

Sekonder pulmoner hipertansiyonda pulmoner vasküler yatağın trombotik, fibrinolitik ve proliferatif aktiviteleri

Thrombotic, fibrinolytic and proliferative activities of pulmonary vascular bed in secondary pulmonary hypertension

Kumral Ergün, Yücel Balbay, Gökhan Cihan, Dursun Aras, Kerim Çağlı*, Selime Ayaz**, Filiz Bilgiç***, Öner A. Balbay****, Hatice Şaşmaz, Şule Korkmaz

Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji, *Kardiyovasküler Cerrahi, **Hematoloji ve ***Göğüs Hastalıkları Bölümleri; ****Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara, Bolu, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, sekonder pulmoner hipertansiyonda (SPH) sıklıkla izlenen in situ tromboz gelişimine ve vasküler yeniden biçimlenmeye pulmoner vasküler yatağın lokal katkısını araştırmak için planlanmıştır.

Yöntemler: Kliniğimizde kalp kateterizasyonu yapılan 71 SPH hastası (38 kadın, 33 erkek; yaş ortalaması 40.36± 1.05 yıl) çalışmaya dahil edilmiştir. Her hastanın pulmoner arter (PA) ve sol ventrikülünden (LV) alınan kan örneklerinde plazminojen aktivator inhibitör-1 (PAI-1), trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), damar endoteli büyüme faktörü (VEGF), D-Dimer, von-Willebrand faktörü (vWF), protein-C, antitrombin-III, fibrinojen ve plazminojen düzeyleri bakılarak karşılaştırılmıştır. Ayrıca her parametrenin ortalama PA basıncı (MPAP) ile korelasyonu araştırılmıştır.

Bulgular: Ortalama VEGF düzeyi LV'de PA'ye göre daha yüksektir (p<0.001); ancak, her iki değer de normal sınırlardadır. Ortalama PDGF ve D-dimer düzeyi LV'de PA'den daha yüksektir (p<0.001 ve p<0.001) ve her iki değer normalin üstündedir. Ortalama vWF düzeyi LV ve PA arasında benzerdir, ancak her iki değer normalin hafif üstündedir. Ortalama PAI-1 düzeyi PA'de LV 'e göre daha yüksektir (p=0.012); ancak, her iki değer de normal sınırlardadır. Antitrombin-III, protein-C, plazminojen ve fibrinojen düzeyleri açısından PA ve LV arasında fark yoktur ve fibrinojen hariç diğer parametrelerin ortalama değerleri normal sınırlardadır. Fibrinojen düzeyi her iki boşlukta da hafif yüksektir. Gerek PA, gerekse LV'deki D-dimer düzeyi ile MPAP arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttur.

Sonuç: Sekonder pulmoner hipertansiyonda pulmoner dolaşımda lokal olarak artmış protrombotik, hipofibrinolitik ve proliferatif aktiviteler mevcuttur ve bu durum pulmoner hipertansiyonun şiddeti ile ilişkilidir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 95-100*)

Anahtar kelimeler: Sekonder pulmoner hipertansiyon, kronik intravasküler koagülasyon, büyüme faktörleri

ABSTRACT

Objective: To determine whether pulmonary vascular bed contributes to the development of in situ thrombosis and vascular remodelling in secondary pulmonary hypertension (SPH) via changes in its local secretory activities.

Methods: Seventy-one patients with the diagnosis of secondary pulmonary hypertension (38 females, mean age 40.36± 1.05 years) were included in the study. Selective right and left heart catheterization was performed to each patient for diagnostic purposes. Blood samples obtained from left ventricle (LV) and pulmonary artery (PA) of each patient were analyzed for levels of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), platelet derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), D-dimer, von Willebrand factor (vWF), protein-C, antithrombin-III, fibrinogen, and plasminogen. Results were compared between LV and PA. Correlation analysis between each parameter and mean pulmonary artery pressure (MPAP) was performed.

Results: Although mean level of VEGF in LV and PA were found to be in normal range, it was significantly higher in LV than in PA (p<0.001). Mean PDGF and D-dimer levels, which remained in normal range were also higher in LV (p<0.001 and p<0.001, respectively) than in PA; vWF showed similar degree of elevation in both LV and PA. Only one parameter, PAI-1, was found to be significantly higher in PA than in LV (p=0.012). Antithrombin-III, protein C, plasminogen, and fibrinogen levels showed no significant differences between two chambers. They also remained in normal range, except for fibrinogen, which was slightly elevated in both LV and PA. Correlation analysis revealed strong positive correlation between D-dimer level in both LV and PA and MPAP (r=0.775, p<0.001 and r=0.649, p<0.001, respectively).

Conclusion: In SPH, pulmonary vascular bed shows increased thrombotic, hypofibrinolytic, and proliferative activities, which are partially related to the severity of illness. (*Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 95-100*)

Key words: Secondary pulmonary hypertension, chronic intravascular coagulation, growth factors

Giriş

Pulmoner hipertansiyon (PH), primer (sporadik veya familial) veya çeşitli etyolojik nedenlere (pulmoner tromboemboli,

pulmoner venöz tromboz veya obstrüksiyon, konjenital intrakardiyak şantlar, artmış sol atriyum basıncı, pulmoner havayolu hastalıkları, ventilasyon bozuklukları, interstisyel akciğer hastalıkları, bağ dokusu hastalıkları, parazitler, portal hipertan-

siyon, periferik pulmoner darlık, orak hücreli anemi) sekonder olarak gelişen, sistolik pulmoner arter basıncının (SPAP) 25 mmHg'yi geçtiği durumları ifade eder (1). Klinik veriler kronik intravasküler koagülasyonun hem primer (PPH), hem de sekonder pulmoner hipertansiyon (SPH) patogenezinde rol oynadığını göstermektedir (2). Bazı nadir durumlar hariç sekonder olarak gelişen bu trombotik lezyonlar, persistan vazokonstriksiyon ve pulmoner arterin yapısal yeniden biçimlenmesi ile birleşerek geri dönüşümsüz PH'nu oluştururlar (3). Aktif trombositlerin salgıladıkları vazoaktif faktör ve mitojen mediyatörler ve bunların pulmoner vasküler yatakla etkileşmesi sonucu pulmoner damarlarda oluşan fonksiyonel ve yapısal değişiklikler, başlangıçta sadece pasif olan SPH'nun (SPAP yüksek ama pulmoner vasküler rezistans (PVR) normal) reaktif hale gelmesine (SPAP ve PVR yüksek) neden olurlar. Hem primer hem de sekonder PH'da trombotik lezyonların yaş ve hastalığın süresi ile arttığının (4) ve özellikle PPH'da oral antikoagülan tedavinin yararlı olduğunun ve yaşam süresini uzattığının gösterilmesi (5,6), PH patogenezinde in situ trombozun önemini daha da artırmıştır. Önceki çalışmalarda (7) pulmoner vasküler yatağın lokal hemostatik dengesindeki değişikliklerin PH gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Ancak bu konuyu destekleyecek yeterli klinik veri henüz bulunmamaktadır.

Bu çalışmada SPH gelişmiş hastalarda pulmoner arter ve sol ventrikülden alınan kan örneklerinde koagülasyon kaskadı ile ilişkili bazı faktörlerle mitojen özellikteki bazı mediyatörlerin düzeyleri karşılaştırılmış ve in situ tromboza pulmoner vasküler yatağın lokal katkısının olup olmadığı ve proliferatif aktivitenin ne yönde etkilendiği araştırılmıştır.

Yöntemler

Çalışma Grubu: Çalışma grubu aort ve/veya mitral kapak hastalığına veya farklı etyolojilere bağlı sol ventrikül (LV) sistolik disfonksiyonuna sekonder olarak PH gelişen ve kalp kateterizasyonu amacı ile Ocak-Haziran 2001 döneminde Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniğine yatırılan 38' kadın, 33'ü erkek toplam 71 hastadan oluşmaktadır (yaş ortalaması 40.4 ± 1.05 yıl). Sekonder pulmoner hipertansiyonda ekokardiyografide triküspid yetmezliği (TY) akımının velositesinden yararlanılarak hesaplanan sistolik PA basıncının 25 mmHg'yi veya TY olmayan hastalarda pulmoner akselerasyon zamanı yöntemi ile bakılan ortalama pulmoner arter basıncının (MPAP) 18 mmHg'yi geçtiği durum olarak tanımlanmıştır (8,9). Ekokardiyografik olarak PH saptandığı halde kateterizasyonda PH saptanmaması halinde bu hastaların çalışma dışı bırakılması tasarlanmıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pulmoner tromboemboli, sistemik hipertansiyon, konjenital kalp hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, bağ dokusu hastalığı ve aktif enfeksiyonu bulunan hastalarla, warfarin, heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların tamamı Aspirin (100mg/gün) ve herhangi bir anjiyotensin konverting enzim inhibitörü kullanmaktadır. Kalsiyum kanal blokeri kullanan hasta yoktur. Renin-anjiyotensin sistem aktivasyonunun PH patogenezindeki rolünden (10) dolayı tüm hastaların anjiyotensin konverting enzim inhibitörü kullanıyor olmasına dikkat edilmiştir.

Çalışma Protokolü: Sabah saat 08-10 arasında yapılan rutin kalp kateterizasyon işlemi esnasında her hastanın PA ve LV'den heparinli tüplere alınan 5 ml kan örnekleri sonraki 30 dakika içerisinde 3000 g'de santrifüj edilmiş ve analiz gününe kadar -40°C 'de saklanmıştır. Her örnekte kromojenik metod ile plazminojen aktivator inhibitör-1 (PAI-1), plazminojen ve antitrombin -III fonksiyonel aktivitesi, modifiye Clauss yöntemi ile fibrinojen düzeyi, lateksle güçlendirilmiş immünolojik yöntem ile D-dimer düzeyi, Ristosetin kofaktör trombosit aglütinasyon metodu ile von Willebrand faktörü (vWF) aktivitesi, pıhtılaşma yöntemi ile protein C aktivitesi tam otomatik koagülometre cihazında bakılmıştır (BCS System, Dade- Behring, Germany). Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve damar endoteli büyüme faktörü (VEGF) düzeyleri ise ELISA yöntemi ile belirlenmiştir. Her hastanın PA'den direkt olarak ölçülen sistolik, diyastolik ve ortalama pulmoner arter basınçları kaydedilmiştir.

İstatistiksel Analiz: Hastalara ait veriler SPSS 11.0 paket programında değerlendirildi. Demografik, klinik ve laboratuvar verilerine ait ortalamalar ve standart sapmaları hesaplandı. Bağlı grupların değerlendirilmesinde sayısal veriler Student t testi ile kategorik veriler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. P değerinin (iki yönlü) 0.05'den küçük olması istatistik olarak anlamlı kabul edildi. Parametreler arasındaki ilişki ise Pearson korelasyon katsayısı hesaplanarak verildi.

Bulgular

Hastaların demografik özellikleri ve PH'un nedenleri Tablo 1'de gösterildi. Hastaların %54'ü kadın, %46'sı erkekti ve yaş ortalaması 40.36 ± 1.05 yıldır. Hastaların %32'sinde mitral kapak hastalığı, %31'inde iskemik kardiyomyopati, %18'de izole aort yetmezliği, %15'de idiyopatik dilate kardiyomyopati ve %4'ün-

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve pulmoner hipertansiyonun nedenleri

Veriler	
Yaş (yıl)	40.36±1.05
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	38 (54)
Erkek	33 (46)
Sigara, n (%)	28 (39)
Etyolojik neden, n (%)	
Mitral darlığı ± yetmezliği	23 (32)
Aort yetmezliği	12 (18)
İskemik kardiyomyopati	22 (31)
İdiyopatik kardiyomyopati	11 (15)
Postpartum kardiyomyopati	3 (4)
Sistolik pulmoner arter basıncı (mmHg)	43.42±3.18
Diyastolik pulmoner arter basıncı (mmHg)	19.76±1.18
Ortalama pulmoner arter basıncı (mmHg)	27.82±1.20
LVEF*	0.31±0.03
LVEDP(mmHg)*	27.12±2.3
Değerler ortalama±SEM olarak verilmiştir.	
LVEDP: Sol ventrikül diyastol sonu basıncı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, n: olgu sayısı,* Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu bulunan 36 hastanın ortalama ±SEM değeridir.	

de post-partum kardiyomiyopati saptandı. Kateterizasyonda SPAP'nın ortalama değeri 43.42 ± 3.18 mmHg, diyastolik PA basıncının ortalama değeri 19.76 ± 1.18 mmHg ve MPAP'nın ortalama değeri 27.82 ± 1.20 mmHg olarak bulundu. Kapak hastalığına sekonder PH gelişen 35 hastanın ekokardiyografik LV ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) 0.50'den fazla iken LV sistolik disfonksiyonuna sekonder PH gelişen 36 hastada ortalama LVEF 0.31 ± 0.03 ve kateterizasyonda ortalama LV diyastol sonu basıncı (EDP) 27.12 ± 2.3 mmHg olarak bulundu.

Tablo 2'de PA ve LV'den alınan kandaki PAI-1, PDGF, VEGF, D-dimer ve fibrinojenin ortalama düzeyleri ile vWF, protein C, antitrombin-III ve plazminojene ait ortalama aktivitelerin ve sonuçların karşılaştırılması gösterildi. Buna göre ortalama PAI-1 düzeyi PA'de LV'e göre anlamlı olacak şekilde daha yüksekti (3.06 ± 0.20 U/l'e karşı 2.63 ± 0.17 U/l, $p=0.012$), ancak her iki değer de hastanemiz hematoloji laboratuvarının referans değerlerine göre ($0.3-3.5$ U/l) normal sınırlardaydı.

Ortalama PDGF düzeyi LV'de PA'e göre anlamlı olacak şe-

kilde daha yüksekti (10767.46 ± 787.97 pg/ml'e karşı 7075.15 ± 454.33 pg/ml, $p<0.001$) ve her iki değer de anlamlı olacak şekilde referans sınırların ($474-2975$ pg/ml) üstündeydi; sırasıyla ($p<0.001$ ve $p<0.001$). Benzer şekilde ortalama D-dimer düzeyi LV'de PA'e göre daha yüksekti (648.53 ± 36.95 uq/l'e karşı 443.38 ± 24.45 uq/l, $p<0.001$) ve her iki değer de anlamlı olacak şekilde referans sınırların ($125-375$ ug/l) üstündeydi; sırasıyla ($p<0.01$ ve $p<0.001$).

Ortalama VEGF düzeyi LV'de PA'e göre daha yüksekti (104.53 ± 6.20 pg/ml'e karşı 85.09 ± 5.03 pg/ml, $p<0.001$), ancak her iki değer de normal sınırlardaydı ($62-707$ pg/ml). Diğer göstergeler arasında VWF, protein-C, antitrombin-III ve plazminojenin LV ve PA'deki ortalama düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Her iki boşlukta da ortalama protein-C, antitrombin-III ve plazminojen düzeyleri normal sınırlarda iken, ortalama vWF ve fibrinojen düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde referans değerlerin üstünde bulundu.

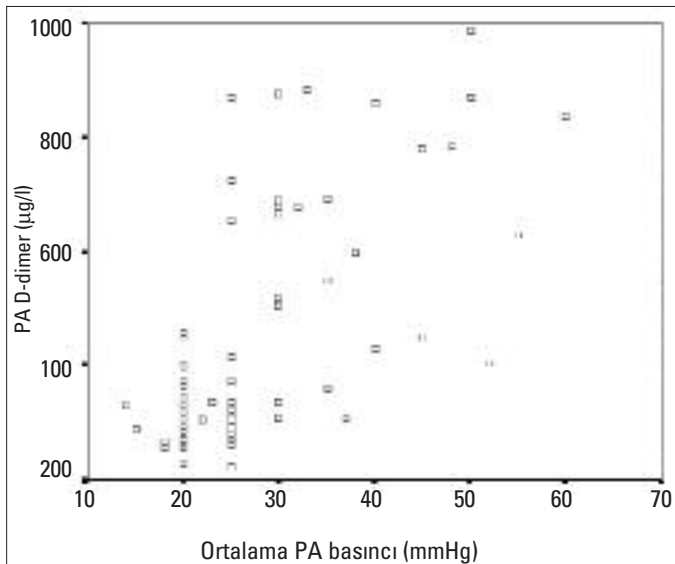
Bakılan hematolojik parametrelerle MPAP arasındaki iliş-

Tablo 2. Koagülasyon parametrelerin ve büyüme faktörlerin PA ve LV düzeylerinin karşılaştırılması

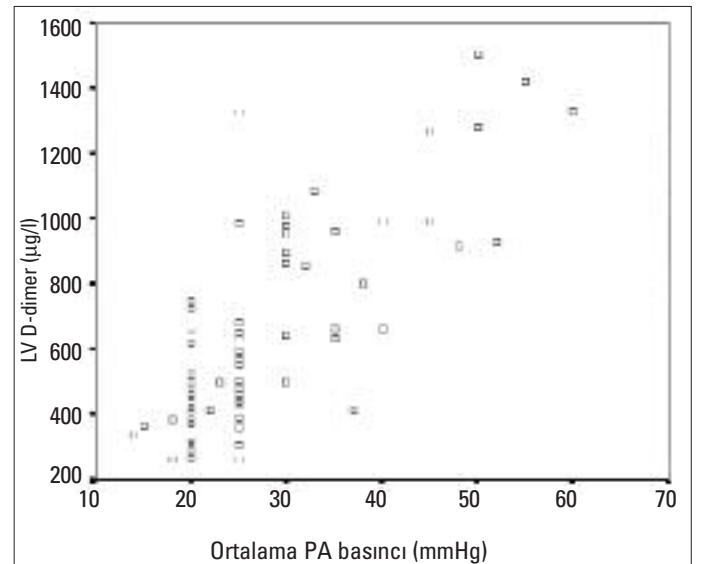
Parametreler	PA	LV	p	Referans aralık*
PAI-1 (U/l)	3.06 ± 0.20	2.63 ± 0.17	0.012	0.3-3.5
PDGF (pg/ml)	7075.15 ± 454.33	10767.46 ± 787.97	<0.001	474-2975
VEGF (pg/ml)	85.09 ± 5.03	104.53 ± 6.20	<0.001	62-707
D-dimer (uq/l)	443.83 ± 24.45	648.53 ± 36.95	<0.001	125-375
vWF (%)	152.52 ± 8.35	152.65 ± 8.91	AD	50-150
Protein C (%)	119.75 ± 3.55	119.64 ± 3.80	AD	70-140
Antitrombin-III (%)	99.89 ± 1.86	101.22 ± 1.79	AD	75-125
Fibrinojen (g/l)	4.25 ± 0.25	4.38 ± 0.31	AD	1.8-3.5
Plazminojen (%)	90.10 ± 1.43	90.54 ± 1.39	AD	80-120

AD: anlamlı değil, LV: sol ventrikül, PA: pulmoner arter; PAI-1: Plasminojen aktivatör inhibitör-1; PDGF: Trombosit kökenli büyüme faktörü; VEGF: Damar endoteli büyüme faktörü; vWF: Von-Willebrand Faktörü.

* Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Hematoloji Laboratuvarında kullanılan referans aralıklardır.



Şekil 1. Ortalama pulmoner arter (PA) basıncı ile PA D-dimer düzeyleri arasındaki ilişkisi



Şekil 2. Ortalama pulmoner arter (PA) basıncı ile sol ventrikül (LV) D-dimer düzeyleri arasındaki ilişkisi

kiyi değerlendirdiğimizde, hem PA (Şekil 1); hem de LV (Şekil 2) seviyesindeki ortalama D-dimer düzeyi ile MPAP arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptanırken, sırasıyla ($r=0.649$, $p<0.001$ ve $r=0.775$, $p<0.001$); PAI-1 düzeyi ile MPAP arasında zayıf pozitif korelasyon saptandı, sırasıyla ($r=0.294$, $p<0.05$ ve $r=0.251$, $p<0.05$). Sol ventürükül EF'si düşük olan 36 hastada ilgili parametrelerle LVEF arasındaki ilişkiye bakıldığında hem PA; hem de LV seviyesindeki ortalama D-dimer düzeyi ile LVEF arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan negatif korelasyon saptanmıştır ($p>0.05$).

Solunum fonksiyon testi (SFT) yapılabilen 52 hastada (19 hasta teste uyum sağlamamıştır) Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu (11) kriterlerine göre literatürle uyumlu olacak şekilde (12) hafif derecede obstrüktif tipte değişiklik saptandı; (ortalama FEV1=%78.88 ± 2.49 ve ortalama FVC=%71.79 ± 2.41).

Tartışma

Bu çalışmada valvüler veya miyokardiyal kalp hastalığına bağlı SPH gelişen 71 hastada PA ve LV'den alınan kan örneklerinde, in situ tromboz ve vasküler yeniden biçimlenme patofizyolojisinde etkisi olduğu düşünülen çeşitli faktörlerin düzeyleri karşılaştırılarak pulmoner vasküler yataktan lokal sentez ve tüketilmenin bu parametreler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Ayrıca ilgili parametrelerin MPAP ile ilişkisine bakılarak bu faktörler ile PH arasındaki nedensel ilişki ortaya konulmaya çalışılmıştır. Sonuçta SPH'da kronik intravasküler koagülasyonun işaretlerinden olan D-dimer ve endotelial proliferasyonun başlıca uyarıcılarından olan PDGF düzeylerinin arttığı, artışın esas kaynağının pulmoner vasküler yatak olduğu ve D-dimer düzeyindeki artışın MPAP ile doğrusal bir ilişki gösterdiği gözlenmiştir. Bozulmuş fibrinolizisin göstergelerinden olan PAI-1 düzeyi ise lokal olarak bozulmuş fibrinolizisi ve/veya pulmoner vasküler yatakta tüketilmeyi destekleyecek şekilde PA'de LV'e göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Her iki boşlukta PAI-1 düzeyi ile MPAP arasındaki, zayıf da olsa, pozitif korelasyon ise bozulmuş fibrinolizisin hemodinamik yansımasıdır. Antitrombin-III ve protein-C düzeyleri ise, bu faktörlerin esas sentez yeri karaciğer olduğundan (13) LV ve PA arasında benzer bulunmuştur.

Günümüzde PH patofizyolojisinde endotel hasarı ve in situ tromboz öne çıkmaktadır ve bu patolojik durumlardan sorumlu olabilecek biyolojik faktörlere dair birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır (14). Sonuçlara göre özellikle PPH pulmoner vasküler yatağa ait birçok biyolojik anomalinin ortak son noktası olarak kabul edilmektedir ki bunlardan en önemlisi küçük pulmoner arterlerin in situ trombozu ile sonuçlanan protrombotik durumdur (15). Bu durumdan trombositlerin aktivasyonu ve fonksiyonlarındaki anomaliler, bozulmuş fibrinolizis ve artmış koagülan aktivite sorumlu tutulmaktadır (2,15). Pulmoner hipertansiyonda vasküler yeniden biçimlenmeye bağlı olarak yavaşlayan pulmoner akım tromboza eğilimi artırır. Buna ek olarak trombositlerin adezyonu ve trombin oluşumu ile ilgili endotelial regülatuar mekanizmalarda görülen çeşitli bozukluklar kronik intravasküler koagülasyonu artırır (16). Özellikle pulmoner en-

dotelden salınan prostasiklin ve nitrik oksid sentezindeki azalma pulmoner dolaşımdaki trombositlerin aktivasyonunun artmasına neden olur (17), tromboz oluşumu ile fibrinopeptid A, faktörVIIIc ve vWF düzeylerinde artış ile sonuçlanır (18). Primer pulmoner hipertansiyona benzer şekilde SPH'da da benzer değişiklikler tanımlanmıştır. Lopes ve ark. (19), Eisenmenger sendromu gelişmiş 21 hastada değişen endotelial antitrombotik özelliklerle klinik durum ve kronik intravasküler koagülasyon arasında ilişki olup olmadığını belirlemek için plasma D-dimer, doku plazminojen aktivatörü (t-PA), trombomodülin ve vWF: Antijen (Ag) düzeyine bakmışlar ve sonuçta artmış D-dimer düzeyini, azalmış trombomodülin ve artmış t-PA ve vWF:Ag düzeyi ile ilişkili bulmuşlardır. Özellikle stabil olmayan hastalarda t-PA ve vWF:Ag düzeyinin daha da yüksek olmasını ise endotelial disfonksiyon ve klinik durum arasındaki korelasyona bağlamışlardır (19). Bizim çalışmamızda, edinsel valvüler veya miyokardiyal hastalığa sekonder olarak PH gelişmiş hastalarda da protrombotik durumun göstergesi olan D-dimer düzeyinin hem LV'de hem de PA'de yüksek bulunması SPH patogenezinde kronik intravasküler koagülasyonu desteklemektedir. D-dimer düzeyinin LV'de, PA'e göre anlamlı olacak şekilde daha da yüksek olması ise protrombotik durumun pulmoner vasküler yatakta daha belirgin olduğunu ve lokal olarak salınımını göstermektedir.

Bugün için koagülan aktivitenin yanı sıra bozulmuş fibrinolizis de artmış vasküler risklerden sorumlu tutulmaktadır (20). Çalışmamızda bakılan parametrelerden PAI-1 bozulmuş fibrinolizisin indirekt göstergelerindedir. Diüurnal varyasyonu oldukça belirgindir ve sabah saatlerinde salınımı artmaktadır (21). Bu durum bu saatlerde miyokard infarktüsü görülme sıklığındaki artış ile ilişkilendirilmektedir (22). Visseral obezitesi olanlarda ise adipozitlerden artmış PAI-1 salınımı söz konusudur ve bu obezite ile aterotromboz arasındaki nedensel ilişkinin açıklanmasında faydalıdır (23,24). Özellikle arteriyel tromboz ile PAI-1 arasındaki ilişki birçok prospektif çalışmada gösterilmiştir (25). Çalışmamızda PAI-1 trombositlerden degranüle olabileceğinden ve diüurnal varyasyonu belirgin olduğundan kan alınırken hassas davranılmış ve her hasta sabah saat 08.00-10.00 periyodunda kateterizasyona tâbi tutulmuştur. Bu çalışmada PAI-1 düzeyi her iki boşlukta normal sınırlarda bulunmuş, ancak; PA'de LV'den anlamlı derecede daha yüksek bulunması lokal olarak bozulmuş fibrinolizis ve/veya pulmoner vasküler yatakta tüketilme lehine yorumlanmıştır. Zayıf da olsa PAI-1 düzeyinin MPAP ile pozitif korelasyonu ise hipofibrinolitik durumun klinik yansıması olarak kabul edilmiştir.

Pleksiform lezyonlar PPH'da veya çeşitli nedenlere bağlı gelişmiş (soldan sağa kardiyak şantlar, HIV-enfeksiyonu, CREST sendromu gibi) SPH'da izlenen tipik vasküler yapılarıdır (26). Özellikle orta-küçük çaplı prekapiller pulmoner arterlerin dallanma noktalarında oluşan bu lezyonlar, anjiyogenezle ilişkili bir protein olan VEGF ve onun reseptörünü (VEGFR-2) aşırı miktarda sentezleyen endotel tabakasına sahiptirler (27). Pleksiform lezyonların endoteli tarafından üretilen VEGF ve VEGFR-2, otokrin ve parakrin etki ile pleksiform lezyonların gelişmesine katkıda bulunurlar. Özellikle lezyon oluşum sürecinin erken evresi olan endotelial proliferasyon aşamasında VEGF ve

VEGFR-2'deki artışın etkili olduğu düşünülürken, daha olgun lezyonlarda vasküler düz kas hücrelerindeki büyümenin veya endotel hücrelerinin vasküler düz kas hücrelerine farklılaşmasının etkili olduğu düşünülmektedir (28). Bizim çalışmamızda VEGF düzeyi, PA ve LV'de normal sınırlarda saptanmış; ancak, LV düzeyinde anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu durum bize, VEGF'ün pulmoner vasküler yataktan lokal olarak salındığını gösterdiği gibi, PH patogenezi ile ilgili çalışmalarda biyolojik parametrelerin sadece pulmoner arter kanında veya sadece sistemik kanda incelenmesinin tek başına yetersiz olduğunu da ispatlamaktadır. Ayrıca, çalışmamızda olduğu gibi, PH'da VEGF düzeyindeki rölatif artışın ortaya konulması henüz endotelial proliferasyon aşamasında olan; yani geri dönüşümsüz yeniden biçimlenme fazına geçmemiş olan erken dönemdeki vakaların tespitinde de faydalı olacaktır.

Ciddi PH'da endotel hücrelerinin tek katlı dizilim yasası çiğnenmiştir. Bunun olası nedeni PPH'da anjiyogenez ve apoptozis ile ilgili genlerde (mesela TGF- β 2 ve Bax) oluşan somatik mutasyon iken, SPH'da lokal vasküler faktörlere (aşındırıcı baskı artışı gibi) bağlı olarak endotel hücrelerinde gelişen poliklonal proliferasyondur. Yani PH'da pulmoner vasküler yatağın progenitor benzeri hücreleri monoklonal veya poliklonal olarak düzensiz gelişim gösterirler (18). Trombosit kökenli büyüme faktörü, patofizyolojik vasküler hiperplazi veya hipertrofiye rol alan mitojen bir mediyatördür (29,30). Deneysel modellerde PDGF ligand reseptör sisteminin hem sistemik (31) hem de pulmoner hipertansiyon (32,33) gelişmesinde rol oynadığı ve vasküler duvarın kalınlaşmasına ve duvar geriliminin artmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda PH oluşturmak için uygulanan uyarılara cevap olarak hem PA endotelinde; hem de düz kas hücrelerinde PDGF ligand ve reseptörlerinin arttığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda PDGF düzeyi her iki boşlukta da normalin üzerinde bulunmuş ve PA-LV arasındaki karşılaştırma da LV düzeyinde anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgu, anjiyogenetik bir faktör olan PDGF'ün pulmoner vasküler yataktan lokal olarak salınımını göstermektedir.

Bu çalışmada MPAP ile D-dimer ve PAI-1 düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmış, ancak LVEF ile bakılan hematolojik parametreler arasında anlamlı korelasyon gösterilememiştir. Bu durum protrombotik, hipofibrinolitik ve proliferatif aktivitenin SPH etyolojisinden ziyade ortak son nokta olan PA basıncından etkilendiğini göstermektedir.

Sonuç olarak bu çalışma pulmoner dolaşımda lokal olarak artan protrombotik, hipofibrinolitik ve proliferatif aktivitenin sekonder pulmoner hipertansiyon oluşumu ve şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca PH'nu olanlarda PA ile karşılaştırmadan sadece sistemik dolaşımdan alınan kan örneklerinde bakılan parametrelere dair yapılan yorumların eksik kalacağını da ortaya koymuştur. Kontrol grubunun olmayışı ve PA ile karşılaştırılacak kan örneğinin sol atriyumdan değil; LV'den alınmış olması -dolayısıyla incelenen parametrelere sol atriyumdan olabilecek katkı değerlendirilememiştir- çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarıdır. Ayrıca endotelial disfonksiyona neden olduğu ve fibrinolitik aktiviteyi azalttığı (34) bilinen sigaranın, bakılan parametreleri ne yönde etkilediğine dair analiz yapılmamıştır.

Kaynaklar

1. Rich S, McLaughlin VV. Pulmonary hypertension. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. 7th ed. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1808-16.
2. Welsh CH, Hassell KL, Badesh DB, Kressin DC, Marlar RA. Coagulation and fibrinolytic profiles in patients with severe pulmonary hypertension. *Chest* 1996; 110: 710-7.
3. Herve P, Humbert M, Sitbon O, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001; 22: 451-8.
4. Wagenvoort CA, Mulder GH. Thrombotic lesions in primary plexogenic arteriopathy. *Chest* 1993; 103: 844-9.
5. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-7.
6. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
7. Sakamaki F, Kyotani S, Nagaya N, et al. Increased plasma P-selectin and decreased thrombomodulin in pulmonary arterial hypertension were improved by continuous prostacyclin therapy. *Circulation* 2000; 102: 2720-5.
8. Yock PG, Popp RL. Non-invasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70: 657-62.
9. Isobe M, Yazaki Y, Takaku F, et al. Prediction of pulmonary artery pressure in adults by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1986; 57: 316-21.
10. Chassagne C, Eddahibi S, Adamy C, et al. Modulation of angiotensin II receptor expression during development and regression of hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22: 323-32.
11. Umut S, Erdinç E. Toraks Kitapları. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul; Toraks Derneği. 2000.
12. Kruger S, Hoffman R, Skobel E, et al. Impairment of ventilatory parameters and exercise capacity in patients with pulmonary hypertension and chronic heart insufficiency. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 839-44.
13. Preisner KT. Anticoagulant potential of endothelial cell membrane components. *Hemostasis* 1988; 18: 271-306.
14. Hooper MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998; 12: 1446-9.
15. Hassel KL. Altered hemostasis in pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 107-17.
16. Moraes D, Loscalzo J. Pulmonary hypertension: newer concepts in diagnosis and management. *Clin Cardiol* 1997; 20: 676-82.
17. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12Suppl S): 13S-24S.
18. Altman R, Scazzotta A, Rouvier J, et al. Coagulation and fibrinolytic parameters in patients with pulmonary hypertension. *Clin Cardiol* 1996; 19: 549-54.
19. Lopes AA, Caramuru LH, Maeda NY. Endothelial dysfunction associated with chronic intravascular coagulation in secondary pulmonary hypertension. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002; 8: 353-8.
20. Scarabin PY, Aillaud MF, Amouyel P, et al. Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10,500 male participants in a prospective study of myocardial infarction-the PRIME study. *Prospective Epidemiologic Study of Myocardial Infarction. Thromb Haemost* 1998; 80: 749-56.

21. Angleton P, Chandler WL, Schmer G. Diurnal variation of tissue-type plasminogen activator and its rapid inhibitor (PAI-1). *Circulation* 1989; 79: 101-6.
22. Toffler GH, Brezinski D, Schafer AL, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987; 316: 1514-8.
23. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996; 2: 800-3.
24. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, et al. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997; 46: 860-7.
25. Hamsten A, Wiman B, de Faire U, et al. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1557-63.
26. Tudor RM, Groves BM, Badesch DB, Voelkel NF. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994; 144: 275-85.
27. Tudor RM, Chacon M, Alger L, et al. Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: evidence for a process of disordered angiogenesis. *J Pathol* 2001; 195: 367-74.
28. Hall SM, Hislop AA, Pierce CM, Haworth SG. Prenatal origins of human intrapulmonary arteries. Formation and smooth muscle maturation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 194-203.
29. Schwartz SM, Ross R. Cellular proliferation in atherosclerosis and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 1984; 26: 355-72.
30. Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J, et al. Platelet derived growth factor β and transforming growth factor- β enhance tissue repair activities by unique mechanisms. *J Cell Biol* 1989; 109: 429-40.
31. Sarzani R, Arnaldi G, Chobanian AV. Hypertension-induced changes of platelet-derived growth factor receptor expression in rat aorta and heart. *Hypertension* 1991; 17: 888-95.
32. Tanabe Y, Saito M, Ueno A, et al. Mechanical stretch augments PDGF receptor β expression and protein tyrosine phosphorylation in pulmonary artery tissue and smooth muscle cells. *Mol Cell Biochem* 2000; 215: 103-13.
33. Huang Q, Sun R. Changes of PDGF- α and β receptor gene expression in hypoxic rat pulmonary vessels. *Chung Kuo I Hsueh Ko Hsueh Yuan Hsueh Pao* 1997; 19: 470-3 (Abstr).
34. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1731-7.