.

# Pulmoner Hipertansiyonda Vazokonstriksiyonun Ötesi: Metabolik ve Mitokondriyal Disfonksiyon

Dr. Saadet Aydın

**Pulmoner Hipertansiyonda Vazokonstriksiyonun Ötesi: Metabolik ve Mitokondriyal Disfonksiyon**

**Hazırlayan:** Dr. Saadet Aydın

Pulmoner hipertansiyon (PH), uzun yıllar yalnızca vazokonstriksiyon ve vasküler yeniden yapılanma ile açıklanan bir hastalık olarak değerlendirilmiş olsa da, günümüzde metabolik ve mitokondriyal bozuklukların hastalık patogenezinde merkezi rol oynadığı anlaşılmıştır. Özellikle pulmoner arter düz kas hücreleri ve endotelyal hücrelerde ortaya çıkan enerji metabolizması değişiklikleri, proliferatif ve apoptoza dirençli bir hücresel fenotip gelişimine katkıda bulunmaktadır.

PH'de gözlenen temel metabolik değişimlerden biri, kanser hücrelerinde tanımlanan Warburg etkisine benzer şekilde, oksijen varlığında dahi glikolizin tercih edilmesidir. Bu süreçte mitokondriyal oksidatif fosforilasyon baskılanırken glukoz metabolizması glikolize yönelir ve hücresel proliferasyonu destekleyen biyosentetik ara ürünlerin üretimi artar. HIF-1α'nın aşırı ekspresyonu ile gelişen "psödohipoksi" durumu, bu metabolik yeniden programlanmanın önemli düzenleyicilerinden biridir.

Mitokondriyal disfonksiyon PH gelişiminde bir diğer kritik mekanizmadır. Elektron transport zinciri komplekslerinde, özellikle kompleks I ve III düzeyinde meydana gelen bozulmalar reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimine yol açar. NFU1 gen mutasyonları ve süperoksit dismutaz-2 (SOD2) ekspresyonundaki azalma da oksidatif stres yükünü artırarak vasküler remodeling sürecini hızlandırır. Bunun yanı sıra mitokondriyal füzyon-fisyon dengesindeki bozulma, mitokondriyal biyogenezde azalma ve yetersiz mitofaji, hücresel enerji homeostazının kaybına neden olmaktadır.
Son yıllarda elde edilen deneysel ve translasyonel veriler, metabolik yolakların yalnızca hastalık mekanizmasını açıklamakla kalmayıp aynı zamanda yeni tedavi hedefleri sunduğunu göstermektedir. Mitokondriyal fonksiyonun düzeltilmesi, oksidatif stresin azaltılması, HIF-1α aracılı sinyal yollarının baskılanması ve metabolik yeniden programlanmanın hedeflenmesi geleceğin tedavi stratejileri arasında yer almaktadır.

Sonuç olarak PH, yalnızca bir hemodinamik bozukluk değil, aynı zamanda derin metabolik ve mitokondriyal değişikliklerle karakterize kompleks bir hastalıktır. Hastalığın metabolik temelinin daha iyi anlaşılması, yeni biyobelirteçlerin geliştirilmesine ve mevcut vazodilatör tedavilere ek olarak hastalığın doğal seyrini değiştirebilecek hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

PH Gündem

**Merkezi Görsel Açıklaması (Central Illustration):** Pulmoner hipertansiyon, belirgin metabolik ve mitokondriyal yeniden yapılanma ile karakterize bir hastalıktır. Mitokondriyal disfonksiyon; HIF-1α aktivasyonu, oksidatif stres artışı, bozulmuş mitofaji ve glikolitik metabolizmaya kayma (Warburg etkisi) gibi süreçleri tetikleyerek pulmoner vasküler yeniden yapılanmaya, pulmoner vasküler direncin artmasına ve sağ ventrikül yetmezliğine yol açar. Bu mekanizmalar, geleneksel vazodilatör tedavilerin ötesinde yeni ve umut verici tedavi hedefleri sunmaktadır.

**Yapay Zeka Kullanım Bildirimi:** Bu özetin ve görselin hazırlanmasında editöryal destek amacıyla ChatGPT (OpenAI) kullanılmış, nihai içerik yazar tarafından gözden geçirilip onaylanmıştır.