

HİPOKSİK PULMONER VAZOKONSTRİKSİYON

HYPOXIC PULMONARY VASOCONSTRICTION

Uğur GÖNLÜGÜR İbrahim AKKURT

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas

Anahtar sözcükler: Hipoksi, pulmoner vazokonstriksiyon

Key words: Hypoxia, pulmonary vasoconstriction

ÖZET

Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon (HPV) 'nin akciğer fizyolojisinde merkezi bir rolü vardır. HPV normal sağlıklı kişilerde bile aktif bir süreç olup endotel ve düz kas bağımlı mekanizmaları içermektedir. HPV'yi bozan vazodilatör gibi ajanlar veya pnömoni gibi hastalıklar arteriyel oksijen düzeyini düşürebilir ve alttaki hastalığı şiddetlendirebilirler. HPV, hipoksik pulmoner hipertansiyonda görülen vasküler remodeling'in bazı bulgularından sorumlu olabilir. Burada HPV'den sorumlu mekanizmalar gözden geçirilmiştir.

GİRİŞ ve TARİHÇE

Akciğerin temel görevi havadaki oksijeni alıp kandaki karbondioksiti atmak olduğundan kendi içinde verimli çalışabilmek için mikrodoku düzeyinde ventilasyona uygun bir perfüzyonu sağlamak zorundadır. Bu ise lokal hipoksinin olduğu alanlara kan akımının azaltılmasıyla mümkündür. Bu nedenle hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon (HPV) mekanizması akciğer fizyolojisinin temel taşlarından biridir (1). Öneme rağmen HPV konusunda Türkçe literatürde kısıtlı yayın olması nedeniyle bu derlemenin yazılması amaçlanmıştır.

Hipoksinin pulmoner dolaşımında (hem arter hem ven) vazokonstriksiyon yaptığını ilk kez

SUMMARY

Hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) has a central role in lung physiology. HPV is also an active process in normal healthy people and contains endothelium- and smooth muscle cell-dependent mechanisms. The agents like vasodilators or diseases like pneumonia that alter HPV can lower arterial oxygen level and aggravate underlying illness. HPV may be responsible for some features of vascular remodeling seen in hypoxic pulmonary hypertension. We reviewed the mechanisms responsible for HPV in this paper.

1946 yılında Von Euler ve Liljestrand ifade etmiştir (2). Gerek arteriyel gerekse alveoler hipoksi pulmoner damarlarda vazokonstriksiyona neden olabilmekte (3), alveoler PO₂ 50-60 mmHg olduğunda HPV süreci başlatmaktadır (2).

Damar heterojenitesi

Bir damar, özünde aynı hüresel komponentleri içeren ama damar yatağına göre bu hücrelerde fonksiyonel ve morfolojik farklılıkların mevcut olduğu mozaik bir yapı sergilemektedir. Bu farklılık sitoskeletal veya kontraktıl proteinleri olduğu kadar membran iyon kanallarını da ilgilendirmektedir. Kimi

hücrelerde potasyum kanalları kimisinde kalsiyum kanalları daha fazla bulunur. Diğer yandan bazı hücrelerde voltaj bağımlı potasyum kanalları, bazılarında ATP bağımlı potasyum kanalları, bazılarında ise kalsiyum bağımlı potasyum kanalları boldur. Bu çeşitlilik nedeniyle hipoksi, vazoaktif ilaçlar ve vasküler hasara verilen damar yanıtı organlar arasında olduğu kadar aynı organın değişik segmentlerinde de farklılık göstermektedir (4). Örneğin, böbrek ve akciğerin aynı kan ile perfüze edildiği deneysel bir modelde hipoksemi yaratıldığında pulmoner arterde vazokonstriksiyon ama renal arterde vazodilatasyon meydana gelmektedir. Bu modelde kanda siklooksijenaz ve nitrik oksit inhibitörleri olduğu için lokal prostanoidler ve nöral reflekslerin bir etkisi yoktur (5). Tıpkı bunun gibi dihidropiridin grubu vazodilatatörler (nifedipin, amlodipin) böbrekte afferent arteriyolde, anjiyotensin II'ye bağlı vazokonstriksiyonu önleyebilirken efferent arteriyolde bu etkiyi gösterememektedirler (6).

Vasküler fonksiyon farklılığını açıklamak için gözler damar düz kaslarının morfolojik farklılığına yönelmiştir. Yapılan bir çalışmada aorttaki düz kasların kalsiyum kanallarına göre 4 tip oldukları (L-tip kanal taşıyanlar, D-tip kanal taşıyanlar, ikisini de taşıyanlar, hiçbirini taşımayanlar) bildirilmiştir. Hücre kültürünün ilk 5 gününde, yani hücreler daha kontraktıl fazda iken hücrelerin çoğunun L Tipte kanal taşıdıkları, kültür süresi uzadıkça D tip kanal taşıyanların hızla arttığı görülmüştür. Bu gözlem düz kasların proliferatif yetenek kazanırken kontraktıl yeteneklerini kaybettiklerini düşündürmektedir. Diğer yandan membran kanal ekspresyonu, düz kas hücrelerinin fonksiyonel ve fizyolojik kimlik kartını ifade edebilir (7). Bugün artık pek çok düz kas fonksiyonunun (tonüs, hücre proliferasyonu) membran iyon kanallarınca ve özellikle de potasyum kanallarınca kontrol edildiği bilinmektedir (4).

Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonda erken ve geç faz

Pulmoner arterler hipoksiye maruz kaldıklarında saniyeler içinde başlayan ama 3-5 dakika süren bir vazokonstriksiyon meydana gelmekte ancak ardından vazodilatatör bir reaksiyon ile vasküler tonüs normale dönmektedir. Buna erken faz veya faz I denilmektedir. Daha sonra vasküler tonüs kademe kademe artarak 40. dakikada zirveye ulaşır plato çizmektedir (8,9). Hipoksiye verilen geç faz (faz II) vazokonstriktör yanıt mutlaka endotel hücrelerinin varlığını gerektirmektedir. Oysa erken faz yanıt büyük ölçüde (tamamen değil) endotel-bağımsız bir reaksiyondur (10). Düz kasın kasılması için olmazsa olmaz süreç intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun artışıdır (2). Geç fazda ekstrasellüler kalsiyum hücre içine akarken erken fazda intrasellüler kalsiyum depoları boşalmaktadır (11). Belki bu nedenden dolayı erken faz konstriksiyon kısa süreli olmaktadır.

Bu fazlar bize HPV sürecinde endotel aracılı ve düz kas aracılı mekanizmaların varlığını göstermektedir. Tabii bu durumda hem endotelde hem düz kas içinde hipoksiyi algılayan bir düzeneğin olması gerekmektedir. Erken fazı endotel ve düz kas beraberce oluştururken geç faz sadece endotel hücreleri sayesinde ortaya çıkmaktadır (2).

Erken faz hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon

Hipoksinin vazokonstriksiyon yapabilmesi için ya endotelden salınan bir vazodilatatörün azalması veya bir vazokonstriktörün artması lazımdır. Erken fazda endotelden salınan nitrik oksit (NO) adlı vazodilatatör azalmaktadır. Pulmoner endotel hücrelerinde NO sentezi alveoldeki parsiyel oksijen basıncına bağlıdır. Dolayısıyla hipoksi NO sentezini bloke ederek pulmoner arteriyel tonüste artışa neden olmaktadır (12). Bununla beraber önceki satırlarda erken fazın büyük ölçüde

düz kas bağımlı bir fenomen olduğu ifade edilmişti. Düz kasta hipoksiyi algılayan düzene potasyum kanallarıdır (2). Glomus karotikus ve nöroepitelyal cisimcikler gibi oksijen algılayıcı niteliğe sahip bazı dokularda oksijene duyarlı potasyum kanalları olduğu gösterilmiştir (4). İlk kez Post ve arkadaşları hipoksinin köpek pulmoner arter düz kas hücrelerinde potasyum akımını inhibe ettiğini göstermiştir (13). Potasyum kanallarının açılması hücre içindeki potasyumun dışarıya kaçmasına neden olur. Pozitif yüklü potasyum iyonlarının kaybı hücrenin istirahat potansiyelinin daha negatifleşmesine (hiperpolarizasyon) neden olacaktır. Bu ise voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının (-30 mV) civarında kapanmasına ve vasküler düz kasın gevşemesine yol açar. Tersine, potasyum kanallarını kapatan bir uyarı voltaj-duyarlı kalsiyum kanallarını açar, intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu artar ve düz kas kasılır (2,4,14).

Dört tip potasyum kanalından üçünün fizyolojik önemi vardır. *ATP-bağımlı potasyum kanalları*, hücre içinde ATP artınca kapanırlar, ADP artınca açılırlar. Dolayısıyla dokuda metabolik gereksinim olunca ADP artmakta bu ise vasküler düz kasta ATP bağımlı potasyum kanallarını açarak vazodilatasyon yapmaktadır. Böylece kan akımı ihtiyacı olan dokulara kaymaktadır (15). *Kalsiyum bağımlı potasyum kanalları* ise esas olarak kas tonüsünün düzenlenmesinde önemlidirler. Siklik-GMP bu kanalları açarak kas gevşemesine neden olmaktadır (4). Nitrik oksit hücre içinde cGMP'yi artırarak vazodilatasyon yapmaktadır. Kalsiyum bağımlı potasyum kanalları proksimal pulmoner arterlerde daha yoğun olduğundan NO'nun vazodilatatör etkisi burada daha belirgindir (14). *DR (Delayed Rectifier) tip potasyum kanalları* ise pulmoner dolaşımdaki istirahat membran potansiyelini belirleyen dominant kanaldır. Hipoksi DR tip potasyum kanallarını inhibe edince membran

depolarize olmakta, kalsiyum kanalları açılmakta ve vasküler düz kas kasılmaktadır. Bu mekanizma hipoksiye verilen endotel-bağımsız vazokonstriksiyonu açıklamaktadır (2,4,14).

Bir organın proksimal arterleri kanı iletme görevini üstlenmiş iken distal (rezistan) arterler o organın damar direncini kontrol ederler (16). Proksimal pulmoner arterler hipoksiye maruz kaldıklarında önce minör bir vazokonstriktör ardından uzun süreli bir vazodilatatör yanıt vermektedirler (17). Oysa distaldeki pulmoner arterler hipoksiye vazokonstriksiyon ile yanıt verirler. Hipoksinin pulmoner yataktaki net etkisi vasküler direncin artışı ve pulmoner arter basıncının yükselmesidir (18). Proksimal ve distaldeki pulmoner arterlerin aynı uyarana farklı yanıt vermesinde embriyolojik kökenlerinin ayrı olmasının rolü olabilir. Proksimal pulmoner arterler 6. aortik kavisten, distal olanlar ise akciğer tomurcuklarından köken almışlardır (16). Ancak daha ayrıntılı incelemede proksimal pulmoner arterdeki hücrelerin %15'inin DR tipte, %15'inin kalsiyum bağımlı potasyum kanalı taşıdığı gözlenmekte, oysa distal arterlerde bu oranın %65'e %3 olduğu fark edilmektedir (14). Bu da neden proksimal arterlerin hipoksiye vazodilatasyon, distal arterlerin ise vazokonstriksiyon ile yanıt verdiğini açıklamaktadır.

Geç faz hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon

Geç faz vazokonstriktör yanıtın bugün için "endotelin" adı verilen 21 aminoasitli peptidler sorumlu tutulmaktadır. Hipoksinin endotel hücrelerinde endotelin-1 (ET-1) gen ekspresyonunu indüklediği ve vasküler lümen salınmasına neden olduğu gösterilmiştir (19). Hipoksiye maruz kalmak ET-1 seviyelerinde ve pulmoner arter basıncında artış ile beraberdir (8). Nitrik oksit, ET-1 salgısını baskılayan bir ajandır. Dolayısıyla hipoksi nedeniyle NO sentezi bozulunca ET-1 salgısı üzerindeki

baskı kalkmaktadır (20). Endotel hücrelerinde depolanan ET-1 (8), intravenöz enjeksiyonu sonrasında önce kısa-geçici bir vazodilatasyon ardından uzun süreli, etkisi kolayca geri çevrilemeyen bir vazokonstriksiyon yapmaktadır. ET-1 bu etkisini voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını açarak göstermektedir (20).

ET-1'in pulmoner arter düz kas hücrelerinde DNA sentezini ve proliferasyonu uyarıcı etkisi vardır (21). Dolayısıyla hipoksiye verilen vasküler remodeling sürecinde ET-1'in rolü olabilir. ET-1'in pozitif inotropik ve kronotropik etkisi hem hipoksiye verilen taşikardi yanıtında hem kronik hipoksinin tetiklediği sağ ventrikül hipertrofinde önemli olabilir (8). ET-1 aynı zamanda bronkokonstriktör olduğundan hipoksik koşullarda havayolu obstrüksiyonu eğiliminin meydana gelebileceği düşünülebilir (19). ET-1, pulmoner kapiller hidrostatik basıncı ve mikrovasküler permeabiliteyi artırarak akciğer ödemi de teşvik edebilir (20). Bu mekanizmalar hipoksiye yol açan bir hastalığın akciğer mekaniklerini daha çok bozma eğilimi yaratabileceğini göstermektedir.

Pnömoni esnasında alveoler boşlukta eksuda birikimi nedeniyle oksijen transferi sekteye uğrar. Dolayısıyla bu alanlarda HPV oluşmalı ve konsolide alanlara kan gitmesi önlenmelidir. Ancak pnömoni gibi enflamatuvar hastalıklarda açığa çıkan vazodilatatör sitokinler HPV mekanizmasını kırarak şant fraksiyonunu artırırlar ve hipoksemiye neden olurlar

(22). Bu hemen tüm vazodilatatör ajanlar için geçerlidir. Hipertansiyon ve koroner arter hastalığı nedeniyle kullanılan vazodilatatör ajanlar PaO₂'yi düşürmektedirler (3). KOAH'lı bir hastada pulmoner hipertansiyonu düzeltmek amacıyla (oksijenoterapi yerine) diltiazem gibi bir kalsiyum kanal blokerinin kullanılması PaO₂'yi daha düşürecek, HPV'yi şiddetlendirecek ve tabloyu ağırlaştıracaktır. Tıpkı bu örneklerde olduğu gibi hepatopulmoner sendromda karaciğerde metabolize edilemeyen kimyasal bileşikler HPV'yi bozarak hipoksemiye neden olmaktadır (23).

Nitrik oksit, inhalasyon ile bazı akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. İn hale NO, alveoler kapillerlerde hemoglobin ile karşılaşınca inaktive olmakta, methemoglobin oluşmakta ve etkisi pulmoner yatağa selektif kalmaktadır (12). İn hale NO'nun gerek ARDS'de (24) gerekse son dönem akciğer fibrozisinde (25) pulmoner arter basıncını düşürüp arteriyel oksijenasyonu arttırdığı gösterilmiştir. Oysa KOAH'da inhale NO'nun bu olumlu etkileri ortaya çıkmamaktadır. Çünkü NO da diğer vazodilatatörler gibi HPV mekanizmasını kırmaktadır. İn hale NO'nun bronkodilatatör özelliğine rağmen normal insanlarda da PaO₂'yi düşürmesi, sağlıklı akciğerde bile HPV mekanizmasının aktif olduğunu göstermektedir (12). Sonuç olarak HPV mekanizmasının bilinmesi gerek akciğer fizyolojisinde gerekse akciğer hastalıklarında klinisyene faydalı yaklaşımlar sunabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kiely DG, Cargill RI, Lipworth BJ. Effect of furosemid and hypoxia on the pulmonary vascular bed in man. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 309-13.
2. Ward JP, Aaronson PI. Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction: can anyone be right? *Respir Physiol* 1999; 115: 261-71.
3. Hillman ND, Cheifetz IM, Craig DM, et al. Inhaled nitric oxide, right ventricular efficiency, and pulmonary vascular mechanics: selective vasodilatation of small pulmonary vessels during hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 1006-13.
4. Michelakis ED, Reeve HL, Huang JM, et al. Potassium channel diversity in vascular smooth muscle cells. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75: 889-97.

5. Hampl V, Weir EK, Archer SL. Endothelium-derived nitric oxide is less important for basal tone regulation in the pulmonary than the renal vessels of adult rat. *J Vasc Med Biol* 1994; 5: 22-30.
6. Loutzenhiser R, Epstein M. Renal microvascular actions of calcium antagonists. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: S3-S12.
7. Richard S, Neveu D, Carnac G, et al. Differential expression of voltage-gated Ca currents in cultivated aortic myocytes. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1160: 95-104.
8. Chen SJ, Chen YF, Opgenorth TJ, et al. The orally active nonpeptide endothelin A-receptor antagonist A-127722 prevents and reverses hypoxia-induced pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in Sprague-Dawley rats. *J Cardiovasc Pharm* 1997; 29: 713-25.
9. Leach RM, Robertson TP, Tworth CH, Ward JP. Hypoxic vasoconstriction in rat pulmonary and mesenteric arteries. *Am J Physiol* 1994; 266: L223-L231.
10. Ward JP, Robertson TP. The role of the endothelium in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Exp Physiol* 1995; 80: 793-801.
11. Salvaterra CG, Goldman WF. Acute hypoxia increases cytosolic calcium in cultured pulmonary arterial myocytes. *Am J Physiol* 1993; 264: L323-L328.
12. Katayama Y, Higenbottam TW, Diaz de Atauri MJ, et al. Inhaled nitric oxide and arterial oxygen tension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe pulmonary hypertension. *Thorax* 1997; 52: 120-4.
13. Post JM, Hume JR, Archer SL, Weir EK. Direct role for potassium channel inhibition in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J Physiol* 1992; 262: C882-C890.
14. Archer SL. Diversity of phenotype and function of vascular smooth muscle cells. *J Lab Clin Med* 1996; 127: 524-9.
15. Clapp LH, Davey R, Gurney AM. ATP-sensitive K⁺ channels mediate vasodilatation produced by lemakalim in rabbit pulmonary artery. *Am J Physiol* 1993; 264: H1907-H1915.
16. Madden JA, Vadula MS, Kurup VP. Effects of hypoxia and other vasoactive agents on pulmonary and cerebral artery smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1992; 263: L384-L393.
17. Jin N, Packer S, Rhoades RA. Pulmonary arterial hypoxic contraction: signal transduction. *Am J Physiol* 1992; 263: L73-L78.
18. Shirai M, Sada K, Ninomiya I. Effects of regional alveolar hypoxia and hypercapnia on small pulmonary vessels in cats. *J Appl Physiol* 1986; 61: 440-8.
19. Mitaka C, Hirata Y, Nagura T, et al. Circulating endothelin-1 concentrations in acute respiratory failure. *Chest* 1993; 104: 476-80.
20. Filep JG. Endothelin peptides: Biological actions and pathophysiological significance in the lung. *Life Sci* 1993; 52: 119-33.
21. Janakidevi K, Fisher MA, Del Vecchio PJ, et al. Endothelin-1 stimulates DNA synthesis and proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1992; 263: C1295-C1301.
22. Ferrer M, Torres A, Baer R, et al. Effect of acetyl salicylic acid on pulmonary gas exchange in patients with severe pneumonia: a pilot study. *Chest* 1997; 111: 1094-100.
23. Gülbay BE, Gülbay M, Kaya A, Acıcan T. Hepatopulmoner sendrom. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003; 51: 197-206.
24. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328: 399-405.
25. Channick RN, Hoch RC, Newhart JW, et al. Improvement in pulmonary hypertension and hypoxemia during nitric oxide inhalation in patients with end-stage pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 811-4.

Yazışma Adresi:

Dr. Uğur GÖNLÜĞÜR
 Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
 SİVAS
 Faks: 0.346.219 12 84
 E-mail: gonlugur@e-kolay.net
