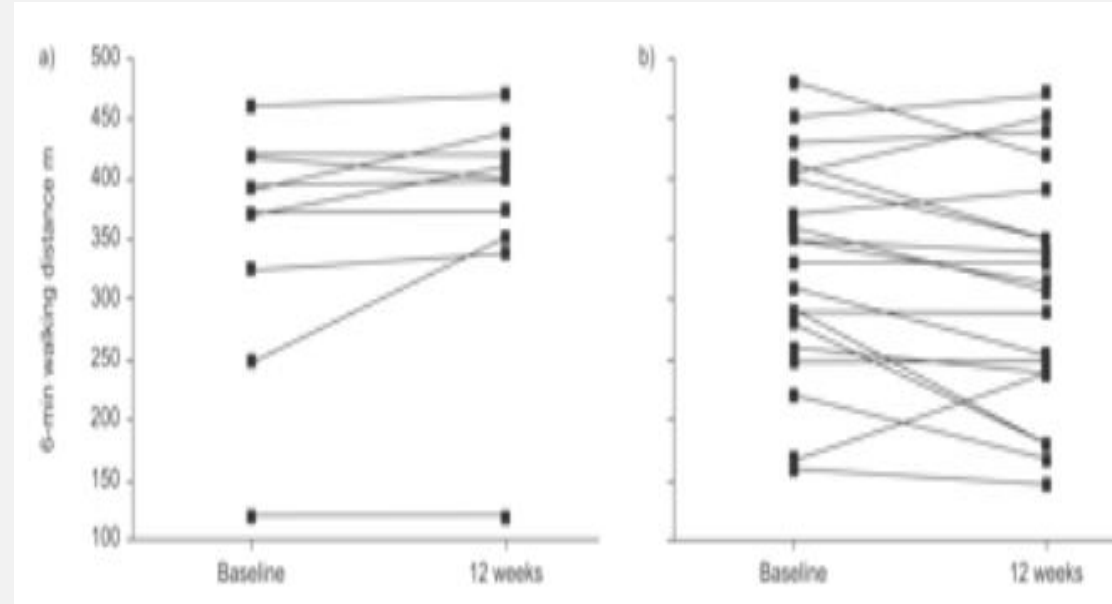
A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD

Şiddetli veya çok şiddetli KOAH ve/veya amfizemi olan 30 hastaya 2 hafta boyunca Bosentan verildi.



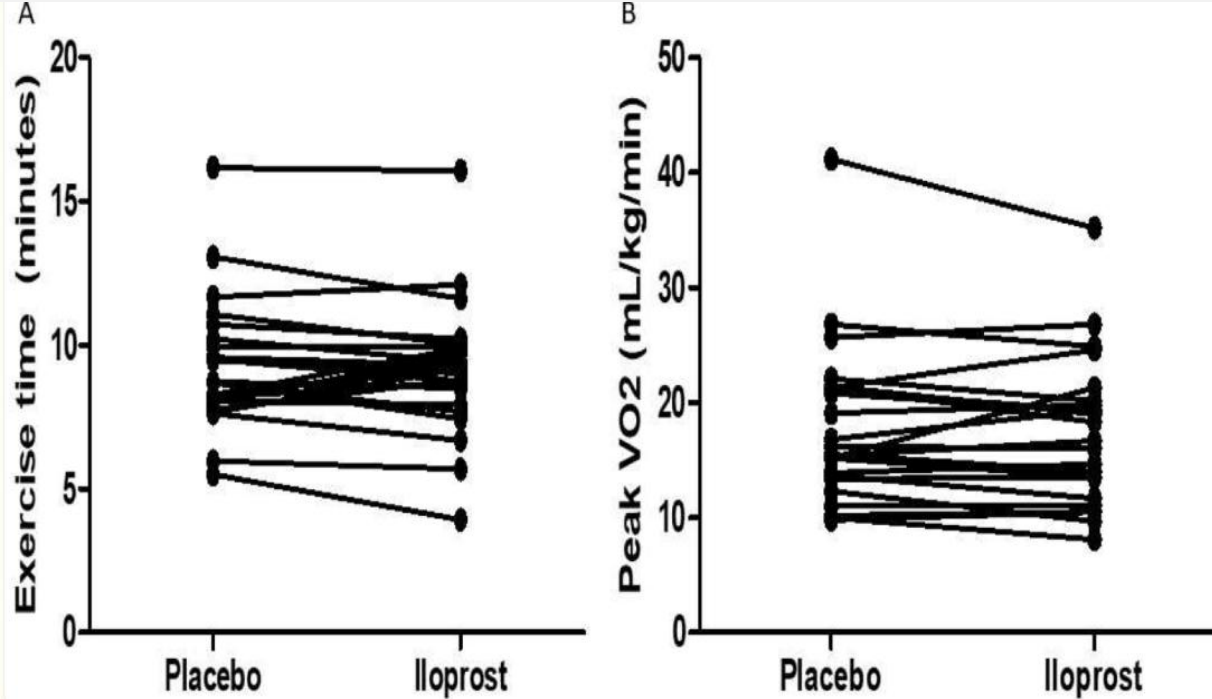
Bosentan ile tedavi arteriyel oksijen basıncında bir azalma ile ilişkilendirilmiştir.

Yaşam kalitesi bosentan alan hastalarda önemli ölçüde kötüleşti



6 dakikada yürünen mesafe, bosentan verilen hastalarda azaldı

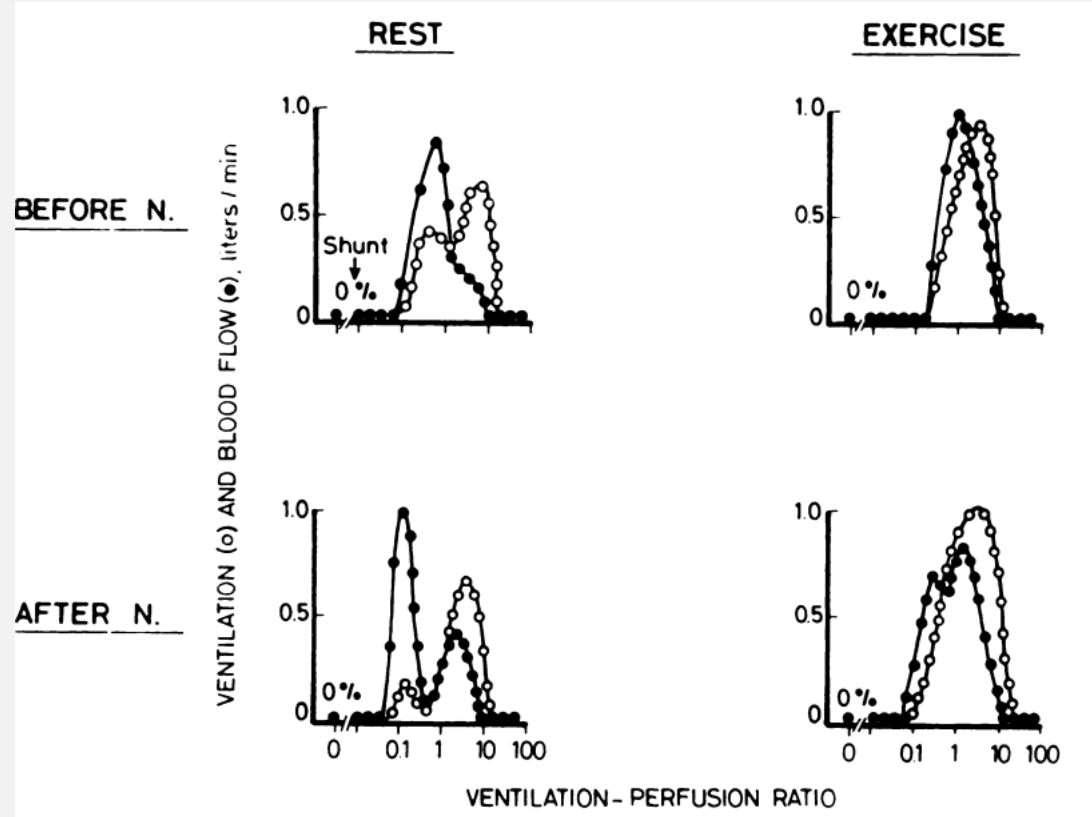
Acute effect of inhaled iloprost on exercise dynamic hyperinflation in COPD patients: A randomized crossover study



Orta-şiddetli 24 KOAH hastası randomize, çift kör, plasebo kontrollü çapraz geçişli bir çalışmaya katıldı. Her bir denek ardışık olmayan günlerde tek bir nebulize 5,0 µg iloprost dozu veya plasebo aldı ve ardından KPET yapıldı.

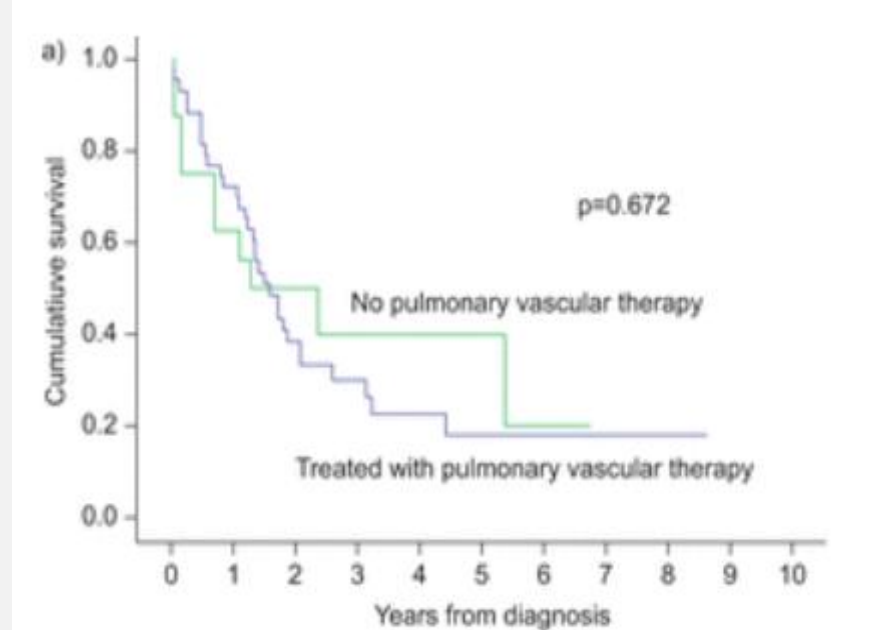
Tek doz inhale iloprost güvenlidir ancak egzersiz kapasitesini iyileştirmede etkili değildir.

Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease

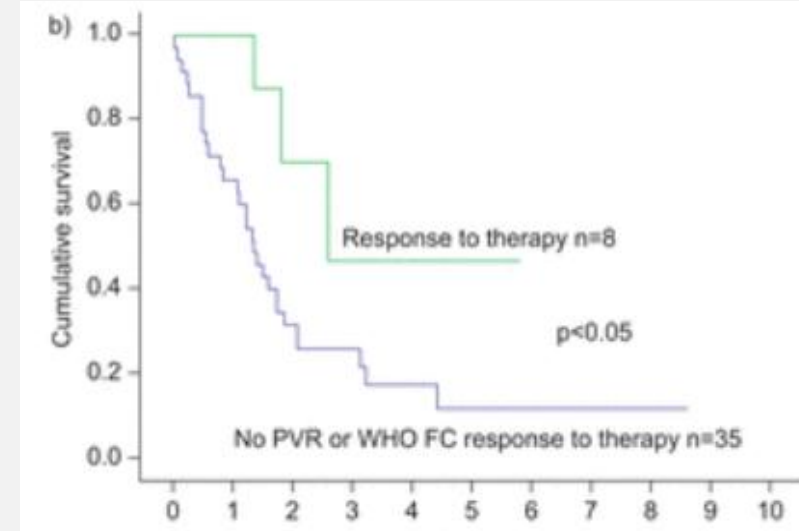


Nifedipin hem istirahat hem de egzersiz esnasında vazokonstriksiyonu azaltarak, kan akımını artırır ancak gaz değişimini kötüleştirir

Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry

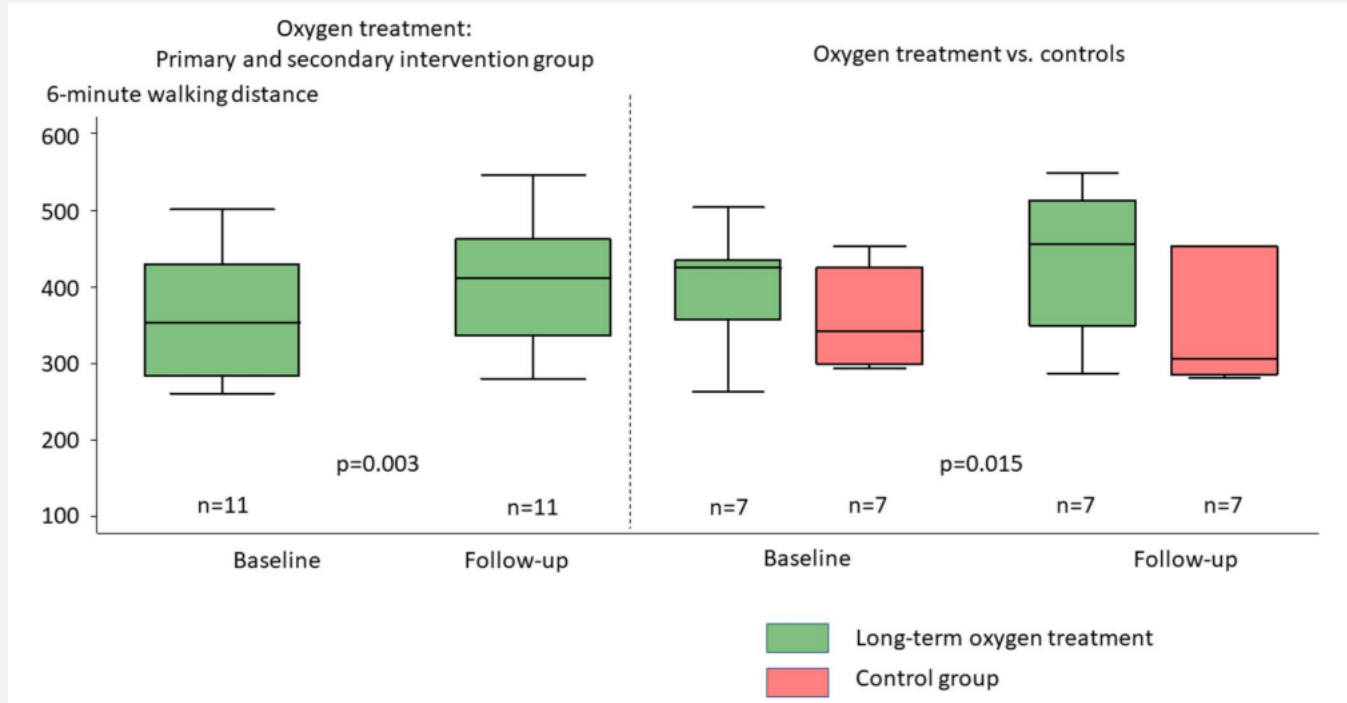


Şiddetli PH-KOAH'lı hasta grubunda, tedavi gören 43 hastanın sağ kalımı, tedavi görmeyen 16 hastaya benzerdi, buna rağmen bu hastalarda pulmoner hemodinamikler tedavi gören hastalarda önemli ölçüde daha kötüydü



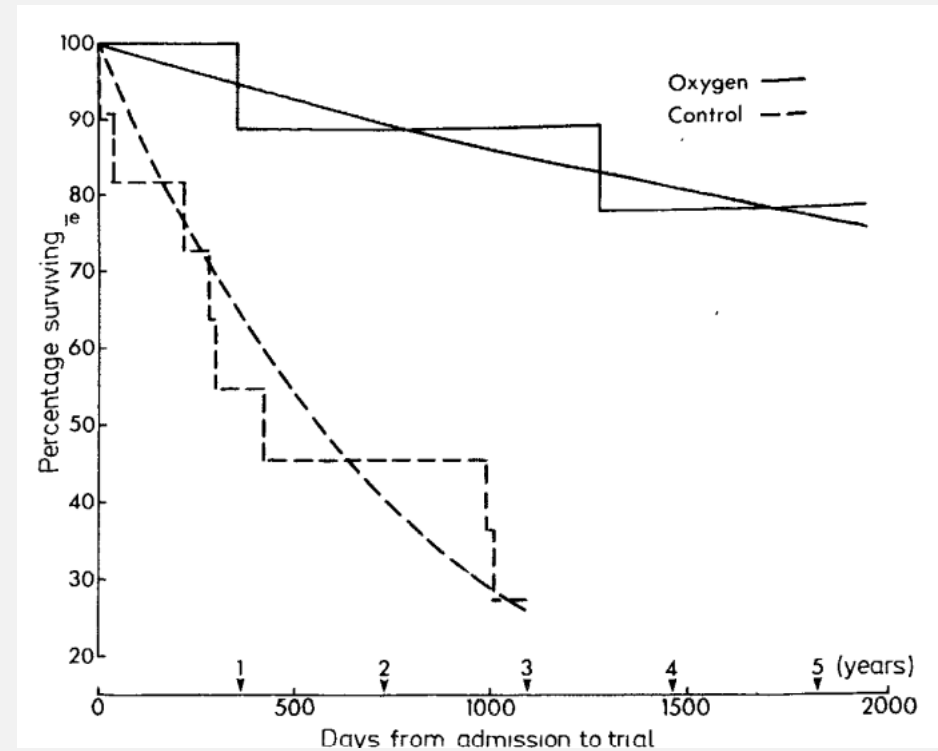
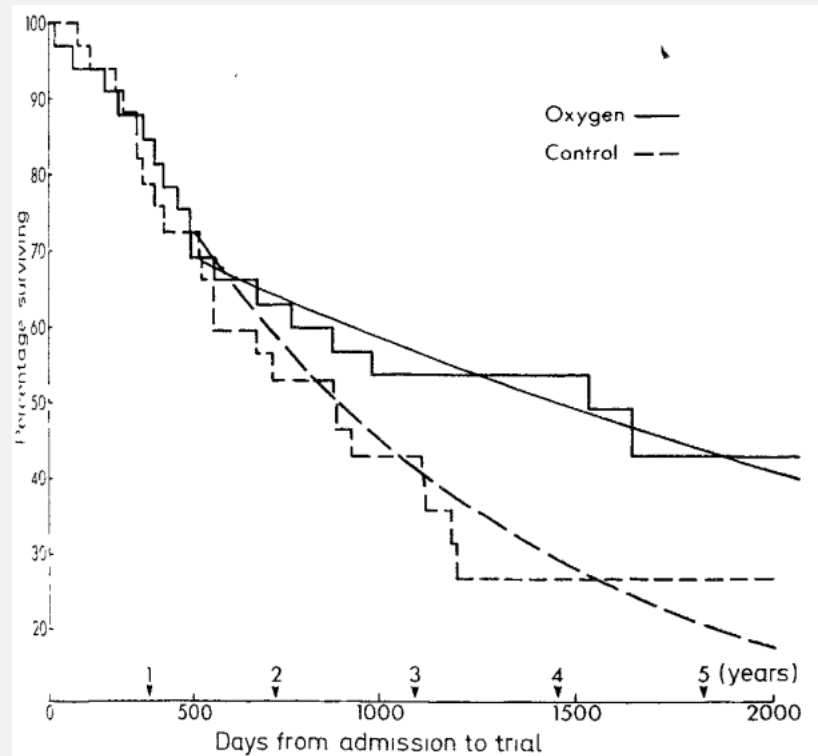
klınık iyileşme gösteren sekiz hastanın, objektif iyileşme olmaksızın pulmoner vasküler tedavi gören 35 hastayla karşılaştırıldığında daha üstün sağ kalım oranına sahip olduğu görüldü

Long-term oxygen therapy in precapillary pulmonary hypertension – SOPHA study

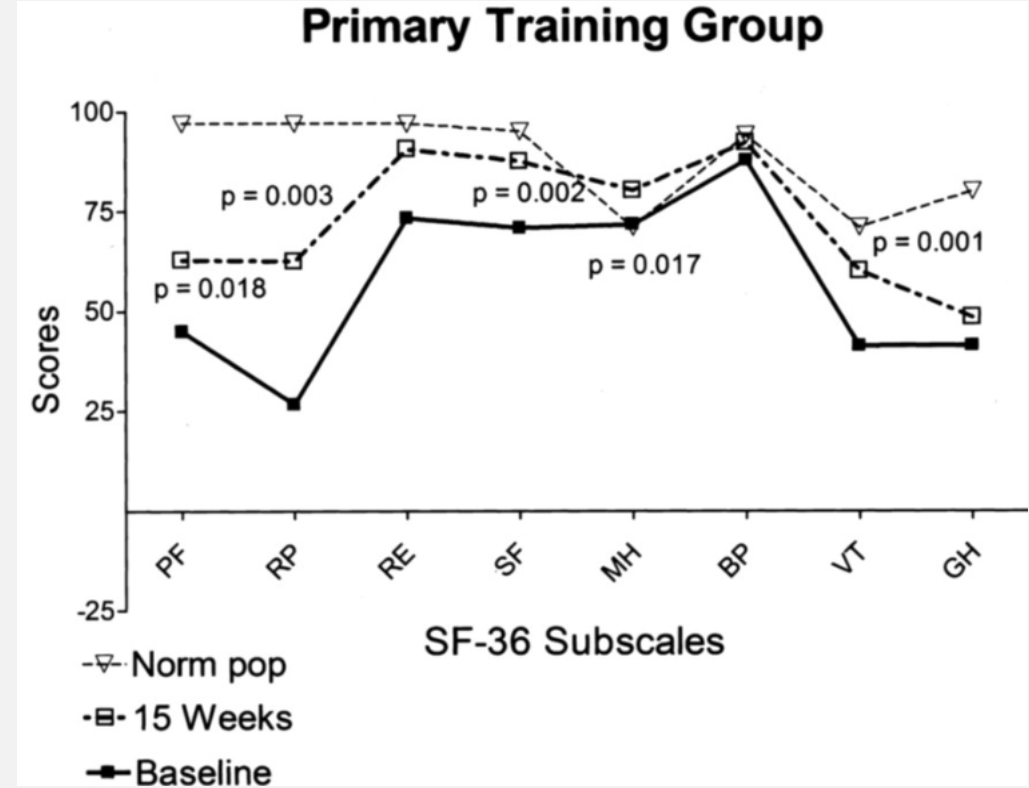
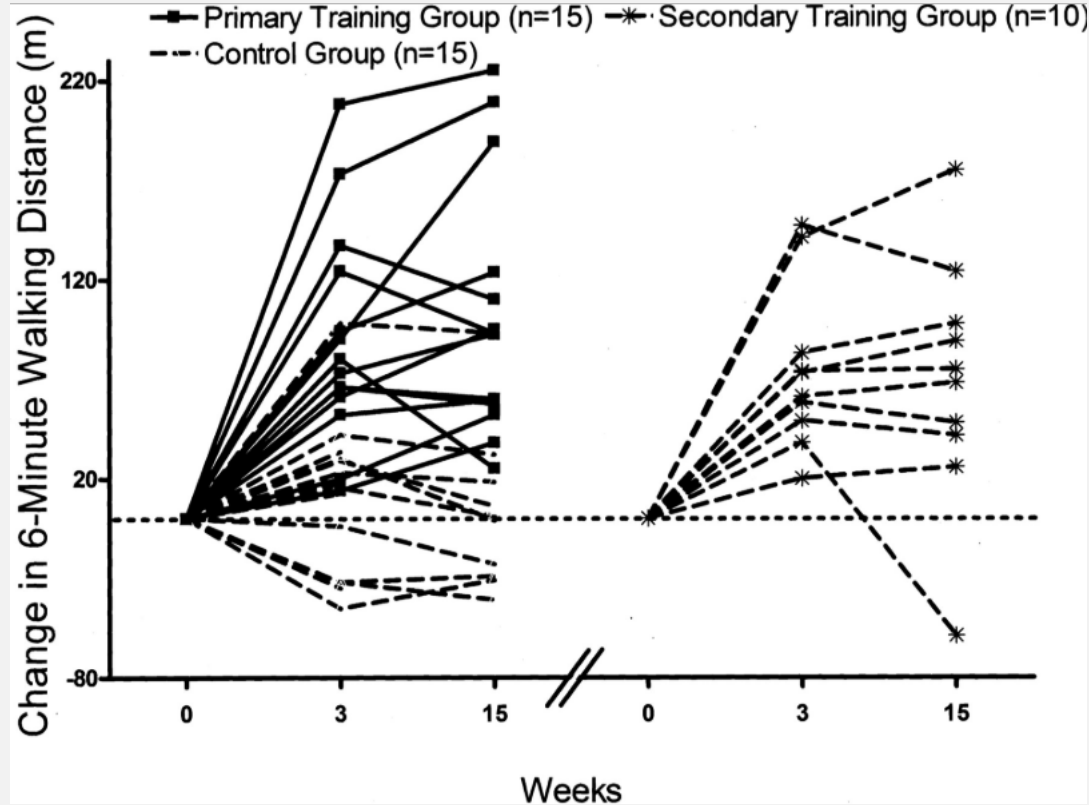


Stabil tedavi altında prekapiller PH'li ve istirahatte ve/veya egzersiz sırasında O₂ desatürasyonları olan hastalar, 12 hafta boyunca LTOT (≥ 16 saat/gün) veya hiç O₂ (kontrol grubu) almayacak şekilde randomize edildi . Müdahale grubu, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 6DYM'de anlamlı şekilde iyileşti. Diğer parametrelerde gruplar arasında tutarlı bir fark bulunamadı.

LONG TERM DOMICILIARY OXYGEN THERAPY IN CHRONIC HYPOXIC COR PULMONALE COMPLICATING CHRONIC BRONCHITIS AND EMPHYSEMA

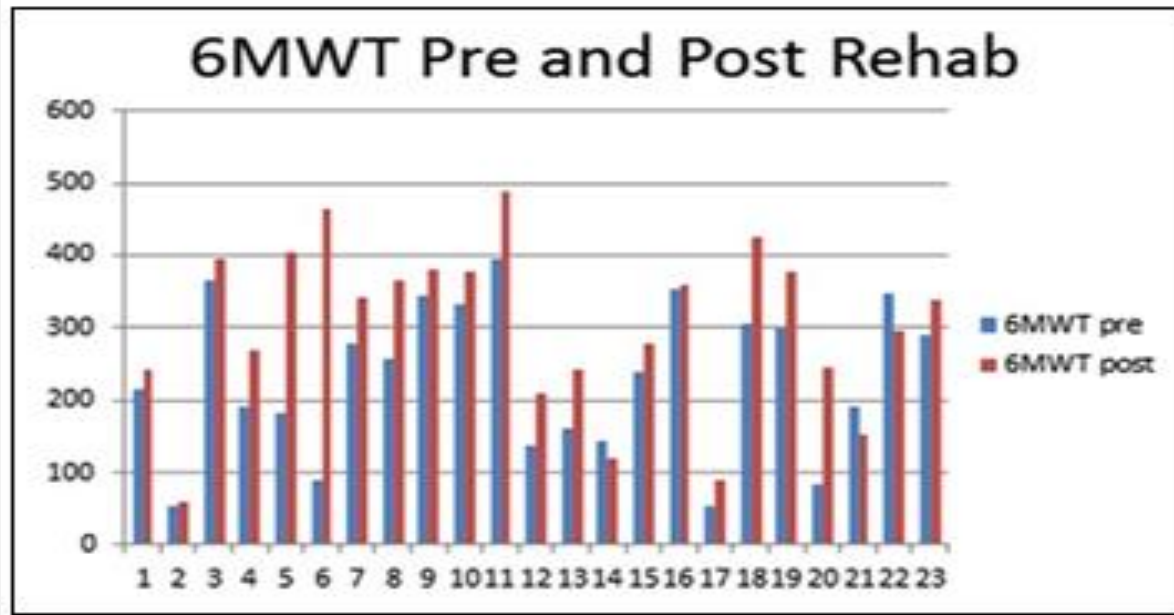


Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension

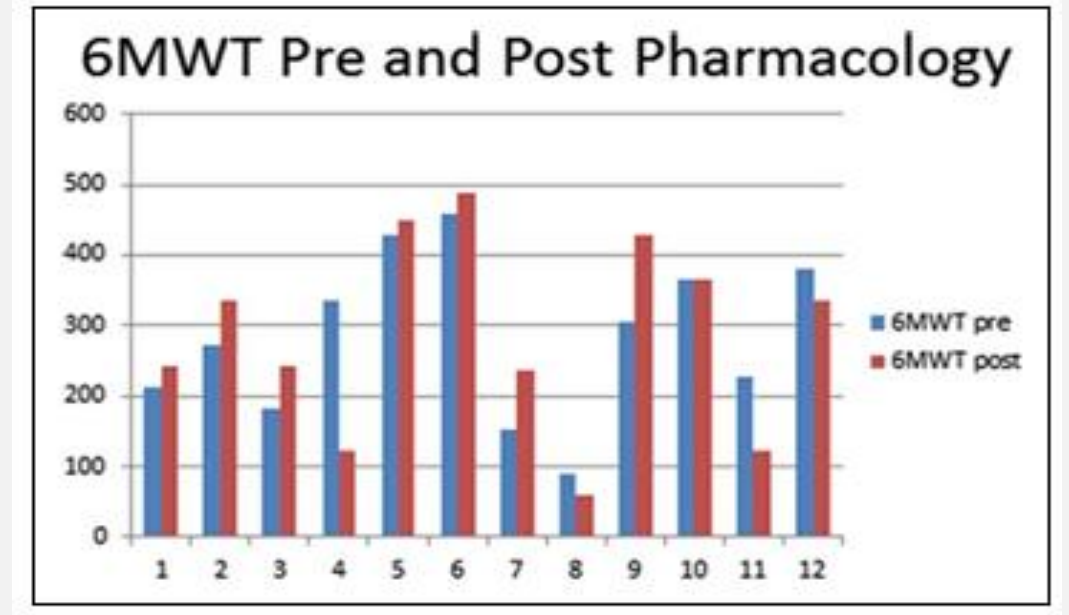


3 haftalık tedaviden sonra, 6 dakikalık yürüme mesafesindeki artış birincil eğitim grubunda kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha fazlaydı. 15 haftalık tedaviden sonra, 6 dakikada yürünen mesafe kontrol grubunda azaldı, birincil eğitim grubundaki hastalarda ise daha fazla iyileşme görüldü. İkincil eğitim grubundaki hastalar, birincil eğitim grubundaki hastalara benzer şekilde iyileşme gösterdi ve 6 dakikalık yürüme testinde 3 hafta sonra ve 15 hafta sonra başlangıç seviyesine göre önemli ölçüde daha fazla artış gösterdi

A retrospective study on the effects of pulmonary rehabilitation in patients with pulmonary hypertension



6DYT'si <250 metre olan hastalar rehabilitasyon sonrası 6DYT'de önemli kazanımlar elde etti



Farmakoterapi sonrası 6DYT'de iyileşme yoktu

Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial

KOAH+ PHT (63 hasta)

Sildenafil

Placebo

Pulmoner rehabilitasyon(3 ay)

Yaşam kalitesi

Egzersiz kapasitesi

Arteriyel oksijenasyon



benzer

Şiddetli KOAH ve orta derecede artmış PAP'ı olan hastalarda sildenafil ile eş zamanlı tedavi, egzersiz toleransında pulmoner rehabilitasyon sonuçlarını iyileştirmemektedir.

USOT

- Uzun süreli oksijen tedavisi , hipoksemik hastaların yönetiminin temel taşıdır.
- Pulmoner hemodinamik iyileşir ve PH ilerlemesinde kısmi bir gecikme olur ancak pulmoner arter basınçları vasküler yeniden şekillenme olduktan sonra nadiren normale dönmektedir.
- USOT için güncel öneri, dinlenme halinde <60 mmHg arteriyel oksijen gerginliği veya $<91\%$ periferik oksijen satürasyonu ve günde en az 15 saat kullanılmasıdır

Diüretikler

- Diüretikler, sağ ventrikül yetmezliğine bağlı sıvı tutulumu olan hastalarda intravasküler hacmi düzenlemek için sıklıkla kullanılır. Hastalar elektrolit bozuklukları ve böbrek öncesi yetmezlik açısından izlenmelidir

Antikoagülanlar

- Antikoagülasyonun artmış kanama riski ile ilişkili olması ve sağlam verilerin bulunmaması nedeniyle, PAH hastalarında antikoagülan kullanımı lehine veya aleyhine genel bir öneri yapılmamıştır; bu nedenle bireysel karar alma gereklidir.

Aşılama

- Hastaların ölümlerinin %7'sine kadarında zatürrenin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle, altta yatan akciğer hastalığıyla ilişkili PH'li hastalar dahil olmak üzere PH'li tüm hasta grupları için grip ve pnömokok zatürresine karşı aşılama genellikle önerilir.

Sonuç

- KOAH'da gelişen PHT genellikle hafif veya orta şiddettedir
- Şiddetli PHT tespit edilirse başka hastalıklar araştırılmalıdır
- PHT varlığı semptomları, fonksiyonel durumu ve prognozu kötüleştirir
- Tedavinin temelini KOAH 'ın etkili tedavisi ve USOT oluşturur
- Vazodilatör tedavinin etkisini gösteren çalışmalar kısıtlıdır.
- Pulmoner rehabilitasyon, diüretikler ve aşılama tedavinin diğer bileşenleridir.



Teşekkür ederim