

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyona Bağlı Gelişen Epitel ve Endotel Hasarının Belirlenmesinde Kullanılan Biyobelirteçler: Geleneksel Derleme

Use of Biomarkers for Detecting of Epithelial and Endothelial Damage Due to Pulmonary Arterial Hypertension: Traditional Review

^{ID} Nimet İSMAİLOĞLU^a, ^{ID} Mahmut OK^a, ^{ID} Mutlu SEVİNÇ^a

^aKonya Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Konya, TÜRKİYE

ÖZET Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), ortalama pulmoner arter basıncında ve pulmoner vasküler dirençte artışla karakterize bir hastalıktır. PAH'ın etiolojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da altında birçok neden yattığı bildirilmektedir. Etiyolojisinde birçok etmenin rol oynadığı PAH'da, semptomlar çoğunlukla spesifik değildir. PAH'ın, birçok doku ve organda hasara neden olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda PAH'ın solunum ve dolaşım sistemi üzerindeki etkilerinden dolayı üzerinde durulan bir hastalık hâline gelmesine neden olmuştur. PAH'ın teşhisinde invaziv yöntemlerin kullanılıyor olması, hastalığın takibini zorlaştırmaktadır. Noninvaziv yöntem olarak doku ve organlardaki hasarların erken belirlenmesini sağlayan biyobelirteçler kullanılmaya başlanmıştır. Biyobelirteçler yardımıyla hastalığın daha kolay izlenmesi, teşhis ve tedaviye daha çabuk ulaşılması hedeflenilmiştir. Son yıllarda hastalıkların teşhis ve takibinde, doku ve organlara özgü biyobelirteçler ön plana çıkmıştır. Bu derlemede, PAH'a bağlı gelişen kardiyopulmoner endotel ve epitel hasarın erken belirlenmesinde, noninvaziv tanı yöntemi olarak oldukça faydalı olduğu kabul edilen biyobelirteçler hakkında yeni ve detaylı bilgi sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner arteriyel hipertansiyon; tanı yöntemi; endotel ve epitel hasar biyobelirteçleri

ABSTRACT Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a disease characterized by an increase in mean pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance. Although the etiology of PAH is not fully understood, it is reported that many reasons under it. Where many factors play a role in etiology of PAH, the symptoms are mostly non-specific. PAH has been reported to cause damage to many tissues and organs. In recent years, PAH has become a disease that is emphasized due to its effects on the respiratory and circulatory system. The use of invasive methods in the diagnosis of PAH makes the follow-up of the disease difficult. Biomarkers that enable early detection of damage to tissues and organs have begun to be used as a noninvasive method. With the help of biomarkers, it is aimed to monitor the disease more easily, to reach diagnosis and treatment faster. In recent years, tissue and organ-specific biomarkers have come to the fore in the diagnosis and follow-up of diseases. In this review, new and detailed information about biomarkers, which are considered to be very useful as a noninvasive diagnostic method in the early determination of cardiopulmonary endothelium and epithelial damage due to PAH is presented.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension; diagnostic method; endothelium and epithelial damage biomarkers

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner arter basıncında çeşitli nedenlerle artışa sebep olan bir takım hastalığa verilen genel addir. PH; idiyopatik (primer), ilaç, toksin, kalıtsal, diğer hastalıklara bağlı (HIV enfeksiyonu, bağ dokusu hastalıkları, şistozomiyazis, portal hipertansiyon, doğumsal kalp hastalıkları), uzun vadede kalsiyum kanal blokörüne yanıtı olan pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), venöz kapiller bulguların da içinde olduğu PAH ve yenidoğanın persistan denilen kalıcı PH'si olarak

insanlarda gruplandırılmaktadır. PAH ise PH'nin pulmoner arterlerde benzer patolojik değişikliklere neden olan, nadir görülen, tedaviye rağmen prognozu kötü seyreden bir alt grubudur.¹ PAH, ileri safhada görülen ve şiddeti hastalık süreciyle artan kardiyopulmoner hastalıktır. İlk kez Ayerza (1865) tarafından "pulmoner vasküler skleroz" olarak tanımlanmış ve "Ayerza hastalığı" olarak isimlendirilmiştir. İlk modern sınıflaması 1998'de yapılmış ve PAH olarak isimlendirilmiştir.² Normal

Correspondence: Nimet İSMAİLOĞLU
Konya Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Konya, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: vthismailoglu@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences.

Received: 25 Jul 2020 **Received in revised form:** 15 Dec 2020 **Accepted:** 11 Jan 2021 **Available online:** 24 Feb 2021

2146-8850 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

sağlıklı kişilerde; sistolik pulmoner arter basıncı 22-30 mmHg, diyastolik pulmoner arter basıncı 9-22 mmHg ve ortalama pulmoner arter basıncı 15-18 mmHg'dır. Ortalama pulmoner arter basıncı istirahatte 25 mmHg'nın, egzersiz sırasında 30 mmHg'nın üzerine çıktığı durumlarda PAH var olduğu düşünülür. Şiddeti, rakamsal değer arttıkça artar; 25-45 mmHg hafif şiddette, 45-65 mmHg orta şiddette, >65 mmHg ağır şiddette PAH değerlerini ifade eder.³ Kediler ve köpeklerde ise pulmoner dolaşım basıncı, ince duvarlı sağ ventrikülün iş yükünü azaltmak için sistemik basınçtan çok daha düşük bir seviyede tutulur. Normal sistolik pulmoner arter basıncı 15-25 mmHg, diyastol sonu pulmoner arter basıncı 5-10 mmHg ve ortalama pulmoner arter basıncı 10-15 mmHg'dır.⁴

PAH'da altta yatan sebep bilinmemektedir.⁵ Beşerî hekimlikte idiyopatik PAH, ülke ve bölgelere göre değişiklik gösterip, prevalansı milyonda 5-20 ve görülme sıklığı her yıl milyonda 1,0-3,3 olgu olarak bildirilmektedir.⁶

Veteriner hekimlikte ise PH, birçok hastalığın komplikasyonu olarak ortaya çıkan kardiyopulmoner bir hastalıktır ve köpeklerde giderek daha çok tanınan, klinik açıdan önemli bir bulgudur. PH'nin en yaygın nedeni *Dirofilaria immitis* adı verilen kalp kurtlarıdır. Ölü kalp kurtları, emboliye neden olarak PH'nin akut ve klinik belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Doğuştan kalp yetersizliği ve kardiyak kökenli hastalığı olmayanlarda, PH tam olarak tarif edilememiştir.⁷ PH, köpeklerde egzersiz intolerans, nefes almada zorluk ve efor senkobi gibi klinik belirtilere neden olabilmektedir. Raporlara göre köpeklerde triküspidal kapak yetersizliğinde basınç >55 mmHg olup, ≥ 47 mmHg miksomatözis mitral kapak yetersizliği olan köpeklerde artan ölüm riskiyle ilişkilendirilmektedir. Sağ kalp büyüklüğü ve fonksiyonun belirlenmesi, PH'li köpeklerde sağkalım süresinin değerlendirilmesinde önemlidir ve bu durumun, uzun klinik çalışmalar sonucunda fayda sağlaması beklenmektedir.⁸

Köpeklerde primer PH vakalarının etiyolojisi ise tam olarak bilinmemektedir ve nadir olarak gözlenmektedir. Kronik obstrüktif pulmoner hastalıklar, bronşiektazi, amfizem, infiltratif akciğer hastalıkları, kronik pulmoner emboli ve sol kalp

yetersizliği, köpeklerde sekonder PH'nin yaygın nedenleri arasındadır. PH ve kalp skalası ile ilgili 54 köpekte yapılan çalışmada, PH'nin en yaygın nedeni ise kapak hastalığı olarak ortaya konulmuştur.⁹

Triküspidal kapak ve pulmoner kapak regürjitasyonlarının da ekokardiyografi uygulamaları sırasında sağlıklı köpeklerde tespit edilmesi, pulmoner arter basıncının yetersiz olarak belirlenmesini ve bunun sonucu olarak da PAH'ın doğrulanmasını imkânsız kılmaktadır. Sağ ventrikülden yeniden şekillenme, interventriküler septumda düzleşme veya paradoksal hareket PAH için birkaç önemli belirteç olarak görülmüştür ancak bu bulgular, orta ya da şiddetli PAH olgularında oluşabilmektedir. Veteriner hekimlikte, bu nedenlerden dolayı PAH tanısını ortaya koymak zordur.

Kedi ve köpeklerde PAH'ın nedenlerinden biri olan sol taraf kalp yetersizliği ile bulgular tam olarak açıklanamamıştır. Erişkin köpeklerde, PAH'ın %14'ünü kapakçık yetersizliği oluşturmaktadır. Sol taraflı kalp disfonksiyonu, klinik olarak teşhis edilen PAH'ın ortak bir nedeni olarak görülmektedir. Kapak hastalığı olan köpeklerde PAH derecesi, manyetik rezonans görüntüleme ile ilişkilendirilerek açıklanır.¹⁰

PAH'ın, dolaşım ve solunum sistemi üzerindeki etkileri fazladır.¹¹ Fizyolojik ve anatomik açıdan pulmoner dolaşımın, sistemik dolaşımdan bazı farkları bulunmaktadır. Sistemik dolaşımdaki arteriyollerin kas tabakası, pulmoner dolaşımdaki arteriyollere göre daha kalındır. Bu sayede perfüzyon ve egzersiz gibi basınçların yükseldiği fizyolojik durumlarda, sistemik pulmoner damarlar rahatlıkla genişleyebilir, böylelikle kan akımının artmasına rağmen pulmoner basınçlar yükselmez. Hipoksiye, pulmoner arterlerinin verdikleri yanıt sistemik dolaşımdan farklıdır. Hipoksiye sistemik dolaşımdaki yanıt vazodilatasyon iken, pulmoner dolaşımdaki yanıt "vazokonstriksiyondur". Akciğer hastalıklarına bağlı PH oluşmasında, birçok faktör ve mekanizma rol oynamaktadır; bunlardan en etkin mekanizmanın ise vazokonstriksiyon olduğu bilinmemektedir. Hipoksik vazokonstriksiyon optimal düzeyde perfüzyonun sağlanabilmesi için var olan fizyolojik mekanizmadır.¹² Akciğerin hipoksik birimlerinde 7 sn'de bir vazokonstriksiyon şekillenir.

Hipoksinin düzelmesiyle vazokonstriksiyon tamamen iyileşir, bu süre uzarsa ya da tüm akciğerde yaygın hâle gelirse direnç oluşur ve bu dönemde hipoksi düzeltilse bile vazokonstriksiyon kısmen düzelir.¹¹

PH'nin alt grubunda yer alan PAH'da, özellikle pulmoner vasküler direnç artmış olup, "pulmoner kapiller wedge basınç" ise normal sınırlarda kalır. Kardiyak "output", normal veya azalmıştır.¹³ Hastalığın erken dönemlerinde pulmoner arteriyel basınç yükselmiştir. Hastalığın şiddeti arttıkça, PH'nin derecesi artar; kardiyak "output" ilerleyici şekilde azalır. Sağ ventrikülün ön ve arka yükü (afterload) arttıkça, sağ ventrikülde genişleme, interventriküler septumda sola kayma, sol ventrikül "output"unda azalma meydana gelir. Sağ ventrikülün duvar geriliminde azalma, sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ ventrikül iskemisi oluşmaktadır.¹⁴

Kalpden sonra PAH'a bağlı en çok etkilenen organ akciğerdir. Akciğer radyografisinde ana pulmoner arterin inen kısmında genişleme, akciğerin üst alanlarında damar gölgelerinin kaybolduğu (budanmış ağaç) görülmektedir.¹⁵ Bununla birlikte bilateral akciğer dokusu infiltrasyonu ve akut solunum sıkıntısı sendromu [acute respiratory distress syndrome(ARDS)] da gözlenir. ARDS, bilindiği kadarıyla bir hafta gibi kısa sürede solunum yolları semptomları ve ağırlaşan klinik tablo ile seyretmektedir.¹⁶

Hastalığın teşhisinde invaziv ve noninvaziv yöntemler kullanılmaktadır.¹⁷ Güncel çalışmalarda, özellikle açıklanamayan PAH vakaları, bağ doku ve HIV gibi hastalıklarda serolojik testler önerilmektedir. Kan ile yapılan testler, rutin tanıda kullanılmamaktadır, ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda PAH'ın tanısında ve prognozunda gelecekte önem arz edecek biyobelirteçler tanımlanmıştır.¹⁸ Pulmoner arteriyel sistolik basınç, torasik ekokardiyografi ile ölçülmektedir. Özellikle ekokardiyografi hastalığı taramada sık kullanılsa da pulmoner arter basıncını ve kardiyak debiyi düşürdüğü tahmin edilmektedir.¹⁷ Bununla birlikte ekokardiyografi noninvaziv bir yöntemdir. Altın standart ise sağ kalbe kateterizasyon işlemidir. Kedi ve köpeklerde periferik arteriyel kateterizasyon işlemi, aseptik şartlarda ve sadece kritik hasta

hayvanlarda yapılmalıdır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, PAH teşhisinde bazı biyobelirteçler kullanılması ön plana çıkmıştır.¹⁹

TEŞHİS YÖNTEMLERİ

PAH'ın belirlenmesinde fiziksel muayene, akciğer grafisi, elektrokardiyografi ve Doppler ekokardiyografi uygulamaları yapılmaktadır. Yapılan bu tetkiklerin sonucu PH'nin şüphe edilmesine neden olursa, kesin teşhis için zorunlu testler ve ileri tetkikler yapılmalıdır.²⁰

ZORUNLU TESTLER

1. Akciğer fonksiyon testleri: Akciğer radyografisi; tanıda değerlidir ancak PAH derecesinin belirlenmesinde yeterli değildir. Akciğer grafisinde periferik ve pulmoner arter dallarında giderek incelleme görülebilir. Elektrokardiyografi; akciğer fonksiyon testleri arasındadır ve erken evrede normaldir. Elektrokardiyografinin prognostik açıdan önemli olduğu durum, kor pulmonalenin şekillenmesidir.¹³

PAH olgularının %87'sinde sağ kalpte büyüme, %79'unda sağ aks deviasyonu görülür. Doppler ekokardiyografi ise bir diğer akciğer fonksiyon testidir. Transtorasik ekokardiyogram, PAH teşhisinde kullanılabilir noninvaziv yöntemlerden biridir ancak PAH tanısını ortaya koymada yeterli değildir. Akciğer fonksiyon testleri, tedavide yanıtın gözlenmesi ve takipte yararlı bir yöntem olarak değerlendirilmektedir.²¹ Pulmoner arter basıncının tespitinde 0,79-1 aralığında sensitivite, 0,68-0,98 aralığında ise spesifite gösterir.²²

Doppler ekokardiyografi uygulamalarının, veteriner hekimlikte PAH tanısını koymada önemli bir yeri bulunmaktadır. Sol atriumlarda artan hipertansiyona bağlı şekillenen sekonder PAH teşhisi konulurken, sol taraflı valvüler veya miyokardiyal disfonksiyon (sistolik ve diyastolik) belgelenmelidir. Hayvanlara ekokardiyografi muayenesi sonucunda PAH tanısı konurken; pulmoner ana arterlerde genişleme, interventriküler septumda zayıflama veya anormal hareketler, sağ ventrikülde genişleme ve kalınlaşma ayrıca bunların derecelendirilmesi gerekmektedir, ancak hiçbirisi kesin değildir.¹⁰

2. Gecelik oksimetre ölçümü: Bir gece süren pulse oksimetre, tek başına PAH hastalarında yalnızca sensitivite ya da spesifik bir test olabilir.

Bunun sonucu olarak pozitif test sonucunu tanımlamak için seçilen kriterlere göre yanlış pozitif ya da yanlış negatif test sonuçlar ortaya çıkabilmektedir.²³

3. Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi: Akciğer ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, pulmoner emboli tanısı için kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir. Tek foton emisyon tomografi görüntüleme yöntemi ile planar görüntülemenin eksiklikleri giderilerek, tanıyı doğrulamada gerekli iyileşmeler sağlanmıştır. Son yıllarda pulmoner emboli tanısında bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi, daha çok tercih edilen görüntüleme yöntemi olmuştur.²⁴

4. Kollajen doku hastalıklarının saptanması: Kollajen doku hastalıkları, çoğunlukla akciğerde çeşitli değişikliklere yol açabilen immünolojik reaksiyon şeklinde gelişen sistemik hastalıklardır. Akciğeri en sık tutan kollajen doku hastalıkları polimiyozit, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz, dermatomiyozit ve miks bağ doku hastalığıdır. İnterstisyel akciğer hastalığı ve PAH ise mortalite ve morbiditenin en sık nedenidir.²⁵

5. İnsan bağışıklık yetersizliği virüsü: HIV enfeksiyonunun, PH'li hastalarda %0,5'e kadar değişen prevalansı olduğu ortaya konulmuştur. Açıklanamayan PAH olgularında, uygun kan testi ile tüm hastalar değerlendirilmelidir.²²

6. Tam kan sayımı: Kan örneklerinden yapılan serolojik bazı testler, PAH için uygundur.²²

7. Karaciğer fonksiyon testleri: Karaciğer fonksiyon testleri, karaciğerin fonksiyonunu tam olarak göstermemekte, kolestaz ve karaciğerdeki hücre harabiyeti hakkında bilgi vermektedir. Karaciğer hastalıklarını değerlendirmede kullanılan testlerin amacı:

- Karaciğerde herhangi bir bozukluk olup olmadığını anlamak için,
- Karaciğerde şekillenmiş olan bozukluğu belirlemek için,
- Şekillenen bozukluğun sebebini anlamak için,
- Karaciğer hastalığını ve yapılan tedaviyi daha kolay takip etmek için,

e) Karaciğer rezervini ölçmek için kullanılabilir.²⁶

8. Antifosfolipid antikorları: Anyonik fosfolipidlere veya fosfolipidlere bağlı plazma proteinlerine karşı oluşan antikorlarla karakterize bir sendromdur. Doğrudan endotel hücre hasarına neden olarak tromboz gelişimine de katkıda bulunabilir. Endotelde adezyon molekül sunumunda, trombosit aktive edici faktör ve tromboksan üretiminde artış, prostasiklin üretiminde ise düşüşe sebep olur. Endotelin, glikozaminoglikanlara bağlanarak nontrombotik özelliğini bozar. **Antifosfolipid antikorları**, monositlerde doku faktör sunumunu ve trombositlerden aktif olarak tromboksan üretimini uyarır. Bunun yanı sıra trombosit aktivasyonuna, agregasyonuna ve sonuçta tromboza yol açabilir.²⁷

9. Egzersiz kapasitesinin ölçümü: PH şüphesi olan hastalarda, efor sırasında pulmoner arter basıncın arttığı tespit edilmiştir, ancak prognostik önemi belirlenememiştir.²²

10. Sağ kalp kateterizasyon ve vazodilatör test: Hastalığın altta yatan derecesini ve nedenini, tanısını, tedavisinin düzenlenmesini ve tedavinin prognozunu göstermede altın standarttır.¹³

Sağ kalbe kateterizasyon işlemi, insan hekimliğindeki gibi veteriner hekimlikte kullanılabilen bir yöntem değildir. Hayvanların genel durumu ve prosedürler göz önüne alındığı zaman çok zor bir işlem olarak görülmektedir. Veteriner hekimlik alanında kedi, köpek hekimliğinde bu yüzden PAH tanısı için ekokardiyografi uygulamaları altın standart kabul edilmektedir.¹⁰

İLERİ TETKİKLER

1. Transözofageal ultrason: Transözofageal ultrason, güvenli invaziv yöntemdir. Kalp cerrahi uzmanları tarafından yaygın şekilde kullanılmaktadır. Şokta olan hastalarda, sol ventrikül sistolik fonksiyonun ve ejeksiyon fraksiyonunun değerlendirilmesinde yaygın kullanılmaktadır.²⁸

2. Spiral bilgisayarlı tomografi/elektron ışını bilgisayarlı tomografi/yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi: Pulmoner emboli vakalarında kullanılan bir yöntemdir. PAH olgularında da ileri tetkik amacıyla kullanılmaktadır.²²

3. Pulmoner anjiyografi: Primer PH'li hastalarda yapılması risklidir ve tedbirler alınarak pulmoner anjiyografi yapılmalıdır. Noniyonik kontrast madde az miktarda verildiğinde iyi tolere edilebilir. Özellikle sağ ventrikül diyastol sonu basıncı yüksek olan, sağ kalp yetersizliği olanlarda dikkatli uygulanmalıdır.¹⁹

4. B-tipi natriüretik peptid ve troponin ölçümü: Plazma B-tipi natriüretik peptid konsantrasyonları, elektrokardiyografi ile kalp hastalığı şüphesi olan hastalarda tanı açısından önemli bulunmaktadır.²⁹ Kalp hastalarının bir kısmında, troponin yavaş salınımı nedeniyle semptomların başlamasından sonraki 4-6 saat içinde başvuran hastalarda troponin ölçümü her zaman yararlı değildir.³⁰ Klinik olarak akciğer hastalığına dair bulguların belirlenmesinde de yaygın kullanılmaktadır.³¹ Kalp hastalıklarında tanı, sınıflandırmada B-tipi natriüretik peptid ölçümü hekimlere büyük kolaylık sağlamaktadır.³² Troponin asit seviyelerinin belirlenmesi, kalp hastalarında önemli bir metottur. Akut miyokard enfarktüsü olan hastalarda tanı ve prognoz amacıyla daha sıklıkla kullanılmaktadır.³³

5. Polisomnografi: Gece nöbet geçiren hastalarda, polisomnografi incelemesi ile nöbeti, nöbet tipini, epileptik odağı, epileptik aktivitelerin uykunun hangi fazında yoğunluk kazandığını belirlemeyi sağlar.³⁴

6. Akciğer biyopsisi: PAH'lı hastalar, kollajen vasküler, interstiyel hastalıklar ile karışlıyorsa yapılması düşünülebilir. Kedi ve köpeklerde bilgisayarlı tomografi rehberliğinde yapılan akciğer ince iğne aspirasyonunda olguların %17,85'inde sadece kan aspire edildiği, %32,6'sında ise komplikasyon geliştiği bildirilmiştir. Bu sebeple PAH'lı kedi ve köpeklerde gerek duyulmadığı vurgulanmıştır.¹⁶

PAH'ın teşhis metotlarının genelde invaziv yöntemler olması, özellikle hastalığın takibini zorlaştırmıştır. Bu yüzden, son yıllarda PAH'ın erken tanısında noninvaziv yöntemler ön plana çıkmıştır. Noninvaziv yöntem olarak doku ve organlardaki hasarları erken belirlenmesini sağlayan biyobelirteçler kullanılmaya başlanmıştır.¹⁹

Biyobelirteç/biyomarker, biyolojik süreçlerin objektif ve ölçülebilir göstergeleri olarak

tanımlanmaktadır.³² Literatür verilerinde çok sayıda farklı açıklaması bulunan biyobelirteç, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü Biyobelirteç Çalışma Grubu tarafından 1998 yılında "normal biyolojik ve patolojik proseslerin veya tedaviye farmakolojik cevapların göstergesi olarak kullanılabilir, objektif olarak ölçülen ve değerlendirilebilen özgün bir gösterge" olarak tanımlanmıştır.³³

İdeal bir biyobelirteçten, hastalığın durumu için kesin, hassas ve spesifik gösterge olması, ait olduğu sistemin dışındaki bozukluklardan etkilenmemesi, vücut sıvı ve doku ve sıvılarından uygun güvenilir miktarda temin edilebilmesi, genel popülasyonda miktarında yaygın varyasyon göstermemesi, sonuçlarının kolaylıkla yorumlanabilmesi, ölçümünün pratik ve kolay olması, düzeylerinin hastalığın evreleri ile uyumlu olması ve analizinin pahalı donanımlar göstermemesi istenmektedir.³² PAH ile ilgili biyobelirteçlerin, geniş bir şekilde kategorize edilmektedir ve endotelial hücre fonksiyonu, yangı, epigenetik, kardiyak fonksiyon, oksidatif stres, metabolizma, ekstra selüler matriks ve bazı geçici bileşikler ile ilişkili olduğu açıklanmıştır.¹⁹ Yapılan çalışmalarda, endotel hücreleri, pulmoner arter basıncı ile pozitif korelasyon göstermiştir.³⁵ Endotel ve epitel hücre hasarını ortaya koyan biyobelirteçler, PAH'ın erken belirlenmesinde umut vaat edici olarak kabul edilmeye başlamıştır.¹⁷

EPİTEL HASARI BELİRLEMEDE KULLANILAN BİYOBELİRTEÇLER

İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜN RESEPTÖRLERİ

İleri glikasyon son ürün reseptörleri [receptor for advanced glycation end products (RAGEs)]; glikasyon son ürün reseptörleridir ve hücrelerde düşük seviyelerde ancak bol miktarlarda bulunmaktadır.³⁴ RAGE'ler, alveoler tip 1 (AT-1) hücrelerin bazal yapısında bulunur. RAGE'lerin aktivasyonu, hücre sinyalini modüle etmektedir ve ARDS'de önemli bir rol oynamaktadır.³⁶ Yapılan çalışmalarda, sRAGE'nin plazma ve pulmoner ödem sıvısında önemli bir belirteç olduğu belirlenmiştir.³⁴ Son zamanlarda yapılan gözleme dayalı çalışmalarda, RAGE ligandlarının seviyeleri

ölçülmüş ve HMGB1, S100A12, esRAGE, AGE ARDS'li hastalarda, hasta olmayanlara göre önemli bulunmuştur.³⁷ RAGE, bir reseptördür ancak izoformlar hâlinde de bulunabilmektedir, genellikle ise sRAGE formundadır. RAGE izoformları akciğer yapısında bulunurken, sRAGE formu ise daha çok AT-1 hücrelerinde ileriye dönük bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir.³⁸

İNSANLARDA HÜCRE SPESİFİK MEMBRAN PROTEİNİ 56

İnsanlarda hücre spesifik membran proteini, akciğere özgü bir proteindir ve AT-1'in hücre zarında bulunmaktadır. İnsanlarda hücre spesifik membran proteini, integral membran proteinin biyokimyasal özelliklerine sahiptir.³⁹ Yapılan çalışmalarda, ARDS ve akciğer ödemi olan hastalarda plazma seviyeleri yüksek bulunmuş, ancak bu ikili arasında ilişki henüz açıklanamamıştır.⁴⁰

SÜRFAKTAN

Sürfaktan; alveolar kılcal yapısının bütünlüğünü korumada büyük öneme sahiptir ve alveollerin, yüzey gerilimini azaltıcı etkisi bulunmaktadır. Sürfaktan; %80 fosfolipid, %8 diğer lipidler (trigliserol, serbest yağ, kolesterol) ve %12 oranında protein içermektedir. Sürfaktan; SP-A, SP-B, SP-C, SP-D proteinlerinden oluşur bu sayede akciğerin yüzey gerilimini azaltarak gaz alışverişini sağlarlar.¹⁶ SP-B ve SP-C AT-2'nin yapısında yer alarak sürfaktanın oluşumunda ve yüzey geriliminin azaltılmasında önemli rol oynamaktadırlar.⁴¹ Akut akciğer hasarı durumunda sürfaktan sentezinde ve sekresyonunda ciddi bir azalma gözlenmektedir.⁴² Akut respiratorik distresli hastalarda ise alınan bronkoalveolar lavaj sıvısı ve plazmadaki sürfaktan ile ilişkili proteinlerdeki anormallikler tespit edilmiştir.⁴³ Akciğere ait hasarda sürfaktan dışında akciğer epitel bütünlüğünü değerlendirmek için clara hücreleri de son yıllarda üzerinde durulan bir biyobelirteç olarak yer almaktadır.⁴⁴ Sürfaktan aynı zamanda pulmoner arteriyel hipertansiyonun akciğerde oluşturduğu hasarın belirlenmesinde kullanılmaktadır.⁴⁵ Yapılan bir araştırmada, 38 hastadan oluşan grupta akciğer ödem sıvısında SP-D ve plazmada SP-A'nın düzeylerinin artışı, ARDS'li hastalarda prognozun

kötüye gittiğinin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.⁴⁶

KREBS VON DEN LUNGEN

Krebs von den Lungen (KL), musin ailesine ait yüksek ağırlıkta bulunan bir glikoproteindir. S-S bağının bölünmesinden sonra KL-6 pulmoner epitelyum yapıya katılmaktadır. AT-2 hücrelerinin proliferasyonunda, rejenerasyonunda yer almaktadır. ARDS'li hastalarda seviyelerinin yüksek oranlarda gözlenmesi, KL-6'yı son dönemde üzerinde durulması gereken bir biyobelirteç hâline getirmiştir.⁴⁷

KLARA HÜCRE PROTEİNİ 16

Klara hücre proteini 16, solunum yollarında bol miktarda salgılanan homodimerik bir proteindir. Klara hücreleri, solunum yollarının toksik maddelerin inhale edilmesine karşı korur ve epitelyum onarımı sağlamaktadır. Klara hücre proteini 16, epitelde yüksek oranda bulunmakta ve özellikle antiinflamatuvar, antioksidan özellikleri mevcuttur. Fosfolipaz a-2, tümör nekrozis faktör ve interferon- γ üretimini aktive etmektedir. Klara hücre proteini 16 ile ilgili ARDS'li hastalarda sonuç değişken olduğu için üzerinde hâlâ çalışmalar devam etmektedir.⁴⁸

ENDOTELYAL HASARI BELİRLEMEDE KULLANILAN BİYOBELİRTEÇLER

PLAZMA VON WILLEBRAND FAKTÖR (VWF)

Plazma von Willebrand faktör (vWF), büyük bir glikoproteindir ve esas olarak endotel hücrelerinden daha az olarak trombositlerden sentezlenmektedir.¹⁹ Pıhtılaşma faktörü VIII, trombosit agregasyonunda rol oynar ve vasküler yaralanma bölgelerinde adezyon sağlamaktadır.²¹ Yüksek plazma vWF ve onun antijeni (vWF: Ag) çeşitli durumlarda endotel hasarında artabilmektedirler.²¹ Yapılan çalışmada, PAH olan 10 hastada vWF'nin ve antijeninin seviyesinde artışlar gözlenmiştir.⁴⁹ Prognostik açıdan ARDS'li hastalarda büyük öneme sahiptir, çünkü plazma vWF seviyelerinin %87 gibi yüksek bir oranda olduğu tespit edilmiştir.¹⁹

VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ

PAH patobiyolojisinde, çok sayıda gen ve protein araştırmacılar tarafından tartışılmıştır ve 2 özel

proteinin insanlarda ortak olduğu belirlenmiştir.⁴⁶ Bunlardan ilki kemik morfojenetik protein reseptörü 2 ve ikincisi vasküler endotelial büyüme faktörü [vascular endothelial growth factor (VEGF)] idi. VEGF, multifonksiyonel büyüme faktörüdür.⁴⁷ Akciğerde bol miktarda bulunmaktadır.⁴⁸ Ayrıca akciğerdeki her iki alveol yapısı içinde (AT-1, AT-2) önemli düzeyde bulunmaktadır. VEGF, akciğer alveolleri tarafından salgılanmaktadır, örneğin AT-2 hücrelerinden nötrofiller, alveoler makrofajlar ve aktifleştirilmiş T hücrelerinin salgılamasında rol oynamaktadırlar.⁴⁹

VEGF, tümör anjiyogenezi ve göz içi neovasküler bozukluklar için tanıda önemli bulunmuştur.⁵⁰ Şiddetli PAH'lı hastalarda, plazma VEGF düzeyleri yüksektir.⁵¹ Öte yandan yeni doğan bebeklerin kalıcı PH olanlarda VEGF'nin yüksek olduğu tespit edilmiştir.⁵² VEGF'nin izoformu olan VEGFA hem PH'de hem de akciğer bozukluğu sonucu gelişen hipoksiye bağlı oluşan PAH'da yüksek bulunmuştur.⁵³ VEGF-2 ile ilgili yapılan çalışmalarda çok az şey biliniyor olsa da yangı, hipoksi ve anjiyogeneziste negatif rol oynadığı tahmin edilmektedir. VEGF-C, PAH'ın gelişiminde VEGFR3'ü bloke ederek akciğerleri iyileştirdiği bilinmektedir.⁴⁸ VEGF, ARDS'nin gelişim ve iyileşme sürecinin tahmin edilmesinde yardımcı olduğu belirlenmiştir. ARDS'li hastalarda plazma VEGF artarken, bronkoalveoler lavajdan alınan örneklerde ise VEGF seviyelerinin düştüğü tespit edilmiştir.⁵⁴

ANJİYOPOİETİN-1

Anjiyopietin (Ang), VEGF ile anjiyojenik ajan olarak yer almaktadır. Ang-1, vasküler gelişimde anahtar rol oynamaktadır. Ang-1 anjiyogenezi artırıp, vasküler olgunlaşmayı indükler ve vasküler geçirgenliği azaltır.⁵⁵ Son zamanlarda Ang-2, sepsisin değerlendirilmesinde biyobelirteç olarak kullanılmaya başlamıştır.⁵⁶ Ang-1 ve Ang-2 protein kinaz reseptörü (Tie) için ligandlardır.⁵⁷ Ang-2, yangısal prosesler arasında bir bağlantı olduğu bildirilmiştir.⁵⁸ Bu nedenle, bu gibi vasküler büyüme faktörleri ARDS için biyobelirteç olarak kabul edilmiştir.⁵⁹ ARDS hastalarında, Ang-2/Ang-1 oranının mortalite oranını belirlemede önemli kriter

olduğu belirlenmiştir.⁶⁰ Akciğer hasarının şiddetini belirlemede, akciğer endotel hasar biyobelirteci olan Ang-1 ön plana çıkarken, hafif epitel hasarların belirlenmesinde Ang-2 biyobelirteci ön plandadır.¹⁶

HÜCRELER ARASI YAPIŞMA MOLEKÜLÜ 1

Çözünür hücreler arası yapışma molekülü 1 üzerinde eksprese edilebilen, indüklenebilir bir glikoproteindir. Vasküler endotelial hücrelerin yüzeyinde ve diğer hücrelerin yüzeyinde (AT-1 hücreleri, hematopoietik hücreler gibi) bulunmaktadır.⁶¹ Hücreler arası yapışma molekülü 1, dokularda çok düşük miktarlarda bulunmaktadır. Yangı sırasında interferon- γ gibi uyarılara yanıt olarak salgılanmaktadır.⁶² ARDS hastalarında, hem ödem sıvısında hem de plazmada hücreler arası yapışma molekülü 1 seviyeleri yüksek bulunmuş olması, hem akciğer hasarı hem de akciğer ödeminin belirlenmesi ve boyutunu ortaya koymada yararlanılabilecek bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir.⁶³ Travma geçirmiş hastalarda, başlangıçta çözünür hücreler arası yapışma molekülü 1 plazma seviyeleri yüksek bulunmuştur, ancak bu durum ARDS'den daha ziyade çoklu organ yetersizliği ile ilişkilendirilmiştir.⁶⁴

SELEKTİNLER

Selektinler; trombositlerin ve lökositlerin damar yüzeyine yapışmasına aracılık eden membrana bağlı glikoproteinlerdir. L selektin, daha çok lökositler ile ilişkilidir. P selektin ise zardan geçip hızla yayılabilme özelliğine sahiptir. E selektin, sitokin tarafından aktifleştirilmiş endotel hücreleri tarafından eksprese edilmektedir. Kronik alkol tüketimine sahip ARDS hastalarında, yüksek düzeyde çözünür formda E selektin, plazmada ve epitelyum sıvısında saptanmıştır.⁶⁵ Çözünür formda bulunan E selektin, ARDS'li pnömonili hastalarda yüksek oranda bulunmuştur.⁶⁶

Sonuç olarak PAH, nedeni ve oluşumunun temelinde neyin sebep olduğu tam anlaşılamayan bir hastalıktır. Hastalığın teşhis metodlarının, genelde invaziv yöntemler olması hastalığın takibini zorlaştırmıştır. Veteriner hekimlikte PAH'ı belirlemek için histopatoloji dahi birçok invaziv yöntem ihtiyacı duyulmaktadır, bu durumda hastalığın teşhisini daha da zorlaştırmaktadır.⁶⁷

Bu yüzden PAH'ın erken tanısında noninvaziv yöntemler ön plana çıkmıştır. Noninvaziv yöntemlerin çeşitli olmasına karşın son yıllarda biyobelirteçler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. PAH'ın, çoğunlukla kronik kardiyopulmoner hastalıklara bağlı geliştiği yaygın olarak görülse de son zamanlar akut respiratorik distres sendromu gelişen hastalarda oluştuğu ve ciddi şekilde mortaliteyi artırdığı düşünülmektedir. Veteriner hekimlikte PAH'ın teşhisinde bu kadar zorlanılmasının nedenleri ise PAH'ın solunum sistemini etkileyen başka hastalıklar, kalp hastalıkları, neoplazi, sistemik yangısal hastalık gibi birçok hastalıkla beraber görülmesidir.⁶⁷

Özellikle PAH'ın, akciğerin epitel ve endotel hasarını belirlemede; RAGE, insanlarda hücre spesifik membran proteini 56, sürfaktan, KL-6, klara hücre proteini 16, plazma vWF, VEGF, Ang-1, hücreler arası yapışma molekülü 1 ve selektinler büyük öneme sahiptir. Kedi ve köpeklerde, kalp ve akut akciğer hastalığının prognoz ve mortalitesini tespit etmede endotel ve epitel biyobelirteçlerinin yoğun şekilde kullanılacağı düşüncesindedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Mahmut Ok, Mutlu Sevinç, Nimet İsmailoğlu;
Tasarım: Mahmut Ok, Mutlu Sevinç, Nimet İsmailoğlu;
Denetleme/Danışmanlık: Mahmut Ok, Mutlu Sevinç; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Mahmut Ok, Mutlu Sevinç, Nimet İsmailoğlu; **Analiz ve/veya Yorum:** Mahmut Ok, Mutlu Sevinç;
Kaynak Taraması: Mahmut Ok, Mutlu Sevinç, Nimet İsmailoğlu;
Makalenin Yazımı: Mahmut Ok, Mutlu Sevinç, Nimet İsmailoğlu;
Eleştirel İnceleme: Mahmut Ok, Mutlu Sevinç, Nimet İsmailoğlu;
Kaynaklar ve Fon Sağlama: Mahmut Ok, Mutlu Sevinç.
Malzemeler: Mahmut Ok, Mutlu Sevinç.

KAYNAKLAR

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801913. [Crossref] [PubMed] [PMC]
2. Hewes JL, Lee JY, Fagan KA, Bauer NN. The changing face of pulmonary hypertension diagnosis: a historical perspective on the influence of diagnostics and biomarkers. *Pulm Circ.* 2020;10(1):2045894019892801. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Stewart DJ. Bone morphogenetic protein receptor-2 and pulmonary arterial hypertension: unraveling a riddle inside an enigma? *Circ Res.* 2005;96:1033-5. [Crossref] [PubMed]
4. Bonagura JD, O'Grady MR, Herring DS. Echocardiography. Principles of interpretation. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1985;15(6):1177-94. [Crossref] [PubMed]
5. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335(9):609-16. [Crossref] [PubMed]
6. Bergemann R, Allsopp J, Jenner H, Daniels FA, Drage E, Samyshkin Y, et al; SPHnX Project team. High levels of healthcare utilization prior to diagnosis in idiopathic pulmonary arterial hypertension support the feasibility of an early diagnosis algorithm: the SPHnX project. *Pulm Circ.* 2018;8(4):2045894018798613. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Johnson L, Boon J, Orton EC. Clinical characteristics of 53 dogs with Doppler-derived evidence of pulmonary hypertension: 1992-1996. *J Vet Intern Med.* 1999;13(5):440-7. [Crossref] [PubMed]
8. Visser LC, Wood JE, Johnson LR. Survival characteristics and prognostic importance of echocardiographic measurements of right heart size and function in dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med.* 2020;34(4):1379-88. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Pyle RL, Abbott J, MacLean H. Pulmonary hypertension and cardiovascular sequelae in 54 dogs. *Intern J Appl Res Vet Med.* 2004;2(2):99-109. [Link]
10. Stepien RL. Pulmonary arterial hypertension secondary to chronic left-sided cardiac dysfunction in dogs. *J Small Anim Pract.* 2009;50 Suppl 1:34-43. [Crossref] [PubMed]
11. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115(5):343-9. [Crossref] [PubMed]
12. Touyz RM, Alves-Lopes R, Rios FJ, Camargo LL, Anagnostopoulou A, Arner A, et al. Vascular smooth muscle contraction in hypertension. *Cardiovasc Res.* 2018;114(4):529-39. [Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ.* 2018;360:j5492. [Crossref] [PubMed] [PMC]

14. Lee SH, Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Intern Med.* 2005;258(3):199-215. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Urbanek S, Barnett SD. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;131(3):657-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Blondonnet R, Constantin JM, Sapin V, Jabaudon M. A pathophysiologic approach to biomarkers in acute respiratory distress syndrome. *Dis Markers.* 2016;2016:3501373. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
17. Foris V, Kovacs G, Tscherner M, Olschewski A, Olschewski H. Biomarkers in pulmonary hypertension: what do we know? *Chest.* 2013;144(1):274-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2008;32(2):503-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Anwar A, Ruffenach G, Mahajan A, Eghbali M, Umar S. Novel biomarkers for pulmonary arterial hypertension. *Respir Res.* 2016;17(1):88. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. Hoendermis ES. Pulmonary arterial hypertension: an update. *Neth Heart J.* 2011;19(12):514-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
21. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987;107(2):216-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. McGoan M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al; American College of Chest Physicians. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004;126(1 Suppl):14S-34S. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(7):737-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Santos JG, Carmona S, Sequeira JA, Prata A, Santos AI. Pulmonary ventilation/perfusion single photon emission tomography—Initial experience of a Nuclear Medicine Department. *Rev Port Pneumol (2006).* 2016;22(1):27-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Woodhead F, Wells AU, Desai SR. Pulmonary complications of connective tissue diseases. *Clin Chest Med.* 2008;29(1):149-64, vii. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Vagvala SH, O'Connor SD. Imaging of abnormal liver function tests. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2018;11(5):128-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. Şahan C, Cengiz K. Primer antifosfolipid sendromu [Primary anti-phospholipid syndrome]. *OMÜ Tıp Dergisi.* 2005;22(2):100-11.
28. Teran F. Resuscitative cardiopulmonary ultrasound and transesophageal echocardiography in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am.* 2019;37(3):409-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, Dahlstrom U, Follath F, Isnard R, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J.* 2003;24(19):1710-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Seino Y, Ogata K, Takano T, Ishii J, Hishida H, Morita H, et al. Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with rapid troponin T and myoglobin tests. *Am J Med.* 2003;115(3):185-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Yordan T, Demircan S, Aygün D, Doğanay Z. B-Tipi Natriüretik Peptidin Kalp Yetersizliğindeki Yeri. *J Exp Clin Med.* 2009;21(4):188-94.
32. Köse Sİ, Maden M. Biyomarkerlar ve klinik kullanımları [Biomarkers and their clinical uses]. *Dicle Üniv Vet Fak Derg.* 2013;2(1):1-8. [[Link](#)]
33. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS.* 2010;5(6):463-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Uchida T, Shirasawa M, Ware LB, Kojima K, Hata Y, Makita K, et al. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I cell injury in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(9):1008-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Smadja DM, Gaussem P, Mauge L, Israël-Biet D, Dignat-George F, Peyrard S, et al. Circulating endothelial cells: a new candidate biomarker of irreversible pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. *Circulation.* 2009;119(3):374-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Shirasawa M, Fujiwara N, Hirabayashi S, Ohno H, Iida J, Makita K, et al. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I lung alveolar cells. *Genes Cells.* 2004;9(2):165-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Jabaudon M, Blondonnet R, Roszyk L, Pereira B, Guérin R, Perbet S, et al. Soluble forms and ligands of the receptor for advanced glycation end-products in patients with acute respiratory distress syndrome: an observational prospective study. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135857. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Johnson MD, Widdicombe JH, Allen L, Barby P, Dobbs LG. Alveolar epithelial type I cells contain transport proteins and transport sodium, supporting an active role for type I cells in regulation of lung liquid homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(4):1966-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Dobbs LG, Gonzalez R, Matthay MA, Carter EP, Allen L, Verkman AS. Highly water-permeable type I alveolar epithelial cells confer high water permeability between the airspace and vasculature in rat lung. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(6):2991-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Newman V, Gonzalez RF, Matthay MA, Dobbs LG. A novel alveolar type I cell-specific biochemical marker of human acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(3 Pt 1):990-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Frerking I, Günther A, Seeger W, Pison U. Pulmonary surfactant: functions, abnormalities and therapeutic options. *Intensive Care Med.* 2001;27(11):1699-717. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Cheng IW, Ware LB, Greene KE, Nuckton TJ, Eisner MD, Matthay MA. Prognostic value of surfactant proteins A and D in patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003;31(1):20-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Ishizaka A, Matsuda T, Albertine KH, Koh H, Tasaka S, Hasegawa N, et al. Elevation of KL-6, a lung epithelial cell marker, in plasma and epithelial lining fluid in acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004;286(6):L1088-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Broeckaert F, Bernard A. Clara cell secretory protein (CC16): characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(4):469-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Veyradier A, Nishikubo T, Humbert M, Wolf M, Sitbon O, Simonneau G, et al. Improvement of von Willebrand factor proteolysis after prostacyclin infusion in severe pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2000;102(20):2460-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest.* 2012;122(12):4306-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature.* 2000;407(6801):242-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Voelkel NF, Gomez-Arroyo J. The role of vascular endothelial growth factor in pulmonary arterial hypertension. The angiogenesis paradox. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014;51(4):474-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

49. Kaner RJ, Ladetto JV, Singh R, Fukuda N, Matthay MA, Crystal RG. Lung overexpression of the vascular endothelial growth factor gene induces pulmonary edema. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000;22(6):657-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Miller JW, Le Couter J, Strauss EC, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor a in intraocular vascular disease. *Ophthalmology.* 2013;120(1):106-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Eddahibi S, Humbert M, Sediame S, Chouaid C, Partovian C, Maître B, et al. Imbalance between platelet vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor in pulmonary hypertension. Effect of prostacyclin therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(4 Pt 1):1493-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Lassus P, Turanlahti M, Heikkilä P, Andersson LC, Nupponen I, Sarnesto A, et al. Pulmonary vascular endothelial growth factor and Flt-1 in fetuses, in acute and chronic lung disease, and in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10 Pt 1):1981-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Partovian C, Adnot S, Raffestin B, Louzier V, Levame M, Mavier IM, et al. Adenovirus-mediated lung vascular endothelial growth factor overexpression protects against hypoxic pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000;23(6):762-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Azamfirei L, Gurzu S, Solomon R, Copotoiu R, Copotoiu S, Jung I, et al. Vascular endothelial growth factor: a possible mediator of endothelial activation in acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol.* 2010;76(8):609-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Eklund L, Saharinen P. Angiopoietin signaling in the vasculature. *Exp Cell Res.* 2013;319(9):1271-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Binnie A, Tsang JL, dos Santos CC. Biomarkers in acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(1):47-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Tsigkos S, Koutsilieris M, Papapetropoulos A. Angiopoietins in angiogenesis and beyond. *Expert Opin Investig Drugs.* 2003;12(6):933-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Fiedler U, Reiss Y, Scharpfenecker M, Grunow V, Koidl S, Thurston G, et al. Angiopoietin-2 sensitizes endothelial cells to TNF-alpha and has a crucial role in the induction of inflammation. *Nat Med.* 2006;12(2):235-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Bhandari V, Elias JA. The role of angiopoietin 2 in hyperoxia-induced acute lung injury. *Cell Cycle.* 2007;6(9):1049-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Wada T, Jesmin S, Gando S, Yanagida Y, Mizugaki A, Sultana SN, et al. The role of angiogenic factors and their soluble receptors in acute lung injury (ALI)/ acute respiratory distress syndrome (ARDS) associated with critical illness. *J Inflamm (Lond).* 2013;10(1):6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
61. Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK, Dinarello CA, Springer TA. Induction by IL 1 and interferon-gamma: tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J Immunol.* 1986;137(1):245-54. [[PubMed](#)]
62. Roebuck KA, Finnegan A. Regulation of intercellular adhesion molecule-1 (CD54) gene expression. *J Leukoc Biol.* 1999;66(6):876-88. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Cohen MJ, Brohi K, Calfee CS, Rahn P, Chesebro BB, Christiaans SC, et al. Early release of high mobility group box nuclear protein 1 after severe trauma in humans: role of injury severity and tissue hypoperfusion. *Crit Care.* 2009;13(6):R174. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
64. Gando S, Kameue T, Matsuda N, Hayakawa M, Ishitani T, Morimoto Y, et al. Combined activation of coagulation and inflammation has an important role in multiple organ dysfunction and poor outcome after severe trauma. *Thromb Haemost.* 2002;88(6):943-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Burnham EL, Moss M, Harris F, Brown LA. Elevated plasma and lung endothelial selectin levels in patients with acute respiratory distress syndrome and a history of chronic alcohol abuse. *Crit Care Med.* 2004;32(3):675-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Osaka D, Shibata Y, Kanouchi K, Nishiwaki M, Kimura T, Kishi H, et al. Soluble endothelial selectin in acute lung injury complicated by severe pneumonia. *Int J Med Sci.* 2011;8(4):302-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
67. Johnson LR, Stern JA. Clinical features and outcome in 25 dogs with respiratory-associated pulmonary hypertension treated with sildenafil. *J Vet Intern Med.* 2020;34(1):65-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]