



BÖLÜM 86

Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon Fizyopatolojisi

Mehmet Aydın KAHRAMAN¹

GİRİŞ

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda (KTEPH) patoloji pulmoner arter dallarının mekanik tıkanıklığıdır ve sıklıkla pulmoner embolizm sonrası izlenir. Pulmoner arterlerdeki trombüsün çözünürlüğünün tam olarak sağlanmadığını gösterir. Yüksek pulmoner vasküler direnç ve pulmoner arter dallarını tıkayan organize fibröz materyal ile seyreder. Ancak pulmoner vasküler direnç artışında büyük arterlerin mekanik tıkanıklığı yanında tıkalı olmayan prekapiller pulmoner vasküler düzeydeki progresif arteriyopatik değişikliklerin de rolü olduğu düşünülmektedir. KTEPH’te patolojik lezyonlar, elastik pulmoner arterlerdeki pulmoner arteriyel medial katmanına sıkıca bağlanarak normal intımayı değiştiren organize trombüslerle karakterizedir.

KTEPH, persistan pulmoner perfüzyon defektleri ile birlikte seyreden ortalama pulmoner arterdeki basıncın artması durumudur (mPAP >25 mmHg). KTEPH yalnızca basit bir kan pıhtısı değildir. Tromboembolik veya inflamatuvar lezyonları vardır. Organize trombüs ve fibröz doku ile karakterizedir. Sonuçta damar obliterasyonu

pulmoner arter basıncını artırır. Çoğu olguda, tromboz ve platelet disfonksiyonunun hastalığın nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu belirsizdir¹⁻²⁻³.

KTEPH’de Küçük Damar Hastalığının Üç Mekanizması Vardır (Şekil 1). KTEPH’nun fizyopatolojisinde temel bazı olaylar bulunmaktadır (Şekil 2). En sık olarak 1- Endotelin sistemi 2- Prostoglandin sistemi ve 3- Nitrik Oksit sistemi KTEPH fizyopatolojisinde önemli rol oynamaktadır.

Endotel hücre disfonksiyonu, ister kalıtsal ister diğer risk faktörlerine bağlı olarak gelişsin, endotelin-1 ve tromboksan-A2 gibi konstrüktör faktörlerin intrasellüler transkripsiyonu artırır, nitrik oksid ve prostoglandin gibi gevşetici faktörleri ise azaltır. Denge vasokonstriksiyon, düz kas hücre aktivasyonu ve disfonksiyonu, hiperplazi ve hipertrofi, apoptozun inhibisyonu, fibroblast proliferasyonu, kollajen depozisyonu, proinflatuvar sitokinlerin aktivasyonu ve anjiyogenez lehine bozulur. Hücre proliferasyonu ve anjiyogenez de tetikleyen, vasküler endotel büyüme faktörü ve anjiyopoetin gibi birçok büyüme faktörü artar. Pulmoner damar düz kas hücrelerinde bulunan voltaja bağımlı potasyum iyon kanallarının

¹ Op. Dr. Mehmet Aydın KAHRAMAN, S.B. S.B.Ü. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü dr.mak@hotmail.com



arter basıncı, pulmoner vasküler rezistans ile doğru, atım volümü ile ters orantılı olarak değişmektedir. Plasma endotelin-1 düzeyleri mortalite ile direkt ilişkilidir. Sol ventrikül yapısal remodelinge bağlı olarak gelişen mitral yetmezliği, sol atriyal hipertrofiye neden olarak, pulmoner vasküler endotel disfonksiyonu daha da olumsuz etkiler⁴⁶.

KTEPH’da Diğer Yollar:

Vasoktif intestinal polipeptid (VIP), bağırsakta su ve elektrolit sekresyonunda önemli bir hormondur. Trombosit aktivasyonu ve damar düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder. Pulmoner vazodilatör, bronkodilatör etki gösterir, deneysel KTEPH modellerinde, pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler direnci azaltır. Biyolojik etkisini iki spesifik VIP reseptörü (VPAC-1 ve VPAC-2) aracılığıyla, cAMP ve cGMP oluşum yolunu tetikleyerek gösterir. Serum VIP düzeyleri KTEPH’lılarda kontrollere ve parankimal akciğer hastalığı olanlara göre azalmıştır. KTEPH’da aynı zamanda tunika mediya da VIP salınımı azalmıştır⁴⁷. Platelet Derived Growth Factor (PDGF), KTEPH’te artar ve mitojen özelliktedir. PDGF, deneysel pulmoner hipertansiyon modellerinde pulmoner damar düz kas hücre proliferasyonuna yol açar. PDGF reseptör inhibisyonunun pulmoner vasküler remodelingi geri döndürdüğü gösterilmiştir⁴⁸. KTEPH’te anjiopietin salınımının arttığı gösterilmiştir. Akciğer dokusunda aynı zamanda matriks metalloproteinaz (MMP) 1-9 da artar⁴⁹. KTEPH’te KKY’deki gibi sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin, aldosteron ve B-tip natriüretik peptid aktivitesi artar.

KAYNAKLAR

1. Keogh AM et al. J Am Coll Cardiol 2009;54:S67-77.
2. Darteville P et al. Eur Respir J 2004;23:637-48
3. Galie N et al. Eur Heart J 2009;30:2493-537)
4. Larissa A Shimoda, Steven S Laurie Vascular remodeling in pulmonary hypertension J Mol Med (Berl) 2013 Mar;91(3):297-309. doi: 10.1007/s00109-013-0998-0.
5. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43(Suppl S):13S-24S.
6. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. J Clin Invest 2001;108:1141-1150.
7. Mazen Al-Qadi, Barbara LeVarge, and H. James Ford Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Approach in Group 5 Pulmonary Hypertension Front Med (Lausanne). 2020; 7: 616720. Published online 2021 Mar 25. doi: 10.3389/fmed.2020.616720
8. Wedgwood S, Black SM. Endothelin-1 decreases endothelial NOS expression and activity through ETA receptor-mediated generation of hydrogen peroxide. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2005;288:L480-L487.
9. Migneault A, Sauvageau S, Villeneuve L, et al. Chronically elevated endothelin levels reduce pulmonary vascular reactivity to nitric oxide. Am J Respir Crit Care Med 2005;171
10. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1995;333:214-221.
11. Kim H, Yung GL, Marsh JJ, et al. Endothelin mediates pulmonary vascular remodelling in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2000;15:640-648.
12. 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;120:1562-1569.
13. 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;328:1732.
14. Galie N, Grigioni F, Bacchi-Reggiani L, et al. Relation of endothelin-1 to survival in patients with primary pulmonary hypertension. Eur J Clin Invest 1996;26:273.
15. Anthony P. Davenport, corresponding author Kelly A. Hyndman, Neeraj Dhaun, Christopher Southan, Donald E. Kohan, Jennifer S. Pollock, David M. Pollock, David J. Webb, and Janet J. Maguire Endothelin Pharmacol Rev. 2016 Apr; 68(2): 357-418. Published online 2016 Apr. doi: 10.1124/pr.115.011833
16. Changpeng Song, Shengwei Wang, Ying Guo, Xinxin Zheng, Jie Lu, Xiaonan Fang, Shuiyun Wang, Xiaohong Huang Plasma big endothelin-1 predicts new-onset atrial fibrillation after surgical septal myectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy BMC Cardiovasc Disord. 2019; 19: 122. Published online 2019 May 22. doi: 10.1186/s12872-019-1085-4
17. Alicja Czopek, Rebecca Moorhouse, Léa Guyonnet, Tariq Farrah, Olivia Lenoir, Elizabeth Owen, Job van Bragt, Hannah M Costello, Filippo Menolascina, Véronique Baudrie, David J Webb, David C Kluth, Matthew A Bailey, Pierre-Louis Tharaux, Neeraj Dhaun A novel role for myeloid endothelin-B receptors in hypertension Eur Heart J. 2019 Mar 1; 40(9): 768-784. Published online 2019 Jan 17. doi: 10.1093/eurheartj/ehy881
18. Rudolf A. de Boer, Gilles De Keulenaer, Johann Bauersachs, Dirk Brutsaert Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A



- scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology *Eur J Heart Fail.* 2019 Mar; 21(3): 272–285. Published online 2019 Feb 4. doi: 10.1002/ehf.1406
19. Farher HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1655-1665.
 20. Miyauchi T, Masaki T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. *Annu Rev Physiol* 1999; 61:391-415.
 21. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995;333:356-363.
 22. Hong-Yu Kuang, Yu-Hao Wu, Qi-Jian Yi, Jie Tian, Chun Wu, We Nian Shou, Tie-Wei Lu The efficiency of endothelin receptor antagonist bosentan for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: A systematic review and meta-analysis *Medicine (Baltimore)* 2018 Mar; 97(10)
 23. Eve-Irene Lepist, Hunter Gillies, William Smith, Jia Hao, Cassandra Hubert, Robert L. St. Claire, III, Kenneth R. Brouwer, Adrian S. Ray Evaluation of the Endothelin Receptor Antagonists Ambrisentan, Bosentan, Macitentan, and Sitaxsentan as Hepatobiliary Transporter Inhibitors and Substrates in Sandwich-Cultured Human Hepatocytes *PLoS One.* 2014; 9(1): e87548. Published online 2014 Jan 30. doi: 10.1371/journal.pone.0087548
 24. Turler RM, Cool CD, Geraci MW, et al. *PLoS One.* 2014; 9(1): e87548. Published online 2014 Jan 30. doi: 10.1371/journal.pone.0087548 expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1925-1932.
 25. Christman BW, McPherson CD, Newman H, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70-75.
 26. Tudor RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1925-1932.
 27. Hayley Barnes, Hui-Ling Yeoh, Toby Fothergill, Andrew Burns, Marc Humbert, Trevor Williams Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 May; 2019(5): CD012785. Published online 2019 May 1. doi: 10.1002/14651858.CD012785.pub2
 28. Shih-Hong Chen, Li-Kuei Chen, Tsung-Han Teng, Wei-Han Chou Comparison of inhaled nitric oxide with aerosolized prostacyclin or analogues for the postoperative management of pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis *Ann Med.* 2020; 52(3-4): 120–130. Published online 2020 Apr 2. doi: 10.1080/07853890.2020.1746826
 29. Xu W, Kaneko FT, Zheng S, et al. Increased arginase II and decreased NO synthesis in endothelial cells of patients with pulmonary arterial hypertension. *FASEB J* 2004
 30. 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
 31. Mason NA, Springall DR, Burke M, et al. High expression of endothelial nitric oxide synthase in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *J Patol* 1998;185:313-318.
 32. Girgis RE, Champion HC, Diette GB, et al. Decreased exhaled nitric oxide in pulmonary arterial hypertension: response to bosentan therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:352-357.
 33. Lara AR, Erzurum SC. A urinary test for pulmonary arterial hypertension? *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172
 34. Pullarnsetti S, Kiss L, Ghofrani HA, et al. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *FASEB J* 2005;19
 35. Sydow K, Munzel T. ADMA and oxidative stress. *Atheroscler Suppl* 2003;4
 36. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Hesse G, et al. Asymmetric dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25
 37. Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, et al. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. *JAMA* 2005;294
 38. Aydın Kahraman, Emre Mutlu, Mustafa Aldağ ADMA, SDMA and L-arginine may be Novel Targets in Pharmacotherapy for Complications due to Cardiopulmonary Bypass *J Med Biochem.* 2017 Jan; 36(1): 8–17. Published online 2017 Jan 25. doi: 10.1515/jomb-2016-0025
 39. Braner DA, Fineman JR, Chang R, Soifer SJ. M&B 22948, a cGMP phosphodiesterase inhibitor, is a pulmonary vasodilator in lambs. *Am J Physiol* 1993;264
 40. Corbin JD, Beasley A, Blount MA, et al. High lung PDE5: a strong basis for treating pulmonary hypertension with PDES inhibitors. *Biochem Biophys Commun* 2005
 41. Beltrán-Gómez ME, Sandoval-Zárate J, Pulido T. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Arch Cardiol Mex.* Jul-Sep 2015;85(3):215-24. doi: 10.1016/j.acmx.2015.03.001.
 42. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, et al. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992;85:504-509.
 43. Hiroe M, Hirata Y, Fujita N, et al. Plasma endothelin-1 levels in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991;68:114-115.
 44. McMurray JJ, Ray SG, Abdullah I, et al. Plasma endothelin in chronic heart failure. *Circulation* 1992;85:1374-1379.
 45. Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ, et al. Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 1994;89:1580-1586.
 46. Leary PJ, Jenny NS, Bluemke DA, Kawut SM, Kronmal RA, Lima JA, Maron BA, Ralph DD, Rayner SG, Ryan JJ, Steinberg ZL, Hinckley Stukovsky KD, Tedford RJ. Endothelin-1, cardiac morphology, and heart failure: the MESA angiogenesis study *J Heart Lung Transplant.* 2020 Jan;39(1):45-52.
 47. Lacedonia D, Valerio G, Palladino GP, Carpagnano GE,



- Correale M, Di Biase M, Foschino Barbaro MP. Role of vasoactive intestinal peptide in chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension. *Rejuvenation Res.* 2014 Feb;17(1):33-9. doi: 10.1089/rej.2013.1478.
48. Magdalena Jasińska-Stroschein, Katarzyna Oszejca, Weronika Świtlik, Justyna Ruchwa, Daria Orszulak-Michalak. Treatment with platelet-derived growth factor (PDGF) and rock inhibitors is related to declined nerve growth factor (NGF) signaling in an experimental model of rat pulmonary hypertension. *Pharmacol Rep.* 2017 May;69(3):532-535. doi: 10.1016/j.pharep.
49. Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease *Adv Pharmacol.* 2018;81:241-330.