

Pulmoner Dolaşım Bozuklukları - Pulmoner Emboli-Pulmoner Hipertansiyon- Kor Pulmonale-

Prof. Dr. Pelin ARIBAL AYRAL
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Fizyopatoloji Bilim Dalı

Pulmoner Dolaşım

- Pulmoner kan akımı; dakikada pulmoner arterden, kapiller yatak ve pulmoner venlere geçen volümdür.
- PAP (pulm. arter basıncı-deniz sev.)
 - =18 – 25 mm Hg (en yüksek sistolik değeri)
 - = 6 – 10 mm Hg (diastol sonu değeri)
 - = 12 – 16 mm Hg (ortalama değeri)
- Pulmoner hipertansiyon tanımı:
Pulmoner arter sistolik basıncının 30 mm Hg ve ortalama basınç değerinin 20 mm Hg üzeri olmasıdır.

- Pulmoner vasküler yataktaki akım;
 - RV'in pompalama işlevi,
 - Solunum hareketleri,
 - Sol ventrikül dolum ve kasılmasına bağımlıdır.
- Solunum hareketi;
 - İnhalasyon, toraksa olan venöz dönüşü arttırarak pulmoner kan akımını,
 - Ekshalasyon ise, sistemik vasküler yatağa doğru olan kan akımını kolaylaştırır.
- Pulmoner arter basıncı (PAP); egzersiz, yatar pozisyon, soğuk, anksiyete, ağrı ile hafifçe artar.

PULMONER VASKÜLER DİRENÇ ÜZERİNE HIPOKSİ, ANOKSİ, İLAÇLAR, NÖRAL VE ÇEVRESEL FAKTÖRLERİN ETKİLERİ

Hipoksik Pulmoner Vazokonstriksiyon (HPV)

- Amaç, lokal perfüzyon ve lokal ventilasyonu sağlamaktır.
- Hipoksi sonrası 7. saniyede v.c. gelişir (reversible).
- İlerleyici şekilde pulmoner direnç artar (irreversible).
- Sorumlu “**Hipoksi ile İndüklenen Faktörler**”in (HIF)’dir. Ör., Eritropoietin ve farklı glikolitik enzimler.
- Küçük pulmoner arterlerde oksijen sensor mekanizma **NADPH oksidaza** bağlıdır.
 - Hücreler hipoksi sürecinde superoksit anyonu ortaya çıkartırlar. Ardından, SOD ürünü H_2O_2 ortaya çıkar.

- NADPH oksidazın bir parçası olan potasyum kanalları oksijen ile aktive olur.
- Voltaj bağımlı potasyum kanalları PPH'lu hastalarda ciddi olarak azalır ve membran depolarizasyonuna neden olur.
- Membran potansiyelinin depolarize olması sonucu hücre içine kalsiyum girer ve vazokonstriksiyon olur.
- HPV baskılanmasında hem voltaj bağımlı L-tipi kanallar, hem de reseptör aracılı kalsiyum kanalları etkindir.
- Hipoksik vazokonstriksiyon;
 - kalsiyum antagonistleri,
 - endotelin antagonistleri,
 - alfa-adrenerjik antagonistler ile bloke olur.

- Pulmoner vazokonstriksiyon pH bağımlıdır. Asidoz hipoksik vazokonstriksiyonu artırır. Alkaloz azaltır.
- Membran depolarizasyonu, asidoz ile gerçekleşir. Alkalozda ise hiperpolarizasyon olur.

•Depolarizasyonla NO sentezi inhibe olur.

ÇEVRESEL FAKTÖR, YÜKSEKLİK:

- Yüksek rakımda hipoksiye bağlı olarak PH oluşur.
- PAP, doğumla beraber, deniz seviyesinde hızla düşer, yüksekte doğan bebekte ise bu düşüş oldukça yavaştır.

NÖRAL DÜZENLENME:

- Büyük elastik pulmoner arterler ve büyük venler zengin bir sinir ağı tarafından etkilenir.
- Katekolaminlerin, asetilkolin, prostaglandin, histamin, bradikinin, serotonin ve anjiyotensinin bu düzende rolü olduğu bilinmektedir.

İL AÇLAR:

- NE; PAP'ta artışa neden olur.
Alfa adrenerjik bloke ediciler, PVR'ı düşürür.
- Beta adrenerjik uyarım, pulmoner vazodilatasyona neden olur.
- Ach, pulmoner arter-arteriyolleri gevşetir, pulmoner vasküler basıncı azaltır.

- Akciğer dokusunda PG sentezi gerçekleşir.
 - PG I₂ ve EDRF, shear stress ile artar, vasküler düz kasda gevşeme ve platelet agregasyonunda azalma sağlarlar
 - PG E; aktif pulmoner vazodilatatör
 - PGF_{2α} ve A₂; pulmoner vazokonstriktördür.
- Histamin; sistemik dolaşımında vazodilatatör, pulmoner damar yatağında vazokonstriktördür. H1 resp. ile HPV'de aracıdır.
- Serotonin ve All, güçlü pulmoner vazokonstriktördür.

- **ARTERIAL HIPOKSI SONUCU POLİSİTEMİ:**
- **Hipoksi yaratan nedenler polisitemi nedenidirler:**
 - Yüksek rakım
 - Akciğer hastalıkları
 - Kalp hastalıkları
 - Kronik pulmoner emboli
- **Arteriyel hipoksi, HIF aracılı eritropoietin gen ekspresyonunda artışa neden olur.**
- **KOAH ve Eisenmenger sendromunda olduğu gibi artan Hb konsantrasyonuna bağlı olarak arteriyel oksijen rezervi artar.**
- **Ancak, polisitemi viskozitenin artışına neden olur, perfüzyon direnci ve pulmoner basınç artar.**

Pulmoner emboli,

- Bir yerde oluşan ve kan dolaşımı ile vücudun başka bir bölümüne taşınan kan pıhtısına emboli adı verilir.
- Bir akciğer arteri ani tıkanır. Bu tıkanma genellikle bacadaki bir venden akciğere gelen bir kan pıhtısı nedeniyle gelişir.
- Belirtileri; ani başlangıçlı nefes darlığı, batıcı göğüs ağrısı, çarpıntı, siyanoz, hemoptizi ve bazen de bacaklarda şişlikle birlikte ağrı olmasıdır.
- Büyük akciğer embolilerinde, akciğer dolaşımında tıkanıklık olur, KB düşer ve şok gelişebilir –bu durum sık değildir-.

■ Risk faktörleri;

- uzun yatak istirahati,
- uzun seyahat,
- son bir-iki ayda ameliyat,
- travma, gebelik, şişmanlık,
- doğum kontrol hapı ya da hormon tedavisi kullanımı,
- pıhtılaşmaya neden olan genetik hastalıklar,
- kalp yetmezliği
- kanser, gibi durumlarda pulmoner emboli için risk artar.

- Akciğerin dokusunda etkilenen bölümde kan akımı olmamasından dolayı hasar oluşur, kandaki oksijen düzeyi düşer. Ciddiyeti tıkanan damar sayısı/büyüklüğüne bağlıdır.
- Kalbin akciğere kan pompalayamaması, ritim bozukluğu ve KY'e neden olabilir.
- Pulmoner arteriyel basınç artar.
- Tanıda bacak ultrasonunu, kanda D-dimer testi, CT, akciğer ventiasyon-perfüzyon taraması, akciğer anjiyografisi gibi testler kullanılır.
 - Erken tanı konulamazsa ani ölümler meydana gelebilir.
 - Çoğunluğunda tedavi edilebilir

PULMONER HİPERTANSİYON

HEMODİNAMİK Olarak Pulmoner Hipertansiyon Değerlendirilmesi

■ PASSİF PULMONER HİPERTANSİYON:

Sol ventrikül dolma basıncında artış ile oluşur.

Nedenleri:

- Vazokonstriksiyon
- Vasküler kesit alanının kaybı
- Elastisite kaybı (azalmış distansiyon)
- Aktif vazodilatasyon mekanizmasında azalma

LATENT PULMONER HİPERTANSİYON:

- Dinlenimde PAP normaldir (21 mm Hg altında).
- Ancak egzersizle 28-30 mm Hg'ya ulaşır.

MANİFEST PULMONER HİPERTANSİYON:

- PAP, dinlenimde 20 mm Hg'nin üstündedir.
- PAP, fiziksel aktivite süresince ciddi olarak artar bu CO artışına bağlıdır.

CİDDİ VEYA ÇOK CİDDİ PULMONER HİPERTANSİYON:

- Kardiyak output; dinlenimde azalır, egzersizle minimal artar.
- Venöz oksijen saturasyonu, dinlenimde dahi, genellikle %60'ın altındadır.

Remodeling

- Remodeling, küçük pulmoner damarlardaki değişikliklerdir.
- Küçük damarların lümeni remodeling sürecinde azalır.
- Lokal trombozlar küçük damarların remodeling'ini hızlandırır.
- Santral damarlarda anevrizmalar oluşabilir.
- Damar duvarı remodeling'i;
 - İntimal fibrozis
 - Media hipertrofisi
 - “De novo muscularisation”: Medianın düz kasları distale doğru longitudinal yönlü uzar, küçük pulmoner arteryel damarlara tam bir müköler tabaka oluşturur, damar çapı 15 μm altına düşer.

PULMONER HİPERTANSİYON SINIFLAMASI

PRİMER PULMONER HİPERTANSİYON

- PPH; saptanabilen bir risk faktörü
(pulmoner venöz h.t., solunum sist. hst., hipoksi ile pulmoner h.t., trombotik, embolik hst)
olmaksızın görülen pulmoner h.t. dur.
- PAP ve PVR'te artmayla karakterli, az görülür.
- İnsidansı milyonda 2'dir.
- Kadınlarda sıklığı erkeklere göre daha fazladır (1.7/1).
- Hastalık daha çok 3.-4. dekatta görülür, ancak yaş aralığı bebeklikten 60 yaşına kadardır.
- PPH'nun önde gelen semptomu dispnedir.

PULMONER HİPERTANSİYON

ETYOPATOGENEZ:

- Voltaj regülasyonlu potasyum kanalı inhibisyonu ile pulmoner arter düz kaslarının vazokonstriksiyonu,
- Pulmoner vasküler tonüsün kontrolünde görevli olan mediyatörlerde dengesizlik
- Pulmoner arterde eNOS etkisinin azalması
- Genetik yatkınlık

GENETİK;

- Ailesel PPH (%6-12) otozomal dominant şekilde geçer.
- Ailesel PPH'la ilgili olan genin lokusu kromozom 2q31-32 üzerinde bulunmuştur.
- Nörolojik hastalıklarda görülebilen trinükleotid aktivitesi, genetik temel için tek açıklamadır.
- Ailesel PPH'da nörolojik bir temel olabilir.

Risk Faktörleri

- Anoreksigenler ve amfetamin kullanılması
- Kollajen vasküler hastalıklar
- Konjenital sistemik-pulmoner şantlar
- Portal hipertansiyon (Karaciğer sirozu)
- Kronik viral enfeksiyonlar (HIV enf.)
- Artmış pulmoner kan akımı

İŞTAH ÖNLEYİCİLER;

- Fenfluramin ve aminorex, PPH insidansında artışa neden olmuştur. Bu ilaçların serotonin uptake'ini azalttığı bilinir.
- Aminorex kimyasal yapı olarak adrenalin ve efedrine benzer yapı taşımaktadır.

PORTAL HİPERTANSİYON;

Pulmoner anormallikler sıklıkla hepatik siroz ve portal hipertansiyonla birliktelik gösterirler.

■ Sorumlu faktörler:

- Portal venden kökenli tromboemboliler şantlarla pulmoner dolaşıma katılabilir,
- Sirotik karaciğer, vazoaktif maddeleri detoksifiye edemeyebilir.
 - Portal hipertansiyonlu ratlarda TNF- α ve PAF yükselmiştir.
 - TNF- α , hiperdinamik durumlara katkı sağlar, endotel hücre hasarı oluşturur.

HIV ENFEKSİYONU:

- İntravenöz eroin kullanımı önemlidir.
- HIV'li hastalar daha gençtir ve daha düşük pulmoner vasküler dirence sahiptirler.
- Ancak, interferon α ve β sorumlu tutulmaktadır.

SİSTEMİK HİPERTANSİYON:

- Sistemik vasküler direncin artışı PVR'da arttırabilir.
- Nörohumoral faktörler rol oynayabilir veya sempatik stimülasyona abartılı yanıt verebilir.

Kardiyak Patolojilerde PH mekanizmaları

ARTMIŞ PULMONER KAN AKIMI:

- Kronik olarak artmış pulmoner kan akımı pulmoner endotele yaptığı etki ile vasküler duvarın integritesini bozar (Hipertiroidizm, beriberi, ASD).

FİZYOPATOLOJİ:

- PVR'ın artması önemlidir.
- PH'da, genellikle normal/hafif bir restriktif bozulma olabilir.
- Ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu ile hipoksi görülebilir.
- PAP artarken kardiyak output azalır.
- CO'da düşme hipoksiyi arttırır.

- **Kronik şiddetli sağ ventrikül basınç yüklenmesi ile sağ ventrikül hipertrofisi gelişir.**
- Sağ atriyum ve sağ ventrikül end-diastolik basınçları artar.
- **Sağ ventrikül yetmezliği gelişir.**
 - Erken yaşta başlar ve yavaş ilerlerse, bu durum sağ ventriküler adaptasyona yardımcı olur.
 - Basınç artışı, çok hızlı olursa sağ ventrikül dekompansasyonu gelişir.

KOR PULMONALE

- Akciğer yapı ve/veya fonksiyonunu etkileyen hastalıklara bağlı gelişen pulmoner arteriyel hipertansiyona yanıt olarak meydana gelen sağ ventrikül hipertrofisi (ve/veya dilatasyon) ve sağ ventrikül yetmezliğidir.
- Nedenleri:
 - Gaz değişiminde bozulma,
 - Vital kapasitede bozukluklar,
 - Akciğer dokusuna veya vasküler yapılarına bası,
 - Akciğer kan akımı ve damar direnci artışı
 - Havalanma veya dolaşım anormalliklerine neden olan **hipoksik ve hiperkapnik uyarımlar -sağ ventrikül büyümesi-kor pulmonale gelişim sürecine yol açar..**
 - **Artmış RV diyastol sonu basıncı RV yetersizliğine yol açabilir.**

- Kor pulmonale ve RV yetersizliđi;
 - Pulmoner tromboembolizmde olduğu gibi akut,
 - Ağır KOAH'da olduğu gibi kronik,
 - KOAH'ın enfeksiyon ile superimpoze olması ve hipoksinin Őiddetlenmesinde olduğu gibi “kronik üzeri akut” olabilir.

■ FİZYOPATOLOJİ:

■ RV afterload'u, restriktif akciğer hastalığında;

- Pulmoner damarların komprese ve distorsiyonuna bağlı olarak artar.

■ Hipoksi veya asidozda, HPV ile RV afterload'u artar.

■ RV afterload'u, KOAH'da;

- Akciğerler hiperinflame ise, alveoler kapillerlerin kompresyonuna ve pulmoner damarların boylarının uzamasına bağlı olarak artar.

■ RV afterload'u, geniş pulmoner rezeksiyon'da

- Akciğer hacmi azaldığında artar.

Kronik Kor Pulmonale

PULMONER VASKÜLER HASTALIĞA BAĞLI KRONİK KOR PULMONALE:

- PVR'taki artış ve RV hipertrofisi kademeli oluşursa, bazen sistemik arteriyel seviyelere bile yaklaşabilir.
- Kronik kor pulmonale;
 - Kronik tromboembolik PH'da tekrarlayıcı emboliler,
 - İ.v. ilaç kullanımı, parazitler veya pulmoner emboli atan tümörler,
 - PPH,
 - Kollajen doku hastalıkları,
 - Kronik yaygın vaskülit, sonucu oluşabilir.

Kronik kor pulmonale nedeni olarak parenkimal pulmoner hastalık:

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI:

- Kronik kor pulmonale'nin en sık rastlanılan sebebidir.
- PAP tipik olarak 50-60 mm Hg civarındadır.
- Bu hastalarda ağır sigara içiciliği iskemi sonucu sol ventrikül disfonksiyonuna zemin hazırlar. Sol atriyum basıncı da artar.
- KOAH'ta pulmoner hipertansiyon nedenleri:
 - Alveolar HİPOKSİ, asidoz ve hiperkapni,
 - Küçük müsküler arterlerde medial kalınlaşma,
 - Amfizem ve akciğer hasarı ile küçük damarların kaybı,
 - Polisitemi nedeniyle kan viskozitesinde artış.

RESTRIKTİF AKCİĞER HASTALIKLARI:

- Akciğer tahribi ve fibrozisi nedeniyle oluşan pulmoner vasküler yataktaki tıkanmayla ilişkilidir.
- Sklerodermalı hastalarda pulmoner vasküler hastalık belirgindir.

VENTİLASYON BOZUKLUKLARI:

- Nöromüsküler aparatın, diyaframın ve göğüs duvarının bir seri bozuklukları; kronik hipoksi ve/veya pulmoner damarların baskı altında kalmasına sekonder kor pulmonaleye neden olur.
- Uyku apne sendromu;
 - üst hava yolları obstrüksiyon dahil havalanma kontrolünün bozukluğu,
 - kronik hipoksi,
 - sekonder pulmoner hipertansiyon,
 - kor pulmonale,
 - RV yetersizliğinden sorumlu olabilir.

KRONİK DAĞ HASTALIĞI:

- Yüksekte yaşayanlarda; kr.hipoksi, sekonder polisitemi, PH, kor pulmonale gelişebilir.
- SSS'de hipoksi belirtileri olabilir.
- Daha alçak irtifaya inmek ve/veya dikkatli şekilde yapılan flebotomi, pulmoner arter basıncının inmesi ve belirtilerin iyileşmesini sağlar.

NÖROMÜSKÜLER BOZUKLUKLAR VE GÖĞÜS DUVARI DEFORMİTELERİ:

- Respiratuvar kas güçsüzlüğü veya paralizisi
- Diyafragma paralizisi
- Myopatik infiltrate edici hastalıklar
- Müsküler distrofi
- Kord lezyonu gibi nörolojik bozukluklar
- ALS, Myastenia Gravis, Poliyomyelit, Guillain-Barre Sendromu