



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PULMONER HİPERTANSİYON TANILI ÇOCUKLARDA

ANEMİ SIKLIĞI VE KLİNİK VE LABORATUVAR

BULGULARI İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Önder KARTI

DİYARBAKIR-2020

T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PULMONER HİPERTANSİYON TANILI ÇOCUKLARDA
ANEMİ SIKLIĞI VE KLİNİK VE LABORATUVAR
BULGULARI İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Önder KARTI

Danışman

Doç. Dr. Alper AKIN

DİYARBAKIR-2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimiz boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, yoğun çalışma tempolarına rağmen bizlere her zaman vakit ayıran pek çok konuda örnek aldığım başta değerli tez hocam Doç.Dr. Alper Akın hocam'a, tezimin diğer aşamalarında yardımını esirgemeyen Dr.Öğr.Üyesi Veysiye Hülya Üzel hocama, araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladığım günden itibaren deneyimlerini ve birikimlerini benimle paylaşarak akademik olarak kendimi geliştirmemde büyük katkıları olan sayın hocalarım: Prof. Dr. M. Celal Devecioğlu, Prof. Dr. Kenan Haspolat, Prof. Dr. Murat Söker, Prof. Dr. Ayfer Gözü Pirinçioğlu, Doç. Dr. Mustafa Taşkesen, Prof. Dr. Selahattin Katar, Doç. Dr. Sabahattin Ertuğrul, , Doç. Dr. İlyas Yolbaş, Doç. Dr. Meki Bilici, Doç. Dr. Velat Şen, Doç. Dr. Musemma Karabel, Doç. Dr. Fesih Aktar, Dr. Öğr.Üyesi Kamil Yılmaz, Dr. Öğr.Üyesi Edip Ünal, Uzm. Dr. Kahraman Öncel, Uzm. Dr. Funda Feryal Taş, Uzm. Dr. Mehmet Türe, Uzm. Dr. Hasan Balık'a teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum öncelikle eşkıdemlilerim ve başasistan arkadaşlarım olmak üzere birçoğunun stajerliğini, intörlüğünü bildiğim, her zaman bir kardeş, bir dost olarak gördüğüm, tüm asistan doktor arkadaşlarıma; her birinin üzerimdeki katkısı inkar edilemez olan tüm değerli uzman doktor arkadaşlarıma, ayrıca hemşirelerimize ve tüm personele, istatistik aşamasında bana destek veren Mirza Baydu'ya...

Tezimin her aşamasında benden desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen en büyük destekçim olan değerli annem ve babama, ağabeyim Doç.Dr. Ömer Kartı'ya, ablalarım Filiz Kartı Taş ve Yekbun Turhan'a, asistan arkadaşlarım olan Dr. Serbest Çen, Dr. Süleyman Yıldız ve Dr. Savaş Mert Darakçı'ya sonsuz desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Dr. Önder KARTI

Diyarbakır-2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar DİZİNİ.....	III
KISALTMALAR.....	IV
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VIII
1 GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Pulmoner Hipertansiyon	2
2.2 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH)	4
2.3 PAH Patofizyolojisi	7
2.4 PAH’da Klinik	9
2.5 PAH’lı Hastalarda Genetik Özellikler	9
2.6 PAH’ta Tanısal Testler ve Laboratuvar bulguları	10
2.7 PAH’ta Metabolik Değişiklikler ve Tanısal Laboratuvar Parametreleri	12
2.8 PAH’lı Çocuklarda Önleyici ve Destek Tedavi Yaklaşımları.....	13
2.9 Anemiye Genel Bakış ve Demir Eksikliği Anemisi.....	16
2.10 Demir Eksikliği Anemisinde Klinik	17
2.11 Demir Eksikliği Anemisinde Tanı ve Laboratuvar	18
2.12 Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi	19
2.13 Vitamin B12 ve Eksikliği	20
2.14 Vitamin B12 Eksikliğinin Tanı ve Tedavisi	22
2.15 Folik Asit ve Eksikliği.....	22
2.16 Folat Eksikliğinin Tanı ve Tedavisi.....	24
2.17 Pulmoner Hipertansiyonda Anemi ve Klinik Yansımaları.....	24
2.18 B12 ve Folat Eksikliğinin Pulmoner Hipertansiyon ile İlişkisi	25
3 MATERYAL VE METOD	27
4 BULGULAR.....	30
5 TARTIŞMA	44
6 SONUÇLAR	51
7 KAYNAKLAR.....	53

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Pulmoner hipertansiyonun sınıflandırılması. BMPR2, kemik morfojenik protein reseptörü Tip II; CAV1, caveolin-1; ENG, endoglin; HIV, insan immün yetmezlik virüsü.....	3
Tablo 2: Doğuştan kalp hastalıklarıyla ilişkili pulmoner arteryel hipertansiyonun klinik sınıflaması...	5
Tablo 3: Pulmoner hipertansiyonun hemodinamik tanımları.....	7
Tablo4: Pulmoner hipertansiyon ön tanısı ile gelen semptomatik hastalarda pulmoner hipertansiyonun Ekokardiyografi’de saptanma durumu.....	11
Tablo 5: Pulmoner hipertansiyonlu hastaların izlemi için önerilen periyodik değerlendirmeler.....	13
Tablo 6: Demir eksikliği anemisinde klinik bulgular.....	18
Tablo 7: Demir eksikliği anemisinin laboratuvar bulguları.....	20
Tablo 8: B12 Eksikliğinde Klinik Bulgular	21
Tablo 9: Folat eksikliğini başlıca sebepleri	23
Tablo 10: Doğumsal kalp hastalığı olan hastaların tanıları	30
Tablo 11: Hastaların demografik özellikleri	31
Tablo 12: Çalışmaya alınan hasta grubunun oksijen satürasyonu, NYHA fonksiyonel sınıfı, 6 dakika yürüme testi ve proBNP sonuçlarının değerlendirilmesi.....	31
Tablo 13: Hastaların kateter ve Ekokardiyografi sonuçları.....	32
Tablo 14: Tam kan sayımı, demir, B12, folik asit ve diğer bazı biyobelirteçlerinin sonuçları.....	33
Tablo 15: Hastaların biyokimyasal sonuçları.....	34
Tablo 16: Grup 1 ve Grup 2 hastaların demografik özellikleri açısından değerlendirilmesi.....	34
Tablo 17: Grup 1 ve Grup 2 hastaların SaO ₂ , BNP, 6DYM ve NYHA fonksiyonel sınıfı açısından değerlendirilmesi	35
Tablo 18: Grup1 ve Grup2 hastaların kateter anjiyografi ve Ekokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 19: Grup 1 ve Grup 2 hastaların hemogram, biyokimya ve diğer bazı biyobelirteç bulgularının karşılaştırılması.....	37
Tablo 20: Grup 3 ve Grup 4 hastaların SaO ₂ , BNP, 6DYM ve NYHA fonksiyonel sınıfı açısından karşılaştırılması.....	38
Tablo 21: Grup 3 ve Grup 4 hastaların kateter anjiyografi değerleri açısından karşılaştırılması.....	38
Tablo 22: Grup 3 ve Grup 4 hastaların Ekokardiyografi ölçüm değerleri açısından karşılaştırılması...	39
Tablo 23: Grup 3 ve Grup 4 hastaların hemogram, biyokimya ve bazı anemi parametreleri açısından bulgularının karşılaştırılması.....	40
Tablo 24: Grup 5 ve Grup 6 hastalarının SaO ₂ , BNP, 6DYM ve NYHA fonksiyonel sınıfı açısından karşılaştırılması.....	41
Tablo 25: Grup 5 ve Grup 6 hastalarının kateter değerleri açısından karşılaştırılması.....	41
Tablo 26: Grup 5 ve Grup 6 hastalarının Ekokardiyografik değerleri açısından karşılaştırılması.....	42
Tablo 27: Grup 5 ve Grup 6 hastalarının hemogram, biyokimyasal ve bazı biyobelirteç bulgularının karşılaştırılması.....	43

KISALTMALAR

6-DYT	:6-Dakika yürüme testi
BNP	: Beyin natriüretik peptid
BMPR2	: Kemik morfogenetik protein reseptör 2
DKB	: Diastolik kan basıncı
DKH	: Doğumsal kalp hastalığı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ET	: Endotelin
FA	: Folik asit
İPAH	: İdiyopatik pulmoner hipertansiyon
KPAH	: Kalıtsal pulmoner hipertansiyon
LV	: Sol ventrikül
LVEDd	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
NO	: Nitrik Oksit
OKB	: Ortalama kan basıncı
PAB	: Pulmoner arter basıncı
PAUB	: Pulmoner arter uç basıncı

PAH	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PH	: Pulmoner hipertansiyon
PVR	: Pulmonervasküler direnç
QP	: Pulmoner kan akımı
QS	: Sistemik kan akımı
OPAB	: Ortalama pulmoner arter basıncı
SDBK	: Demir bağlama kapasitesi
SKB	: Sistolik kan basıncı
SPAB	: Sistemik pulmoner arter basıncı
sTfR	: Çözünür transferrin reseptör
RV	: Sağ ventrikül
SVR	: Sistemik vasküler direnç
TAPSE	: Triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesi
TR.SAT	: Transferrin saturasyonu

ÖZET

Amaç: Pulmoner hipertansiyon mortalite oranı yüksek bir hastalıktır ve aneminin önemli bir komorbidite sebebi olduğu düşünülmektedir. Pulmoner hipertansiyonlu erişkin hastalarda, B12 ve folat gibi vitaminler veya demir gibi elementlerin eksikliğinin, hastanın klinik durumu ve pulmoner basınçlar üzerine olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir. Ancak konu ile ilgili yeterli pediatrik çalışma olmaması nedeniyle pulmoner hipertansiyon tanılı çocuklardaki anemi ve klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisinin değerlendirilmesi önemlidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 01.02.2019 ile 01.03.2020 tarihlerinde Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çocuk kardiyoloji polikliniğinde pulmoner hipertansiyon nedeniyle takip edilen ve takvim yaşı 4 ay-21 yaş arasında olan 51 hasta (27 Kız) dahil edildi. Serum NT-proBNP, hemogram, biyokimya, ferritin, folat, B12, demir düzeyleri, demir bağlama kapasitesi, periferik kan yayma sonuçları, pulse oksimetre değerleri ve diğer testler [6 dakikalık yürüme mesafesi (6DYM), ekokardiyografik bulgular, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıflaması] kayıt altına alındı. Hastaların tetkik sonuçları çocuk hematoloji bilim dalı ile beraber değerlendirildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hasta grubunun yaş ortalaması 13,7 (± 4.1) yıl idi. Hastaların %43'ünde anemi saptandı: 22 (%33)'ünde demir eksikliği anemisi (DEA) ve 8 (%16)'sında megaloblastik anemi, 3 (%6)'sında ise hem megaloblastik anemi hem DEA saptandı. DEA olan grupta, triküsbit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) daha düşük; ekokardiyografi (EKO) ile ölçülen sistolik ve ortalama pulmoner arter basıncı daha yüksek ve 6DYM daha düşük olarak ölçüldü; ancak DEA olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Megaloblastik anemi olan grupta ise megaloblastik olmayan gruba göre anlamlı farklılık olmasa da SaO₂ daha düşük, BNP daha yüksek, EKO ile ölçülen sistolik pulmoner arter basıncı daha yüksek saptandı. Megaloblastik anemisi olan grupta olmayan gruba göre TAPSE anlamlı derecede daha düşük saptandı ($p < 0,05$). Vitamin B12 düzeyi ile TAPSE değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç: Pulmoner hipertansiyon tanılı çocuklarda yapılan çalışmada anemi saptanan hastaların büyük bölümünün DEA olduğu; DEA'nın pulmoner arter basınçları, pulmoner vasküler direnç, 6DYM, NYHA fonksiyonel sınıf ve BNP düzeylerini anlamlı olarak etkilemediği görülmüştür. Megaloblastik anemisi olan hastalarda TAPSE değerinin daha düşük olması ve B12 ile TAPSE arasındaki anlamlı korelasyon daha önce literatürde bildirilmemiştir. Çocuklarda konu ile ilgili çalışmaların az olması nedeniyle bulgularımızın daha çok sayıda çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, çocuk, anemi



ABSTRACT

Purpose: Pulmonary hypertension (PH) is a disease with a high mortality rate and anemia is considered to be an important cause of comorbidity. In adult patients with PH, a deficiency of vitamins such as B12 and folate or elements such as iron has been reported to have a negative effect on the patient's clinical condition and pulmonary pressures. However, it is important to evaluate the relationship between anemia and clinical and laboratory findings in children with PH due to the lack of adequate pediatric studies on this topic.

Materials and Methods: This study was carried out between 01.02.2019 and 01.03.2020 in Dicle University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Subdivision of Pediatric Cardiology. Fifty-one patients (27 girls), who were followed up in the pediatric cardiology outpatient clinic for PH and whose calendar age ranged from 4 months to 21 years, were included. Serum NT-proBNP, hemogram, biochemistry, ferritin, folate, B12, iron levels, iron binding capacity, peripheral blood smear results, pulse oximeter values and other tests [6-minute walking distance (6MWD), echocardiographic findings, New York Heart Association (NYHA) functional classification] was recorded. The test results of the patients were evaluated together with the pediatric hematology department. The data obtained were evaluated statistically.

Results: The average age of the patient group was 13.7 (\pm 4.1) years. Anemia was detected in 43% of patients: 22 (33%) had iron deficiency anemia (IDA) and 8 (16%) had megaloblastic anemia, and 3 (6%) had both megaloblastic anemia and IDA. In the group with IDA, tricuspid annular plane systolic motion (TAPSE) was lower; Systolic and mean pulmonary artery pressure measured by echocardiography (ECO) were higher and 6MWD was measured as lower. However, no statistically significant difference was detected compared to the group without IDA. In the group with megaloblastic anemia, although there was no significant difference compared to the non-megaloblastic group, SaO₂ was lower, BNP was higher, and systolic pulmonary artery pressure measured by ECO was detected higher. TAPSE was detected to be significantly lower in group with megaloblastic anemia compared to non-

megaloblastic anemia group ($p < 0.05$). A significant positive correlation was found between vitamin B12 level and TAPSE values.

Conclusion: In the study conducted in children with PH, the majority of patients with anemia were reported as IDA; and it was observed that IDA did not significantly affect pulmonary artery pressures, pulmonary vascular resistance, 6MWD, NYHA functional class and BNP levels. The lower TAPSE value in patients with megaloblastic anemia and the significant correlation between B12 and TAPSE have not been previously reported in the literature. Our findings should be supported by more studies due to the small number of studies on this subject in children.

Keywords: Pulmonary hypertension, child, anemia

1 GİRİŞ ve AMAÇ

Çocuklarda saptanan pulmoner hipertansiyon (PH) tipleri genelde yetişkin hastalarla benzer olmakla beraber doğumsal kalp hastalıklarına eşlik eden pulmoner hipertansiyon daha sık gözlenmektedir. Pulmoner hipertansiyon, sağ kalp kateterizasyonu ile belirlenen ortalama pulmoner arter basıncında (PAB) istirahatte 25 mmHg ve üzerinde artış olarak tanımlanan hemodinamik ve patofizyolojik bir durumdur (1). Pulmoner hipertansiyon (PH) çocuklarda belirgin morbidite ve mortalite ile ilişkili nadir bir hastalıktır.

Çocukların büyük çoğunluğunda PH doğumsal kalp hastalığı (DKH) ile ilişkilidir; nadir olarak idiyopatik, kronik akciğer hastalıkları, bağ dokusu hastalığı veya tromboembolik hastalık gibi diğer durumlarla ilişkilidir. Güncellenmiş PH sınıflaması daha derinlemesine DKH'yı dahil etmiş olup, yeni tanımlanan gen mutasyonları, pulmoner venooklüzif hastalık ve pulmoner kapiller hamanjyomatozis ilgili sınıflandırılmada yer alarak bu tabloyu genişletmiştir (2) (Tablo1).

Pediyatrik PH yönetimi halen güçlüğüne sürdürmektedir; çünkü tedavi kararları büyük ölçüde kanıta dayalı erişkin çalışmalarına ve pediyatri uzmanların klinik tecrübelerine dayanmaktadır. Yapılan çalışmaların sonucunda, demir eksikliği anemisi gibi hematolojik sorunların var olan pulmoner hipertansiyonun klinik ve hemodinamik bulguları üzerine olumsuz etkilerinin olduğunu düşündürmektedir (3). Ancak hem benzer çalışmaların az olması hem de ülkemizde benzer çalışmaya rastlanmaması nedeniyle pulmoner hipertansiyonlu çocuklarda klinik ve laboratuvar bulgularının anemi ile ilişkisinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bu çalışma PH'lı çocuklarda anemi sıklığının belirlenmesini ve klinik ve laboratuvar bulgularına etkisini incelemeyi hedeflemektedir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner Hipertansiyon Tanımı

Pulmoner hipertansiyon; sağ kalp kateterizasyonunda, dinlenme esnasında ortalama pulmoner arter basıncının (mPAB) ≥ 25 mmHg olması ile tanımlanan bir hastalıktır. Dinlenme sırasında normal mPAP 14 ± 3 mmHg olup, üst normal sınır yaklaşık 20 mmHg'dir (4). Pulmoner hipertansiyon tanımında mPAP ≥ 25 mmHg ile tanımlanıyor olmakla birlikte, "sınır pulmoner hipertansiyon"un (mPAP 19-24 mmHg) da artmış mortalite ve hastaneye yatış ile ilişkili olduğu bilinmektedir (5). 21-24 mmHg arasında bir dinlenme mPAP değeri ile başvuran hastalarda, normal mPAP'a kıyasla, egzersiz sırasında anormal bir pulmoner vasküler yanıt görüldüğü, egzersiz kapasitesinin ve fonksiyonel durumun da azaldığı gösterilmiştir (6). Yüksek irtifada yaşam (7) ve HIV gibi bulaşıcı hastalıklar ve kronik şistozomiyaz gibi önemli risk faktörleri de düşünüldüğünde hastalığın farklı etyolojilerinin olduğu anlaşılmaktadır (8). Çocuklarda ise konjenital kalp hastalığı ilişkili PH ve idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH) daha yaygın görülür (4).

Pulmoner Hipertansiyon Sıklığı, Prognozu ve Sınıflandırılması

Pulmoner hipertansiyon prevalansının dünya nüfusunun yaklaşık %1'i olduğu ve 65 yaşın üzerindeki bireylerde %10'a çıktığı tahmin edilmektedir (9). Hastalık, klinik, patolojik, fizyolojik ve terapötik özelliklere göre beş ana kategoriye ayrılır. Mevcut sınıflandırma, Fransa'da düzenlenen 5. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda kabul edilmiştir (2,4). Pediatrik pulmoner hipertansiyonda spesifik antihipertansif kullanımından önce prognoz oldukça kötü olup, yaklaşık olarak 10 aylık sağkalım süresi mevcut iken yeni tedavi protokolleriyle ortalama sağkalım süresi artmıştır (10,11). Çocukluk döneminde PH'nın en yaygın nedenleri arasında Doğumsal kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon ve İPAH yer almaktadır (4).

Pulmoner hipertansiyon semptomları spesifik olmayıp (efor, senkop ve/veya sağ ventrikül disfonksiyonu belirtilerinde açıklanamayan dispne) hastalığın ana nedenini ve şiddetini saptamaya yardımcı olması için çeşitli tanı algoritmaları

geliştirilmiştir (1). Bunlar arasında genel olarak bir dizi non-invaziv testler yer almakta olup, testlerin ardından invaziv sağ kalp kateterizasyonu tanı koymak için zorunludur. Ancak, tanısı zor olabileceği ve semptomları spesifik olmadığı için, semptomların başlangıcı ile tanı arasında birkaç yıllık bir gecikme yaşanabilmektedir (12–14).

Tablo 1: PH sınıflandırılması. BMPR2, kemik morfojenik protein reseptörü Tip II; CAV1, caveolin-1; ENG, endoglin; HIV, insan immün yetmezlik virüsü (4).

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)
 - 1.1 İdiyopatik PAH
 - 1.2 Heritable PAH
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
 - 1.2.3 Bilinmiyor
 - 1.3 İlaç ve toksin kaynaklı
 - 1.4 İlişkili:
 - 1.4.1 Bağ dokusu hastalığı
 - 1.4.2 HIV enfeksiyonu
 - 1.4.3 Portal Hipertansiyon
 - 1.4.4 Konjenital kalp hastalıkları
 - 1.4.5 Sistolomiyoz
 - 1'. Pulmoner veno-oklüsiv hastalığı ve kapiler hemanjiomatozis
 - 1'' Yenidoğanda kalıcı pulmoner hipertansiyon (PPHN)
 2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon
 - 2.1 Sol ventrikül sistolik disfonksiyon
 - 2.2 Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon
 - 2.3 Kalp kapakçığı hastalığı
 - 2.4 Konjenital/edinsel sol kalp giriş/çıkış yolu tıkanıklığı ve konjenital kardiyomiyopatiler
 3. Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon
 - 3.1 Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
 - 3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı
 - 3.3 Karışık restriktif ve obstrüktif diğer pulmoner hastalıklar
 - 3.4 Uyku bozukluğunda solunum
 - 3.5 Alveolar hipoventilasyon bozuklukları
 - 3.6 Yüksek irtifaya kronik maruz kalma
 - 3.7 Gelişimsel akciğer hastalıkları
 4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (CTEPH)
 5. Belirsiz multifaktöriyel mekanizmalara bağlı pulmoner hipertansiyon
 - 5.1 Hematolojik hastalıklar: kronik hemolitik anemi, miyeloproliferatif hastalıklar, splenektomi
 - 5.2 Sistemik hastalıklar: sarkoidoz, pulmoner histiyositoz, lenfanjioleiomyomatoz
 - 5.3 Metabolik hastalıklar: glikojen depolama hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid hastalıkları
- Diğer: tümöral obstrüksiyon, fibrozmediastinit, kronik böbrek yetmezliği, segmental PH

2.2 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH)

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun Avrupa'daki insidansı yılda milyonda 5-10 vaka, prevalansının ise milyonda 15-60 vaka olarak bildirilmiştir (15–17). Pulmoner hipertansiyonun ilk ana kategorisini temsil eden pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) 4 alt kategoriye ayrılır (4). Bunlar arasında: idiopatik PAH (IPAH) hiçbir neden tespit edilemeyen veya aile öyküsü olmayan PAH; kalıtsal PAH (HPAH); ilaç veya toksin kaynaklı PAH; enfeksiyonlar, bağ dokusu hastalıkları ve konjenital kalp hastalığı gibi çeşitli durumlarla ilişkili olan PAH (Tablo 1). Pediatrik popülasyonun pulmoner arteriyel hipertansiyonunda konjenital kalp hastalıkları oldukça önemlidir (Tablo 2). PAH tanısı, kalp kateterizasyonunda pre-kılcal pulmoner hipertansiyonun gösterilmesine, yüksek mPAP (≥ 25 mmHg), düşük pulmoner wedge basıncı (≤ 15 mmHg) ve yüksek pulmoner vasküler dirence (>3 Wood birimi) bağlıdır (Tablo 3).

Eisenmenger sendromu, erişkin DKH'na bağlı PAH tipidir (4). Doğuştan kalp hastalıklarının pek çoğuna bağlı olabilen sistemik-pulmoner şantın olduğu durumlarda görülebilen bir durum olup, pulmoner vasküler dirençte artış sonucunda şantın tersine veya iki yönlü dönmesi sonucu hipoksi ve siyanoz ile karakterize olan pulmoner hipertansiyonun ağır formudur (18,19). Çeşitli kalp defekleri pulmoner vasküler patolojilere sebep olsa da ASD, VSD, PDA, AVSD'lere bağlı durumlar Eisenmenger sendromuna en çok neden olan kalp defektleridir. Geniş ASD'lerin %10'u, onarım yapılmamış VSD'lerin yaklaşık %50'si, trunkus arteriyozusların hemen hemen hepsinde Eisenmenger sendromu geliştirebilmektedir (20). İlgili doğumsal kalp defekti bağlı olarak pulmoner kan akımı artışı sonucunda pulmoner arter basıncı artar. Pulmoner damar direnci sistemik direnci yenerek şant tersine döner ve Eisenmenger sendromu gelişir. PAH patogenezinde arter basıncının yükselmesinin 3 ana nedeni vardır. Bunlardan ilki pulmoner dolaşımdaki vazokonstriktör ve vazodilatatör etkenlerin arasındaki dengesizlikle alakalıdır. İkinci nedeni arterdeki düz kas ve endotel hücrelerindeki vasküler yeniden yapılanmadır. Diğer neden ise koagülasyon bozukluklarına bağlı tromboz oluşumuna yatkınlık sonucu vasküler dirençte artmadır (20).

Tablo 2: Doğuştan kalp hastalıklarıyla ilişkili pulmoner arteryel hipertansiyonun klinik sınıflaması (4)

<p>1.Eisenmenger sendromu: Sistemik-pulmoner şantlarla başlayıp zamanla PVD artışına ve akımın (pulmoner-sistemik) şeklinde tersine dönüşüne veya iki yönlü şanta giden genel olarak tüm kalp defektlerini kapsar. Klinik olarak eritrosit artışı, siyanoz ve organların tutulumu mevcuttur</p>
<p>2.Sistemik pulmoner şantlarla ilişkili PAH: Orta genişlikte veya daha geniş defektleri içerir. Dinlenme esnasında siyanoz gözlenmez. Sistemik-pulmoner şant devam etmekte olup PVD orta-hafif artmış.</p>
<p>3.Küçük defektlerle birlikte olan PAH: EKO’da saptanan ventriküler septal defekte <1 cm, arteriyal septal defekte <2 cm olup PVD’de belirgin artış vardır. Klinik olarak IPAH’a benzer. Defektlerin kapatılması kontrendikedir.</p>
<p>4.Defekt onarımı sonrası PAH: Doğumsal kalp hastalığı onarılmış olduğu halde PAH onarımdan sonra devam etmektedir. Operasyondan aylar, yıllar sonra gelişir.</p>

Eisenmenger sendromunda pulmoner arterde gelişen histopatolojik değişiklikleri sınıflandırmak için Heath Edwards sınıflandırılması kullanılmaktadır (21).

Doğumsal kalp hastalıklarının tanı ve tedavisinde son on yılda önemli gelişmeler yaşanmakta olup, DKH’nın erişkin yaşlara ulaşma sayısı giderek artmaktadır. Genel popülasyondaki DKH’ların prevalansı yaklaşık 4-10/1000 canlı doğum, insidansı ise 8/1000 canlı doğum olarak belirtilmiştir (22,23). Ülkemizde çocuklarda konu ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

Eisenmenger sendromunda tanıda altın standart kalp kateterizasyonudur. Hastalık fulminan seyirli olmasına rağmen klinik bulgular genelde 2. veya 3. dekata kadar bulgu görülmez. Soldan sağa olan şant zamanla PVR artışına bağlı olarak sağdan sola dönünce siyanoz belirginleşir. Düşük arteryel oksijen saturasyonu, eritrositoz, trombositopeni, lökopeni görülebilir (4). Bunun yanında semptom olarak başta gelenler dispne, halsizlik ve senkop yer alır. Şantın tersine dönmediği hastalarda hafif-

orta düzeyde siyanoz ve eritrositoz vardır. Eisenmenger sendromunda ise hemoptizi, beyin abseleri, serebrovasküler olaylar, koagülasyon anormallikleri ve ani ölüm görülebilir (4). Bu hastalarda beklenen yaşam süreleri kısalma ile beraber otuzlu, kırklı yaşlara kadar yaşamakla beraber bazı hastalar yetmiş yaşlarına kadar yaşamaktadır. Fizik muayenede oskültasyonda trisküsbit yetersizliğine bağlı holosistolik üfürüm, ikinci kalp sesinde sertleşme duyulur. Pulmoner arter pulsasyonu palpe edilebilir. Hastalığın şiddetine göre pulmoner trombüsler, ritm bozuklukları, aritmiler, kalp yetmezliği görülür. İlaç tedavisi olanağı olmayan hastalarda, 3 yıllık sağkalım oranı; Eisenmenger sendromunda %77 iken, IPAH'lı olgularda bu oran %35'tir. DKH'lığı olanlarda egzersiz toleransı en fazla bozulanlar Eisenmenger sendromu olan hastalardır (4). Tedavide yaygın sistemik-pulmoner şanti olanlarda operasyon seçenekleri arasındadır. Defektin tipi, PVD/SVD oranı, Qp/Qs oranı ek kriterlerdendir. Bunun yanında Eisenmengerli hastalarda cerrahi girişim kontrendikedir ayrıca küçük defektleri olanlarda yararlıdır (4). Tedavide hasta eğitimi, davranış değişiklikleri ve hastanın risklerin farkındalığına varması önem arz eder. Hastaların geber kalması, genel anestezi gerektiren ameliyatı, yüksek irtifa, dehidratasyon, akciğer enfeksiyonları hastanın klinik durumunu kötüleşmesi açısından riskli durumlardır. Hastalara verilen oksijen tedavisi semptomları geriletmekte olsa da sağkalım üzerine anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (4). Şiddetli hemoptizisi olmayan, trombüs mevcut olan hastalarda antikoagülan tedavi düşünülebilir. Sekonder eritrositozu olan hastalarda flebotomi yapılmamalıdır. Ancak hematokrit 65'in üzerine çıkması halinde ya da hipervizikozite semptomları varsa flebotomi yapılabilir. DKH'ya bağlı PAH'lı hastalara verilen medikal tedaviler arasında olan endotelin reseptör antagonistleri, FDE-5 inhibitörleriyle hastada olumlu hemodinamik ve işlevsel sonuçlar alındığı gösterilmiştir (4).

Kadınlarda PAH gelişme olasılığı daha yüksek olmakla birlikte, hayatta kalma olasılıkları erkeklerden daha fazladır (24,25). En sık nedenini oluşturan gruplardan olan IPAH'ta tedavi edilmemiş erişkin hastalar için tahmini medyan sağkalım süresi 2,8 yıl iken çocuklar için 10 ay (4) olup Eisenmenger sendromlu hastalarda sağkalım süresi IPAH'lı hastalara göre daha yüksektir (26). PAH'ın mekanizmasının daha iyi anlaşılmasına ve son yirmi yılda daha ilerlemiş tedavi seçeneklerine rağmen, prognozu kötüdür. Yapılan son çalışmalarda, Fransa'da PAH hastaları için 3 yıllık sağkalım oranı

%67 (27), İngiltere ve İrlanda'da için %73,3 (28) ve ABD için %68 olarak bildirilmiştir (29). Kısa ve uzun dönem PAH hastalığı tedavisine yönelik değerlendirmeler için ABD'de kayıtlı hastaların uzun vadeli takibinde 5 ve 7 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %57 ve %49 olarak bulunmuştur (29,30). Hastaların araştırılma yöntemleri ve demografik yapılarına kısaca değinmek gerekirse; teşhisi yeni yapılmış (insidans kohortu) ve mevcut (prevalans kohortu) PAH hastalarında sağkalım oranları değişiklik göstermekte olup, prevalans kohortlarında yeni teşhis edilenlere kıyasla daha iyi prognoza sahip hastaları seçme eğilimi vardır (27,30).

Tablo 3: Pulmoner hipertansiyonun hemodinamik tanımları (4)

Tanım	Özellikler	Klinik gruplar
Pulmoner hipertansiyon	mPAB \geq 25 mmHg	Hepsi
Prekapiller PH	mPAB \geq 25 mmHg PAUB \leq 15 mmHg	1-Pulmoner arteryel hipertansiyon 3-Akciğer hastalığına bağlı PH 4-Kronik tromboembolik PH 5-Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH
Postkapiller PH	mPAB \geq 25 mmHg PAUB $>$ 15 mmHg	2-Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon 5-Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH
İzole postkapiller PH	DBG $<$ 7 mmHg ve/veya PVD \leq 3 WU	
Kombine postkapiller ve prekapiller PH	DBG \geq 7 mmHg ve/veya PVD $>$ 3 WU	

KD: Kalp debisi, DBG: Diyastolik basınç gradiyenti, mPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, PAUB: Pulmoner arter uç basıncı, PH: Pulmoner hipertansiyon, PVD: Pulmoner vasküler direnç, WU: Wood ünitesi

2.3 PAH Patofizyolojisi

Pulmoner dolaşım, dinlenme ve egzersiz sırasında tüm kalp debisini barındırabilen düşük dirençli ve yüksek uyumlu bir sistemdir. Etkilenen hastalardan

alınan histolojik akciğer analizinde, genellikle damar duvarının üç katmanını da içeren ve lümen alanını azaltan belirgin vasküler yeniden yapılanma gözlenmektedir (31). Yeniden yapılanmada endotel hücrelerinin, düz kas hücrelerinin, fibroblastların ve inflamatuvar hücrelerin yanı sıra kollajen, elastin ve fibronektin gibi hücre dışı matris bileşenlerinin proliferasyonu veya infiltrasyonu söz konusudur. İntimal değişiklikler arasında endotel hasar, endotel hücre proliferasyonu, fibroblast benzeri hücreler tarafından intima invazyonu, intimal fibrozis ile artmış matriks birikimi ve bazen de vasküler lümenin kendine özgü pleksiform lezyonlarla tıkanması yer alır (32). Pleksiform lezyonların varlığı, İPAH'da dağınık anjiyogenez ve apoptotik dirençli endotel hücrelerinin klonal genişlemesini yansıtabilecek şekilde bir terminal hastalık özelliği olarak kabul edilir (33). Düz kas hiperplazisi ve hipertrofisi ile normal kas-dışı damarların distal kas oluşumu nedeniyle medial kalınlaşma ile birlikte pulmoner arter ağaç boyunca vasküler yeniden yapılanma meydana gelir (34). PAH hastalığında pulmoner dolaşımdaki yaklaşık 8 milyon küçük arterin etkilenebileceği ve hastalığın klinik bulguları gözlenmeden önce yaklaşık %50'sinin kaybedilebileceği tahmin edilmektedir (35).

Pulmoner endotel hasarı ile işlev bozukluğunun, PAH gelişiminde erken evrede ortaya çıktığı ve vasküler yeniden yapılanmaya yol açan önemli bir olay olduğu düşünülmektedir (36,37). Endotel, pulmoner vasküler tonusun düzenlenmesinde kritik bir role sahiptir ve güçlü vazodilatörlerden prostasiklin (PGI₂) ve nitrik oksit (NO) ve vazokonstriktörlerden tromboksan A₂, endotelin-1 ve serotonin (5-hidroksitriptamin - 5HT) için birincil kaynaktır (38). PAH'da PGI₂ sentazın pulmoner arter ekspresyonunda bir azalma görülür (39), dolaşımdaki PGI₂ seviyesi de azalırken, tromboksan A₂ seviyesi artar (40,41).

NO'nun vazodilatör aktivitesi, metabolizması fosfodiesterazlara bağlı olan siklik guanozin monofosfat üzerinden gerçekleşir. Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5), pulmoner dolaşımda en bol bulunan izoformdur ve PAH hastalarında ekspresyonu artış gösterir (42–44). Akciğer mikrovaskülerinde daha düşük endotel NO sentazı (eNOS) ekspresyonu ve artmış endojene NOS inhibitörü asimetrik dimetil arjinin seviyesinden anlaşıldığı üzere PAH'da düşük NO biyoyararlanımı söz konusudur (45). Yükselmiş ET-1 (endotelin) ve 5-HT (serotonin) seviyelerinin PAH'da önemli bir

patolojik role sahip olduğu düşünölmektedir. Bu durum PA-SMC (pulmonary artery smooth muscle cells) proliferasyonunun yanı sıra vazokonstriksiyona neden olmaktadır (46,47). PAH pulmoner vazomotor tonusda patolojik artış da potasyum ve kalsiyum kanallarındaki anormalliklere ve RhoA/Rho kinaz sinyaline atfedilmiştir (48–51). Endotel disfonksiyonunun pro-trombotik bir ortam sağlaması muhtemel olup (52), PAH'ın ortak bir özelliği olarak insitu trombozu teşvik ederek (53), PAH hastalarının akciğerlerinde inflamatuvar ve immün hücrelerin filtre olarak birikmesine katkıda bulunur (54,55). Enflamasyon ve pulmoner vasküler yeniden yapılanma arasındaki ilişki iyi bilinmekte ve artan kanıtlar, enflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin PAH patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (56–58).

2.4 PAH'da Klinik

PAH'da klinik her hasta için aynı olmayıp genellikle sağ ventrikölün bozulma durumuna göre klinik oluşturur. Hastalarda genel olarak ilk aşamada efor sırasında nefes darlığı, taşikardi, anjina, gün içerisinde halsizlik, bitkinlik, senkop şeklinde klinik verir. Hastalığın ilerlemesiyle dinlenme esnasında semptomlar göröleceği gibi sağ kalp yetmezliğine bağlı ayaklarda ödem ve batında şişkinlik görölebilir (4). Bunun yanında pulmoner arterin genişlemesine bağlı olarak sol rekküren farengeal sinire bası yapmasına bağlı ses kısıklığı, bronşial arterin rüptürüne bağlı hemoptizi, pulmoner arterin rüptürüne bağlı kalp tamponadı semptomları görölebilir (4).

Fizik muayenede; kardiyak oskültasyonda pulmoner odakta S2 sesinde şiddetlenme, triküsbit yetmezliğine sekonder pansistolik üfürüm, artmış juguler basınca sekonder boyun venöz dolgunluk, artmış pulmoner basınç neticesinde diyastolik üfürüm, sağ kalp yetmezliğine sekonder hepatomegali, assit görölebilir. Bunun yanında ral ve ronküs beklenen semptomlar arasında yer almaz (4).

2.5 PAH'lı Hastalarda Genetik Özellikler

PAH'ın moleküler patogenezinde son dönemlerde yapılan araştırmalardaki önemli bir gelişme olarak, kalıtsal PAH'a sahip ailelerde kemik morfogenetik protein (BMP) reseptörü Tip II (BMP2) kodlayan gende mutasyonların saptanmasıdır (59). Bu reseptör, dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β) süper ailesinin bir üyesi olup,

HPAH'lı (kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyon) ailelerde prevalansı > %70 üzerinde olan birkaç yüz farklı BMPR2 mutasyonu tanımlanmıştır (60,61). PAH ile ilişkili olduğu bilinen dokuz gendeki mutasyonlara ek olarak (BMPR2, SMAD1, SMAD4 ile SMAD9, ACVRL1, ENG, CAV1, KCNK3, EIF2AK4), PAH hastalarının akciğerlerinde somatik mutasyonlar da bildirilmiş olup bu alanda yapılan yeni çalışmalar özellikle herediter geçişli PAH'ın genetik kısmını aydınlatma yolunda önemli adımlar olarak değerlendirilmektedir (62).

2.6 PAH'da Tanısal Testler ve Laboratuvar Bulguları

Hastaların elektrokardiyografilerinde (EKG) hastalığın ağırlık derecesi ile ilişkili patolojiler görülmektedir. Hastaların bakılan EKG'sinde: Sağ aks sapması, sağ atrial dilatasyon, sağ dal bloğu ve sağ ventrikül hipertrofisi bulguları gözlenir (63).

Pulmoner hipertansiyonda genellikle hastalığın ağırlığı ile akciğer grafisindeki bulgular arasında ilişki olmayıp, genel hasta popülasyonunun %90'ından fazlasında akciğer grafisinde anormallikler görülmektedir. Ana pulmoner arterde genişleme periferik arterlerde silikleşme görülür (64). İleri olgularda sağ atrium ve sağ ventrikül genişlemesi pulmoner hipertansiyonu düşündürmekle beraber normal bir akciğer grafisi pulmoner hipertansiyonu dışlamaz (4).

Hastalarda EKO değerlendirmesindeki esas amaç etyolojiyi saptamak ve PAB değerini tahmin etmektir. PH klinik şüphesi olan her hastada mutlaka EKO bakılmalıdır. Bununla birlikte tedavi planlanacak olan hastalarda EKO tek başına yeterli olmayıp mutlaka kardiyak kateterizasyon gereklidir (Tablo 3). Pulmoner hipertansiyon olasılığı dinlenme halindeyken triküsbit yetersizlik akım hızı (TYAH) ve EKO bulgularına dayanılarak olasılığın düşük-orta-yüksek olarak derecelendirilir (Tablo 4). Kalp kateterizasyonu kararı almak için öncesinde EKO incelemesi gereklidir. Bunun yanında diğer EKO bulgularının bakılması da önemlidir (Tablo 4). EKO, PH şüpheli olgularında ya da PH saptanan olgularda pulmoner hipertansiyonun nedenini bulmak anlamında yardımcıdır.

Pulmoner hipertansiyonlu hastaların egzersiz kapasiteleri azalmış olup 6 dakika yürüme testi (6DYT) sık kullanılan egzersiz testidir. Hasta gözetmen eşliğinde,

düz bir zeminde, 6 dakika boyunca olabildiğince hızlı ve aynı tempoda, koşmadan yürümesi sağlanır. Hasta yürüme esnasında tempoda düşüş yaşarsa aynı tempoda ilerlemesi gözetmen tarafından uyarılır. Bu zaman zarfında hastada terleme, solukluk, belirgin nefes darlığı, oksijen saturasyon düzeyinde düşme gelişirse test durdurulur. 6 dakikalık yürüme sonrası hasta durdurularak nabız, tansiyon, oksijen saturasyonu değerleri bakılır. Bu test normal bireylerde 6 dakikada 400-700 metre arasında olup, 5. Pulmoner Hipertansiyon Dünya Sempozyumunda önerilen hedefi olarak 440 metre eşik değer olarak değerlendirilmiştir (4). Bu parametre cinsiyet, yaş, mental kapasite, kilo ve boy değişkenlerinden etkilenmektedir. Bununla beraber ucuz ve kolay uygulanabilir olmasının yanında kişinin günlük yaşam aktivitesindeki egzersiz kapasitesiyle ilgili bilgiler vermesi açısından önemlidir (65,66).

Tablo 4: Pulmoner hipertansiyon ön tanısı ile gelen semptomatik hastalarda pulmoner hipertansiyonun Ekokardiyografi ile değerlendirilmesi (4)

Zirve triküsbit yetersizlik akımı hızı (m/s)	Diğer EKO PH bulgularının varlığı	Ekokardiyografik olarak PH olasılığı
≤ 2,8 ya da ölçülemeyen	Yok	Düşük
≤ 2,8 ya da ölçülemeyen	Var	Orta
2,9-3,4	Yok	
2,9-3,4	Var	Yüksek
>3,4	Gerekli değil	

Pulmoner hipertansiyon tanılı hastalar New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel sınıflandırılması ile değerlendirilmelidir. Semptomlar ve sınırlamalar; normal nefes alma, nefes darlığı ve anjina ağrısı açısından değişen derecelerle ilgilidir (67).

NYHA fonksiyonel sınıflaması (67):

- Sınıf I- Sıradan fiziksel aktivitede semptom yok ve sınırlama yok
- Sınıf II- Hafif semptomlar (hafif nefes darlığı ve / veya anjina) ve normal aktivite sırasında hafif sınırlama.

- Sınıf III- Normalden daha az aktivite sırasında bile, örneğin kısa mesafelerde (20-100 m) yürüme sırasında semptomlara bağlı aktivitede belirgin sınırlama.
- Sınıf IV- Ciddi sınırlamalar. Dinlenirken bile semptomlar yaşar

2.7 PAH'da Metabolik Değişiklikler ve Tanısal Laboratuvar Parametreleri

PAH hastalarında yapılan çalışmalarda bağışıklık sistemi, kemik iliği ve iskelet kasları da dahil olmak üzere etkilenen organlarda, akciğer dışı dokularda ve hatta pulmoner damarlarda metabolizma anormallikleri olduğu gösterilmiştir (68–70). PAH patogenezinde çeşitli metabolik değişiklikler söz konusudur, bununla birlikte yapılan çalışmalarda mitokondriyal disfonksiyonun etkilenen dokularda kritik bir ortak özellik olarak ortaya çıktığı öne sürülmüş olup; bu durum oksidatif fosforilasyon ile glikoz oksidasyonunun baskılanması ve glikolizin artan regülasyonu ile sonuçlanır. Bu duruma, mitokondriyal yapı ve fonksiyonlarının bozulması, dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin mitokondriyal fonksiyonu baskılayan yollarda yarattığı genel anormallikler de yol açabilir (71,72). Önerilen laboratuvar tetkikleri serum sodyum, potasyum, bilirubin, kreatinin, ürik asit, ALT, AST, troponin, INR (K vitamini antagonisti alan hastalarda), kan gazı, BNP/NT-proBNP, TFT, demir durumunu gösteren parametreler klinik bozulma görüldüğü zaman alınmakla beraber hasta stabil olması durumunda yılda en az bir kere kontrol bakılmalıdır (Tablo 5).

Biyokimyasal ve fiziksel ölçümler; hastaların fenotipik özelliklerini ayırt etmek, patolojik süreçleri değerlendirmek, tedavi seçimi, tedaviye yanıtı değerlendirmek ve uzun vadeli sonuçları değerlendirmek için kullanılabilir (4,73). Brain natriüretik peptid (BNP) veya pro-BNP'nin N-terminal bölümü (NT-proBNP), PAH klinik çalışma ve rutin tetkiklerde en yaygın kullanılan parametrelerden biridir. BNP/NT-proBNP düzeyleri miyokard fonksiyon bozukluğuyla ilişkili olup tanı, takip ve prognoz açısından önemli bilgiler verir (4). BNP, sol ventrikül işlev yetersizliğinde ve MI sonrası subakut dönemde öteki nörohormonlardan daha üstündür. Kalp kaynaklı bu proteininin serum düzeyindeki değişiklikler böbrek fonksiyonundan etkilenmekte olup böbrek yetmezliği olan hastalarda serum seviyesi yükselir (74). Bununla beraber BNP ve NT-proBNP'nin birbirlerine karşı üstünlükleri olmamakla beraber BNP

böbrek fonksiyonlarından daha az etkilenmektedir. NT-proBNP ise prognozu gösterme açısından BNP'ye göre daha güçlü bir parametredir (75).

Tablo 5: PH hastalarının izlemi için önerilen periyodik değerlendirmeler (4)

	Başlangıçta	3-6 ayda bir	6-12 ayda bir	Tedavi değiştirildikten 3-6 ay sonra	Klinik kötüleşme olması durumunda
Tıbbi değerlendirme ve fonksiyonel sınıfın saptanması	+	+	+	+	+
EKG	+	+	+	+	+
6DYM/Borg dispne skoru	+	+	+	+	+
KPET	+		+		+
Ekokardiyografi	+		+	+	+
Temel laboratuvar testleri	+	+	+	+	+
Genişletilmiş laboratuvar testleri	+		+		+
Kan gazı	+		+	+	+
Sağ-kalp kateterizasyonu	+		+	+	+

2.8 PAH'lı Çocuklarda Önleyici ve Destek Tedavi Yaklaşımları

Pediyatrik PAH hastalarında genel tedavi yaklaşımı olarak; hastanın yaşam kalitesini düzeltmek, egzersiz kapasitesini arttırmak ve sağ ventrikül fonksiyonlarını düzelterip hastayı düşük risk grubuna sokup mortaliteyi azaltmaktır. Hastalar semptomları olmayacak şekilde eğitim alarak kontrollü fiziksel aktiviteye teşvik edilmeli fakat aşırı fiziksel aktiviteden kaçınmaları önerilmelidir (76). Yapılan çalışmalarda eğitim alan pulmoner hipertansiyonlu hastaların, eğitim almayanlara kıyasla egzersiz kapasitesinin belirgin düzeyde arttığı, 6DYT sonuçlarında artma, yorgunlukta azalma, kardiyak fonksiyonlarda düzelme sağlayarak yaşam kalitesinde iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (77,78). Egzersiz ve eğitim programı PAH alanında

yeterli tecrübeye sahip merkezlerde yapılmasının yanısıra bu programa başlamadan önce hasta standart farmakolojik tedaviyi almış olup stabil durumda olmalıdır (4).

PAH gerek çocuklarda gerek ebeveynler üzerinde psikolojik ve sosyal yapıyı olumsuz etkileyen bir hastalık olması nedeniyle; hastaların ve ebeveynlerinin uzmanlaşmış kişilerden psikososyal destek almaları hastalığı kabul etme ve tedaviye uyum açısından önem arz etmektedir (4,79).

PAH'lı hastaların oksijen desteği olmaksızın 1500-2000 metre yüksekliğin üzerine çıkılması pek önerilmemekle beraber, uzun uçak yolculuklarında ağır PH olgularında oksijen destek tedavisi uygulanmalıdır (4,80). Opere edilecek PAH'lı hastalarda elektif cerrahinin riski yüksek olmakla beraber yapılan klinik çalışmalarda epidural anestezinin genel anestezide oranla daha iyi tolere edildiği görülmüştür (4,81).

PAH'a bağlı ölümlerin %7 si pnömoni nedeni olup, bu hastaların pnömoniye yatkınlığı vardır. Bu nedenle PAH'lı çocuklara pnömokok ve influenza aşılı yapılması önerilmektedir (4).

PAH'lı hastalara ve ailelerine genetik destek verilmelidir. Etkilenen kişiler ve diğer aile bireylerinin mutasyon durumuna bakılıp, özellikle BMPR2 mutasyonu taşıyıcı olan çiftler için prenatal ya da implantasyon öncesi genetik tanı yapılması, çocuk sahibi olmamak, gamet bağışından yararlanmak ya da evlat edinme seçenekleri sunulmalıdır (82).

PAH'lı hastalarda medikal tedavi yaklaşımları; tromboza eğilim olması nedeni oral antikoagulanlar, sağ kalp yetmezliği nedeni olası artmış santral venöz basıncı, periferik ödem ve asit nedeni diüretikler, ağır veya desatüre olan PAH hastalarında oksijen desteği, kardiyak fonksiyon ve ritim bozukluğu olası hastalarda digoksin verilebilir. PAH'lı hastalarda ACE inhibitörleri, AT-II reseptör blokerleri, B-blokerler ve ivabradinin kullanımı ve faydası ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (4).

Özgül medikal tedavisi yaklaşımlarında ise; nifedipin, diltiazem, amlodipin gibi kalsiyum kanal blokerleri sağ kalp kateteri esnasında vazodilatatör testine yanıt veren seçili IPAH'lı hastalarda yararlı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (83,84).

Yapılan çalışmalarda PAH hastalarında plazma endotelin-1 seviyesinin artmış olduğu gösterilmiş olup; bu durumun vazokonstrüktör ve mitojen etki yaratarak PAH patogenezinde önemli olması nedeni, endotelin reseptör antagonistleri kullanılan tedavi rejimleri kullanılmaktadır (4,85). Bu grupta ilk bulunan molekül olan bosentan, masitentan ile beraber endotelin Ave B reseptör antagonistleri olup, gruptaki diğer bir ilaç olan ambrisentan endotelin A reseptör antagonisti olarak kullanılan bir ilaçtır (4).

PAH'da kullanılan bir başka ilaç grubu olan fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ve guanilat siklaz uyarıcıları olup bu moleküller pulmoner damarlarda bol bulunan FDE-5'i inhibe ederek NO/cGMP yolu üzerinden etki edip cGMP yıkımını yavaşlatarak vazodilatatör etki yaratırlar (sildenafil, tadalafil, verdanafil). Riosiguat ise guanilat siklaz stimulatörü olup cGMP üretimini artırarak vazodilatatör etki yaratarak PAH'lı hastalarda kullanılan bir moleküldür. Riosiguat ile FDE-5 inhibitörlerinin birlikte kullanımı sonucu ciddi hipotansif durumlar yaşanması ve diğer yan etkileri nedeniyle bu iki ilacın kombine edilmesi kontrendikedir (86).

Prostasiklin endotel hücrelerinden üretilen bir molekül olup güçlü bir vazodilatatör, antiagregan, sitoprotektif ve antiproliferatif etkinliği olan bir moleküldür (87). PAH hastalarında prostasiklinin metabolik sürecinde bozukluklar olduğu saptanmıştır (88). Prostasiklin analogları ve prostasiklin reseptör agonistleri PAH'ta kullanılan bir diğer ilaç grubu olup; bu grupta yer alan beraprost kimyasal açıdan stabil olan oral alınan ilk prostasiklin analogudur. Bunun yanında epoprostenol, iloprost (oral, intravenöz ve aerosol formları mevcut), treprostinin prostasiklin analogları olan ilaçlardır. Bunun yanısıra seleksipag prostasiklin reseptör agonisti olan PAH tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (4).

PAH'da yetersiz tedavi yanıtı alınan ya da kötüleşen hastalara monoterapi ardından ikinci ve üçüncü tedavi verilir. Kombine tedavi, genelde 3 ayrı sinyal yoluna etki eden ilaçların birlikte kullanılmasıyla elde edilir. Bunlar NO yolu (PDE-5 inhibitörleri ve guanilat siklaz uyarıcılar), endotelin yolu (endotelin reseptör antagonistleri) ve prostasiklin yolu (prostasiklin analogları ve prostasiklin reseptör agonistleri) (4,89).

2.9 Anemiye Genel Bakış ve Demir Eksikliği Anemisi

Anemi basit olarak dolaşımdaki toplam eritrosit miktarının azalması veya fonksiyon bakımından eritrositlerin oksijen taşıma kapasitesinin azalması olarak tanımlanır (90). Diğer bir tanım olarak çocuklarda yaş gruplarına uygun hemoglobin - 2SD altı olması anemi olarak kabul edilir. Sanayileşmiş ya da sanayileşmekte olan ülkeler için ortak bir halk sağlığı sorunu olan anemi oldukça yaygın olup cinsiyet ve fizyolojik duruma göre değişiklik göstermektedir (90). Hemoglobin; 0-5 yaş arası çocuklarda ve hamilelerde 110 g/l, 5-11 yaş arası çocuklarda 115 g/l, 12-15 yaş arası çocuklarda ve 15 yaş üstü hamile olmayan kadınlarda 120 g/l, 15 yaş üstü erkeklerde 130 g/l ortalama değerlerinde olup bu değerlerin düşüklüğü anemi olarak değerlendirilir (90). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), yaptığı açıklamada tahmini küresel anemi prevalansını %24,8, okul öncesi yaştaki çocuklarda anemi prevalansını ise %47,4 olarak açıklamıştır (90). Çocuklarda anemiye neden olan faktörler arasında başta demir eksikliği olmak üzere; genetik olarak hemoglobinopatiler, bulaşıcı hastalıklar (kronik enfeksiyonlar, sıtma, bağırsak parazitleri), vitamin eksikliği, mineral alım azlığı, folat, B12 gibi vitamin eksiklikleri başlıca rol alır (90).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2001 yılındaki verilerine göre gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarda 0-4 yaş arası çocukların % 30'u, 5-14 yaş arası çocukların %48'i anemik olarak saptanmıştır (91,92). Ülkemizde ise bu oran 0-4 yaş arası çocukların % 15,2, 5-14 yaş arası çocukların %62,5'dir (91). Genel anlamda demir eksikliği ile demir eksikliği anemisi birbirinin yerine kullanılmakla beraber demir eksikliği mevcut olduğu halde henüz eritrositler etkilenmemiş olup anemi tablosu gelişmemiş olabilir. Vücuda demir alımında yetersizlik mevcut ise öncelikle demir depolarında azalma meydana gelir. Bu dönemde hemoglobin düzeyi normal olup sadece serum ferritin ve transferrin saturasyonu düşük izlenebilir. Demir alımındaki bozukluğun devam etmesi durumunda eritrositler bu durumdan etkilenip anemi tablosu oluşunca demir eksikliği anemisi tablosu oluşur (91). Pediyatrik hastalarda DEA, ülkemizde olduğu gibi dünyada da en yaygın görülen anemi nedenidir. DEA'da hastanın cinsiyetine göre o yaş grubu için belirlenen normal hemoglobin düzeyinin ortalama 5 persentil altında olması olarak değerlendirilir.

Çocuklarda görülen demir eksikliği; yetersiz beslenen, düşük doğum ağırlığı ile doğan çocuklarda, süt çocukluğu döneminde, fazla inek sütü alınımı, hızlı büyüme evrelerinde ve mentürasyon gören ergenlerde daha sık görülür. Prenatal dönemde fetüsün tek demir kaynağı plasental yolla geçen demir olup; düşük doğum ağırlığı olmayan ya da kanaması olmayan bebeklerde anneden alınan demir genellikle postnatal dönemin ilk 6 ayında eritrositlerin hematopoezini sağlayacak kadar yetmektedir (91). Anne sütündeki demir miktarı 1. Aydan itibaren giderek azalır. Bu miktar kişiler arasında farklı olup anne diyetinden bağımsızdır (93,94). DSÖ verilerine göre 6. aydan sonra demir ihtiyacının %98 ek gıdalardan karşılanmalıdır (95). Ek gıda olarak et püresi, yumurta, balık, C vitamininden zengin besinlerin yanısıra inek sütünün fazla verilmemesi gereklidir. İnek sütündeki demir miktarı fazla olmasına rağmen emilimi az olmasının yanında, inek sütü allerjisi nedeni barsaklarda kanama yapabilmesi nedeniyle anemiye neden olabilmektedir (91).

2.10 Demir Eksikliği Anemisinde Klinik

Vücuda alınan demirin büyük kısmı hemoglobin yapısında kullanıldığı için DEA'da anemi en önemli bulgudur. Çocuklarda anemi durumu yavaş ilerleyebilir ayrıca cilt solukluğu farkedilmeyecek şekilde olabilir. Bu durum ebeveynlerin gözünden kaçıp aneminin derinleşmesine neden olabilir. DEA'da ciltte solukluk, çabuk yorulma, çarpıntı, taşikardi, iştahsızlık, immun sistemde zayıflık etkilerinin yanısıra üzerinde en fazla durulması gereken bir durum da nörokognitif sistem üzerine yaptığı olumsuz etkileridir (Tablo 6). Bu bağlamda DEA'lı çocuklarda duygulanım bozukluğu yanısıra motor - bilişsel gerilik de daha sık görülebilmekte olup bu etkiler tedavi edilmeyen olgularda kalıcı olabilmektedir (96–98). Bu etkisinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olup dopamin ekspresyonunu azaltıp, nöronların miyelinizasyonunu bozduğuna dair çeşitli çalışmalar mevcuttur (99–101). Demir eksikliğinin immün sistemi üzerine olumsuz etki oluşturarak bu hastaların enfeksiyonlara karşı direncinin düşük olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (102–104). Bazı yapılan çalışmalarda da DEA'lı hastalarda, demir eksikliğinin febril konvülziyon ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (105).

Tablo 6: Demir eksikliği anemisinde klinik bulgular (91)

Cilt	Solukluk
Tırnak	Kaşık tırnak
Kas ve iskelet sistemi	Efor kapasitesinde azalma, egzersiz kısıtlılığı
Kalp-damar sistemi	Taşikardi, kardiyomegali, kalp yetersizliği
İmmün sistem	T lenfosit ve PMNL işlev bozukluğu
Sindirim sistemi	İştahsızlık, anguler stomatit, atrofik dil, pika, yutma güçlüğü, plummer-vinson sendromu, gluten duyarlı enteropati
MSS	İrritabilite, halsizlik, bayılma, 6. sinir felci, papil ödem, katılma nöbeti, psödötümör seerebri, huzursuz bacak sendromu, uyku bozukluğu, dikkat eksikliği, öğrenme güçlüğü, davranış bozuklukları, algılama ve motor-mental gelişim bozuklukları
Ağır metal emiliminde artış	Kurşun zehirlenmesi

MSS: Merkezi sinir sistemi, PMNL: Polimorf nüveli lökositler

2.11 Demir Eksikliği Anemisinde Tanı ve Laboratuvar

DEA'nın tanısını öykü, muayene ve laboratuvar tetkikleriyle koymak mümkündür. Yapılan çalışmalarda tek başına iyi alınmış bir öykü anemi tanısını %71-79 arasında duyarlılıkta koyabileceği gösterilmiştir (106). Tanıda öykü ve klinik bulgulara (Tablo 6) ek olarak ilk bakılması gereken tetkikler hemogram durumu ve periferik yaymadır. Bakılan hemogramda yaşa ve cinsiyete göre hemoglobin ve hematokrit değerlerinde bir düşüklük olup olmadığına bakılır. Bunun yanında hemogram sonucunda; MCH ve MCV'de azalma, RDW'de ise artma şeklinde görülür (Tablo 7) (MCV: ortalama eritrosit volümü, MCH: ortalama eritrosit hemoglobini, RDW: eritrosit dağılım genişliği). Periferik yaymada ise eritrositler hipokromik ve mikrositer karakterdedir (91).

2.12 Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi

DSÖ ve Amerikan Pediatri Akademisi DEA'nın önlenmesinin önemine vurgu yapmış olup çocukluk çağında demirden zengin besinlerin alınmasını, süt çocuğu döneminde anne sütünün yetersiz kaldığı hallerde demirden zengin formül mamaların dahil edilmesini, yaşamın ilk 1 yılında inek sütünün mümkün oldukça verilmemesini, bebeklere demir proflaksi başlanıp 9-12. aylar arasında demir eksikliği açısından taranmasını önermiştir (91,107).

Tedavide; DEA tanısı konan çocuğa, eksik olanın yerine konması şeklinde demirden zengin beslenme önerileri, eğitim ve medikal tedavi şeklinde uygulanmalıdır. Diyetle alınan demir, hem demiri ve non-hem demiri olmak üzere 2 şekilde bulunur. Hem demiri genelde kırmızı et ve et ürünlerinde bulunurken non-hem demiri ise diğer besinlerde bulunur. Hem demirinin emilimi oldukça iyi olup çevresel etmenlerden non-hem demirine göre oldukça az etkilenir (91). Bu nedenle çocuklarda tedavide diyetle et ve et ürünlerinin artırılması önemli olup bunun yanında demirden zengin olan yumurta, yeşil sebze, kuru baklagil ve kuru meyveler yedirilmelidir. Medikal tedavide ise oral preparatların ucuz, yan etkilerinin daha az ve uygulanışı kolay olması nedeniyle öncelikli olarak tercih edilmektedir (91). Piyasada kullanılan demir preparatları +2 değerlikli ferröz ve +3 değerlikli ferrik olmak üzere 2 şekildedir. Ferrik demir emilebilmesi için ferröz demire dönüşmelidir. Vücut için etkili emilimi olan ferröz sülfat diğer ferröz preparatlar içerisinde en etkili ve en ucuzu olarak değerlendirilmektedir (91,108). Ferröz sülfat en yaygın kullanılan demir preparatı olup biyoyararlanımı yüksek olmasının yanında gastrik irritasyon, karın ağrısı, bulantı, kusma, kabızlık gibi yan etkileri tedaviyi bırakma nedenleri arasında başlıca sebepleri oluşturmaktadır. Tedavi dozu olarak 3-6 mg/kg/gün şeklinde olup yapılan araştırmalarda yan etki görülen çocuklarda günlük tek doz tedavinin bölünmüş dozlara kıyasla daha etkin olduğu saptanmıştır (109).

Askorbik asit demir emilimini arttırmakla beraber C vitamini ve demirin beraber yer aldığı ilaç kompleksleri fiyat bakımından daha maliyetli olup ülkemizde özellikle +2 değerlikli ferröz fumaratın C vitamini, çinko, folik asitle kompleks formları da mevcuttur. Tedavide takip ve kontrol aşamasında; tedavi sonrasındaki çocuklarda, huzursuzluk, halsizlik ve iştahsızlık bulguları hızla düzelir. Tedaviden 7-

10 gün sonra hastada retikülosit artışı olması beklenir. Aynı zamanda hemoglobinde 1 gr/dl artışın saptanması tanının doğruluğu açısından önemlidir. Hastalarda beklenen retikülosit artışı olsa bile vücuttaki demir depolarının doldurulması açısından demir replasmanının en az 2 ay verilmesi önerilmekte olup, ilgili tedavinin 5 aydan fazla kullanılması önerilmemektedir (91).

Tablo 7: Demir eksikliği anemisinin laboratuvar bulguları (91)

Hemogram	Periferik yayma
RBC: Düşük Eritrosit dağılım genişliği (RDW) >14 Hemoglobin ve Hematokrit: yaşa ve cinsiyete göre değeri düşük MCV: yaşa ve cinsiyete göre değeri düşük (alt sınır 10 yaşın altındaki çocuklarda 70+yaş), MCV<72 ise genellikle anormaldir. (6 aydan büyük çocuklarda MCV için üst sınır $84 + \text{yaş} \times 0,6$ olarak hesaplanır) MCV>98 her zaman anormaldir MCH <27 pg MCHC <%30 Trombositoz Nadiren trombositopeni, lökopeni	Hipokromi Makrositoz Anizositoz Anizokromi Bazofilik noktalanma Kalem hücreleri Hedef hücreler Hipersegmente nötrofiller Serum ferritin <12 ng/dl Serum demiri <30 mcg/dl Total demir bağlama kapasitesi (TDBK)>480 mcg/dl Transferrin saturasyonu (serum demir/TDBK x 100) : < %16 Metzner indeksi (MCV/RBC) >13

2.13 Vitamin B12 ve Eksikliği

Suda eriyen bir vitamin olan B12 hücrede önemli reaksiyonlarda ve DNA gibi önemli yapıların oluşumunda koenzim olarak görev alır. Korrin yapısında bulunan bu vitaminin ortasında cobalt elementi bulundurur. B12 hematopoezin devamında önemli bir vitamin olduğu gibi sinir sistemi işlevi açısından da önem arz etmektedir (110). Yapısında mevcut olan kobalt elementi 3 farklı şekilde bulunur. Bunlar +1, +2 ve +3 formlarıdır. En çok ticari preparat olarak kullanılan siyanokobalamin olup +3 değerlikli kobaltın siyanid ile kompleks yapması sonucu oluşur. Vücuda giren +3 değerlikli kobalt NADH bağımlı redüktazlar aracılığıyla vücutta işlev yapacak forma dönüştürülür. Adenozilkobalamin ve metilkobalamin vücutta koenzim olarak bulunan B12 vitamini formları olup ışıkta yapısal bozulmaya uğrarlar. Hidroksikobalamin ise vücutta en çok bulunan B12 formu olup aktif diğer koenzimlerin öncülüdür.

Tablo 8: B12 Eksikliğinde Klinik Bulgular (111)

Hematolojik
Megaloblastik anemi
Pansitopeni (lökopeni, trombositopeni)
Nörolojik
Parestezi
Periferik nöropati
Kombine sistem hastalığı (dorsal kolonların ve kotrikospinal sistemin demiyelinizasyonu)
Psikiyatrik
Sinirlilik, Kişilik değişikliği
Hafif hafıza bozukluğu, demans
Depresyon
Psikoz
Kardiyovasküler
Miyokard enfarktüsü ve inme riski artar

B12 vitamini genel olarak hayvansal besinlerde bulunmaktadır. Süt, yumurta, et, karaciğer ve balıkta yoğun miktarda mevcut olup, bitkisel ürünler bu vitamini eser miktarda ihtiva eder. Özellikle hayvansal ürünlerden düşük bir diyet programı B12 eksikliği riskini artırır. Düşük sosyo-ekonomik durum ve vegan beslenme rejimi ile beslenenlerde bu risk daha fazladır (112).

B12 normal referans aralığı ortalama serum seviyesi 200-900 pq/ml'dir. Bu durumla ilgili pediatrik popülasyonda detaylı çalışma olmamakla beraber yapılan çalışmalarda ırklar arasında B12 vitamin düzeyi arasında farklılıklar saptanmış olup, bu farklılık cinsiyet, eğitim durumu ve beden kitle indeksinden bağımsız olduğu saptanmıştır (113). B12 eksikliğinin alım yetersizliğinin yanısıra intrinsik faktör defekti, kostik madde hasarı nedenli, pernisyöz anemi, gastrik cerrahi, diphyllobothrium latum etkeni, anormal bakteri kolonizasyonu, pankreas hastalıkları ve ileumu tutan hastalıklar gibi gis kaynaklı patolojilerin yanında omeprazol, neomisin, kolşisin gibi ilaçlar da bu tabloya yol açan durumlar arasındadır. Bunun yanında zollinger-ellison sendromu, immerslund-grasbeck sendromu, aids, kronik alkol alımı ve hemodiyaliz de B12 eksikliği yapan patolojiler arasında yer alır (114).

B12 eksikliğinde başlıca makrositer anemi olmakla beraber, DNA onarım ve replikasyonunda bozukluk meydana gelir. Çok segmentli nötrofiller görülmekle

beraber trombositopeni, n6tropeni ve pansitopeni g6r6l6r (115). Bu hematolojik bulguların yanında parezi, parestezi, hafızada zayıflama, periferik n6ropati, huzursuzluk, depresyon gibi n6ropsikolojik sorunlara yol açabilmektedir (116). B12 vitamini gis epiteli 6zerine etkisi nedeniyle bu vitaminin eksikliğinde dilde glossit, bulantı-kusma, 6lser, ishal gibi bulgular meydana gelebilmektedir. Kardivask6ler olarak B12 vitamini eksikliğinde koroner ateroskleroz ve tromboz için risk fakt6r6d6r (117).

2.14 Vitamin B12 Eksikliğinin Tanısı ve Tedavisi

B12 eksikliği olan hastalarda tanı başlıca klinik ř6phe 6zerine serum B12 seviyesi, hemogram ve periferik yayma bulgularıyla konur. B12 eksikliği olan hastalarda serum B12 seviyesi 200 pq/ml'nin altında olup periferik yaymada makrositoz, anizositoz, poikilositoz, hipersegmente n6trofiller (genelde 5 segmentten fazla), bazofilik noktalanma ve Howell-Jolly cisimcikleri g6r6l6r. Bunun yanında bakılan hemogram tetkikinde d6ř6k hemogloblin seviyesinin yanında MCV artmış olarak g6zlenir. RDW artmış olup MCHC normal seviyede g6r6l6r (118). (MCV: ortalama eritrosit vol6m6, RDW: eritrosit dağılım genişliği, MCHC: ortalama eritrosit hemogloblin konsantrasyonu). Bunların yanında kanda ve idrarda metilmalonik asit artışı ve serum homosistein d6zeyi artışı B12 eksikliğinde g6r6l6r (119). Ayrıca deoksi6ridin baskılama testi B12 ve folik asit eksikliğinde kullanılan bir testtir (120).

B12 tedavisi olarak sublingual, intanazal ve oral uygulamaları olduğu gibi, genel olarak kabul g6ren yaklaşım intram6sk6ler tedavidir. B12 seviyesi 200 pq/ml'nin altında olup klinik ve laboratuvar bulguları olan hastalara, eksikliğin nedeni genel olarak malabsorbsiyon ve alım yetersizliği olması nedeniyle oral ya da intram6sk6ler replasman tedavisi olarak verilir. Başlangıç parenteral olarak olarak başlanır. Tedavinin idamesi ayda bir 100 6gr olarak devam edilir (121).

2.15 Folik Asit ve Eksikliği

Folik asit, L-glutamat ve pteorik asitten oluşan, aktif formu tetrahidrofolat olan bir vitamindir. Genel olarak başta DNA sentezi için gerekli olan p6rin ve timin sentezi, histidin, metyonin, glisin-serin metebolizmasındaki reaksiyonlarda g6rev alır.

Bunların yanısıra protein yapımı ve hücre çoğalmasında da görev alır (122). Folik asit insan vücudu tarafından sentezlenemez. Genel olarak karaciğer, sakatatlarda, yeşil sebze ve trunçgillerde zengin olarak bulunur. Günlük ortalama sağlıklı bir insanın alınması gereken folik asit miktarı 300-400 µgr arasında olmalıdır (123).

Folik asit eksikliğine çoğunlukla başta alım azlığı olmak üzere, gis problemleri, metabolizmayı hızlandıran bazı durumlar ve bazı ilaçların kullanımına bağlı olarak meydana gelir (Tablo 9). Dilde kızarıklık ve ağrı, stomatit, bulantı-kusma, baş ağrısı, huzursuzluk, nefes darlığı ve çarpıntı şikayetleri olabilir. Hematolojik olarak eritrositlerde megaloblastik değişiklikler, makrositozis, hipersegmente nötrofiller, hemogram tetkikinde artmış MCV düzeyi ile seyreden anemi tablosu görülebilir. Bunun yanında folik asit homosisteinden metyonin oluşumu reaksiyonu için önemli bir kofaktör olup eksikliğinde homosistein düzeyi yükselir. Artmış homosistein endotel yapısını bozarak koroner arter hastalığı ve vasküler hastalık riskini artırır. Yapılan araştırmalarda folat ve B12 takviyesi sonucunda homosistein düzeyinin düşmesine sekonder olarak vasküler endotel yapısında düzelme saptanmıştır (124). Ayrıca folat, DNA metilasyonu için önemli bir molekül olup eksikliğinde özellikle tümör supresör genleri barındıran DNA kısmında kırıklar neticesinde artmış kanser riski meydana getirir. Bu anlamda kolon kanserinde folat eksikliğinin etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (125).

Tablo 9: Folat eksikliğinin başlıca sebepleri (126)

Alım Defekti	İleri yaş, alkolizm
Malabsorbsiyon	Diyabet, skleroderma, topikal Sprue, Barsak rezeksiyonları, çölyak hastalığı, whipple hastalığı
Metabolizma hızı artışı nedenli	Adölesan, hipertroidi, gebelik, laktasyon
İlaçlara sekonder nedenli	Metotrexate, trimetoprim, sikloserin, fenobarbital, fenitoin, izoniazid, karbamezapin, difenilhidantoin, primetamin, triamteren, oral kontraseptifler

2.16 Folat Eksikliğinin Tanı ve Tedavisi

Folik asit eksikliğinin tanısı klinik bulguların olduğu hastada serum folat düzeyi, hemogram tetkikle beraber periferik yayma tanısı desteklemesi önemlidir. Serum folat düzeyinin 5 ng/ml'nin altında olması, bakılan hemogram tetkikinde artmış MCV düzeyi ile seyreden anemi, periferik yaymada eritrositlerde megaloblastik değişiklikler, eritrositlerde makrositozis, hipersegmente nötrofillerle beraber trombositopeni ve nötropeni görülebilir. Bununla beraber biyokimyasal olarak laktat dehidrogenaz seviyesi artar (118).

Tedavide öncelikle B12 eksikliğini ekarte etmek gereklidir. Tedavide genellikle oral olarak başlanır ve 1 mg/gün şeklindedir. Daha düşük dozlarda bile hematolojik yanıt görülür. Genelde birkaç hafta içinde folat depoları dolar. Ortalama 3-4 gün içerisinde trombosit ve retikülosit seviyeleri artar ve megaloblastik değişiklikler geriler. Hemoglobinin düzeyinin ortalama 15-42 gün içinde düzelmesi beklenir.

2.17 Pulmoner Hipertansiyonda Anemi ve Klinik Yansımaları

Pulmoner hipertansiyonda anemi sıklığına dair kısıtlı sayıda çalışma vardır ve sıklıkla demir eksikliği bildirilmiştir. IPAH hastalarının %43'ünde, Eisenmenger'li hastaların % 56'sında, sistemik sklerozis ile ilişkili PAH'ların (Ssc-PAH) %46'sında demir eksikliği saptanmıştır (4). Demir oksijen taşınmasında önemli bir kofaktördür. Eritrositlerde hemoglobinin yapısında iken, iskelet ve kalp kasında ise miyoglobinin yapısında bulunarak oksijenin gerek transportunda gerekse depolanmasında önemli rol oynar (3). Sonuç olarak demir eksikliğinde kalp ve iskelet kaslarında yeterli oksijen sağlanamayacağı için egzersiz performansı azalır. IPAH'lı hastalarda demir eksikliği ve anemi durumunun 6 DYT ile karşılaştırıldığı bir 6 dakika yürüme mesafesinin etkilendiği gösterilmiştir (3). Anemik (kadınlarda <12 g/dl, erkeklerde <13 g/dl; n=12) ve anemik olmayan (n=18) gruplarda demir, iskelet kasında ve hipertrofiye uğramış sağ kalp kasında oksidatif fosforilasyon mekanizmalarında yer alması sebebiyle demir eksikliği pulmoner hipertansiyon kliniği ve hemodinamisi üzerinde olumsuz etkileri olabileceği düşünölmektedir.

Smith ve arkadaşlarının (127) demir eksikliği olan sağlıklı insanlarda demir desteğinin yüksek irtifada hipoksiye bağlı oluşan pulmoner hipertansiyondaki ortalama pulmoner arter basıncını azalttığını gösteren çalışmaları mevcuttur. Demir tedavisinin pulmoner vasküler damar üzerine etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Bununla birlikte sol kalp yetmezliği hastalığı olup demir eksikliği olan hastalarda intravenöz demir tedavisi sonrası yaşam kalitesinin arttığı ve NYHA fonksiyonel sınıfının olumlu yönde gerilediği gözlenmiştir (3,128). Anker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise intravenöz demir tedavisi sonrası 6 DYT’de anlamlı ölçüde artış sağlandığını gösterilmiştir (128).

2.18 B12 ve Folat Eksikliğinin Pulmoner Hipertansiyon ile İlişkisi

Çocuklarda B12 ve folat eksikliğinin pulmoner hipertansiyonla ilişkisi hakkında yapılan çalışmalar genel olarak erişkinlerde olup, çocuklarda yapılan çalışmalar sınırlı olmakla beraber ilgili vitamin eksikliklerinin hematolojik, nörolojik, kardiyolojik ve psikiyatrik yansımaları şeklindedir (129).

B12 vitamini metilmalonil coa mutaz ve metiyonin sentaz’ın enzimatik reaksiyonunda görev alan kritik bir molekül olup, folik asit ile beraber homosistein metabolizmasındaki rolü önemlidir. Homosistein; B2, B6, B12 ve folik asit yardımıyla DNA ve RNA için metil grubu vericisi olan S-adenosilmetyonin (SAM)’a dönüşür (130).

Genel olarak B12 eksikliğinde ağırlıklı olarak hematolojik, gastrointestinal sistem ve nöro-psikiyatrik semptomlar ve bulguların yanında (115,116), yapılan çalışmalarda B12 eksikliğinin kardiyovasküler sistem üzerinde kronik ateroskleroz ve tromboz için risk faktörü olduğu saptanmıştır (117). Yapılan başka çalışmalarda da B12 ve folat eksikliği sonucunda artan homosistein düzeyinin çocuklukta oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve tromboz oluşumunu artırması nedeniyle kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir (131,132). Homosistein düzeyinin artmasıyla endotel bozulması sonucu artan tromboza eğilim neticesinde kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon riski artması söz konusu olup bu durum çocuklarda pulmoner hipertansiyona yol açabileceği düşünülmektedir.

Endotel, damarda antitrombotik özelliklere sahip olup diğer taraftan adhezyonu önleyici özellikleri nedeniyle vasküler dengeyi sağlar (133). Damar hastalıkları için risk faktörleri olan hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara, hiperglisemi gibi risk faktörleri endoteldeki yapı ve fonksiyonu bozarak olumsuz etki yaratır (133–135). Son yıllarda yapılan çalışmalarda homosistein yüksekliğinin endotel yapısının bozulmasına yol açarak, çocuklarda vasküler sistem üzerine bağımsız bir risk faktörü olarak etki ettiği gösterilmiştir (136). Homosistein yüksekliği direk olarak endotelde toksik hasara neden olabileceği gibi (137) protein C ve trombomodülin gibi antikoagülanlara etki edebilir (138). Bunun yanında oksidatif stress yoluyla, düz kas damarlarında LDL'yi okside ederek aterosklerozisi attırmasının yanında, endotelde nitrik oksit sentezini bozduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (139,140).

Rampersaud ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, folat ve B12 takviyesi sonucunda homosistein düzeyinin düşmesine sekonder olarak vasküler endotel yapısında düzelme saptanmıştır (124). Çocuklarda B12 ve folat tedavisi sonrası PAH'ın klinik sonuçlarıyla ilgili yeterince çalışma bulunmamakla beraber bu vitamin eksikliklerinin yerine konmasıyla PAH'lı çocuklarda olumlu klinik yansımalarının olacağı düşünülmektedir.

MATERYAL VE METOD

Çalışma 01.02.2019-01.03.2020 Tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve yaşları 4 ay-21 yaş arasında olan 51 Hasta (27 kız, 24 erkek) alındı. 43 hasta 18 yaşın altında, 8 hasta ise 18-21 yaş arasında idi. Çalışmaya başlamadan önce Dicle Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (02.10.2019 tarih ve 228 protokol) onayı alındı ve hasta veya ebeveynlerinden onam alındı.

Hasta seçimi:

Pulmoner hipertansiyon nedeniyle yapılan kardiyak kateterizasyonda pulmoner hipertansiyonun irreversible olmadığı hastalar ile ekokardiyografide pulmoner hipertansiyon saptanan, ancak henüz kardiyak kateterizasyon uygulanmayan hastalar çalışmaya alınmadı. Pulmoner hipertansiyon ile birlikte hemodinamik durumda değişikliğe neden olabilecek akut enfeksiyon gibi ek hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Daha önce anemi saptanıp anemi nedeniyle tedavi alan hastalar çalışmaya alınmadı.

Verilerin elde edilmesi:

Hastaların demografik, epidemiyolojik, klinik ve kaboratuvar verileri değerlendirildi. Tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, geldiği yer kayıt altına alındı; vücut ağırlığı, boyu ve oksijen saturasyonu ölçüldü. 6 dakika yürüme mesafesi ölçülerek kayıt altına alındı. Oksijen saturasyonu hasta dinlenir ve oturur halde iken, üst ekstremitelerden parmaklardan transkutanöz olarak ölçüldü (Covidien Nellcor). Hastada en az 5 dk süren ölçüm sonucundaki SaO₂ değeri kayıt edildi. SaO₂ düşürebilecek akciğer enfeksiyonu ve benzeri ek patoloji varlığında ölçüm dikkate alınmadı. 6 dakika yürüme mesafesi ölçümü için hastalar bu amaçla kullanılan alanda; 30 metre mesafeli düz bir koridorda 30 metreden sonra dönüş olacak şekilde 6 dakika boyunca koşmadan yürüme temposu ile yürütüldü. Yürümek istemeyen, yaşı nedeniyle testi yapamayacak hastalar, mental gerilik nedeniyle işlemi yapamayan hastalarda işlem yapılmadı. Test

sırasında testi sonlandırmak isteyen hastalarda veya oksijen satürasyonunda düşme olan hastalarda işlem sonlandırıldı.

Pulmoner hipertansiyon hastalarında takibin bir parçası olarak yapılan tam kan ve biyokimya incelemeleri, gerekli görülen hastalarda istenen BNP değerleri kayıt edildi. Yine rutin incelemenin bir parçası olarak tüm hastaların 12 derivasyonlu yüzey EKG'leri çekildi ve çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Ekokardiyografik İnceleme yapıldı. Hastaların EKO incelemesi için Vivid 7 Pro® (GE Medical Systems, Vigmed Ultrasound AS, N-3190 Horten, Norway) kullanıldı ve Ekokardiyografi verileri (Anatomik değerlendirme, triküspid yetmezliğinden ölçülen sağ ventrikül sistolik basıncı ve pulmoner yetmezlikten ölçülen sistolik ve ortalama pulmoner arter basınçları; TAPSE, LVEDd, LVEF) kayıt altına alındı. Ayrıca hastalarda en son yapılan kardiyak kateterizasyon bulguları kayıt altına alındı

Laboratuvar ve/veya klinik bulgulara dayanarak anemi düşünülen hastalar çocuk hematoloji polikliniğine yönlendirildi. Anemi açısından tetkik edilen hastaların varsa SD, SDBK, Ferritin, Transferin satürasyonu, B12, Folik asit düzeyleri kayıt altına alındı. Sonuçlar çocuk hematoloji uzmanı ile birlikte değerlendirildi. Hastaları anemi olan ve olmayan hastalar olarak gruplandırılarak aneminin klinik, laboratuvar ve hemodinamik parametrelere etkisi araştırıldı. Hastalar 5 gruba ayrıldı: Grup 1: Anemi olan hastalar; Grup 2: Anemi olmayan hastalar; Grup 3: DEA olan hastalar, Grup 4: DEA olmayan hastalar, Grup 5: Megaloblastik anemii olan hastalar, Grup 6: Megaloblastik anemisi olmayan hastalar

Anemi tanısı

Serum demir düzeyi $<50 \mu\text{g/dl}$, serum ferritin düzeyi $<15 \mu\text{g/dl}$, transferrin satürasyonu $<16\%$, total demir bağlama kapasitesi $>155 \mu\text{g/dl}$ olan hastalar demir eksikliği olarak kabul edildi. Çalışmamızda vitamin B12 eksikliği, serum vitamin B12 seviyesinin $<200 \text{ pg/mL}$ kabul edildi. Serum folat seviyesinin $<5 \text{ ng/ml}$ olması folat eksikliği olarak değerlendirildi. Hastalardan bakılan periferik yayma ile DEA ve megaloblastik anemi durumları teyyit edildi.

Laboratuvar incelemeleri:

Tam kan sayımı; Abbot, Cell-Dyn Rubby cihazı ile LED flow cell teknolojisi, lazer optik yöntemi ile çalışıldı. Biyokimyasal incelemeler için; Beckman Coulter DXC 700 AU cihazı ile fotometrik test yöntemi kullanıldı. BNP; Radiometer Aqt 90 cihazında ve flöresan immunoassay yöntemi ile çalışıldı.

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının değerlendirilmesi için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), ortalama ve standart sapma olarak tanımlandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler için parametrik testler (bağımsız t testi) kullanılırken normal dağılım göstermeyen veriler için parametrik olmayan testler (Mann-Whitney U testi) kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Testi (normal dağılım gösteren) ve Spearman Korelasyon testi (normal dağılım göstermeyen) ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı tarafından takip edilen 51 PH tanılı hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 13,7 (± 4.1) yıl (4-21 yaş) olup 27'si (%53) kızdı. 22 (%43) hastada anem saptandı: 17 (%33) hastada DEA, 8 (%17) hastada Megaloblastik anemi (B12 veya folik asit eksikliği), üç hastada ise DEA ve megaloblastik anemi birlikteliği saptandı. Üç hastada DEA ile megaloblastik anemi mevcuttu. Anemisi olan ile olmayan grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların 23'ü (%45) Diyarbakır merkez ve ilçelerinde ikamet etmekteydi. Bu hastalardan 10'u il merkezinde ikamet etmekte olup, en fazla popülasyonu oluşturmaktaydı. Hastaların üçü (%6) idiyopatik PH, 48'i (%94) doğumsal kalp hastalığına bağlı PAH tanısı ile takipli hastalardı. Hastaların 33'ü Bosentan, 1'i Sildenafil, 11'i Bosentan+İlioprost, 2'si Bosentan+Sildenafil, 4'ü Bosentan +İlioprost+Sildenafil kullanıyordu. Hastaların 13'ü (%25) Down sendromu tanılıydı. Kardiyak kateterizasyon ile çalışma arasındaki süre 3-159 ay (median = 44 ay) idi. Hastaların %94'ünde bir ya da daha fazla konjenital kalp defekti bulunmaktaydı. Doğumsal kalp hastalığı olan 48 hastanın tanıları tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Doğumsal kalp hastalığı olan hastaların tanıları (n:48)

Kalp Anomalisi	n	%
Ventriküler septal defekt (VSD)	26	51
• VSD	17	33
• VSD + Patent duktus arteriyozus (PDA)	4	8
• VSD + Atriyal septal defekt (ASD)	3	6
• VSD + PDA+ ASD	1	2
• VSD + PDA+ Pulmoner atrezi	1	2
Tek ventrikül	4	8
Çift çıkışlı sağ ventrikül (ÇÇRV)	4	8
Atrioventriküler Septal Defekt (AVSD) Biri AVSD+ÇÇRV	4	8
Postop pulmoner hipertansiyon	3	6
Patent duktus arteriyozus (PDA)	3	6
Trunkus arteriyozus	2	4
Fallot Tetralojisi+ Aortikopulmoner pencere+ Sol pulmoner arter yokluğu	1	2
Büyük arter transpozisyonu + VSD	1	2

Çalışmamızdaki hastalar yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi açısından değerlendirildi. Hastalarımızın vücut kitle indeksi ortalama değeri düşük saptandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11: Hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	Ortalama ± Standart Sapma
Yaş (ay)	164,90 ± 49,9
Cinsiyet (kız/erkek)	27/24
Vücut Ağırlığı (kg)	38,08 ± 14,0
Boy (cm)	143,00 ± 18,5
VKİ (kg/m ²)	17,92 ± 4,1

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, kg: Kilogram, cm: Santimetre, m²: Metrekare

Hastalar oksijen satürasyonu, 6DYM, NYHA fonksiyonel sınıfı, BNP değerleri açısından değerlendirildi. Bulgular Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Hastaların oksijen satürasyonu, NYHA fonksiyonel sınıfı, 6 dakika yürüme mesafesi ve ProBNP sonuçlarının değerlendirilmesi

Değişkenler	Ortalama ± Standart Sapma
SaO ₂ (%)	90,49 ± 5,5
6DYM (metre)	374,10 ± 99,5
NYHA Fonksiyonel Sınıfı	2,29 ± 0,5
ProBNP (pg/ml)	559,45 ± 1450,3

SaO₂: Oksijen satürasyonu, 6DYM: 6 dakikadaki yürüme mesafesi, NYHA: New York Kalp Cemiyeti, BNP: Brain natriüretik peptid, pg: Pikogram, ml: Mililitre

Hastalar kateter ve Ekokardiyografi bulguları açısından değerlendirildi. Hastaların kateter ve Ekokardiyografi bulguları Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13: Hastaların kateter ve Ekokardiyografi sonuçları

Değişkenler	Ortalama ± Standart Sapma
PVR (Wood Ünitesi)	10,34 ± 7,96
PVR/SVR	0,72 ± 0,52
QP/QS	1,61 ± 1,41
oPAB (mmHg)	53,91 ± 16,18
EKO-sPAB (mmHg)	73,42 ± 15,60
EKO-oPAB (mmHg)	50,69 ± 10,79
TAPSE (mm)	20,63 ± 5,55
LVEDd (mm)	41,79 ± 7,95
LVEF (%)	67,74 ± 5,79

PVR: Pulmoner vasküler resistans, SVR: Sistemik vasküler direnç, QP: Pulmoner kan akımı, QS: Sistemik kan akımı, oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, EKO-sPAB: Ekokardiyografi ile ölçülen sistolik pulmoner arter basıncı, TAPSE: Triküsbit anüler düzlem sistolik hareketi, LVEDd: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, WU: Wood ünitesi, mmHg: Milimetre civa basıncı, mm: Milimetre

Hastalar tam kan sayımı, demir, B12, folik asit ve diğer anemi parametreleri açısından değerlendirildi. Hastaların bulguları Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14: Tam kan sayımı, demir, B12, folik asit ve diğer bazı biyobelirteçlerinin sonuçları

Değişkenler	Ortalama ± Standart Sapma
DEMİR (µl/dl)	76,49 ± 47,70
SDBK (µl/dl)	308,86 ± 114,46
FERRİTİN (ng/ml)	39,58 ± 47,04
TRANSFERRİN SATÜRASYONU (%)	30,76 ± 29,13
VİTAMİN B12 (pg/ml)	411,80 ± 211,40
FOLİK ASİT (ng/mL)	10,16 ± 4,11
WBC (10e3/uL)	9,12 ± 2,95
HEMOGLOBİN (g/dl)	15,22 ± 2,89
MCV (fL)	86,20 ± 20,56
TROMBOSİT (10e3/uL)	227,94 ± 67,02

SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi, WBC: Beyaz küre düzeyi, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, µl: Mikrolitre, dl: Desilitre, ng: Nanogram, pg: Pikogram, fl: Fentolitre

Hastaların biyokimya test sonuçları (karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri) Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15: Hastaların biyokimyasal bulguları

Değişkenler	Ortalama ± Standart Sapma
ALT (U/L)	17,08 ± 7,33
AST (U/L)	25,80 ± 9,59
ÜRE (mg/dl)	24,57± 9,40
KREATİNİN (mg/dl)	0,57 ± 0,17
SODYUM (mmol/L)	137,39 ± 3,07
POTASYUM (mmol/L)	4,31 ± 0,46
KALSİYUM (mg/dl)	9,27 ± 0,72

ALT: Alkalen transferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, mg: Miligram, mmol: Milimol, dl: Desilitre, L: Litre

Grup 1 ve Grup 2 arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve boy açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Grup 1 ve Grup 2'nin demografik özellikleri açısından karşılaştırılması Tablo 16'te gösterilmiştir.

Tablo 16: Grup 1 ve Grup 2'nin demografik özellikleri açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar		p
	GRUP 1 (ANEMİ VAR) (n:22) Ortalama ± Standart Sapma	GRUP 2 (ANEMİ YOK) (n:29) Ortalama ± Standart Sapma	
Yaş (ay)	170,95 ± 54,6	160,31 ± 46,5	0,457*
Cinsiyet (kız-erkek)	11/11	16/13	0,714 [#]
Vücut Ağırlığı (kg)	36,95 ± 15,1	38,93 ± 13,3	0,623*
Boy (cm)	141,27 ± 21,0	144,31 ± 16,6	0,568*

*Bağımsız t testi; [#]Ki-kare testi. kg: kilogram, cm: santimetre

Çalışmamızda Grup 1 ve Grup 2 arasında SaO₂, BNP, 6DYM ve NYHA fonksiyonel sınıfı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

Grup 1 ve Grup 2'nin SaO₂, BNP, 6DYM ve NYHA açısından karşılaştırılması Tablo 17'de özetlenmiştir.

Tablo 17: Grup 1 ve Grup 2'nin SaO₂, BNP, 6DYM ve NYHA fonksiyonel sınıfı açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar		p
	GRUP 1 (ANEMİ VAR) (n:22) Ortalama ± Standart Sapma	GRUP 2 (ANEMİ YOK) (n:29) Ortalama ± Standart Sapma	
SaO ₂ (%)	90,73 ± 5,6	90,31 ± 5,6	0,795*
ProBNP (pg/ml)	556,77 ± 958,4	561,48 ± 1751,3	0,309 [#]
6DYM (metre)	373,28 ± 113,4	374,71 ± 90,4	0,964*
NYHA Fonksiyonel Sınıfı	2,23 ± 0,4	2,34 ± 0,5	0,413*

*Bağımsız t testi; [#]Mann Whitney U testi, SaO₂: Oksijen satürasyonu, BNP: Brain natriüretik peptit, 6DYM: 6 dakikadaki yürüme mesafesi, NYHA: New York Kalp Cemiyeti, pg: Pikogram, ml: Mililitre

Grup 1 ve Grup 2 arasında yapılan karşılaştırmada Grup 1 hastalarda EKO ile ölçülen sistolik ve ortalama pulmoner arter basınçları daha yüksek, TAPSE daha düşük saptandı. Ancak aradaki fark anlamlı değildi (tablo 18). Bulgular Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18: Grup 1 ve Grup 2'nin kateter anjiyografi ve Ekokardiyografi değerleri açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar		p*
	GRUP 1 (ANEMİ VAR) (n:22) Ortalama ± Standart Sapma	GRUP 2 (ANEMİ YOK) (n:29) Ortalama ± Standart Sapma	
PVR (WU)	9,15 ± 6,37	11,25 ± 9,01	0,392
PVR/SVR	0,69 ± 0,45	0,74 ± 0,59	0,759
QP/QS	1,33 ± 0,84	1,84 ± 1,73	0,234
oPAB (mmHg)	53,71 ± 15,55	54,08 ± 17,01	0,940
EKO-sPAB (mmHg)	76,05 ± 17,74	71,33 ± 13,71	0,331
EKO-oPAB (mmHg)	52,56 ± 8,90	49,39 ± 11,95	0,374
TAPSE (mm)	19,86 ± 6,93	21,08 ± 4,85	0,655
LVEDd (mm)	40,44 ± 6,93	43,00 ± 8,76	0,329
LVEF (%)	67,59 ± 5,08	67,89 ± 6,54	0,881

*Bağımsız t testi, PVR: Pulmoner vasküler resistans, SVR: Sistemik vasküler direnç, QP: Pulmoner kan akımı, QS: Sistemik kan akımı, oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, EKO-sPAB: Ekokardiyografi ile ölçölen sistolik pulmoner arter basıncı, EKO-oPAB: Ekokardiyografi ile ölçölen ortalama pulmoner arter basıncı, TAPSE: Triküsbit anüler düzlem sistolik hareketi, LVEDd: Sol ventriköl diyastol sonu apı, LVEF: Sol ventriköl ejeksiyon fraksiyonu WU: wood ünitesi, mmHg: Milimetre civa basıncı, mm: Milimetre

Grup 1 hastaların anemi belirteçleri tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19: Grup 1 ve Grup 2’nin hemogram, biyokimya ve diğer biyobelirteç bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar		P
	GRUP 1 (ANEMİ VAR) (n:22) Ortalama ± Standart Sapma	GRUP 2 (ANEMİ YOK) (n:29) Ortalama ± Standart Sapma	
HEMOGLOBİN (g/dl)	14,09 ± 2,84	16,07 ± 2,67	0,014*
RDW (%)	13,63 ± 2,01	12,27 ± 1,97	0,019*
MCV (fL)	78,63 ± 17,60	91,94 ± 21,05	0,021*
DEMİR (µl/dl)	45,77 ± 30,68	99,79 ± 45,32	0,000*
SDBK (µl/dl)	356,59 ± 126,05	272,66 ± 91,28	0,005 [#]
FERRİTİN (ng/ml)	19,44 ± 20,01	54,86 ± 55,60	0,003*
TR.SAT (%)	15,86 ± 15,24	42,07 ± 32,16	0,000*
VİTAMİN B12 (pg/ml)	320,32 ± 155,51	481,21 ± 223,83	0,005 [#]
FOLİK ASİT (pg/ml)	9,42 ± 4,02	10,72 ± 4,16	0,266*

*Bağımsız t testi; [#]Mann Whitney U testi, RDW: Eritrosit dağılım hacmi, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi, TR.SAT: Transferrin satürasyonu, µl: mikrolitre, dl: desilitre, ng: Nanogram, pg: Pikogram, fl: Femtolitre

Grup 3 hastalarda (DEA olan grup) 6DYM daha az olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.467). Grup 3 ve Grup 4’ün SaO₂, BNP, 6DYM ve NYHA fonksiyonel sınıfı açısından Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20: Grup 3 ve Grup 4'ün SaO₂, BNP, 6DYM ve NYHA fonksiyonel sınıfı açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar		p
	GRUP 3 (DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VAR) (n:17) Ortalama ± Standart Sapma	GRUP 4 (DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ YOK) (n:34) Ortalama ± Standart Sapma	
SaO ₂ (%)	91,59 ± 5,26	89,94 ± 5,73	0,326*
ProBNP (pg/ml)	398,82 ± 322,63	639,76 ± 1765,42	0,254 [#]
6DYM (metre)	357,15 ± 98,17	381,69 ± 101,00	0,467*
NYHA Fonksiyonel Sınıfı	2,29 ± 0,47	2,29 ± 0,52	1,000*

*Bağımsız t testi, [#]Mann Whitney U testi, SaO₂: Oksijen satürasyonu, BNP: brain natriüretik peptit, 6DYM: 6 dakikadaki yürüme mesafesi, NYHA: New York Kalp Cemiyeti, pg: Pikogram, ml: Mililitre

Grup 3 ve Grup 4 arasında kateterizasyon ile ölçülen parametreler açısından yapılan karşılaştırmada arada anlamlı fark saptanmadı. Bulgular Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21: Grup 3 ve Grup 4'ün kateter anjiyografi değerleri açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar		p
	GRUP 3 (DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ) VAR (n:17) Ortalama ± Standart Sapma	GRUP 4 (DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ YOK) (n:34) Ortalama ± Standart Sapma	
PVR (WU)	9,30 ± 6,73	10,94 ± 8,65	0,518*
PVR/SVR	0,71 ± 0,47	0,72 ± 0,566	0,949*
QP/QS	1,37 ± 0,89	1,768 ± 1,65	0,371*
oPAB (mmHg)	55,94 ± 14,49	52,72 ± 17,23	0,521*

*Bağımsız t testi, PVR: Pulmoner vasküler resistans, SVR: Sistemik vasküler direnç, QP: Pulmoner kan akımı, QS: Sistemik kan akımı, oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, WU: Wood ünitesi, mmHg: Milimetre civa basıncı

Grup 3 hastalarda EKO ile ölçülen sistolik ve ortalama PAB daha yüksek saptanmakla beraber aradaki fark anlamlı değildi (p sırasıyla 0.314 ve 0.442). Grup 3 ve grup 4 arasında EKO ile ölçülen sPAB, oPAB, TAPSE, LVEDd ve LVEF değerlerinin karşılaştırılması Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22: Grup 3 ve Grup 4’ün Ekokardiyografik ölçüm değerleri açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar		p
	GRUP 3 (DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ) VAR (n:17) Ortalama ± Standart Sapma	GRUP 4 (DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ YOK) (n:34) Ortalama ± Standart Sapma	
EKO-sPAB (mmHg)	76,73 ± 14,63	71,64 ± 16,07	0,314*
EKO-oPAB (mmHg)	52,40 ± 9,19	49,63 ± 11,74	0,442*
TAPSE (mm)	21,80 ± 7,43	20,21 ± 4,99	0,598*
LVEDd (mm)	40,47 ± 7,55	42,65 ± 8,24	0,415*
LVEF (%)	67,93 ± 5,54	67,62 ± 6,09	0,880*

*Bağımsız t testi, EKO-sPAB: Ekokardiyografiyle ölçülen sistolik pulmoner arter basıncı, EKO-oPAB: Ekokardiyografiyle ölçülen ortalama pulmoner arter basıncı, TAPSE: Triküsit anüler düzlem sistolik hareketi, LVEDd: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, mmHg: Milimetre civa basıncı, mm: Milimetre

Grup 3 ve grup 4 hastaların tam kan ve diğer bazı anemi belirteçleri açısından karşılaştırılması Tablo 23’de gösterilmiştir.

Tablo 23: Grup 3 ve Grup 4'ün hemogram, biyokimya ve diğer bazı anemi parametreleri açısından bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar		p
	GRUP 3 (DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ) VAR (n:17) Ortalama ± Standart Sapma	GRUP 4 (DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ YOK) (n:34) Ortalama ± Standart Sapma	
HEMOGLOBİN(g/dl)	13,59 ± 2,93	16,03 ± 2,54	0,030*
RDW (%)	14,06 ± 2,00	12,25 ± 1,87	0,003*
MCV (fL)	80,741 ± 9,233	88,93 ± 24,00	0,183*
DEMİR (µl/dl)	39,53 ± 28,61	94,97 ± 44,67	0,000*
SDBK (µl/dl)	390,12 ± 120,75	268,24 ± 87,63	0,000 [#]
FERRİTİN (ng/ml)	13,61 ± 14,99	52,57 ± 52,19	0,000*
TR.SAT (%)	11,71 ± 11,62	40,29 ± 30,65	0,000*
VİTAMİN B12 (pg/ml)	361,00 ± 149,29	437,21 ± 234,33	0,318 [#]
FOLİK ASİT (pg/ml)	9,71 ± 4,06	10,38 ± 4,18	0,589*

*bağımsız t testi; [#]Mann Whitney U testi, RDW: Eritrosit dağılım hacmi, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi, TR.SAT: Transferrin saturasyonu, µl: Mikrolitre, dl: Desilitre, ng: Nanogram, pg: Pikogram, fl: Femtolitre

Çalışmamızda megaloblastik anemisi olan (grup 5) hastalarda megaloblastik enmi olmayan (grup 6) hastalara göre SaO₂ daha düşük, BNP daha yüksek saptanmakla beraber aradaki fark anlamlı değildi (p sırasıyla 0.417, 0.484). Grup 5 ve gGrup 6 arasında; SaO₂, BNP, 6DYM açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Grup 5'in NYHA fonksiyonel sınıflandırması ortalama değerleri Grup 6'ya göre daha düşük olup, aradaki farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0,05). Grup 5 ve Grup 6 arasında; SaO₂, BNP, 6DYM ve NYHA fonksiyonel sınıfı açısından karşılaştırılması Tablo 24'de özetlenmiştir.

Tablo 24: Grup 5 ve Grup 6'nın SaO₂, BNP, 6DYM ve NYHA fonksiyonel sınıfı açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar		p
	GRUP 5 (MEGALOBLASTİK ANEMİSİ VAR) (n:8) Ortalama ± Standart Sapma	GRUP 6 (MEGALOBLASTİK ANEMİSİ YOK) (n:43) Ortalama ± Standart Sapma	
SaO ₂ (%)	89,00 ± 6,09	90,77 ± 5,51	0,417*
BNP (pg/ml)	765,50 ± 1571,77	521,12 ± 1443,20	0,484#
6DYM (metre)	401,50 ± 124,58	367,65 ± 93,84	0,394*
NYHA Fonksiyonel Sınıfı	2,00 ± 0,00	2,35 ± 0,52	0,000*

*Bağımsız t testi; #Mann Whitney U testi, SaO₂: Oksijen saturasyonu, BNP: Brain natriüretik peptit, 6DYM: 6 dakikadaki yürüme mesafesi, NYHA: New York Kalp Cemiyeti, pg: Pikogram, ml: Mililitre

Grup 5 ve Grup 6 arasında kateterizasyon ile ölçülen PVR, PVR/SVR, QP/QS ve oPAB açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Bulgular Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25: Grup 5 ve Grup 6'nın kateter değerleri açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar		p*
	GRUP 5 (MEGALOBLASTİK ANEMİ VAR) (n:8) Ortalama ± SD	GRUP 6 (MEGALOBLASTİK ANEMİ YOK) (n:43) Ortalama ± SD	
PVR (WU)	8,32 ± 3,78	10,60 ± 8,34	0,552
PVR/SVR	0,72 ± 0,37	0,72 ± 0,54	0,992
QP/QS	0,89 ± 0,54	1,72 ± 1,47	0,184
oPAB (mmHg)	43,43 ± 13,39	55,79 ± 16,06	0,062

*Bağımsız t testi, PVR: Pulmoner vasküler resistans, SVR: Sistemik vasküler direnç, QP: Pulmoner kan akımı, QS: Sistemik kan akımı, oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, WU: Wood ünitesi, mmHg: Milimetre civa basıncı

Çalışmamızda Grup 5 ve Grup 6 arasında EKO ile ölçülen LVEF, EKO-sPAB, EKO-oPAB, LVEDd açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Grup 5'te, Grup 6'ya göre TAPSE değerinde düşüklük saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p:0,038$). Bulgular Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26: Grup 5 ve Grup 6'nın Ekokardiyografi değerleri açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar		p*
	GRUP 5 (MEGALOBLASTİK ANEMİ VAR) (n:8) Ortalama ± SD	GRUP 6 (MEGALOBLASTİK ANEMİ YOK) (n:43) Ortalama ± SD	
EKO-sPAB (mmHg)	74,83 ± 23,82	73,19 ± 14,31	0,814
EKO-oPAB (mmHg)	49,00 ± 6,00	50,83 ± 11,14	0,782
TAPSE (mm)	14,67 ± 1,15	21,75 ± 5,52	0,038
LVEDd (mm)	38,17 ± 3,81	42,47 ± 8,37	0,229
LVEF (%)	66,40 ± 1,34	67,97 ± 6,22	0,232

*bağımsız t testi; sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, TAPSE: Triküsbit anüler düzlem sistolik hareketi, LVEDd: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, mmHg: Milimetre civa basıncı, mm: Milimetre

Gruplar arasında hemoglobin, RDW, MCV, demir, SDBK, ferritin, TR.SAT ve folik asit düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Bulgular Tablo 27'de gösterilmiştir.

Tablo 27: Grup 5 ve Grup 6'nın hemogram, biyokimya ve bazı biyobelirteç bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar		p
	GRUP 5 (MEGALOBLASTİK ANEMİSİ VAR) (n:8) Ortalama ± Standart Sapma	GRUP 6 (MEGALOBLASTİK ANEMİSİ YOK) (n:43) Ortalama ± Standart Sapma	
HEMOGLOBİN (g/dl)	15,38 ± 2,264	15,19 ± 3,018	0,867 *
RDW (%)	12,88 ± 2,455	12,853 ± 2,041	0,967 *
MCV (fL)	76,92 ± 28,267	87,92 ± 18,725	0,167 *
DEMİR (µl/dl)	61,88 ± 42,777	79,21 ± 48,541	0,351 *
SDBK (µl/dl)	264,88 ± 64,068	317,05 ± 120,320	0,344 #
FERRİTİN (ng/ml)	33,133 ± 22,145	40,791 ± 50,438	0,676 *
TR.SAT (%)	26,25 ± 20,927	31,60 ± 30,544	0,638 *
VİTAMİN B12 (pg/ml)	184,13 ± 63,456	454,16 ± 202,046	0,000 #
FOLİK ASİT (pg/ml)	8,46 ± 4,43	10,48 ± 4,02	0,206 *

*Bağımsız t testi; #Mann Whitney U testi, RDW: Eritrosit dağılım hacmi, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi, TR.SAT: Transferrin saturasyonu, g: Gram, µl Mikrolitre, dl: Desilitre, ng: Nanogram, pg: Pikogram, fl: Femtolitre

Hastalarımızda vitamin B12'nin TAPSE ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği saptandı (rho:0,504, p:0,028).

TARTIŞMA

Çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen pulmoner hipertansiyon (PH) tanılı hastalarda anemi sıklığını saptamak ve aneminin klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisini tesbit etmeyi amaçlamaktadır.

Pulmoner hipertansiyon, dinlenme esnasında sağ kalp kateterizasyonunda mPAP değerinin ≥ 25 mmHg olması ile tanımlanan birden fazla klinik durumu içerebilecek kalp, damar ve solunum hastalıklarının çoğunu daha karmaşık hale getirebilecek fizyopatolojik bir hastalıktır. Her yaş grubundaki bireyleri etkileyebilen bu durum damar duvarındaki (intimal ve mediyal tabaka) yapıların hipertrofisi ile karakterize olan ve hayatı tehdit eden progressif bir hastalıktır. PH insidansına yönelik dünya genelinde veriler incelendiğinde, küresel popülasyonun yaklaşık %1'inde görüldüğü, yaşın artmasıyla birlikte artarak 65 yaş üzerindeki bireylerin yaklaşık %10'unun PH'lı olduğu tahmin edilmektedir (9). İngiltere'de genel popülasyondaki prevalansı 97/1.000.000, cinsiyet oranı olarak Kız/Erkek 1,8 olarak belirtilmiştir (4). PH'daki ölüm oranı ABD'de 4,5-12,3/100.000 olarak belirtilmiştir (4). Fransada PH'nun prevalansı 15/1.000.000, insidansı ise 2,4/1.000.000 olarak raporlanmıştır. Bunun yanında aynı çalışmada 1 yıllık sağkalım %88 olarak belirtilmiştir (15). Hollanda'da yapılan bir araştırmada IPAH'ın yıllık insidansı 0,7/1.000.000, Doğumsal kalp hastalığı ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon (DKH-PAH) için ise 4,4/1.000.000 olarak belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada IPAH'ın nokta prevalansı 2,2/1.000.000, DKH-PAH'ın ise 15,6/1.000.000 olarak belirtilmiştir (141). Ülkemizde çocuklar üzerine yapılan kısıtlı çalışmaların bazılarında idiyopatik pulmoner hipertansiyonun yıllık insidansı 11,7 vaka/1.000.000, sekonder pulmoner hipertansiyonun yıllık insidansı 9,5 vaka/1.000.000 olarak bildirilmiştir (142). Pektaş ve arkadaşlarının (142) 2009 ile 2013 yılları arasında yaptığı bu çalışmada, çocuklardaki idiyopatik pulmoner hipertansiyonda K/E oranı 1:1,2 iken, sekonder pulmoner hipertansiyonda bu oran 1,1:1 olarak tesbit edilmiştir.

Çalışma grubumuzda yer alan hastaların %53'ü kız, %47'si erkek idi. Çalışmamızda kız hasta sayısının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da erkeklerden daha fazla olması literatür ile uyumludur. Çalışma grubumuzdaki hastaların yaş ortalaması 13,6 yıl (4-21 yıl) idi. Hastaların 23'ü (%45) Diyarbakır merkez ve ilçelerinde, 28'i (%55) ise Diyarbakır sınırları dışında ikamet etmekteydi. İl dışı hasta sayısının fazla olmasının nedeni üniversite hastanemizin tüm bölgeye hizmet veren üçüncü basamak sağlık merkezi olmasıyla ilişkilidir.

Down sendromunda konjenital kalp hastalıkları sıklığı normal popülasyona göre yüksektir (143). Berger ve arkadaşlarının (144) 2012 yılında yapmış olduğu bir çalışmada; 362 PH'lı çocuğun %13'ünde (47 hasta) kromozomal anomali tesbit edilmiş ve bu hastaların 42'si trizomi 21 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların 13'ü (%25) Down sendromu tanılıydı ve tamamında PH doğumsal kalp hastalığına bağlıydı. Çalışmamızda; Berger ve arkadaşlarının çalışmasından daha yüksek oranda Down sendromu tanılı hasta mevcuttu. Bölgemizde ileri anne yaşında gebeliklerin sık olması bu sonuç üzerinde etkili olabilir. Ancak sonuç üzerine etkili olan faktörlerin diğer klinik çalışmalarda desteklenmesi gerekmektedir.

Çocukluk döneminde pulmoner hipertansiyonun en yaygın nedenleri arasında DKH-PAH (Doğumsal Kalp Hastalığına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon), KPAH (Kalıtsal Pulmoner Arteryel Hipertansiyon) ve İPAH (İdiyopatik Pulmoner Arteryel Hipertansiyon) yer almaktadır (4,143,145). Doğumsal kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyonlar içinde, soldan sağa şantlı konjenital kalp hastalıkları en fazla orana sahiptir. 2012 yılında Berger ve arkadaşlarının (144) yapmış olduğu çalışmada pediatrik PH'lı hastaların %53'ünde İPAH veya ailesel PAH; %40'ında ise DKH-PAH olduğu belirtilmiştir. Sajjan ve arkadaşlarının (145) yayınlamış olduğu çalışmada çocuk yaştaki PH'lı hastaların %43'ü İPAH, %57'si DKH-PAH olarak belirtilmiştir. Latus ve arkadaşlarının (146) yaptığı çalışmada; hastaların %62'si İPAH, %38'i DKH-PAH tanısı almıştır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada İPAH sıklığı sekonder pulmoner hipertansiyondan (büyük bölümü doğumsal kalp hastalığı ilişkili) biraz daha yüksek saptanmıştır (142). Çalışmamızda hastaların %96'sında DKH-PAH, %4'ünde İPAH saptadık. Çalışmamızdaki DKH-PAH hastalarının oranı literatürde bildirilen değerlerden daha fazladır. İPAH hastalarının DKH-PAH

hastalarına göre daha kötü prognozlu olması, daha multidisipliner ve diğer bölümlerin de içinde olduğu tanı ve tedavi aşamalarına ihtiyaç duyması nedeniyle bu hastalar genetik, romatoloji vb diğer bölümlerin de olduğu merkezlerde yoğunlaşmış olabilirler. Ancak yine de çalışmamızdaki DKH-PAH sıklığının nedenleri ülkemizden yapılacak diğer çalışmalar ile desteklenmelidir.

Demir hemostasındaki bozulma PH gibi kardiyovasküler hastalıkların patogenezi etkiler. Hem demir eksikliğinin hem de demir yüklenmesinin kardiyovasküler sistemi olumsuz etkilediği bilinmektedir. Hemoglobinin lipid peroksidasyonu ve inflamatuvar cevapta artışa neden olan reaktif oksijen radikallerini etkilediği bildirilmiştir (147). Ratlarda demirden fakir diyet ile beslenmenin pulmoner arter basıncında yükselme ve sağ ventrikül hipertrofisine neden olduğu; ayrıca pulmoner arteriollerde vasküler remodelinge neden olduğu gösterilmiştir (148).

Pulmoner hipertansiyon tanılı hastalarda demir eksikliği ve anemi sıklığı yüksek oranlarda bildirilmiştir (149, 150, 153). PH'lı hastaların yaklaşık %40-60'ında demir eksikliği görülmekle beraber PH'lı hastaların yaklaşık üçte biri anemi sorunu yaşamaktadır (73,149). Yu X ve arkadaşları konjenital kalp hastalığı ilişkili PAH olan 153 hastanın %39'unda demir eksikliği olduğunu bildirmişlerdir (150). Sonnweber ve arkadaşlarının (149) yapmış olduğu bir çalışmada PH'lı hastaların yüzde 33-42'sinde demir eksikliği saptandığı belirtilmiştir. Diğer bir çalışmada 70 İPAH hastasının %43'ünde demir eksikliği saptanmıştır (3). Vitamin B12 ise bazı PH'lı hastalarda görülebilen ve PH patogeneziinde rol alabilen vitamin eksikliklerindedir. Bu konuda az sayıda çalışma mevcuttur. Iodice ve arkadaşlarının (151) yaptığı bir çalışmada vitamin B12 eksikliğinde PH gelişebileceğini belirtmiştir. Gündüz ve arkadaşlarının (152) yapmış olduğu bir çalışmada, vitamin B12 eksikliği olan PH'lı bir çocuk hastaya 2 hafta parenteral hidroskobalamin tedavisi vermesi neticesinde hastada sPAH ve oPAB değerlerinde düşme olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda PH tanılı hastaların %43'ünde anemi saptandı. Demir eksikliği anemisi oranları literatür ile benzerlik göstermektedir. B12 ve folik asit eksikliği sonucu gelişen megaloblastik anemi sıklığı ile ilgili çalışmalar ise yetersizdir.

PH'lı hastaların arteriyel oksijen saturasyonları arttıkça semptomların düzeldiği ve kliniklerinin olumlu yönde etkilendiği bilinmektedir (4). Krasuski ve arkadaşlarının

(153) PH'lı hastalar üzerinde yaptığı çalışmada anemili hastaların, anemili olmayanlara göre oksijen saturasyonu değeri anlamlı derecede farklı saptanmadığı belirtilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde anemi olan ve olmayan hasta grubunun ortalama oksijen saturasyonu değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu.

Brain natriüretik peptid (BNP), PH'nın klinik çalışma ve rutin tetkiklerinde yaygın kullanılan bir parametre olup; tanı, takip ve prognoz açısından önemli bilgiler verir (4). Yu X. ve arkadaşları DKH-PAH olan hastalarda demir eksikliğinin yüksek N-terminal proBNP ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (150). Sonnweber ve arkadaşlarının (149) PH'lı hastalarda yapmış oldukları çalışmada anemili hastalarda proBNP düzeyi anlamlı bir şekilde yüksek saptandığı belirlenmiştir. Rhodes ve arkadaşlarının (73) PH'lı hastalarda yapmış oldukları çalışmada anemili hastaların, anemili olmayan hastalara göre proBNP düzeyleri anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda ise gerek total anemi grubunda gerekse DEA grubunda BNP düzeyleri benzerdi. Megaloblastik anemi grubunda ise BNP daha yüksek olmakla beraber bu fark anlamlı değildi. Daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar ile çocuklarda anemi ile BNP arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Pulmoner hipertansiyonda (PH) demirin rolüne olan ilgi giderek artmaktadır (154). PH'lı hastaların egzersiz kapasitelerini gösteren en yaygın test 6DYM testidir. Bu test aynı zamanda, NYHA fonksiyonel sınıfı ile birlikte hastaların prognozu hakkında bilgi vermesi açısından önemlidir (4). Sonnweber ve arkadaşlarının (150) yapmış olduğu çalışmada demir eksikliği anemisi olan PH'lı hastalarda olmayanlara göre 6DYM anlamlı bir şekilde düştüğü saptanmıştır. Van Empel ve arkadaşları (155) demir eksikliği olan İPAH hastalarında NYHA fonksiyonel sınıfının olmayanlara göre daha kötü olduğunu bildirilmiştir Yu X ve arkadaşları (150) DKH-PAH olan hastalarda demir eksikliğini daha düşük 6DYM ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir Krasuski ve arkadaşlarının (153) yaptığı bir çalışmada ise anemisi olan hastalarda NYHA fonksiyonel sınıfı artmakta olup, aradaki ilişki anlamlı olarak belirtilmiştir. Rhodes ve arkadaşlarının (73) yaptığı çalışmada anemisi olan pulmoner hipertansiyonlu hastalarda 6DYM daha düşük saptanmıştır. Rüter ve arkadaşlarının (156) yaptığı çalışmada demir eksikliği olan hastaların, demir eksikliği olmayan hastalara göre 6DYM testinde anlamlı bir düşüklük saptanmış, demir tedavisi

verildikten sonra hastalarda 6DYM’de ve NYHA’da anlamlı düzelme sağlandığını belirtmiştir. 70 İPAH hastasının incelendiği diğer bir çalışmada ise aneminin egzersiz intoleransını etkilemediği bildirilmiştir (3). Çalışmamızda anemisi olan grup ile anemisi olmayan grup arasında 6DYM ve NYHA fonksiyonel sınıf açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Ancak aneminin bu parametreler üzerindeki etkisini değerlendirmek için bu konuda daha çok çocuk hasta içeren çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Demir, hipertrofik sağ ventrikül oksidatif metabolizmasında önemli bir rol oynar ve demir eksikliği pulmoner hipertansiyonlu hastalarda olumsuz etkiler yapabilmektedir (3). Demir eksikliği anemisinde meydana gelen hipoksiye bağlı salınan büyüme faktörleri pulmoner damarda yeniden şekillenmeyle ilişkilidir (157). Kılavuzlarda PH hastalarında demir durumunun düzenli olarak izlenmesini ve nihai demir desteğini önermektedir (4). Demir eksikliğin PH’lı hastaların EKO ve kardiyak kateterizasyon ile ölçülen pulmoner arter basınçları ve pulmoner arter direnci üzerine direkt etkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Krasuski ve arkadaşlarının (153) erişkin yaştaki pulmoner hipertansiyonlu hastaların yer aldığı çalışmada, anemisi olan hasta grubunda, anemisi olmayan hasta grubuna göre PVR’deki düşüklük anlamlı, oPAB değerindeki düşüklük ise anlamlı bulunmamıştır. Sonnweber ve arkadaşlarının (149) PH’lı hastalarda yapmış olduğu bir çalışmada anemisi olan hastalarda anemisi olmayan hastalara göre PVR ve sPAB değerlerinin benzer olduğu bildirilmiştir; oPAB değeri ise anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Mehmood ve arkadaşlarının (158) yayınlamış olduğu bir olguda anemisi olan PH’lı bir hastaya demir tedavisi verilmesi sonucu anemisi düzelmiş olup yapılan kontrollerde oPAB ve PVR değerlerinde anlamlı düşme izlendiği bildirilmiştir. Bu konuda yapılan erişkin çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır. Çocuklarda yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda kardiyak kateterizasyon ile ölçülen pulmoner basınçlar ve pulmoner vasküler direnç ile anemi varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak çalışmamızda kateter işleminin çalışma ile aynı zamanda yapılmaması ve çalışmanın kardiyak kateterizasyonundan 3-159 ay (median 44 ay) süre sonra yapılmasının sonuç üzerinde etkisi olabileceğini düşünüyoruz. Bu nedenle kateterizasyon ile ölçülen basınç değerleri ile anemi arasındaki ilişkinin anemi

araştırması ile kardiyak kateterizasyonun aynı zamanda yapıldığı çalışmalar ile değerlendirilmesi daha uygundur.

Sonnweber ve arkadaşlarının (149) çalışmasında demir eksikliği anemisi olan PH'lı hastaların EKO-sPAB, TAPSE ve LVEF değerleri, anemisi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamıştır. Çalışmamızda demir eksikliği anemisi olan grubun EKO-oPAB, EKO-sPAB TAPSE, LVEDd ve LVEF değerleri anemisi olmayan grupla karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Çalışmamızda anemisi olan grup ile olmayan grup arasında ve DEA olan grup ile olmayan grup arasında anemili hastalar lehine EKO ile ölçülen sistolik ve ortalama pulmoner arter basınçları anlamlı olmayan bir yükseklik göstermekteydi. Az sayıda hastada anlamlı olmayan bu farklılığın daha çok hasta ile yapılan çalışmalardaki sonuçlarını görmek gerekir.

Folat ve vitamin B12 eksikliği megaloblastik anemiden sorumlu temel faktörlerdendir (156). Sun ve arkadaşlarının (153) bir çalışmasında soldan sağa şanti olan 158 pediatrik hasta üzerinde yapılan çalışmada, PH'lı olan ve olmayan hastalar arasında folik asit ve vitamin B12 düzeylerinde anlamlı olarak fark bulunduğu belirtilmiştir. Folik asit ve vitamin B12 eksikliğine bağlı aneminin PH'lı hastaların egzersiz kapasitesi ve NYHA fonksiyonel sınıfı üzerine etkisini gösteren bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda megaloblastik anemisi olan hastaların NYHA fonksiyonel sınıfı, megaloblastik anemisi olmayan hasta grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Bu düşüklük aneminin olumsuz etkileri düşünüldüğünde beklenmeyen bir sonuçtur. Ancak bu grupta az sayıda (8 hasta) olmasının bu ilişkinin nedeni olabileceğini düşünüyoruz. Bu nedenle daha çok sayıda hasta içeren çalışma yapılması durumunda daha farklı sonuçlar saptanacağını düşünüyoruz.

Megaloblastik aneminin PH'lı hastaların kardiyak kateterizasyon ile ölçülen pulmoner arter basınçları ve PVR'yi nasıl etkilediğini gösteren kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Gündüz ve arkadaşları (152) vitamin B12 eksikliği olan PH'lı bir çocuk hastaya 2 hafta parenteral hidroskobalamin tedavisi verildikten sonra sPAB ve OPAB değerlerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu konuda çocuk hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Megaloblastik aneminin PH'lı hastaların EKO parametrelerini nasıl etkilediğini gösteren kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Chalupsky ve arkadaşları (158) hipoksiye maruz kalan kalan kişilerde pulmoner damarda NO azalması neticesinde pulmoner vasküler remodelling ve sağ ventrikül hipertrofisi gelişebileceğini, folik asidin tetrahidrobiopterin metabolizmasında rol oynayarak eNOS'u artırıp PH'yı önlediğini belirtmiştir. Iodice ve arkadaşlarının (151) yaptığı bir çalışmada vitamin B12 eksikliğinde PH gelişebileceğini belirtmiştir. Bulgularımız pulmoner hipertansiyonlu çocuklarda megaloblastik aneminin sPAB, oPAB, LVEDd ve LVEF değeri üzerine anlamlı bir etki yaratmadığı, TAPSE değerini ise anlamlı bir şekilde etkilediğini göstermektedir. TAPSE değeri PAH'da mortalite tahmini ve prognoz açısından güvenilir bir gösterge olup sağ ventrikül fonksiyonunu gösteren önemli bir parametredir (161). Pulmoner Hipertansiyonlu hastalarda sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ilerlemiş hastalarda sıklıkla görülür ve PH'da semptomlar esas olarak sağ ventrikül fonksiyon bozukluğuna bağlıdır (4). Çalışmamızda megaloblastik anemisi olan hastalarda TAPSE değerinin anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptandı. Bu grupta hasta sayısı az olmakla beraber Vitamin B12 ile TAPSE arasındaki anlamlı korelasyon B12 eksikliğinin pulmoner hipertansiyonda sağ ventrikül fonksiyonu üzerine olumsuz etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde benzer bir ilişkiye rastlamadık. Bu nedenle B12 eksikliği ve PH, özellikle de TAPSE arasındaki ilişkinin daha çok sayıda çalışma ile gösterilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak; çoğunluğu DKH-PAH olan çocuk hastalarda yapılan çalışmada anemi saptanan hastaların büyük bölümünün demir eksikliği anemisi olduğu; DEA'nın pulmoner arter basınçları, PVR, 6DYM, NYHA fonksiyonel sınıf ve BNP düzeylerini anlamlı olarak etkilemediği görülmüştür. Megaloblastik anemisi olan hastalarda TAPSE değerinin daha düşük olması ve B12 ile TAPSE arasındaki anlamlı korelasyon daha önce literatürde bildirilmemiştir. Çocuklarda konu ile ilgili çalışmaların az olması nedeniyle bulgularımızın daha çok sayıda çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir.

SONUÇLAR

- 1- Çalışmaya yaşları 4-21 yaş arasında olan pulmoner hipertansiyon (PH) tanılı ve takipli 27 kız (%53), 24'ü erkek (%47) olan toplam 51 hasta alındı.
- 2- Hastaların %94'ü doğumsal kalp hastalığı ilişkili PAH, üçü ise İPAH tanılıydı.
- 3- Hastaların 22'sinde (%43) anemi saptandı. 17 hastada (%33) DEA saptandı. 8 hastada (%16) ise megaloblastik anemi saptandı. 3 (%6) hastada ise hem megaloblastik anemi hem DEA mevcuttu.
- 4- Anemisi olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı ve boy açısından anlamlı fark saptanamadı ($p>0,05$).
- 5- Anemisi olan PH'lı hastalarda anemisi olmayan hasta grubuna göre NYHA, SaO₂, proBNP, 6DYM arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).
- 6- Anemisi olan PH'lı hastalarda anemisi olmayan hasta grubuna göre sPAB, oPAB, TAPSE, LVEDd ve LVEF değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).
- 7- Demir eksikliği anemisi (DEA) olan grupta, demir eksikliği anemisi olmayan gruba göre SaO₂, proBNP, 6DYM ve NYHA değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).
- 8- DEA'sı olan grupta, DEA'sı olmayan gruba göre kardiyak kateterizasyon ile ölçülen PVR, PVR/SVR, QP/QS, oPAB değerleri ve EKO ile ölçülen sPAB, oPAB, TAPSE, LVEDd ve LVEF değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).
- 9- Megaloblastik anemisi olan grupta, megaloblastik anemisi olmayan gruba göre SaO₂, proBNP ve 6DYM değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). NYHA fonksiyonel sınıfı anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). Ancak arada anlamlı korelasyon saptanmaması nedeniyle bu ilişki hasta sayısının az olmasına bağlandı.
- 10- Megaloblastik anemisi olan ve olmayan PH'lı hasta grupları arasında kardiyak kateterizasyon ile ölçülen PVR, PVR/SVR, QP/QS, OPAB değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

11- Megaloblastik anemisi olan ve olmayan PH'lı hasta grupları arasında EKO ile ölçülen sPAB, oPAB, LVEDd ve LVEF değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

12- Megaloblastik anemisi olan PH'lı grupta diğer gruba göre TAPSE değeri anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.038$). Vitamin B12 düzeyleri ile TAPSE değerlerinin anlamlı şekilde pozitif korelasyon gösterdiği saptandı ($r=0.505-4$, $p=0.028$).



KAYNAKLAR

1. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42-50.
2. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D34-41.
3. Ruitter G, Lankhorst S, Boonstra A, Postmus PE, Zweegman S, Westerhof N, et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2011 Jun 1;37(6):1386–91.
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, 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 Jan 1;37(1):67–119.
5. Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, et al. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation*. 2016 Mar 29;133(13):1240–8.
6. Lau EMT, Godinas L, Sitbon O, Montani D, Savale L, Jaïs X, et al. Resting pulmonary artery pressure of 21-24 mmHg predicts abnormal exercise haemodynamics. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1436–44.
7. Penaloza D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation*. 2007 Mar 6;115(9):1132–46.
8. Graham BB, Bandeira AP, Morrell NW, Butrous G, Tuder RM. Schistosomiasis-associated pulmonary hypertension: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest*. 2010 Jun;137(6 Suppl):20S-29S.
9. 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(4):306–22.
10. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RMF, Bonnet D, Fleming TR, et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D117-126.

11. Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, Foreman AJ, Miller DP, Ivy DD. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Circulation*. 2012 Jan 3;125(1):113–22.
12. Grünig E, Lichtblau M, Ehlken N, Ghofrani HA, Reichenberger F, Staehler G, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2012 Jul;40(1):84–92.
13. Brown SB, Raina A, Katz D, Szerlip M, Wiegers SE, Forfia PR. Longitudinal shortening accounts for the majority of right ventricular contraction and improves after pulmonary vasodilator therapy in normal subjects and patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2011 Jul;140(1):27–33.
14. Strange G, Gabbay E, Kermeen F, Williams T, Carrington M, Stewart S, et al. Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: The delay study. *Pulm Circ*. 2013;3(1):89–94.
15. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May 1;173(9):1023–30.
16. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007 Jul;30(1):104–9.
17. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012 Sep;40(3):596–603.
18. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J*. 1958 Sep 27;2(5099):755–62.
19. Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann Intern Med*. 1998 May 1;128(9):745–55.
20. Huang J-B, Liang J, Zhou L-Y. Eisenmenger syndrome: not always inoperable. *Respir Care*. 2012 Sep;57(9):1488–95.
21. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation*. 1958 Oct;18(4 Part 1):533–47.
22. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007 Jan 16;115(2):163–72.

23. Adatia I, Kothari SS, Feinstein JA. Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest*. 2010 Jun;137(6 Suppl):52S-61S.
24. 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 Jul 13;122(2):156–63.
25. 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 Jul 13;122(2):164–72.
26. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 1996 Jan;15(1 Pt 1):100–5.
27. Humbert M. Update on the European Respiratory Review. *Eur Respir J*. 2010 Nov 1;36(5):993–4.
28. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JSR, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Oct 15;186(8):790–6.
29. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012 Aug;142(2):448–56.
30. Farber HW, Miller DP, Poms AD, Badesch DB, Frost AE, Muros-Le Rouzic E, et al. Five-Year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. *Chest*. 2015 Oct;148(4):1043–54.
31. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D4-12.
32. Tuder RM. How do we measure pathology in PAH (lung and RV) and what does it tell us about the disease. *Drug Discov Today*. 2014 Aug;19(8):1257–63.
33. Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tuder RM. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest*. 1998 Mar 1;101(5):927–34.
34. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest*. 2008 Jul 1;118(7):2372–9.

35. Austin ED, Ma L, LeDuc C, Berman Rosenzweig E, Borczuk A, Phillips JA, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012 Jun;5(3):336–43.
36. Sakao S, Taraseviciene-Stewart L, Lee JD, Wood K, Cool CD, Voelkel NF. Initial apoptosis is followed by increased proliferation of apoptosis-resistant endothelial cells. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2005 Jul;19(9):1178–80.
37. Michelakis ED. Spatio-temporal diversity of apoptosis within the vascular wall in pulmonary arterial hypertension: heterogeneous BMP signaling may have therapeutic implications. *Circ Res*. 2006 Feb 3;98(2):172–5.
38. Schermuly RT, Ghofrani HA, Wilkins MR, Grimminger F. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Jun 21;8(8):443–55.
39. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jun;159(6):1925–32.
40. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992 Jul 9;327(2):70–5.
41. Kreymborg K grosse, Uchida S, Gellert P, Schneider A, Boettger T, Voswinckel R, et al. Identification of right heart-enriched genes in a murine model of chronic outflow tract obstruction. *J Mol Cell Cardiol*. 2010 Oct;49(4):598–605.
42. Murray F, MacLean MR, Pyne NJ. Increased expression of the cGMP-inhibited cAMP-specific (PDE3) and cGMP binding cGMP-specific (PDE5) phosphodiesterases in models of pulmonary hypertension. *Br J Pharmacol*. 2002 Dec;137(8):1187–94.
43. Corbin JD, Beasley A, Blount MA, Francis SH. High lung PDE5: a strong basis for treating pulmonary hypertension with PDE5 inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Sep 2;334(3):930–8.
44. Wharton J, Strange JW, Møller GMO, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jul 1;172(1):105–13.
45. Pullamsetti S, Kiss L, Ghofrani HA, Voswinckel R, Haredza P, Klepetko W, et al. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *FASEB J [Internet]*. 2005 [cited 2020 Jan 23]; Available from: <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201301011922>

46. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993 Jun 17;328(24):1732–9.
47. Eddahibi S, Guignabert C, Barlier-Mur A-M, Dewachter L, Fadel E, Darteville P, et al. Cross talk between endothelial and smooth muscle cells in pulmonary hypertension: critical role for serotonin-induced smooth muscle hyperplasia. *Circulation*. 2006 Apr 18;113(15):1857–64.
48. Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M, Wang J, Conte JV, Gaine SP, et al. Dysfunctional voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1998 Oct 6;98(14):1400–6.
49. Yu Y, Fantozzi I, Remillard CV, Landsberg JW, Kunichika N, Platoshyn O, et al. Enhanced expression of transient receptor potential channels in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Sep 21;101(38):13861–6.
50. Oka M, Homma N, Taraseviciene-Stewart L, Morris KG, Kraskauskas D, Burns N, et al. Rho kinase-mediated vasoconstriction is important in severe occlusive pulmonary arterial hypertension in rats. *Circ Res*. 2007 Mar 30;100(6):923–9.
51. Mouchaers KTB, Schaliij I, de Boer MA, Postmus PE, van Hinsbergh VWM, van Nieuw Amerongen GP, et al. Fasudil reduces monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension: comparison with bosentan and sildenafil. *Eur Respir J*. 2010 Oct;36(4):800–7.
52. Tournier A, Wahl D, Chaouat A, Max J-P, Regnault V, Lecompte T, et al. Calibrated automated thrombography demonstrates hypercoagulability in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Thromb Res*. 2010 Dec;126(6):e418-422.
53. White RJ, Meoli DF, Swarthout RF, Kallop DY, Galaria II, Harvey JL, et al. Plexiform-like lesions and increased tissue factor expression in a rat model of severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007 Sep;293(3):L583-590.
54. Stacher E, Graham BB, Hunt JM, Gandjeva A, Groshong SD, McLaughlin VV, et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Aug 1;186(3):261–72.
55. Savai R, Pullamsetti SS, Kolbe J, Bieniek E, Voswinckel R, Fink L, et al. Immune and inflammatory cell involvement in the pathology of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Nov 1;186(9):897–908.
56. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2003 Aug;22(2):358–63.

57. Hassoun PM, Mouthon L, Barberà JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S10-19.
58. Price LC, Wort SJ, Perros F, Dorfmüller P, Huertas A, Montani D, et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012 Jan;141(1):210–21.
59. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet*. 2000 Sep;67(3):737–44.
60. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grünig E, Aldred M, Geraci M, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D13-21.
61. Machado RD, Southgate L, Eichstaedt CA, Aldred MA, Austin ED, Best DH, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: A Current Perspective on Established and Emerging Molecular Genetic Defects. *Hum Mutat*. 2015 Dec;36(12):1113–27.
62. Aldred MA, Comhair SA, Varella-Garcia M, Asosingh K, Xu W, Noon GP, et al. Somatic chromosome abnormalities in the lungs of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Nov 1;182(9):1153–60.
63. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. 2015 Nov 24;132(21):2037–99.
64. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987 Aug;107(2):216–23.
65. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep 25;60(13):1192–201.
66. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2001 Apr;17(4):647–52.
67. New York Kalp Derneği (NYHA) Sınıflandırması [Internet]. [cited 2020 Feb 4]. Available from: <https://manual.jointcommission.org/releases/TJC2018A/DataElem0439.html>
68. Sutendra G, Michelakis ED. The metabolic basis of pulmonary arterial hypertension. *Cell Metab*. 2014 Apr 1;19(4):558–73.
69. Paulin R, Michelakis ED. The metabolic theory of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res*. 2014 Jun 20;115(1):148–64.

70. Ryan JJ, Archer SL. Emerging concepts in the molecular basis of pulmonary arterial hypertension: part I: metabolic plasticity and mitochondrial dynamics in the pulmonary circulation and right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2015 May 12;131(19):1691–702.
71. Durieux J, Wolff S, Dillin A. The cell-non-autonomous nature of electron transport chain-mediated longevity. *Cell*. 2011 Jan 7;144(1):79–91.
72. Woo DK, Shadel GS. Mitochondrial stress signals revise an old aging theory. *Cell*. 2011 Jan 7;144(1):11–2.
73. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, Ashby D, Kondili E, Gibbs JSR, et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul 12;58(3):300–9.
74. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet Lond Engl*. 1997 Nov 8;350(9088):1349–53.
75. Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC, Hartmann B, Baumgartner RA, Vogeser M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest*. 2007 Feb;131(2):402–9.
76. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009 Oct;30(20):2493–537.
77. Weinstein AA, Chin LMK, Keyser RE, Kennedy M, Nathan SD, Woolstenhulme JG, et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2013 May;107(5):778–84.
78. Chan L, Chin LMK, Kennedy M, Woolstenhulme JG, Nathan SD, Weinstein AA, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2013 Feb 1;143(2):333–43.
79. Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, Howard LS, Ryftenius H, Fischer A, et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2013 Dec;22(130):535–42.
80. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients

with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985 Apr;131(4):493–8.

81. Raines DE, Liberthson RR, Murray JR. Anesthetic management and outcome following noncardiac surgery in nonparturients with Eisenmenger's physiology. *J Clin Anesth.* 1996 Aug;8(5):341–7.
82. Frydman N, Steffann J, Girerd B, Frydman R, Munnich A, Simonneau G, et al. Pre-implantation genetic diagnosis in pulmonary arterial hypertension due to BMPR2 mutation. *Eur Respir J.* 2012 Jun;39(6):1534–5.
83. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992 Jul 9;327(2):76–81.
84. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005 Jun 14;111(23):3105–11.
85. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med.* 1991 Mar 15;114(6):464–9.
86. Andersen A, Korsholm K, Mellekjær S, Nielsen-Kudsk JE. Switching from sildenafil to riociguat for the treatment of PAH and inoperable CTEPH: Real-life experiences. *Respir Med Case Rep.* 2017;22:39–43.
87. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol.* 1995 Nov;48(5):890–6.
88. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med Drugs Devices Interv.* 2003;2(2):123–37.
89. Galiè N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J.* 2010 Sep;31(17):2080–6.
90. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009 Apr;12(4):444–54.
91. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Turk Arch Pediatr Pediatr Arş.* 2015 Mar 1;50(1):11–9.
92. WHO | Archived: Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control [Internet]. WHO. [cited 2020 Feb 6]. Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/

93. Siimes MA, Vuori E, Kuitunen P. Breast milk iron--a declining concentration during the course of lactation. *Acta Paediatr Scand.* 1979 Jan;68(1):29–31.
94. Celada A, Busset R, Gutierrez J, Herreros V. No correlation between iron concentration in breast milk and maternal iron stores. *Helv Paediatr Acta.* 1982;37(1):11–6.
95. Dewey KG. Nutrition, growth, and complementary feeding of the breastfed infant. *Pediatr Clin North Am.* 2001 Feb;48(1):87–104.
96. Oski FA. The nonhematologic manifestations of iron deficiency. *Am J Dis Child* 1960. 1979 Mar;133(3):315–22.
97. Oski FA, Honig AS, Helu B, Howanitz P. Effect of iron therapy on behavior performance in nonanemic, iron-deficient infants. *Pediatrics.* 1983 Jun;71(6):877–80.
98. Akman M, Cebeci D, Okur V, Angin H, Abali O, Akman AC. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2004 Oct;93(10):1391–6.
99. Erikson KM, Jones BC, Hess EJ, Zhang Q, Beard JL. Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001 Aug;69(3–4):409–18.
100. Ortiz E, Pasquini JM, Thompson K, Felt B, Butkus G, Beard J, et al. Effect of manipulation of iron storage, transport, or availability on myelin composition and brain iron content in three different animal models. *J Neurosci Res.* 2004 Sep 1;77(5):681–9.
101. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr.* 2001;131(2S-2):568S-579S; discussion 580S.
102. Edison ES, Bajel A, Chandy M. Iron homeostasis: new players, newer insights. *Eur J Haematol.* 2008 Dec;81(6):411–24.
103. Chandra RK, Saraya AK. Impaired immunocompetence associated with iron deficiency. *J Pediatr.* 1975 Jun 1;86(6):899–902.
104. Joynson DH, Walker DM, Jacobs A, Dolby AE. Defect of cell-mediated immunity in patients with iron-deficiency anaemia. *Lancet Lond Engl.* 1972 Nov 18;2(7786):1058–9.
105. King D, King A. Question 2: Should children who have a febrile seizure be screened for iron deficiency? *Arch Dis Child.* 2014 Oct;99(10):960–4.
106. Boutry M, Needleman R. Use of diet history in the screening of iron deficiency. *Pediatrics.* 1996 Dec;98(6 Pt 1):1138–42.

107. Baker RD, Greer FR, Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics*. 2010 Nov;126(5):1040–50.
108. Smith NJ. Iron as a therapeutic agent in pediatric practice. *J Pediatr*. 1958 Jul;53(1):37–50.
109. Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Randomized, controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops for treatment of anemia. *Pediatrics*. 2001 Sep;108(3):613–6.
110. Amarkhed S, Kasal S. A Rare Case of Vitamin B12 Deficiency Peripheral Neuropathy Presenting as Claw Hand. *J Assoc Physicians India*. 2020 Jan;68(1):59.
111. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*. 2003 Mar 1;67(5):979–86.
112. Obeid R, Heil SG, Verhoeven MMA, van den Heuvel EGHM, de Groot LCPGM, Eussen SJPM. Vitamin B12 Intake From Animal Foods, Biomarkers, and Health Aspects. *Front Nutr*. 2019;6:93.
113. Wahlin A, Bäckman L, Hultdin J, Adolfsson R, Nilsson L-G. Reference values for serum levels of vitamin B12 and folic acid in a population-based sample of adults between 35 and 80 years of age. *Public Health Nutr*. 2002 Jun;5(3):505–11.
114. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ Can Med Assoc J*. 2004 Aug 3;171(3):251–9.
115. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med*. 1994 Mar;96(3):239–46.
116. Andrès E, Perrin AE, Demangeat C, Kurtz JE, Vinzio S, Grunenberger F, et al. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. *Eur J Intern Med*. 2003 Jul;14(4):221–6.
117. Siri PW, Verhoef P, Kok FJ. Vitamins B6, B12, and folate: association with plasma total homocysteine and risk of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Nutr*. 1998 Oct;17(5):435–41.
118. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clin Med Res*. 2006 Sep;4(3):236–41.
119. Polytarchou K, Dimitroglou Y, Varvarousis D, Christodoulis N, Psachoulia C, Pantziou C, et al. Methylmalonic Acid and Vitamin B12 in Patients with Heart Failure. *Hell J Cardiol HJC Hell Kardiologike Epitheorese*. 2019 Nov 15;

120. Zittoun J, Zittoun R. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. *Semin Hematol.* 1999 Jan;36(1):35–46.
121. Estourgie-van Burk GF, van der Kuy PHM, de Meij TG, Benninga MA, Kneepkens CMF. Intranasal treatment of vitamin B12 deficiency in children. *Eur J Pediatr.* 2020 Feb;179(2):349–52.
122. Lucock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Mol Genet Metab.* 2000 Oct;71(1–2):121–38.
123. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline [Internet].* Washington (DC): National Academies Press (US); 1998 [cited 2020 Jan 29]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114310/>
124. Rampersaud GC, Kauwell GPA, Bailey LB. Folate: a key to optimizing health and reducing disease risk in the elderly. *J Am Coll Nutr.* 2003 Feb;22(1):1–8.
125. Duthie SJ, Narayanan S, Brand GM, Pirie L, Grant G. Impact of folate deficiency on DNA stability. *J Nutr.* 2002;132(8 Suppl):2444S–2449S.
126. Krishnaswamy K, Madhavan Nair K. Importance of folate in human nutrition. *Br J Nutr.* 2001 May;85 Suppl 2:S115–124.
127. Smith TG, Balanos GM, Croft QPP, Talbot NP, Dorrington KL, Ratcliffe PJ, et al. The increase in pulmonary arterial pressure caused by hypoxia depends on iron status. *J Physiol.* 2008 Dec 15;586(24):5999–6005.
128. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009 Dec 17;361(25):2436–48.
129. García-Casal MN, Osorio C, Landaeta M, Leets I, Matus P, Fazzino F, et al. High prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in infants, children, adolescents and pregnant women in Venezuela. *Eur J Clin Nutr.* 2005 Sep;59(9):1064–70.
130. Selhub J. Folate, vitamin B12 and vitamin B6 and one carbon metabolism. *J Nutr Health Aging.* 2002;6(1):39–42.
131. Peng H, Man C, Xu J, Fan Y. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2015 Jan;16(1):78–86.
132. Eberhardt RT, Forgione MA, Cap A, Leopold JA, Rudd MA, Trolliet M, et al. Endothelial dysfunction in a murine model of mild hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest.* 2000 Aug;106(4):483–91.

133. Grover-Páez F, Zavalza-Gómez AB. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Apr;84(1):1–10.
134. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation.* 1993 Nov;88(5 Pt 1):2149–55.
135. Laakso M. Dyslipidemia, morbidity, and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lipoproteins and coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 1997 Apr;11(2):137–41.
136. Celermajer DS, Sorensen K, Ryalls M, Robinson J, Thomas O, Leonard JV, et al. Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in their heterozygous parents. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Sep;22(3):854–8.
137. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocystine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest.* 1976 Sep;58(3):731–41.
138. Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest.* 1991 Dec;88(6):1906–14.
139. Heinecke JW, Rosen H, Suzuki LA, Chait A. The role of sulfur-containing amino acids in superoxide production and modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem.* 1987 Jul 25;262(21):10098–103.
140. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest.* 1993 Jan;91(1):308–18.
141. van Loon RLE, Roofthoof MTR, Hillege HL, ten Harkel ADJ, van Osch-Gevers M, Delhaas T, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation.* 2011 Oct 18;124(16):1755–64.
142. Pektas A, Pektas BM, Kula S. An epidemiological study of paediatric pulmonary hypertension in Turkey. *Cardiol Young.* 2016 Apr;26(4):693–7.
143. Irving CA, Chaudhari MP. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: spectrum, management and survival over 22 years. *Arch Dis Child.* 2012 Apr;97(4):326–30.
144. Berger RMF, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing Z-C, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet.* 2012 Feb 11;379(9815):537–46.

145. Sajjan I, Manlhiot C, Reyes J, McCrindle BW, Humpl T, Friedberg MK. Pulmonary arterial capacitance in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: relation to pulmonary vascular resistance, exercise capacity, and survival. *Am Heart J*. 2011 Sep;162(3):562–8.
146. Latus H, Wagner I, Ostermayer S, Kerst G, Kreuder J, Schranz D, et al. Hemodynamic Evaluation of Children with Persistent or Recurrent Pulmonary Arterial Hypertension Following Complete Repair of Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol*. 2017 Oct;38(7):1342–9.
147. Mathew R, Huang J, Wu JM, Fallon JT, Gewitz MH. Hematological disorders and pulmonary hypertension. *World J Cardiol*. 2016 Dec 26;8(12):703–18.
148. Cotroneo E, Ashek A, Wang L, Wharton J, Dubois O, Bozorgi S, et al. Iron homeostasis and pulmonary hypertension: iron deficiency leads to pulmonary vascular remodeling in the rat. *Circ Res*. 2015 May 8;116(10):1680–90.
149. Sonnweber T, Nairz M, Theurl I, Petzer V, Tymoszuk P, Haschka D, et al. The crucial impact of iron deficiency definition for the course of precapillary pulmonary hypertension. *PloS One*. 2018;13(8):e0203396.
150. Yu X, Zhang Y, Luo Q, Liu Z, Zhao Z, Zhao Q, et al. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Scand Cardiovasc J SCJ*. 2018 Dec;52(6):378–82.
151. Iodice FG, Di Chiara L, Boenzi S, Aiello C, Monti L, Cogo P, et al. Cobalamin C defect presenting with isolated pulmonary hypertension. *Pediatrics*. 2013 Jul;132(1):e248-251.
152. Gündüz M, Ekici F, Özyaydın E, Ceylaner S, Perez B. Reversible pulmonary arterial hypertension in cobalamin-dependent cobalamin C disease due to a novel mutation in the MMACHC gene. *Eur J Pediatr*. 2014 Dec;173(12):1707–10.
153. Krasuski RA, Hart SA, Smith B, Wang A, Harrison JK, Bashore TM. Association of anemia and long-term survival in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2011 Aug 4;150(3):291–5.
154. Rhodes CJ, Wharton J, Howard L, Gibbs JSR, Vonk-Noordegraaf A, Wilkins MR. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: a potential therapeutic target. *Eur Respir J*. 2011 Dec;38(6):1453–60.
155. van Empel VPM, Lee J, Williams TJ, Kaye DM. Iron deficiency in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart Lung Circ*. 2014 Mar;23(3):287–92.
156. Ruiter G, Manders E, Happé CM, Schaliij I, Groepenhoff H, Howard LS, et al. Intravenous iron therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and iron deficiency. *Pulm Circ*. 2015 Sep;5(3):466–72.

157. Farha S, Asosingh K, Xu W, Sharp J, George D, Comhair S, et al. Hypoxia-inducible factors in human pulmonary arterial hypertension: a link to the intrinsic myeloid abnormalities. *Blood*. 2011 Mar 31;117(13):3485–93.
158. Mehmood M, Agarwal R, Raina A, Correa-Jaque P, Benza RL. Hemodynamic response to treatment of iron deficiency anemia in pulmonary arterial hypertension: longitudinal insights from an implantable hemodynamic monitor. *Pulm Circ*. 2016 Dec;6(4):616–8.
159. Yadav MK, Manoli NM, Madhunapantula SV. Comparative Assessment of Vitamin-B12, Folic Acid and Homocysteine Levels in Relation to p53 Expression in Megaloblastic Anemia. *PLoS ONE* [Internet]. 2016 Oct 25 [cited 2020 May 26];11(10). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5079580/>
160. Chalupsky K, Kračun D, Kanchev I, Bertram K, Görlach A. Folic Acid Promotes Recycling of Tetrahydrobiopterin and Protects Against Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension by Recoupling Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Antioxid Redox Signal*. 2015 Nov 10;23(14):1076–91.
161. Harrison A, Hatton N, Ryan JJ. The right ventricle under pressure: evaluating the adaptive and maladaptive changes in the right ventricle in pulmonary arterial hypertension using echocardiography (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ*. 2015 Mar;5(1):29–47.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR
NONINTERVENTIONAL STUDIES

228

KARAR

Doç. Dr. Alper AKIN, Arş. Gör. Dr. Önder KARTI, Prof. Dr. Murat SÖKER, Uzm. Dr. Hasan BALIK, Uzm. Dr. Veysiye Hülya UZEL isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Pulmoner hipertansiyon tanılı çocuklarda anemi sıklığı ve klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisi" başlıklı araştırmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir.

Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.

DECISION

The project titled as "The prevalence of anemia in children with pulmonary hypertension and its relationship with clinical and laboratory findings" planned by Alper AKIN, Önder KARTI, Murat SÖKER, Hasan BALIK, Veysiye Hülya UZEL has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.

Oturum No (Meeting
number) :

Tarih (Date): 02.10.2019

Saat (Hour): 10:00-12:00

KURUL BAŞKANI
(CHIEF)

Prof. Dr. Meral ERDİNÇ

KURUL ÜYELERİ / MEMBERS

	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Meral ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
2	Prof. Dr.	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	Katılmadı
3	Prof. Dr.	Zeynep BAYSAL YILDIRIM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
4	Prof. Dr.	Ezeli AZARKAN	Dicle Üniversitesi Hukuk Fakültesi	Öğretim Üyesi	
5	Doç. Dr.	M. Veysi BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
6	Doç. Dr.	Zulfükar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	Katılmadı
7	Doç. Dr.	İbrahim KAPLAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	İznil
8	Doç. Dr.	Mehmet Güli ÇETİNÇAKMAK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
9	Dr. Öğretim Üyesi	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
10	Dr. Öğretim Üyesi	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	
11	Dr. Öğretim Üyesi	Gülşay AYDOĞDU	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Patoloji	