

AKCİĞER HASTALIKLARI VE ANGIOTENSİN-CONVERTİNG ENZYM

Dr. Mecit SÜERDEM (x)

ÖZET:

Pulmoner vasküler endotelyumda yoğun bir şekilde lokalize olan ACE, değişik akciğer hastalıklarından etkilenmektedir. Özellikle sarkoidozun takip ve tedavisinde serum ACE tayini rutin olarak kullanılmakta ve son yıllarda bu enzim aktivitesi ile ilgili pek çok araştırma yapılmaktadır.

Angiotensin Converting Enzyme (ACE; Kininase II; EC 3.4.15.1), inaktif decapeptid angiotensin I'in bir vazoaktif peptid olan angiotensin II'ye dönüşümünü katalize eden ve bradikininini inhibe edebilen bir dipeptidyl carboxypeptidase'dir. Angiotensin II kan basıncı kontrolünde ve sıvı hemostazında merkezi bir rol oynar. Angiotensin II'nin vasküler doku üzerine direkt birkaç biyolojik etkisi vardır. Bunlar; düz kas kontraksiyonu, vazokonstriksiyon, vasküler permeabilite de artma ve endotelial hücrelerde lokal prostaglandin sentezinde stimülasyondur (1).

ACE mememilerin birçok dokusunun (vasküler endotelyum, beyin, böbrek, intestinal sistem) endotelial hücrelerinde lokalizedir. Özellikle pulmoner vasküler endotelyumda üretildiği için (2,3), endotelial hücrelerin luminal aralığında bol miktarda tespit edilmiştir (4,5,6,7,8). Bu nedenle ACE pulmoner dolaşıma kapiller endotelial membrandan salgılanmaktadır (9). Ayrıca ACE'niñ insanlarda monositler ve alveoler makrofajlarda da bulunduğu ve bu hücrelerin angiotensin I'i angiotensin II'ye çevirme kapasitesine sahip oldukları bildirilmektedir (1,10). ACE sekrete edebilen bu hipermatür makrofajlar, epiteloid hücrelerin yanısıra stimüle ve aktive edilmiş makrofajları kapsamaktadırlar (11).

Serum ACE konsantrasyonunun ölçümü ile pulmoner hastalıkların tanısına yaklaşım fikri ilk defa 1975 yılında Lieberman tarafından ileri sürülmüştür (12). Lieberman aktif sarkoidozisli hastaların serumlarında artmış ACE seviyeleri rapor ederek, bu konuda çok sayıda çalışmanın yapılmasına öncülük etmiştir.

Sarkoidozda serum ACE miktarındaki artış, sarkoid granulomlarının epiteloid hücreleri veya diğer monositik fagositlerden enzimin artmış sentezine bağlan-

(x) Atatürk Üniv. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim Gör.

maktadır (10,11,13,14). Okabe ve arkadaşları (10) tarafından, sarkoidozisli 28 hastanın periferik izole kan monositlerinde ve 25 normalin monositlerinde ölçülen ACE aktivitesini karşılaştırarak, sarkoidozisli hastaların monositleri tarafından ACE salınımının önemli derecede fazla olduğu gösterildi. Silverstein ve arkadaşları (15) ise, sarkoid lenf nodlarında ACE seviyesini normallere oranla 20 kat yüksek konsantrasyonda bulduklarını rapor ettiler.

Sarkoidozisli hastalar üzerinde yapılan çok sayıdaki araştırmaların neticesinde; serum ACE seviyesi tayininin prognozu ve kortikosteroid tedavisinin etkinliğini takipte önemli bir işaretçi olduğu ve hastalığın klinik seyrini göstermede indikatör olarak kullanılabileceği vurgulanmaktadır (12,13,14,16). Jean ve arkadaşları (13), akut granulom formasyonunun olduğu devrelerde ACE üretiminin daha yüksek olduğunu gösterdiler. Bu gözlem, serum ACE seviyesinin granülo-matöz sarkoid dokusunun miktarını ve histolojik aktiviteyi yansıtabileceğini göstermektedir. Lieberman ve arkadaşları da (12), aktif sarkoidoziste % 83 oranında ACE konsantrasyonunda artış olduğunu ve artmış seviyelerin kortikosteroid tedavi ile normale kadar indiğini tespit ettiler. Ayrıca idame tedavisi için minimal efektif kortikosteroid dozunun enzim seviyesi tayinleri ile belirlenebileceği bildirilmektedir.

Serum ACE seviyesi sarkoidozdan başka çeşitli hastalıklarda da araştırılmıştır. Serum ACE aktivitesinin tiroid hormonu tarafından modüle edildiği ve buna bağlı olarak hipertiroidizmde yüksek, hipotiroidizmde düşük aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (3,17). Sarkoidozda olduğu gibi, pinositik ekzositozlu makrofajların epiteloid transformasyonu Gaucher hastalığında da mutad bir mekanizma olduğundan, bu hastalıkta da serum ACE aktivitesinde artış bulunmuştur (5,14).

Lieberman (11), hem tedavi edilmiş hemde tedavi edilmemiş, sarkoidoza benzer şekilde granulom formlarında monositik hücrelerin proliferasyonu mevcut olan, 42 lepralı hastanın % 71.4'de serum ACE seviyesi artışına rağmen, aynı histolojik özelliğe sahip olan 13 dissemine koksidiomikozisli hastanın sadece birinde artış buldu. Kortikosteroid tedavinin artmış ACE aktivitesini hızla düşürdüğü de aynı çalışmada gözlemlendi.

Alveoler hipoksiye maruz bırakılan köpeklerde, pulmoner vaskülaritenin angiotensin I'i angiotensin II'ye çevirme ve bradikininin harab edilmesi gibi yeteneklerinin azaldığı gösterildi (7,18). Ayrıca diabetes mellituslu 265 hastanın % 24'de artmış serum ACE seviyesi tespit edilerek, artışın şiddetli diabetik retinopati ile paralellik gösterdiği rapor edildi (19).

ARDS'li (Adult Respiratory Distress Syndrome) hastalarda serum ACE aktivitesi tayinlerinde çelişkili raporlar mevcuttur. ARDS'nin major patofizyolojik özelliği; endotelial ve epitelyel hasara bağlı olarak alveokapiller duvarın artmış permeabilitesidir (20,21). Anigotensin değişimi major pulmoner endotelial fonk-

siyonlardan birisidir ve muhtemelen ARDS'de bu fonksiyon bozulmaktadır. Böylece ACE aktivitesi endotelial hasarın derecesini tayin etmede bir gösterge olabilir.

Fourrier ve arkadaşları (21), ARDS gelişiminin 72-96 saatleri arasında ACE seviyesinde maksimum düşüş olduğunu buldular. Ayrıca septik, aseptik ARDS arasında fark olmadığını bildirdiler ve neticede pulmoner hasarın şiddetinin bir indeksi olarak ACE değerinin kullanılamayacağını savundular.

Mannfred ve arkadaşları (5,22), deneysel olarak hayvanlara thiourea ve paraquat verilimi ile oluşturulan pulmoner ödemde; serumda, pulmoner lavajda ve plevral sıvıda artmış ACE aktivitesi rapor ettiler. Krieger ve arkadaşları da (23), septik ve aseptik ARDS'li hastalardan sadece septik olanlarda serum ACE seviyesinde düşme buldular. Bu azalmayı sepsis esnasında salgılanan sirküle peptidler tarafından ACE'nin inhibe edilmesine bağladılar. ARDS'li hastalarda serum ACE seviyesinde azalma bildiren başka çalışmalar da mevcuttur (2,6).

Mevcut literatürler daha birçok akciğer ve akciğer dışı hastalıklarda serum ACE aktivitesi ile ilgili çelişkili sonuçlar göstermektedir. Halen bu konuda çalışmalara yoğun bir şekilde devam edilmektedir.

SUMMARY

LUNG DISEASES AND ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME

ACE intensively localized in pulmonary vascular endothelium is influenced by various pulmonary disorders. The determination of serum ACE is usually used for management of sarcoidosis. Recently, a number of investigations related to ACE are carried out.

KAYNAKLAR

- 1) Snyder RA., Kaempfer CE., Wintroub BU.: Chemistry of a human monocyte-derived cell line (U 937): Identification of the angiotensin I- converting activity as leucocyte Cathepsin G. Blood 65/1: 176-182, 1985.
- 2) Carlos WM., Bedrossian MD., Jannie W., Warren C., et al.: Decreased angiotensin-converting enzyme in the adult respiratory distress syndrome. Am j. Clin Pathol., 70/2: 244-247, 1978.
- 3) Robert CS., Bart C., Richard S., Gary PZ., Kenneth DB.: Angiotensin-converting enzyme activity. A potential marker of tissue hypothyroidism in critical illness. Arch Intern Med., 145: 1829-1832, 1985.

- 4) Nikiwa T., Matsuoka R., Takagi H., Ishii Y., Arai T., Kira S.: Responses of serum and lung angiotensin-converting enzyme activities in the early phase of pulmonary damage induced by oleic acid in dogs. *Am Rev Respir Dis.*, 126: 1080-1086, 1982.
- 5) Mannfred AH., Steven WP., Joan EZ., Arnold BG., Gibbe P., Shri NG.: Effect of paraquat on serum angiotensin-converting enzyme. *Am Rev Respir Dis.*, 121: 795-797, 1980.
- 6) Alice RJ., Jacqueline JC., Juliet A., Margaret L., Ervin GE.: Neutral endopeptidase in serum samples from patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.*, 132: 1262-1267, 1985.
- 7) Arthur HK., Barry LF.: The effect of oxygen tension on the in vitro production and release of angiotensin-converting enzyme by bovine pulmonary artery endothelial cells. *Am Rev Respir Dis.*, 130: 866-869, 1984.
- 8) Ryan JW., Ryan VS., Schultz DR., Whitaker G., Chung A.: Subcellular localization of pulmonary angiotensin-converting enzyme (kininase II). *Biochem.* 146: 497-499, 1975.
- 9) Manjuri D., Soffer RL.: Pulmonary angiotensin-converting enzyme. Structural and catalytic properties. *J. Biol Chem.*, 250/17: 6762-6768, 1975.
- 10) Okabe T., Yamagata, K., Fujisawa, M. et al.: Increased angiotensin-converting enzyme in peripheral blood monocytes from patients with sarcoidosis. *J. Clin. Invest.*, 75/3: 911-914, 1985.
- 11) Lieberman j., Rea TH.: Serum angiotensin-converting enzyme in leprosy and coccidiomycosis. *Ann Intern Med.*, 87: 422-425, 1977.
- 12) Lieberman j., Nosal A., Leopold AS., Adriana. S.: Serum angiotensin-converting enzyme for diagnosis and therapeutic evaluation of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis.*, 120: 329-335, 1979.
- 13) Jean WL., Selliday NH., Celic GD., Cupell D.: Serial observations of angiotensin-converting enzyme and pulmonary function in sarcoidosis. *Arch Intern Med.*, 141: 931-935, 1981.
- 14) Einosuke U., Tadao K., Teruo T., Tatsuo K.: Serum angiotensin-converting enzyme activity as indicator of prognosis in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis.*, 121: 667-671, 1980.
- 15) Silverstein E., Friedland j., Ackerman, j.: Elevation of granulomatous lymph node and serum lysozyme in sarcoidosis and correlation with angiotensin-converting enzyme. *Am. j. Clin Pathol.*, 68: 219-224, 1977.
- 16) Robert PB., Yongyudh P., Ronald DR., Laxmi S.: Effects of sarcoid and steroids on angiotensin-converting enzyme. *Am Rev Respir Dis.*, 128: 631-633, 1983.

- 17) Yatsumoto H., Imai Y., Kuzuya, N., Uchimura H., Matsuzaki F.: Increased levels of serum angiotensin-converting enzyme activity in hyperthyroidism. *Ann Intern Med.*, 96: 326-328, 1982.
- 18) Kay jM., Keane PM., Suyama KL., Gauthier D.: Lung angiotensin-converting enzyme activity in cronically hypoxic rats. *Thorax.* 40: 587-591, 1985.
- 19) Lieberman j., Sastre A.: Serum angiotensin-converting enzyme: Elevations in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.*, 93: 825-826, 1980.
- 20) Paç M., Aydın Y., Süerdem M.: Erişkinin sıkıntılı solunum sendromu. *Türkiye Klinikleri*, 6/1: 29-33, 1986.
- 21) Fourrier F., Chopin C., Wallaert B., Wattle P., Mangalaboyi j., Durocher A., Dubois D., Wattel F.: Angiotensin-converting enzyme in Human adult respiratory distress syndrome. *Chest*, 4: 593-597, 1983.
- 22) Mannfred AH., Shri NG., Steven P., joan EZ., Arnold G., Gibbe P.: Effect acute lung injury angiotensin-converting enzyme in serum, lung lavage, and effusate. *Am Rev Respir Dis.*, 121: 373-375, 1980.
- 23) Krieger B., Caney L., Kohler j., Rice C., Szidon P.: Decreased angiotensin converting enzyme in septic adult respiratory distress syndrome. *Circulation* 62 (suppl 3): 134, 1980.