
Pulmoner arteriyel hipertansiyon: Dünü, bugünü ve yarını

Metin AYTEKİN¹, Emrah ÇAYLAK²

¹ Cleveland Klinik, Patobiyoloji Bölümü, Cleveland, Ohio, Amerika Birleşik Devletleri,
² Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ.

ÖZET

Pulmoner arteriyel hipertansiyon: Dünü, bugünü ve yarını

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) yılda yaklaşık milyonda iki veya beş hastada görülen insidansı düşük bir hastalıktır ve yüksek arter kan basıncı ile karakterize edilir. Pulmoner arterlerdeki yüksek kan basıncının mekanizması hala aydınlatılmamıştır ve aynı zamanda PAH'nin patogenezi de tamamen anlaşılamamıştır. Son zamanlardaki gelişmiş tedavi yöntemlerine karşın yüksek mortalite ve morbidite ile PAH progresif bir hastalık olarak kalmaya devam etmektedir. Hastalığın şiddeti ve progresyonunu belirlemek için kullanılan hemodinamik belirteçler çok önemli derecede kısıtlamalara sahiptir ve bu hastalardaki tedavilerin etkinliği ve takibi için noninvaziv belirteçlere gereksinim duyulmaktadır. Bu derlemede PAH hastalığını değerlendirmedeki amacımız, bu hastalık hakkında araştırmacılara geniş bilgi sunarak hastalığın daha iyi anlaşılmasını sağlamaktır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, patoloji, tedavi, tanı.

SUMMARY

Pulmonary arterial hypertension: past, present and future

Metin AYTEKİN¹, Emrah ÇAYLAK²

¹ Department of Pathobiology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, United States of America,
² Department of Biochemistry and Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Fırat University, Elazığ, Turkey.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Metin AYTEKİN, Department of Pathobiology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA 44195
Cleveland, OHIO - UNITED STATES OF AMERICA
e-mail: aytetim@ccf.org

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare disease with incidence of approximately two to five per million per year and it is characterized by high pulmonary artery pressure. The mechanism of high blood pressure in pulmonary arteries is still unknown and also the pathogenesis of idiopathic PAH is not fully understood. Despite recent advances in therapy, PAH remains a progressive disease with high mortality and morbidity. Traditional hemodynamic markers of disease severity and progression have significant limitations and non-invasive markers are needed to guide follow-up and the effectiveness of therapy in idiopathic PAH patients. Our goal in this review is to give an overview of pulmonary hypertension and to provide researchers with a better understanding of this disease.

Key Words: Pulmonary arterial hypertension, pathology, treatment, diagnosis.

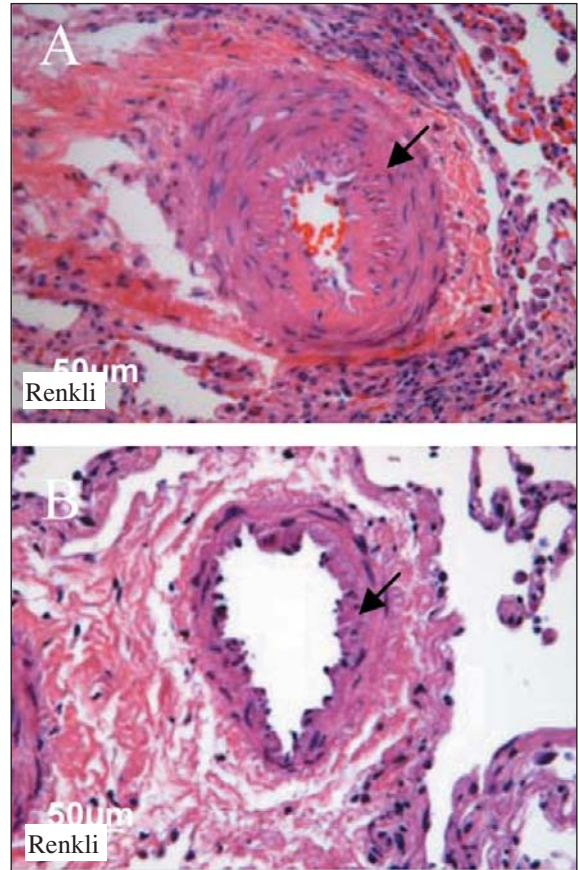
Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) prognozu çok kötü olan kardiyopulmoner hasar sonucunda sağ ventriküler kalp yetmezliğinden dolayı ölümlerle sonuçlanabilen bir hastalıktır. Akciğer prekilcal arterlerindeki kas, endotelial ve fibroblast hipertrofisi ve aynı zamanda hücre dışı matriksindeki artış ile karakterize edilir (Resim 1). Daha ileri safhalarında pleksojenik oluşumlar ve tromboz ortaya çıkar (Resim 2) (1,2).

Genelde ortalama pulmoner arter basıncının egzersiz sırasında 30 mmHg'dan veya dinlenirken 25 mmHg'dan yüksek olmasıyla tanımlanır (3-5). Çalışmalarda bilim insanları PAH'ın %10-20 oranında otozomal dominant kalıtsal olduğunu genetik olarak belirlenen bazı PAH olgularında göstermişlerdir. Olguların %6'sında ailesel PAH tespit edilmiştir. BMPR-2 mutasyonunun PAH hastalığına sebep olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (6-11).

Pulmoner hipertansiyon hastalığının patogenezini daha iyi anlamak için birçok çalışma ve yeni tedavi stratejileri belirlenmeye çalışılmaktadır. Bu derlememizde hastalığın patolojisi üzerine yapılan son çalışmaları bir araya getirerek gelecekte yapılacak araştırmalara ışık tutmasını amaçladık.

SINIFLANDIRILMASI

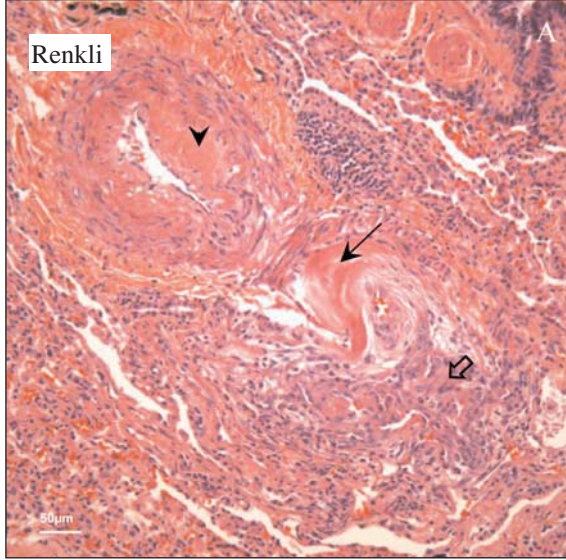
Pulmoner hipertansiyonun etyolojisinde akciğer, kalp ve sistemik kökenli farklı hastalıklar ya da nedeni belli olmayan sebepler etkili olabilmektedir. 2003 yılında İtalya'nın Venedik şehrinde yapılan kongrede alınan kararla bir sınıflandırma yapılmıştır (12). Bu yapılan sınıflandırmaya göre pulmoner hipertansiyon beş gruba ayrılır: Grup 1; PAH, grup 2; pulmoner ven hipertansiyonu, grup 3; akciğer hastalıkları veya hipoksemi ile ilişkili olan pulmoner hipertansiyon, grup 4; kronik trombotik veya embolik hastalıklardan kaynaklanan pulmoner hipertansiyon, grup 5; muhtelif çeşitli hastalıklardan kaynaklananlar (Tablo 1) (13).



Resim 1. 100-200 µm çapındaki pulmoner arterler odaklanarak çekilen fotoğraf; A idiopatik PAH'lı hasta, B ise sağlıklı kontrol. HE boyaması kontrolün arteri ile karşılaştırıldığında (Resim B'deki ok işaretli) idiopatik PAH'lı arterde (Resim A'daki ok işaretli) düz kas hücrelerinde hipertrofi ve hiperplaziye neden olduğu görülmektedir (45).

EPİDEMİYOLOJİSİ

Pulmoner hipertansiyon çok nadir görülen bir hastalıktır. Endüstriyelleşmiş ülkelerde milyonda 1-2 olguya rastlanılabileceği tahmin edilmektedir (14,15). Pulmoner hipertansiyon hastalığının ortalama hayatta kalma süresi 2.8 yıl olarak be-



Resim 2. PAH'lı insan akciğerinde yapılan HE boyaması plekzogenik lezyonun tipik bir örneğini gösteriyor (ok başı). Çevresinde yarık şeklinde vasküler bir yer açan elastik arteriyel segmentleri (beyaz ok) ve aynı zamanda yeni kollajen oluşumu göze çarpıyor (siyah ok) (45).

lirlenmiş ve ortalama 36.4 yaşlarında görülen PAH'ın 1.7/1.0 oranında kadınlarda daha sıklıkla görüldüğü saptanmıştır (15). Bu genel dağılımın ırklara göre de değişmediği görülmüştür (15). Fransa'da yapılan bir çalışmada 674 pulmoner yüksek tansiyon tanısı konulmuş hasta bir yıl süre zarfı için takibe alındığında; bu hastaların %19'unun yaş ortalaması 52 olan idiyopatik pulmoner hipertansiyona sahip oldukları belirlenmiştir (16).

Bu hastalığın vazokonstrüksiyon, hücre çoğalması, in situ tromboz, inflamasyon, vasküler yenilenme ve akciğer matriksindeki anormalliklere bağlı olarak ilerleyici bir şekilde akciğer arterlerinin daralmasıyla gerçekleştiği ileri sürülmektedir (Resim 1) (17-19).

PATOGENEZİ

Vazokonstrüksiyon

Pulmoner hipertansiyonun Tablo 1'deki sınıflandırmada görülebileceği gibi diğer bazı hastalıklarla ilişkisi olmasına rağmen, idiyopatik pulmoner hipertansiyonun sebebi veya varsa ilişkili olduğu hastalık idiyopattır yani sebebi bilinmemektedir. Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda damarların daralmasına sebep olan nedenlerin

Tablo 1. İtalya'nın Venedik şehrinde 2003 yılında yapılan kongrede alınan karar ile pulmoner hipertansiyonun Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırması*.

Sınıflandırma

Grup 1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)

- İdiyopatik PAH
- Ailesel/familyal PAH
- İlişkili/associated PAH
 - Bağ doku hastalığı
 - Konjenital sistemik
 - Portal hipertansiyon
 - HIV enfeksiyonu
 - İlaç ve toksinler
 - Diğer (tiroid bozuklukları, glukojen depolama hastalığı, Gaucher hastalığı, kalıtsal hemorajik telanjiektazi, hemoglobinopatiler, miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi)
- Önemli ven ve kapiller bağlanması ile alakalı
 - Pulmoner veno-oklüziv hastalığı
 - Pulmoner kapiller hemanjiyomatosis
- Yenidoğanların persistan pulmoner hipertansiyonu

Grup 2. Sol kalp rahatsızlığı ile ilgili PH

- Sol arteriyel ve ventriküler kalp hastalığı
- Sol valvüler kalp hastalığı

Grup 3. Akciğer hastalıkları ve hipoksi ile ilişkili PAH

- Kronik obstrüktif pulmoner hastalık
- İnterstiyel akciğer hastalığı
- Uyku ve teneffüs bozukluğu
- Alveoler hipoventilasyon bozukluğu
- Kronik yüksekliğe maruz
- Gelişimsel bozukluklar

Grup 4. Kronik tromboembolik ve/veya embolik hastalıklarla ilişkili PAH

- Proksimal pulmoner arterlerin tromboembolik obstrüksiyonu
- Distal pulmoner arterlerin tromboembolik obstrüksiyonu
- Tromboembolik olmayan pulmoner embolizm (tümör, parazitler, yabancı maddeler kaynaklı)

Grup 5. Muhtelif

- Sarkoidoz, histiyosikloz X, lenfanjiyomatöz, pulmoner damarların kompresyonu (adenopatik tümör, fibroz mediastiniz)

* 13 no'lu kaynaktan alınmıştır.

HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü.

başında vazokonstriksiyon, düz kas hücresi ve endotel hücrelerinde proliferasyon ile tromboz gelir ve bu sebeplerin kaynaklarına göre kullanılacak ilaçlar belirlenmelidir (20,21).

Pulmoner hipertansiyon üzerinde yapılan çalışmalarda ilk etapta vazokonstriksif ve vazodilatör metabolitler incelenmiştir. Potansiyel bir vazodilatör ve aynı zamanda düz kas proliferasyonu ve trombosit inhibitörü olan prostasiklin (PGI_2)'in PAH'lı hastaların idrarlarında, kontrollere göre düşük seviyede bulunmuştur. PGI_2 , vasküler endotel hücrelerinde üretilir. Bununla birlikte aynı çalışmada bu hastaların idrarlarında bir vazokonstriktör olan tromboksan A2 seviyesinin de yüksek seviyelerde olduğu belirlenmiştir (22,23). PGI_2 ve tromboksan A2, her ikisi de siklooksijenaz enziminin fosfomembrandaki araşidonik asit üzerine etkisiyle sentez edilen eikozanoid antagonistidir (24). PGI_2 , prostasiklin sentaz enzimi tarafından akciğer arteri endotel hücrelerinde sentez edilir. Prostasiklin sentaz enziminin mRNA ekspresyonu ölçümleri çeşitli sebeplerden dolayı PAH'a yakalanmış hastaların akciğerlerinde incelenmiş ve bu hastalarda çok düşük seviyelerde eksprese edildiği tespit edilmiştir (25). İlginçtir ki, yapılan bir çalışmada hipoksi ortamında pulmoner hipertansiyon oluşturulan farelerde PGI_2 üreten prostasiklin sentaz enzimi bol miktarda bulunurken, tam tersi olarak solunum sistemi epitel hücrelerinde aşırı PGI_2 üreten transgenik farelerde ise pulmoner hipertansiyonun oluşmadığı gözlemlenmiştir (24). Buna karşılık tromboksan A2 hem endotel hem de trombositler tarafından üretilen potansiyel bir vazokonstriktör, düz kas mitojeni ve trombosit agregasyonu inhibitörüdür. Tromboksan A2 reseptörlerine PAH'lı hastaların sağ ventrikülü ve tromboksan A2 metaboliti ise aynı hastaların idrarlarında bolca rastlanmıştır.

Diğer bir vazokonstriktör olan endotelin-1, vasküler endotellerden üretilen ve damar düz kas hücreleri üzerinde proliferatif etkiye sahip bir peptiddir (26,27). Pulmoner hipertansiyonu olan hastaların endotel hücrelerinde endotelin-1 ekspresyonu artarken; aynı hastaların plazmalarında da endotelin-1 seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir (26,28). Rubens ve arkadaşları, PAH hastalarında plazma endotelin-1 seviyelerinin

aynı zamanda hastalığın şiddetiyle de doğru orantılı bir şekilde arttığını tespit etmiştir (29).

Akciğer endotel hücrelerinden üretilen nitrik oksit bir vazodilatördür. Nitrik oksidin PAH patolojisinde önemli rolü olduğuna dair birçok çalışma mevcuttur (30-33). Nitrik oksit, endotel hücrelerinde argininin nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile sitrülüne dönüştürülmesi sırasında açığa çıkar (34). Farklı birçok dokuda üretilen üç çeşit NOS enzimi (NOSI, NOSII ve NOSIII) mevcuttur (35). Açığa çıkan nitrik oksit, guanilat siklazı aktive etmek ve guanozin 3'5' siklik monofosfat (cGMP) üretmek için düz kas hücrelerine difüze olur. Aktive olmuş olan cGMP, cGMP kinazı aktive ederek hücre membranındaki potasyum kanallarının açılmasına sebep olur ve bu kanallardan potasyum akışıyla beraber vasküler düz kas hücrelerinin gevşemesi başlar (34,36). Nitrik oksitin kan, idrar ve dışarı atılan nefes içinde ölçümleri yapılabilir ve ilginçtir ki PAH'lı hastaların dışarı atılan nefeslerinde yapılan ölçümlerde nitrik oksit kontrol grubuna göre çok düşük seviyelerde bulunmuştur (33,37). Aynı zamanda nitrik oksit üretimini sağlayan NOS enzimlerinin de PAH hastalarında düşük seviyelerde eksprese edildiği ve buna bağlı olarak vazokonstriksiyonun ve hücre proliferasyonunun arttığı rapor edilmiştir (36).

Yenileme

Yukarıda belirttiğimiz sebeplerin yanında pulmoner vasküler yenilenme de PAH patolojisinde önemli rol oynayabilir. Burası endotel hücrelerinin anormal şekilde proliferasyonundan kaynaklanan pleksojenik bölgedir (38). PAH'ta arter lümenlerinde glomerül benzeri yapılar ile pleksojenik pulmoner arteriyopati görülebilir (Resim 2) (39,40). Bu şekilde pleksojenik formların oluşmasına, endotel hücrelerinden eksprese edilen damarlaşmaya sebep olabilecek büyüme faktörlerinin açığa çıkmasının olabileceği düşünülmektedir (39).

Pleksojenik form oluşması ve damarlaşmaya sebep olabilecek diğer bir etken ise o bölgede bulunan aktif haldeki trombositlerden açığa çıkan serotonin ve tromboksan A2 gibi vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu tetikleyen maddelerdir (38,41). Aynı zamanda endotel

hücrelerinden gelen PGI_2 ve nitrik oksidin azalması, düz kas hücrelerinin proliferasyonuna yol açar ve mitojenik endotelin-1 maddesinin artmasına sebep olur. Bununla birlikte vasküler düz kas hücrelerindeki "transforming growth factor-beta (TGF- β)"nın büyümeyi engelleyici etkisi azalır ve proliferasyon artar (42,43). Düz kas hücrelerinin proliferasyonu ile birlikte ekstraselüler matriks artması PAH'larda medial hipertrofiyi tetikler (44). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ekstraselüler matriksin de yenilenme sürecinde önemli rolleri olabileceği düşünülmektedir (45,46).

PULMONER ARTERYEL HİPERTANSİYON GENLERİ

İlk kez 1954 yılında familial pulmoner arteriyel hipertansiyon (FPAH) Dresdale tarafından tanımlandı (47). İnsidansı düşük olan bu hastalığın bazı bilim insanlarıncı düşük penetransından kaynaklandığı düşünülüyordu (7). 1997 yılında araştırmacılar familial primer pulmoner hipertansiyon için bir geni kromozom 2q31-32 lokasyonunda buldular (6,48). Ardından kemik morfogenetik proteinleri reseptörünü [Bone (kemik) morfogenetik protein reseptörü tip 2 (BMPR2)] şifreleyen gendeki bulunan mutasyonlar, genetik PAH'ın ana sebebi olarak tanımlandı (21). Bu mutasyonlar ayrıca FPAH'lı hastaların %70'inde, sporadik olan idiyopatik PAH'lı hastaların %26'sında ve fenfluramin kullanımı ile ilişkili PAH'lı hastaların %9'unda tespit edilmiştir (11,21,49). Apoptoz ve proliferasyon ile ilişkili olan BMPR2, TGF- β ailesinin bir üyesidir (49,50). Fakat halen BMPR2 sinyalindeki azalmanın nasıl PAH'a sebep olduğu tam olarak aydınlatılmış değildir.

PULMONER ARTERYEL HİPERTANSİYON TANISINDA KULLANILAN BELİRTEÇLER

Kan testleri PAH'lı hastalarda tarama ve tedavi süresince kontrollerde kullanılmaktadır. Bu parametrelerin PAH'lı hastaların plazma ve serumlarında yüksek olanlarından bazıları; endotelin-1, nitrik oksit, cGMP, serotonin, D-dimer, willebrand faktör, prostasiklin, natriüretik peptid (BNP), atriyal natriüretik peptid, ürik asit ve troponin T'dir (28,29,33,37,51-59).

PAH'lı hastaların akciğer arter duvarlarında endotelin-1'in aşırı eksprese edilmesi bu hastalık

taki en önemli anormalliklerden biridir. Yirmi bir aminoasitli endotelin-1 peptidi vazokonstrüksiyona sebep olmakta ve bu proteinin bağlandığı reseptörlere bağlanabilen sentetik antagonistlerin hastalığın iyileşmesinde rolü olduğu bildirilmektedir (28,60,61). Pulmoner arterlerdeki ekspresyonun yanında kan dolaşımında da endotelin-1 seviyeleri, PAH'lı hastalarda yüksek bulunmuştur (19). Dolaşımda bulunan endotelin-1'in hastalık şiddeti ve prognozu ile korelasyon içinde olduğu belirlenmiştir (19,28). Endotelin-1 fizyolojik ve patolojik etkilerini daha çok vasküler düz kas hücrelerinde bulunan ET_A ve endotel hücrelerinde ve ayrıca vasküler kas hücrelerinde görünen ET_B reseptörleriyle düzenler (62).

Yukarıda da bahsettiğimiz gibi nitrik oksit, PAH hastalığında önemli role sahiptir. Gerek hastaların kan dolaşımlarında gerekse dışarıya verdikleri havada nitrik oksit seviyelerinin kontrollere göre çok düşük olduğu tespit edilmiştir (33). Endotel hücrelerinden eNOS enzimi sayesinde üretilen nitrik oksit, düz kas hücrelerinde cGMP oluşmasını sağlar ve cGMP de kas hücrelerini gevşetir. Dolayısıyla düşük plazma nitrik oksit seviyesi hem endotel hücrelerine ait bozukluklarda, hem de PAH hastalığı için önemli bir belirteçtir.

Trombositlerde saklanan ve endotellerde itrah edilen serotoninin plazmada aktif bir şekilde tespit edilmesi ya trombosit aktivasyonunun ya da endotel klerensinin bozukluğunun bir belirteçidir (63).

Diğer belirteçlerden de bahsedilirse; BNP'nin çeşitli PAH'larda yükseldiği belirlenmiştir (64-66). Bunun yanında kalp kası hücrelerindeki hasarlar için spesifik bir belirteç olan troponin de sağ veya sol karıncık hasarlarında yükseldiği bildirilmiştir (59).

Pulmoner akciğer hastalığı için hem tanı hem de tedavi sürecinde hastalık hakkında bilgi sağlamamızı sağlayacak potansiyel belirteçlerin bulunması için çalışmalar sürerken yakın zamanda hiyalüronan molekülünün de PAH'ın patolojisinde önemli bir role sahip olabileceği tahmin edilmektedir.

HİYALÜRONAN

İnsan vücudu için hem yapısal hem de fizyolojik olarak birçok fonksiyona sahip olan hiyalüronan ilk defa 1934 yılında tanımlanmıştır. Hiyalüronan hücre dışı matriksin ana bileşenlerinden glu-

kozaminoglikanların bir alt sınıfıdır. Üç adet izoformu bulunan hiyalüronidize sentaz enzimleri (HAS1, HAS2, HAS3) tarafından sentez edilen hiyalüronan, hiyalürodaz enzimi tarafından katabolize edilir (67). Hiyalüronanın farklı molekül ağırlıklarının farklı görevlerde yer aldığı tahmin edilmektedir. Düşük molekül ağırlıklı hiyalüronanın çeşitli sitogenleri stimüle ettiği; yüksek moleküle sahip olanların ise tam tersi bir şekilde antiinflamasyon etkisine sahip olduğu ve doku onarımına katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (68-72). Yüksek molekül ağırlıklı hiyalüronanın HAS1 ve HAS2 enzimleri; düşük molekül ağırlıkta olanın ise HAS3 enzimi tarafından sentez edildiği bilinmektedir (67).

Son zamanlarda hiyalüronan molekülü üzerine yapılan çalışmalar, önceleri sanıldığı gibi sadece basit bir hücre dışı matriks bileşeni olmadığını; aynı zamanda birçok hastalığın patolojisinde rolü olabileceğini göstermiştir. Hiyalüronan ve fragmentlerinin birçok hücre içi reaksiyonu ve fizyolojik olayı etkilediği belirlenmiştir (73). Bunlar arasında hücre göçü ile proliferasyonu, inflamasyona yanıt ve anjiyogenez gibi organizma için gerekli birçok olay bulunmakta ve hiyalüronanın insan vücudunda çok önemli rolü olduğu düşünülmektedir (74).

Akciğerdeki astım, amfizem, pulmoner fibrozis gibi hastalıklarda hasarlanma sonrasında hiyalüronanın da bileşeni olduğu ekstraselüler matriks miktarının artması, hiyalüronanın bu hastalıkların patolojisinde önemli rolü olabileceğini düşündürmektedir (75).

Araştırma grubumuzun son yaptığı çalışmada idiyopatik PAH'lı hastaların plazma hiyalüronan seviyelerinin kontrol grubuna göre çok yüksek olduğu tespit edildi (45). Aynı bilgiyi destekler mahiyette başka bir grup da hiyalüronan artışını gösterdi (46). Bu iki çalışmada elde edilen sonuçlar hiyalüronan miktarının PAH'lı hastalarda önemli miktarda yüksek çıkmasının hastalığın patolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Molekül ağırlığının değişmesine bağlı olarak değişik tiplerdeki hiyalüronanın farklı rollerinin bulunması, hiyalüronanın yüksek seviyelerinin damarlaşmayı stimüle ederken aşırı hiyalüronan üretiminin damarlaşmayı inhibe etmesi bu molekülün ne kadar kompleks bir yapıya sahip olabileceğini göstermektedir (76-78). Halen

hiyalüronan molekülü artışı ve PAH rahatsızlığı arasında tam bir ilişki kurulamamakla birlikte; hastalığa ait patolojik mekanizmalarını aydınlatan daha birçok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

PAH rahatsızlığı çok nadir rastlanan bir hastalık olmasına rağmen yıkıcı sonuçları vardır. Bu hastalığın patolojisinin aydınlatılıp yeni tedavi stratejileri geliştirilerek hastalığın sebep olduğu kötü sonuçların ortadan kaldırılmasına yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır. İleride yapılacak çalışmalara yardımcı olacağını düşündüğümüz derlememizde hastalığın patolojisinin iyi anlaşılması için gerekli bilgilere ve yapılan son çalışmalara yer verdik.

KAYNAKLAR

1. Palevsky HI, et al. Primary pulmonary hypertension. Vascular structure, morphometry, and responsiveness to vasodilator agents. *Circulation* 1989; 80: 1207-21.
2. Pietra GG, et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry. *Circulation* 1989; 80: 1198-206.
3. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336: 111-7.
4. Ghamra ZW, Dweik RA. Primary pulmonary hypertension: An overview of epidemiology and pathogenesis. *Cleve Clin J Med* 2003; 70 (Suppl 1): 2-8.
5. The International Primary Pulmonary Hypertension Study (IPPHS). *Chest* 1994; 105 (Suppl 2): 37-41.
6. Morse JH, et al. Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q31-q32. *Circulation* 1997; 95: 2603-6.
7. Loyd JE, et al. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 93-7.
8. Elliott G, et al. Coancestry in apparently sporadic primary pulmonary hypertension. *Chest* 1995; 108: 973-7.
9. Deng Z, et al. Fine mapping of PPH1, a gene for familial primary pulmonary hypertension, to a 3-cM region on chromosome 2q33. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1055-9.
10. Machado RD, et al. A physical and transcript map based upon refinement of the critical interval for PPH1, a gene for familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Genomics* 2000; 68: 220-8.
11. Thomson JR, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family. *J Med Genet* 2000; 37: 741-5.

12. Hyduk A, et al. Pulmonary hypertension surveillance-United States, 1980-2002. Mortality and morbidity weekly report (MMWR). *Surveillance Summaries* 2005; 54: 1-28.
13. Simonneau G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S): 5-12.
14. Taichman DB, Mandel J. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28: 1-22.
15. Rich S, et al. Primary pulmonary hypertension. A National Prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
16. Humbert M, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-30.
17. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1417-31.
18. De Marco T. Pulmonary arterial hypertension and women. *Cardiol Rev* 2006; 14: 312-8.
19. Humbert M, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S): 13-24.
20. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1655-65.
21. Newman JH, et al. Genetic basis of pulmonary arterial hypertension: Current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S): 33-9.
22. Christman BW, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 70-5.
23. Moncada S, Amezcua JL. Prostacyclin, thromboxane A2 interactions in haemostasis and thrombosis. *Haemostasis* 1979; 8: 252-65.
24. Geraci MW, et al. Pulmonary prostacyclin synthase overexpression in transgenic mice protects against development of hypoxic pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1999; 103: 1509-15.
25. Tudor RM, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1925-32.
26. Stewart DJ, et al. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: Marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991; 114: 464-9.
27. Yanagisawa M, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
28. Giaid A, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328: 1732-9.
29. Rubens C, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 1562-9.
30. Dweik RA. Pulmonary hypertension and the search for the selective pulmonary vasodilator. *Lancet* 2002; 360: 886-7.
31. Dweik RA. The promise and reality of nitric oxide in the diagnosis and treatment of lung disease. *Cleve Clin J Med* 2001; 68: 486,88,90,93.
32. Arroliga AC, et al. Primary pulmonary hypertension: Update on pathogenesis and novel therapies. *Cleve Clin J Med* 2000; 67: 175-8, 151-5, 189-90.
33. Kaneko FT, et al. Biochemical reaction products of nitric oxide as quantitative markers of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 917-23.
34. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-12.
35. Kobzik L, et al. Nitric oxide synthase in human and rat lung: Immunocytochemical and histochemical localization. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 9: 371-7.
36. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214-21.
37. Ozkan M, et al. High levels of nitric oxide in individuals with pulmonary hypertension receiving epoprostenol therapy. *Lung* 2001; 179: 233-43.
38. Tudor RM, et al. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994; 144: 275-85.
39. Tudor RM, et al. Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: Evidence for a process of disordered angiogenesis. *J Pathol* 2001; 195: 367-74.
40. Tudor RM, Voelkel NF. Plexiform lesion in severe pulmonary hypertension: Association with glomeruloid lesion. *Am J Pathol* 2001; 159: 382-3.
41. Fanburg BL, Lee SL. A new role for an old molecule: Serotonin as a mitogen. *Am J Physiol* 1997; 272: 795-806.
42. Lee SL, et al. Serotonin produces both hyperplasia and hypertrophy of bovine pulmonary artery smooth muscle cells in culture. *Am J Physiol* 1994; 266: 46-52.
43. Morrell NW, et al. Altered growth responses of pulmonary artery smooth muscle cells from patients with primary pulmonary hypertension to transforming growth factor-beta(1) and bone morphogenetic proteins. *Circulation* 2001; 104: 790-5.
44. Mitchell GF, Pfeffer MA. Pulsatile hemodynamics in hypertension. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 361-9.
45. Aytakin M, et al. High levels of hyaluronan in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008.
46. Papakonstantinou E, et al. Increased hyaluronic acid content in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008.
47. Dresdale DT, Michtom RJ, Schultz M. Recent studies in primary pulmonary hypertension, including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistance. *Bull N Y Acad Med* 1954; 30: 195-207.
48. Nichols WC, et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. *Nat Genet* 1997; 15: 277-80.

49. Lane KB, et al. Heterozygous germline mutations in *BMPR2*, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *The International PPH Consortium. Nat Genet* 2000; 26: 81-4.
50. Deng Z, 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: 737-44.
51. Bogdan M, et al. Urinary cGMP concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1998; 53: 1059-62.
52. Herve P, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1995; 99: 249-54.
53. Shitrit D, et al. Elevation of ELISA d-dimer levels in patients with primary pulmonary hypertension. *Respiration* 2002; 69: 327-9.
54. Shitrit D, et al. Significance of a plasma D-dimer test in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 122: 1674-8.
55. Friedman R, Mears JG, Barst RJ. Continuous infusion of prostacyclin normalizes plasma markers of endothelial cell injury and platelet aggregation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1997; 96: 2782-4.
56. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316-22.
57. Yap LB, et al. Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest* 2004; 126: 1330-6.
58. Nagaya N, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 60:5.
59. Torbicki A, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844-8.
60. Rubin LJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
61. Barst RJ, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441-7.
62. Clozel M, et al. The endothelin ETB receptor mediates both vasodilation and vasoconstriction in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 186: 867-73.
63. Kereveur A, et al. High plasma serotonin levels in primary pulmonary hypertension. Effect of long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2233-9.
64. Nagaya N, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a noninvasive marker for efficacy of pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 180-4; discussion 184.
65. Nagaya N, et al. Secretion patterns of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with or without pulmonary hypertension complicating atrial septal defect. *Am Heart J* 1998; 136: 297-301.
66. Leuchte HH, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 764-70.
67. Itano N, et al. Three isoforms of mammalian hyaluronan synthases have distinct enzymatic properties. *J Biol Chem* 1999; 274: 25085-92.
68. McKee CM, et al. Hyaluronan (HA) fragments induce chemokine gene expression in alveolar macrophages. The role of HA size and CD44. *J Clin Invest* 1996; 98: 2403-13.
69. Hill AT, et al. Airways inflammation in chronic bronchitis: The effects of smoking and alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2000; 15: 886-90.
70. Maier LA. Clinical approach to chronic beryllium disease and other nonpneumoconiotic interstitial lung diseases. *J Thorac Imaging* 2002; 17: 273-84.
71. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: Mechanisms of action. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 54-67.
72. Noble PW, Jiang D. Matrix regulation of lung injury, inflammation, and repair: The role of innate immunity. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 401-4.
73. Voelcker V, et al. Hyaluronan fragments induce cytokine and metalloprotease upregulation in human melanoma cells in part by signalling via TLR4. *Exp Dermatol* 2008; 17: 100-7.
74. Chen WY, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen* 1999; 7: 79-89.
75. Teder P, et al. Resolution of lung inflammation by CD44. *Science* 2002; 296: 155-8.
76. Rahmanian M, et al. Hyaluronan oligosaccharides induce tube formation of a brain endothelial cell line in vitro. *Exp Cell Res* 1997; 237: 223-30.
77. Montesano R, et al. Synergistic effect of hyaluronan oligosaccharides and vascular endothelial growth factor on angiogenesis in vitro. *Lab Invest* 1996; 75: 249-62.
78. Itano N, et al. Selective expression and functional characteristics of three mammalian hyaluronan synthases in oncogenic malignant transformation. *J Biol Chem* 2004; 279: 18679-87.