

# Pulmoner arteriyel hipertansiyon: patogenezi

Önder Öztürk, Ahmet Akkaya

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta.

## Özet

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), endotel ve düz kas hücre proliferasyonu, media tabakasında hipertrofi, in situ trombozisi ile ilişkilidir. Buna karşın PAH patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Vazodilatör ve vazokonstriktörler arasındaki dengenin bozulması sonucu pulmoner damar direnci artmakta ve damar duvarında yeniden yapılanma meydana gelerek PAH oluştuğu düşünülmektedir. Bu derleme ile PAH patogenezinde rol oynayan mekanizmaları ve aralarındaki ilişkiyi açıklamak istedik.

**Anahtar kelimeler:** pulmoner arteriyel hipertansiyon, patogenezi, genetik.

## Abstract

### Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is histologically characterized by endothelial and smooth muscle cell proliferation, medial hypertrophy, and thrombosis in situ. However the pathogenesis of PAH remains unclear. Elevated pulmonary vascular resistance seems to result from an imbalance between locally produced vasodilators and vasoconstrictors, in addition to vascular wall remodeling. This article reviews the mechanisms of PAH and their relationships with each other.

**Key words:** pulmonar arterial hypertension, pathogenesis, genetic

## Giriş

PAH, pulmoner arter basıncının klinik olarak istirahat halinde ortalama 25 mmHg ve egzersiz sırasında 30 mmHg üzerine çıkmasına verilen isimdir. Pulmoner hipertansiyon tek bir antite değildir. Primer olarak pulmoner vasküler bir sebebe bağlı olabileceği gibi damar dışı bir nedenle de ortaya çıkabilir (1). PAH, özellikle egzersiz veya hipoksik solunum sırasında görülen pulmoner vazokonstriksiyon ile başlar. Pulmoner damarlarda, özellikle küçük arterler ve arteriollerde yeniden yapılanma (remodeling), enflamasyon ve endotel hücrelerde apoptozis ile devam eder. Sonucunda apoptozise dirençli endotel fenotip, fibrozis ve in-situ trombozisi oluşur (2).

Bu derleme ile: **a-** Vasküler tonus, vasküler remodeling, hipoksiye karşı oluşan cevabı etkileyen kimyasal bileşenlerin görevlerini ve PAH patogenezinde rol oynayan diğer mekanizmaları özetlemek. **b-** Bu bileşenler arasındaki etkileşimi ve genetik mutasyonla aralarındaki olası ilişkiyi açıklamak istedik

## Patoloji

PAH'ta histopatolojik görünüm hastalığa patognomik değildir. Çeşitli nedenlerle olan PH'de de aynı görünüm olabilmektedir. Hastaların çoğunda primer pulmoner arteriopati, pleksojenik ve trombotik arteriopati bulunmaktadır. Konsantrik laminer intimal fibrozis, mediada hipertrofi, mikrotrombüsler ve pleksiform lezyonlar; primer pulmoner hipertansiyonlu (PPH) genç kadınlarda bulunur. Rekanalize kronik trombüs ve fibröz ağlar PPH'li kadın ve erkeklerde aynı oranda görülmektedir (3,4).

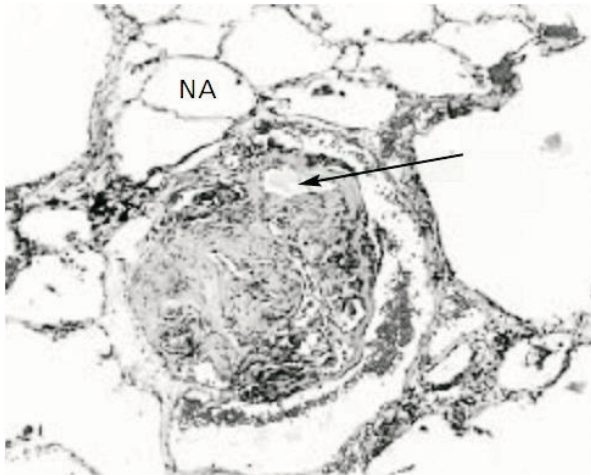
PPH'nin patogenezi bilinmemektedir. Muhtemelen çok sayıda faktör rol oynamaktadır. Muhtemel mekanizmalar arasında pulmoner vasküler tonusu ayarlayan vazokonstriktör ve vazodilatör mediyatörler arasında bir dengesizlikten kaynaklanan spastik vazokonstriksiyon, matriks protein sentezindeki değişimler, endotel hasarı ve endotel hücre fenotipindeki değişiklikler, vasküler düz kastaki bazı değişiklikler, trombositler, anjiyogenez ve büyüme faktörlerinin etkileri ve hemodinamik etkiler tartışılmaktadır (5). Histopatolojik olarak sayısız şekilde görülmesine karşın en sık görülen histopatolojik tipler:

**Pleksojenik pulmoner arteriopati:** PPH'da en sık

**Yazışma Adresi:** Uz Dr Önder Öztürk  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Çünür 32260, Isparta.  
Tel:02462112416  
E-mail:dronderozturk@gmail.com

görülen lezyondur. Endotelin organize olmayan bir şekilde çoğalmasına bağlı pleksifom lezyonlardır. Organize olmayan bu yeni damarlanma %80 oranında idiyopatik pulmoner hipertansiyonda görülürken ikincil PH ancak çok ileri evre hastalık tablosunda görülebilir. Pleksifom lezyonlar endotel kanalları ile desteklenen ve alfa-düz kas ( $\alpha$ -SM) aktin sentezleyen myofibroblastlardan oluşur. Lezyon içindeki endotel hücreleri anjiogenezisin simgesi olan vasküler endotel büyüme faktörünü (VEGF) salgımlarken reseptörlerini de içinde bulundurur. Ayrıca son dönemde yapılan çalışmalar idiyopatik pulmoner hipertansiyon olgularında görülen pleksiform hücrelerin monoklonal, sekonder pulmoner hipertansiyonda ise poliklonal olduğunu göstermektedir. Pleksojenik pulmoner arteriropati, media tabakasında hipertrofi, intimada organize trombus içeren fibrotik lezyonlar ve tüm arter duvarını kaplayan tahribat görülmektedir (Resim 1)(6-8).

**Trombotik pulmoner arteriropati:** Etkilenen arter duvarlarında ve genişlememiş damarlardaki trombozisten oluşan organize mural trombuslar bulunur. Pleksojenik pulmoner arteriropati ile farklı histopatolojik özelliklere sahip olmalarına karşın her ikisi de aynı hastalığın sonucu meydana gelmektedir. Hatta ailevi PPH'da akraba olan farklı kişilerde her iki lezyonun birlikte bulunduğu belirtilmektedir (8,9).



Şekil 1: Normal alveol ile çevrili pleksojenik pulmoner arteriropatiyi gösteren histopatolojik görünüm. Yeni oluşan damar lümeni ok ile gösterilmiştir (8).

**Media tabakasının izole hipertrofi:** PPH'da görülen üçüncü histopatolojik lezyondur. Düz kasların media tabakasının kalınlığında artış, arter kaslarındaki elastik laminanın duplikasyonu ve arteriollerdeki kas yapısında artış mevcuttur. Nadir görülen bu form pleksojenik pulmoner arteriropatiye dönüşmekte ve tedavi ile geri dönmektedir (10).

## Patobiyoloji

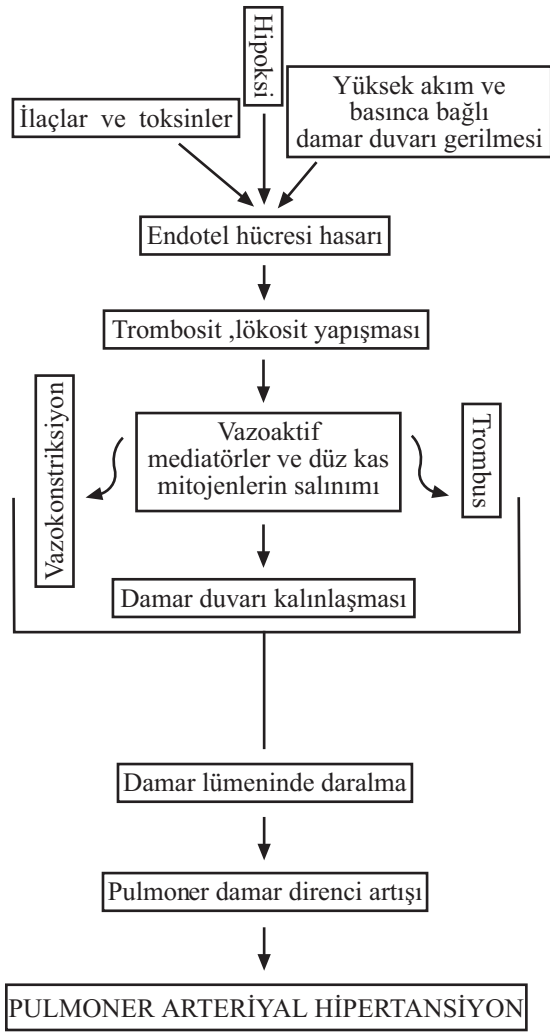
PAH patobiyolojisi çok faktörlüdür, karmaşıktır. Pulmoner vasküler direncin (PVR) artmasında; vazokonstriksiyon, pulmoner damarların duvarlarında yeniden yapılanma (remodelling), trombus oluşumu rol oynamaktadır. Endotel düz kas hücreleri, fibroblastlar, inflamatuvar hücreler, trombusları içeren komplike hücre heterojenitesi vardır (3,4,11) (Şekil 1).

PAH'ta pulmoner vazokonstriksiyon erken dönemde görülmektedir. Pulmoner arterin düz kas hücrelerinde kontraksiyon ve anormal proliferasyonun üç ana mekanizma ile oluştuğu düşünülmektedir. Bunlar; endotelin, nitrik oksit, prostasiklin yoludur. **Endotelial disfonksiyon/vazokonstriksiyon:** Endoteliumda sayısız uyarana karşın oluşan hasar sekonder pulmoner hipertansiyona neden olmaktadır. Fakat PPH'de görülen endotelium disfonksiyonu idiyopatik olup etyolojisi bilinmemektedir. Endotelial fonksiyon bozukluğu endotelde yapılan vazokonstriktör ve vazodilatörler arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır (8). Endotelin yolunda, endotel hücrelerinde, preendotelin-1, bigendeline dönüşür. ET1 oluşur. ET-A ve ET-B ile düz kas hücrelerinde vazokonstriksiyon ve proliferasyon oluşur (Şekil 2) ET reseptörleri buldukları hücreye göre farklı etkiler meydana getirmektedir. (Şekil 3a, 3b).

Endotel disfonksiyonu sonucu kronik olarak vazodilatör; nitrik oksit, prostasiklin üretimi bozulur; vazokonstriktör endotelin-1 (ET-1)'de artma olur. Böylece vaskülertonus artışı ile birlikte vasküler yapılanmada uyarılır ve prostasiklin, nitrik oksit, ET-1, angiopoetin-1, serotonin, sitokinler, kemokinler, TGF-B ailesi etkinleşir. PAH'ta ekstraselüler matrikste de proteolizis bozulur (3).

**Nitrik oksit (NO):** Endotelium kaynaklı nitrik oksitin PPH patobiyolojisinde önemli bir rol oynadığı çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır (20-25). Nitrik oksit akciğerlerde üretilen kuvvetli pulmoner vazodilatördür. Düz kas hücrelerinin gevşemesi ve proliferasyonu üzerine büyük etkileri vardır. Normalde pulmoner damarların tonusu, vazodilatör NO ile sağlanır. NO damarların düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve göçü üzerine inhibitör etki yapar (26). NO'nun kaynakları, akciğerde pulmoner dolaşım, alt solunum yolları, üst solunum yolları ve paranasal sinüslerdir (27).

NO sentetaz, L-arginini, L-sitrülin ve NO'ya ortamda bulunan oksijen ve birçok kofaktörlerin yardımıyla dönüştürmektedir (28,29). NO bir kez oluştuğunda



Şekil 2: PAH'ta patobiyoloji.

kolayca damarların düz kas hücrelerine dağılmakta, guanilat siklazı aktive ederek guanozin 3',5' siklik monofosfatı (cGMP) oluşturur (28). Artan cGMP bir kinazı aktive ederek kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını fosforiller. Hiperpolarizasyon sonucu düz kas hücrelerinde gevşeme meydana gelir. PPH hastalarda NO düzeyi ekshale edilen havada düşük bulunmuştur. Bronkoalveoler lavajda bakılan NO düzeyi ile PH hastalığının şiddeti arasında ters yönde bir ilişki olduğu gösterilmiştir (22).

**Endotelin-1:** Damar endoteliumunda üretilen bir peptid olup, kuvvetli vazokonstriktördür. Damar düz kas hücreleri üzerinde proliferatif parakrin etkileri vardır (30). PPH'da pulmoner damarların endotel hücrelerinde endotelin-1 gösterimi artmıştır (31). PPH hastaların serumlarında da endotelin-1 düzeyinin artmış olduğu gösterilmiştir (32).

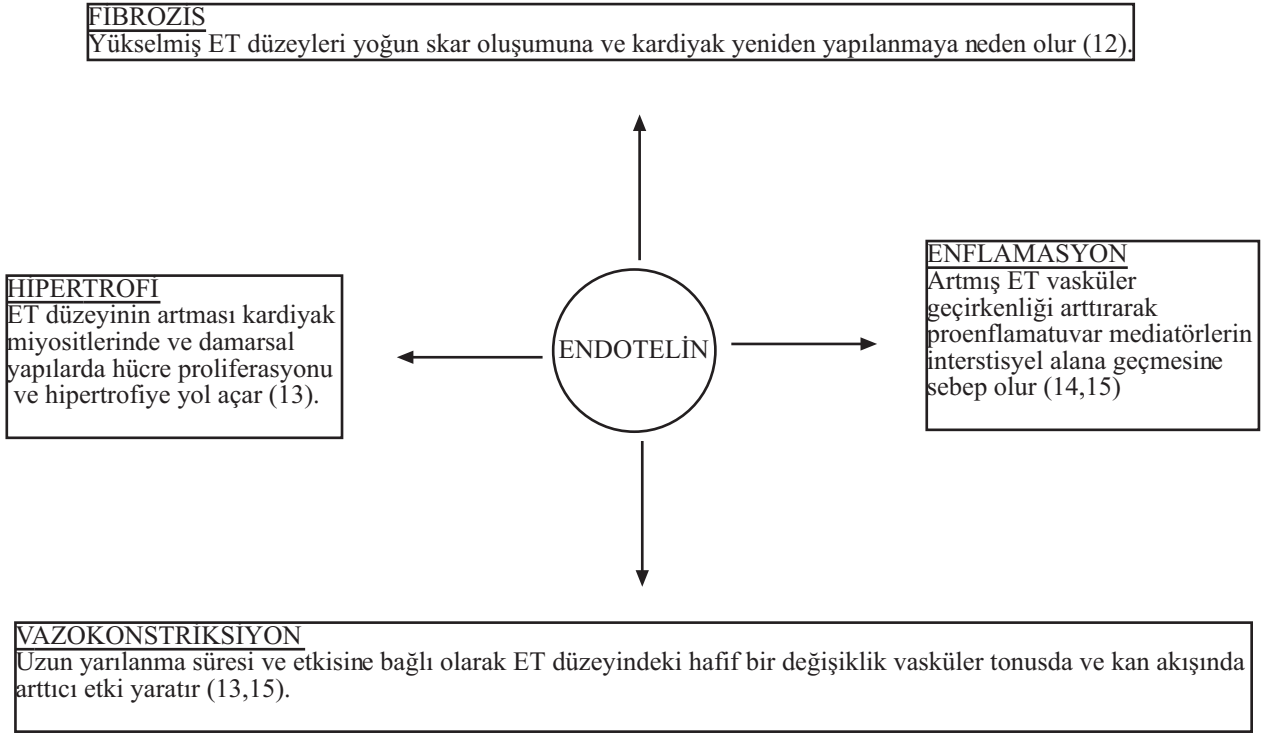
**Prostasiklin:** Endoteliumda araşidonik asitin siklooksijenaz metabolizması ile prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) üretilmektedir. İnsan dolaşımında prostasiklin vazodilatasyon yapmaktadır (33). Trombosit kümelenmesini platelet adenilat siklazı aktive ederek inhibe ederler (34). Transgenik farelerin solunum epitel hücrelerinde prostasiklin sentaz enziminin artmış olduğu, hipoksik pulmoner hipertansiyon oluşumunu engellediği ve ciddi PPH'da prostasiklin sentaz düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir (35,36). PGI<sub>2</sub>'nin metaboliti olan 2,3-dinor-6-keto-PGF PPH hastaların idrarında azalmaktadır (37).

**Atriyal natriüretik peptid (ANP):** Beyin natriüretik peptid (B-tip, BNP) ve urodilatin gibi natriüretik ailesindedir. Diüretik etkinliği, damar genişletmesi, antiproliferatif etkinliği olan bir kardiyak hormondur. Pulmoner dolaşımında ANP damar direnci ve yeniden yapılanmasından sorumludur. ANP ET-1 sentezini ve ET reseptör görünümünü inhibe eder (38).

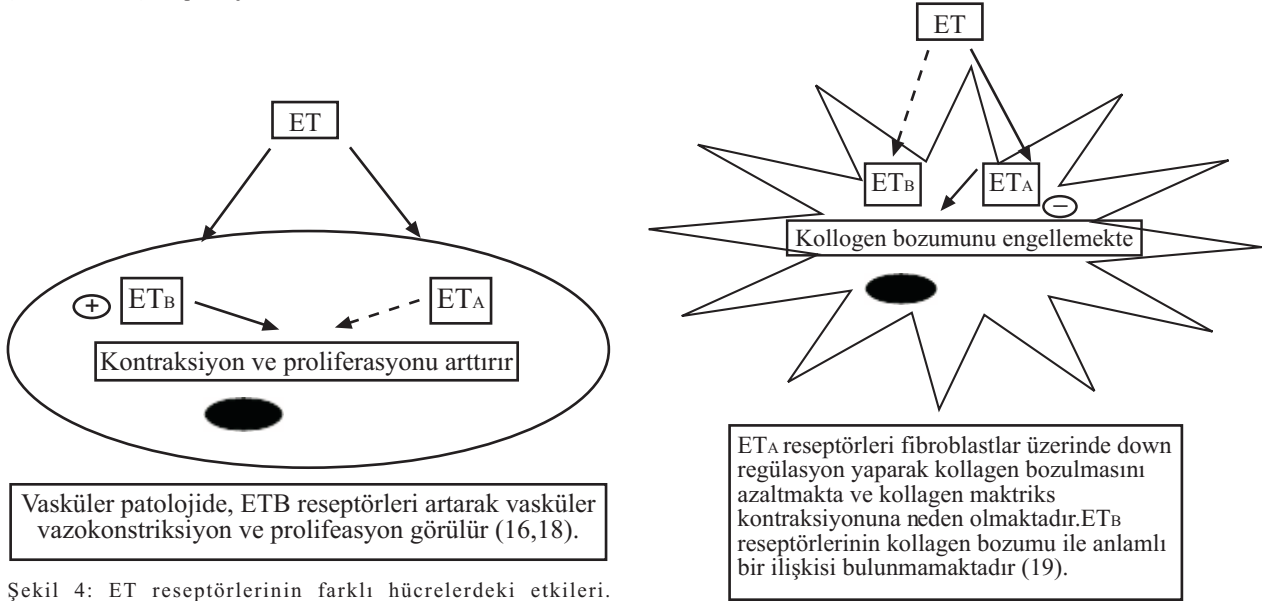
**Pulmoner damarların yeniden yapılanması:** Endotel; damar duvarının bir tabakası ve hemodinamik değişikliklerin gerçekleştiği ara birimdir. Endotelde hasara bağlı olarak hücresel farklılaşma ve çoğalmanın dışında endotel geçirgenliği ve metabolizmasının bozulması, büyüme faktörlerinin artışı ve koagülasyon yolunun etkilenmesi de söz konusudur. Tüm uyaranlara bağlı olarak (hipoksi, artmış kan akımı, ilaçlar, toksinler) hipertansif pulmoner dolaşımdaki endotel kaynaklı vazokonstriktör mediyatörler ve büyüme faktörleri artarken, vazodilatörler ve çoğalmayı engelleyen mediyatörler azalır, böylece damar yeniden yapılanması sürekli hal alır ve hipertansif durum sürdürülür (6).

Düz kas hücreleri; Pulmoner hipertansiyon oluşumu sırasında düz kas hücreleri hipertrofiye olur, çoğalır, göç eder ve bağ dokusu depolanması ile yapısı değişir. Proksimalde yer alan ve daha büyük olan damarlarda hipertrofi yapısal değişikliklerden sorumlu temel mekanizmayken daha distalde, küçük ve dirençli damarlarda hiperplazi ana patolojidir (6). Pulmoner arter düz kas hücrelerindeki DNA sentezi ve fibroblastlardaki kollajen yapımı artar.

Fibroblastlar: Adventisya tabakasındaki fibroblastların çoğalmasının pulmoner hipertansiyona bağlı yeniden yapılanmada etkin bir role sahip olduğu kanıtlanmıştır. Adventisya tabakasında  $\alpha$ -SM aktin kontraktıl proteinde artış olduğu gösterilmiştir (6,39). Bağ dokusu depolanması: Pulmoner hipertansiyon sürecinde elastin ve kollajen depolanması artmaktadır. Mikrovasküler yatakta tip IV kollajen ve elastin endotel hücreleri tarafından sentezlenirken büyük



Şekil 3: ET artışının patolojideki etkileri.

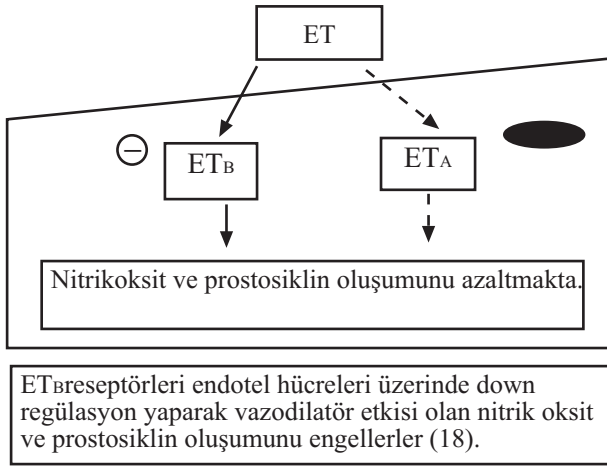


Şekil 4: ET reseptörlerinin farklı hücrelerdeki etkileri. Şekil 4a

çaplı damarlarda düz kas hücreleri ve fibroblastlar sırasıyla media ve adventisya tabakasında kollajen ve elastin sentezler. Bağ dokusunda kollajen ve elastin bir taraftan yapılırken diğer taraftan yıkılır böylece denge korunur. Bağ dokusunu parçalayan enzimler matriks metalloproteinazlar (kollajenazlar ve elastazlar) bu enzimleri dengeleyen ve parçalanmayı yavaşlatan grup ise doku matriks metalloproteinaz inhibitörleridir (39,40).

**Pulmoner damarların yeniden yapılanmasında rolü olan büyüme faktörleri ve mediatörler:** IGF-1, IGF-2, PDGF, EGF, tromboksan A<sub>2</sub>, endotelin-1, serotonin, reaktif oksijen türevleri gibi faktörler ve mediatörler düz kas hücrelerinin çoğalmasını uyarırken, TGF- $\beta$ BMPs, prostaglandinler, TNF- $\alpha$ , nitrik oksit, karbon monoksit, interferonlar ise inhibe etmektedir. Tip I kollajen sentezi, IGF-1, IGF-2 TGF- $\alpha$ , anjiotensin-II, tenaskin Tip 1 kollajen sentezini uyarırlar.





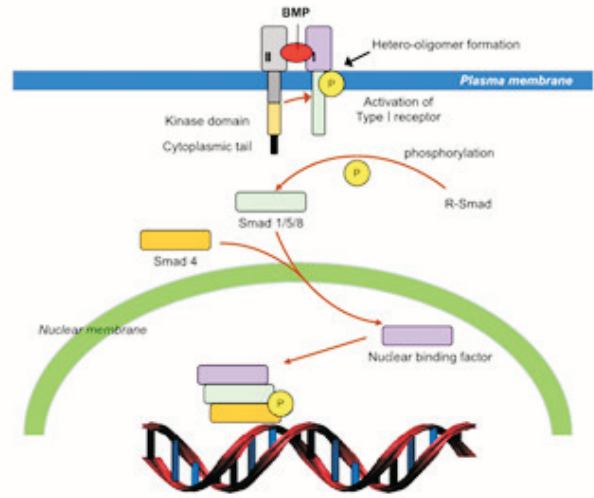
Şekil 4b

Prostaglandinler, interferonlar ve nitrik oksit ise inhibe eder.

**Serotonin:** PH olgularına bakıldığında trombositlerde ve plazmada 5-hidroksitriptamin düzeyi yüksek bulunmuştur. Serotonin, PAH patogenezinde önemli faktörlerden biridir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörleri ile birlikte etkileri artmaktadır (6). Serotonin metabolizmasında anormallikler, serotonin taşıyıcı metabolizmada polimorfizm ve artma vardır. **Adrenomedullin (AM):** 52 aminoasitli bir peptittir. Kalsitonin geni ile ilişkili peptide yapısal bir benzerlik göstermekte, cAMP uyarılması ile sistemik vazodilatasyon ve hipotansiyon yapmaktadır (41). Feokromasitomali hastalarda izole edilen adrenomedullin, akciğerler, miyokard, kan ve kan damarlarında da gösterilmiştir. Pulmoner dolaşımında da AM vazodilatasyon yapmakta, düz kas hücrelerinin göçünü ve çoğalmasını engellemektedir (2,42). **Vazoaktif intestinal peptid (VIP):** Pulmoner vazodilatör, düz kasların çoğalmasını engelleyen anti-enflamatuar ve antiapoptotik bir ajandır (2). **Pituiter adenilat siklaz-aktif edici peptid (PACAP):** VIP ile benzerlik göstermektedir. cAMP oluşumunu artırarak etkisini göstermesine karşın kalsiyum iyonlarının mobilizasyonu, NO ve ANP oluşumu ve ATP duyarlı ve Ca<sup>2+</sup>'nin aktive ettiği K kanalları ile etkisini gösterir. Aynı zamanda pulmoner vazodilatör ve bronkodilatör olarak da etkisi vardır (2). PAH oluşumunda pulmoner vasküler düz kas hücrelerindeki potasyum kanal (K<sub>v</sub>) bozukluğu da rol oynamaktadır. PAH'da potasyum kanallarının selektif kaybı pulmoner arter düz kas hücrelerinde depolarizasyona yol açar. İntraselüler kalsiyum artar, vazokonstriksiyon ve hücre proliferasyonu oluşur (3).

## Genetik

PAH genetiği ile ilgili bilgiler henüz sınırlıdır. Kemik morfojenetik protein (BMP) reseptör II (BMP-RII) geni (BMP2) APAH ve IPAH oluşumundan sorumlu olduğu yakın zamanda gösterilmiştir (43,44). PAH geni, BMP-RII'nin 2q31-32 bölgesinde bulunmakta ve TGF- $\alpha$  süper ailesindedir (Şekil 4). TGF- $\alpha$  çoğalma, tanımlama, farklılaşma, apoptozis gibi hücrede sayısız görevleri vardır. BMP'ler memelinin gelişiminde örneğin; embriyonik akciğerin morfogenezinde kritik rol oynamaktadır. BMP'ler pulmoner arter düz kasları (PASCs) ve endotel hücreleri (PAECs) gibi çok değişik hücrelerden salgılanmaktadır (44-47).



Şekil 5: Kemik morfojenetik protein (BMP) sinyal yolu. BMPRI ve BMPRII reseptörleri homodimerler veya heterooligomer olarak çok sayıda hücrenin yüzeyinde bulunur. Ligand uyarılmasından sonra BMPRII BMPRI'yi, o da R-Smad'ı fosforilasyonla aktive eder. R-Smad fosforilandıktan sonra Smad 4 ile etkileşerek heterooligomerler oluşur. Hücreye sunulduktan sonra hücre içinde Smad birleşenleri transkripsiyon faktörleri ile etkileşerek DNA'ya bağlanır. Hedef genlerin transkripsiyonu uyarılır veya baskılanır. (48).

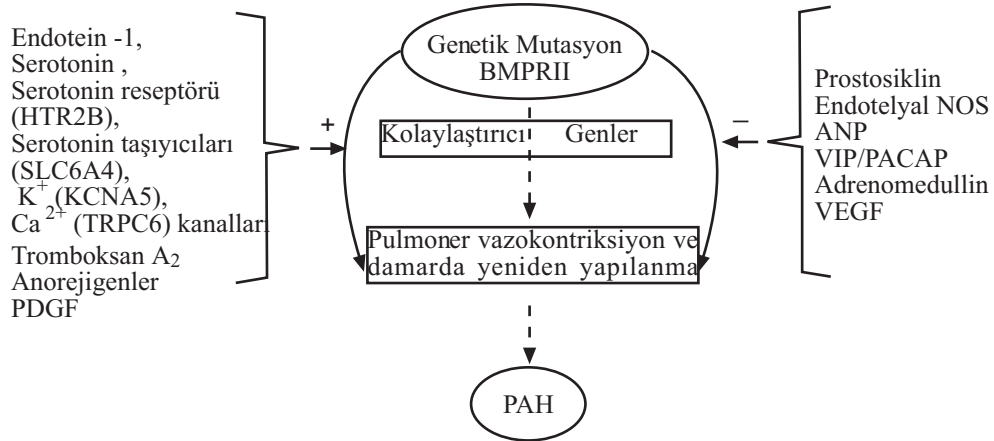
BMP sinyal yolu, serin/treonin transmembran kinazların heterodimerizasyonunda, BMPRI ve BMPRII'yi bulundurmaktadır. BMPRII geninin dört fonksiyonel alanından oluşmaktadır: ligand bağlayan, kinaz, transmembran ve sitoplazmik alanlar. BMPRII/BMPRI reseptör kompleksi aktive olduğunda Smad ailesini de içine alan sayısız sitoplazmik mediatörlerin fosforilasyonuna neden olur. Smad proteinlerinden 1,5 ve 8 fosforlanır ve translokasyon için Smad 4 ile kompleks oluşturularak hücre içinde gen transkripsiyonu gerçekleşir. Smad sinyal yolu hücrenin büyümesinin inhibisyonu ve apoptozisi uyarılması ile ilişkilidir (49). BMPRII'deki mutasyon pulmoner vasküler hücrelerdeki büyümeyi engellemektedir. Smad aktivitesine ek olarak BMPRII/BMPRI reseptör aktivasyonu gerçekleşir. Bu aktivasyonda mitojenin aktive ettiği protein kinaz

(MAPKs), NH<sub>2</sub> terminal kinaz ve diğerleri bulunur. Yang ve arkadaşları pulmoner arterlerin düz kas hücrelerinde (PASCs) antiproliferatif etkinin azalmasına neden olan Smad uyarılmasını azaltan (down regülasyon) BMPR2 mutasyonunu PAH'lı hastaların kinaz alanında gösterdiler (50). Smad ve MAPK fonksiyonları arasındaki dengesizlik proliferatif ve antiapoptotik etkilere neden olarak PAH gelişimini kolaylaştırır (51).

FPAH'lı olguların %70'nin üzerinde iki reseptörde mutasyon bulunmaktadır: BMPR 2 ve aktivin like kinaz tip-1 (ALK-1). BMPR2'deki eksonik mutasyon FPAH'lı hastaların %50'sinde, IPAH'lı olguların %10-%20'sinde bulunur (52). ALK-1 mutasyonu, PAH ile ilişkili hereditör hemorajik telenjektazili olguların küçük bir kısmında görülmektedir. Mutasyonu olanların %10-20'sinde PAH geliştiği düşünülürse, PAH'ın gelişiminde genetik veya çevresel faktörlerin birlikte etkileri olduğu görülmektedir. BMPR2 mutasyonu olanlarda, diğer genler veya gen ürünlerindeki anormallikler veya dış uyaranların varlığında PAH gelişmektedir (Şekil 5). Pulmoner dolaşımı etkileyen örneğin; serotonin ve reseptör ile taşıyıcıları, tromboksan A<sub>2</sub>, endotelin ve reseptörleri gibi bir çok vazoaaktif bileşeni kodlayan genlerde anormallik olması, viral enfeksiyonlar, hipoksiye kronik maruziyet gibi dış uyaranlar PAH oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (53). Bu da BMPR2'deki mutasyonun veya reseptörlerindeki disfonksiyonun ve Smad proteinlerin sinyal iletimindeki yetersizliklerinin tek başına PAH oluşumunu tetikleyemediğini göstermektedir (54). **Sonuç olarak;** BMPR2'deki mutasyon BMPR2 taşıyıcılarının duyarlılığını artırarak diğer genler ve gen ürünlerindeki anormallikler ve eksojen uyaranların varlığında PAH oluşumunu tetiklemektedir. Ailevi ve idyopatik PAH gelişiminde PASC ve PAEC'teki genetik mutasyon ve sinyal iletilerindeki anormallikler de rol oynamaktadır.

### Kaynaklar

1. Sak SD, Perçinel S. Pulmoner hipertansiyonda histopatolojik bulgular In: Karabıyıkoglu G. ed. Pulmoner Hipertansiyon. Ankara: Antıp Basımevi; 2007;13-17
2. Said IS. Mediators and modulators of pulmonary arterial hypertension. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2006; 291(4): 547-58.
3. Karabıyıkoglu G. Pulmoner arteriyel hipertansiyon. In: Karabıyıkoglu G. ed. Pulmoner Hipertansiyon. Ankara: Antıp Basımevi; 2007;112-30
4. Lee SH, Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. J. Int. Med.2005;258(3):199-215
5. Travis WD, Colby TV, Koss MN, Rosado-de Christenson M, Müller NL, King TE. Pulmonary hypertension and other vascular disorders in nonneoplastic disorders of the lower respiratory tract. AFIP 2002;767-92
6. Önen ZP, Karabıyıkoglu G. Pulmoner damarların yeniden yapılanması. In: Karabıyıkoglu G. ed. Pulmoner Hipertansiyon. Ankara: Antıp Basımevi; 2007; 18-25.
7. Li G, Chen SJ, Oparil S, Yiu-Fai C, Thompson JA. Direct in vivo evidence demonstrating neointimal migration of adventitial fibroblast after balloon of rat carotid arteries. Circulation 2000;101(12):1362-65
8. Ghamra ZW, Dweik RA. Primary pulmonary hypertension: an overview of epidemiology and pathogenesis. 2003;70 (Suppl 1): S 2-8
9. Loyd JE, Atkinson JB, Pietra GG, . Heterogeneity of pathologic lesions in familial primary pulmonary hypertension. Am Rev Respir Dis 1988; 138(4):952-57
10. Bjornsson J, Edwards WD. Primary pulmonary hypertension: a histopathologic study of 80 cases. Mayo Clin Proc 1985; 60 (1):16-25
11. Olschewski A, Li Y, Tang B, Hanze J, Eul B, Bohle RM, et al. Impact of TASK-1 in human pulmonary artery smooth muscle cells. Circ Res. 2006;98(8):1072-80
12. Piacentini L, Gray M, Honbo NY, Chentoufi J, Bergman M, Karliner JS. Endothelin-1 stimulates cardiac fibroblast proliferation through activation of protein kinase C. J Mol Cell Cardiol. 2000;32(4):565-76
13. Miyauchi T, Masaki T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. Annu Rev Physiol. 1999;61:391-415



Şekil 6:PAH gelişiminde sorumlu olan etkenler (48).

14. Sirois MG, Filep JG, Rousseau A, Fournier A, Plante GE, Sirois P. Endothelin-1 enhances vascular permeability in conscious rats: role of thromboxane A<sub>2</sub>. *Eur J Pharmacol.* 1992;214(2):119-25
15. Rae GA, Henriques MGMO. Endothelins in inflammation. In Said SI, ed. *Proinflammatory and antiinflammatory peptides*. New York: Marcel Dekker Inc; 1998:163-202
16. Kedzierski RM, Yanagisawa M. Endothelin system: the double-edged sword in health and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001;41:851-76
17. Dagassan PH, Breu V, Clozel M, Künzli A, Vogt P, Turina M, et al. Up-regulation of endothelin-B receptors in atherosclerotic human coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1996;27(1):147-53
18. Kim NH, Rubin LJ. Endothelin in health and disease: endothelin receptor antagonists in the management of pulmonary artery hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002;7(1):9-19
19. Shi-Wen X, Denton CP, Dashwood MR, Holmes AM, Bou-Gharios G, Pearson JD, et al. Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1. *J Invest Dermatol.* 2001;116(3):417-25
20. Dweik RA. Pulmonary hypertension and the search for the selective pulmonary vasodilator. *Lancet* 2002;360 (9337): 886-7
21. Dweik RA. The promise and reality of nitric oxide in the diagnosis and treatment of lung disease. *Cleve Clin J Med* 2001; 68(6):486-93
22. Kaneko FT, Arroliga AC, Dweik RA, Comhair SA, Laskowski D, Oppedisano R, et al. Biochemical reaction products of nitric oxide as quantitative markers of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(3):917-23
23. Ozkan M, Dweik RA, Laskowski D, Arroliga AC, Erzurum SC. High levels of nitric oxide in individuals with pulmonary hypertension receiving epoprostenol therapy. *Lung* 2001; 179(4):233-43
24. Ozkan M, Dweik RA, Ahmad M. Drug-induced lung disease. *Cleve Clin J Med* 2001; 68(9):782-95
25. Arroliga AC, Dweik RA, Kaneko FJ, Erzurum SC. Primary pulmonary hypertension: update on pathogenesis and novel therapies. *Cleve Clin J Med* 2000; 67(3):175-90
26. Dweik RA, Erzurum SC. Effects of nitric oxide and cyclic GMP on smooth muscle proliferation. In: Moss J, ed. *LAM and other diseases characterized by smooth muscle proliferation (Lung Biology in Health and Disease series)*. New York: Marcel Dekker, 1999;131:333-49
27. Dweik RA, Laskowski D, Abu-Soud HM, Kaneko F, Hutte R, Stuehr DJ, al. Nitric oxide synthesis in the lung. Regulation by oxygen through a kinetic mechanism. *J Clin Invest* 1998;101(3):660-66
28. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329(27):2002-12
29. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell* 1994;78(6): 915-18
30. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332(6163):411-15
31. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328(24):1732-39
32. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991;114(6): 464-69
33. Moncada S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A<sub>2</sub>, and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 1978; 30(3):293-331
34. Gorman RR, Bunting S, Miller OV. Modulation of human platelet adenylate cyclase by prostacyclin (PGX). *Prostaglandins* 1977;13(3):377-88
35. Geraci MW, Gao B, Shepherd DC, Moore MD, Westcott JY, Fagan KA, et al. Pulmonary prostacyclin synthase overexpression in transgenic mice protects against development of hypoxic pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1999;103(11):1509-15
36. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(6):1925-32
37. Davie N, Haleen SJ, Upton PD, Polak JM, Yacoub MH, Morrell NW, et al. ETA and ETB receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(3):398-405
38. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327(2):70-5
39. Das M, Dempsey EC, Boucey D, Reyland MR, Stenmark KR. Chronic hypoxia induces aggregated growth responses in pulmonary arterial adventitial fibroblast. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;22(1):15-25
40. Welsh CH, Hassell KL, Badesch DB, Kressin DC, Marlar RA. Coagulation and fibrinolytic profiles in patients with severe pulmonary hypertension. *Chest* 1996;110(3):710-17
41. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;192(2):553-60
42. Westphal M, Booke M, Dinh-Xuan AT. Adrenomedullin: a smart road from pheochromocytoma to treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;24(4): 518-20
43. Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tuder RM. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest.* 1998;101(5):927-34
44. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000;67(3):737-44
45. Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor in human disease. *N Engl J Med* 2000;342(18):1350-58
46. Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, et al. Mutations of the TGF-type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006; 27(2):121-32

47. Jason X, Yuan J, Rubin LJ. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. The need for multiple hits. *Circulation* 2005;111(5):534-38
48. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. 2003. *Lancet* 361(9368):1533-44
49. Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. *Nature* 2003;425(6958):577-84
50. Yang X, Long L, Southwood M, Rudarakanchana N, Upton PD, Jeffery TK, et al. Dysfunctional Smad signaling contributes to abnormal smooth muscle cell proliferation in familial pulmonary arterial hypertension. *Circ Res* 2005;96(10):1053-63
51. Austin ED, Loyd JE. Genetics and mediators in pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28(1):43-57
52. Elliott CG. Genetics of pulmonary arterial hypertension: current and future implications. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26(4):365-71
53. Newman JH. Pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(9): 1072-77
54. Beppu H, Ichinose F, Kawai N, Jones RC, Yu PB, Zapol WM, et al. BMPR-II heterozygous mice have mild pulmonary hypertension and an impaired pulmonary vascular remodeling response to prolonged hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;287(6):1241-47