

Pulmoner arteriyel hipertansiyon patogenezi ve genetik

Zeki Yıldırım , Recep Akgedik

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Giriş

Pulmoner dolaşım sistemi; damar duvar kalınlığı ince, vasküler rezistansı düşük, yüksek akım hızına sahip, perfüze olmayan damarları açarak genişleyebilen ve yüksek kompliyansı olan bir dolaşım sistemidir (1)

Normalde sistolik pulmoner arter basıncı (PAB) 22-30 mmHg, diastolik PAB 9-22 mmHg ve ortalama (PAB) 15-18 mmHg'dir. Ortalama PAB'ın istirahat halinde 25 mmHg'nin, egzersizde 30 mmHg'nin üzerine çıkmasına pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) denir. PAB 25-45 mmHg ise hafif, 45-65 mmHg ise orta, > 65 mmHg ise ağır PAH olarak sınıflanır (2,3).

Fizyopatoloji

PAH fizyopatolojisi oldukça karmaşıktır. PAH'da 0,5 mm çapından küçük pulmoner arterlerde damar duvarında kalınlaşma, arter lümeninde daralma ve hatta lümen tıkanma söz konusudur. Pulmoner vasküler rezistans (PVR) artmış, pulmoner kapiller wedge basıncı normaldir. Özellikle hastalığın erken dönemlerinden itibaren PAB artmaktadır. Hastalık ilerledikçe pulmoner hipertansiyonun derecesi artar, kardiyak output progresif azalır. Sağ ventrikül afterloadı artar, sağ ventrikül dilatasyonu, interventriküler septumda sola kayma, sol ventrikül outputunda azalma meydana gelir. Sağ ventrikül duvar gerilimi azalır, sağ ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül iskemisi oluşur ve zamanla sağ kalp yetmezliği tablosu meydana gelir (4).

Pulmoner Vasküler Endotelium ve Endotelial Disfonksiyon

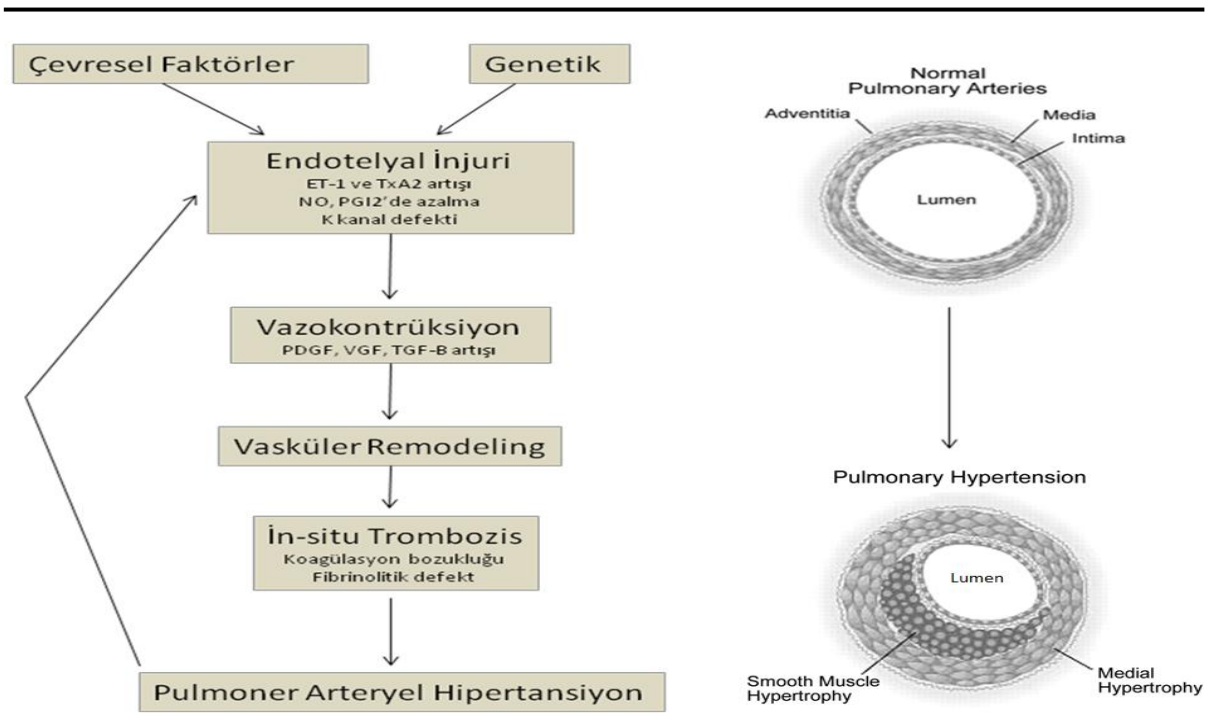
Vasküler endotelium vasküler tonusu, hemostazisi, kemotaksisi, vasküler komponentlerin büyüme, farklılaşma ve injuririye cevabını düzenleyen nontrombojenik yarı geçirgen bir bariyerdir (5). Pulmoner vasküler direncin düşük tutulmasında ve bunun sürdürülmesinde primer fonksiyonu pulmoner

vasküler endotelium yapar. Endotelial hücreler vasküler fonksiyonlarda major regülatörlerdir. Endotelial disfonksiyon ile vazokonstriktörlere karşı vazodilatör salınımı, düz kas hücrelerinin büyüme ve yer değiştirmelerine karşı inhibisyon, protrombotik mediatörlere karşı antitrombotik mediatör üretimi ve proinflamatuvar aktiviteye karşı antinflamatuvar aktivite arasındaki denge bozulur (6) Bu düzenlemenin yapılmasında vazodilatörler (prostasiklin ve nitrik oksid (NO)), vazokonstriktörler (endotelin-1, tromboksan A2, serotonin), mitojenlere karşı büyüme inhibitörleri (growth inhibitors versus mitogens), protrombotik mediatörlere karşı antitrombotikler (antithrombotic mediators versus prothrombotic determinants) arasında kompleks bir denge söz konusudur. Bu dengenin vazokonstriktör lehine bozulması PAH'a neden olur. PAH hastalarında bu sebeple prostasiklin ve NO sentaz azalmışken Tromboksan A2 ve Endotelin 1 artmıştır (7).

Endotelial injuri veya disfonksiyonu iyi bilinen başlatıcı neden olsa da adventisiyal fibroblast aktivasyonu ve extrasellüler matrix artışı pulmoner vasküler hastalığı arttırıcı önemli nedenlerdir (8).

Şimdiye kadar yapılan yoğun araştırmalara rağmen primer PAH hastalarının büyük bölümünde başlatıcı olay tespit edilememiştir. Her hangi bir başlatıcı/tetik çeken faktör nihai olarak vazokonstrüksiyona, vasküler düz kas hücresi proliferasyonuna, endotelial hücre proliferasyonuna, remodeling ve in-situ trombozise yol açar. Bu pulmoner vasküler lümenindeki daralmanın temel mekanizmasını oluşturur. Bu durumda pulmoner vasküler rezistans progressif olarak artar ve PAH belirtileri ortaya çıkar (9-11).

Nitrik oksit (NO): Akciğerlerde üretilen kuvvetli pulmoner vazodilatördür (12) NO'nin PAH patogeneziinde çok önemli rol oynadığı bilinmektedir (13-15). Endoteliumda NO sentaz tarafından L-argininden üretilir (10). Üretilen NO vasküler düz kas hücrelerinde, guanilat siklazı aktive ederek cyclic guanosine monophosphate (cGMP) oluşturur. cGMP yoluyla kalsiyum



Şekil.1. PAH'da patogenezi

bağımlı potasyum kanalları fosforillenir. Hiperpolarizasyon sonucu düz kas hücrelerinde gevşeme olur ve vazodilatasyon meydana gelir (10). Ayrıca NO vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve göçü üzerine inhibitör etki yapar. Damar düz kas hücrelerinin büyümesini inhibe eder ve apoptozislerini uyarır (13). Bundan başka NO intravasküler trombozisi de inhibe eder (16). Bu etkileriyle NO vasküler kan akımı ve vasküler tonusun düzenlenmesine büyük katkı sağlamış olur (17). PAH hastalarında ekshale edilen havada NO düzeyi düşük bulunmuştur (18). Ayrıca en son yapılan çalışmalarda primer PAH'lılarda tüm vücut NO düzeyi düşük bulunmuş ve NO üretimin düşüklüğü ile PAH gelişimi arasında direkt ilişki tespit edilmiştir (19). Bronkoalveoler lavajda bakılan NO düzeyi ile PAH hastalığının şiddeti arasında ters yönde korelasyon olduğu gösterilmiştir (20).

Prostanoid yolağı -Prostasiklin: Prostasiklin (PGI₂) potent pulmoner vasküler vazodilatördür. Aynı zamanda güçlü şekilde trombosit agregasyonu platelet adenilat siklazı aktive ederek inhibe eder (21). Bunların yanında düz kas hücrelerinde proliferasyonu inhibe eder ve antiinflamatuvar etki gösterir. Endotel hücrelerinde araşidonik asitten prostasiklin sentaz tarafından üretilir. PAH hastalarında protasiklin sentaz aktivitesi ve prostasiklin seviyesi azalmıştır ve bu durum vazodilatasyon ve antiproliferatif etkinin azalmasıyla sonuçlanır

(22-24). Prostasiklinin üriner metaboliti olan 2,3-dinor-6-keto-PGF'nin PAH'lı hastalarda idrarda azaldığı gösterilmiştir (25,26). Bunu tamamlayıcı olarak potent vazokonstriktör ve platelet agregasyon agonisti olan tromboksan A₂ (TA₂) metaboliti PAH lı hastalarda artmıştır (24).

Endotelin yolağı: Endotelin -1(ET-1) vasküler endotelyumdan üretilen vazokonstriktör ve düz kas hücresi mitojenidir. Etkisini spesifik endotelin A (ETA) ve endotelin B (ETB) reseptörlerine bağlanarak gösterir (25) Endotelin vasküler düz kas hücresi hipertrofini, hücre proliferasyonunu, fibrozisi, vasküler permeabilite artışını, lökosit aktivasyonunu, sitokin indüksiyonunu ve adhezyon molekül ekspresyonunu artırır (26).

ET-1 atılımı NO aktivasyonuna ve prostasiklin salınımına neden olur. Pulmoner sirkülasyondaki ET-1 üretim ve atılımı arasındaki fizyolojik denge dolaşımdaki ET-1 seviyesini yansıtır (27,28). Plazma ve pulmoner ET-1 seviyesinin PAH da arttığı ve bu artış seviyesinin hastalığın ağırlığı ve prognozu ile olan korelasyonu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (28).

Atriyal natriüretik peptid (ANP): ANP, beyin natriüretik peptid (B-tip, BNP) ve urodilatın gibi natriüretik ailesindedir. Vazodilatatör, diüretik ve antiproliferatif etkinliği olan bir kardiyak kökenli hormondur. Pulmoner dolaşımda vasküler direnç ve remodelingde etkilidir. ANP ET-1 sentezini ve ET reseptör ekspresyonunu inhibe eder (29)

Serotonin

Serotonin (5-hydroxytryptamine/ 5-HT) potent pulmoner vasokonstriktör ve pulmoner vasküler düz kas mitojenidir (30). Serotonin transpoter geni (SERT veya 5-HTT) tek bir kromozomda 17q11.2 lokalizasyonundadır. 5-HT, SERT aktivasyonu ile sellüler proliferasyona neden olur (31). Yapılan çalışmalarda SERT overekspresyonunun primer PAH lularda pulmoner vasküler düz kas hiperplazi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ve bu durum vasküler remodeling de kritik rol oynar (32).

PAH ve Genetik

Son yıllara kadar PAH'un nedeni tam olarak bilinmemiyordu. Günümüzde de kesin nedeni ortaya konmuş olmamakla beraber ailesel PAH hastalarında 2000'li yıllarda yapılan genetik çalışmalar bazı genetik anormalliklerin hastalığın patogenezinde rolü olduğunu göstermiştir. İdiopatik PAH hastalarının yaklaşık %10'un akrabalarını PAH görülmektedir. Bu hastalıkta gen anomalisi otozomal dominant olmasına rağmen sıklıkla penetrans azalmasına bağlı olarak genetik bozukluk tüm hastaların fenotipine yansımaz. Bir başka deyişle tetkik yapıldığında otozomal dominant genetik bozukluk bulunmasına rağmen, bunların bazılarında PAH gelişmeyebilir. Kesin oran belirlemek güç olmakla beraber penetrans oranı % 20-30 olarak tahmin edilmektedir. Ailesel PAH hastalarında üzerinde en çok çalışılan gen, transforming growth faktör reseptör ailesinden olan "bone morphogenetic protein tip 2 reseptörü" (BMPR II) dır. Bu gende mutasyonlar ailesel PAH hastalarının %70'inde bulunmaktadır. Ayrıca idiyopatik PAH hastalarının % 25'inde de benzer mutasyonlar görülmektedir. Bone morphogenetic proteinler (BMP) normal fonksiyonları kemiklerin ve kıkırdak dokularının gerektiği kadar büyümesini ve diferansiyasyonunu kontrol ederler. Erişkinde mezenkimal dokuların tamirinde ve embriyogenezisde dokuların oluşmasında da rolleri olduğu gösterilmiştir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, normal durumda pulmoner arter basıncını çok az yada hiç etkilemezken, heterozigot mutasyonu olduğu zaman, akciğerlerin aşırı interlökin-1 beta'ya maruz kalması yada kronik serotonin infüzyonu yapıldığı zaman pulmoner arter basıncında belirgin artışa yol açtığı görülmektedir. Bu sonuçlar BMPR II gen mutasyonunun PAH gelişmesi için tek başına yeterli bir faktör olmadığını ancak diğer çevresel etkenlere duyarlılığı artırdığı hipotezini desteklemektedir (6.11). Son yıllarda yapılan

deneysel çalışmalarda idiyopatik PAH yanı sıra hipoksemik PAH olgularında da BMPR II mutasyonlarının rolü olduğu belirtilmektedir (32).

Kaynaklar

1. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114(13):1417-31.
2. Karabıyıkoglu G. Pulmoner arteriyel hipertansiyon. In: Karabıyıkoglu G. ed. *Pulmoner Hipertansiyon*. Ankara, Antip Basımevi; 2007;112-30
3. Stewart S. Pulmonary arterial hypertension. Oxon, England, Taylor and Francis Group, 2005; 4-45.
4. Lee SH, Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Int Med*. 2005;258:199-215
5. Nicod LP. The endothelium and genetics in pulmonary arterial hypertension. *Swiss Med Wkly* 2007 11;137(31-32):437-42.
6. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):13-24.
7. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109(2):159-65.
8. Stenmark K, Gerasimovskaya E, Nemenoff R, Das M. Hypoxic activation of adventitial fibroblasts: role in vascular remodeling. *Chest* 2002;122(6 Suppl):326-34.
9. Coggins MP, Bloch KD. Nitric oxide in the pulmonary vasculature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(9):1877-85.
10. Kasper M. Phenotypic characterization of pulmonary arteries in normal and diseased lung. *Chest* 2005;128(6 Suppl):547-52.
11. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. Morrell NW, Adnot S, Archer SL, Dupuis J, Jones PL, MacLean MR, McMurtry IF, Stenmark KR, Thistlethwaite PA, Weissmann N, Yuan JX, Weir EK. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S20-31.
12. Coggins MP, Bloch KD. Nitric oxide in the pulmonary vasculature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(9):1877-85.
13. Demoncheaux EA, Higenbottam TW, Kiely DG, et al. Decreased whole body endogenous nitric oxide production in patients with primary pulmonary hypertension. *J Vasc Res* 2005;42(2):133-6.
14. Kaneko FT, Arroliga AC, Dweik RA, Comhair SA, Laskowski D, Oppedisano R, et al. Biochemical reaction products of nitric

-
- oxide as quantitative markers of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(3):917-23
15. Ozkan M, Dweik RA, Laskowski D, Arroliga AC, Erzurum SC. High levels of nitric oxide in individuals with pulmonary hypertension receiving epoprostenol therapy. *Lung* 2001; 179(4):233-43
 16. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res* 2001;88(8):756-62.
 17. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43(2):109-42.
 18. Kaneko FT, Arroliga AC, Dweik RA, et al. Biochemical reaction products of nitric oxide as quantitative markers of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(3):917-23.
 19. Demoncheaux EA, Higenbottam TW, Kiely DG, et al. Decreased whole body endogenous nitric oxide production in patients with primary pulmonary hypertension. *J Vasc Res* 2005;42(2):133-6.
 20. Kaneko FT, Arroliga AC, Dweik RA, Comhair SA, Laskowski D, Oppedisano R, et al. Biochemical reaction products of nitric oxide as quantitative markers of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(3):917-23
 21. Moncada S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂, and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 1978; 30(3):293-331
 22. Gorman RR, Bunting S, Miller OV. Modulation of human platelet adenylate cyclase by prostacyclin (PGX). *Prostaglandins* 1977;13(3):377-88
 23. Davie N, Haleen SJ, Upton PD, Polak JM, Yacoub MH, Morrell NW, et al. ETA and ETB receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(3):398-405
 24. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327(2):70-5.
 25. Stelzner TJ, O'Brien RF, Yanagisawa M, et al. Increased lung endothelin-1 production in rats with idiopathic pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 1992;262(5 Pt 1):L614-20.
 26. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328(24): 1732-9.
 27. Frasch HF, Marshall C, Marshall BE. Endothelin-1 is elevated in monocrotaline pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 1999;276(2 Pt 1):L304-10
 28. Rubens C, Ewert R, Halank M, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120(5):1562-9.
 29. Jain S, Ventura H, deBoisblanc B. Pathophysiology of pulmonary arterial hypertension. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;11(2):104-9.
 30. Weir EK, Hong Z, Varghese A. The serotonin transporter: a vehicle to elucidate pulmonary hypertension? *Circ Res* 2004;94(9):1152-4.
 31. Marcos E, Fadel E, Sanchez O, et al. Serotonin-induced smooth muscle hyperplasia in various forms of human pulmonary hypertension. *Circ Res* 2004;94(9): 1263-70.
 32. Takahashi H, Goto N, Kojima Y, Tsuda Y, Morio Y, Muramatsu M, Fukuchi Y. Downregulation of type II bone morphogenetic protein receptor in hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Mol Physiol* 2006; 290:450-58.
-