.

Kadınlarda Pulmoner Hipertansiyon

Dr. Cihan Örem

Dr. Cihan Örem

Pulmoner hipertansiyon (PH), sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) > 20 mmHg olması şeklinde tanımlanan, çok sayıda klinik durum sonucunda gelişebilen fizyopatolojik bir bozukluktur (1). Pulmoner hipertansiyon, genel bir tanım olup prekapiller ve postkapiller düzeyde basınç artışı yapan birçok durumda gelişebilir. Pulmoner hipertansiyon yapan nedenler 5 grupta toplanmıştır (1). Grup 1 olarak bilinen pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH); akciğer hastalıklarına bağlı PH (grup 3), PA obstrüksiyonundan kaynaklanan PH (grup 4) ya da nadir görülen çoklu mekanizmalı hastalıklar (grup 5) gibi diğer prekapiller PH nedenleri olmaksızın, prekapiller PH ile karakterize bir klinik durumdur (2). Grup 2 ise, postkapiller PH yapan sol kalp hastalıklarını içerir. Grup 1 (PAH) içinde; idiyopatik PAH (iPAH), kalıtsal PAH, vazoreaktif PAH, ilaç ve toksin indüklü PAH, çeşitli hastalıklarla [bağ dokusu hastalığı (BDH), konjenital kalp hastalığı (KKH), HİV enfeksiyonu, portal HT, şistosomiasis] ilişkili PAH, pulmoner venookluziv hastalık (PVOH) ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatozis (PKH) ve yenidoğanın persistan PH'u yer almaktadır. Grup 1 PAH ve inoperabl kronik tromboembolik PH (KTEPH) için spesifik medikal tedavi endikasyonu vardır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği ve ölümle sonuçlanan nadir bir hastalık grubudur. Birçok hastalıkta olduğu gibi PAH'ta da cinsiyetle ilişkili farklılıklar mevcuttur. Muhtemelen karmaşık etkilere sahip seks hormonları, immün aracılı mekanizmalar, genetik faktörler ve komorbiditeler sonucu kadınlarda prevelans, fizyoloji ve prognozda farklılıklar oluşmaktadır (3).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon prevalansı kadınlarda daha yüksektir. İngiltere'de yapılan çalışmada kadın-erkek oranı 1.8, İrlanda ve Fransa'da yapılan çalışmalarda 2.1, Amerika'da yapılan REVEAL kayıt çalışmasında 4.1 olarak saptanmıştır (4-6). Birçok kayıtta, % 56 ile % 86 arasında değişen, kadın hasta oranları kaydedilmiştir (4,7). COMPERA kayıt çalışmasında görüldüğü gibi, bu oran genç hastalarda (54 yaş; 2.3) daha belirgin olup; menopoz başlangıcı ile birlikte tanı yaşı arttıkça azalmaktadır (75 yaş; 1.2) (7). Pulmoner arteriyel hipertansiyonda neden kadın baskınlığı olduğu konusunda bazı teoriler olsa da net bilgiler bulunmamaktadır. Birkaç hayvan ve insan modeli, seks hormonlarının PAH penetrasyonu ve patogenezindeki önemini göstermiştir. Pulmoner vasküler alanda cinsiyet hormonlarının sentezi ve metabolizmasının, hem zararlı hem de koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (8). Kadın hastalardaki düşük testosteron seviyeleri pulmoner damar yatağını ve sağ ventrikül (SaV)'ü uyarılara karşı daha hassas kılar (9). Testosteron, kalsiyum antagonizmi üzerinden pulmoner vazodilatör olarak etki eder (10). Dehidroepiandrosteron düşüklüğü kadın predominansı için önemli bir mediyatördür. Yüksek düzeyde üretildiğinde hipoksik vazokonstriksiyonu azaltır. Erkek farelerde PH gelişimine karşı koruduğu gösterilmiştir (11). Östrojenin direkt PAH gelişimini uyaran etkisinin gösterilmesiyle birlikte, nitrik oksid üzerinden vazodilatasyon yaptığını, pulmoner vasküler remodeling ve SaV fonksiyonları üzerine olumlu etkisi olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (3,12). Ayrıca bazı östrojen metabolitleri, östrojen sinyal yollarında rol oynayan reseptörler ve enzimler de kadınlarda PAH gelişimine katkıda bulunurlar.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon etiyolojisinde de cinsiyetle ilişkili farklılıklar vardır. Özellikle BDH'na bağlı PAH'ta cinsiyet etkisi belirgindir. Bir çalışmada sistemik sklerozlu PAH hastalarında kadın-erkek oranı 4; REVEAL kayıtlarında, BDH olan PAH hastalarında ise 9 olarak bulunmuştur (13,14). İdiyopatik PAH'ta kadın-erkek oranı 4.1 olarak bildirilmiştir (6). Kalıtsal PAH'ta da kadın oranı yüksektir. Çoğunlukla kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2 (BMPR2)'deki mutasyonların kalıtsal PAH'a neden olduğu bilinmektedir. Muhtemelen östrojen metabolizmasının etkisine bağlı olarak hastalık fenotipinin aktarımı cinsiyetler arasında farklılık gösterir (15). Erkek taşıyıcılardaki aktarımın % 14, kadınlarda ise % 42 civarında olduğu gösterilmiştir (16). Yapılan çalışmalarda BMPR2 ve östrojeni metabolize eden enzim CYP1B1 ekspresyonundaki azalmanın mutasyonu taşıyan kadınlarda duyarlılığa neden olduğu tespit edilmiştir (17,18).

Siroz bilinen bir erkek baskınlığına sahipken, karaciğer hastalığı olan kadınlarda portopulmoner hipertansiyon gelişme riski daha yüksektir (19). Al-Naamani ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, seks hormonu sinyal anormalliklerinin kronik karaciğer hastalığında PAH gelişimine, özellikle aromatazdaki genetik varyasyon yoluyla katkı sağladığı gösterilmiştir (20).

Sol kalp hastalığına, özellikle korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğine bağlı PH hastalarının çoğunun kadın olduğu bilinmektedir (21). KTEPH, KKH, HİV ilişkili PAH ve PKH'de ise her 2 cinsin eşit olarak etkilendiği gösterilmiştir (3,22,23). Sadece PVOH'de kadınlar erkeklerden 2 kat az etkilenmektedir ve aynı zamanda prognoz kadınlarda daha iyi gibi görünmektedir (24).

Kadınlarda PAH prognozu erkeklere göre daha iyidir. iPAH, kalıtsal PAH, ilaç ve toksinlere bağlı PAH'ta kadınlarda erkeklere kıyasla daha iyi bir sağkalım gösterilmiştir (25). PAH tanılı kadınlarda beklenen 5 yıllık sağkalım % 62 iken, erkeklerde % 52 bulunmuştur. Retrospektif bir çalışmada tedavi açısından farklılık olmamasına rağmen 5 yıllık sağkalımın, erkek hastalarda kadınlardan daha kötü olduğu gösterilmiştir (% 63'e % 85). Takip sürecinde erkeklerin fonksiyonel sınıfları daha kötü, 6 dakika yürüme mesafeleri daha kısa ve daha yüksek beyin natriüretik peptid düzeyleri bulunmuştur (26). Prognozun iyi olmasının nedenlerinden biri; kadınların daha iyi SaV işlevine sahip olmasıdır (27). Bu farklılık östrojenin SaV üzerindeki etkilerinden kaynaklanıyor olabilir. Kardiyovasküler hastalığı olmayan erkeklerin SaV ejeksiyon fraksiyonu (EF)'nun kadınlara kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hormon tedavisi alan kadınlarda yüksek östradiol seviyelerinin daha yüksek SaV EF ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (28).

Prognozun kadınlarda iyi olmasının olası diğer nedeni, PAH spesifik tedaviye verilen cevabın daha iyi olmasıdır. Sağ ventrikül adaptasyonu ile birlikte kadınlar, PAH tedavisine erkeklerden farklı yanıt verme eğilimindedir. Bu durumun olası açıklaması PAH spesifik tedavi ile SaV fonksiyonunda gözlenen değişim farklılığı olabilir. Tedavi ile PAH'lı kadınlarda SaV EF % 3.6 artarken, erkeklerde % 1 azalmıştır (26). Cinsiyete göre SaV EF'deki değişim sağkalım üzerine yaklaşık % 30 etki yapmıştır. Randomize kontrollü çalışmalarda endotelin reseptörü antagonistlerine (ERA) yanıt cinsiyete göre farklılık göstermiştir. ERA'larla 12 haftalık tedaviden sonra 6 dakika yürüme mesafesi erkeklerde 16.7 m iyileşirken, kadınlarda 44.1 m iyileşme olmuştur (29). Buna karşılık, fosfodiesteraz 5 inhibitörleri ile tedaviye verilen yanıt erkek hastalarda daha iyiyken, riociguat ile her 2 cins arasında farklılık saptanmamıştır (30,31).

Sonuç olarak; cinsiyet farklılıklarını araştıran çalışmalarda kadınların erkeklere göre; PAH gelişimine daha duyarlı oldukları, buna karşın SaV fonksiyonlarının daha iyi olduğu, tedaviye daha iyi yanıt verip SaV fonksiyonlarının daha belirgin iyileştiği ve sağkalımlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (32). "Östrojen paradoksu" olarak da isimlendirilen bu durumun, östrojenlerin pulmoner dolaşım ve SaV performansı üzerindeki dimorfik etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (33). Cinsiyetler arası farklılığın nedeni hormonlar gibi görünse de; komorbidite, klinik ve farmakolojik yönetimdeki farklılıklar gibi diğer faktörler de önemli bir rol oynayabilir. Bu hastalıkta cinsiyetin etkisini daha iyi anlamak için hem PAH hem de diğer PH gruplarında yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Simonneau, G, Montani, D, Celermajer, D. S, Denton, C. P, Gatzoulis, M. A, Krowka, M, et al. Haemodynamic Definitions and Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. Eur Respir J 2019;53(1),1801913.
2. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal 2016;37,67–119.
3. Hester J, Ventetuolo C, Lahm T. Sex, gender, and sex hormones in pulmonary hypertension and right ventricular failure. Compr Physiol 2019;10:125–70.
4. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JS,et al. Changing demographics epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:790-6.
5. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1023-30.
6. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REvEAL registry. Chest 2010;137:376-87.
7. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. Int J Cardiol 2013;168:871–80.
8. Martin YN, Pabelick CM. Sex differences in the pulmonary circulation: implications for pulmonary hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2014; 306:1253–64.
9. Pugh ME, Hemnes AR. Pulmonary hypertension in women. Expert Rev Cardiovasc Ther 2010;8:1549–58.
10. Jones RD, English KM, Pugh PJ Morice AH, Jones TH, Channer KS. Pulmonary vasodilatory action of testosterone: evidence of a calcium antagonistic action. J Cardiovasc Pharmacol 2002;39:814-23.
11. Oka M, Karoor V, Homma N, Nagaoka T, Sakao E, Golembeski SM, et al. Dehydroepiandrosterone upregulates soluble guanylate cyclase and inhibits hypoxic pulmonary hypertension. Cardiovasc Res 2007;74:377–87.
12. Lahm T, Crisostomo PR, Markel TA, Wang M, Wang Y, Tan J, et al. Selective estrogen receptor-alpha and estrogen receptor beta agonists rapidly decrease pulmonary artery vasoconstriction by a nitric oxide-dependent mechanism. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2008;295:1486–93
13. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, Diot E, Allanore Y, Sibilia J, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. Arthritis Rheum 2006;54:3043–50.
14. Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. Chest 2010;138:1383–94.
15. Larkin EK, Newman JH, Austin ED, Hemnes AR, Wheeler L, Robbins IM, et al. Longitudinal analysis casts doubt on the presence of genetic anticipation in heritable pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:892–96.
16. Austin ED, Cogan JD, West JD, Hedges LK, Hamid R, Dawson EP, et al. Alterations in oestrogen metabolism: implications for higher penetrance of familial pulmonary arterial hypertension in females. Eur Respir J 2009;34:1093–99.
17. Austin ED, Hamid R, Hemnes AR, Loyd JE, Blackwell T, Yu C, et al.BMPR2 expression is suppressed by signaling through the estrogen receptor. Biol Sex Differ 2012;3:6.
18. West J, Cogan J, Geraci M, Robinson L, Newman J, Phillips JA, et al. Gene expression in BMPR2 mutation carriers with and without evidence of pulmonary arterial hypertension suggests pathways relevant to disease penetrance. BMC Med Genomics 2008;1:45.
19. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. Hepatology 2008;48:196–203.
20. Al-Naamani N, Krowka MJ, Forde KA, Krok KL, Heresi RFGA, Dweik RA, et al. Estrogen signaling and portopulmonary hypertension: the Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease Study (PVCLD2). Hepatology 2021;73:726–37.
21. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, Collander B, Vallakati A, Shroff P, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Circ Heart Fail 2011;4:257–65.
22. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary

hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation 2011;124:1973–81.
23. Ito K, Ichiki T, Ohi K, Egashira K, Ohta M, Taguchi K, et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis with severe pulmonary hypertension. Circ J 2003;67:793-5.
24. Montani D, Achouh L, Dorfmuller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tcherakian C, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. Medicine (Baltimore) 2008;87:220–33.
25. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Circulation 2010;122:156–63.
26. Jacobs W, van de veerdonk MC, Trip P, Man F, Heymans MW , Marcus JT, et al. The right ventricle explains sex differences in survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Chest 2014;145:1230-6.
27. Kawut SM, Lima JA, Barr RG, Chahal H, Jain A, Tandri H, et al. Sex and race differences in right ventricular structure and function: the multi-ethnic study of atherosclerosis-right ventricle study. Circulation 2011;123:2542–51.
28. Ventetuolo CE, Ouyang P, Bluemke DA, Tandri H, Barr RG, Bagiella E, et al. Sex hormones are associated with right ventricular structure and function: the MEsA-right ventricle study. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:659-67.
29. Gabler NB, French B, Strom BL, Liu Z Palevsky HI, Taichman DB, et al. Race and sex differences in response to endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. Chest 2012;141:20-6.
30. Cheron C, McBride SA, Antigny F, Girerd B, Chouchana B, Chaumais MC, et al. Sex and gender in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev 2021;30:200330.
31. Arias RJJ and Álvarez AG. Sex Differences in Pulmonary Hypertension. Front. Aging 04 October 2021 | https://doi.org/10.3389/fragi.2021.727558.
32. Rusiecki J, Rao Y, Cleveland J, Rhinehart Z, Champion HC, and Mathier AM, et al. Sex and menopause differences in response to tadalafil: 6-minute walk distance and time to clinical worsening. Pulm Circ 2015;5:701–6.
33. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2013; 369: 319–29.