

PULMONER HİPERTANSİYON

TANIDAN İLERİ TEDAVİYE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

Editör

Prof. Dr. Ahmet Cemal PAZARLI

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD.



© Copyright 2026

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-625-362-182-7	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Pulmoner Hipertansiyon - Tanıdan İleri Tedaviye Multidisipliner Yaklaşım	47518
Editör	Baskı ve Cilt
Ahmet Cemal PAZARLI	Vadi Matbaacılık
ORCID iD: 0000-0002-7094-837X	Bisac Code
	MED010000
Yayın Koordinatörü	DOI
Yasin DİLMEN	10.37609/akya.4300

Kütüphane Kimlik Kartı

Pulmoner Hipertansiyon-Tanıdan İleri Tedaviye Multidisipliner Yaklaşım / ed. Ahmet Cemal Pazarlı.

Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2026.

251 s. : resim, şekil, tablo. ; 160x235 mm.

Kaynakça var.

ISBN 9786253621827

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşurmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan günlük ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan kitaba dair değişikliklerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM
Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Tıp tarihinde öyle hastalıklar vardır ki, tanımlandıkları günden bugüne geçen süre, bilimsel merakın ilerleyişini olduğu kadar klinik çaresizliğin sınırlarını da birlikte gösterir. Pulmoner hipertansiyon bunların başında gelir. Ernst von Romberg'in 1891'de pulmoner damarlardaki skleroza dair kaleme aldığı ilk tarifden, 1973'te Dünya Sağlık Örgütü'nün Cenevre'de topladığı ilk uluslararası çalışma grubuna ve oradan günümüzün dünya sempozyumlarına uzanan yol, bir hastalığın nasıl "nadir ve umutsuz" olmaktan çıkıp, tanımlanabilir, sınıflandırılabilir ve giderek daha etkin biçimde tedavi edilebilir bir klinik antiteye dönüştüğünün hikâyesidir.

Bu hikâyenin son yirmi yılı özellikle hızlı akmıştır. Tanı ölçütlerinin yenilenmesi, görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve risk temelli tedavi stratejilerinin yerleşmesi, hastalığa yaklaşımımızı kökten değiştirmiştir. Bir zamanlar yalnızca prognoz bildirilen hastalara bugün etkin tedavi seçenekleri sunabiliyor olmamız, bu ilerlemenin en somut göstergesidir.

Buna karşın klinik gerçeklik hâlâ ağırdır. Semptomların başlangıcı ile doğru tanı arasında geçen süre birçok hastada iki yılı bulmaktadır. Bunun başlıca nedeni, pulmoner hipertansiyonun hiçbir tek uzmanlık alanının sınırları içine sığmamasıdır; hasta kimi zaman göğüs hastalıkları, kimi zaman kardiyoloji, kimi zaman romatoloji polikliniğinde karşımıza çıkar. Doğru tanı ve doğru tedavi, ancak bu farklı bakış açılarının aynı masada buluşmasıyla mümkün olur.

Pulmoner Hipertansiyon: Tanıdan İleri Tedaviye Multidisipliner Yaklaşım adlı bu eser, tam da bu gereklilikten doğmuştur. Kitap, hastalığın tanımı, epidemiyolojisi ve güncel sınıflaması ile başlayarak patofizyolojik temellere, tanısal algoritmalara ve görüntüleme yöntemlerine uzanmakta; ardından grup temelli klinik yaklaşımları, farmakolojik tedavi basamaklarını, girişimsel ve cerrahi seçenekleri, özel hasta gruplarını ve uzun dönem izlem ilkelerini kapsamlı biçimde ele almaktadır. Her bölüm, alanında deneyimli yazarlar tarafından güncel kanıtlar ışığında hazırlanmış; kılavuz önerileri ile günlük klinik uygulamanın gerçekleri arasında bir köprü kurulması özellikle gözetilmiştir.

Kitabın hedef kitlesi geniştir. Göğüs hastalıkları, kardiyoloji, romatoloji, radyoloji, kalp ve damar cerrahisi, çocuk sağlığı ve hastalıkları, anesteziyoloji ve iç hastalıkları alanlarında çalışan uzman hekimlerin yanı sıra, uzmanlık öğrencilerinin ve konuya ilgi duyan tüm sağlık profesyonellerinin başvuru kaynağı olarak yararlanabileceği bir bütünlük amaçlanmıştır. Metin boyunca, teorik derinlikten ödün vermeden pratik kullanılabilirliğin korunmasına özen gösterilmiştir.

Böyle bir eser, ancak ortak bir emeğin ürünü olabilir. Yoğun klinik ve akademik programlarına rağmen bilgi birikimlerini büyük bir özveriyle paylaşan tüm bölüm yazarlarına içtenlikle teşekkür ederim. Kitabın hazırlık ve yayın sürecindeki titiz çalışmaları için yayınevimize, katkıları ve sabırları için ailelerimize müteşekkirim.

Bilim tamamlanmış bir metin değil, sürekli yenilenen bir tartışmadır. Bu kitabın da zaman içinde güncellenmesi ve okurlarından gelecek eleştirilerle olgunlaşması en içten dileğimdir. Eserin, pulmoner hipertansiyonlu hastaların tanı ve tedavi sürecinde hekimlere güvenilir bir başvuru kaynağı olmasını temenni ederim.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Ahmet Cemal PAZARLI

Editör

SUNUŞ

Pulmoner Hipertansiyon: Tanıdan İleri Tedaviye Multidisipliner Yaklaşım adlı bu eseri, Pulmoner ve Allerji Hastalıkları Derneği'nin ilk kitabı olarak siz değerli meslektaşlarımızın istifadesine sunmaktan büyük bir onur duyuyoruz.

Derneğimiz, kurulduğu günden bu yana solunum ve allerji hastalıkları alanında bilimsel üretimi desteklemeyi, hekimler arasındaki bilgi paylaşımını güçlendirmeyi ve genç meslektaşlarımızın akademik gelişimine katkı sunmayı temel amaç edinmiştir. Kurslar ve bilimsel toplantılarla sürdürdüğümüz bu çabanın kalıcı bir başvuru kaynağına dönüşmesi, uzun süredir taşıdığımız bir hedefti. Elinizdeki kitap, o hedefin ilk somut ürünüdür ve derneğimizin yayın hayatındaki ilk adımını temsil etmektedir.

Bu ilk adım için pulmoner hipertansiyon konusunun seçilmiş olması tesadüf değildir. Pulmoner hipertansiyon, tanısı sıklıkla geciken, izlemi özel deneyim gerektiren ve tek bir uzmanlık alanının sınırları içine sığmayan bir hastalıktır. Göğüs hastalıkları, kardiyoloji, romatoloji, radyoloji ve cerrahi disiplinlerin ortak aklını gerektiren bu alan, derneğimizin benimsediği multidisipliner anlayışın en iyi örneklerinden birini oluşturmaktadır. Kitabın alt başlığında yer alan "multidisipliner yaklaşım" ifadesi, yalnızca bir yöntem tercihi değil, aynı zamanda derneğimizin bilimsel duruşunun da bir yansımasıdır.

Böylesine kapsamlı bir eserin ortaya çıkması, özverili bir ekip çalışmasının sonucudur. Kitabın tasarımından son haline gelmesine kadar geçen süreci büyük bir titizlikle yürüten değerli editörümüz Prof. Dr. Ahmet Cemal Pazarlı'ya, yoğun mesailerine rağmen birikimlerini paylaşan tüm bölüm yazarlarımıza ve yayın sürecinde emeği geçen herkese dernek yönetim kurulumuz adına içtenlikle teşekkür ederim.

Bu kitabın, uzmanlık öğrencilerinden deneyimli klinisyenlere kadar geniş bir okur kitlesine yol göstermesini ve derneğimizin bundan sonra sürdüreceği yayın serisinin sağlam bir başlangıcı olmasını diliyorum.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Sibel ARINÇ

Pulmoner ve Allerji Hastalıkları Derneği Başkanı

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1	Pulmoner Hipertansiyonun Tarihsel Gelişimi ve Güncel Tanımı	1
	Ahmet Cemal PAZARLI	
BÖLÜM 2	Pulmoner Dolaşımın Anatomisi ve Fizyolojisi	11
	Bülent ALTINSOY	
BÖLÜM 3	Pulmoner Hipertansiyonun Patofizyolojisi	29
	Levent ÖZDEMİR Esra ARSLAN AKSU	
BÖLÜM 4	Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Sınıflaması	39
	Serap DİKTAŞ TAHTASAKAL Selma AYDOĞAN EROĞLU	
BÖLÜM 5	GRUP 1; Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Alt Tipler	49
	Savaş GEGİN Burcu ÖZDEMİR	
BÖLÜM 6	Grup 2; Sol Kalp Hastalığına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon.....	61
	Çağrı ZORLU	
BÖLÜM 7	Grup 3; Akciğer Hastalıkları ve Hipoksiye Bağlı PH	69
	Melike BEDİR GÜNEY Didar TEKELİ YAZICI Gülgün ÇETİNTAŞ AFŞAR	
BÖLÜM 8	Grup 4; Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon	79
	Uğurcan TANÜLKÜ Sibel ARINÇ	
BÖLÜM 9	Grup 5; Multipl/Belirsiz Mekanizmalara Bağlı Pulmoner Hipertansiyon.....	91
	Hakan ŞIVGIN	

BÖLÜM 10	Klinik Bulgular ve Fonksiyonel Değerlendirme	107
	Ahmet YURTTAŞ Deniz ÇELİK	
BÖLÜM 11	Pulmoner Hipertansiyonda Görüntüleme	117
	Muhammed Erkam ÇEKER	
BÖLÜM 12	Sağ Kalp Kateterizasyonu	129
	Kayıhan KARAMAN Gökhan CABRİ	
BÖLÜM 13	Biyobelirteçler ve Laboratuvar Bulguları	143
	Aliye Gamze ÇALIŞ Fatih ÜZER	
BÖLÜM 14	Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Farmakolojik Tedavi	149
	Ahmet Cemal PAZARLI	
BÖLÜM 15	Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar	159
	Mahmut ÖZBEY	
BÖLÜM 16	Risk Stratifikasyonu ve Prognoz	175
	Ebru Şengül PARLAK	
BÖLÜM 17	Özel Hasta Gruplarında Pulmoner Hipertansiyon	189
	Neslihan TAŞ	
BÖLÜM 18	Yoğun Bakım ve Akut Sağ Kalp Yetmezliği	207
	Çağlar Emre ÇAĞLIYAN Selvi ÖZTAŞ	
BÖLÜM 19	İleri Tedaviler ve Transplantasyon	219
	Denizhan KILINÇ	
BÖLÜM 20	Pulmoner Hipertansiyonda Gelecek Perspektifleri	231
	Buğra KERGET	

YAZARLAR

Doç. Dr. Bülent ALTINSOY

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp
Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD.

Prof. Dr. Sibel ARINÇ

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs
Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Dr. Öğr. Üyesi Esra ARSLAN AKSU

Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs
Hastalıkları AD.

Doç. Dr. Selma AYDOĞAN EROĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa
Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr. Melike BEDİR GÜNEY

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek
İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği

Arş. Gör. Gökhan CABRİ

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Kardiyoloji AD.

Doç. Dr. Çağlar Emre ÇAĞLIYAN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD.

Dr. Aliye Gamze ÇALIŞ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs
Hastalıkları AD.

Dr. Muhammed Erkam ÇEKER

Tokat Devlet Hastanesi Radyoloji

Doç. Dr. Deniz ÇELİK

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD.

Doç. Dr. Gülgün ÇETİNTAŞ AFŞAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek
İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği

Dr. Serap DİKTAŞ TAHTASAKAL

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Göğüs Hastalıkları

Doç. Dr. Savaş GEGİN

Samsun Şehir Hastanesi Göğüs
Hastalıkları Kliniği

Doç. Dr. Kayıhan KARAMAN

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Kardiyoloji AD.

Doç. Dr. Buğra KERGET

Aksaray Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları
AD.

Dr. Denizhan KILINÇ

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Göğüs Cerrahisi AD.

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut ÖZBEY
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp
Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD.

Doç. Dr. Levent ÖZDEMİR
Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs
Hastalıkları AD.

Doç. Dr. Burcu ÖZDEMİR
Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs
Hastalıkları AD.

Uzm. Dr. Selvi ÖZTAŞ
Bursa Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

Doç. Dr. Ebru Şengül PARLAK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp
Fakültesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Göğüs Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Ahmet Cemal PAZARLI
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp
Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD.

Doç. Dr. Hakan ŞIVGIN
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp
Fakültesi İç Hastalıkları AD.

Dr. Uğurcan TANÜLKÜ
Kocaeli Şehir Hastanesi, Göğüs
Hastalıkları Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Neslihan TAŞ
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp
Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD.

Dr. Didar TEKELİ YAZICI
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek
İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği

Doç. Dr. Fatih ÜZER
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs
Hastalıkları AD.

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet YURTTAŞ
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD.

Doç. Dr. Çağrı ZORLU
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp
Fakültesi Kardiyoloji AD.

PULMONER HİPERTANSİYONUN TARİHSEL GELİŞİMİ VE GÜNCEL TANIMI

Ahmet Cemal PAZARLI¹

1. GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon, pulmoner arter basıncının patolojik düzeyde yükselmesiyle karakterize, ilerleyici ve yaşamı tehdit eden hemodinamik bir bozukluktur. Moleküler mekanizmalara ve hedefe yönelik tedavilere dair bugünkü bilgi birikimi, bir asrı aşan gözlem, deney ve uluslararası uzlaşının ürünüdür. Hastalık klinik bir antite olarak ancak ondokuzuncu yüzyıl sonlarında, otopsi temelli patolojik gözlemlerle tanınmıştır (1,2); o dönemde ne sağ kalp kateterizasyonu ne de pulmoner dolaşımın regülasyonuna dair kavramsal bir çerçeve mevcuttu. Kavramsal olarak tanım, istirahatte ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının patolojik bir eşiği aşmasına dayanır; ancak asıl mesele, basınç yükselmesinin pulmoner damar yatağından mı, sol kalpten mi, kronik akciğer hastalığından mı yoksa tromboembolik bir süreçten mi kaynaklandığının ayırt edilmesidir; çünkü tedavi her grupta köklü biçimde farklılaşır. İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon, nadir olmakla birlikte ağır seyri, genç-orta yaşlı erişkinleri (özellikle kadınları) tercih etmesi ve yüksek ölüm oranıyla en zorlu antitelerden biridir (2,3,4). Bu bölüm, hastalığın klinik bir antite olarak tanınmasından güncel hemodinamik tanımına ve hedefe yönelik tedavilerine uzanan tarihsel gelişimini, gözlemden mekanizmaya ve mekanizmadan tedaviye ilerleyen bir çerçevede ele almaktadır.

2. İLK TANIMLAMALAR VE PATOLOJİK TEMELLER

Pulmoner damar hastalığının ayırt edilmesi, kardiyovasküler patolojinin sistematik incelendiği ondokuzuncu yüzyıl sonlarına denk gelir. İlk tanım geleneksel olarak Ernst von Romberg'e atfedilir; 1891'de otopside saptadığı açıklanamayan bulguları "pulmoner damar sklerozu" olarak adlandırmıştır (1,2). Yirminci yüzyıl başında Abel Ayerza, siyanoz,

¹ Prof. Dr., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD., dracp60@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7094-837X

akciğer transplantasyonu son ve kesin seçenek olmayı sürdürür; George ve arkadaşlarının vurguladığı gibi, tek/çift akciğer ve gerektiğinde kalp-akciğer transplantasyonu hastanın hemodinamik durumuna ve eşlik eden patolojilere göre bireyselleştirilir (25).

10. SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFİ

Pulmoner hipertansiyonun tarihi, modern tıbbın gözlemden mekanizmaya, oradan hedefe yönelik tedaviye nasıl ilerlediğinin örnek bir anlatısıdır. Ondokuzuncu yüzyıl sonunda otopside saptanan açıklanamaz bir damar sklerozu, bir asırlık birikimle fizyolojik temelleri aydınlatılmış, uluslararası uzlaşıyla sınıflandırılmış ve birden çok moleküler yolak üzerinden tedavi edilebilen bir hastalığa dönüşmüştür (1,2,4). Her aşama bir öncekinin üzerine inşa edilmiştir: Brenner'in patolojisi Euler-Liljestrand'ın fizyolojisine, Dresdale'in tanımı asetilkolin çalışmalarına, aminoreks salgını DSÖ sınıflandırmasına ve tüm bu birikim çağdaş tedavilere zemin hazırlamıştır. Patolojik gözlem ile fizyolojik deney arasındaki etkileşim, olumsuz halk sağlığı olaylarının bilimsel değere dönüştürülmesi ve uluslararası uzlaş, alanın ilerleyişine damga vurmuştur (3,15,16). Disiplinler arası entegrasyon, olumsuz olayların bilimsel değerlendirilmesi ve uluslararası uzlaş biçimindeki bu üç ilke, diğer nadir hastalıkların incelenmesi için de örnek bir model sunmuş; hastalığın bir asrı aşan tarihçesi, her kuşağın bir önceki kuşağın bıraktığı sorulara yanıt ararken yeni sorular ürettiğini göstermiştir. En büyük çözülmemiş sorun, mevcut tedavilerin büyük ölçüde damar tonusunu hedeflemesine karşın ilerleyici vasküler remodelingi durdurmada hâlâ sınırlı kalmasıdır; güncel araştırmalar anormal hücre proliferasyonunu, inflamasyonu ve metabolik yeniden programlanmayı (örneğin aktivin sinyal yolağını) doğrudan hedefleyen yaklaşımlara odaklanmaktadır. Otopsi masasındaki açıklanamaz bir sklerozdan moleküler düzeyde hedeflenebilen bir hastalığa uzanan bu yolculuk, henüz tamamlanmamış olsa da modern tıbbın en umut verici başarı öykülerinden biridir.

KAYNAKLAR

1. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ*. 2018;360:j5492. doi:10.1136/bmj.j5492
2. Fishman AP. Primary pulmonary arterial hypertension: A look back. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12, Supplement):S2-S4. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.019
3. Rich S, ed. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998, Evian, France, Geneva: World Health Organization; 1998.
4. Galie N, Rubin LJ. Introduction: new insights into a challenging disease: A review of the third world symposium on pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12, Supplement):S1. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.003
5. Brenner O. Pathology of the vessels of the pulmonary circulation: Part I. *Arch Intern Med*. 1935;56(2):211-237. doi:10.1001/archinte.1935.03920020003001
6. Euler U, Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand*. 1946;12:301-320. doi:10.1111/j.1748-1716.1946.tb00389.x
7. Motley HL, Cournand A, Werko L, Himmelstein A, Dresdale D. The influence of short periods of induced

- acute anoxia upon pulmonary artery pressures in man. *Am J Physiol-Legacy Content*. 1947;150(2):315-320. doi:10.1152/ajplegacy.1947.150.2.315
8. Fishman AP. Respiratory gases in the regulation of the pulmonary circulation. *Physiol Rev*. 1961;41(1):214-280. doi:10.1152/physrev.1961.41.1.214
9. Dresdale DT, Michtom RJ, Schultz M. Recent studies in primary pulmonary hypertension including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistance. *Bull NY Acad Med*. 1954;30(3):195.
10. Harris P. Influence of acetylcholine on the pulmonary arterial pressure. *Br Heart J*. 1957;19(2):272-278. doi:10.1136/hrt.19.2.272
11. Wood P, Besterman EM, Towers MK, McIlroy MB. The effect of acetylcholine on pulmonary vascular resistance and left atrial pressure in mitral stenosis. *Br Heart J*. 1957;19(2):279-286. doi:10.1136/hrt.19.2.279
12. Fritts HW, Harris P, Clauss RH, Odell JE, Cournand A. The effect of acetylcholine on the human pulmonary circulation under normal and hypoxic conditions. *J Clin Invest*. 1958;37(1):99-110. doi:10.1172/JCI103590
13. Montani D, Seferian A, Savale L, Simonneau G, Humbert M. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a recent outbreak. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):244-250. doi:10.1183/09059180.00003313
14. Gurtner HP. Aminorex pulmonary hypertension. In: *Aminorex Pulmonary Hypertension*. University of Pennsylvania Press; 2016:397-412. doi:10.9783/9781512801736-031
15. Hatano S, Strasser R, eds. Primary pulmonary hypertension: Report on a WHO meeting. World Health Organization. Geneva; 1975.
16. Fishman AP. Introduction to the National Registry on primary pulmonary hypertension. In: *Introduction to the National Registry on Primary Pulmonary Hypertension*. University of Pennsylvania Press; 2016:437-440. doi:10.9783/9781512801736-033
17. Pietra GG. The histopathology of primary pulmonary hypertension. In: *The Histopathology of Primary Pulmonary Hypertension*. University of Pennsylvania Press; 2016:459-472. doi:10.9783/9781512801736-036
18. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
19. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34(4):888-894. doi:10.1183/09031936.00145608
20. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913. doi:10.1183/13993003.01913-2018
21. Humbert M. The new haemodynamic definition of pulmonary hypertension: evidence prevails, finally! *Eur Respir J*. 2019;53(3):1900038. doi:10.1183/13993003.00038-2019
22. Galè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801889. doi:10.1183/13993003.01889-2018
23. Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, et al. Therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2019;155(3):565-586. doi:10.1016/j.chest.2018.11.030
24. Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: a review. *JAMA*. 2022;327(14):1379-1391. doi:10.1001/jama.2022.4402
25. George MP, Champion HC, Pilewski JM. Lung transplantation for pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2011;1(2):182. doi:10.4103/2045-8932.83455
26. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med*. 1951;11(6):686-705. doi:10.1016/0002-9343(51)90020-4

PULMONER DOLAŞIMIN ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Bülent ALTINSOY¹

■ GİRİŞ

Pulmoner dolaşım, sağ ventrikülden çıkan venöz kanın akciğerlerde gaz değişimine katıldıktan sonra oksijenlenmiş olarak sol atriyumda döndüğü; yüksek akım kapasitesine sahip, düşük basınçlı ve düşük dirençli özel bir vasküler sistemdir. Bu bölümde pulmoner vasküler yatağın anatomik düzeni, düşük basınçlı sistem özellikleri, sağ ventrikül–pulmoner arter etkileşimi, pulmoner vasküler direnç kavramı ve egzersiz sırasında ortaya çıkan hemodinamik adaptasyonlar, pulmoner hipertansiyonun fizyopatolojik ve klinik bağlamıyla ilişkilendirilerek ele alınacaktır.

■ 1. PULMONER VASKÜLER ANATOMİ

Akciğer, vücutta iki ayrı dolaşıma sahip tek organdır (1). Asıl işlevsel dolaşım olan pulmoner dolaşım, sağ ventrikülden çıkar, tüm kalp debisini taşır ve alveoler kapiller ağda gaz değişimini sağladıktan sonra oksijenlenmiş kanı sol atriyumda geri götürür. İkinci dolaşım ise hava yollarını ve büyük damar duvarlarını besleyen, sistemik kökenli bronşiyal dolaşımdır. Pulmoner devre; ince duvarlı, esnek (yüksek distansibiliteli) ve düşük dirençli damarlardan oluşur. Temel görevi yüksek basınç üretmek değil, yüksek akımı düşük basınç altında gaz değişim yüzeyine ulaştırmaktır. Bu sistem, arterler, kapiller ağ ve venlerden oluşan birbirine seri bağlı üç kompartımandan oluşur (2).

1.1. Pulmoner Arteriyel Sistem

Pulmoner dolaşım, sağ ventrikülden çıkan pulmoner trunkus ile başlar ve yaklaşık 5 cm uzunluğunda, 25–30 mm çapında elastik bir yapıdadır. Bu ana damar, bifurkasyon düzeyinde sağ ve sol ana pulmoner arterlere ayrılır; bunlar da lobar, segmental ve subseg-

¹ Doç. Dr., Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD., intersisyel@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2481-0978

SONUÇ

Sonuç olarak pulmoner dolaşım, düşük basınçlı ve yüksek kompliance'li yapısı sayesinde tüm kardiyak debiyi gaz değişim yüzeyine düşük dirençle ulaştıran özgün bir vasküler sistemdir. Kapiller rekrutman ve distansiyon, West zonları, akciğer volümüne bağlı direnç değişiklikleri, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon ve endotelial vazodilatasyon bu sistemin temel fizyolojik düzenleyicileridir. Pulmoner hipertansiyonda klinik önem, yalnızca pulmoner arter basıncının yükselmesinden değil, bu yükün sağ ventrikül-pulmoner arter eşleşmesini bozarak sağ kalp rezervini tüketmesinden kaynaklanır. Bu nedenle pulmoner dolaşım fizyolojisinin anlaşılması, hem hemodinamik sınıflamanın hem de egzersiz yanıtı, sağ ventrikül fonksiyonu ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının doğru yorumlanması için temel öneme sahiptir.

Not: Bu bölümde yer alan şekiller, West JB'nin *Respiratory Physiology: The Essentials* adlı eserindeki ilgili fizyolojik şemalar temel alınarak yazar tarafından Türkçeye uyarlanmış, sadeleştirilmiş ve açıklayıcı eklemelerle modifiye edilmiştir. Şekillerin görsel düzenlenmesi ve yeniden oluşturulması ile metnin dil, akıcılık ve biçimsel açıdan gözden geçirilmesi süreçlerinde yapay zekâ destekli araçlardan yararlanılmıştır. Bilimsel içerik, kaynakların uygunluğu, yorumlar ve nihai metin yazar tarafından kontrol edilerek son hâline getirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Suresh K, Shimoda LA. Lung Circulation. *Comprehensive Physiology* 2016;6:897-943. <https://doi.org/10.1002/j.2040-4603.2016.tb00688.x>.
2. Townsley MI. Structure and Composition of Pulmonary Arteries, Capillaries, and Veins. *Comprehensive Physiology* 2012;2:675-709. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100081>.
3. Thenappan T, Prins KW, Pritzker M, Scandurra J, Volmers K, Weir EK. The Critical Role of Pulmonary Arterial Compliance in Pulmonary Hypertension. *Annals of the American Thoracic Society* 2016;13:276-84. <https://doi.org/10.1513/annalsats.201509-599fr>.
4. West JB. *Respiratory physiology: the essentials*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
5. Levitzky MG. *Pulmonary physiology*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2007.
6. Klabunde RE. *Cardiovascular physiology concepts*. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021.
7. Rako ZA, Kremer N, Yogeswaran A, Richter MJ, Tello K. Adaptive versus maladaptive right ventricular remodelling. *ESC Heart Failure* 2023;10:762-75. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14233>.
8. Hameed A, Condliffe R, Swift AJ, Alabed S, Kiely DG, Charalampopoulos A. Assessment of right ventricular function—a state of the art. *Current Heart Failure Reports* 2023;20:194-207. <https://doi.org/10.1007/s11897-023-00600-6>.
9. Dayer N, Ltaief Z, Liaudet L, Lechartier B, Aubert J, Yerly P. Pressure overload and right ventricular failure: from pathophysiology to treatment. *Journal of Clinical Medicine* 2023;12:4722. <https://doi.org/10.3390/jcm12144722>.
10. Secomb TW. Hemodynamics. *Comprehensive Physiology* 2016;6:975-1003. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150038>.
11. Brody JS, Stemmler EJ, DuBois AB. Longitudinal distribution of vascular resistance in the pulmonary arteries, capillaries, and veins. *Journal of Clinical Investigation* 1968;47:783-99. <https://doi.org/10.1172/jci105773>.
12. Burrows FA, Klinck JR, Rabinovitch M, Bohn D. Pulmonary hypertension in children: perioperative management. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1986;33:606-28. <https://doi.org/10.1007/bf03014268>.

13. Brower R, Wise RA, Hassapoyannes CA, Bromberger-Barnea B, Permutt S. Effect of lung inflation on lung blood volume and pulmonary venous flow. *Journal of Applied Physiology* 1985;58:954-63. <https://doi.org/10.1152/jappl.1985.58.3.954>.
14. Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA, Thakrar A, Parlow LRG, Mewburn JD, Parlow JL, Archer SL. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: from molecular mechanisms to medicine. *Chest* 2017;151:181-92. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.09.001>.
15. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JPT. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiological Reviews* 2012;92:367-520. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2010>.
16. Goldenberg NM, Kuebler WM. Endothelial cell regulation of pulmonary vascular tone, inflammation, and coagulation. *Comprehensive Physiology* 2015;5:531-59. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140024>.
17. Kurakula K, Smolders VFED, Tura-Ceide O, Jukema JW, Quax PHA, Goumans M-J. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension: cause or consequence? *Biomedicines* 2021;9:57. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010057>.
18. Chan SY, Loscalzo J. Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2008;44:14-30. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2007.09.006>.
19. Lai Y-C, Potoka KC, Champion HC, Mora AL, Gladwin MT. Pulmonary arterial hypertension: the clinical syndrome. *Circulation Research* 2014;115:115-30. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.301146>.
20. Barnes H, Brown Z, Burns A, Williams T. Phosphodiesterase 5 inhibitors for pulmonary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;1:CD012621. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012621.pub2>.
21. Block ER, Stalcup SA. Metabolic functions of the lung. *Chest* 1982;81:215-23. <https://doi.org/10.1378/chest.81.2.215>.
22. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Phase 3 trial of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine* 2023;388:1478-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213558>.
23. Naeije R, Chesler NC. Pulmonary circulation at exercise. *Comprehensive Physiology* 2012;2:711-41. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100091>.
24. Humbert M, Kovács G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2023;61:2200879. <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>.
25. Dempsey JA. Respiratory determinants of exercise limitation. *Clinics in Chest Medicine* 2019;40:331-42. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.02.002>.

PULMONER HİPERTANSİYONUN PATOFİZYOLOJİSİ

Levent ÖZDEMİR¹
Esra ARSLAN AKSU²

■ GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH), farklı etiyoloji, patofizyoloji ve klinik özelliklere sahip heterojen bir hastalık grubunu kapsayan, ortak hemodinamik özelliklerle tanımlanan ilerleyici bir pulmoner vasküler hastalıktır. Hastalığın temelinde pulmoner vasküler yatakta gelişen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler yer almakta, bu süreç pulmoner vasküler direncin artmasına ve pulmoner arter basıncının yükselmesine yol açmaktadır.

PH'nin patofizyolojisi; vazokonstriksiyon, endotel disfonksiyonu, vasküler yeniden şekillenme, inflamasyon, tromboz ve genetik yatkınlık gibi çok sayıda mekanizmanın etkileşimi sonucunda gelişmektedir. Özellikle pulmoner arteriyel hipertansiyonda (PAH), endotelin, nitrik oksit ve prostasiklin yolları arasındaki dengenin bozulması pulmoner vasküler tonusun artmasına, düz kas hücre proliferasyonuna ve ilerleyici vasküler yeniden şekillenmeye neden olur (Şekil 1). Bu biyolojik yollardaki dengenin bozulması, günümüzde kullanılan hedefe yönelik tedavilerin temelini oluşturmaktadır. Sonuçta pulmoner vasküler direnç artar, sağ ventrikül üzerindeki basınç yükü giderek yükselir ve hastalığın ileri evrelerinde sağ kalp yetmezliği gelişebilir.

Güncel ESC/ERS kılavuzları ile Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu raporları, PH'nin yalnızca vazokonstriksiyonla açıklanabilecek bir hastalık olmadığını; vasküler biyoloji, inflamasyon, immünolojik mekanizmalar, genetik yatkınlık ve sağ ventrikül adaptasyonunun birlikte rol aldığı kompleks bir pulmoner vasküler hastalık olduğunu vurgulamaktadır (1,2).

¹ Doç. Dr., Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD., levent2408@myynet.com
ORCID iD: 0000-0002-3478-5454

² Dr. Öğr. Üyesi, Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD., dresraalaran07@gmail.com,
ORCID iD : 0000-0003-0448-1801

BMPr2 sinyal yolunun düzenlenmesi, son yıllarda geliştirilen hedefe yönelik tedavilerin odak noktalarından biri haline gelmiştir (18).

Bu yaklaşımın en önemli örneklerinden biri olan sotatercept, TGF- β süper ailesi sinyalizasyonunu yeniden dengeleyerek vasküler proliferasyonu ve yeniden şekillenmeyi azaltmayı amaçlamaktadır. Geleneksel PAH tedavileri ağırlıklı olarak vazodilatasyon sağlarken, yeni moleküler tedaviler hastalığın altında yatan biyolojik mekanizmaları hedeflemektedir. Bu gelişmeler, gelecekte daha etkili ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (19).

■ SONUÇ

Pulmoner hipertansiyon, artık salt hemodinamik bir bozukluk değil; endotel disfonksiyonu, vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme, inflamasyon, tromboz ve genetik yatkınlığın birbirini besleyerek ilerlettiği kompleks bir pulmoner vasküler hastalıktır. Nitrik oksit ve prostasiklin yollarındaki baskılanma ile endotelin aktivasyonu erken vazokonstriksiyonu başlatırken; medial hipertrofi, intimal fibrozis ve pleksiform lezyonlar pulmoner vasküler direnci geri dönüşsüz biçimde yükseltir. Nihai belirleyici ise pulmoner arter basıncı değil, artan afterloada karşı adaptasyondan maladaptasyona geçen sağ ventrikülün akıbetidir. BMPr2/TGF- β ekseninde tanımlanan moleküler bozukluklar ve sotatercept gibi mekanizma-hedefli tedaviler, hastalığın yalnızca gevşetilebilir değil, biyolojik olarak modifiye edilebilir olduğunu göstermiştir. Bu bütüncül patofizyolojik kavrayış, erken tanı, isabetli risk sınıflaması ve kişiselleştirilmiş tedavinin çıkış noktasıdır.

■ KAYNAKLAR

1. Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2024;64(4):2401324. Published 2024 Oct 31. doi:10.1183/13993003.01324-2024
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
3. Evans CE, Cober ND, Dai Z, Stewart DJ, Zhao YY. Endothelial cells in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2021;58(3):2003957. Published 2021 Sep 2. doi:10.1183/13993003.03957-2020
4. Benza RL, Grünig E, Sandner P, Stasch JP, Simonneau G. The nitric oxide-soluble guanylate cyclase-cGMP pathway in pulmonary hypertension: from PDE5 to soluble guanylate cyclase. *Eur Respir Rev*. 2024;33(171):230183. Published 2024 Mar 20. doi:10.1183/16000617.0183-2023
5. Mandras S, Kovacs G, Olschewski H, et al. Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension-Targeting the Nitric Oxide and Prostacyclin Pathways. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2021;26(5):453-462. doi:10.1177/10742484211006531
6. Manzi G, Mariani MV, Filomena D, et al. Comparative effectiveness of oral therapies targeting the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and network meta-analysis. *Vascul Pharmacol*. 2024;154:107280. doi:10.1016/j.vph.2024.107280
7. Olsson KM, Fuge J, Park DH, Kamp JC, Hoeper MM. Withdrawal of prostacyclin pathway therapies after initiation of sotatercept treatment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2025;65(6):2500064. Published 2025 Jun 5. doi:10.1183/13993003.00064-2025

8. Ferial B, Alessandra C, Deborah GJ, et al. Exploring the Endothelin-1 pathway in chronic thromboembolic pulmonary hypertension microvasculopathy. *Sci Rep.* 2024;14(1):28308. Published 2024 Nov 16. doi:10.1038/s41598-024-79623-5
9. Boucly A, Gerges C, Savale L, et al. Pulmonary arterial hypertension. *Presse Med.* 2023;52(3):104168. doi:10.1016/j.lpm.2023.104168
10. Mocumbi A, Humbert M, Saxena A, et al. Pulmonary hypertension. *Nat Rev Dis Primers.* 2024;10(1):1. Published 2024 Jan 4. doi:10.1038/s41572-023-00486-7
11. Dai J, Chen H, Fang J, Wu S, Jia Z. Vascular Remodeling: The Multicellular Mechanisms of Pulmonary Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2025;26(9):4265. Published 2025 Apr 30. doi:10.3390/ijms26094265
12. Lai YC, Potoka KC, Champion HC, Mora AL, Gladwin MT. Pulmonary arterial hypertension: the clinical syndrome. *Circ Res.* 2014;115(1):115-130. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.301146
13. Correale M, Mercurio V, Bever EML, et al. Pathophysiology of Pulmonary Arterial Hypertension: Focus on Vascular Endothelium as a Potential Therapeutic Target. *Int J Mol Sci.* 2025;26(19):9631. Published 2025 Oct 2. doi:10.3390/ijms26199631
14. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801887. Published 2019 Jan 24. doi:10.1183/13993003.01887-2018
15. Tello K, Richter MJ, Axmann J, et al. More on Single-Beat Estimation of Right Ventriculoarterial Coupling in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(6):816-818. doi:10.1164/rccm.201802-0283LE
16. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801900. Published 2019 Jan 24. doi:10.1183/13993003.01900-2018
17. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801899. Published 2019 Jan 24. doi:10.1183/13993003.01899-2018
18. Southgate L, Machado RD, Gräf S, Morrell NW. Molecular genetic framework underlying pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(2):85-95. doi:10.1038/s41569-019-0242-x
19. Hoepfer MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1478-1490. doi:10.1056/NEJMoa2213558

PULMONER HİPERTANSİYONUN KLİNİK SINIFLAMASI

Serap DİKTAŞ TAHTASAKAL¹
Selma AYDOĞAN EROĞLU²

■ GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH), nefes darlığı, egzersiz intoleransı, senkop, göğüs ağrısı ve sağ kalp yetersizliği bulguları ile seyreden, morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalık spektrumudur. Klinik pratikte en önemli zorluklardan biri, PH'nin tek bir hastalık olmaktan çok farklı nedenlere bağlı gelişebilen bir hemodinamik durum olmasıdır. Bu nedenle doğru sınıflama, hastanın tanı ve tedavi sürecinin merkezinde yer alır (1) (Şekil 1).

Sol kalp hastalıkları, kronik akciğer hastalıkları, hipoksemi, kronik tromboembolik olaylar, bağ dokusu hastalıkları, portal hipertansiyon, konjenital kalp hastalıkları, hematolojik ve metabolik hastalıklar gibi çok sayıda durum PH'ye neden olabilir. Aynı ortalama pulmoner arter basıncı değerine sahip iki hastada gelişen PH'nin alta yatan mekanizması, prognozu ve tedavi yaklaşımı tamamen farklı olabilir. Örneğin idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonlu bir hastada hedefe yönelik pulmoner vazodilatör tedaviler günde gelirken, sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonda temel yaklaşım sol kalp hastalığının tedavisidir. Benzer şekilde kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, cerrahi veya girişimsel tedavi seçenekleri bulunması nedeniyle mutlaka doğru tanınması gereken özel bir gruptur (1).

PH sınıflamasının tarihsel gelişimi, hastalığın anlaşılmasındaki değişimi de yansıtır. İlk dönemlerde “primer” ve “sekonder” pulmoner hipertansiyon ayrımı kullanılırken (2), zamanla bu ikili sınıflamanın yetersiz olduğu görülmüştür. Çünkü sekonder PH başlığı altında birbirinden çok farklı mekanizmalara sahip hastalıklar yer almaktaydı. Modern sınıflama bu nedenle etiyoloji, patofizyoloji, hemodinamik özellik ve tedavi yaklaşımını birlikte dikkate alan beş grup sistemine dönüşmüştür (1).

¹ Dr., Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları, serapdiktas@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7034-8016

² Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, selmaaydogan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4210-6957

direncin >2 Wood ünitesi olarak belirlenmesi, pulmoner vasküler hastalığın daha erken evrelerde tanınabilmesine olanak sağlamakla beraber mPAP değeri 21–24 mmHg arasında bulunan bireylerin doğal seyri ve tedavi gereksinimi halen netlik kazanmamıştır (12).

■ SONUÇ

Sonuç olarak, 2022 ESC/ERS kılavuzu ve sonraki güncellemeler PH sınıflandırmasını daha klinik odaklı, güncel kanıtlarla uyumlu ve hasta merkezli bir yapıya dönüştürmüştür. Güncel yaklaşım, mevcut klinik sınıflamanın korunmasını desteklemekle birlikte, gelecekte genetik, moleküler biyoloji, çoklu-omik teknolojiler, ileri fenotipleme yöntemleri ve yapay zekâ destekli analizlerden elde edilen verilerin sınıflamaya entegrasyonu ile daha biyoloji temelli ve kişiselleştirilmiş bir sınıflama sistemine doğru evrilebileceğini göstermektedir.

■ KAYNAKLAR

1. Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2023;61:2200879. doi:10.1183/13993003.00879-2022.
2. Hatano S, Strasser T, editors. Primary pulmonary hypertension: report on a WHO meeting, Geneva, 15–17 October 1973. Geneva: World Health Organization; 1975.
3. Galiè N, Rubin LJ. Introduction: new insights into a challenging disease; a review of the third World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:S2–4. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.019
4. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2014;42(Suppl 1):45–54.
5. Lau EM, Humbert M. A critical appraisal of the updated 2014 Nice Pulmonary Hypertension Classification System. *Can J Cardiol.* 2015;31(4):367–374. doi: 10.1016/j.cjca.2014.09.033.
6. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67–119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
7. Condon DF, Nickel NP, Anderson R, Mirza S, de Jesus Perez VA. The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension: what's old is new. *F1000Research.* 2019;8:888. doi:10.12688/f1000research.18811.1
8. 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;53:1801913. doi:10.1183/13993003.01913-2018.
9. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2021;57(6):2002828. doi:10.1183/13993003.02828-2020.
10. Humbert M, Galiè N, Rubin LJ, Simonneau G, McLaughlin VV. The Seventh World Symposium on Pulmonary Hypertension: our journey to Barcelona. *Eur Respir J.* 2024;64(4):2401222. doi:10.1183/13993003.01222-2024.
11. Grynblat J, Hlavaty A, Savale L, Weatherald J, Le Bozec A, Aguado B, et al. Drugs and toxins associated with pulmonary arterial hypertension: from established culprits to novel threats. *ERJ Open Res.* 2025;11(6):00382-2025. doi:10.1183/23120541.00382-2025.
12. Kularatne M, Gerges C, Jevnikar M, Humbert M, Montani D. Updated clinical classification and he-

- modynamic definitions of pulmonary hypertension and its clinical implications. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2024;11(3):78. doi:10.3390/jcdd11030078.
13. Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, Gatzoulis MA, Gu S, Khanna D, et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2024;64(4):2401324. doi:10.1183/13993003.01324-2024.
 14. Olsson KM, Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, Huscher D, Pittrow D, et al. Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J.* 2021;58(2):2101483. doi:10.1183/13993003.01483-2021.
 15. Weatherald J, Hemnes AR, Maron BA, Mielniczuk LM, Gerges C, Price LC, et al. Phenotypes in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2024;64(3):2301633. doi:10.1183/13993003.01633-2023.

GRUP 1; PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON ALT TIPLER

Savaş GEGİN¹
Burcu ÖZDEMİR²

■ GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH), farklı etiyolojik mekanizmalar sonucu gelişebilen, ilerleyici seyirli ve tedavi edilmediğinde sağ ventrikül yetmezliği ile erken mortaliteye yol açabilen önemli bir kardiyopulmoner hastalık grubudur. Güncel tanı kriterlerine göre PH, sağ kalp kateterizasyonunda ortalama pulmoner arter basıncının (mPAP) 20 mmHg'nin üzerinde olması ile tanımlanmaktadır. Hemodinamik özelliklerine ve altta yatan patofizyolojik mekanizmalara göre klinik olarak beş ana gruba ayrılan PH içerisinde, Grup 1 pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), en iyi tanımlanmış ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirildiği alt grubu oluşturmaktadır (1).

PAH; pulmoner arterlerde vazokonstriksiyon, endotel disfonksiyonu, vasküler yeniden şekillenme, inflamasyon ve tromboz gibi kompleks mekanizmalar sonucunda gelişen prekapiller pulmoner hipertansiyon formudur. Hastalık nadir görülmesine rağmen ilerleyici seyri ve yüksek mortalitesi nedeniyle erken tanı büyük önem taşımaktadır. Son yıllarda genetik çalışmalar, moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler ve uluslararası hasta kayıtları sayesinde PAH'nin heterojen yapısı daha iyi anlaşılmış, buna paralel olarak klinik sınıflama ve tedavi yaklaşımları önemli ölçüde güncellenmiştir (1).

2024 Avrupa Solunum Derneği (ERS) ve Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu güncellemeleri doğrultusunda Grup 1 PAH; idiyopatik, herediter, ilaç ve toksinlerle ilişkili, çeşitli sistemik hastalıklarla ilişkili PAH formları ile PVOD/PCH özellikleri gösteren olgular ve yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonunu kapsamaktadır. Bu bölümde Grup 1 PAH'nin güncel alt tipleri, klinik özellikleri ve tanısal yaklaşımları güncel literatür eşliğinde ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

¹ Doç. Dr., Samsun Şehir Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, geginn@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7362-8710

² Doç.Dr., Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD., Burcu_ozlen@hotmail.com, ORCID iD : 0000-0003-4678-7729

yük çoğunluğunda saptanırken, Mitomisin-C ve organik çözücüler gibi bazı çevresel maruziyetler de hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle genetik değerlendirme ve ayrıntılı maruziyet öyküsü tanısal yaklaşımın önemli bileşenleri arasında yer almaktadır (1,9,24).

1.6. Yenidoğanın Persistan Pulmoner Hipertansiyonu

Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (PPHN), güncel pulmoner hipertansiyon klinik sınıflamasında Grup 1 pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) içerisinde yer alan özel bir alt gruptur. PPHN, doğum sonrasında pulmoner vasküler direncin fizyolojik olarak azalmasındaki yetersizlik sonucunda ortaya çıkmakta ve pulmoner arter basıncının yüksek kalmasına bağlı olarak sağdan sola şant gelişimi ile karakterize olmaktadır. Bu durum ciddi hipoksemiye yol açabilmekte ve yenidoğan döneminin yaşamı tehdit eden kardiyopulmoner acilerinden biri olarak kabul edilmektedir (1).

PPHN'nin gelişiminde pulmoner vasküler yeniden şekillenme, anormal vazokonstriksiyon ve akciğer gelişim bozuklukları rol oynayabilmektedir. Alta yatan nedenlerin ve eşlik eden hastalıkların erken dönemde tanınması, uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesi ve prognoz açısından büyük önem taşımaktadır (1).

■ SONUÇ

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, farklı etiyolojilere sahip olmasına rağmen ortak hemodinamik ve patobiyolojik özellikler gösteren heterojen bir hastalık grubudur. Güncel klinik sınıflandırma, hastaların doğru tanımlanmasını sağlayarak uygun tedavi seçiminin yapılmasına ve prognozun daha doğru öngörülmesine olanak tanımaktadır. Özellikle genetik testlerin yaygınlaşması, ilişkili PAH alt gruplarının daha iyi anlaşılması ve hedefe yönelik tedavilerdeki gelişmeler, kişiselleştirilmiş hasta yönetimini ön plana çıkarmıştır. Bu nedenle Grup 1 PAH alt tiplerinin güncel bilgiler ışığında doğru değerlendirilmesi, multidisipliner yaklaşımın benimsenmesi ve hastaların deneyimli merkezlerde izlenmesi, yaşam kalitesi ve sağkalımın iyileştirilmesi açısından kritik önem taşımaktadır. Günümüzde devam eden translasyonel ve klinik araştırmaların, PAH'nin moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına ve gelecekte daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir.

■ KAYNAKLAR

1. Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2024;64(4):2401324. doi:10.1183/13993003.01324-2024
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023;61(1):2200879. doi:10.1183/13993003.00879-2022
3. Hoeper MM, Dwivedi K, Pausch C, et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hy-

pertension: a registry analysis. *Lancet Respir Med.* 2022;10(10):937-948. doi:10.1016/S2213-2600(22)00097-2

4. Johnson S, Sommer N, Cox-Flaherty K, et al. Pulmonary Hypertension: A Contemporary Review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(5):528-548. doi:10.1164/rccm.202302-0327SO
5. Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Review. *JAMA.* 2022;327(14):1379-1391. doi:10.1001/jama.2022.4402
6. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005;111(23):3105-3111. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486
7. Gerhardt F, Fiessler E, Olsson KM, et al. Positive Vasoreactivity Testing in Pulmonary Arterial Hypertension: Therapeutic Consequences, Treatment Patterns, and Outcomes in the Modern Management Era. *Circulation.* 2024;149(20):1549-1564. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063821
8. Chin KM, Gaine SP, Gerges C, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2024;64(4):2401325. Published 2024 Oct 31. doi:10.1183/13993003.01325-2024
9. Eichstaedt CA, Belge C, Chung WK, et al. Genetic counselling and testing in pulmonary arterial hypertension: a consensus statement on behalf of the International Consortium for Genetic Studies in PAH. *Eur Respir J.* 2023;61(2):2201471. doi:10.1183/13993003.01471-2022
10. Karolak JA, Welch CL, Mosimann C, et al. Molecular Function and Contribution of *TBX4* in Development and Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207(7):855-864. doi:10.1164/rccm.202206-1039TR
11. Marinho Y, Villarreal ES, Loya O, et al. Mechanisms of lung endothelial cell injury and survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2024;327(6):L972-L983. doi:10.1152/ajplung.00208.2024
12. Certain MC, Chaumais MC, Jaïs X, et al. Characteristics and Long-term Outcomes of Pulmonary Venocclusive Disease Induced by Mitomycin C. *Chest.* 2021;159(3):1197-1207. doi:10.1016/j.chest.2020.09.238
13. Ranchoux B, Günther S, Quarck R, et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol.* 2015;185(2):356-371. doi:10.1016/j.ajpath.2014.10.021
14. Hlavaty A, Roustit M, Montani D, et al. Identifying new drugs associated with pulmonary arterial hypertension: A WHO pharmacovigilance database disproportionality analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(12):5227-5237. doi:10.1111/bcp.15436
15. Thoreau B, Mouthon L. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases (CTD-PAH): Recent and advanced data. *Autoimmun Rev.* 2024;23(4):103506. doi:10.1016/j.autrev.2023.103506
16. Cullivan S, Cronin E, Gaine S. Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2024;45(3):411-418. doi:10.1055/s-0044-1782607
17. Cansu DÜ, Korkmaz C. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin Rheumatol.* 2023;42(10):2601-2610. doi:10.1007/s10067-022-06446-y
18. Duncan MS, Alcorn CW, Freiberg MS, et al. Association between HIV and incident pulmonary hypertension in US Veterans: a retrospective cohort study. *Lancet Healthy Longev.* 2021;2(7):e417-e425. doi:10.1016/s2666-7568(21)00116-1
19. Sanivarapu RR, Arjun S, Otero J, et al. In-hospital outcomes of pulmonary hypertension in HIV patients: A population based cohort study. *Int J Cardiol.* 2024;403:131900. doi:10.1016/j.ijcard.2024.131900
20. Cajigas HR, Burger CD, Cartin-Ceba R, et al. Portopulmonary Hypertension in Nontransplanted Patients: Results of the Largest US Single-Institution Registry. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(12):2236-2247. doi:10.1016/j.mayocp.2022.08.020
21. Savale L, Guimas M, Ebstein N, et al. Portopulmonary hypertension in the current era of pulmonary hypertension management. *J Hepatol.* ;73(1):130-139. doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.021.
22. Chen IC, Dai ZK. Insight into Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease (PAH-CHD): Classification and Pharmacological Management from a Pediatric Cardiological Point of View. *Acta Cardiol Sin.* 2015;31(6):507-515. doi:10.6515/acs20150424b

23. Pata R, Kosuru B, Kristeva J. Schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension (Sch-PAH): A comprehensive review of diagnosis and management. *Respir Med.* 2025;240:108026. doi:10.1016/j.rmed.2025.108026
24. Andruska AM, Cruz-Utrilla A, Nossent EJ, et al. Identification of Pulmonary Arterial Hypertension Patients with Venous or Capillary Involvement. *Am J Respir Crit Care Med.* doi:10.1093/ajrccm/aamag289

GRUP 2; SOL KALP HASTALIĞINA BAĞLI PULMONER HİPERTANSİYON

Çağrı ZORLU¹

■ GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre beş ana grupta ele alınmaktadır. Grup 2, sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyonu kapsar ve klinik pratikte en sık karşılaşılan formdur. Güncel epidemiyolojik çalışmalar, tüm PH olgularının %65-80'inin sol kalp patolojilerinden kaynaklandığını göstermektedir (1,2). Bu grupta temel patofizyolojik mekanizma, sol atriyal basınç artışı sonucu pulmoner venöz konjesyonun ortaya çıkmasıdır. Kronik ve tedavi edilmemiş olgularda pulmoner vasküler remodeling gelişerek pre-kapiller komponent eklenebilir; bu durum sağ ventrikül yükünü artırır ve prognozu olumsuz etkiler (3,4).

2022 ESC/ERS kılavuzları, önceki tanımlara göre köklü değişiklikler getirmiştir. Ortalama pulmoner arter basıncı (mPAP) eşiği >20 mmHg olarak düşürülmüş, pulmoner vasküler direnç (PVR) eşiği ise 2 Wood Unit (WU) olarak belirlenmiştir. Bu güncellemeler, daha erken tanı konulmasını ve farklı fenotiplerin ayrımını kolaylaştırmayı amaçlamaktadır (1,5). Grup 2 PH, hemodinamik olarak izole post-kapiller PH (İpcPH) ve kombine pre- ve post-kapiller PH (CpcPH) olarak ikiye ayrılır. İpcPH'de basınç artışı büyük ölçüde pasif nitelikteyken, CpcPH'de pulmoner arteriyel remodeling ve direnç artışı ön plana çıkar (6,7).

Sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyon altta yatan kalp hastalığının prognozunu kötüleştirir; sağ ventrikül disfonksiyonu, egzersiz kapasitesinde azalma, tekrarlayan kalp yetmezliği (KY) hospitalizasyonları ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Özellikle komorbiditelerin (hipertansiyon, obezite, atrial fibrilasyon, diyabetes mellitus) sık olduğu yaşlı popülasyonda tanısal belirsizlikler yaygındır. Bu nedenle multidisipliner pulmoner hipertansiyon merkezlerinde (kardiyoloji, pulmonoloji, radyoloji ve göğüs hastalıkları uzmanlarının işbirliğiyle) değerlendirme yapılması güçlü şekilde önerilmektedir (2,8).

¹ Doç. Dr., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD., zorlufb@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4085-8151

laşım ile ele alınmalıdır. Gelecek çalışmalar CpcPH alt grubunda yeni tedavi hedeflerini (TGF- β inhibisyonu, inflamasyon modülasyonu) ve kişiselleştirilmiş stratejileri netleştirecektir. Klinisyenler 2022 ESC/ERS kılavuzları doğrultusunda kanıta dayalı, hasta odaklı bakım sağlamalıdır.

KAYNAKLAR

- Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022 Oct 11;43(38):3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023 Apr 17;44(15):1312. doi: 10.1093/eurheartj/ehad005. PMID: 36017548.
- Ilonze OJ, Ebong IA, Guglin M, Nair A, Rich J, McLaughlin V, et al. Considerations in the Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension Associated With Left Heart Disease. *JACC Heart Fail*. 2024 Aug;12(8):1328-1342. doi: 10.1016/j.jchf.2024.04.031. Epub 2024 Jul 3. Erratum in: *JACC Heart Fail*. 2024 Nov;12(11):1954-1955. doi: 10.1016/j.jchf.2024.09.001. PMID: 38970588.
- Wissmüller M, Dohr J, Adler J, Ochs L, Tichelbäcker T, Hohmann C, et al. Pulmonary hypertension associated with left heart disease. *Herz*. 2023 Aug;48(4):266-273. English. doi: 10.1007/s00059-023-05189-z. Epub 2023 Jun 8. PMID: 37289211.
- Aras MA, Psotka MA, De Marco T. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease: an Update. *Curr Cardiol Rep*. 2019 May 27;21(7):62. doi: 10.1007/s11886-019-1149-1. PMID: 31134443.
- Lichtblau M, Titz A, Bahrampoori B, Schmiedeskamp M, Ulrich S. What changed after the 2022 guidelines for pulmonary hypertension? *Eur J Intern Med*. 2023 Dec;118:1-5. doi: 10.1016/j.ejim.2023.08.021. Epub 2023 Sep 4. PMID: 37673774.
- Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, Gatzoulis MA, Gu S, Khanna D, et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2024 Oct 31;64(4):2401324. doi: 10.1183/13993003.01324-2024. PMID: 39209475; PMCID: PMC11533989.
- Ibe T, Wada H, Sakakura K, Ugata Y, Maki H, Yamamoto K, et al. Combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension: The clinical implications for patients with heart failure. *PLoS One*. 2021 Mar 2;16(3):e0247987. doi: 10.1371/journal.pone.0247987. PMID: 33651852; PMCID: PMC7924774.
- Awada C, Boucherat O, Provencher S, Bonnet S, Potus F. The future of group 2 pulmonary hypertension: Exploring clinical trials and therapeutic targets. *Vascul Pharmacol*. 2023 Aug;151:107180. doi: 10.1016/j.vph.2023.107180. Epub 2023 May 12. PMID: 37178949.
- Guazzi M, Ghio S, Adir Y. Pulmonary Hypertension in HFpEF and HFrEF: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Sep 1;76(9):1102-1111. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.069. PMID: 32854845.
- Aradhyula V, Vyas R, Dube P, Haller ST, Gupta R, Maddipati KR, et al. Novel insights into the pathobiology of pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2024 Jun 1;326(6):H1498-H1514. doi: 10.1152/ajpheart.00068.2024. Epub 2024 Apr 19. PMID: 38639739; PMCID: PMC11380948.
- Hansdottir S, Groskreutz DJ, Gehlbach BK. WHO's in second?: A practical review of World Health Organization group 2 pulmonary hypertension. *Chest*. 2013 Aug;144(2):638-650. doi: 10.1378/chest.12-2114. PMID: 23918108; PMCID: PMC3734892.
- Duran A, Mandras S. Pulmonary hypertension in heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2021 Mar 1;36(2):205-210. doi: 10.1097/HCO.0000000000000834. PMID: 33394713.
- Tichelbäcker T, Dumitrescu D, Gerhardt F, Stern D, Wissmüller M, Adam M, et al. Pulmonary hypertension and valvular heart disease. *Herz*. 2019 Sep;44(6):491-501. English. doi: 10.1007/s00059-019-4823-6. PMID: 31312873.
- Magne J, Pibarot P, Sengupta PP, Donal E, Rosenhek R, Lancellotti P. Pulmonary hypertension in valvular disease: a comprehensive review on pathophysiology to therapy from the HAVEC Group. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;8(1):83-99. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.12.003. PMID: 25592699.
- Bermejo J, González-Mansilla A, Mombiola T, Fernández AI, Martínez-Legazpi P, Yotti R, et al. Persistent Pulmonary Hypertension in Corrected Valvular Heart Disease: Hemodynamic Insights and Long-Term Survival. *J Am Heart Assoc*. 2021 Jan 19;10(2):e019949. doi: 10.1161/JAHA.120.019949. Epub 2021 Jan 5.

PMID: 33399006; PMCID: PMC7955299.

16. Mehra P, Mehta V, Sukhija R, Sinha AK, Gupta M, Girish MP, et al. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Arch Med Sci.* 2019 Jan;15(1):262-273. doi: 10.5114/aoms.2017.68938. Epub 2017 Jul 17. PMID: 30697278; PMCID: PMC6348356.
17. Fauvel C, Lamblin N. Post-capillary Pulmonary Hypertension in Heart Failure is associated with higher mortality and morbidity risk: not just a matter of «hasard». *Eur Heart J.* 2025 Jul 1;46(25):2479-2480. doi: 10.1093/eurheartj/ehae814. PMID: 40196886.
18. Hsu S, Tedford RJ. Will we be singing a different tune on combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension? *Eur Respir J.* 2018 Feb 7;51(2):1702589. doi: 10.1183/13993003.02589-2017. PMID: 29437950.
19. Lu M, Wang B, Rong C, Wang Y, Zhang W. Therapeutic challenges and new therapeutic targets for combined capillary pulmonary hypertension: a review. *Front Med (Lausanne).* 2025 May 2;12:1579112. doi: 10.3389/fmed.2025.1579112. PMID: 40385572; PMCID: PMC12083773.
20. Charalampopoulos A, Lewis R, Hickey P, Durrington C, Elliot C, Condliffe R, et al. Pathophysiology and Diagnosis of Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Front Med (Lausanne).* 2018 Jun 6;5:174. doi: 10.3389/fmed.2018.00174. PMID: 29928642; PMCID: PMC5997828.
21. Gombert-Maitland M, Tedford RJ, Langleben D, Rosenkranz S, Miller B, Jones AD, et al. Sotatercept for Combined Post- and Precapillary Pulmonary Hypertension Associated With Heart Failure: Results From the Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled CADENCE Study. *Circulation.* 2026 May 12;153(19):1446-1459. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.126.079918. Epub 2026 Mar 29. PMID: 41904795.

GRUP 3; AKCİĞER HASTALIKLARI VE HİPOKSIYE BAĞLI PH

Melike BEDİR GÜNEY¹
Didar TEKELİ YAZICI²
Gülğün ÇETİNTAŞ AFŞAR³

■ GİRİŞ

Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi ile ilişkili pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner hipertansiyon sınıflamasında Grup 3 içerisinde yer almakta olup obstrüktif akciğer hastalığı veya amfizem, restriktif akciğer hastalığı, miks restriktif/obstrüktif patern gösteren akciğer hastalıkları, hipoventilasyon sendromları, akciğer hastalığı olmaksızın gelişen hipoksi ve gelişimsel akciğer bozuklukları durumları ile ilişkilidir. (1) Akciğer hastalıkları, özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve interstisyel akciğer hastalıkları (İAH), pulmoner hipertansiyonun en sık nedenleri arasında yer almakta olup sol kalp hastalıklarından sonra ikinci en yaygın PH grubunu oluşturmaktadır (1,2). Pulmoner hipertansiyonun görülme sıklığı ve klinik özellikleri, altta yatan akciğer hastalığının tipine göre farklılık göstermektedir. KOAH'ta PH çoğunlukla hafif derecede seyrederken, interstisyel akciğer hastalıklarında, özellikle ileri fibrotik hastalık ve kombine pulmoner fibrozis-amfizem sendromu (CPFE) varlığında daha sık ve daha ağır seyirli pulmoner vasküler tutulum izlenebilmektedir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte PH gelişme riski ve hemodinamik bozukluğun şiddeti artmakta, bu durum klinik sonuçlar üzerinde olumsuz etkilere yol açmaktadır (1,3).

Pulmoner vasküler direncin artmasıyla birlikte sağ ventrikül üzerindeki basınç yükü belirginleşmekte, zaman içerisinde sağ ventrikül dilatasyonu ve fonksiyon bozukluğu gelişebilmektedir. Özellikle pulmoner hipertansiyonun ağırlaştığı hastalarda sağ ventrikül yetmezliği gelişimi klinik kötüleşmenin ve mortalitenin başlıca belirleyicileri arasında yer

¹ Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, melikebed@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2506-0507

² Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, didartekeli@gmail.com, ORCID iD: 0009-0007-5438-1792

³ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, gulgun.cetintasafsar@sbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-8686-3346

özgü ilaçların rutin kullanımı önerilmezken, inhale treprostiniil gibi umut vaat eden yaklaşımlar seçilmiş olgularla sınırlı kalmakta, şiddetli PH saptanan hastalar ise deneyimli PH merkezlerine ve uygun adaylar transplantasyon değerlendirilmesine yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2023. doi:10.1183/13993003.00879-2022 PubMed PMID: 36028254.
2. Shlobin OA, Shen E, Wort SJ, Piccari L, Scandurra JA, Hassoun PM, et al. Pulmonary hypertension in the setting of interstitial lung disease: Approach to management and treatment. A consensus statement from the Pulmonary Vascular Research Institute's Innovative Drug Development Initiative—Group 3 Pulmonary Hypertension. *Pulmonary Circulation*. John Wiley and Sons Inc; 2024. doi:10.1002/pul2.12310
3. Agusti A, Criner G, Halpin D, Ozoh OB, Salvi S, Vogelmeier C, et al. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2026 Report) Gold Science Committee * (2025)
4. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: Physiology and pathobiology. In: *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.027 PubMed PMID: 24355638.
5. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. In: *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.036 PubMed PMID: 24355635.
6. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *European Respiratory Journal*. 2020;53(1). doi:10.1183/13993003.01914-2018 PubMed PMID: 30545980.
7. Portillo K, Torralba Y, Blanco I, Burgos F, Rodriguez-Roisin R, Rios J, et al. Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*. 2015 Jul 14;10:1313–20. doi:10.2147/COPD.S78180 PubMed PMID: 26203238.
8. Hilde JM, Skjorten I, Hansteen V, Melsom MN, Hisdal J, Humerfelt S, et al. Haemodynamic responses to exercise in patients with COPD. *European Respiratory Journal*. 2013 May 1;41(5):1031–41. doi:10.1183/09031936.00085612 PubMed PMID: 22903957.
9. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, Mortensen J, Nielsen-Kudsk JE, Bendstrup E, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2012 Apr;31(4):373–80. doi:10.1016/j.healun.2011.11.020 PubMed PMID: 22226804.
10. Shlobin OA, Adir Y, Barbera JA, Cottin V, Harari S, Jutant EM, et al. Pulmonary hypertension associated with lung diseases. In: *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2024. doi:10.1183/13993003.01200-2024 PubMed PMID: 39209469.
11. Kovacs G, Avian A, Bachmaier G, Troester N, Tornyo A, Douschan P, et al. Severe Pulmonary Hypertension in COPD: Impact on Survival and Diagnostic Approach. *Chest*. 2022 Jul 1;162(1):202–12. doi:10.1016/j.chest.2022.01.031 PubMed PMID: 35092746.
12. Nikkho SM, Richter MJ, Shen E, Abman SH, Antoniou K, Chung J, et al. Clinical significance of pulmonary hypertension in interstitial lung disease: A consensus statement from the Pulmonary Vascular Research Institute's innovative drug development initiative—Group 3 pulmonary hypertension. *Pulmonary Circulation*. John Wiley and Sons Inc; 2022. doi:10.1002/pul2.12127
13. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jul 15;192(2):e3–19. doi:10.1164/rccm.201506-1063ST PubMed PMID: 26177183.
14. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Engel P, Bajwa A, Ravichandran A, et al. Long-term inhaled treprostiniil for pulmonary hypertension due to interstitial lung disease: INCREASE open-label extension study. *Eur Respir J*. 2023 Jun 1;61(6). doi:10.1183/13993003.02414-2022 PubMed PMID: 37080567.

15. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassaoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: A distinct underrecognised entity. *European Respiratory Journal*. 2005 Oct;26(4):586–93. doi:10.1183/09031936.05.00021005 PubMed PMID: 16204587.
16. Bonsignore MR, Randerath W, Schiza SE, Simonds AK. *ERS Handbook of Respiratory Sleep Medicine*. Sheffield: European Respiratory Society; 2023.
17. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. 3rd ed. Text Revision (ICSD-3-TR). Darien (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2023.
18. Tripipitsiriwat A, Malhotra A, Robertson H, Kim NH, Yang JZ, Raphaelson J. The role of obstructive sleep apnea in pulmonary hypertension associated with lung diseases (group 3 pulmonary hypertension): a narrative review. *J Clin Med*. 2025;14(15):5442. doi:10.3390/jcm14155442.
19. Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57(1):2002258. doi:10.1183/13993003.02258-2020.
20. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-975. doi:10.1183/13993003.01032-2015.
21. Schwarz EI, Schiza SE, Ulrich S. Association of sleep disordered breathing and hypoventilation syndromes with pulmonary hypertension, and sleep disordered breathing in pulmonary vascular disease. In: *Pulmonary Hypertension*. Sheffield: European Respiratory Society; 2025. p. 270-284. doi:10.1183/2312508X.10020724.
22. Mokhlesi B, Hache-Marliere M, Bjork ST, Jain D, Malhotra A, Masa JF, et al. Impact of positive airway pressure therapy on pulmonary arterial pressures in obstructive sleep apnoea or obesity hypoventilation syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2026;67(4):2501037. doi:10.1183/13993003.01037-2025.
23. Naeije R. Pulmonary hypertension in hypoventilation syndromes. *Eur Respir J*. 2013;43(1):12-15. doi:10.1183/09031936.00185213.
24. Böing S, Randerath WJ. Chronic hypoventilation syndromes and sleep-related hypoventilation. *J Thorac Dis*. 2015;7(8):1273-1285. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.10.
25. Simonds AK. Chronic hypoventilation and its management. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):325-332. doi:10.1183/09059180.00003113.
26. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, Douschan P, Foris V, Sassmann T, et al. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *Eur Respir J*. 2021;58(2):2100944. doi:10.1183/13993003.00944-2021.
27. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2021;384(4):325-334. doi:10.1056/NEJMoa2008470.

GRUP 4; KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON

Uğurcan TANÜLKÜ¹
Sibel ARINÇ²

■ GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH), farklı etiyolojik mekanizmalar sonucu gelişen ve tedavi edilmediğinde sağ ventrikül yetmezliği ile sonuçlanabilen önemli bir kardiyopulmoner hastalık grubudur. Güncel bilimsel sınıflamada beş ana grupta incelenen PH'nin Grup 4'ünü oluşturan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), diğer PH alt gruplarından farklı biçimde potansiyel olarak küratif tedavi seçeneklerine sahip olması nedeniyle özel bir klinik öneme sahiptir. Cerrahi pulmoner endarterektomi, balon pulmoner anjiyoplasti ve hedefe yönelik medikal tedaviler sayesinde, erken tanı konulan hastalarda uzun dönem sağkalım ve yaşam kalitesi belirgin şekilde iyileştirilebilmektedir.

Son yıllarda hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, görüntüleme ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler, multidisipliner PH ile ilgilenen merkezlerin yaygınlaşması ve uluslararası rehberlerin güncellenmesi ile birlikte tanı ve tedavi yaklaşımında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu bölümde KTEPH'nin güncel tanımı, epidemiyolojisi, patofizyolojisi, risk faktörleri, tanısal yaklaşımı, doğal seyri, prognozu ve uzun dönem izlem prensipleri güncel kanıtlar ve uluslararası rehber önerileri doğrultusunda gözden geçirilecektir.

■ TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, akut pulmoner tromboemboli nedeniyle gelişen kronik pulmoner vasküler obstrüksiyon ve pulmoner hipertansiyon ile sonuç-

¹ Dr., Kocaeli Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, ugurcantanulku@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3418-6646

² Prof. Dr., Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, sibelarinc@yahoo.com.tr ORCID iD: 0000-0002-2443-2639

alevlenmesinin erken saptanması ve tedavi planının zamanında güncellenmesi açısından kritik öneme sahiptir.(1,2)

■ SONUÇ

KTEPH pulmoner hipertansiyonun sıklıkla gözden kaçırılabilen, mortalite ve morbiditesi yüksek, tedavi edilebilir bir nedendir. Semptom ve şikayetleri devam eden akut pulmoner tromboemboli hastalarında KTEPH akla getirilmelidir. Uzun dönemli gözlemler tanı konma ihtimalini artırır. Medikal tedavi, açık ve kapalı cerrahi tedavi olasılıkları hastalıkta mortalite ve morbiditeyi azaltmaka, hastaların yaşam konforunu arttırabilmektedir.

■ KAYNAKLAR

1. Kim NH, D'Armini AM, Delcroix M, Jaïs X, Jevnikar M, Madani MM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary disease. *European Respiratory Journal*, vol. 64, European Respiratory Society; 2024. <https://doi.org/10.1183/13993003.01294-2024>.
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2023;61. <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>.
3. Durrington C, Hurdman JA, Elliot CA, Maclean R, Van Veen J, Saccullo G, et al. Systematic pulmonary embolism follow-up increases diagnostic rates of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and identifies less severe disease: results from the ASPIRE Registry. *European Respiratory Journal* 2024;63. <https://doi.org/10.1183/13993003.00846-2023>.
4. Moser, K. M., Auger, W. R., & Fedullo, P. F. 1990. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 81(6), 1735–1743. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.81.6.1735>
5. Lang IM, Campean IA, Sadushi-Kolici R, Badr-Eslam R, Gerges C, Skoro-Sajer N. Chronic Thromboembolic Disease and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Clin Chest Med* 2021;42:81–90. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.11.014>.
6. Gölbaşı Z. (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnosis, medical therapy and monitoring). *Anadolu Kardiyol Derg* 2010;10 Suppl 2:56–60. <https://doi.org/10.5152/akd.2010.132>.
7. Al Abri, Q., Lu, A. J., & Ramchandani, M. K. (2021). Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Comprehensive Review and Multidisciplinary Approach to Surgical Treatment. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*, 17(2), e18–e28. <https://doi.org/10.14797/IQTU6714>
8. Skoro-Sajer N, Mittermayer F, Panzenboeck A, Bonderman D, Sadushi R, Hitsch R, et al. Asymmetric dimethylarginine is increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1154–60. <https://doi.org/10.1164/rccm.200702-278OC>.
9. Galiè N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, vol. 3, 2006, p. 571–6. <https://doi.org/10.1513/pats.200605-113LR>.
10. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmueller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review* 2017;26. <https://doi.org/10.1183/16000617.0112-2016>.
11. Guérin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;112:598–605. <https://doi.org/10.1160/TH13-07-0538>.
12. Banks DA, Pretorius GVD, Kerr KM, Manecke GR. Pulmonary endarterectomy: Part I. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;18:319–30. <https://doi.org/10.1177/1089253214536621>.
13. Lang I, Kerr K. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, vol. 3, 2006, p. 568–70. <https://doi.org/10.1513/pats.200605-108LR>.
14. Marsh JJ, Chiles PG, Liang NC, Morris TA. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension-associ-

- ted dysfibrinogenemias exhibit disorganized fibrin structure. *Thromb Res* 2013;132:729–34. <https://doi.org/10.1016/J.THROMRES.2013.09.024>.
15. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Auger WR, Fedullo PF, Woods VL. Fibrin derived from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension is resistant to lysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1270–5. <https://doi.org/10.1164/rccm.200506-916OC>.
16. Yaoita N, Satoh K, Satoh T, Sugimura K, Tatebe S, Yamamoto S, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:1293–301. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.306845>.
17. Satoh T, Satoh K, Yaoita N, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, et al. Activated TAFI Promotes the Development of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Possible Novel Therapeutic Target. *Circ Res* 2017;120:1246–62. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310640>.
18. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2009;33:325–31. <https://doi.org/10.1183/09031936.00087608>.
19. Kellermair, J., Redwan, B., Alias, S., Jabkowski, J., Panzenboeck, A., Kellermair, L., Winter, M. P., Weltermann, A., & Lang, I. M. (2013). Platelet endothelial cell adhesion molecule 1 deficiency misguides venous thrombus resolution. *Blood*, 122(19), 3376–3384. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-499558>
20. Privratsky JR, Newman PJ. PECAM-1: Regulator of endothelial junctional integrity. *Cell Tissue Res* 2014;355:607–19. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1779-3>.
21. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, Vliegen HW, Pruszczyk P, Hasenfuß G, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2016;14:121–8. <https://doi.org/10.1111/jth.13175>.
22. Boon GJAM, Ende-Verhaar YM, Bavalia R, El Bouazzaoui LH, Delcroix M, Dzikowska-Diduch O, et al. Non-invasive early exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: The InShape II study. *Thorax* 2021;76:1002–9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216324>.
23. Riedel, M., Stanek, V., Widimsky, J., & Prerovsky, I. (1982). Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*, 81(2), 151–158. <https://doi.org/10.1378/chest.81.2.151>
24. Lewczuk, J., Piszko, P., Jagas, J., Porada, A., Wójciak, S., Sobkowicz, B., & Wrabec, K. (2001). Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest*, 119(3), 818–823. <https://doi.org/10.1378/chest.119.3.818>
25. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973–81. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008>.
26. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation* 2016;133:859–71. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522>.
27. Delcroix M, Pepke-Zaba J, D'Armini AM, Fadel E, Guth S, Hoole SP, et al. Worldwide CTEPH Registry: long-term outcomes with pulmonary endarterectomy, balloon pulmonary angioplasty, and medical therapy. *Circulation* 2024;150:1354–65. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.068610>.
28. Cannon, J. E., Su, L., Kiely, D. G., Page, K., Toshner, M., Swietlik, E., et al. Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort. *Circulation*. 2016;133(18):1761-1771. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470>
29. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Jansa P, Kim NH, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:372–80. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30022-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30022-4).
30. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e004029. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004029>.

GRUP 5; MULTİPL/BELİRSİZ MEKANİZMALARA BAĞLI PULMONER HİPERTANSİYON

Hakan ŞİVGİN¹

■ GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner vasküler yataktaki direnç artışı veya sol kalp basınçlarının geriye doğru yansımaları sonucu ortaya çıkan ölümcül bir hemodinamik tablodur.(1) Klinik sınıflandırmanın ilk dört grubu net patofizyolojik ve anatomik sınırlarla Grup 1: PH, Grup 2: Sol Kalp Hastalığı, Grup 3: Akciğer Hastalığı/Hipoksi, Grup 4: Pulmoner Arter Obstrüksiyonları şeklinde ayrılmışken; Grup 5 PH, “Orphan’s Orphan Disease” (Yetimin Yetim Hastalığı) olarak adlandırılan, patogenezi tam olarak aydınlatılmamış ve genellikle birden fazla mekanizmanın eş zamanlı rol oynadığı heterojen bir hastalıklar kümesidir.(2,3) WSPH (Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu) kararları doğrultusunda, Grup 5 PH tanısı koyabilmek için öncelikle hastanın sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile net hemodinamik profilinin çıkarılması gerekmektedir (3-5).

■ GRUP 5 PH ALT GRUPLARI VE ÇOKLU PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR

Grup 5 PH’ da vasküler direnç artışı tek bir patolojiye bağlanamaz. Süreç; hipoksik vazokonstriksiyon, kronik inflamasyon, proliferatif arteriyopati, tromboemboli, sol ventrikül disfonksiyonu ve pulmoner veno-oklüzif patolojilerin bir kombinasyonudur.(1,5)

Patofizyolojik Mekanizmalar ve Klinik Özellikler

Grup 5 PH alt grupları açısından incelendiğinde kısaca başlıklar altında beş ana gruptan oluşmaktadır.(1,2)

¹ Doç. Dr., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD., sivginhakan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5008-6576

KAYNAKLAR

- Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, Gatzoulis MA, Gu S, Khanna D, Badesch D, et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2024 Oct 31;64(4):2401324
- Emmons-Bell S, Johnson C, Boon-Dooley A, Corris PA, Leary PJ, Rich S, et al. Prevalence, incidence, and survival of pulmonary arterial hypertension: A systematic review for the global burden of disease 2020 study. *Pulm Circ*. 2022 Jan 18;12(1):e12020.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023; 61: 2200879.
- Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 306–322.
- 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: 1801913.
- Rosenkranz S, Pausch C, Coghlan JG, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, et al. Risk stratification and response to therapy in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities: a COMPERA analysis. *J Heart Lung Transplant* 2023; 42: 102–114.
- Mehari A, Gladwin MT, Tian X, Machado RF, Kato GJ. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *JAMA*. 2012 Mar 28;307(12):1254-6.
- Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2011; 365(1):44–53.
- Mohren M, Markmann I, Dworschak U, Franke A, Maas C, Mewes S, et al. Thromboembolic complications after splenectomy for hematologic diseases. *Am J Hematol*. 2004; 76(2):143–7.
- Adir Y, Elia D, Harari S. Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Eur Respir Rev*. 2015; 24(137):400–10.
- Machado RF, Farber HW. Pulmonary hypertension associated with chronic hemolytic anemia and other blood disorders. *Clin Chest Med*. 2013; 34(4):739–52.
- Corte TJ, Wells AU, Nicholson AG, Hansell DM, Wort SJ. Pulmonary hypertension in sarcoidosis: a review. *Respirology*. 2011; 16(1):69–77.
- Le Pavec J, Valeyre D, Gazengel P, Holm AM, Schultz HH, Perch M, et al. Lung transplantation for sarcoidosis: outcome and prognostic factors. *Eur Respir J* 2021; 58: 2003358.
- Rodrigues D, Oliveira H, Andrade C, Carvalho L, Guimarães S, Moura CS, et al. Interstitial lung disease and pre-capillary pulmonary hypertension in neurofibromatosis type 1. *Respir Med Case Rep*. 2018 Mar 17;24:8–11.
- Jutant EM, Jais X, Girerd B, Savale L, Ghigna MR, Perros F et al. Phenotype and Outcomes of Pulmonary Hypertension Associated with Neurofibromatosis Type 1. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Sep 15;202(6):843-852.
- Handa T, Nagai S, Miki S, Fushimi Y, Ohta K, Mishima M, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest*. 2006; 129(5):1246–52.
- Le Pavec J, Lorillon G, Jais X, Tcherakian C, Feuillet S, Dorfmueller P, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest*. 2012; 142(5):1150–7.
- Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2002; 122(5):1668–73.
- Chadha C, Pritzker M, Mariash CN. Effect of epoprostenol on the thyroid gland: enlargement and secretion of thyroid hormone. *Endocr Pract*. 2009; 15(2):116–21.
- Humbert M, Labrune P, Simonneau G. Severe pulmonary arterial hypertension in type 1 glycogen storage disease. *Eur J Pediatr*. 2002; 161(Suppl 1):S93–6.
- Smith RL, Hutchins GM, Sack GH Jr, Ridolfi RL. Unusual cardiac, renal and pulmonary involvement in Gaucher's disease. Interstitial glucocerebroside accumulation, pulmonary hypertension and fatal bone marrow embolization. *Am J Med*. 1978; 65(2):352–60.
- Abdelwhab S, Elshinnawy S. Pulmonary hypertension in chronic renal failure patients. *Am J Nephrol*. 2008; 28(6):990–7.
- Wang A, Su H, Duan Y, Jiang K, Li Y, Deng M, Long X, et al. Pulmonary Hypertension Caused by Fibrosing Mediastinitis. *JACC Asia*. 2022 May 17;2(3):218–234.
- Uruga H, Fujii T, Kurosaki A, Hanada S, Takaya H, Miyamoto A, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: a clinical analysis of 30 autopsy cases. *Intern Med* 2013; 52: 1317–1323

25. Jone PN, Ivy DD, Hauck A, Karamlou T, Truong U, Coleman RD, et al. Pulmonary Hypertension in Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Heart Fail.* 2023 Jul;16(7):e00080.
26. Gayen SK, Baughman RP, Nathan SD, Wells AU, Kouranos V, Alhamad EH, et al. Pulmonary hemodynamics and transplant-free survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: results from an international registry. *Pulm Circ* 2023; 13:e12297.
27. Bonham CA, Oldham JM, Gomberg-Maitland M, Vij R. Prostacyclin and oral vasodilator therapy in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a retrospective case series. *Chest.* 2015 Oct;148(4):1055-1062.
28. Benattia A, Bugnet E, Walter-Petrich A, de Margerie-Mellon C, Meignin V, Seguin-Givelet A, et al. Long-term outcomes of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective cohort. *Eur Respir J* 2022; 59: 2101017.
29. Ivy D, Rosenzweig EB, Abman SH, Beghetti M, Bonnet D, Douwes JM, et al. Embracing the challenges of neonatal and paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2024 Oct 31;64(4):2401345.
30. Vallabhajosula S, Radhi S, Cevik C, Alalawi R, Raj R, Nugent K. Hyperthyroidism and pulmonary hypertension: an important association. *Am J Med Sci.* 2011 Dec;342(6):507-12.
31. Marvisi M, Balzarini L, Mancini C, Mouzakiti P. Thyroid gland and pulmonary hypertension. What's the link? *Panminerva Med.* 2013; 55(1):93-7.
32. Mistry PK, Sirrs S, Chan A, Pritzker MR, Duffy TP, Grace ME, et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Genet Metab.* 2002; 77(1-2):91-8.
33. Sise ME, Courtwright AM, Channick RN. Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage kidney disease. *Kidney Int.* 2013; 84(4):682-92.
34. Dhaun N, Goddard J, Webb DJ. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(4):943-55.
35. Jaar BG, Coresh J, Plantinga LC, Fink NE, Klag MJ, Levey AS, Levin NW, et al. Comparing the risk for death with peritoneal dialysis and hemodialysis in a national cohort of patients with chronic kidney disease. *Ann. Intern. Med.* 143 2005 174-183.
36. Yu TM, Chen YH, Hsu JY, Sun CS, Chuang YW, et al. Chen CH, Systemic inflammation is associated with pulmonary hypertension in patients undergoing hemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 24 (2009) 1946-1951.
37. Yigla M, Banderski R, Azzam ZS, Reisner SA, Nakhoul F. Development of pulmonary hypertension after arterio-venous access formation among end-stage renal disease patients, *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2 (2008) 49-53.
38. Abassi Z, Nakhoul F, Khankin E, Reisner SA, Yigla M. Pulmonary hypertension in chronic dialysis patients with arterio venous fistula: pathogenesis and therapeutic prospective, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 15 (2006) 353-360.
39. Kawakami N, Moriya T, Kato R, Nakamura K, Saito H, Wakai Y, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in occult early gastric cancer that was undetectable on upper endoscopy: a case report and review of similar cases. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 423.
40. Rajdev K, Madan U, McMillan S, Wilson K, Fisher K, Hein A, et al. Pulmonary tumor embolism and pulmonary tumor thrombotic microangiopathy causing rapidly progressive respiratory failure: a case series. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2022; 10: 23247096221086453.
41. Li F, Wan J, Zhai ZG, Xie WM, Gao Y, Liu DT, et al. Clinical features and CT findings of fibrosing mediastinitis associated pulmonary hypertension. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2023 May 12;46(5):460-465.
42. Zhang H, Yang B, Liu B, Luo Q, Tang Y, Wang T, et al. Long-term outcomes and prognostic predictors in patients with fibrosing mediastinitis associated pulmonary hypertension: a multicenter cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2025 Nov 12;20(1):576.
43. Jone PN, Ivy DD, Hauck A, Karamlou T, Truong U, Coleman RD, et al. Pulmonary Hypertension in Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Heart Fail.* 2023 Jul;16(7):e00080.

KLİNİK BULGULAR VE FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME

Ahmet YURTTAŞ¹
Deniz ÇELİK²

■ GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH), sinisi başlangıcı ve belirti açısından kronik akciğer hastalıkları veya sol kalp yetersizliğiyle örtüşen klinik tablosuyla tanı konulmasında ciddi güçlükler yaratan, ilerleyici seyirli bir pulmoner vasküler hastalıktır. Hastaların büyük çoğunluğu ilk klinik başvurudan tanıya kadar geçen süreçte ortalama 2-3 yıllık bir tanı gecikmesi yaşamakta; bu gecikme, tedavinin başlatıldığı dönemdeki hastalık yüküyle doğrudan bağlantılıdır. 2022 revizyonu ile PH tanımı için ortalama pulmoner arter basıncı (mPAP) eşiği >20 mmHg olarak güncellenmiş ve pre-kapiller PH tanımı için pulmoner vasküler direnç (PVR) eşiği >2 WU (veya >160 dyn·s·cm⁻⁵) olarak belirlenmiştir (1,2)

Bu bölümde pulmoner hipertansiyonun semptomatolojisi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) fonksiyonel sınıflaması ve bu sınıflamanın klinik karar almadaki yeri, 6 dakika yürüme testi (6DYT) ile kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) kapsamlı biçimde ele alınmaktadır. Bu dört bileşenin birlikte değerlendirilmesi, hem hastalığın başlangıçtaki şiddetini ortaya koymakta hem de tedaviye yanıt ile prognozu öngörmede merkezi bir rol üstlenmektedir.

■ SEMPTOM VE BULGULAR

Pulmoner hipertansiyon klinik tablosu, genellikle sağ kalbe ve pulmoner vasküler yapıya uygulanan hemodinamik yükü yansıtan bir dizi belirti ve semptomla karakterizedir. Hastalar tipik olarak, fiziksel aktivite sırasında pulmoner kan akışının bozulması ve oksijen

¹ Dr. Öğr. Üyesi Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD., ahmet.yurttas@alanya.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-2745-7866

² Doç. Dr., Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD., deniz.celik@alanya.edu.tr, ORCID iD : 0000-0003-4634-205X

KAYNAKLAR

- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
- Maron BA. Revised Definition of Pulmonary Hypertension and Approach to Management: A Clinical Primer. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(8):e029024. doi:10.1161/JAHA.122.029024
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913. Published 2019 Jan 24. doi:10.1183/13993003.01913-2018
- Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2024;64(4):2401324. Published 2024 Oct 31. doi:10.1183/13993003.01324-2024
- Farber HW, Miller DP, Poms AD, et al. Five-year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. *Chest*. 2015;148(4):1043-1054. Doi: 10.1378/chest.15-0300
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119 doi: 10.1183/13993003.01032-2015
- Habedank D, Ittermann T, Kaczmarek S, et al. Cardiopulmonary exercise testing and the 2022 definition of pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2024;14(2):e12398. Published 2024 Jun 17. doi:10.1002/pul2.12398
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1573-1619. doi:10.1016/j.jacc.2009.01.004
- Baccelli A, Rinaldo RF, Haji G, Davies RJ, Lo Giudice F, Gin-Sing W, Vigo B, Centanni S, Gibbs JSR, Howard LS. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2025;66:2402026. doi:10.1183/13993003.02026-2024
- Brooks D, Solway S, Gibbons WJ. ATS statement on six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(9):1287. doi:10.1164/ajrccm.167.9.950
- Bilge AK, Gültekin B, Yıldızeli B, Mutlu B, Akaslan D, Atahan E, et al. Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Uzmanı Raporu 2024. Ankara: Türk Toraks Derneği; 2024.
- Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management(REVEAL). *Circulation*. 2010;122(2):164-172. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122
- Choi JH, Shin MJ, Lee BJ, Park JH. Exercise-induced desaturation during a six-minute walk test is associated with poor clinical outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Hypertens*. 2023;29(1):33. Published 2023 Dec 1. doi:10.1186/s40885-023-00256-3
- Rezende CF, Mancuso EV, Corrêa RA. Heart rate recovery in 1 minute after the 6-minute walk test predicts adverse outcomes in pulmonary arterial hypertension. *PLoS One*. 2022;17(5):e0268839. Published 2022 May 27. doi:10.1371/journal.pone.0268839
- Frost AE, Langleben D, Oudiz R, et al. The 6-min walk test (6MW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect. *Vascul Pharmacol*. 2005;43(1):36-39.
- Özdemir O, Haşcelik Z. Kas İskelet Sistemi Hastalıklarında Fonksiyonel Kapasitenin Belirlenmesi: Kardiyopulmoner Egzersiz Testinin Temel Prensipleri. *Fiz Tıp Rehabil Bilim Derg*. 2011;14:99-104.
- Schwaiblmair M, Faul C, von Scheidt W, Berghaus TM. Ventilatory efficiency testing as prognostic value in patients with pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med*. 2012;12:23. Published 2012 Jun 7. doi:10.1186/1471-2466-12-23
- Coulis A, Levanon S, Randhawa G, Brailovsky Y, Raza F, Oliveros E. Cardiopulmonary exercise testing in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Front Sports Act Living*. 2024;6:1477562. Published 2024 Nov 20. doi:10.3389/fspor.2024.1477562

PULMONER HİPERTANSİYONDA GÖRÜNTÜLEME

Muhammed Erkam ÇEKER¹

■ GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH), sağ kalp kateterizasyonunda ölçülen istirahat ortalama pulmoner arter basıncının (mPAP) 20 mmHg'nin üzerinde olmasıyla tanımlanan hemodinamik bir durumdur. Pulmoner arter kama basıncının ≤ 15 mmHg ve pulmoner vasküler direncin >2 Wood ünitesi olduğu olgular prekapiller PH olarak sınıflandırılmaktadır(1). Bu hemodinamik değişiklikler, sağ ventrikül üzerinde artan basınç ve direnç yüküne yol açmakta olup, görüntüleme bulguları büyük ölçüde bu yüklenmenin noninvaziv yansımalarını temsil etmektedir.

Sağ kalp kateterizasyonu PH tanısında ve hemodinamik sınıflandırmada altın standart yöntem olmakla birlikte, görüntüleme hastalığın tüm klinik sürecinde temel bir role sahiptir. Görüntüleme, pulmoner hipertansiyonun tanısı, etiyolojik sınıflandırılması, sağ ventrikül yeniden şekillenmesi ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi, prognozun belirlenmesi ve tedavi yanıtının izlenmesinde vazgeçilmez bir rol üstlenmektedir (1,2).

Görüntüleme ayrıca özellikle kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun tanınmasında kritik öneme sahiptir. Ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisi ve BTA pulmoner endarterektomi veya balon pulmoner anjiyoplasti gibi potansiyel olarak küratif tedavilere uygun hastaların belirlenmesinde temel yöntemlerdir (1,3). Bunun yanı sıra, grup 2 PH ve grup 3 PH olgularında altta yatan kardiyopulmoner patolojilerin ortaya konulmasına yardımcı olmaktadır.

Bu bölümde pulmoner hipertansiyonda kullanılan başlıca görüntüleme yöntemleri; bilgisayarlı tomografi (BT), bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA), ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisi ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMRG) ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Her yöntem teknik özellikleri, karakteristik görüntüleme bulguları, tanısal performansı ve klinik kullanım alanları açısından değerlendirilecektir. Günümüz-

¹ Dr., Tokat Devlet Hastanesi Radyoloji, m_erkam@windowlive.com, ORCID iD: 0000-0001-8173-8004

KAYNAKLAR

- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618–3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
- Grosse C, Grosse A. CT findings in diseases associated with pulmonary hypertension: a current review. *RadioGraphics*. 2010;30(7):1753–1777. doi:10.1148/rg.307105710
- Lang IM, Plank C, Sadushi-Kolici R, et al. Imaging in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(12):1287–1295. doi:10.1016/j.jcmg.2010.09.013
- Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GB, Presberg KW. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Chest*. 1998;113(5):1250–1256. doi:10.1378/chest.113.5.1250
- Kuriyama K, Gamsu G, Stern RG, Cann CE, Herfkens RJ, Brundage BH. CT-determined pulmonary artery diameters in predicting pulmonary hypertension. *Invest Radiol*. 1984;19(1):16–22. doi:10.1097/00004424-198401000-00005
- Truong QA, Massaro JM, Rogers IS, et al. Reference values for normal pulmonary artery dimensions by noncontrast cardiac computed tomography: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(1):147–154. doi:10.1161/CIRCIMAGING.111.968610
- Ng CS, Wells AU, Padley SP. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *J Thorac Imaging*. 1999;14(4):270–278. doi:10.1097/00005382-199910000-00007
- Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebeler ML, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. *Radiology*. 2021;298(3):531–549. doi:10.1148/radiol.2020203108
- Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;109(20):2401–2404. doi:10.1161/01.CIR.0000129302.90476.BC
- Nathan SD, Barberà JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801914. doi:10.1183/13993003.01914-2018
- Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801915. doi:10.1183/13993003.01915-2018
- Masy M, Giordano J, Petyt G, et al. Dual-energy CT (DECT) lung perfusion in pulmonary hypertension: concordance rate with V/Q scintigraphy in diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol*. 2018;28(12):5100–5110. doi:10.1007/s00330-018-5467-2
- Dournes G, Verdier D, Montaudon M, et al. Dual-energy CT perfusion and angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy and concordance with radionuclide scintigraphy. *Eur Radiol*. 2014;24(1):42–51. doi:10.1007/s00330-013-2975-y
- Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, et al. Ventilation–perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007;48(5):680–684. doi:10.2967/jnumed.106.039438
- Bajc M, Schümichen C, Grüning T, et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12):2429–2451. doi:10.1007/s00259-019-04450-0
- Peacock AJ, Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2013;22(130):526–534. doi:10.1183/09059180.00006313
- Roeleveld RJ, Marcus JT, Faes TJC, et al. Interventricular septal configuration at MR imaging and pulmonary arterial pressure in pulmonary hypertension. *Radiology*. 2005;234(3):710–717. doi:10.1148/radiol.2343040151
- van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2007;28(10):1250–1257. doi:10.1093/eurheartj/ehl477
- van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(24):2511–2519. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.068
- Peacock AJ, Crawley S, McLure L, et al. Changes in right ventricular function measured by cardiac magne-

- tic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy: the EURO-MR study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(1):107–114. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000629
22. Alabed S, Shahin Y, Garg P, et al. Cardiac-MRI predicts clinical worsening and mortality in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(5):931–942. doi:10.1016/j.jcmg.2020.08.013
 23. Swift AJ, Capener D, Johns C, et al. Magnetic resonance imaging in the prognostic evaluation of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(2):228–239. doi:10.1164/rccm.201611-2365OC

SAĞ KALP KATETERİZASYONU

Kayıhan KARAMAN¹
Gökhan CABRİ²

■ GİRİŞ

Sağ kalp kateterizasyonu (SKK), şüpheli veya doğrulanmış kardiyopulmoner hastalığı olan hastalarda hemodinamik fonksiyonları değerlendirmek için kullanılan minimal invazif bir tanı yöntemidir. Sağ atriyum (SgA), sağ ventrikül (SgV), pulmoner arter (PA) ve pulmoner kapiller uç basınçlarını (PKUB) doğrudan ölçerek, kalp debisi (KD), pulmoner vasküler direnç (PVD) ve sol kalp dolum basınçları hakkında kritik bilgiler sağlar. SKK, pulmoner hipertansiyon (PH) tanısında altın standart yöntem olup; kalp ve/veya akciğer transplantasyonu öncesi değerlendirmede, kalp kapak hastalıkları ve doğuştan kalp rahatsızlıklarının değerlendirilmesinde kritik bir öneme sahiptir (1). Karmaşık veya açıklanamayan vakalarda, altta yatan patofizyolojinin aydınlatılmasına, farklı PH tiplerinin ayırt edilmesine ve tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olur. Basınç dalga formlarının ve akış dinamiklerinin doğru yorumlanması, özellikle invazif olmayan çalışmaların sonuçsuz kaldığı durumlarda, tanı ve tedavi planlaması için çok önemlidir.

■ TARİHSEL GELİŞİM

İnsanda ilk SKK, 1929 yılında Almanya'da Werner Forssmann tarafından gerçekleştirilmiştir. Sol antekübital veninden bir üretral kateter kullanarak kendi SgA'üne kateterizasyon uygulamış ve yerleşimi röntgen ile doğrulamıştır (2). Teknik daha sonra Andre Cournand ve Dickinson Richards tarafından geliştirilmiş; kateterin 24 saatten uzun süre yerinde bırakıldığında da güvenli olduğunu göstermişlerdir (3). Fick prensibini kardiyak

¹ Doç. Dr., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD., kay55han@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6915-2940

² Arş. Gör., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD., gokhancabri@gmail.com, ORCID iD: 0009-0008-1120-4216

KOMPLİKASYONLAR

SKK invazif bir prosedürdür ve her adımıyla ilişkili komplikasyonlar mevcuttur. Büyük bir komplikasyon derlemesi, SKK ile ilişkili ciddi advers olay oranını %1.1 ve mortalite oranını %0.05 olarak bildirmiştir (7, 13).

POTANSİYEL KOMPLİKASYONLAR

- Erişim yeri hematomu — en sık bildirilen komplikasyonlardan biri
- Vagal reaksiyon
- Aritmiler (atriyal / ventriküler) - en sık; %30 prosedürde geçici ventriküler aritmiler (26)
- Kardiyak perforasyon,
- Pulmoner enfarktüs,
- Hava embolisi,
- Endokardit
- Pulmoner arter rüptürü (özellikle balon şişirilmiş olarak gereğinden uzun bırakıldığında)
- Venöz tromboz,
- Arteriyel punktür (yanlışlıkla),
- Torasik kanal yaralanması
- Pnömotoraks (özellikle subklaviyan erişim), • Kateter düğümlenmesi

SONUÇ

Sağ kalp kateterizasyonu, kardiyopulmoner hastalıkların hemodinamik değerlendirilmesinde günümüzde de altın standart yöntemdir. Doğrudan basınç ölçümleri, kardiyak debi hesaplamaları ve oksijen satürasyon analizleri sayesinde pulmoner hipertansiyonun sınıflandırılması, şant hastalıklarının değerlendirilmesi ve kompleks kardiyovasküler patolojilerin ayırıcı tanısında kritik rol oynar. İşlem güvenliğinin yüksek olmasına karşın elde edilen verilerin klinik değeri, doğru teknik uygulama ve uygun yorumlamaya bağlıdır. Bu nedenle SKK, deneyimli ekipler tarafından uygulandığında tanı, prognostik değerlendirme ve tedavi planlamasında vazgeçilmez bir araç olmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Nossaman BD, Scruggs BA, Nossaman VE, Murthy SN, Kadowitz PJ. History of right heart catheterization: 100 years of experimentation and methodology development. *Cardiol Rev* 2010;18:94–101.
2. Forssmann W. Die Sondierung des rechten Herzens. *Klin Wochenschr.* 1929;8(45):2085-2087.
3. Cournand A, Ranges HA. Catheterization of the right auricle in man. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1941;46(3):462-466.
4. Cournand A, Riley RL, Breed ES, Baldwin EF, Richards DW Jr, Lester MS, et al. Measurement of cardiac output in man using the technique of catheterization of the right auricle or ventricle. *J Clin Invest.*

- 1945;24(1):106-116.
5. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med.* 1970;283(9):447-451.
6. Forrester JS, Ganz W, Diamond G, McHugh T, Chonette DW, Swan HJ. Thermodilution cardiac output determination with a single flow-directed catheter. *Am Heart J.* 1972;83(3):306-311.
7. Chen Y, Shlofmitz E, Khalid N, Bernardo NL, Ben-Dor I, Weintraub WS, et al. Right Heart Catheterization-Related Complications: A Review of the Literature and Best Practices. *Cardiol Rev.* 2020 Jan/Feb;28(1):36-41.
8. Hill JA, Liporace RJ, Roy LJ, Joseph A. Safety of right-heart catheterization in patients with elevated INR. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;73(1):106-109.
9. Locatelli G, Donisi L, Mircoli L, Colombo F, Barbieri L, Tumminello G, et al. Right heart catheterization: an antecubital vein approach to reduce fluoroscopy time, radiation dose, and guidewires need. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(16):2643.
10. Oh C, Lee S, Jeon S, Park H, Chung W, Shim MS, et al. Errors in pressure measurements due to changes in pressure transducer levels during adult cardiac surgery: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2023;23:9.
11. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J.* 2013;41(1):217-223.
12. Stewart GN. Researches on the circulation time and on the influences which affect it. *J Physiol.* 1897;22(3):159-183.
13. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(12):2546-2552.
14. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618-3731.
15. Lairez O, Delmas C, Boudou N, Carrié D, Galinier M. Should right heart catheterization be realized in patients with a mechanical tricuspid valve? *Interv Cardiol.* 2013;5(3):275-277.
16. Morris AH, Chapman RH. Wedge pressure confirmation by aspiration of pulmonary capillary blood. *Crit Care Med.* 1985;13(9):756-759.
17. Rajagopalan N, Borlaug BA, Bailey AL, Eckman PM, Guglin M, Hall S, et al. Practical Guidance for Hemodynamic Assessment by Right Heart Catheterization in Management of Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2024;12(7):1141-1156.
18. Geerts BF, Aarts LP, Jansen JR. Methods in pharmacology: measurement of cardiac output. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(3):316-330.
19. Dehmer GJ, Firth BG, Hillis LD. Oxygen consumption in adult patients during cardiac catheterization. *Clin Cardiol.* 1982;5(8):436-440.
20. Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP, Saggat R, Saggat R, Vachiery JL, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(6):576-583.
21. Kovacs G, Avian A, Olschewski H. Right heart catheterization in clinical practice: a review of basic physiology and important issues relevant to interpretation. *Eur Respir Rev.* 2022;31(165):220169.
22. Lopes AA, Barst RJ, Haworth SG, Rabinovitch M, Al Dabbagh M, Del Cerro MJ, et al. Repair of congenital heart disease with associated pulmonary hypertension in children: what are the minimal investigative procedures? Consensus statement from the Congenital Heart Disease and Pediatric Task Forces, Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). *Pulm Circ.* 2014;4(2):330-341.
23. Kovacs G, Avian A, Olschewski A, Olschewski H. Monitoring pulmonary vascular resistance during pulmonary vasoreactivity testing. *Eur Respir J.* 2014;43(2):599-602.
24. Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention. Baim DS, Kern MJ, Lim MJ, editors. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021.
25. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021;42(6):563-645.
26. Sheppard MN, Davies MJ, Crocker J, Crocker J. Intra-procedural arrhythmia during cardiac catheterization: a systematic review of literature. *World J Cardiol.* 2020;12(6):283-293.

BİYOBELİRTEÇLER VE LABORATUVAR BULGULARI

Aliye Gamze ÇALIŞ¹
Fatih ÜZER²

■ GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH), ortalama pulmoner arter basıncı ve vasküler dirençteki kronik artışla karakterize, çok faktörlü etiyojiye sahip ciddi bir klinik tablodur. Hastalığın ilerleyici doğası ve geç tanı konulması, klinik yönetimde önemli zorluklara yol açmaktadır (1,2). Bu bağlamda, invaziv bir yöntem olan sağ kalp kateterizasyonunun tanı için altın standart olduğu günümüzde, hastalığın takibinde kullanılan 6 dakikalık yürüme mesafesi ve DSÖ fonksiyonel sınıflandırması gibi parametrelerin de önemli sınırlılıkları bulunmaktadır(3,4). Bu durum, daha objektif, invaziv olmayan, erken tanı sağlayabilen ve tedaviye yanıtı öngörebilen biyobelirteçlerin kullanımına duyulan gereksinimi artırmaktadır(5). Halihazırda B tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) risk değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılsa da, hastalığın karmaşık patofizyolojisini daha geniş bir çerçevede yansıtan ve klinik uygulamalara entegre edilebilecek yeni biyobelirteçlerin tanımlanmasına yönelik çalışmalar halen yoğun bir şekilde devam etmektedir(5,6,7). Güncel literatürde bu biyobelirteçler; inflamasyon, endotel disfonksiyonu, miyokardiyal hasar, oksidatif stres ve metabolik bozukluklar ile olan ilişkilerine göre kategorize edilmektedir(8). Bu moleküler belirteçlerin her biri, hastalığın teşhisi ve prognozunun tayini konusunda önemli bilgiler sunarak klinik karar verme süreçlerine yardımcı olmaktadır (4,9). PH tanısında, takibinde ve prognoz tahmininde kullanılan biyobelirteçler, hastalığın patofizyolojik süreçlerine göre farklı kategoriler altında incelenmektedir (8,9). Aşağıda, bu biyobelirteçler temel mekanizmalarına göre alt başlıklar halinde detaylandırılmıştır :

¹ Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD., aliye_gamze8@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1629-7852

² Doç. Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD., uzerfatih@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9318-0458

yaklaşımları tetikleyerek büyük veri setlerinden anlamlı biyolojik örüntüler çıkarılmasını mümkün kılmıştır (16). Güncel “omik” yaklaşımlar, nadir görülen bu hastalıkta genetik mimarinin daha net tanımlanmasını sağlayarak moleküler düzeydeki değişkenliklerin klinik sonuçlarla ilişkilendirilmesine olanak tanımaktadır (17,18). Bu teknolojik ilerlemeler sayesinde belirlenen moleküler endofenotipler, yenilikçi tedavilere yanıt verebilecek alt grupların saptanmasında stratejik birer araç haline gelmektedir (19). Buna karşın, henüz standartlaşmamış örnekleme protokolleri ve veri analizi süreçlerindeki metodolojik farklılıklar, keşfedilen bu yeni biyobelirteçlerin klinik uygulamaya geçişindeki temel engeller arasında yer almaktadır (20).

■ SONUÇ

Pulmoner hipertansiyonun karmaşık ve çok yönlü patofizyolojisi, kardiyak fonksiyon ve miyokardiyal hasarı yansıtan natriüretik peptidler ve troponinlerden, pulmoner vasküler yeniden şekillenmeyi ve endotel disfonksiyonunu gösteren belirteçlere, sistemik inflamasyon ve oksidatif stresin göstergesi olan moleküllerden sağ kalp yetmezliğine bağlı sekonder organ hasarını yansıtan metabolik parametrelere kadar uzanan geniş bir biyobelirteç yelpazesıyla değerlendirilebilmektedir (8,9). Bu belirteçlerin her biri hastalığın farklı bir patobiyolojik boyutunu aydınlatarak tanı, risk sınıflandırması ve tedavi yanıtının izlenmesi süreçlerine katkı sağlamakta; ancak hiçbiri tek başına hastalığın tüm klinik seyrini güvenilir biçimde öngörececek yeterlilikte olmamaktadır (1,10).

Natriüretik peptidler, özellikle NT-proBNP, güncel kılavuzlarda risk değerlendirmesinin temel taşı olma özelliğini korurken, proteomik ve genomik teknolojilerdeki gelişmeler ST2, IL-6, GDF-15, LTBP-2 ve IGFBP ailesi gibi yeni nesil belirteçlerin tanımlanmasını sağlayarak prognostik doğruluğu artırma potansiyeli taşımaktadır (13,14,15). Buna karşın, örnekleme ve analiz protokollerindeki standardizasyon eksikliği ile metodolojik farklılıklar, bu yeni belirteçlerin klinik pratiğe entegrasyonunu halen sınırlamaktadır (20). Gelecekte, tekil biyobelirteç ölçümlerinden ziyade; klinik bulgular, hemodinamik parametreler, görüntüleme verileri ve multi-omik platformlardan elde edilen bilgilerin yapay zekâ destekli algoritmalarla bütünleştirildiği kompozit risk modellerinin, pulmoner hipertansiyonlu hastaların bireyselleştirilmiş risk sınıflandırması ve tedavi yönetiminde yeni standart haline gelmesi beklenmektedir (16,19).

■ KAYNAKLAR

1. Santos-Gomes J, Gandra I, Adão R, Perros F, Brás-Silva C. An Overview of Circulating Pulmonary Arterial Hypertension Biomarkers. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jul 14;9:924873. doi: 10.3389/fcvm.2022.924873. PMID: 35911521; PMCID: PMC9333554.
2. Rafeq S, Shah AM, Preston IR. Biomarkers in pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract Suppl.* 2009 Sep;(162):36-41. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02117.x. PMID: 19624798.

3. Cracowski JL. Towards prognostic biomarkers in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012 Apr;39(4):799-801. doi: 10.1183/09031936.00155411. PMID: 22467720.
4. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2008 Aug;32(2):503-12. doi: 10.1183/09031936.00160307. PMID: 18669790.
5. Ahmed S, Ahmed A, Rådegran G. Circulating biomarkers in pulmonary arterial hypertension: State-of-the-art review and future directions. *JHLT Open*. 2024 Aug 23;6:100152. doi: 10.1016/j.jhlto.2024.100152. PMID: 40145036; PMCID: PMC11935499.
6. Al-Naamani N, Palevsky HI, Lederer DJ, Horn EM, Mathai SC, Roberts KE, Tracy RP, Hassoun PM, Girgis RE, Shimbo D, Post WS, Kawut SM; ASA-STAT Study Group. Prognostic Significance of Biomarkers in Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Jan;13(1):25-30. doi: 10.1513/AnnalsATS.201508-543OC. PMID: 26501464; PMCID: PMC4722842.
7. Yildiz M, Sahin A, Behnes M, Akin İ. An Expanding Role of Biomarkers in Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(6):491-494. doi: 10.2174/1389201018666170615082510. PMID: 28641568.
8. Hojda SE, Chis IC, Clichici S. Biomarkers in Pulmonary Arterial Hypertension. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Dec 3;12(12):3033. doi: 10.3390/diagnostics12123033. PMID: 36553040; PMCID: PMC9776459.
9. Santos-Gomes J, Gandra I, Adão R, Perros F, Brás-Silva C. An Overview of Circulating Pulmonary Arterial Hypertension Biomarkers. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jul 14;9:924873. doi: 10.3389/fcvm.2022.924873. PMID: 35911521; PMCID: PMC9333554.
10. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023 Jan 6;61(1):2200879. doi: 10.1183/13993003.00879-2022. PMID: 36028254.
11. Heresi GA, Tang WH, Aytekin M, Hammel J, Hazen SL, Dweik RA. Sensitive cardiac troponin I predicts poor outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012 Apr;39(4):939-44. doi: 10.1183/09031936.00067011. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21885398.
12. Anwar A, Ruffenach G, Mahajan A, Eghbali M, Umar S. Novel biomarkers for pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2016 Jul 20;17(1):88. doi: 10.1186/s12931-016-0396-6. PMID: 27439993; PMCID: PMC4955255.
13. Rhodes CJ, Sweatt AJ, Maron BA. Harnessing Big Data to Advance Treatment and Understanding of Pulmonary Hypertension. *Circ Res*. 2022 Apr 29;130(9):1423-1444. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319969. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35482840; PMCID: PMC9070103.
14. Niu Y, Tian J, Provencher S, Bonnet S, Boucherat O, Potus F, Gou D. Protein biomarkers in pulmonary arterial hypertension: advances, clinical relevance, and translational challenges. *J Transl Med*. 2025 Nov 14;23(1):1288. doi: 10.1186/s12967-025-07257-w. PMID: 41239459; PMCID: PMC12619243.
15. Amsellem M, Sweatt AJ, Arthur Ataam J, Guihaire J, Lecerf F, Lambert M, Ghigna MR, Ali MK, Mao Y, Fadel E, Rabinovitch M, de Jesus Perez V, Spiekerkoetter E, Mercier O, Haddad F, Zamanian RT. Targeted proteomics of right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2021 Apr 8;57(4):2002428. doi: 10.1183/13993003.02428-2020. PMID: 33334941; PMCID: PMC8029214.
16. Hemnes A, Rothman AMK, Swift AJ, Zisman LS. Role of biomarkers in evaluation, treatment and clinical studies of pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2020 Nov 18;10(4):2045894020957234. doi: 10.1177/2045894020957234. PMID: 33282185; PMCID: PMC7682212.
17. Harbaum L, Rhodes CJ, Otero-Núñez P, Wharton J, Wilkins MR. The application of 'omics' to pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol*. 2021 Jan;178(1):108-120. doi: 10.1111/bph.15056. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32201940.
18. Dave J, Jagana V, Janostiak R, Bissierier M. Unraveling the epigenetic landscape of pulmonary arterial hypertension: implications for personalized medicine development. *J Transl Med*. 2023 Jul 17;21(1):477. doi: 10.1186/s12967-023-04339-5. PMID: 37461108; PMCID: PMC10353122.
19. Maron BA. Precision medicine in pulmonary hypertension: how close are we today? *Curr Opin Pulm Med*. 2025 Sep 1;31(5):429-436. doi: 10.1097/MCP.0000000000001195. Epub 2025 Jul 7. PMID: 40620185.
20. Culley MK, Chan SY. Mitochondrial metabolism in pulmonary hypertension: beyond mountains there are mountains. *J Clin Invest*. 2018 Aug 31;128(9):3704-3715. doi: 10.1172/JCI120847. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30080181; PMCID: PMC6118596.

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYONDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Ahmet Cemal PAZARLI¹

■ GİRİŞ

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), küçük pulmoner arterlerde ilerleyici yapısal yeniden şekillenme (remodeling), vazokonstriksiyon ve yerinde tromboz ile karakterize; tedavi edilmediğinde sağ ventrikül yetmezliği ve ölüme götüren ağır bir pulmoner damar hastalığıdır. Hastalığın patobiyolojisinde, pulmoner endotel düzeyinde işlevi bozulmuş üç temel sinyal yolağı merkezi rol oynar: vazokonstriktör ve proliferatif etkili *endotelin* yolağının aşırı aktivasyonu; vazodilatör ve antiproliferatif etkili *nitrik oksit-siklik guanozin monofosfat (NO-cGMP)* yolağının yetersizliği; ve yine koruyucu nitelikteki *prostasiklin* yolağının baskılanması. Çağdaş PAH farmakoterapisi, tam olarak bu üç yolağı hedefleyen ilaç sınıfları üzerine kurulmuştur (1,2).

Geçtiğimiz yaklaşık otuz yıl içinde geliştirilen bu hedefe yönelik ilaçlar, hastalığın doğal seyrini ve prognozunu kökten değiştirmiştir. Tedavi yaklaşımının temel ilkesi, hastayı tanı anında ve izlemde çok parametrelili bir risk değerlendirmesiyle sınıflandırmak ve tedaviyi düşük risk durumuna ulaştırmayı ve bu durumu sürdürmeyi hedefleyecek biçimde yönlendirmektir (1,2). Önemle belirtmek gerekir ki, akut vazoreaktivite testinde anlamlı yanıt veren ve idiyopatik, kalıtsal veya ilaca bağlı PAH tanısı olan seçilmiş küçük bir hasta alt grubu dışında, yüksek doz kalsiyum kanal blokerleri endike değildir; bu hastaların büyük çoğunluğunda tedavi, aşağıda ele alınan yolak temelli spesifik ilaç sınıflarına dayanır. Bu bölümde endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri, çözünür guanilat siklaz stimülatörleri ve prostanoidler ile bunların kombinasyon stratejileri ayrıntılı biçimde incelenmektedir (1).

Spesifik farmakoterapiye geçmeden önce, PAH yönetiminin yalnızca yolak temelli ilaçlardan ibaret olmadığını vurgulamak gerekir. Tedavinin bütüncül çerçevesi; sağ kalp yetmezliği bulgularını hafifletmeye yönelik diüretikleri, gerektiğinde oksijen desteğini,

¹ Prof. Dr. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD., dracp60@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7094-837X

likle uyulmasını gerektirir. Aktivin sinyal yolağını hedefleyen yeni ajanların eklenmesiyle birlikte, PAH farmakoterapisinin önümüzdeki yıllarda daha da kişiselleşmesi ve hastalığın altta yatan damar yeniden şekillenmesini doğrudan geri çevirmeye yönelmesi beklenmektedir (1,15).

KAYNAKLAR

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
2. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801889. doi:10.1183/13993003.01889-2018
3. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension (BREATHE-1). *N Engl J Med*. 2002;346(12):896-903. doi:10.1056/NEJMoa012212
4. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension (ARIES-1 and ARIES-2). *Circulation*. 2008;117(23):3010-3019. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510
5. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension (SERAPHIN). *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-818. doi:10.1056/NEJMoa1213917
6. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension (SUPER-1). *N Engl J Med*. 2005;353(20):2148-2157. doi:10.1056/NEJMoa050010
7. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension (PHIRST). *Circulation*. 2009;119(22):2894-2903. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274
8. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PATENT-1). *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-340. doi:10.1056/NEJMoa1209655
9. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CHEST-1). *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-329. doi:10.1056/NEJMoa1209657
10. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334(5):296-301. doi:10.1056/NEJM199602013340504
11. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(6):800-804. doi:10.1164/ajrccm.165.6.2106079
12. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension (AIR). *N Engl J Med*. 2002;347(5):322-329. doi:10.1056/NEJMoa020204
13. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension (GRIPHON). *N Engl J Med*. 2015;373(26):2522-2533. doi:10.1056/NEJMoa1503184
14. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension (AMBITION). *N Engl J Med*. 2015;373(9):834-844. doi:10.1056/NEJMoa1413687
15. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Phase 3 trial of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension (STELLAR). *N Engl J Med*. 2023;388(16):1478-1490. doi:10.1056/NEJMoa2213558

KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Mahmut ÖZBEY¹

■ GİRİŞ

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), akut pulmoner emboli sonrasında pulmoner arterlerde organize tromboembolik materyalin tam olarak rezorbe olmaması sonucunda gelişen, ilerleyici pulmoner vasküler yeniden yapılanma ile karakterize ve tedavi edilebilir bir pulmoner hipertansiyon (PH) alt grubudur (1,2). Güncel hemodinamik tanı kriterlerine göre KTEPH; en az üç aylık etkin antikoagülan tedaviye rağmen devam eden perfüzyon defektleri ile birlikte, sağ kalp kateterizasyonunda ortalama pulmoner arter basıncının 20 mmHg'nin üzerinde, pulmoner arter kama basıncının 15 mmHg veya altında ve pulmoner vasküler direncin 2 Wood ünitesinin üzerinde olması ile tanımlanır ve bu tanımlama 2022 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu ile güncellenen sınıflandırmayı temel alır (1).

KTEPH'in patogenezi yalnızca büyük pulmoner arterlerdeki mekanik obstrüksiyon ile açıklanamaz. Organize trombotik materyalin damar duvarına fibrotik yapışması sonucu gelişen kalıcı tıkanıklığa ek olarak, açık kalan vasküler yatakta gelişen mikrovasküler remodelizasyon, endotelial disfonksiyon ve progresif vaskülopati hastalığın ilerlemesinde önemli rol oynar (2,3). Bu süreç zamanla pulmoner vasküler direncin artmasına, sağ ventrikül üzerine kronik basınç yükü binmesine ve tedavi edilmediğinde sağ ventrikül yetmezliğine yol açar.

Akut pulmoner emboli geçiren hastaların yalnızca küçük bir kısmında KTEPH gelişir; ancak tanıdaki gecikmeler nedeniyle gerçek insidansın olduğundan düşük tahmin edildiği düşünülmektedir. Güncel çalışmalarda semptomatik pulmoner emboli sonrasında KTEPH gelişme oranı yaklaşık %2–4 arasında bildirilmektedir (4,5). Önceki venöz tromboembolizm öyküsü, tekrarlayan pulmoner emboli, splenektomi, kronik inflamatuvar

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD., mnozbey_90@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8641-1772

ve yoğun bakım uzmanlarından oluşan multidisipliner ekip tarafından değerlendirilmesi önerilir.

Gelecekte gelişmiş görüntüleme teknikleri, yapay zekâ destekli operabilite değerlendirmeleri, yeni hedefe yönelik ilaçlar ve hibrit tedavi stratejilerinin yaygınlaşmasıyla KTEPH yönetiminin daha da bireyselleşmesi beklenmektedir. Güncel kanıtların klinik uygulamaya etkin yansıtılması, deneyimli merkezlere zamanında yönlendirme ve hasta odaklı multidisipliner yaklaşım başarılı sonuçların temel belirleyicileri olmaya devam edecektir.

KAYNAKLAR

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731.
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023;61(1):2200879.
3. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2002828.
4. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801915. doi:10.1183/13993003.01915-2018.
5. Madani M, Mayer E, Fadel E, Jenkins DP. Pulmonary endarterectomy: patient selection, technical challenges, and outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(Suppl 3):S240-S247. doi:10.1513/AnnalsATS.201601-014AS.
6. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, Kerr K, Kim N, Klepetko W, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013;41(3):735-742. doi:10.1183/09031936.00058112.
7. Brenot P, Jais X, Taniguchi Y, Garcia Alonso C, Gerardin B, Mussot S, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(5):1802095.
8. Lang IM, Andreassen AK, Andersen A, Baldi F, Brenot P, Cannon JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical consensus statement of the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. *Eur Heart J*. 2023;44(29):2659-2671. doi:10.1093/eurheartj/ehad413.
9. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-329. doi:10.1056/NEJMoa1209657.
10. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini A, Snijder R, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2016;133:859-871. doi:10.1161/circulationaha.115.016522.
11. Wiedenroth C, Jenkins DP, Brenot P, et al. Management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2025;44(7S):S8-S14. doi:10.1016/j.healun.2025.02.1691.
12. Yang JZ, Madani M, Mahmud E, Kim NH. Evaluation and Management of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2023;164:490-502. doi:10.1016/j.chest.2023.03.029.
13. Martin-Suárez S, Gliozzi G, Fiorentino M, et al. Role and management of extracorporeal life support after surgery of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Cardiothorac Surg*. 2019;8(1):84-92. doi:10.21037/acs.2019.01.02.
14. Yang KM, Wang MT, Tao CW, Lin YS, Hsu HH, Wang CY, et al. The long-term outcome of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty. *J Chin Med Assoc*. 2024;87(3):273-279. doi:10.1097/JCMA.0000000000001059.
15. Jenkins BDP, Martinez MFG, Salaunkey MFK, et al. Perioperative Management in Pulmonary Endarterectomy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2023;44:851-865. doi:10.1055/s-0043-1770123.
16. Lorenzi W, Wainstein RV, Rodrigues RP, Benedetto IG, Gazzana MB. Multimodal treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: initial experience at a university hospital in southern Brazil. *J Bras Pneumol*. 2025;50(6):e20240231. doi:10.36416/1806-3756/e20240231.
17. Kook H, Kim W, Heo R, Kim K, Yoo SJ, Kim H, et al. Current perspectives on balloon pulmonary an-

- gioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Clin Med.* 2025;15(1):51. doi:10.3390/jcm15010051.
18. Lang IM, Brenot P, Bouvaist H, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results of an International Multicenter Prospective Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2025;85(23):2270-2284. doi:10.1016/j.jacc.2025.04.021.
 19. Pinheiro DP, Lopes J, Lacerda Teixeira B, Grazina A, Reis J, Morais L, et al. Multimodal treatment strategies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a tertiary referral center perspective. *Eur J Heart Fail.* 2026;28(Suppl 2):xuag193.1263. doi:10.1093/eurhf/xuag193.1263.
 20. Delcroix M, Pepke-Zaba J, D'Armini AM, Fadel E, Guth S, Hoole SP, et al. Worldwide CTEPH Registry: Long-Term Outcomes With Pulmonary Endarterectomy, Balloon Pulmonary Angioplasty, and Medical Therapy. *Circulation.* 2024 Oct 22;150(17):1354-1365. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.068610.
 21. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Kim NH, Jansa P, Mayer E, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(5):372-380. doi:10.1016/S2213-2600(16)30022-4.
 22. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, Torbicki A, Skoro-Sajer N, Campean IA, et al. Subcutaneous treprostinil for severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH). *Eur Respir J.* 2019;53:1801734.
 23. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jais X, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med.* 2024;12(4):e21-e30. doi:10.1016/S2213-2600(24)00027-4.

RİSK STRATİFİKASYONU VE PROGNOZ

Ebru Şengül PARLAK¹

1. GİRİŞ

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), distal pulmoner arterler ve arteriollerde gelişen progresif vasküler yeniden şekillenme sonucunda pulmoner vasküler direncin (PVR) arttığı, zamanla sağ ventrikül (RV) yetmezliğine ve erken mortaliteye yol açan ciddi bir pulmoner vasküler hastalıktır (1, 2).

Günümüzde PAH yönetiminde modern yaklaşımın temel amacı, hastaların mortalite, transplantasyon veya klinik kötüleşme riskini belirlemek ve bu riski azaltacak tedavi stratejilerini uygulamaktır. Bu nedenle risk stratifikasyonu, güncel PAH yönetiminin merkezinde yer almakta ve tedavi kararlarını doğrudan yönlendirmektedir (2, 3). Güncel risk değerlendirme sistemleri klinik bulgular, egzersiz kapasitesi, biyobelirteçler, görüntüleme yöntemleri ve hemodinamik parametreleri birlikte değerlendirilerek RV fonksiyonunu çok boyutlu olarak incelemektedir (3). Gerçek yaşam kayıtlarından elde edilen veriler, düşük risk profiline ulaşan ve bu durumu sürdürebilen hastalarda uzun dönem sağkalımın anlamlı şekilde arttığını göstermektedir (4-7).

Bu bölümde PAH'da risk stratifikasyonunun patofizyolojik temelleri, klinik ve biyolojik belirteçleri, görüntüleme ve hemodinamik parametreleri ve güncel risk modelleri literatür ışığında ele alınacaktır.

2. KLİNİK RİSK BELİRTEÇLERİ

Klinik değerlendirme, PAH'lı hastaların incelenmesinin temel bileşenlerinden biridir; İzlem sırasında WHO Fonksiyonel Sınıfındaki (WHO-FC) değişiklikler, göğüs ağrısı atakları, aritmiler, hemoptizi, senkop ve sağ kalp yetmezliği bulguları önemli bilgiler sunmaktadır (2).

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, ebrusengulparlak@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2901-7645

Sonuç olarak PAH'da prognozu belirleyen temel unsur, pulmoner vasküler hastalığın şiddetinden çok sağ ventrikülün artan yüke uyum sağlayabilme kapasitesidir. Bu nedenle güncel risk değerlendirme yaklaşımları, pulmoner vasküler hastalık ile sağ ventrikül fonksiyonunu birlikte ele alan bütüncül bir değerlendirmeye dayanmaktadır. Risk stratifikasyonundaki gelişmelerin, hastaların daha doğru sınıflandırılmasına ve tedavi stratejilerinin daha etkin biçimde yönlendirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir.

Yapay Zekâ Kullanım Beyanı

Bu bölümde yer alan bazı şekil ve görsel tasarımların hazırlanması sürecinde OpenAI ChatGPT'den görsel planlama ve şematik tasarım desteği alınmıştır.

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. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023;61(1):2200879. doi: 10.1183/13993003.00879-2022.
3. Dardi F, Boucly A, Benza R, Frantz R, Mercurio V, Olschewski H, et al. Risk stratification and treatment goals in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2024;64(4):2401323. doi: 10.1183/13993003.01323-2024.
4. Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2102311. doi: 10.1183/13993003.02311-2021.
5. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700889. doi: 10.1183/13993003.00889-2017.
6. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012;141(2):354-362. doi: 10.1378/chest.11-0676.
7. Hjalmarsson C, Thakur T, Weiss T, Björklund E, Papageorgiou JM, Rådegran G, et al. Risk assessment models and survival in pulmonary arterial hypertension: A SPAHR analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2025;44(11):1787-1797. doi: 10.1016/j.healun.2024.10.029.
8. Haddad F, Contrepois K, Amsallem M, Denault AY, Bernardo RJ, Jha A, et al. The Right Heart Network and Risk Stratification in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2022;161(5):1347-1359. doi: 10.1016/j.chest.2021.10.045.
9. Lokhorst C, van der Werf S, Berger RMF, Douwes JM. Prognostic Value of Serial Risk Stratification in Adult and Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(13):e034151. doi: 10.1161/JAHA.123.034151.
10. Xanthouli P, Koegler M, Marra AM, Benjamin N, Fischer L, Eichstaedt CA, et al. Risk stratification and prognostic factors in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities a cross-sectional cohort study with survival follow-up. *Respir Res*. 2020;21(1):127. doi: 10.1186/s12931-020-01393-1.
11. Forbes LM, Bull TM, Lahm T, Make BJ, Cornwell WK 3rd. Exercise Testing in the Risk Assessment of Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2023;164(3):736-746. doi: 10.1016/j.chest.2023.04.013.
12. Baccelli A, Rinaldo RF, Haji G, Davies RJ, Lo Giudice F, Gin-Sing W, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2025;66(2):2402026. doi: 10.1183/13993003.02026-2024.
13. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*.

- 2018;39(47):4175-4181. doi: 10.1093/eurheartj/ehx257.
14. McKenna SP, Doughty N, Meads DM, Doward LC, Pepke-Zaba J. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Qual Life Res.* 2006;15(1):103-15. doi: 10.1007/s11136-005-3513-4.
 15. Yorke J, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Kiely DG, Harries C, et al. emPHasis-10: development of a health-related quality of life measure in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2014;43(4):1106-13. doi: 10.1183/09031936.00127113.
 16. McCollister D, Shaffer S, Badesch DB, Filusch A, Hunsche E, Schöler R, et al. Development of the Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT®) questionnaire: a new patient-reported outcome instrument for PAH. *Respir Res.* 2016;17(1):72. doi: 10.1186/s12931-016-0388-6.
 17. Min J, Badesch D, Chakinala M, Elwing J, Frantz R, Horn E, et al. Prediction of Health-related Quality of Life and Hospitalization in Pulmonary Arterial Hypertension: The Pulmonary Hypertension Association Registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(6):761-764. doi: 10.1164/rccm.202010-3967LE. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(3):362-363. doi: 10.1164/rccm.v206erratum3.
 18. Zhai Y, Li A, Tao X, Gao Q, Xie W, Zhang Y, et al. Predicting high-risk pre-capillary pulmonary hypertension: an echocardiographic multiparameter scoring index. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024;24(1):384. doi: 10.1186/s12872-024-04053-0.
 19. Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, Papa S, Reali M, Pesce F, et al. Prognostic relevance of right heart reverse remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2017;S1053-2498(17)32041-7. doi: 10.1016/j.healun.2017.09.026.
 20. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houstens-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(9):1034-41. doi: 10.1164/rccm.200604-547OC.
 21. Tello K, Richter MJ, Axmann J, Buhmann M, Seeger W, Naeije R, et al. More on Single-Beat Estimation of Right Ventriculoarterial Coupling in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(6):816-818. doi: 10.1164/rccm.201802-0283LE.
 22. Tello K, Wan J, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, et al. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019;12(9):e009047. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009047.
 23. Swift AJ, Rajaram S, Capener D, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(1):100-106.
 24. Alabed S, Shahin Y, Garg P, Alandejani F, Johns CS, Lewis RA, et al. Cardiac-MRI Predicts Clinical Worsening and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(5):931-942. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.08.013. Erratum in: *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(4):884. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.02.001.
 25. Zhong L, Leng S, Alabed S, Chai P, Teo L, Ruan W, et al. Pulmonary Artery Strain Predicts Prognosis in Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2023;16(8):1022-1034. doi: 10.1016/j.jcmg.2023.02.007.
 26. 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. doi: 10.7326/0003-4819-115-5-343.
 27. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest.* 2019;156(2):323-337. doi: 10.1016/j.chest.2019.02.004.

ÖZEL HASTA GRUPLARINDA PULMONER HIPERTANSİYON

Neslihan TAŞ¹

■ GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH), altta yatan çok çeşitli etiyolojilere bağlı olarak ortaya çıkan, hemodinamik olarak ortalama pulmoner arter basıncının 20 mmHg'nın üzerinde olması ile tanımlanan ve beş temel klinik grupta sınıflandırılan heterojen bir hastalık spektrumudur (1). Tanı, risk değerlendirmesi ve tedavi yaklaşımına ilişkin genel ilkeler 2022 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu'nda ayrıntılı biçimde ortaya konmuş olmakla birlikte, hastalığın bazı özel hasta gruplarında gösterdiği klinik seyir, tanısal güçlükler ve tedavi kısıtlılıkları, standart yaklaşımların ötesinde bireyselleştirilmiş bir bakış açısı gerektirmektedir (1).

Gebelik, ileri yaş ve çocukluk dönemi, pulmoner hipertansiyonun patofizyolojisini, klinik prezentasyonunu ve tedavi seçeneklerini önemli ölçüde etkileyen üç farklı özel durum olarak öne çıkmaktadır. Gebelikte, PAH'a eşlik eden hemodinamik ve hemostatik değişiklikler nedeniyle maternal mortalite riski belirgin biçimde artmakta; ileri yaşta artan komorbidite yükü ve polifarmasi tanı ve tedavi kararlarını karmaşıktırmakta; pediatrik popülasyonda ise genetik yatkınlık, konjenital kalp hastalıkları ve gelişimsel akciğer patolojileri hastalığın kendine özgü bir fenotip kazanmasına yol açmaktadır. Bu üç grubun ortak paydası, standart risk değerlendirme araçlarının ve tedavi algoritmalarının doğru- dan uygulanmasının sınırlı kaldığı, buna karşın multidisipliner ve bireyselleştirilmiş bir yönetim stratejisinin zorunlu hale geldiği klinik tablolardır (1).

Bu bölümde sırasıyla gebelikte, yaşlılıkta ve pediatrik dönemde pulmoner hipertansiyonun epidemiyolojisi, patofizyolojisi, tanısal yaklaşımı, tedavi seçenekleri ve prognozu güncel kılavuz önerileri ışığında ele alınmakta; her bir özel hasta grubuna özgü klinik ipuçları ve yönetim algoritmaları özetlenmektedir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD., drneslihan.tas@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8905-1896

■ SONUÇ

Gebelik, ileri yaş ve çocukluk dönemi; pulmoner hipertansiyonun epidemiyolojisini, patofizyolojisini, tanısal sürecini ve tedavi seçeneklerini kendine özgü biçimde şekillendiren üç ayrı özel hasta grubunu temsil etmektedir. Gebelikte, özellikle PAH olgularında maternal mortalite riski hâlâ yüksek olup gebelikten kaçınılması genel kural olmakla birlikte, gebeliğin sürdürülmesi durumunda deneyimli merkezlerde multidisipliner yönetim, bireyselleştirilmiş doğum planlaması ve yoğun postnatal izlem maternal ve fetal sonuçları belirleyen temel unsurlardır. İleri yaşta artan PH prevalansı; sol kalp hastalığı, komorbidite yükü ve polifarmasi ile iç içe geçerek hem tanısal hem de tedaviye yönelik kararları karmaşıktırmakta, ilaç etkileşimlerinin sistematik değerlendirilmesini ve kırılabilirlik temelli bireyselleştirilmiş bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Pediatrik popülasyonda ise genetik yatkınlık, konjenital kalp hastalıkları ve gelişimsel akciğer patolojileri hastalığa kendine özgü bir fenotip kazandırmakta; erken tanı, genetik değerlendirme ve deneyimli merkezlerde kişiselleştirilmiş kombinasyon tedavisi uzun dönem sağkalımı belirleyen en önemli faktörler olarak öne çıkmaktadır (1).

Bu üç hasta grubunun ortak paydası, 2022 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu'nda tanımlanan standart tanı ve risk değerlendirme algoritmalarının doğrudan ve değişmeden uygulanmasının sınırlı kalması, buna karşın multidisipliner, bireyselleştirilmiş ve dinamik bir yönetim stratejisinin zorunlu hâle gelmesidir (1). Kardiyoloji, pulmoner hipertansiyon uzmanlığı, obstetrik, geriatri, pediatrik kardiyoloji ve klinik farmakoloji gibi farklı disiplinlerin koordineli katılımı; tanısal gecikmelerin azaltılması, ilaç güvenliğinin sağlanması ve tedavi hedeflerinin hastanın yaşam evresine özgü önceliklerle uyumlandırılması açısından belirleyici rol oynamaktadır. Sonuç olarak, pulmoner hipertansiyonun özel hasta gruplarındaki yönetimi; genel kılavuz ilkelerinin bu popülasyonlara özgü fizyolojik, farmakolojik ve psikososyal gereksinimler doğrultusunda uyarlanmasını gerektiren, sürekli gelişmekte olan bir klinik alan olmaya devam etmektedir.

■ KAYNAKLAR

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023 Jan;61(1):2200879. doi:10.1183/13993003.00879-2022
2. Jaïs X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J*. 2012 Oct;40(4):881–5. doi:10.1183/09031936.00141211
3. Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, Safdar Z, Wilson VJ, Hazmi M Al, et al. Statement on Pregnancy in Pulmonary Hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulm Circ*. 2015 Sep;5(3):435–65. doi:10.1086/682230
4. Olsson KM, Channick R. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2016 Dec;25(142):431–7. doi:10.1183/16000617.0079-2016
5. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blömmström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*.

- 2018 Sep 7;39(34):3165–241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340
6. Curry R, Fletcher C, Gelson E, Gatzoulis M, Woolnough M, Richards N, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy—a review of 12 pregnancies in nine women. *BJOG*. 2012 May 6;119(6):752–61. doi:10.1111/j.1471-0528.2012.03295.x
7. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J*. 2008 Sep 10;30(3):256–65. doi:10.1093/eurheartj/ehn597
8. Kiely D, Condliffe R, Webster V, Mills G, Wrench I, Gandhi S, et al. Improved survival in pregnancy and pulmonary hypertension using a multiprofessional approach. *BJOG*. 2010 Apr 10;117(5):565–74. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02492.x
9. Olsson K, Jais X. Birth Control and Pregnancy Management in Pulmonary Hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013 Sep 13;34(05):681–8. doi:10.1055/s-0033-1355438
10. Sliwa K, van Hagen IM, Budts W, Swan L, Sinagra G, Caruana M, et al. Pulmonary Hypertension and Pregnancy Outcomes: Data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016 Sep 1;18(9):1119–28. doi:10.1002/ehf.594
11. Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*. 2013 Sep;168(2):871–80. doi:10.1016/j.ijcard.2012.10.026
12. Hjalmarsson C, Rådegran G, Kylhammar D, Rundqvist B, Multing J, Nisell MD, et al. Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018 May;51(5):1702310. doi:10.1183/13993003.02310-2017
13. Rosenkranz S, Pausch C, Coghlan JG, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, et al. Risk stratification and response to therapy in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities: A COMPERA analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2023 Jan;42(1):102–14. doi:10.1016/j.healun.2022.10.003
14. Ahmed A, Ahmed S, Rådegran G. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension patients with multiple comorbidities and/or advanced age—Where do we stand and what's next? *Pulm Circ*. 2023 Oct 30;13(4). doi:10.1002/pul2.12314
15. Norell PN, Ivarsson B, Selin M, Kjellström B. Prevalence of potential drug–drug interactions with disease-specific treatments in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A registry study. *Pulm Circ*. 2022 Jul 22;12(3). doi:10.1002/pul2.12114
16. Wu S, Hoang HB, Yang JZ, Papamatheakis DG, Poch DS, Alotaibi M, et al. Drug-Drug Interactions in the Management of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2022 Dec;162(6):1360–72. doi:10.1016/j.chest.2022.06.042
17. Grünig E, Eichstaedt C, Barberà JA, Benjamin N, Blanco I, Bossone E, et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Feb;53(2):1800332. doi:10.1183/13993003.00332-2018
18. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J*. 2019 Jan;53(1):1801916. doi:10.1183/13993003.01916-2018
19. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*. 2012 Feb;379(9815):537–46. doi:10.1016/S0140-6736(11)61621-8
20. van Loon RLE, Roofthoof MTR, Hillege HL, ten Harkel ADJ, van Osch-Gevers M, Delhaas T, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension in the Netherlands. *Circulation*. 2011 Oct 18;124(16):1755–64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.969584
21. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RMF, Bonnet D, Fleming TR, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec;62(25):D117–26. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.028
22. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2015 Nov 24;132(21):2037–99. doi:10.1161/CIR.0000000000000329
23. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, Apitz C, Austin ED, Bonnet D, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPIC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Sep;38(9):879–901. doi:10.1016/j.healun.2019.06.022
24. Beghetti M, Berger RMF, Schulze-Neick I, Day RW, Pulido T, Feinstein J, et al. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J*. 2013 Sep;42(3):689–700.

- doi:10.1183/09031936.00140112
25. Lammers AE, Apitz C, Zartner P, Hager A, Dubowy KO, Hansmann G. Diagnostics, monitoring and outpatient care in children with suspected pulmonary hypertension/paediatric pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016 May;102(Suppl 2):iii1–13. doi:10.1136/heartjnl-2015-307792
 26. Ploegstra MJ, Ivy DD, Beghetti M, Bonnet D, Alehan D, Ablonczy L, et al. Long-term outcome of children with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension: results from the global TOPP registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2024 Jan 12;10(1):66–76. doi:10.1093/ehjqcco/qcad020

YOĞUN BAKIM VE AKUT SAĞ KALP YETMEZLİĞİ

Çağlar Emre ÇAĞLIYAN ¹

Selvi ÖZTAŞ ²

■ GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner mikrosirkülasyondaki ilerleyici yeniden biçimlendirme sonucunda gelişen pulmoner vasküler rezistans (PVR) artışıyla seyreden, ilerleyici ve prognozu ağır bir hastalıklar grubudur. Hastalığın doğal seyrinde, giderek artan art yüke karşı sağ ventrikülün (RV) gösterdiği adaptasyon yeteneği; klinik gidişi ve sağkalımı belirleyen en önemli faktördür. İlerleyici art yük artışına RV'nin adapte olabilme yeteneği, PH seyrindeki en önemli prognostik belirleyicidir (1).

Patofizyolojinin anlaşılmasıyla birlikte hedefe yönelik tedavilerde çok önemli gelişmeler kaydedilmiş olsa da, PH halen ilerleyici ve çoğu zaman fatal seyreden bir hastalık olma özelliğini korumaktadır. Klinik semptomların ortaya çıkmasında ve hastalığın progresyonunda temel belirleyici, RV disfonksiyonunun gelişimidir (2).

Kronik ve görece stabil seyreden PH zemininde, çeşitli tetikleyici faktörlerin de etkisiyle ani ve hayatı tehdit eden bir kötüleşme gelişebilir. Akut dekompanse PH olarak adlandırılan bu tablo; akut sağ kalp yetmezliği (KY), sistemik hipoperfüzyon ve multiorgan disfonksiyonu ile karakterizedir ve en deneyimli merkezlerde bile yüksek mortalite oranlarıyla seyreder. Bu nedenle tablonun erken tanınması, altta yatan tetikleyici faktörün belirlenmesi ve multidisipliner bir yaklaşımla yoğun bakım şartlarında yönetilmesi büyük önem taşır.

Bu bölümde; akut dekompanse PH'nin fizyopatolojisi, tabloyu tetikleyen presipitan faktörler ile klinik bulguları, yoğun bakımdaki güncel tedavi yaklaşımları ve hastaların takibinde kullanılabilecek parametreler güncel literatür eşliğinde ele alınacaktır.

¹ Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD., cemrec76@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2529-4995

² Uzm. Dr., Bursa Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, selvi35byih@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0867-3264

güvenilirliği tam olarak bilinmemektedir. Vücut sıvı dengesi, kardiyak debi ve ventriküler performansları takip etmek için çok daha non-invazif yöntemler geliştirilmektedir(23).

■ SONUÇ

Akut dekompanse PHT; sağ KY ve multiorgan disfonksiyonu ile karakterize olan, en gelişmiş merkezlerde bile yüksek mortalite oranları ile seyreden bir klinik durumdur. Bu hastaların tecrübeli ve multidisipliner bir ekip tarafından yakın ve titiz olarak takip edilmesi, tedavideki başarı şansını belirgin derecede artıracaktır.

■ KAYNAKLAR

1. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, et al. [Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2014;42 Suppl 1:29-44.
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618-731.
3. Vonk-Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(2):236-43.
4. Savale L, Weatherald J, Jais X, Vuillard C, Boucly A, Jevnikar M, et al. Acute decompensated pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26(146).
5. Haddad F, Peterson T, Fuh E, Kudelko KT, de Jesus Perez V, Skhiri M, et al. Characteristics and outcome after hospitalization for acute right heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail.* 2011;4(6):692-9.
6. Kurzyna M, Zylkowska J, Fijalkowska A, Florczyk M, Wieteska M, Kacprzak A, et al. Characteristics and prognosis of patients with decompensated right ventricular failure during the course of pulmonary hypertension. *Kardiol Pol.* 2008;66(10):1033-9; discussion 40-1.
7. Masih R, Paudyal V, Basnet YM, Sunesara S, Sharma M, Surani S. Revisiting Acute Decompensated Right Ventricle Failure in Pulmonary Arterial Hypertension. *Open Respir Med J.* 2025;19:e18743064359315.
8. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 2008;34(5):957-62.
9. Sztrymf B, Souza R, Bertoletti L, Jais X, Sitbon O, Price LC, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2010;35(6):1286-93.
10. Hoeper MM, Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(10):1114-24.
11. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.* 2010;122(2):156-63.
12. Inampudi C, Tedford RJ, Hemnes AR, Hansmann G, Bogaard HJ, Koestenberger M, et al. Treatment of right ventricular dysfunction and heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2020;10(5):1659-74.
13. Kerbaul F, Rondelet B, Motte S, Fesler P, Hubloue I, Ewalenko P, et al. Effects of norepinephrine and dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med.* 2004;32(4):1035-40.
14. Chen EP, Bittner HB, Davis RD, Jr., Van Trigt P, 3rd. Milrinone improves pulmonary hemodynamics and right ventricular function in chronic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(3):814-21.
15. Kerbaul F, Rondelet B, Demester JP, Fesler P, Huez S, Naeije R, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med.* 2006;34(11):2814-9.
16. Jardin F, Vieillard-Baron A. Right ventricular function and positive pressure ventilation in clinical practice: from hemodynamic subsets to respirator settings. *Intensive Care Med.* 2003;29(9):1426-34.

17. Sitbon O, Jais X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1691-7.
18. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tcherakian C, Sitbon O, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):521-31.
19. Javidfar J, Brodie D, Iribarne A, Jurado J, Lavelle M, Brenner K, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation and recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(3):716-21.
20. Ius F, Tudorache I, Warnecke G. Extracorporeal support, during and after lung transplantation: the history of an idea. *J Thorac Dis*. 2018;10(8):5131-48.
21. Strueber M, Hoepfer MM, Fischer S, Cypel M, Warnecke G, Gottlieb J, et al. Bridge to thoracic organ transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension using a pumpless lung assist device. *Am J Transplant*. 2009;9(4):853-7.
22. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, Zaiman AL, Hummers LK, Boyce D, et al. Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2011;38(2):359-67.
23. Teboul JL, Saugel B, Cecconi M, De Backer D, Hofer CK, Monnet X, et al. Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2016;42(9):1350-9.

İLERİ TEDAVİLER VE TRANSPLANTASYON

Denizhan KILINÇ¹

■ GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH), ortalama pulmoner arter basıncının 20 mmHg'nin üzerinde olması ile tanımlanan, farklı etiyojilere sahip heterojen bir hastalık grubudur (1). Klinik açıdan ileri tedavi ve transplantasyon bağlamında en kritik alt grup pulmoner arteriyel hipertansiyondur (PAH); çünkü bu hastalarda pulmoner arteriyol düzeyinde vasküler yeniden yapılanma, artmış pulmoner vasküler direnç ve progresif sağ ventrikül yetmezliği hastalığın doğal seyrini belirler (1,8). Son yıllarda endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri, prostasiklin analogları ve prostasiklin reseptör agonistleri ile PAH tedavisinde önemli ilerlemeler sağlanmıştır (1,9). Buna rağmen yüksek risk grubunda kalan hastalarda medikal tedavinin amacı yalnızca semptomatik değil, aynı zamanda transplantasyona zamanında yönlendirme ve köprü tedavi stratejilerinin doğru planlanmasıdır (1,6).

Göğüs cerrahisi açısından PAH hastasında transplantasyon kararı, yalnızca “son basamak” bir seçenek olarak değil, hastanın sağ ventrikül rezervi, fonksiyonel kapasitesi, beslenme durumu, enfeksiyon riski, kırılabilirlik düzeyi ve mekanik destek ihtimali birlikte değerlendirilerek verilmelidir (2,3). Geç yönlendirilen hastalarda preoperatif çoklu organ disfonksiyonu, invaziv mekanik ventilasyon, renal-hepatik bozulma ve yoğun bakım bağımlılığı transplantasyon sonuçlarını olumsuz etkileyebilir (2,6). Bu nedenle modern yaklaşım, transplantasyon merkezine sevk terminal dekompanasyon öncesinde yapılmasını gerektirir (1,2).

¹ Dr., Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi AD., denizhankinc@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-7568-2630

SONUÇ

Pulmoner hipertansiyonda hedefe yönelik medikal tedaviler hastalığın seyrini önemli ölçüde değiştirmiştir; ancak ileri evre ve yüksek riskli PAH hastalarında transplantasyon halen yaşam kurtarıcı temel tedavi seçeneğidir (1,3). Günümüzde PAH hastalarında bilateral akciğer transplantasyonu standart yaklaşım olarak öne çıkmakta, kalp-akciğer transplantasyonu ise kompleks konjenital kalp hastalığı veya geri dönüşümsüz kardiyak disfonksiyon bulunan seçilmiş hastalarda önemini korumaktadır (3,5,11). Köprü tedaviler içinde ECMO, özellikle sağ ventrikül yetmezliği ve kardiyojenik şok gelişen transplant adaylarında kritik rol oynamaktadır (6,7,13). Başarılı sonuç için en önemli belirleyiciler; erken sevk, doğru hasta seçimi, multidisipliner planlama, uygun köprü tedavi stratejisi ve deneyimli transplantasyon merkezinde cerrahi yönetimdir (1,2,6,14).

Not: Bu bölümde yer alan Şekil 1 ve Şekil 2, yazar tarafından geliştirilen özgün algoritmalar temel alınarak OpenAI ChatGPT (GPT-5.5) kullanılarak oluşturulmuştur. Şekillerin bilimsel içeriği, terminolojisi ve nihai düzenlemeleri yazar tarafından hazırlanmış, doğrulanmış ve onaylanmıştır. Yapay zekâ yalnızca görsel tasarım sürecinde yardımcı araç olarak kullanılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237.
2. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(11):1349-1379. doi: 10.1016/j.healun.2021.07.005.
3. Kolaitis NA. Lung transplantation for pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2023;164(4):992-1006. doi: 10.1016/j.chest.2023.04.047.
4. Hu X, Wang Y, Qiu J, Chen J. Lung transplantation for pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(8):350. doi: 10.3390/jcdd10080350.
5. Le Pavec J, Hascoët S, Fadel E. Heart-lung transplantation: current indications, prognosis and specific considerations. *J Thorac Dis*. 2018;10(10):5946-5952. doi: 10.21037/jtd.2018.09.115.
6. Savale L, Benazzo A, Corris P, Keshavjee S, Levine DJ, Mercier O, et al. Transplantation, bridging, and support technologies in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2024;64(4):2401193. doi: 10.1183/13993003.01193-2024.
7. Martin AK, Mercier O, Fritz AV, Gelzinis TA, Hoetzenecker K, Lindstedt S, et al. ISHLT Consensus Statement on the perioperative use of extracorporeal life support in lung transplantation: intraoperative considerations. *J Heart Lung Transplant*. 2025;44(1):12-28. doi: 10.1016/j.healun.2024.08.027.
8. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700889. doi: 10.1183/13993003.00889-2017.
9. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, Gibbs JSR, Grünig E, Hoeper MM, et al. Three- versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2024;64(4):2401325. doi: 10.1183/13993003.01325-2024.
10. Hwalek A, Rosenheck JP, Whitson BA. Lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Dis*. 2021;13(11):6708-6716. doi: 10.21037/jtd-2021-20.
11. Gottlieb J, Sybrecht C, Holm AM. Heart-lung transplantation-global activity between 2003 and 2023. *JHLT*

- Open. 2025;7:100200. doi: 10.1016/j.jhlto.2025.100200.
12. Dong M, Song M, Liu J. Atrial septostomy in the management of pulmonary arterial hypertension: past, present, and future. *Eur J Med Res.* 2025;30(1):552. doi: 10.1186/s40001-025-02776-0.
 13. Lee SH. Awakening in extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. *Acute Crit Care.* 2022;37(1):26-34. doi: 10.4266/acc.2022.00031.
 14. Singh TP, Hsich E, Cherikh WS, Perch M, Hayes D Jr, Lewis A, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 2025 Annual Report of Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2025;44(12):1857-1873. doi: 10.1016/j.healun.2025.04.014.

PULMONER HİPERTANSİYONDA GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Buğra KERGET ¹

■ GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH), farklı etiyolojilere sahip olmasına rağmen ortak olarak pulmoner vasküler direnç artışı, sağ ventrikül yüklenmesi ve ilerleyici kardiyopulmoner yetmezlikle karakterize kompleks bir hastalık grubudur (1). Son yirmi yılda endotelin, nitrik oksit ve prostasiklin yollarını hedefleyen tedaviler sayesinde özellikle pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarının prognozunda önemli iyileşmeler sağlanmıştır. Bununla birlikte mevcut tedaviler hastalığın ilerlemesini tamamen durduramamakta ve birçok hasta uzun dönemde klinik kötüleşme göstermektedir (2). Bu nedenle güncel araştırmalar, vasküler yeniden şekillenmenin temel mekanizmalarını hedefleyen yeni moleküllerin geliştirilmesine, bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerine ve ileri teknolojilerin klinik uygulamalara entegrasyonuna odaklanmaktadır.

■ 1. YENİ MOLEKÜLLER VE TEDAVİ HEDEFLERİ

Mevcut pulmoner hipertansiyon tedavileri endotelin, nitrik oksit ve prostasiklin yollarını hedefleyerek önemli klinik kazanımlar sağlamıştır. Ancak pulmoner vasküler yeniden şekillenmenin devam etmesi, hastalığın biyolojik mekanizmalarını hedefleyen yeni tedavilere olan ilgiyi artırmıştır. Son yıllarda BMPR2/TGF- β sinyalizasyonu, inflamasyon, serotonin aracılı proliferasyon ve hücrel metabolizma üzerine yoğunlaşan çalışmalar, yeni terapötik hedeflerin ortaya çıkmasını sağlamıştır (3). Özellikle sotaterceptin klinik kullanıma girmesi, hastalık modifiye edici tedaviler açısından önemli bir dönüm noktası olmuştur.

¹ Doç. Dr., Aksaray Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları AD., bjkergert1903@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6048-1462

KAYNAKLAR

1. Mocumbi A, Humbert M, Saxena A, Jing Z-C, Sliwa K, Thienemann F, et al. Pulmonary hypertension. *Nature Reviews Disease Primers*. 2024;10(1):1.
2. Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: a review. *Jama*. 2022;327(14):1379-91.
3. Reynolds AM, Holmes MD, Danilov SM, Reynolds PN. Targeted gene delivery of BMPR2 attenuates pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2012;39(2):329-43.
4. Hoeper MM. Sotatercept in pulmonary arterial hypertension: revolution, risk and the road ahead. *European Respiratory Journal*. 2025;66(4):2501633.
5. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM, Preston IR, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(13):1204-15.
6. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Phase 3 trial of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(16):1478-90.
7. Humbert M, McLaughlin VV, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, et al. Sotatercept in patients with pulmonary arterial hypertension at high risk for death. *New England Journal of Medicine*. 2025;392(20):1987-2000.
8. McLaughlin VV, Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, et al. Sotatercept for pulmonary arterial hypertension within the first year after diagnosis. *New England Journal of Medicine*. 2025;393(16):1599-611.
9. Godinas L, Guignabert C, Seferian A, Perros F, Bergot E, Sibille Y, et al., editors. Tyrosine kinase inhibitors in pulmonary arterial hypertension: a double-edge sword? *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2013: Thieme Medical Publishers.
10. Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, Feldman J, Frost AE, Galié N, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation*. 2013;127(10):1128-38.
11. Frantz RP, McLaughlin VV, Sahay S, Subías PE, Zolty RL, Benza RL, et al. Seralutinib in adults with pulmonary arterial hypertension (TORREY): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2024;12(7):523-34.
12. Launay J-M, Herve P, Peoc'h K, Tournais C, Callebort J, Nebigil CG, et al. Function of the serotonin 5-hydroxytryptamine 2B receptor in pulmonary hypertension. *Nature medicine*. 2002;8(10):1129-35.
13. Sitbon O, Skride A, Feldman J, Sahay S, Shlobin OA, McLaughlin V, et al. Safety and efficacy of rodatristat ethyl for the treatment of pulmonary arterial hypertension (ELEVATE-2): a dose-ranging, randomised, multicentre, phase 2b trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2024;12(11):865-76.
14. Steiner MK, Syrkin OL, Kolliputi N, Mark EJ, Hales CA, Waxman AB. Interleukin-6 overexpression induces pulmonary hypertension. *Circulation research*. 2009;104(2):236-44.
15. Hernández-Sánchez J, Harlow L, Church C, Gaine S, Knightbridge E, Bunclark K, et al. Clinical trial protocol for TRANSFORM-UK: a therapeutic open-label study of tocilizumab in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary circulation*. 2017;8(1):2045893217735820.
16. Xu W, Janocha AJ, Erzurum SC. Metabolism in pulmonary hypertension. *Annual review of physiology*. 2021;83(1):551-76.
17. Sitbon O, Boucly A, Weatherald J, Antigny F, Guignabert C, Jevnikar M, et al. Drugs targeting novel pathways in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2025;66(2).
18. Granton J, Langleben D, Kutryk MB, Camack N, Galipeau J, Courtman DW, et al. Endothelial NO-synthase gene-enhanced progenitor cell therapy for pulmonary arterial hypertension: the PHACeT trial. *Circulation research*. 2015;117(7):645-54.
19. Chen X, Xu L, Shi H. Emerging biomaterials and bio-nano interfaces in pulmonary hypertension therapy: transformative strategies for personalized treatment. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2025;13:1567783.
20. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPEN). *Circulation*. 2014;129(1):57-65.
21. Rådegran G, Kjellström B, Ekmeahag B, Larsen F, Rundqvist B, Blomquist SB, et al. Characteristics and

- survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000–2014. *Scandinavian cardiovascular journal*. 2016;50(4):243–50.
22. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122(2):164–72.
23. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(9):834–44.
24. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(26):2522–33.
25. Yanni M, Ali H, Soesanto AM, Darwin E. GDF-15, Galectin-3, and sST2 as Biomarkers for Right Ventricular Dysfunction in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review. *Journal of Applied Bioanalysis*. 2025;11(3):674–83.
26. Hemnes AR, Beck GJ, Newman JH, Abidov A, Aldred MA, Barnard J, et al. PVDOMICS: a multi-center study to improve understanding of pulmonary vascular disease through phenomics. *Circulation research*. 2017;121(10):1136–9.
27. Southgate L, Machado RD, Gräf S, Morrell NW. Molecular genetic framework underlying pulmonary arterial hypertension. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(2):85–95.
28. Zhu N, Pauciulo MW, Welch CL, Lutz KA, Coleman AW, Gonzaga-Jauregui C, et al. Novel risk genes and mechanisms implicated by exome sequencing of 2572 individuals with pulmonary arterial hypertension. *Genome Medicine*. 2019;11(1):69.
29. Attaripour Esfahani S, Baba Ali N, Farina JM, Scalia IG, Pereyra M, Abbas MT, et al. A comprehensive review of artificial intelligence (AI) applications in pulmonary hypertension (PH). *Medicina*. 2025;61(1):85.
30. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest*. 2019;156(2):323–37.
31. Hughes AM, Lindsey A, Annis J, Burke K, Master H, Silverman-Lloyd LG, et al. Physical activity, sleep, and quality of life in pulmonary arterial hypertension: novel insights from wearable devices. *Pulmonary Circulation*. 2025;15(2):e70069.
32. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(13):1192–201.