

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI

**FOLİK ASİT VE VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNDE PULMONER
ARTER BASINCININ EKOKARDİYOĞRAFİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nurhan KORKMAZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Funda YALÇIN

ŞANLIURFA
2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen, eğitim ve öğretimime büyük katkıda bulunan, örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Mehmet GENCER'e; tez çalışmalarımı yönlendiren, araştırmalarımın her aşamasında öneri ve yardımlarını esirgemeyen tez danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Funda YALÇIN'a; uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Elif KÖSE TEMELLİ ve Yrd. Doç. Dr. Zafer Hasan Ali SAK'a; asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan zevk aldığım Dr. Faruk GÜNAK'a ve diğer arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Zorlu asistanlık sürecinde asistanlığımın her anını benimle birlikte yaşayan ve her zaman yardıma hazır olan değerli dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında her hastamın EKO'suna büyük bir titizlikle bakan, tecrübesini ve bilgisini benimle paylaşan Doç. Dr. Asuman BİÇER YEŐİLAY'a; tezimin hazırlık aşamasında destek ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Nurten AKSOY ve öğretim görevlisi Abdullah TAŐKIN'a; hastalarımın kayıtlarında yardımcı olan tıbbi sekreter Őükrü GÖÇMEZ'e ; yazışmalar ve daha birçok konuda, engin bilgi birikimi ve tecrübeleriyle bizlere yardımcı olan Murat ALKAN'a; tüm öğretim üyesi, asistan, hemşire ve personele teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatım boyunca hep yanımda hissettiğim, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme minnet ve Őükranlarımı sunarım.

Nurhan KORKMAZ

İÇİNDEKİLER	SAYFA
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	III
TABLolar DİZİNİ	IV
KISALTMALAR VE SİMGELER	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE ARAŞTIRMANIN AMACI	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. B12 Vitamini	3
2.2. Folik asit	8
2.3. Pulmoner Hipertansiyon	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	43
6. KAYNAKLAR	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışma gruplarında vitamin B12 düzeyleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları

Şekil 2. Çalışma gruplarında Folik asit düzeyleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları

Şekil 3. Çalışma gruplarında PABS düzeyleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Vitamin B12 Eksikliğinin Nedenleri

Tablo 2. Folik Asit Eksikliği Nedenleri

Tablo 3. Hemodinamik pulmoner hipertansiyon tanımları

Tablo 4. Önemli tanımlar

Tablo 5. Güncelleştirilmiş klinik pulmoner hipertansiyon (PAH) sınıflandırması

Tablo 6. Pulmoner arteriyel hipertansiyonla bağlantılı doğumsal sistemik-pulmoner şantların klinik sınıflandırması

Tablo 7. Pulmoner arteriyel hipertansiyonla bağlantılı doğumsal sistemik-pulmoner şantların anatomik-fizyopatolojik sınıflandırması

Tablo 8. PH için risk faktörleri.

Tablo 9. Gebe Olmayan Hasta ve Gebe Olmayan Kontrol Gruplarının Demografik ve Karakteristik Bilgilerinin Karşılaştırılması

Tablo 10. Gebe Olmayan Hasta ve Gebe Olmayan Kontrol Gruplarının B12, Folik asit ve PABS Bilgilerinin Karşılaştırılması

Tablo 11. Gebe Hasta ve Gebe Kontrol Gruplarının Demografik ve Karakteristik Bilgilerinin Karşılaştırılması

Tablo 12. Gebe Hasta ve Gebe Kontrol gruplarının B12, Folik asit ve PABS bilgilerinin Karşılaştırılması

Tablo 13. Hasta (Gebe Olmayan Hasta + Gebe Hasta) ve Kontrol (Gebe Olmayan Kontrol + Gebe Kontrol) Gruplarının Demografik ve Karakteristik Bilgilerinin Karşılaştırılması

Tablo 14. Hasta (Gebe Olmayan Hasta + Gebe Hasta) ve Kontrol (Gebe Olmayan Kontrol + Gebe Kontrol) Gruplarının B12, Folik asit ve PABS Bilgilerinin Karşılaştırılması

Tablo 15. Gebe Olmayan Hasta Grubunun B12, Folik Asit ve PABS Bilgilerinin Korelasyonu

Tablo 16. Gebe Olmayan Kontrol Grubunun B12, Folik Asit ve PABS Bilgilerinin Korelasyonu

Tablo 17. Gebe Olmayan Hasta ve Gebe Olmayan Kontrol Grubunun B12, Folik Asit ve PABS Bilgilerinin Korelasyonu

Tablo 18. Gebe Hasta Grubunun B12, Folik Asit ve PABS Bilgilerinin Korelasyonu

Tablo 19. Gebe Kontrol Grubunun B12, Folik Asit ve PABS Bilgilerinin Korelasyonu

Tablo 20. Gebe Hasta ve Gebe Kontrol Grubunun B12, Folik Asit ve PABS Bilgilerinin Korelasyonu

Tablo 21. Hasta (Gebe Olmayan Hasta + Gebe Hasta) ve Kontrol (Gebe Olmayan Kontrol + Gebe Kontrol) Gruplarının B12, Folik Asit ve PABS Bilgilerinin Korelasyonu

KISALTMALAR

ADMA	Asimetrik dimetilarjinin
AdoCbl	Adenozilkobalamin
BDH	Bağ dokusu hastalığı
BMPR2	Kemik morfogenetik protein reseptör 2
BT	Bilgisayarlı tomografi
CN	Siyanür
Co	Kobalt
DKH	Doğumsal kalp hastalığı
DNA	Deoksi ribonükleik asit
DSÖ-FS	Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıfı
eNOS	Endotelial nitrik oksit sentaz
ERA	Endotelin reseptör antagonisti
ET-1	Endotelin-1
ET-A	Endotelin A
ET-B	Endotelin B
FDE-5	Fosfodiesteraz 5
GIS	Gastrointestinal Sistem
Hcy	Homosistein
HIV	İnsan bağışıklık eksikliği virüsü
INR	Uluslararası normalleştirilmiş oran
İPAH	İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon
LV	Sol ventrikül
KKB	Kalsiyum kanal blokeri
KTEPH	Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
MeCbl	Metilkobalamin
MCHC	Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV	Ortalama eritrosit hacmi
MS	Metiyonin sentaz
NADH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NO	Nitrik oksit
OHcbl	Hidroksikobalamin
PA	Pulmoner arter

PAB	Pulmoner arter basıncı
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PEA	Pulmoner endarterektomi
PH	Pulmoner hipertansiyon
PKUB	Pulmoner kapiller uç basıncı (PWP)
PVD	Pulmoner vasküler direnç
PVOH	Pulmoner venooklüzif hastalık
RDW	Alyuvar dağılım genişliği
RKÇ	Rastgele yöntemli kontrollü çalışma
RV	Sağ ventrikül
SKK	Sağ kalp kateterizasyonu
TBG	Transpulmoner basınç gradyanı
TGF- β	Dönüştürücü büyüme faktörü beta
THF	Tetrahidrofolat
VIP	Vazoaktif intestinal peptid

ÖZET

FOLİK ASİT VE VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNDE PULMONER ARTER BASINCININ EKOKARDİYOĞRAFİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nurhan KORKMAZ

Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Pulmoner hipertansiyon çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen önemli bir sağlık sorunudur. Özellikle diyetle ilgili faktörler ve hemolitik anemi gibi bir kısım hematolojik hastalıkların pulmoner hipertansiyon etyolojisinde yer aldığı bilinmektedir. Vitamin B12 ve folik asit eksikliği ülkemizde sık görülmektedir. Bu eksikliğin pulmoner arteryel hipertansiyon ile ilişkisi olabileceğini düşündük. Vitamin B12 ve folik asit eksikliği ile sistolik pulmoner arter basınçları arasındaki ilişkiyi araştırmak amacı ile bu çalışmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Vitamin B12 ve folik asit düzeylerinde düşüklük olan 60 hasta ve vitamin B12 ve folik asit düzeyi normal olan 55 kontrol grubu olmak üzere 115 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgular kardiyoloji polikliniğinde ekokardiografik olarak değerlendirildi ve sistolik pulmoner arter basınçları hesaplandı. Olguların yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri; sigara kullanımı, boy, vücut ağırlığı gibi bulguları ve yaşadığı şehir, mesleği gibi verileri kaydedildi.

Bulgular: Sistolik pulmoner arter basıncı hasta grubunda $23,36 \pm 4,42$ mmHg kontrol grubunda ise $23,60 \pm 6,26$ mmHg hesaplandı ($p=0,817$). Hasta ve kontrol grupları arasında PABs açısından anlamlı fark yoktu. Grup içi ve gruplar arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelendi. Herhangi pozitif ve negatif ilişkiye rastlanmadı. Hasta ve kontrol gruplarının yaş, ağırlık, boy ve BMI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda vitamin B12 ve folik asit eksikliği bulunan grubun sistolik pulmoner arter basıncı ile vitamin B12 ve folik asit düzeyi normal olan grubun sistolik pulmoner arter basıncı arasında anlamlı istatistiksel farklılık görülmedi. Çalışmamız vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin sistolik pulmoner arter basıncını etkilemediğine işaret etmektedir. Bu verilerin daha geniş serilerle doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Pulmoner arter basıncı, pulmoner hipertansiyon, ekokardiyografi, vitamin B12, folik asit

ABSTRACT

ECHOCARDIOGRAPHIC EVALUATION OF PULMONARY ARTERY PRESSURE IN VITAMINE B12 AND FOLIC ACID DEFICIENCY

Nurhan KORKMAZ, MD

Chest Diseases and Tuberculosis Department Specialization Thesis

AIM: Pulmonary hypertension is an important public health problem due to various cause. Dietary factors and hemotological diseases such as hemolytic anemia are known to be in etiology of pulmonary hypertension. Vitamine B12 and folic acid deficiency is frequently seen in our country. This resaearh has been planned to investigate the relationship between vitamine B12, folic acid deficiency and systolic pulmonary artery pressure.

MATERIAL-METHOD: 60 patient with vitamine B12 and folic acid deficiency and 55 healthy volunteers with normal vitamine B12 and folic acid levels as a control group, totally 115 cases were enrolled to study. The cases were evaluated at the cardiology outpatient clinics with echocardiography and systolic pulmonary artery pressures were determined. The demographic datas of cases such as age, sex, cigarette usage, BMI (body mass index), and occupation have been recorded.

RESULTS: Mean systolic pulmonary artery pressure of patient group was $23,36 \pm 4,42$ mmHg and of control group $23,60 \pm 6,26$ mmHg ($p=0,817$). There were no statistically significant difference between pulmonary artery pressures among the groups. There were no correlation between systolic pulmonary artery pressure and vitamine B12 and folic acid levels. Age, height, body, weight and BMI were not statistically significant among the groups.

CONCLUSION: According to the results of our study; there were no statistically significant difference in pulmonary artery pressure among the groups. Our study points out that vitamine B12 and folic acid deficiency didn't affect systolic pulmonary artery pressure. These data needs to be clarified with furher large scale studies.

Keywords: Pulmonary artery pressure, pulmonary hypertension, echocardiography, vitamine B12, folic acid

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), son yıllarda üzerinde çokca çalışılan bir hastalık grubudur. Bunun sonucunda hastalığın etyopatogenezi ve tedavisi ile ilgili önemli gelişmeler olmuştur. PAH etyopatogenezinde çok farklı mekanizmalar rol almaktadır. Bu nedenle etyolojik sınıflamada birçok neden yer almaktadır. Bu nedenlerden diyetle ilgili bir kısım faktörlerin, kullanılan bazı medikal preparatların PAH etyolojisinde rol aldığı anlaşılmıştır. Özellikle orak hücreli anemi, kronik hemolitik anemi ile ilgili yapılan çalışmalarda bu hastalıkların PAH nedeni olabildikleri ispatlanmıştır. Vitamin B12 ve folik asit eksikliği özellikle ülkemizde sık olmakla birlikte bu eksikliğin PAH'la ilişkisi ile ilgili çalışma yoktur. Bu ilişkiyi araştırmak amacı ile bu çalışmayı planladık.

Pulmoner hipertansiyon (PH), dinlenme halinde sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncında (PAB) ≥ 25 mmHg artış şeklinde tanımlanmıştır. Elimizde farklı PAH gruplarının prevalansına ilişkin karşılaştırmalı epidemiyolojik veriler yoktur. Bir ekokardiyografi laboratuvarında yapılan araştırmada, 4579 hastada PH prevalansının (Pulmoner arter sistolik basıncının >40 mmHg olması şeklinde tanımlanmıştır) %10.5 olduğu belirlenmiştir.

Pulmoner hipertansiyon sınıflaması:

- 1) Pulmoner arteriyel hipertansiyon
- 2) Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz
- 3) Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon
- 4) Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon
- 5) Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
- 6) Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon şeklindedir.

Pulmoner hipertansiyonun etyolojisinde pulmoner tromboemboli de yer alır. Vitamin B12 ve folik asit eksikliğinde hiperhomosisteinemi gelişir ve pulmoner tromboemboliye eğilim artar (1). Vitamin B12 ve folik asit eksikliğinde hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon gelişir (2). Bu yolla da Vitamin B12 ve folik asit eksikliği pulmoner hipertansiyon gelişiminde rol alıyor olabilir. Bu konu ile ilgili literatür gözden geçirildiğinde herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Pulmoner hipertansiyonun etyolojisinde folik asit ve Vitamin B12 eksikliğinin rolünün anlaşılmasının yeni tedavi modalitelerine katkı sunabileceğini düşündük.

Çalışmamızda Vitamin B12 ve folik asit eksikliği ile ekokardiyografik olarak sistolik pulmoner arter basınçları arasındaki ilişkiyi araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vitamin B12

2.1.1. Vitamin B12 Tanımı

Vitamin B12 suda eriyen bir vitamindir. DNA (deoksiribonükleik asit) yapımında ve önemli tepkimelerde rol alır. Yapısal olarak Korrin halkasından oluşur ve kırmızı renklidir. Merkezinde kobalt atomu bulunur (3). Vitamin B12 en son bulunan B vitaminidir. İlk kez 1948 yılında Dr. E. Lester Smith tarafından karaciğerden izole edilmiştir (4).

B12 Vitamini DNA sentezinde önemli bir koenzim rolü üstlenir. Özellikle hematopoezin sürdürülmesi ve sinir sisteminin devamlılığının sağlanması için gereklidir (5).

2.1.2. Vitamin B12 Genel Özellikleri

Kobalaminde bulunan kobalt (Co) atomunun vücutta 3 farklı oksidasyon hali vardır. Bunlar kobaltın +1, +2, +3 değerlikli formlarıdır. B12 vitaminin ticari preparat şekillerinden biri olan siyanokobalaminde bulunan siyanid, kobalamin (Co+3) ile kompleks yapar (6). Hidroksikobalaminin de ticari preparatları bulunmaktadır. Kobaltın +3 değerlikli formundan vücutta kullanılacak koenzim formlarına dönüşmesi NADH (Nikotinamid Adenin Dinükleotid-H) bağımlı redüktazlar tarafından gerçekleştirilir (7).

İlk bulunan vitamin B12 türü olan siyanokobalamin yapısındaki -CN grubu sayesinde en stabil olan vitamin B12 türü olduğundan en sık kullanılan ticari formdur. Siyanokobalaminin insan vücudunda aktif olabilmesi için yapısındaki siyanidin ayrılması gereklidir. Metilkobalamin (MeCbl) ve Adenozilkobalamin (AdoCbl) vücutta koenzim olarak kullanılan formlarıdır. Her ikisi de ışık temasıyla bozulmaktadır, ancak in vitro olarak daha stabil kobalamin şekillerine dönüşebilmektedirler. Hidroksikobalamin (OHCbl) vücutta en fazla bulunan vitamin B12 türüdür ve aktif koenzim türlerinin öncülüdür (8). Kobalamin metilmalonik KoA mutaz ve metiyonin sentaz (MS) enzimlerinin kofaktörüdür (9).

2.1.3. Vitamin B12 Kaynakları

Vitamin B12 et, süt, yumurta gibi hayvansal besinlerde bulunur. Daha detaylı olarak karaciğerde, sütte, yumurta akında, peynirde, balıkta, ette ve karideste bol miktarda, bitkilerde ise son derece az miktarda bulunur. Dana eti, dana karaciğeri, böbrek, midye, dil balığı, ringa

balığı, uskumru, sardalya B12 vitamini içeren yiyeceklerdir. Sebzelerde ise B12 vitamini bulunmaz (10).

2.1.4. Vitamin B12'nin Serum Referans Aralığı

Vitamin B12'nin seviyesi ırklar arasında farklılık gösterir. Ortalama serum referans aralığı 200-900 pg/ml arasında değişmektedir. Vitamin B12 düzeyi yaşla azalır. Cinsiyet farkı, eğitim durumu ve vücut kitle indeksinin serum vitamin B12 düzeyini etkilemediği bildirilmiştir (11).

2.1.5 Vitamin B12 Eksikliğinin Nedenleri

Tablo 1. Vitamin B12 Eksikliğinin Nedenleri (12)

Yetersiz Alım	
Gastrik nedenler	Pernisyöz anemi Gastrik cerrahi Kostik madde hasarı Disfonksiyonel intrinsik faktör
İntestinal nedenler	Bakterilerin aşırı kolonizasyonu İleumu etkileyen hastalıklar Diphylobothrium Latum
İlaç	Kolşisin, neomisin, etanol, omeprazol
Zollinger-Ellison Sendromu	
İmmerslund- Grasbeck Sendromu	
Diğer Nedenler	Pankreas hastalıkları Hemodiyaliz AIDS Nitröz Oksit

2.1.6 Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Klinik Bulgular

Hematolojik bulgular: Vitamin B12 eksikliğinde izole trombositopeni, makrositer anemi, nötropeni ve pansitopeni görülür. DNA tamirinde ve replikasyonunda bozukluk oluşur. Sonuçta inefektif eritropoez ve makrositer anemi gelişir (14). Bazı çalışmalarda ise vitamin B12 eksikliği olan kişilerde, anemi ve makrositoz bulgusunun çoğunlukla olmadığı görülmüştür (15,16).

Nörolojik bulgular: Spinal kord dejenerasyonu, parestezi, periferik nöropati, üriner inkontinans, fekal inkontinans ve hafıza bozuklukları görülür. Depresyon, huzursuzluk, demans ve psikoz görülebilir (17,18,19). Mesane ve barsak sfinkterlerinin kontrolü bozulabilir, uyku problemleri gelişebilir (20,21). Bazı vakalarda optik atrofi ve retrobulbar nörit, oftalmopleji gibi göz bozuklukları ve ortostatik hipotansiyon bildirilmiştir (22).

Kardiyovasküler bulgular: Vitamin B12 eksikliği koroner ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür ve kısmen total homosistein seviyesinden bağımsızdır (23). Vitamin B12 eksikliğine bağlı hiperhomosisteinemi ise aterotrombotik serebral inme için bağımsız bir risk faktörüdür (24).

Gastrointestinal bulgular: Vitamin B12 eksikliği olan hastalarda gastrointestinal sistem bulgularına sık rastlanır. Gastrointestinal sistem epiteli sürekli yenilenme potansiyeline sahiptir ve DNA sentezi artışı nedeniyle vitamin B12 eksikliğine duyarlıdır (20,25). Bu nedenle vitamin B12 eksikliğinde gastrointestinal epitelyal hücrelerde yenilenme güçlüğü görülür. Bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı, dispepsi, atrofik glossite bağlı dilde kırmızılık ve ağrı, mukokutanöz ülserler, sarılık, ishal ve barsak fonksiyonlarında değişiklik gibi belirtiler görülebilir (26).

Neoplastik bulgular: Vitamin B12 eksikliğinin nöral tüp defekti, sağırılık, osteoporoz ve artmış enfeksiyon riski ile ilişkili olabileceği iddia edilmektedir (27). Postmenopozal dönemde meme kanseri riskinde artış ile ilişkili olabileceği de düşünülmektedir (28).

2.1.7. Vitamin B12 Eksikliğinin Tanısı

2.1.7.1. Periferik Kan Hücrelerindeki Değişiklikler

Hemoglobin düzeyi düşmüştür. MCV artmıştır, 100–140 fl düzeylerine çıkabilir. Ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) ise normal düzeydedir. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) yüksektir. Periferik yaymada anizositoz, poikilositoz, makrositler, makroovalositler, Howell-Jolly cisimcikleri ve bazofilik noktalanma görülür. Lökosit sayısı azalmıştır (1500 – 4000/mm³). Nötrofillerde hipersegmentasyon görülür, bazı nötrofillerin çekirdeklerinde beşten fazla lob bulunur. Trombosit sayısı kısmen azalmıştır (29).

2.1.7.2. Kemik İliğindeki Değişiklikler

Hücreler büyüktür, nükleusların etrafı çevrilmemiştir, ağsı ve noktalı görünümündedir. Sitoplazma ise çekirdeğe göre daha olgundur. Bu çekirdek sitoplazma uyumsuzluğu en iyi geç dönemdeki hücrelerde görülür. Çekirdeği tam olarak yoğunlaşmamış olan ortokromatik hücreler görülebilir. Mitoz sık görülür ve bazen anormaldir. Diseritropoez olması nedeniyle Howell-Jolly cisimcikleri, çekirdek artıkları, ölü hücreler, iki ve üç çekirdekli hücreler görülür. Metamyelositler geniştir (dev) ve çekirdekleri at nalı şeklindedir. Hipersegmente polimorf hücreler görülebilir. Megakaryositlerde çekirdek lob sayısında artış görülür (30,29,31).

2.1.7.3. Biyokimyasal Bulgular

Eritropoezin inefektif olması nedeniyle serum laktat dehidrogenaz düzeyi artmıştır. Serum homosistein ve metil malonik asit düzeyi artar. İdrarda metilmalonik asit atılımının artmış olması (normali 0–3,5 mg/gün) B12 vitamini eksikliğinin önemli bir göstergesidir. Bilirubin düzeyinde artış görülebilir (2–3 mg/dl) (32,30).

2.1.7.4. Serum Vitamin B12 Düzeyi

Normal değeri 200–900 pg/ml arasındadır. 100 pg/ml altındaki değerler vitamin B12 yetersizliği tanısını koydurur (32,29). Bazı metabolik hastalıklarda vitamin B12'nin düzeyi normaldir, ancak dokulara taşınım kullanımasında sorun vardır (33).

2.1.7.5. Deoksiüridin Baskılama Testi

DNA sentezi ile ilgili bir testtir. Folik asit ve/veya vitamin B12 durumunun değerlendirilmesinde kullanılan duyarlı bir invitro testtir. Bu iki vitamin eksikliğinin ayırt edilmesinde de yardımcıdır. Kemik iliği hücreleri, lenfositler veya tam kandan test uygulanabilir. Deoksiüridinin metilasyonu ile timidin oluşur. Bu basamak için folat gereklidir. Deoksiüridin baskılama testinde bu ilkedden yararlanır. Hücreler önce radyoaktif işaretli olan ve olmayan deoksiüridin ile karşılaştırılır. Sonra ortama timidin eklenir. Kültürlerde timidin tutulumu deoksiüridin bulunmayan ortamlardakinin yüzdesi olarak ifade edilir. Aynı test kültür ortamlarına kobalamin ve metil THF (tetrahidrofolat) katılarak vitamin B12 ve folik asit eksiklerinin ayırımında da kullanılır. Vitamin B12 ve folik asit eksikliği olan kemik iliği kültürlerinde baskılanma %20'nin üzerinde olur. Kobalamin eksikliği olan kemik iliğinde folik asitle, folik asit eksikliği olan kemik iliğinde ise kobalamin ile düzelme olmaz (33,34,35).

2.1.7.6. Vitamin B12 Eksikliğinde Tedavi

Serum vitamin B12 düzeyi 200 pg/ml. nin altında olanlar ile vitamin B12 düzeyi 200 pg/ml. den yüksek ama 400 pg/ml. den düşük ve ek olarak yüksek metilmalonik asit ve/veya homosistein düzeyi olan hastalar tedavi edilmelidir. Tedavi replasman tedavisidir. Asıl olarak altta yatan hastalık tedavi edilmelidir. Vitamin B12 eksikliği çoğunlukla malabsorbsiyona bağlı olduğundan genellikle siyanokobalamin formunda intramusküler parenteral tedavi veya oral tedavi uygulanır (36).

Parenteral tedavi: Başlangıçta 100 µgr/gün intramusküler verilir. İdame tedavisi olarak da 100 µgr/ay şeklinde devam edilir. Vitamin B12 eksikliğinin nedeni düzeltilinceye kadar tedaviye devam edilir. Pernisiyöz anemi varsa tedaviye hayat boyu devam edilir (37).

2.2. Folik Asit

2.2.1. Folik Asidin Genel Özellikleri

Folik asit suda eriyen bir vitamindir. Folik asit (pteril monoglutamat), pterik asit (para-aminobenzoik asit ve pteridinden oluşur) ve L-glutamik asidin birleşmesi ile oluşur. Folik asidin aktif formu tetrahidrofolik asittir. Pteril monoglutamatın dihidrofolat redüktaz enzimi tarafından indirgenmesi ile oluşur (38).

Pürin, timidilat, metiyonin sentezi, serin-glisin dönüşümü ve histidin yıkımı gibi önemli metabolik reaksiyonlarda rol alır. Bu reaksiyonlarda tek karbon birimlerini taşır (39,40). Folik asit, protein sentezi ve hücre bölünmesinde rol alır (41).

2.2.2. Folik Asidin Diyet Kaynakları

İnsanlarda folik asit sentezi yapılamadığından diyetle alınır. Bazı bitki ve bakteriler tarafından folik asit sentezlenebilir. Karaciğer, böbrek ve diğer sakatatlar, maya özü, yeşil yapraklı sebzeler ve turunçgiller folik asitten zengindir. Patates, ekmek ve süt ürünlerinde de folik asit bulunur (42,43). Gıdaların çok ısıtılması ve kaynatırken fazla miktarda su kullanılması folik asit kaybına neden olur.

Vücudun günlük 320 µg folik aside ihtiyacı vardır. Biyoyararlanım nedeniyle bu ihtiyacın karşılanması için 400 µg folik asit içeren diyet alınması gerekir. Gebelik döneminde 600 µg, laktasyon döneminde ise 500 µg/gün folik asit önerilir (44)

2.2.3. Folik Asit Eksikliği Nedenleri

Tablo 2. Folik Asit Eksikliği Nedenleri (45)

Emilim kusuru	Amiloidoz Barsak rezeksiyonları Skleroderma Diyabetes mellitus Tropikal sprue Rejyonel enterit Whipple hastalığı Çölyak hastalığı
Alım eksikliği	Hemodiyaliz Yaşlılık Hiperalimentasyon Alkolizm
İlaçlara bağlı eksiklik	Karbamazepin Triamteren Difenilhidantoin Primetamin Sikloserin Oral kontraseptifler Trimetoprim Sulfazalasin İzoniazid Metotreksat Kolestiramin Primidon Fenobarbital Fenitoin
İhtiyaç Artışı	Hipertiroidi Myeloproliferatif hastalıklar Laktasyon Gebelik Adölesan

2.2.4. Folik Asit Eksikliğinde Klinik Bulgular

Folik asit eksikliğinde baş ağrısı, irritabilite, halsizlik, yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü, çarpıntı ve nefes darlığı görülür (40).

Dilde şişlik ve ağrı vardır. Dil parlak kırmızı renklidir. Angüler stomatit vardır. Gastrointestinal bulgular görülür. Özellikle yemeklerden sonra karın ağrısı, ishal, bulantı ve kusma görülür. İştahsızlık ve kilo kaybı olabilir. Parmakların sırt kısmında, avuç içleri ve ayak tabanındaki çizgilerde esmerleşme görülür. Enfeksiyon kaynağı olmadan ateş görülebilir (46).

Hematolojik Bulgular: Sınırdaki folik asit eksikliğinde megaloblastik ve makrositik anemi olur. 3-4 ay süreyle folik asitten kısıtlı diyet alınırsa eritrosit folik asit düzeyi düşer. Kemik iliği hücrelerinde ve diğer hızlı bölünen hücreler 4-5 ay sonra megaloblastik değişiklikler görülür, nötrofillerde hipersegmentasyon olur, MCV artar ve kan hücre sayısı azalır (40).

Kardiyovasküler Bulgular : Folik asit ve vitamin B12 homosisteinin metiyonine dönüşmesinde rol alır ve aynı zamanda B6 vitamini ile birlikte homosisteini sistatinyonine çevirir. Bu üç vitaminin alımı homosistein konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Homosistein konsantrasyonu $>15 \mu\text{M}$ ise prematür koroner arter hastalığı, prematür vasküler oklüziv hastalık, serebral ve vasküler oklüziv hastalıkların riski artar. ABD’de 20-73 yaş arası 2778 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, folik asit ve vitamin B12 desteği ile yüksek olan homosistein seviyesinin normale döndüğü gösterilmiştir. Hiperhomosisteinemili hastalarda folik asit verilince endotel fonksiyonlarının düzeldiği görülmüştür (47).

Neoplastik Bulgular : Protein, ribonükleik asit ve deoksiribonükleik asit sentezinde tek karbonlu üniteleri transfer etmesi nedeniyle THF; aminoasit, pürin ve pirimidin sentezi için gereklidir. Bu nedenle eksikliğinde gen ekspresyonu için metilasyon gerçekleşemez, hücre bölünmesi olumsuz etkilenir, homosistein gibi toksik metabolitler birikir (46,48).

DNA’daki metilasyonun azalması (özellikle tümör süpresör gen), DNA zincirinde kırıklara yol açar, bu da DNA ekspresyonunu bozarak kanser gelişimi arttırır. Folik asit

eksikliği kanser gelişimine neden olabilir. Özellikle kolon kanseri gelişiminde folik asit eksikliği suçlanmaktadır (49).

Nöropsikiyatrik Bulgular: Hiperhomosisteinemi Alzheimer hastalığı ve demans riskini iki kat artırır (50). Folik asit eksikliğinde soyut düşüncüyü içeren zihinsel işlevlerde bozulma, dikkat eksikliği ve hafıza bozukluğu olduğu gösterilmiştir (51,52). Epileptik hastalarda barbitürat veya fenitoin kullanımından dolayı folik asit eksikliği gelişir. Bu nedenle epilepsi hastalarında apati, psikomotor gerileme, depresyon ve bilişsel işlevlerde kötüleşme görülebilir (53,54).

2.2.5. Folik Asit Eksikliğinin Laboratuvar Bulguları

Folik asit eksikliğinde makrositik anemi görülür. Megaloblastik morfoloji gösteren çekirdekli eritrositler görülür. Retikülosit sayısı düşüktür. Nötropeni ve trombositopeni olabilir. Nötrofiller büyüktür ve bazıları hipersegmente çekirdek içerirler. Normal serum folik asit seviyesi 5–20 ng/ml dir. Ancak eksiklik durumunda folik asit seviyesi 3 ng/ml 'nin altına iner. Eritrosit folik asit düzeyi kronik folik asit eksikliğini daha iyi gösterir. Normal eritrosit folik asit seviyesi 150–600 ng/ml kadardır. Laktat dehidrogenaz serum aktivitesi artar (32).

2.2.6. Folik Asit Eksikliği Tedavisi

Folik asit eksikliğinin asıl tedavisi replasman tedavisidir (36). Folik asit eksikliğinde 200 mg/gün folik asit verilmesi bile hematolojik cevap oluşturmak için yeterlidir (5).

Tedavi dozu 1 mg/gün şeklindedir. Malasorbsiyonlu hastalarda bile bu dozun oral verilmesi yeterlidir (5). Parenteral folik asit verilmesi nadiren gerekir. 2-3 haftalık tedavi ile folik asit depoları dolabilir. Fakat folik asit eksikliğine neden olan patoloji (malasorbsiyon, hemolitik anemi, kronik malnutrisyon) sürekli ise veya ihtiyaç devam ediyorsa idame tedaviye geçilir. İdame dozu 0.25-0.50 mg/gün şeklindedir. Hastalara folik asit içeren diyet almaları tavsiye edilir. Gebelere de 1 mg/gün dozunda folik asit verilir. Gebelerde ek olarak kobalamin eksikliği de varsa 3 ay ara ile 1 mg kobalaminin de tedaviye eklenmesi gerekir (55).

Folik asit tedavisine başlamadan önce vitamin B12 eksikliğini dışlamak gerekir. Folik aside klinik ve hematolojik yanıt oldukça hızlıdır. 1–2 gün içinde iştah artar ve hastalar

kendilerini daha iyi hissederler. Retikülosit, lökosit ve trombosit sayısında 2–4 günde artış görülür. Serum demir düzeyinde 24–48 saat içinde düşüş görülür. Kemik iliğindeki megaloblastik değişiklikler 24–48 saat içinde azalır. Hb düzeyi ise 2–6 haftada normale döner. Folik asit tedavisi yeni eritrosit topluluğu oluşuncaya kadar birkaç ay süreyle uygulanır (29).

2.3. Pulmoner Hipertansiyon

2.3.1. Pulmoner Hipertansiyon Tanımı

Pulmoner hipertansiyon (PH), progresif pulmoner vasküler direnç artışı ile giden, sağ ventrikül yetersizliği ve erken ölüme yol açan bir grup hastalığı tanımlayan bir terimdir (56).

PH, dinlenme halinde sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncında (PAB) ≥ 25 mmHg artış şeklinde tanımlanmıştır (57,58).

Tablo 3. Hemodinamik pulmoner hipertansiyon tanımları

Tanım	Özellikler	Klinik grup(lar)
Pulmoner hipertansiyon (PH)	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg	Hepsi
Prekapiller PH	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg PKUB ≤ 15 mmHg KD normal ya da azalmış	1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon 3. Akciğer hastalığına bağlı PH 4. Kronik tromboembolik PH 5. Mekanizmaları belirsiz ya da çok faktörlü PH
Postkapiller PH	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg PKUB > 15 mmHg KD normal ya da azalmış TBG ≤ 12 mmHg TBG > 12 mmHg	Sol kalp hastalığına bağlı PH
Pasif Reaktif (orantısız)		

Sistemik-pulmoner şantlar (sadece pulmoner dolaşımında), anemi, hipertiroidi ve benzerleri gibi hiperkinetik durumlarda KD yüksek olabilir.

KD = kalp debisi; PAB = pulmoner arter basıncı; PH = pulmoner hipertansiyon;
PKUB = pulmoner kapiller uç basıncı; TBG = transpulmoner basınç gradyanı
(ortalama PAB – ortalama PKUB).

Tablo 4. Önemli tanımlar

<p>Pulmoner hipertansiyon (PH) dinlenme halinde sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncında (PAB) ≥ 25 mmHg artış şeklinde tanımlanan hemodinamik ve fizyopatolojik bir durumdur. PH çok sayıda klinik durumda görülebilir.</p>
<p>Egzersiz sırasındaki PH'nin, sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirilen ortalama PAB değerinin >30 mmHg olması şeklinde tanımlanması yayınlanmış verilerle desteklenmemektedir.</p>
<p>Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH, 1. grup), akciğer hastalıklarına bağlı PH, kronik tromboembolik PH ya da seyrek görülen diğer hastalıklar gibi başka prekapiller PH nedenleri olmaksızın prekapiller PH ile ayırt edilen bir klinik durumdur. PAH'ın benzer klinik tablolarla ve akciğer mikrodolaşımında neredeyse aynı patolojik değişikliklerle seyreden farklı formları bulunmaktadır.</p>

PAH'ın ele alındığı bütün rastgele yöntemli kontrollü çalışmalarda (RKÇ) ve kayıtlarda hasta seçiminde bu değer temel alınmıştır (59,60,58).

Dinlenme esnasında ölçülen normal ortalama PAB değerinin 14 ± 3 mmHg olduğu gösterilmiştir. Normalin üst sınırının ise ~ 20 mmHg olduğu gösterilmiştir (61,62).

Pulmoner hipertansiyonun PAB'a göre sınıflandırılması:

- a) **Hafif PHT:** PAB 25-35 mmHg
- b) **Orta PHT:** PAB 35-45 mmHg
- c) **Ciddi PHT:** PAB 45 mmHg'nin üzeri (63)

Sistolik pulmoner arter basıncına göre pulmoner hipertansiyonun sınıflandırılması:

- a) **Hafif pulmoner hipertansiyon:** Sistolik pulmoner arter basıncının 36-49 mmHg arasında olması
- b) **Orta pulmoner hipertansiyon:** Sistolik pulmoner arter basıncının 50-69 mmHg arasında olması

c) Ciddi pulmoner hipertansiyon: Sistolik pulmoner arter basıncının 70 mmHg'nin üzerinde olması (64,65)

Ancak PHT tanısı genellikle ekokardiyografi ile konur (66). Eğer ekokardiyografiye göre tanı konulacaksa, ortalama PAB'dan çok sistolik PAB değerleri kullanılmalıdır. Ekokardiyografi ile tanı konulacaksa, PHT sistolik PAB değerinin istirahatte 35 mmHg'den daha yüksek olması şeklinde tanımlanır (67,68).

2.3.2. Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Sınıflandırması

Pulmoner hipertansiyon yıllarca primer ve sekonder pulmoner hipertansiyon şeklinde iki grupta değerlendirilmiştir. 1998 yılında Fransa'da toplanan 2. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda pulmoner hipertansiyonun ilk klinik sınıflaması yapılmıştır. 2003 yılında Venedik'te yapılan 3. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda sınıflama değiştirilmiştir (69). En son 2008 yılında Dana Point'de yapılan 4. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda ise sınıflama yenilenmiştir (70).

Tablo 5. Güncelleştirilmiş klinik pulmoner hipertansiyon (PAH) sınıflandırması (Dana Point, 2008)

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) 1.1 İdiyopatik 1.2 Kalıtsal 1.2.1 Bmpr2 1.2.2 Alk1, endoglin (kalıtsal hemorajik telenjiyektazi ile birlikte ya da tek başına) 1.2.3 Bilinmeyen 1.3 İlaçlara ve toksinlere bağlı 1.4 Diğer hastalıklarla bağlantılı (APAH) 1.4.1 Bağ dokusu hastalıkları 1.4.2 HIV enfeksiyonu 1.4.3 Portal hipertansiyon 1.4.4 Doğumsal kalp hastalığı 1.4.5 Şistozomiyaz 1.4.6 Kronik hemolitik anemi 1.5 Yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu
1'. Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz
2 . Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon 2.1 Sistolik işlev bozukluğu 2.2 Diyastolik işlev bozukluğu 2.3 Valvüler hastalık
3 . Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon 3.1 Kronik obstrüktif akciğer hastalığı 3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı 3.3 Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer pulmoner hastalıklar 3.4 Uykuda solunum bozuklukları 3.5 Alveoler hipoventilasyon bozuklukları 3.6 Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak 3.7 Gelişimsel anormallikler
4 . Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
5 . Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH 5.1 Hematolojik bozukluklar: miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi 5.2Sistemik bozukluklar: sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiositoz, lenfanjiyoleiomyomatoz, nörofibromatoz, vaskülit 5.3 Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları 5.4 Diğerleri: tümöral obstrüksiyon, fibröz mediastinit, diyalize bağımlı kronik böbrek yetersizliği

ALK-1 = aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 geni; APAH = diğer hastalıklarla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon; Bmpr2 = kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2; HIV = insan bağışıklık eksikliği virüsü; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon.

Tablo 6. Pulmoner arteriyel hipertansiyonla bağlantılı doğumsal sistemik-pulmoner şantların klinik sınıflandırması

<p>A. Eisenmenger sendromu</p> <p>Eisenmenger sendromu şiddetli PVD artışına ve ters akımlı (pulmoner-sistemik) ya da iki yönlü şanta neden olan geniş defektlere bağlı bütün sistemik-pulmoner şantları kapsar. Tabloda siyanoz, eritrositoz ve çoğul organ tutulumu vardır.</p>
<p>B. Sistemik-pulmoner şantlarla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon</p> <p>Orta genişlikte ya da geniş defektlerin bulunduğu bu hastalarda hafif ya da orta şiddette PVD artışı vardır, sistemik-pulmoner şant büyük ölçüde varlığını korumaktadır ve dinlenme sırasında siyanoz yoktur.</p>
<p>C. Küçük defektlerle pulmoner arteriyel hipertansiyon</p> <p>Küçük defektler bulunan olgularda (ekokardiyografik değerlendirmede efektif defekt çapı genellikle ventriküler septal defektlerde <1 cm, atriyal septal defektlerde ise <2 cm'dir) klinik tablo idiyoPATİK PAH'a çok benzer.</p>
<p>D. Düzeltici kalp cerrahisinden sonra pulmoner arteriyel hipertansiyon</p> <p>Bu olgularda doğumsal kalp hastalığı onarılmıştır, ancak ameliyattan hemen sonra PAH hâlâ varlığını korumakta ya da önemli boyutlarda postoperatif rezidüel doğumsal lezyon ya da önceki cerrahi girişimin sekeli olarak gelişen defekt olmaksızın ameliyattan birkaç ay ya da yıl sonra yeniden PAH gelişmektedir.</p>

PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon; PVD = pulmoner vasküler direnç.

Tablo 7. Pulmoner arteriyel hipertansiyonla bağlantılı doğumsal sistemik-pulmoner şantların anatomik-fizyopatolojik sınıflandırması (Venedik 2003 temel alınarak düzeltilmiştir)

<p>1. Tip</p> <p>1.1 Basit pretriküspit şantlar</p> <p>1.1.1 Atriyal septal defekt (ASD)</p> <p>1.1.1.1 Ostium sekundum</p> <p>1.1.1.2 Sinus venozus</p> <p>1.1.1.3 Ostium primum</p> <p>1.1.2 Tıkanıklık olmaksızın anormal total ya da parsiyel pulmoner venöz geri dönüş</p> <p>1.2 Basit post-triküspit şantlar</p> <p>1.2.1 Ventriküler septal defekt (VSD)</p> <p>1.2.2 Patent duktus arteriyozus</p> <p>1.3 Kombine şantlar</p> <p>Kombinasyonu açıklayın ve başlıca defekti tanımlayın</p> <p>1.4 Kompleks doğumsal kalp hastalığı</p> <p>1.4.1 Tam atriyoventriküler septal defekt</p> <p>1.4.2 Trunkus arteriyozus</p> <p>1.4.3 Pulmoner kan akışında tıkanıklık olmaksızın tek ventrikül fizyolojisi</p> <p>1.4.4 Büyük arterlerin transpozisyonuyla birlikte VSD (pulmoner darlık olmaksızın) ve/veya patent duktus arteriyozus</p> <p>1.4.5 Diğer</p>
<p>2. Boyutlar (birden çok doğumsal kalp defekti varsa, ayrı ayrı her defekt için belirtin)</p> <p>2.1 Hemodinamik (Qp/Qs oranını belirtin)a</p> <p>2.1.1 Restriktif (defekte basınç gradyanı var)</p> <p>2.1.2 Restriktif değil</p> <p>2.2 Anatomik</p> <p>2.2.1 Küçük ya da orta büyüklükte (ASD \leq2.0 cm ve VSD \leq1.0 cm)</p> <p>2.2.2 Geniş (ASD >2.0 cm ve VSD >1.0 cm)</p>
<p>3. Şantın yönü</p> <p>3.1 Ağırlıklı olarak sistemik-pulmoner</p> <p>3.2 Ağırlıklı olarak pulmoner-sistemik</p> <p>3.3 İki yönlü</p>
<p>4. Kalple ilişkili olan ya da olmayan bağlantılı diğer anormallikler</p>
<p>5. Onarım durumu</p> <p>5.1 Ameliyat edilmemiş</p> <p>5.2 Palyatif onarım [ameliyat tipini (tiplerini), ameliyat sırasında yaşı belirtin]</p> <p>5.3 Onarım [ameliyat(ların) tipini, ameliyat sırasında yaşı belirtin]</p>

Qp/Qs oranı: Pulmoner kan akışının (Qp) sistemik kan akışına (Qs) oranı.
ASD = atriyal septal defekt; VSD = ventriküler septal defekt.

2.3.3. Pulmoner Hipertansiyonun Patolojisi

Çeşitli klinik PH grupları farklı patolojik özelliklerle ayırt edilmektedir (71,72).

1. Grup PAH: Lezyonlar özellikle distal pulmoner arterleri etkiler. Pulmoner arterde medial hipertrofi, perivasküler enflamatuar infiltrasyonlar, adventisyal kalınlaşma, kompleks lezyonlar (pleksiform, dilate lezyonlar), trombotik lezyonlar, intimada proliferatif ve fibrotik değişiklikler (konsantrik, eksantrik) görülür. Pulmoner venlerde pek tutulum olmaz.

1. grup PVOH'ü kapsar. Septal venlerde ve preseptal venüllerde tıkaçıcı fibrotik lezyonlar görülür. Gizli alveoler kanama, yaygın yama tarzında kapiller proliferasyon, lenfatik dilatasyon, lenf nodu büyümesi, pulmoner ödem, enflamatuar infiltrasyonlar, venöz mükülarizasyon görülür. Distal pulmoner arterlerde ise intimal fibrozis, seyrek görülen kompleks lezyonlar ve medial hipertrofi vardır.

2. Grup PAH (Sol kalp hastalığına bağlı PH): Pulmoner venlerde genişleme ve kalınlaşma, alveoler kanama, lenf damarlarında ve lenf nodlarında genişleme, interstisyel ödem ve pulmoner kapiller dilatasyon görülür. Distal pulmoner arterlerde ise intimal fibrozis ve medial hipertrofi görülebilir.

3. Grup PAH (Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH): Distal pulmoner arterlerde intimal obstrüktif proliferasyon ve medial hipertrofi görülür.

4. Grup PAH (KTEPH, Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon): Elastik pulmoner arterlerde media tabakasına sıkıca tutunarak normal intimanın yerine geçen organize trombüsler görülür. Bunlar lümeni bütünüyle tıkaçabilir veya farklı derecelerde darlık, ağ ve bantlar da oluşturabilir (73). Tıkalı olmayan alanlarda PAH'tan ayırt edilemeyen pulmoner arter patolojileri gelişebilir (74). Tam tıkanmaların distalinde kalan alanların reperfüzyonunu sağlamak için sistemik dolaşımdan kollateral damarlar gelişebilir.

5. Grup PAH (Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH): Etyolojileri belirsiz ya da çok faktörlü patolojik tabloları kapsayan heterojen durumlardan oluşur.

2.3.4. Pulmoner hipertansiyonun biyopatolojisi

Toksinlere ve inflamatuvar mediyatörlere maruziyet, genetik yatkınlık gibi çeşitli faktörlerin pulmoner hipertansiyon patogenezi sürecinin başlamasında etkili olduğu düşünülmektedir. Sonuçta damar duvarında kronik remodeling, vasküler lümeninde trombotik obstrüksiyon, anormal vazomotor kontrol, endotel hücre proliferasyonu ve disfonksiyonu gibi yapısal değişiklikler oluşmaktadır (75,76,77).

PH' da vazokonstriksiyon, pulmoner damar duvarının remodelingi ve trombozisi temel patolojiyi oluşturmaktadır (78,75,79,80,81).

2.3.4.1. Endotel disfonksiyonu ve vazokonstriksiyon

Pulmoner endotelyum, vazoaaktif mediyatörleri ve büyüme faktörlerini salgılamaktadır. Büyüme faktörleri ise vasküler kontraktileti, hücre büyümesini pulmoner damarların fiziksel ve biyokimyasal özelliklerini düzenler (81,82). PH' nun başlamasında ve ilerlemesinde endotel disfonksiyonunun rol oynadığını gösteren kanıtlar mevcuttur (83,81).

Endotel disfonksiyonunun nedenleri arasında reaktif oksijen türleri (ROT), otoimmünite, inflamasyon, sürtünme stresi, genetik ve mutasyonlar sayılabilir. Endotel disfonksiyonu sonucunda endotel hücre proliferasyonu gelişir. Koagülopati, büyüme faktörleri ve sitokinler artar. Vazokonstriksiyon ve vasküler hipertrofi gelişir (81,82). Normalde vazoaaktifintestinal peptid (VIP), nitrik oksit (NO) ve prostasiklin (prostaglandin I₂) gibi mediyatörler güçlü vazodilatörlerdir. Düz kas hücre proliferasyonu ve trombosit agregasyonunu inhibe ederler. Buna karşılık tromboksan A₂ ve endotelin-1 (ET-1) güçlü vazokonstriktör etkiye sahiptir ve fibrozisi, adhezyon mediyatörlerinin sentezini ve damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu arttırmaktadırlar (77,79,81). Disfonksiyonel pulmoner arter endotelinde prostasiklin ve NO sentezinin azaldığı buna karşılık ET-1 sentezinin ise arttığı görülmektedir (84,77,79,82).

2.3.4.2. Vasküler remodeling

Endotelyal hücreler, fibroblastlar ve düz kas hücreleri gibi damar hücrelerinin hipertrofisi ve hiperplazisini kapsayan remodeling, damar duvarının tüm tabakalarında oluşmakta ve sıklıkla vasküler yapıda lümen obstrüksiyonu ile seyretmektedir (85,76,77,86,81,87). Ayrıca elastin, kollajen ve fibronektin gibi konnektif doku matriks bileşenlerinde artış olmaktadır (85,76,86,81,88). Remodeling sürecinde kimyasal stimulanlar, viral enfeksiyon, vazoaaktif mediyatörler, hipoksi, büyüme faktörleri, mekanik stres ve sürtünme stresi de etkili olmaktadır. Antiproliferatif faktörler ve yetersiz apoptozis de remodelinge neden olmaktadır (85,76). Pulmoner vasküler remodelingde adventisyada kalınlaşma, mediada hipertrofi ve intimada proliferasyon olmaktadır (85,89,81,88).

İntimal vasküler lezyonların patogenezi bilinmemektedir. Bu lezyonların endotel hasarını takiben endotel hücre proliferasyonu, düz kas hücre migrasyonunun aktivasyonu ve ekstraselüler matriks yer değişimi nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. İntimal lezyonlar küçük pulmoner arterlerin luminal alanının redüksiyonuyla oluşur ve sonuçta pulmoner damar direnci etkilenir. İntimal lezyonlar dış intimanın kalınlaşmasıyla pleksiform ve fibrotik olarak oluşmaktadır (90,76,91).

Medial düz kas hücre hipertrofisi, PH'nun karakteristik patolojik özelliği olup öncelikli olarak mükülarize arterler ile prekapiller damarları kapsamaktadır. Ekstraselüler matriks birikimi, hipertrofi ve hiperplazi sonucunda pulmoner arterlerin tunika mediasında genişleme olmaktadır (76,91). Pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde antimitojenik faktörlerin etkinliğinin azalması sonucunda hipertrofi ilerler (90).

Adventisya çoğunlukla fibroblastlardan oluşmaktadır (76). Adventisyal fibroblastlar, düz kas hücrelerine farklılaşırlar veya remodelinge uğramış mediaya göç ederler, kemik iliği progenitor hücrelerinin ve inflamatuvar hücrelerin toplanmasına izin verirler, büyüme faktörleri salgılatarak düz kas hücre proliferasyonuna neden olurlar ve yeni oluşan damarların yayılması için anjiogenik ve vaskülojenik kısmı oluştururlar (91).

2.3.4.3. Trombozis

Endotelyum, plazma fibrinopeptid A, doku plazminojen aktivator, von Willebrand' s faktörü, trombomodulin, plazminojen aktivator inhibitör-1, prostasiklin ve NO gibi çeşitli maddeler aracılığı ile normal koagülasyonu düzenler. Endotel disfonksiyonu PH'nun pek çok formunda trombotik sürece katkı sağlar. Histopatolojik incelemeler pulmoner vaskülopatide trombozisin rolünü destekler (90,75,83). Trombozis sonucunda pulmoner damar lümeninde obstrüksiyon olur ve PH şiddetlenir (82).

Hiperkoagüle durumlarda artan P-selektin seviyesi endotel disfonksiyonunun ve trombosit aktivasyonunun bir belirteçidir. PH'lu hastalarda P-selektin seviyesi artar ve trombomodulin seviyesi azalır (82). Hasarlı endotel hücre seviyesinde trombosit agregasyonunu inhibe eden prostasiklin ve NO üretimi de azalmıştır. PH'lu hastalarda dolaşan trombositler sürekli aktif durumdadır ve hasarlı endotel hücrelerinde agregasyon ile protrombotik ortama katkıda bulunmaktadır (90).

PHT'li hastalarda plazma seratonin düzeyleri artar, ancak trombositlerde seratonin düzeyi azalır. Seratonin vazokonstriktördür ve düz kas hücre proliferasyonunu artırır (92).

İdiyopatik ve ailesel pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda genetik varyasyonlar üzerinde durulmaktadır. TGF- β 'nın alt grubundaki BMPR2'deki mutasyonlar, ailesel PHT olan hastaların çoğunda ortaya konmuştur (93,94).

Çeşitli klinik PH grupları farklı biyopatolojik özelliklerle ayırt edilmektedir (95,96,97):

Sol kalp hastalığına bağlı PH'de PAB artışından sorumlu mekanizama basınç artışının pasif geri iletimi şeklindedir. Bu olgularda transpulmoner basınç gradyanı (TBG = ortalama PAB - ortalama PKUB) ve PVD normal yayılım aralığı içindedir. Diğer bazı durumlarda PAB'daki yükselme PKUB artışından daha fazladır. TBG ve PVD artışı da gözlemlenmektedir (postkapiller reaktif PH ya da "orantısız" PH). PVD artışının nedeni pulmoner arterlerdeki vazomotor tonus artışı ve pulmoner arteriyel damarlardaki yapısal sabit obstrüktif yeniden biçimlenmedir (98). Reaktif PH bileşenlerinden birincisi akut farmakolojik test sırasında geri dönüşlüdür; buna karşılık pulmoner arteriyollerdeki medial hipertrofi ve intimal proliferasyonla ayırt edilen ikinci bileşen akut yüklemeye yanıt vermez (99). Reaktif (orantısız) PH'ye yol açan faktörlerin ne olduğu ve neden bazı hastalarda akut uygulamayla

geri döndürülebilir vazokonstriktif ya da sabit obstrüktif bileşenler, bir bölümünde de bunların ikisinin birlikte geliştiği yeterince bilinmemektedir. Fizyopatolojik mekanizmalar arasında sol atriyum ve pulmoner venlerdeki gerilme reseptörlerinden kaynaklanan vazokonstriktif refleksler ve pulmoner arterlerde damar duvarı hücrelerinin vazokonstriksiyon ve proliferasyonunu destekleyebilen endotel işlev bozukluğu sayılabilir.

Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH'de rol oynayan faktörler arasında akciğerlerdeki aşırı havalanmanın yarattığı mekanik stres, hipoksik vazokonstriksiyon, enflamasyon, kapiller kaybı ve sigaranın toksik etkileri sayılabilir. Endotel kökenli vazokonstriktör-vazodilatatör dengesizliğini destekleyen veriler de bulunmaktadır.

KTEPH' da rezolüsyona uğramamış akut embolik kitlelerde daha sonra fibrozis gelişmesi ve pulmoner arterlerde buna bağlı olarak gelişen mekanik tıkanmalar patogeneizde rol oynar. Pulmoner tromboemboliler ya da in situ tromboz, tümü de koagülasyon sürecinde birbirini etkileyen pıhtılaşma aşamaları, endotel hücreleri ya da trombositlerdeki anormallikler tarafından başlatılabilir ya da ağırlaştırılabilir. Bazı hastalarda, trombosit anormallikleri ve pulmoner damarlarda prokoagülan bir ortamın biyokimyasal özellikleri hastalığı başlatmada lokal trombozların potansiyel rolü olabileceğini düşündürmektedir. Olguların çoğunda trombozların ve trombosit işlev bozukluğunun hastalığın nedeni mi, yoksa sonucu mu olduğu henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Bu gibi hastaların yaklaşık %10'unda lupus antikoagülan antikorları saptanmıştır, %20'sinde de lupus antikoagülan antikorları veya antifosfolipid antikorlar, ya da her ikisinin birlikte bulunabileceği görülmüştür. Yeni bir çalışmada KTEPH bulunan hastaların %39'unda gerek birincil, gerekse yineleyen venöz tromboembolilerle bağlantılı bir protein olan faktör VIII plazma düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Herhangi bir fibrinoliz anormalliği saptanmamıştır. Tıkanıklık olmayan alanlardaki distal pulmoner arterlerde gözlemlenen obstrüktif lezyonlar aşındırıcı baskı, basınç, enflamasyon, sitokin ve vaskülotropik araçların salınması gibi farklı birçok faktörle ilişkili olabilir (100).

2.3.5. Pulmoner hipertansiyon epidemiyolojisi

PH gruplarının prevalansına ilişkin karşılaştırmalı epidemiyolojik veriler yoktur. Bir ekokardiyografi laboratuvarında yapılan araştırmada, 4579 hastada PH prevalansının (PA sistolik basıncının >40 mmHg olması şeklinde tanımlanmıştır.) % 10.5 olduğu belirlenmiştir. PH saptanan 483 olgunun % 78.7'sinde sol kalp hastalığı (2. grup), % 9.7'sinde akciğer hastalıkları ve hipoksi (3. grup), % 4.2'sinde PAH (1. grup), % 0.6'sında KTEPH (4. grup) saptanmış, % 6.8'inde ise tanı belirlenememiştir (101).

2.3.6. Pulmoner hipertansiyon risk faktörleri

Tablo 8. PH için risk faktörleri. (Clarke, 2002'den alınmıştır.)

İlaç ve Toksinler	Demografik ve Tıbbi Koşullar	Hastalıklar
Kesin Aminoreks Fenfluramin Toksik yağlar	Kesin Seks	Kesin HIV enfeksiyonu
Büyük olasılık Amfetamin Triptofan		Büyük olasılık Portal hipertansiyon Kollajen vasküler hastalıklar
Olası Meta amfetaminler Kokain	Olası Gebelik Sistemik hipertansiyon Splenektomi	Olası Tiroid hastalıkları Hemoglobinopatiler Glikojen depo hastalıkları Lipit depo hastalıkları
Zayıf olasılık Antidepresanlar Oral kontraseptifler Östrojen tedavisi Sigara içiciliği	Zayıf olasılık Obezite	

2.3.7. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (1. grup)

2.3.7.1. Tanı

2.3.7.1.1. Klinik

Eforla ortaya çıkan nefes darlığı genellikle ilk klinik belirtidir. Egzersizden sonra pulmoner kan akımı yeteri kadar artmadığından nefes darlığı başlar (102). Göğüs ağrısı, halsizlik, senkop ve karında gerginlik olabilir (103). Fiziksel PAH bulguları arasında triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm, sol parasternal lift, pulmoner yetersizliğe bağlı diyastolik üfürüm, ikinci kalp sesinin pulmoner komponentinde şiddetlenme ve RV'ye ait üçüncü bir kalp sesi bulunur. Daha ileri evrelerde hepatomegali, asit, jüğüler venöz dolgunluk, periferik ödem ve soğuk ekstremiteler görülebilir (104).

2.3.7.1.2. Akciğer Grafisi

Santral pulmoner arterlerde genişleme ve sağ kalp dilatasyonu görülebilir. Akciğer parankiminin veya hava yollarının hastalıklarının bulguları gibi altta yatan nedene yönelik bulgular saptanabilir (105).

2.3.7.1.3. Elektrokardiyogram

Sağ atriyal dilatasyon, RV hipertrofisi ve ventrikül zorlanması (strain) bulgusu ve görülmesi PH'yi destekler. İPAH hastalarının çoğunda EKG'de RV hipertrofisi ve sağ eksen deviyasyonu vardır (103). Bu bulguların olmaması PH'yi dışlamayacağı gibi, şiddetli hemodinamik anormallik olmadığını da göstermez. EKG'nin duyarlılığı (%55) ve özgüllüğü (%70) düşüktür. Ventriküler aritmi nadir görülür. İleri evrelerde atriyal flutter ve atriyal fibrilasyon bulunabilir ve bu durumda klinik tablo ağırlaşır (106).

2.3.7.1.4. Solunum Fonksiyon Testleri

Altta yatan nedene yönelik olarak altta yatan hastalığa ait bozuklukları gösterebilir. PAH hastalarında genellikle akciğerde karbon monoksit difüzyon kapasitesi düşüktür (tipik olarak beklenenin %40-80'i arasında) ve akciğer hacimlerinde hafif ya da orta derecede azalma vardır (107).

2.3.7.1.5. Ekokardiyografi

PAB triküspit doruk geri kaçış jet hızına göre hesaplanır. Basitleştirilmiş Bernoulli denkleminde triküspit geri kaçış hızı ile triküspit yetersizliğindeki doruk basınç gradyanı arasındaki ilişki temel alınmaktadır = $4 \times (\text{triküspit geri kaçış hızı})$ (108). Bu denklemde PA sistolik basınç hesaplanmasında sağ atriyal basınç göz önünde bulundurulur:

PA sistolik basınç = triküspit yetersizliği basınç gradyanı + hesaplanan sağ atriyal basınç.

Sağ atriyal basınç inferior vena kavanın çapı ve bu venin solunum sırasındaki değişkenliği temelinde hesaplanır, ancak çoğu zaman sabit bir değer olarak 5 ya da 10 mmHg esas alınmaktadır. Doruk triküspit geri kaçış hızını ölçmenin güç olduğu olgularda (önemsiz/hafif triküspit kaçağı), kontrast ekokardiyografi (örn. ajite salin) kullanılması Doppler sinyallerini anlamlı ölçüde artırarak doruk triküspit geri kaçış hızının gerektiği gibi ölçülmesine olanak vermektedir. Ayrıca, RV ve PA arasında olası sistolik gradyanlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Teorik olarak, ortalama PAB değerinin PA sistolik basınç değeri temelinde hesaplanması mümkündür (ortalama PAB = $0.61 \times \text{PA sistolik basınç} + 2$ mmHg) (109).

2.3.7.1.6. Akciğer Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi

KTEPH hastalarına tanı konulması amacıyla, PH hastalarında ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi yapılmalıdır. Duyarlılığı BT'den daha yüksek olduğu için, KTEPH'da tarama yöntemi olarak ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi tercih edilmektedir (110).

2.3.7.1.7. Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi, Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi ve Pulmoner Anjiyografi

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi akciğer parankimini ayrıntılı olarak görüntüler. Bu nedenle interstisyel akciğer hastalığı, amfizem ve bronşektazi tanısının konulmasında tercih edilir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi klinik PVOH kuşkusunu bulunan hastalarda da tercih edilir. PVOH bulunan hastalarda yaygın santral buzlu cam görünümü, interlobüler septumlarda kalınlaşmayla tipik interstisyel ödem değişiklikleri

görülür, lenfadenopati ve plevral efüzyon bulguları görülebilir (111). Pulmoner kapiller hemanjiyomatozda iki taraflı yaygın interlobüler septal kalınlaşma ve sınırları belirsiz, sentrilobüler, küçük, nodüler opasiteler görülür. KTEPH ön tanısı bulunan vakalarda Pulmoner endarterektomiden (PEA) yararlanabilecek hastaların saptanması amacıyla kontrastlı BT anjiyografi yararlı olabilir. BT anjiyografide tam tıkanma, bantlar ve ağlar (web) gibi tipik anjiyografik KTEPH bulguları ve intimal düzensizlikler dijital subtraksiyon anjiyografisindeki kadar doğru ve güvenilir biçimde saptanabilir (112,113). Bu teknikle, bronşiyal arter kaynaklı kollateraller de saptanabilir. KTEPH değerlendirmesinde PEA'dan yararlanabilecek hastaların saptanması amacıyla geleneksel pulmoner anjiyografi de bazı merkezlerde kullanılmaya devam edilmektedir (73).

2.3.7.1.8. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme

Kardiyak manyetik rezonans görüntülemesi ile sağ ventrikül (RV) boyutları, morfolojisi ve işlevi değerlendirilir ve kan akışıyla ilgili atım hacmi, pulmoner arter (PA) distensibilitesi, kalp debisi ve RV kitlesi gibi özellikler saptanır (114).

2.3.7.1.9. Kan Testleri ve İmmünoloji

Bütün hastalarda rutin hemogram, biyokimya ve tiroid fonksiyon testleri ile bazı önemli kan testleri yapılmalıdır. HIV, hepatit ve bağ dokusu hastalığı (BDH) olup olmadığını belirlemede serolojik testler kullanılır. İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH) hastalarının %40'a yakın bir bölümünde, genellikle düşük titrelerde (1:80) olmakla birlikte antinükleer antikorlar yükselmiştir (115).

2.3.7.1.10. Abdominal Ultrasonografik Görüntüleme

Karaciğer sirozu ve portal hipertansiyon düşünülen hastalarda tanının dışlanması amacıyla abdominal ultrason görüntülemesi yapılmalıdır. Kontrast madde kullanılması ve renkli-Doppler incelemesiyle tanının doğruluğu artırılabilir (116).

2.3.7.1.11. Sağ Kalp Kateterizasyonu (SKK) ve Vazoreaktivite

PAH tanısını doğrulamak, hemodinamik bozukluk derecesini değerlendirmek ve pulmoner dolaşımın vazoreaktivitesini test etmek için SKK yapılması gerekir. Deneyimli

merkezlerde yapıldığında, SKK girişimlerinde morbidite (%1.1) ve mortalite (%0.055) düşüktür (117). SKK sırasında PAB (sistolik, diyastolik ve ortalama), pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB), RV basıncı ve sağ atriyal basınca bakılmalıdır. Kalp debisi üç kez ölçülmeli ve oksijen tüketimi değerlendiriliyorsa ölçümlerde tercihen termodilüsyon ya da Fick yöntemi kullanılmalıdır. Sistemik-pulmoner şant olması durumunda Fick yönteminin kullanılması zorunludur. Superior vena kava, PA ve sistemik arter kanlarında oksijen saturasyonu da belirlenmelidir. Pulmoner vaküler direncin (PVD) hesaplanması için bu ölçümler gereklidir. Sol kalp hastalığına bağlı PH ayırıcı tanısı için yeterli PKUB ölçümleri yapılmalıdır. Seyrek bazı olgularda, LV diyastol sonu basıncının doğrudan değerlendirilmesi için sol kalp kateterizasyonu gerekli olabilir. PKUB değerinin >15 mmHg çıkması durumunda prekapiller PAH tanısı dışlanır. PAH'ta en güç ayırıcı tanılardan biri, LV ejeksiyon fraksiyonu normal, ancak diyastolik işlev bozukluğu bulunan kalp yetersizliğidir (118).

PAH'ta tanısal SKK yapılırken, uzun süreli kalsiyum kanal blokeri (KKB) tedavisinden yarar görecektir hastaları saptamak için vazoreaktivite testi de yapılmalıdır (119,120). Akut vazodilatatör testinde kısa etkili, güvenli ve kolay uygulanabilen ve sistemik etkileri olmayan ya da sınırlı olan ilaçlar kullanılmalıdır. Bu amaçla en yaygın kullanılan ilaç nitrik oksittir (NO) (120). İntravenöz (I.V.) epoprostenol veya I.V. adenzin de kullanılabilir. Ancak adenzinin sistemik vazodilatatör etki riski vardır (119,121,122). Pozitif akut yanıt (pozitif akut yanıt veren hasta) kalp debisinin arttığı ya da değişmediği koşullarda ortalama PAB değerinde ≥ 10 mmHg azalma ile mutlak ortalama PAB değerinin ≤ 40 mmHg olması şeklinde tanımlanmaktadır (120). Pozitif akut yanıt veren hastalar genellikle uzun süreli yüksek doz KKB tedavisine kalıcı yanıt verirler ve bunlar, bu tip tedavinin güvenli bir biçimde uygulanabileceği tek hasta grubudur.

2.3.7.2. Tedavi

2.3.7.2.1. Genel Önlemler

Egzersiz programı uygulanan hastalarda egzersiz kapasitesinin arttığı gösterilmiştir (123). PAH hastalarında gebeliğin %30-50 mortaliteyle bağlantılı olduğu görülmüştür. Bu nedenle PAH'ın gebelik için bir kontrendikasyon oluşturduğu konusunda görüş birliği vardır (124). PAH hastalarında pnömoniye yatkınlık vardır ve olguların %7'sinde ölüm nedeni pnömonidir (103). Bu nedenle influenza ve pnömokok aşılı yapılması önerilmektedir. PAH

hastalarında elektif cerrahi riski yüksektir. Tercih edilecek anestezi tipi belli değildir, ancak epidural anestezinin genel anesteziden daha iyi tolere edildiği düşünülmektedir.

2.3.7.2.2. Destek Tedavisi

Oral antikoagülanlar: İPAH hastalarında postmortem vasküler trombotik lezyon prevalansı yüksektir (125). Fibrinoliz ve pıhtılaşma anormallikleri görülmüştür (126,127,128). İPAH hastalarında mikroskobik insitu tromboz görülebildiğinden, oral antikoagülasyonun sağkalımı arttırdığı düşünülmektedir (129).

Diüretikler: İntravasküler volümün normale yakın seviyede tutulması gerekmektedir. Bu amaçla diüretikler kullanılır. Diyetle alınan sodyum ve sıvı alımının kısıtlanması önerilmektedir (84,76,77). PH'a sekonder olarak gelişen sağ kalp yetmezliğinin semptomatik tedavisi için de diüretikler kullanılmaktadır (130,89,77).

Oksijen: Hipoksi, pulmoner vazokonstriksiyona neden olur. Kor pulmonale gelişmişse ve pO₂ 60 mmHg'den düşükse, uzun süreli oksijen tedavisi (günde 15 saatten daha uzun süreyle) önerilmektedir (130,89,77).

Digoksin: Atriyal taşiaritmi gelişen PAH hastalarında ventrikül hızını yavaşlatmak amacıyla digoksin uygulanabilir (131). PH'a bağlı gelişen son dönem sağ kalp yetmezliği olan hastalarda yararı ispatlanmamış olmasına rağmen dobutamin, milrinon veya dopamin gibi ajanlar da kullanılabilir (75).

2.3.7.2.3. Özgül İlaç Tedavisi

Kalsiyum kanal blokerleri: En çok tercih edilen kalsiyum kanal blokerleri nifedipin ve diltiazemdir. Amlodipin de kullanılabilir (119,120).

Prostanoidler: Prostaglandin çoğunlukla endotel hücrelerinde üretilir. Bütün damar yataklarında güçlü vazodilatasyon yapar. Prostaglandin en güçlü endojen trombosit agregasyonu inhibitörüdür. Sitoprotektif ve antiproliferatif etkinliği vardır (132). (Epoprostenol, İloprost, Treprostinil, Beraprost)

Endotelin reseptör antagonistleri: ET-1 güçlü bir vazokonstriktördür ve düz kas hücreleri için mitojen özellikler taşır. PHT’de plazma ve akciğer dokusunda ET-1 üretiminin ve konsantrasyonunun arttığı görülmüştür. Bu amaçla Bosentan, Sitaksentan, Ambrisentan kullanılabilir (133,89,134).

Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri: FDE-5 enzimi s-GMP metabolizmasından sorumludur. s-GMP vazodilatasyona ve damar düz kaslarında antiproliferatif etkiye aracılık eden intraselüler ikinci habercidir. Bu amaçla Sildenafil, Tadalafil yada ardışık kombine tedavi uygulanabilir (135,89).

2.3.7.2.4. Aritmi Tedavisi

PAH hastalarında önemli bir tedavi hedefi de stabil sinüs ritminin sürdürülmesidir. Ancak bu konuda ileriye yönelik ve kontrollü veriler bulunmamaktadır. Stabil sinüs ritminin sağlanabilmesi için amiodaron gibi negatif inotrop etkileri olmayan antiaritmik ilaçlarla profilaksi yapılabilmektedir. Ancak etkinliğine ilişkin özgül veriler bulunmamaktadır (106).

2.3.7.2.5. Balonlu Atriyal Septostomi

İPAH’da tedavi amacıyla atriyal septostomi uygulanması düşünülmüştür. İnteratriyal sağ sol şant yaratılması sağ kalp odacıklarındaki basıncı azaltabilir ve LV ön yükünü ve kalp debisini artırabilir (136,137).

2.3.7.2.6. Transplantasyon

Şiddetli PAH’ta özgül tedavilerin bulunması nedeniyle akciğer transplantasyonu düşünülen hasta sayısı azalmıştır (138). İlaç tedavisi ile başarılı sonuç alınamayan hastalarda transplantasyon bir seçenek olarak düşünülmeye devam etmelidir.

2.3.7.3. Özgül Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Altgrupları

2.3.7.3.1. Pediyatrik PAH

Çocuklar erişkinlere göre daha ağır bir tabloyla başvurmaktadır. Yetersiz büyüme, nefes darlığı ve halsizlik gibi semptomlar görülür. Senkop çocuklarda daha sık görülür, ancak açık RV yetersizliği daha geç olur ve çocuk RV yetersizliği gelişmeden önce aniden ölebilir. Tanı ve tedavi algoritmasının erişkinlerdeki gibi uygulanması önerilmektedir (139,140).

2.3.7.3.2. Doğumsal Kardiyak Şantlarla Bağlantılı PAH

Sistemik-pulmoner şantlar ve basınç artışı nedeniyle pulmoner damarların uzun süre yüksek kan akımına maruz kalması sonucunda pulmoner obstrüktif arteriyopati gelişebilir. (diğer PAH formlarında olduğu gibi) Bu da PVD artışına neden olur. PVD sistemik vasküler dirence yaklaşır ya da onu geçerse, şant tersine döner (Eisenmenger sendromu) (141). Şantın tersine dönmediği DKH ile bağlantılı PAH hastalarında siyanoz ve eritrositozun şiddeti hafif ya da orta düzeyde olabilir. Eisenmenger sendromlu hastalarda ise serebrovasküler olaylar, beyin apseleri, ani ölüm, hemoptizi ve pıhtılaşma bozuklukları da görülebilir. Eisenmenger sendromu bulunan kişilerde yaşam süresi kısalmıştır, ancak bu hastaların çoğu otuzlu kırklı yaşlara kadar hayatta kalabilmektedir (142).

2.3.7.3.3. Bağ Dokusu Hastalıklarıyla Bağlantılı PAH

Sistemik skleroz (143), sistemik lupus eritematozus, karma BDH, romatoid artrit, dermatomyozit ve Sjögren sendromu gibi BDH'da PAH gelişebilir. İPAH'dan sonra en yaygın PAH tipi BDH ile bağlantılı PAH'tır (59,60).

İPAH ile karşılaştırıldığında, BDH ve PAH bulunan hastalarda kadın/erkek oranı 4:1 bulunmuştur. Bu hastalarda tanı sırasında ortalama yaşın 66 olduğu görülmüştür. Tanı anında eşzamanlı sol kalp hastalığı ve pulmoner fibrozis gibi başka bozukluklarda olabilir. Bu hastalarda sağkalım süresi daha kısadır (143). BDH ve PAH bulunan hastalar İPAH gibi tedavi edilir (144).

2.3.7.3.4. Portal Hipertansiyonla Bağlantılı PAH

PAH gelişmesinde başlıca risk faktörünün, doğrudan karaciğer bozukluğu değil, portal hipertansiyon olduğu düşünülmektedir (145). Patogenezi belirsizdir. Ancak yüksek kalp debisinin PAH'a neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca portosistemik şantlar nedeniyle karaciğerde elimine edilemeyen ve gastrointestinal kanaldan alınan, bu yolla akciğer endoteline zarar veren toksik maddelerin rolünün olabileceği düşünülmektedir. Portal hipertansiyon hastalarında varis kanaması riskini azaltmak için sık sık kullanılan β -adrenoseptör blokerler, portopulmoner PAH hastalarında egzersiz kapasitesini ve hemodinamik durumu olumsuz etkilemektedir (146). Bazı hastalarda sildenafil, bosentan ve epoprostenolün yararlı hemodinamik ve klinik etkileri olabileceği düşünülmektedir (147,148,149).

PAH, karaciğer transplantasyonu ile bağlantılı riskleri önemli ölçüde artırmaktadır. Ortalama PAB'ın ≥ 35 mmHg ve/veya PVR'nin ≥ 250 din(dyn).s.cm⁵ olması durumunda, PAH karaciğer transplantasyonu için genellikle bir kontrendikasyon sayılmaktadır (150,146,147,148,149,151,152).

2.3.7.3.5. İnsan Bağışıklık Eksikliği Virüsüyle Bağlantılı PAH

HIV'le ilişkili PAH'ta klinik tablo İPAH'a benzer. Bir çalışmada CD4 sayısının >212 hücre/ μ L olmasının ve hastaya yüksek aktiviteli antiretroviral tedavi ile birlikte epoprostenol tedavisi verimesinin daha etkili olduğu gösterilmiştir (153).

2.3.8. Pulmoner Venooklüzif Hastalık ve Pulmoner Kapiller Hemanjiyomatoz (1. Grup)

2.3.8.1. Pulmoner Venooklüzif Hastalık

PVOH tanısı klinik kuşku, fizik muayene, radyolojik inceleme ve bronkoskopi bulguları ile konulabilir (154). PVOH tanısının doğrulanmasında altın standart akciğer biyopsisidir. Ancak hastaların çoğunda akciğer biyopsisi yapılması gerekmemektedir. Birçok hasta efor dispnesi ve halsizlik şikayeti ile başvurur. Fizik muayenede diğer PAH formlarından farklı olarak çomak parmak ve akciğer oskültasyonunda bazallerde iki taraflı ral saptanabilir. PVOH hastalarında PAH formlarından farklı olarak, hipoksemi daha fazladır. Karbon monoksit difüzyon kapasitesi ise çok daha düşüktür (111,154,155).

Akciğer grafisinde diğer PH bulgularına ek olarak periferik interstisyel infiltrasyon ve Kerley B çizgileri görülebilir. Yüksek çözünürlüklü BT görüntülemesinde PVOH'u düşündüren tipik bulgular lenfadenopati, sentrinodüler buzlu cam opasitelerinin (İPAH'taki panlobüler dağılımın aksine) varlığı ve kalınlaşmış subplevral septal çizgilerdir (111). PVOH'da gizli alveoler kanama olabileceğinden bronkoalveoler lavajla bronkoskopi yapılabilmektedir (155). Yapılan bir çalışmada İPAH'la karşılaştırıldığında, PVOH hastalarında bronkoalveoler lavajda hücre sayısı daha yüksek, hemosiderin yüklü makrofaj yüzdesi daha fazla ve Golde skoru belirgin ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Makrofaj, lenfosit ve nötrofil yüzdeleri ise benzer düzeylerde dir. PVOH için bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. Pulmoner ödem riskinin yüksek olması nedeniyle vazodilatatörler ve prostanoidler büyük bir dikkatle kullanılmalıdır (156,157).

PVOH ve pulmoner kapiller hemanjiyomatozda tam iyileşme sağlayabilen tek tedavi seçeneği akciğer transplantasyonudur.

2.3.8.2. Pulmoner Kapiller Hemanjiyomatoz

Bu hastalık çok seyrek görülür. PVOH'tan ayırt etmek güçtür. Tanı ve tedavisi PVOH'ye benzer. Genellikle bu iki hastalığı ayırt etmek için yalnızca patolojik inceleme gerekmektedir (71).

2.3.9. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon (2. Grup)

Kronik kalp yetmezliği bulunan hastalarda PH prognozu olumsuz etkilemektedir (158). Doppler ekokardiyografisinde pulmoner hipertansiyon saptanması durumunda sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu tanısını düşündüren faktörler:

1.Klinik özellikler

Koroner arter hastalığı

Atriyal fibrilasyon

Yaş >65

Obezite, metabolik sendrom

Nabız basıncı yüksek

Sistolik kan basıncı yüksek

Hipertansiyon

Diabetes mellitus

2.Ekokardiyografi

Ekokardiyografide LV doluş basıncı yüksekliği göstergelerinin varlığı
LV'de konsantrik yeniden biçimlenme (görece duvar kalınlığı >0.45)

LV hipertrofisi

Sol atrial genişleme (118,159)

3.Ara değerlendirme (ekokardiyografiden sonra)

Kalp yetersizliğiyle uyumlu toraks grafisinin yeniden değerlendirilmesi

Egzersiz sırasında sistolik kan basıncında aşırı artış

Diüretiklere semptomatik yanıt

Sol kalp hastalığına bağlı PH'de tanı yöntemleri PAH'ın tanı yöntemlerine benzer. Doppler ekokardiyografi ile tarama yapılır. Atriyal fibrilasyon, mitral akış profilinde, pulmoner venöz akış profilinde ve mitral anüler doku Doppler sinyallerinde karakteristik değişiklikler, LV hipertrofisi ve dilate sol atriyum varsa, LV diyastolik işlev bozukluğundan kuşkulanılmalıdır (118,159). Sol kalp hastalığına bağlı PH'da altta yatan hastalığın uygun tedavisi yapılmalıdır.

2.3.10. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon (3. Grup)

Akciğer hastalıklarına bağlı PH'da ekokardiyografi ile tarama yapılmaktadır (160,161). Akciğer hastalıklarına bağlı PH'nin kesin tanısı ise SKK ile konulmaktadır. Akciğer hastalıklarına bağlı PH'da, kronik hipoksemi bulunan hastalarda uzun süreli O2 tedavisi ve altta yatan akciğer hastalığının tedavi edilmesi önerilmektedir (162). Akciğer hastalıklarına bağlı "orantısız" PH bulunan hastalar özgül PAH ilaçlarının değerlendirildiği RKÇ'lere dahil edilmelidir. Akciğer hastalıklarına bağlı PH bulunan hastaların tedavisinin özgül PAH ilaçları ile yapılması önerilmemektedir (163,164).

2.3.11. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (4. Grup)

Damar tıkanmaları PAB artışına neden olacak düzeyde ise, pulmoner vasküler yeniden biçimlenme süreci başlar. Sonuçta yeni tromboembolik olaylar olmasa bile PH süreci kendiliğinden kalıcı hale gelmektedir (165).

Nedeni açıklanamayan PH hastalarının tamamında KTEPH araştırılmalıdır. Açıklanamayan PH olan hastalarda, KTEPH'i dışlamak üzere akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi önerilmektedir. Net bir sonuç alınmazsa ya da perfüzyon defektleri saptanırsa, çok kesitli BT anjiyografi yapılması önerilmektedir. Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinde ve/veya BT anjiyografide KTEPH ile uyumlu bulgular saptanırsa, tedavi yöntemlerini belirlemek için genellikle SKK ve geleneksel pulmoner anjiyografi gibi invaziv yöntemlere başvurulması gerekir (117).

KTEPH tanısında, elastik pulmoner arterlerde (ana, lobar, segmental, subsegmental) çoğul kronik/organize tıkaçıcı trombüsler/emboliler saptanan hastalarda prekapiller PH'nin (ortalama PAB ≥ 25 mmHg, PKUB ≤ 15 mmHg, PVD >2 Wood ünitesi) varlığı temel alınır. KTEPH hastalarına yaşam boyunca antikoagülasyon uygulanmalıdır; bu amaçla çoğunlukla vitamin K antagonistleri kullanılır. İlaç dozu INR değeri 2.0 ve 3.0 olacak şekilde ayarlanır. PEA (pulmoner endarterektomi) KTEPH hastalarında tercih edilir. Tam iyileşme sağlayabilen bir tedavi yöntemidir (112).

Cerrahi girişim için hasta seçimi hastanın yaşına, eşlik eden hastalıklarına, PH derecesine, organize trombüsün boyutuna ve yerine göre yapılır. Bazı KTEPH hastalarında özgül PAH ilaç tedavisi uygulanabilir. Özgül PAH ilaç tedavisi uygulanabilmesi için hastanın cerrahi girişime aday olmadığına karar verilmesi, hemodinamik durumu iyileştirmek için ameliyat öncesi tedavinin kabul edilmesi veya hastanın pulmoner endarterektomi cerrahisi sonrasında semptomatik rezidüel/yineleyen PH ile başvurması gerekmektedir (166,167,168,169,170,171).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde Şubat 2012 ve Aralık 2012 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma öncesi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Etik Kurul onayı alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden onay alındı. Hastanemizde dahiliye, göğüs hastalıkları, kadın hastalıkları ve doğum ve kardiyoloji polikliniklerinde rutin kontroller sırasında bakılan vitamin B12 ve folik asit düzeylerinde düşüklük olan 60 hasta ve 55 kontrol grubu olmak üzere 115 olgu çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma ölçütleri aşağıda gösterilmiştir:

Çalışmaya dahil edilme ölçütleri:

1. Herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan
2. Vitamin preparatı kullanmayan
3. Daha önce vitamin B12 ve folik asit tedavisi almamış olan
4. Gönüllü olmayı kabul etmiş sağlıklı bireyler
5. On sekiz yaşından büyük hastalar

Çalışmadan dışlama ölçütleri:

1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar
2. Göğüs duvarı ve parankimal akciğer hastalığı olan hastalar
3. On sekiz yaşından küçük hastalar
4. Pulmoner tromboemboli öyküsü olan hastalar
5. Kanseri hastaları
6. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında olan hastalar
7. Kalpte sağdan sola şanti olan hastalar
8. Kalp kapak hastalığı olan hastalar
9. Kollajen doku hastalığı olan hastalar
10. Travma hastaları
11. Karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği hastaları
12. ASA III-IV hastalar
13. Çalışmaya katılmak için onay vermeyen hastalar

Olguların yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri; sigara kullanımını, boy, vücut ağırlığı gibi bulguları ve yaşadığı şehir, mesleği gibi verileri kaydedildi.

3.1. Vitamin B12 Ölçümü

Örneklerin (serum, plazma) içerdği vitamin B12 seviyesi Roche marka MODULAR ANALYTİCS E170 otoanalizör cihazında yine Roche marka kitlerle “ECLIA” Electrochemiluminescence (Elektrokemilüminessans) immünolojik test yöntemi ile çalışıldı. Testin prensibi rutenyum kompleksi ile işaretli monoklonal antikorlar kullanılarak ölçüm yapmaktır. Analit konsantrasyonu pg/mL olarak verilir.

3.2. Folik Asit Ölçümü

Örneklerin (serum, plazma) içerdği Folik asit seviyesi Roche marka MODULAR ANALYTİCS E170 otoanalizör cihazında yine Roche marka kitlerle “ECLIA” Electrochemiluminescence (Elektrokemilüminessans) immünolojik test yöntemi ile çalışıldı. Testin prensibi rutenyum kompleksi ile işaretli monoklonal antikorlar kullanılarak ölçüm yapmaktır. Analit konsantrasyonu ng/mL olarak verilir.

Olgular kardiyoloji polikliniğinde ekokardiyografik olarak değerlendirildi.

3.3. Ekokardiyografik ölçümler

Ekokardiyografik inceleme, sol lateral dekübit pozisyonunda Vivid E9 (Vingmed Ultrasound, GE, Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı 2,5 MHz transdüser kullanılarak, parasternal uzun aks, kısa aks ve apikal 2, 4 ile 5 boşluk görüntülerden yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerdiği ölçüt temel alınarak yapıldı. Hastalara sırasıyla M-mod ekokardiyografik, iki boyutlu ekokardiyografik, PW, CW Doppler ve renkli Doppler ekokardiyografik değerlendirmeler yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirme sol ventrikül boşluk boyutları, LV sistolik fonksiyonları, kapak yetersizlikleri ve darlıkları, aorta ile pulmoner arter çapları kaydedildi. Sistolik pulmoner arter basıncı, triküspit yetersizliği jet velositesi üzerinden Bernoulli formülü ($sPAP = 4vTR^2 + RAP$) kullanılarak hesaplandı. Sağ atrium basıncı (RAP), solunum sırasında vena cava inferiorun değerlendirilmesi ile ekokardiyografik olarak tahmin edildi. Vena kava inferior segmenti sakin solunum sırasında subkostal pencereden görüntülendi. Vena kava inferior çapının normal olduğu durumlarda (1.5–2.5 cm), sağ atrium basıncı (RAP) 5 mmHg olarak kabul edildi ve solunumla birlikte sağ atriuma komşu segmentte % 50 kollaps görüldü.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS Versiyon 11.5 (SPSS Inc. Chicago USA) bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımlarını değerlendirmek için Chi-square testi kullanıldı. Gruplardaki verilerin dağılımı için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Grupları oluşturan testlerin ortalamaları arasındaki farkın önemi Student's t testi ile karşılaştırıldı. Parametreler arasındaki ilişki korelasyon analizi ile araştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 115 olgu alındı. Olguların 75'i (%65,2) kadın, 40'ı (%34,8) erkek idi.

Gebe Olmayan Hasta ve Gebe Olmayan Kontrol gruplarının yaş, ağırlık, boy ve BMI (Body mass index= Vücut kitle indeksi) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 9. Gebe Olmayan Hasta Ve Gebe Olmayan Kontrol Gruplarının Demografik Bilgilerinin Karşılaştırılması

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	<i>P</i>
Cinsiyet (E/K)	20/10	20/10	1,000
Yaş (Yıl)	30,26 ± 9,29	30,36 ± 7,64	0,963
Ağırlık (Kg)	68,71 ± 21,61	71,23 ± 11,41	0,574
Boy (cm)	167,60 ± 10,0	171,13 ± 7,50	0,127
BMI (kg/m²)	24,26 ± 7,88	24,24 ± 3,11	0,992

Değerler Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir.

Gebe olmayan hasta ve gebe olmayan kontrol grupları arasında vitamin B12 ve folik asit değerleri arasında istatistiksel olarak fark görüldü ($p < 0,001$). Gebe olmayan hasta ve gebe olmayan kontrol grupları arasında PABs açısından anlamlı fark yoktu.

Tablo 10. Gebe Olmayan Hasta ve Gebe Olmayan Kontrol Gruplarının B12, Folik Asit Ve PABS Bilgilerinin Karşılaştırılması

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	<i>p</i>
B12 (pg/mL)	185,03 ± 47,79	277,36 ± 56,27	<0,001
Folik Asit (ng/mL)	6,09 ± 1,66	7,37 ± 1,27	<0,01
PABS (mmHg)	23,40 ± 4,57	23,00 ± 5,94	0,771

Gebe hasta ve Gebe kontrol gruplarının yaş, ağırlık, boy ve BMI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 11. Gebe Hasta Ve Gebe Kontrol Gruplarının Demografik Bilgilerinin Karşılaştırılması

	Gebe Hasta (n=30)	Gebe Kontrol (n=25)	<i>p</i>
Yaş (Yıl)	29,10 ± 5,86	30,52 ± 5,81	0,373
Ağırlık (Kg)	71,96 ± 12,75	67,48 ± 10,34	0,167
Boy (cm)	161,06 ± 5,83	160,16 ± 5,45	0,557
BMI (kg/m²)	27,79 ± 5,01	26,31 ± 3,89	0,234

Değerler Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir.

Gebe hasta ve Gebe kontrol grupları arasında vitamin B12 ve folik asit değerleri arasında istatistiksel olarak fark görüldü ($p < 0,001$). Gebe hasta ve Gebe kontrol grupları arasında PABs açısından anlamlı fark yoktu.

Tablo 12. Gebe Hasta ve Gebe Kontrol gruplarının B12, Folik asit ve PABS bilgilerinin Karşılaştırılması

	Gebe Hasta (n=30)	Gebe Kontrol (n=25)	<i>p</i>
B12 (pg/mL)	144,65 ± 38,10	258,25 ± 35,13	<0,001
Folik Asit (ng/mL)	11,03 ± 2,68	14,42 ± 4,34	<0,01
PABS (mmHg)	23,33 ± 4,34	24,32 ± 6,66	0,512

Değerler Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir.

Hasta (gebe olmayan hasta + gebe hasta) ve kontrol (gebe olmayan kontrol + gebe kontrol) gruplarının yaş, ağırlık, boy ve BMI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 13. Hasta (Gebe Olmayan Hasta + Gebe Hasta) Ve Kontrol (Gebe Olmayan Kontrol + Gebe Kontrol) Gruplarının Demografik Bilgilerinin Karşılaştırılması

	Hasta (n=60)	Kontrol (n=55)	<i>p</i>
Cinsiyet (E/K)	20/40	20/35	0,733
Yaş (Yıl)	31,35 ± 15,02	30,43 ± 6,81	0,680
Ağırlık (Kg)	70,33 ± 17,67	69,52 ± 11,00	0,771
Boy (cm)	163,66 ± 9,23	166,14 ± 8,59	0,139
BMI (kg/m²)	26,16 ± 6,65	25,18 ± 3,60	0,334

Değerler Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir.

Hasta (gebe olmayan hasta + gebe hasta) ve kontrol (gebe olmayan kontrol + gebe kontrol) grupları arasında vitamin B12 ve folik asit değerleri arasında istatistiksel olarak fark görüldü ($p < 0,001$). Hasta ve kontrol grupları arasında PABs açısından anlamlı fark yoktu.

Tablo 14. Hasta (Gebe Olmayan Hasta + Gebe Hasta) Ve Kontrol (Gebe Olmayan Kontrol + Gebe Kontrol) Gruplarının Vitamin B12, Folik asit Ve PABS Bilgilerinin Karşılaştırılması

	HASTA (n=60)	KONTROL (n=55)	<i>p</i>
B12 (pg/mL)	164,84 ± 47,44	268,87 ± 48,58	<0,001
Folik Asit (ng/mL)	8,56 ± 3,34	10,63 ± 4,69	<0,01
PABS (mmHg)	23,36 ± 4,42	23,60 ± 6,26	0,817

Grup içi ve gruplar arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. Herhangi pozitif ve negatif ilişkiye rastlanmamıştır.

Tablo 15. Gebe Olmayan Hasta grubunun Vitamin B12, Folik Asit ve PABS bilgilerinin Korelasyonu

		FOLİK ASİT	PABS
VİTAMİN B12	R	-,432(*)	-,138
	P	,017	,468
FOLİK ASİT	R		,005
	P		,978

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Tablo 16. Gebe Olmayan Kontrol Grubunun Vitamin B12, Folik Asit Ve PABS Bilgilerinin Korelasyonu

		FOLİK ASİT	PABS
VİTAMİN B12	R	,034	,058
	P	,863	,762
FOLİK ASİT	R		-,015
	P		,938

Tablo 17. Gebe Olmayan Hasta Ve Gebe Olmayan Kontrol Grubunun B12, Folik Asit Ve PABS Bilgilerinin Korelasyonu

		FOLİK ASİT	PABS
VİTAMİN B12	R	,124	-,040
	P	,349	,761
FOLİK ASİT	R		-,018
	P		,892

Tablo 18. Gebe Hasta grubunun B12, Folik Asit Ve PABS Bilgilerinin Korelasyonu

		FOLİK ASİT	PABS
VİTAMİN B12	R	,272	,135
	P	,145	,476
FOLİK ASİT	R		,002
	P		,992

Tablo 19. Gebe Kontrol Grubunun B12, Folik Asit Ve PABS Bilgilerinin Korelasyonu

		FOLİK ASİT	PABS
VİTAMİN B12	R	-,144	,095
	P	,502	,658
FOLİK ASİT	R		,161
	P		,442

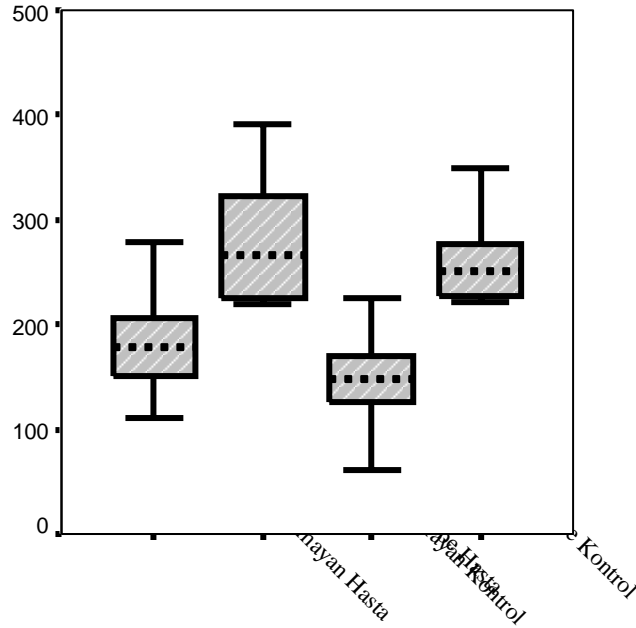
Tablo 20. Gebe Hasta ve Gebe Kontrol Grubunun B12, Folik Asit Ve PABS Bilgilerinin Korelasyonu

		FOLİK ASİT	PABS
VİTAMİN B12	R	,399(**)	,148
	P	,003	,284
FOLİK ASİT	R		,137
	P		,319

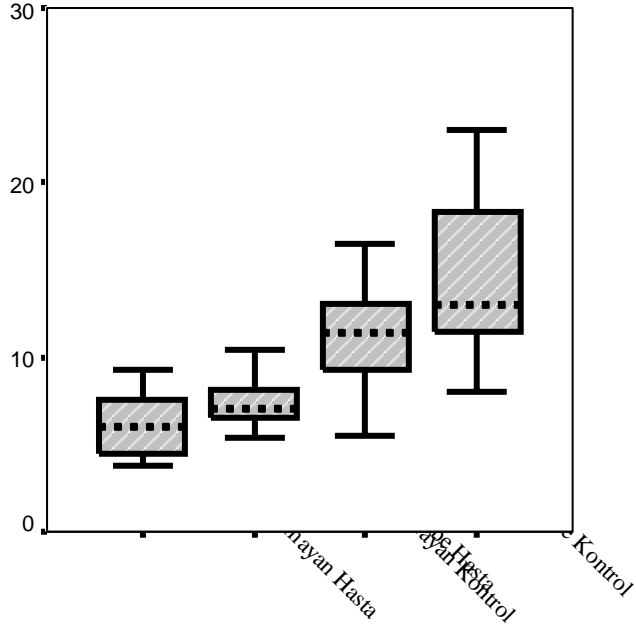
** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tablo 21. Hasta (Gebe Olmayan Hasta + Gebe Hasta) Ve kontrol (Gebe Olmayan Kontrol + Gebe Kontrol) Gruplarının B12, Folik Asit Ve PABS Bilgilerinin Korelasyonu

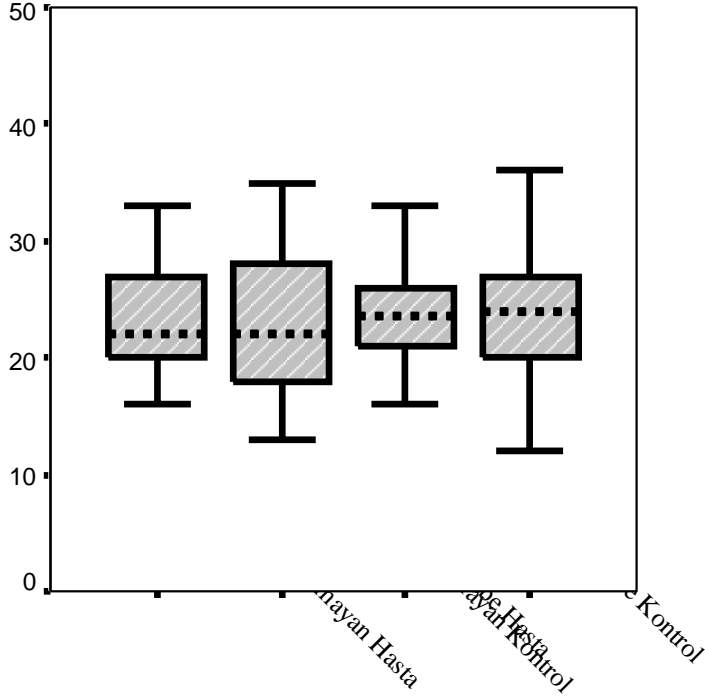
		FOLİK ASİT	PABS
VİTAMİN B12	R	,018	,033
	P	,851	,731
FOLİK ASİT	R		,096
	P		,308



Şekil 1. Çalışma gruplarında B12 düzeyleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları



Şekil 2. Çalışma gruplarında Folik asit düzeyleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları



Şekil 3. Çalışma gruplarında PABS düzeyleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları

5. TARTIŞMA

PAH etyopatogenezinde çok farklı mekanizmalar rol almaktadır. Bu nedenle etyolojik sınıflamada birçok neden yer almaktadır. Bu nedenlerden diyetle ilgili bir kısım faktörlerin, kullanılan bazı medikal preparatların PAH etyolojisinde rol aldığı anlaşılmıştır. Özellikle orak hücreli anemi, kronik hemolitik anemi ile ilgili yapılan çalışmalarda bu hastalıkların PAH nedeni olabildikleri gösterilmiştir. Vitamin B12 ve folik asit eksikliği özellikle ülkemizde sık olmakla birlikte bu eksikliğin PAH'la ilişkisi ile ilgili çalışmaya literatürde rastlayamadık. Vitamin B12 ve folik asit eksikliğinde hiperhomosisteinemi gelişir ve pulmoner tromboemboliye eğilim artar (1). Vitamin B12 ve folik asit eksikliğinde hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon gelişir (2). Bu yolla da Vitamin B12 ve folik asit eksikliği pulmoner hipertansiyon gelişiminde rol alıyor olabilir.

Homosistein; esansiyel bir amino asit olan metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve yapısında sülfür bulunduran, protein yapısında yer almayan bir aminoasittir. Normal plazma homosistein düzeyi 12 µmol/L'nin altındadır. Sağlıklı çocuklar erişkinlere göre yaklaşık %30 daha düşük plazma homosistein düzeyine sahiptirler (172).

Homosisteinin kendisi ADMA (asimetrik dimetilarjinin) seviyesini, ADMA'yı sitriline metabolize eden dimetilarjinin dimetilamino hidrolaz enzimini inhibe ederek veya endoplazmik retikulum üzerindeki stresi ve apoptozu arttırarak metilarjinin rezidüleri olan proteinlerin artmış proteolizine neden olarak yükseltebileceği belirtilmiştir. ADMA'nın endotel hücrelerinde birikimi, endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS)'u inhibe ederek NO'nun azalmış yapımına ve dolayısıyla endotel fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. ADMA veya peroksinitrit gibi diğer oksidanların yol açtığı eNOS'un yapısındaki değişiklikler, süperoksit oluşumunu ve NO'nun biyoyararlanımını daha da azaltmaktadır. ADMA yükselmesine sebep olan bir diğer muhtemel mekanizma da ADMA'nın böbrekten azalmış atılımıdır (173,174).

Hiperhomosisteinemi plazma total homosisteinin yükselmesi ile karakterize patolojik bir durumdur. Hiperhomosisteinemiye, homosistein veya metiyonin metabolizmasındaki genetik defektler, folik asit, pridoksin (vitamin B6) veya kobalamin (vitamin B12) eksikliği sebep olabilir. Plazma homosistein, renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, hipotiroidide,

alkoliklerde ve birtakım ilaçlar (niasin, metotreksat, izoniazid, l-dopa, teofilin, fenitoin, nitroz oksit ve trimetoprim gibi) alan hastalarda da yükselebilir (175).

Hiperhomosisteineminin kardiyovasküler hastalıklar (KVH) açısından risk faktörü olduğu yaklaşık 35 sene evvel McCully tarafından ortaya atılmıştır (176). McCully, doğumsal metiyonin metabolizması bozukluğuna bağlı ağır hiperhomosisteinemi olan (plazma homosistein $> 200 \mu\text{mol/L}$) çocuk hastalarda ilerlemiş vasküler lezyonlar gözlemlemiştir. O zamandan bu zamana yapılan birçok geniş serili epidemiyolojik çalışmada orta dereceli hiperhomosisteineminin ($12-50 \mu\text{mol/L}$ arası homosistein) artmış inme ve KVH riski ile ilişkisinin olduğu saptanmıştır (177,178,179). Hiperhomosisteinemi vasküler sistemde birçok mekanizma üzerinden endotel disfonksiyonu yaparak PAH ve diğer KVH'lara zemin hazırlar (180,181).

Koroner arter hastalığı olan ve aynı zamanda hiperhomosisteinemi tespit edilmiş hastalarda, folat replasmanı ile sağlanan homosistein (hcy) düşürücü tedavinin koroner endotel fonksiyonlarını iyileştirdiğini bildiren yakın zamanda yapılmış çalışmalar mevcuttur (182). Yapılan çalışmalar sonucunda artmış plazma homosistein düzeyinin koroner kan akımını yavaşlattığı bildirilmiştir. Erbay ve Barutcu 2005 yılında yaptıkları araştırmalar sonucu, yavaş koroner akım tanısı almış hastalarda, normal koroner akım bulunan kontrol grubu bireylere göre plazma hcy düzeylerinde artış olduğunu tespit etmişlerdir. Damar endotel disfonksiyonu ile artmış plazma homosistein düzeyinin ilişkili olabileceğini ve bu durumun yavaş koroner akım etyopatogenezinde yer alabileceğini belirtmiş olup, plazma homosistein düzeyini azaltacak tedavilerin yavaş koroner akım tanısı almış bireylerde endotel disfonksiyonu ve koroner kan akımını iyileştirebileceğini savunmuşlardır (183,184).

Bunları destekleyen başka bir çalışmada Evrengül ve ark tarafından 2007 yılında yapılmıştır. Yavaş koroner akım saptanan hasta grubundaki plazma homosistein düzeyi, normal koroner akım bulunan kontrol grubundaki bireylerle kıyaslanmış ve yavaş koroner akım bulunan bireylerin plazma homosistein düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (185). Tanrıverdi ve ark. nın 2006 yılında yapmış olduğu bir araştırmada da, yüksek plazma homosistein düzeyinin yavaş koroner akımın etyopatogenezinden sorumlu olabileceği ve bir sonraki aşamada ateroskleroza neden olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür (186).

Fung ve ark. nın 2000 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, meyve-sebze ve beyaz etten zengin beslenen bireylerde, kırmızı etten zengin beslenen bireylere göre serum folat düzeyi daha yüksek, fakat homosistein düzeyi ise daha düşük bulunmuştur (187). Oshaug ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada ise, sebze tüketiminin plazma homosistein düzeyini düşürdüğü, yani sebze tüketimiyle plazma homosistein düzeyi arasında negatif bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir (188). Yüksek oranda meyve-sebze ile beslenmenin serum folat düzeyini yükselterek plazma homosistein düzeyini düşürdüğü kabul edilse de, vejeteryan diyet önerilmemektedir. Bu şekilde de, B12 vitamini düşüklüğüne bağlı olarak plazma homosistein düzeyinde yükselme görülebilmektedir (189).

B vitaminleri homosisteinin sistation β -sentaz aracılığıyla sisteine transülfürasyonu (folik asit, B6) ve metiyonin sentaz ile homosisteinin metiyonine remetilasyonu (B12) için önemli kofaktörlerdir. Yapılan bazı çalışmalar B vitaminleri ilave edilmiş diyetlerin plazma homosistein düzeylerini anlamlı bir şekilde düşürdüğünü göstermiştir (190).

Sydow K ve arkadaşları periferik oklüzif arter hastalığı ve hiperhomosisteinemili hastalarda yaptıkları çalışmada folik asit (10 mg), vitamin B12 (200 μ g) ve vitamin B6 (20 mg) kombinasyonu ile 8 hafta tedavi edilen hastalarda plazma homosistein düzeyinin anlamlı derecede azaldığını saptadılar (191).

Cafolla ve arkadaşları İtalyan sigara içici ve düzenli kan verici 100 denekte folik asit desteğinin (5 mg/gün) plazma homosistein düzeyini düşürdüğünü, ancak vitamin C desteğinin (500 mg/gün) homosistein düzeylerini artırdığını bildirdiler (192). Krajcovicova-Kudlackova M ve arkadaşları Güney Slovakya'da gerçekleştirdikleri bir çalışmada Slovak ve Romen azınlıkta plazma homosistein düzeyi ile folik asit, vitamin B12 ve vitamin C arasında negatif bir korelasyon bulunduğunu bildirdiler (193).

Holven KB ve arkadaşları 21 hiperhomosisteinemik hasta ve 21 normal kontrol alarak, folik asit desteği uygulaması, tedaviden önce, 6 hafta ve 12 ay sonra ADMA düzeylerini ölçmüş, hiperhomosisteinemik grupta başlangıçta plazma ADMA ve arginin düzeylerini daha yüksek bulmuş, folik asit desteğinin plazma ADMA ve arginin düzeylerini düşürdüğünü bulmuşlardır (193).

Böger RH ve arkadaşları maymunlarda yaptıkları 4 haftalık oral metiyonin yüklemesinin plazma homosistein ve ADMA düzeylerinde yaklaşık 3 katı bir artış oluşturduğunu bildirmişlerdir (195). Böger RH ve arkadaşları insanlarda yaptıkları başka bir çalışmada oral yoldan tek doz metiyonin yüklemesi ile (100 mg/kg) plazma homosistein düzeylerinin yükseldiğini saptadılar (196). Homosistein düzeylerindeki yükselmenin ADMA düzeyinin yükselmesine yol açtığını, bunun da NO üretimini azalttığını belirttiler (196).

Lawrence ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; hiperhomosisteinemili hastaları üç gruba ayırarak 4 ay süreyle bir gruba plasebo, diğer gruba tek başına folik asit (5 mg/kg/gün) ve diğer bir gruba da folik asit (5 mg/kg/gün) + C vitamini (2 g/kg/gün) + E vitamini (800 IU/gün) kombinasyonu uyguladılar (197). Tek başına folik asit uygulanan grupta homosistein düzeyi başlangıca göre %11 oranında azalırken, folik asit, E ve C vitamin kombinasyonu alan grupta azalma %9 oranında azaldığını buldular. Folik asidin yükselmiş homosistein düzeyini düşürdüğünü ve folik aside eklenen vitamin E ve vitamin C'nin herhangi bir ilave etkisinin olmadığını bildirdiler.

Ubbink ve arkadaşları hiperhomosisteinemili hastalarda plasebo, folik asit (0,65 mg), vitamin B12 (0,4 mg), vitamin B6 (10 mg) ve bu üç vitaminin kombinasyonunu 6 hafta süreyle kullanarak plazma homosistein düzeyleri üzerine etkilerini araştırdılar. Bu çalışmada da folik asidin hiperhomosisteinemi azalttığını buldular. Gözlenen azalma %41,7 olarak bildirilmiştir. Vitamin B6 desteğinin homosistein düzeyleri üzerine istatistiksel anlamlı bir azaltıcı etkisi olmadığını saptadılar. Aynı zamanda vitamin B12'nin plazma homosistein düzeyleri üzerine etkisini de incelemiş olup, %14,8'lik istatistiksel anlamlı bir azalma oluştuğunu saptamışlardır. Folik asit ile birlikte vitamin B6 ve vitamin B12'yi kombine ederek plazma homosistein düzeyinin %49,8 oranında azaldığını, ancak bu azalmanın tek başına folik asidin sağladığından istatistiksel anlamlı olmadığını saptamışlardır (190).

Graham ve arkadaşları tarafından yapılan 750 kardiyovasküler hastalığı olan ve 800 sağlıklı birey üzerinde yaptıkları çalışmada açlık plazma homosistein düzeyleri araştırılmış, gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Sonuçta homosisteinin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk etmeni olduğu ve her 5µmol/L'lik artışın kardiyovasküler hastalık riskini erkeklerde 1,35 kat, kadınlarda 1,42 kat arttırdığı bulunmuştur (198). Brattström ve Wilcken yaptıkları çalışmalarda da klasik kardiyovasküler risk faktörleri ile hiperhomosisteinemi arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Kardiyovasküler hastalığı olan

grubun, kontrol grubuna göre daha yüksek homosistein düzeylerine sahip olduklarını belirtmişlerdir (199). Türkiye’de Tokgözoğlu ve arkadaşları ile Aksoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da homosistein değerinin 15µmol/L’nin üzerinde olmasının koroner arter hastalığı riskini 2,1 ile 2,35 kat arttırdığı gösterilmiştir (200).

Selhup ve arkadaşları ile Koca ve Özkan’ın yapmış oldukları çalışmalar sonucunda B vitaminlerinden bir veya daha fazlasının yetersizliğinin hiperhomosisteinemi oluşumu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Plazmadaki 5 µmol/L’lik artışın vasküler riski yaklaşık üçte bir oranında arttırdığı ve bu bireylerde folik asit tedavisi ile total homosistein düzeylerini 4 µmol/L düşürdüğü bulunmuştur (202,203).

Dani ve arkadaşlarının 2003 yılında yapmış oldukları bir çalışmada akut pulmoner emboli gelişen hastada vitamin B12 eksikliği ve hiperhomosisteinemi olduğu görülmüştür. Hastada diğer tüm kan tetkikleri normal bulunmuştur (204).

Remacha ve arkadaşları 2010 yılında yaptıkları çalışmada trombozda vitamin B12 seviyesinin azaldığını tespit etmişler. Trombozla birlikte homosistein seviyesinin arttığını görmüşler. Trombozu olan çoğu hastada hiperhomosisteinemi nedeninin vitamin B12 eksikliği olabileceğini düşünmüşler (205).

Bütün bu çalışmalar sonucunda görülmüştür ki; vitamin B12 eksikliğine bağlı olarak homosistein düzeyinde artış olmaktadır. ADMA’nın endotel hücrelerinde birikimi, eNOS’u inhibe ederek NO’nun azalmış yapımına ve dolayısıyla endotel fonksiyon bozukluğuna yol açtığı görülmüştür. Homosisteinin kendisinin ADMA seviyesini yükseltebileceği daha önce de bahsedilen çalışmalarla gösterilmiştir. ADMA veya peroksinitrit gibi diğer oksidanların yol açtığı eNOS’un yapısındaki değişiklikler, süperoksit oluşumunu ve NO’nun biyoyararlanımını daha da azalttığı tespit edilmiştir. Endotel disfonksiyonu ve trombozisin pulmoner hipertansiyon gelişimine neden olduğu belirtilmiştir. Birçok çalışma sonucunda hiperhomosisteineminin endotel disfonksiyona ve trombozise neden olduğu düşünülmüştür.

Hiperhomosisteinemi saptanan hastalarda yapılan çalışmalarda vitamin B12 ve folik asit eksikliği bildirildiğinden vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin hiperhomosisteinemiye yol açtığı söylenmektedir. Öte yandan hiperhomosisteineminin damar endotel disfonksiyonu ve trombozise neden olabileceğinden vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin pulmoner arter

basıncında yükselmeye ve pulmoner hipertansiyona neden olabileceğini düşündük. Ancak çalışmamızın sonucunda vitamin B12 ve folik asit eksikliği bulunan grubun pulmoner arter basıncı ile vitamin B12 ve folik asit düzeyi normal olan grubun pulmoner arter basıncı arasında anlamlı istatistiksel farklılık görmedik. Sonuçta vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin pulmoner arter basıncını etkilemediğini gördük.

Çalışmamızın bu şekilde sonuçlanmasında şüphesiz ki hasta sayımızın azlığı rol almış olabilir ve bunun arttırılmasının sonucu değiştirebileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca B12 vitamini ve folik asit eksikliği olan olgularımızın detaylı demografik özellikleri, eksikliğin şiddeti, süresi ve muhtemel sebeplerini saptayarak yeni çalışmalar planlamak farklı sonuçlar elde edilmesine yol açabilir.

6. KAYNAKLAR

1. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood*. 1997;90:1–11.
2. Gonza'lez Y, Souto JC, Mateo J, Co'rdoba A, Blanco-Vaca F, Fontcuberta J. Moderate hyperhomocysteinemia is a high prevalent defect in Spanish patient with venous thromboembolic disease. *Haematologica*. 1998;83: 1128–9.
3. Coşkun T. B12 Vitamini, Katkı Pediatri Dergisi. 2003;25: 419-33
4. Smith EL, Fantes KH, Ball S, Waller JG, Emery WB, Anslow WK, et al. B12 vitamins (cobalamins). I. Vitamins B12c and B12d. *Biochem J*. 1952 Nov;52(3):389- 95.
5. Sosyal T. Megaloblastik Anemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Anemiler Sempozyumu. İstanbul, 2001; pp: 33-47.
6. Ası T. Protein Metabolizması, Tablolarla Biyokimya, Cilt 2, 1999; 197-241.
7. Bhavagan NV. Vitamin metabolism. In: Bhavagan NV. *Medical Biochemistry*. 4th ed. Florida: Hartcourt Academic Press. 2002; pp: 901-28.
8. Lee GR, Herbert V. Nutritional factors in the production and function of erythrocytes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Baltimore: Williams&Wilkins, 1999:228-66.
9. Leal N.A, Park S.D, Kima P.E et al. Identification of the human and bovine ATP: Cob(D)alamin adenosyltransferase cDNAs based on complementation of a bacterial mutant. *The Journal of Biological Chemistry*. 2003; 278: 9227-34.
10. Kaplan L.A, Pesce A.J, Kazmierczak S.C. *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation*. Fourth Edition.2003; 744-9.
11. Wahlin A, Bäckman Lars, 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* 2001;5: 505–11.
12. Andres E, Loukili NH, Noel E et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *Canadian Medical Association Journal*, 2004; 171: 251-9.
13. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gulsen M, et al. *Helicobacter pylori*--is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med*. 2000 May 8;160(9):1349-53.
14. 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.
15. Ramussen SA, Fernboff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *Journal of Pediatrics* 2001; 138: 10-17.

16. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG et al . Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *The New England Journal of Medicine*, 1988; 318: 1720-8.
17. Andres E, Noel E, Abdelghani MB. Vitamin B(12) deficiency associated with chronic acid suppression therapy. *Ann Pharmacother*. 2003 Nov;37(11):1730.
18. Andres 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.
19. Lindstedt G. [Nitrous oxide can cause cobalamin deficiency. Vitamin B12 is a simple and cheap remedy]. *Lakartidningen*. 1999 Nov 3;96(44):4801-5.
20. Babior BM, Bunn HF, Wilson JD, et al. Megaloblastic Anemias. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill International Book Co, 1991; pp: 1523-9.
21. Oh RC, Brown DL. Vitamin B12 Deficiency. *American Family Physician*. 2003; 67: 979-86.
22. Hamilton HE, Ellis PE, Sheets RF. Visual impairment due to optic neuropathy in pernicious anemia. Report of a case and review of the literature, *Blood*, 1959; 14: 378-85.
23. 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.
24. Kocer A, Ince N, Canbulat CE, Sargin M. Serum vitamin B12 and folic Acid levels in acute cerebral atherothrombotic infarction. *Tohoku J Exp Med*. 2004; Oct;204(2):155-61.
25. Wintrobe MM, Lee GR, Boggs DR, et al. Megaloblastic Anemias Disorders Of Impaired DNA Synthesis. In: *Clinical Hematology*. 8th ed. Philadelphia: Lea and Febiger. 1981; pp: 559-604.
26. Nilsson-Ehle H. Age-related changes in cobalamin (vitamin B12) handling. Implications for therapy. *Drugs Aging*. 1998 Apr;12(4):277-92.
27. Sally Fallon and Mary Enig. *Vitamin B12: Vital Nutrient for Good Health*. 30 Jul 2005.
28. Wu K, Helzlsouer KJ, Comstock GW, Hoffman SC, Nadeau MR, Selhub J. A prospective study on folate, B12, and pyridoxal 5'-phosphate (B6) and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999 Mar;8(3):209-17.
29. Lanzkowsky P. Megaloblastic anemia. *Manuel of pediatric hematology and oncology*. 4th ed. Elsevier Academic Press; 2005: 47-70.
30. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clin Med Res* 2006;4(3):236-41.
31. Ichihashi T. Megaloblastic bone marrow (figure). *Atlas of Hematology*, Nagoya University School of Medicine. 1996. p. 219.

32. Ohls RK, Christensen RD. Megaloblastic anemias. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. USA: Elsevier Science; 2004. p.1611-3.
33. Coşkun T. B 12 vitamini. Katkı Dergisi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara; 2003:19-43.
34. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. J Pediatr 2001;138: 10–7.
35. Zittoun J, Zittoun R. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. Semin Hematol 1999;36 :35–46.
36. Çağatay Ü, Güvenç B. Megaloblastik Anemiler. Çeviri Editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prencipleri. 15. Baskıdan Çeviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 674- 80
37. Whitehead V.M, Rosenblatt D.S, Cooper B.A. Megaloblastic anemia. Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed. Philadelphia; WB Saunders , 2003 ; pp: 419-55.
38. Murray R.K, Bender D.A, Botham K.M, Kennelly P.J, Rodwell V.W, Weil P.A. Harper's Illustrated Biochemistry. Twenty-Eight Edition.2009,476-8.
39. Babior B. Folate, cobalamin and megaloblastic anemias. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT. (eds.). In: Williams Hematology. Seventh edition. New York. 2006; 477-509.
40. The Water-Soluble Vitamins, Folic Acide. Sareen S. Gropper, Jack L. Smith, James L. Groff. (eds.). In: Advanced Nutrition And Human Metabolism, Fourth edition. 2005; 301-9.
41. Miller SM, Mears M, Anderson SC, et al. Nutritional Status Assesment Clinical Chemistry Concept and Applications: New York: Mc Graw Hill, 2003; pp:579-611
42. Lucock M. Folic acid: Nutritional Biochemistry, Molecular Biology, and Role In Disease Processes. Molecular Genetics and Metabolism, 2000; 71: 121-38.
43. Miller SM, Bishop ML, Duben-Engelkirk JL. Clinical Chemistry Principles, Procedures, Correlations. 3th Ed. Philadelphia: Lippincott.1996; pp: 581-635.
44. Roy M. Pitkin. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press, 1998, pp. 196-200.
45. Krishnaswamy K. Importance of folate in human nutrition. British Journal of Nutrition, 2001; 85: 115-24.
46. Coşkun T. Folik Asit. Katkı Dergisi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara,2003:489-98.
47. Rampersaud GC, Kauwell GP, 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.
48. Laird PW. Cancer epigenetics. Hum Mol Genet 2005;14(1):65–76.

49. Duthie SJ, Narayanan S, Brand GM, Pirie L, Grant G. Impact of folate deficiency on DNA stability. *J Nutr.* 2002 Aug;132(8 Suppl):2444S-9S.
50. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476–83.
51. Goodwin JS, Goodwin JM, Garry PJ. Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. *JAMA* 1983;249:2917–21.
52. Reynolds EH. Folic acid, ageing, depression, and dementia. *BMJ* 2002;324:1512–5.
53. Reynolds EH. Mental effects of anticonvulsants and folic acid metabolism. *Brain* 1968;91(2):197–214.
54. Reynolds EH. Neurological aspects of folate and vitamin B12 metabolism. In: Hoff Brand AV (Ed.). *Clinics in haematology* vol. 5, London: Saunders, 1976. p.661–96.
55. Sosyal T. Megaloblastik Anemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Anemiler Sempozyumu. İstanbul, 2001; pp: 33-47.
56. Simonneau G, Galie N, Rubin L, et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S5-12.
57. Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975. Primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
58. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–9.
59. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023–30.
60. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104–9.
61. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review. *Eur Respir J* 2009; 10:608
62. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoepfer M, Loyd J, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz R, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S55–6.
63. Chemla D, Castelain V, Hervè P, et al. Hemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur respir J* 2002;20:1331-1414.

64. Galiè N, Torbicki A, Barst R, et al. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension *Eur Heart J* 2004;25: 2243-78.
65. Gorcsan J III, Edwards TD, Ziady GM, et al. Transesophageal Echocardiography to Evaluate Patients With Severe Pulmonary Hypertension for Lung Transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995 59: 717-22.
66. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1655-65
67. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl S): 40- 7.
68. Rosenkranz S. Pulmonary hypertension: current diagnosis and treatment. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 527-41.
69. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43 :5-
70. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54 :43–54.
71. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reid LM, Tuder RM. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S25–32.
72. Tuder RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA, Haworth S. Pulmonary circulation: development and pathology. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S3–9.
73. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465–72.
74. Galie N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:571–6.
75. Puri, A, McGoon, M.D. and Kushwaha, S.S., 2007, Pulmonary arterial hypertension: Current therapeutic strategies, *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 4, 6, 319-29 p.
76. Martin, K.B, Klinger, J.R. and Rounds, S.I.S., 2006, Pulmonary arterial hypertension: New insights and new hope, *Respirology*, 11, 6-17 p.
77. Levine, D.J, 2006, Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: Implications for respiratory care, *Respiratory Care*, 51, 4, 368-81 p.
78. Chan, S.Y. and Loscalzo, J., 2008, Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 44, 14-30 p.

79. Raiesdana A. and Loscalzo J., 2006, Pulmonary arterial hypertension, *Annals of Medicine*, 38, 95-110 p.
80. Tuder R.M. and Voelkel N.F., 1998, Pulmonary hypertension and inflammation, *J.Lab. Clin. Med.*, 132, 16-34 p.
81. Yıldız, P., 2009, molecular mechanisms of pulmonary hypertension, *Clinica Chimica Acta*, 1-8 p.
82. Budhiraja, R., Tuder, R.M. and Hassoun, P.M., 2004, Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension, *Circulation*, 109, 159-65 p.
83. Jain, S., Venture, H. and deBoisblanc, B., 2007, Pathophysiology of pulmonary arterial hypertension, *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 11, 2, 104-9 p.
84. Toher, C.A., 2005, Update on pulmonary hypertension diagnosis, pathophysiology and treatment, *The Bulletin*, 47, 45-54 p
85. Jeffery, T.K. and Wanstall, J.C., 2001, Pulmonary vascular remodeling: a target for therapeutic intervention in pulmonary hypertension, *Pharmacology and Therapeutics*, 92, 1-20 p.
86. Klinger, J.R., 2007, Pulmonary arterial hypertension: An overview, *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 11, 2, 96-103 p.
87. Cool, C.D., Groshong, S.D., Oakey, J. and Voelkel, N.F., 2005, Pulmonary hypertension: Cellular and molecular mechanisms, *Chest*, 128- 565-71 p.
88. Tuder, R.M., Lee, S.D. and Cool, C.C., 1998, Histopathology of pulmonary hypertension, *Chest.*, 114, 1-6 p.
89. Takaoka, S., Faul, J.L. and Doyle R., Current therapies for pulmonary arterial hypertension, *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 11, 2, 137-48 p.
90. Ghamra, Z.W. and Dweik, R.A., 2003, Primary pulmonary hypertension: An overview of epidemiology and pathogenesis, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 70, 1, 1-8 p.
91. Tuder, R.M., Marecki, J.C., Richter, A., Fijalkowska, I. and Flores, S., 2007, Pathology of pulmonary hypertension, *Clin. Chest. Med.*, 28, 1, 1-30 p.
92. Lee SL, Wang WW, Lanzillo JJ, Fanburg BL. Serotonin produces both hyperplasia and hypertrophy of bovine pulmonary artery smooth muscle cells in culture. *Am J Physiol* 1994; 266: L46-52.
93. Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737-44 .
94. Lane KB, Machado RD, Pauculo MW, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Nat Genet* 2000; 26: 81-4.

95. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir EK, Eickelberg O, Voelkel NF, Rabinovitch M. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S13–24.
96. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, Lloyd-Jones P, Maitland ML, Michelakis E, Morrell N, Newman B, Rabinovitch M, Schermuly R, Stenmark KR, Voelkel N, Yuan JX, Humbert M. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S10–9.
97. Morrell N, Adnot S, Archer S, Dupuis J, Jones P, MacLean MR, McMurtry IF, Stenmark KR, Thistlethwaite PA, Weissmann N, Yuan JX, Weir EK. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S20–31.
98. Delgado JF, Conde E, Sanchez V, Lopez-Rios F, Gomez-Sanchez MA, Escribano P, Sotelo T, Gomez de la Camara A, Cortina J, de la Calzada CS. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1011–6
99. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007;28:233–41.
100. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension—not so rare after all. *N Engl J Med* 2004;350:2236–8.
101. Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary Hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Resp Crit Care Med* 2007; 175:A713.
102. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
103. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:224–26.
104. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension [published erratum appears in *Lancet* 1999;353:74]. *Lancet* 1998;352:719–25.
105. Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 111-5.
106. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Niehaus M, Korte T, Hoepfer MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153:127–32.
107. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1417-31.
108. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, Cabane J, Frances C, Launay D, Mouthon L, Allanore Y, Kiet PT, Clerson P, de Groote P, Humbert M.

Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52: 792–800.

109. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2009; 179:615–21.

110. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48: 680–4.

111. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, Musset D. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 2004;183: 65–70.

112. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23: 637–48.

113. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 2009;71: 49–54

114. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Goette MJW, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:750–7.

115. Rich S, Kieras K, Groves B, Stobo JD, Brundage B. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986;8: 1307–11.

116. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, Urbank A, Butler-Barnes J, Patel N. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999;353:1579–83.

117. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546–52.

118. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–50.

119. 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;327:76–81.

120. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111: 3105–11.
121. Galie N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:55A–62A.
122. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:273–7.
123. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Karger G, Buss J, Juenger J, Holzapfel N, Opitz C, Winkler J, Herth FFJ, Wilkens H, Katus HA, Olschewski H, Grunig E. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;114:1482–9.
124. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;30:256–65.
125. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580–7.
126. Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, Garcia G, Simonneau G. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001;22:451–8.
127. Hoeper MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998;12:1446–9.
128. Huber K, Beckmann R, Frank H, Kneussl M, Mlczoch J, Binder BR. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:929–33.
129. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-7.
130. Lee, S.H. and Rubin, L.J., 2005, Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension, *Journal of Internal Medicine*, 258, 199-215 p.
131. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V, Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787–92.
132. 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;48: 890–6.

133. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, Rainisio M, Simonneau G, Rubin LJ. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:244–9.
134. McGoon M, Frost A, Oudiz R, Badesch BD, Galie` N, Olschewski H, McLaughlin VV, Gerber MJ, Dufton C, Despaigne DJ, Rubin LJ. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009;135:122–9.
135. Simonneau G, Rubin L, Galie N, Barst RJ, Fleming T, Frost A, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch BD, for the Pulmonary Arterial Hypertension combination Study of Epoprostenol and Sildenafil (PACES) Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2008;149:521–30.
136. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martı́nez Guerra ML, Zeballos M, Palomar A, Go´mez A. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:297–304.
137. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijalkowska A, Pruszczyk P, Opolski G, Burakowski J, Florczyk M, Tomkowski WZ, Wawrzynska L, Szturmowicz M, Torbicki A. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131:977–83.
138. Keogh A, Benza RL, Corris P, Dartevelle P, Frost A, Kim NH, Lang IM, Pepke-Zaba J, Sandoval J, Mayer E. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S67–77.
139. Konduri GG. New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn. *Clin Perinatol* 2004;31:591–611.
140. Rosenzweig EB, Widlitz A, Barst R. Pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:2–22.
141. Beghetti M, Galie` N. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:733–40.
142. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, Stone S. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998;19:1845–55.
143. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, Black CM, Coghlan JG. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62: 1088–93.
144. Jais X, Launay D, Yaici A, Le PJ, Tcherakian C, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated

- pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008;58 : 521–31.
145. Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, Duroux P. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998;11: 1153–66.
146. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006;130:120–6.
147. Hoepfer MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J, Niedermeyer J, Winkler J. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25 :502–8.
148. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006;28: 563–7.
149. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, Bartlett ST, Rubin LJ. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1997;63: 604–6.
150. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006;44: 1502–10
151. Hoepfer MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, Spiekerkoetter E, Pletz MW, Welte T, Halank M. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30: 1096–102.
152. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6: 443–50.
153. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, Le Gall C, Parent F, Garcia G, Herve P, Barst RJ, Simonneau G. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1433–9.
154. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1964–73.
155. Rabiller A, Jais X, Hamid A, Resten A, Parent F, Haque R, Capron F, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2006;27: 108–13.
156. Montani D, Price LC, Dorfmüller P, Achouh L, Jais X, Yaïci A, Sitbon O, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009;33: 189–200.
157. Humbert M, Maître S, Capron F, Rain B, Musset D, Simonneau G. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1681–5.

158. Grigioni F, Potena L, Galie N, Fallani F, Bigliardi M, Coccolo F, Magnani G, Manes A, Barbieri A, Fucili A, Magelli C, Branzi A. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006;25: 1241–6.
159. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29: 2388–2442.
160. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, St John SM, Zisman DA, Blumenthal NP, Pochettino A, Kotloff RM. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advance lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:735–40.
161. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, Hassoun PM, Minai OA, Scharf SM, Fessler AH. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007;30:914–21.
162. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26: 858–63.
163. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walmrath D, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895–900.
- 164 . Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbruck B, Grimminger F, Seeger W. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:600–7.
165. Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, Galie N, Lang IM, Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3: 601–7.
166. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Robbins IM, Kerr KM, Jamieson SW, Rubin LJ. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23: 595–600.
167. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, Nakanishi N. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003;123: 338–43.

168. Hoepfer MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schafers HJ, Welte T, Mayer E. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128:2363–7.
169. Hughes R, George P, Parameshwar J, Cafferty F, Dunning J, Morrell NW, Pepke-Zaba J. Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005;60:707.
170. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Klepetko W, Lang IM. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128:2599–603.
171. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, Fechtali EE, Schmehl T, Olschewski H, Schermuly R, Weissmann N, Ghofrani HA, Grimminger F, Mayer E, Seeger W. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:922–7.
172. Dayal S, Lentz SR. ADMA and hyperhomocysteinemia. *Vasc Med* 2005;10(1):27-33.
173. Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atheroscler Suppl* 2003;4(4):61-5.
174. Siekmeier R, Grammer T, März W. Role of Oxidants, Nitric Oxide and Asymmetric Dimethylarginine in Endothelial Function. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008;13(4):279-97.
175. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atherosclerosis* 2003;4(4), 41–51.
176. Mangoni AA, Jackson SH. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med* 2002;112(7):556-65.
177. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149–55.
178. Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, Jacques PF, Selhub J, D'Agostino RB, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 1999;159:1077–80. 107
179. The Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *Jama* 2002;288(16):2015–22
180. Mangoni AA, Jackson SH. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med* 2002;112(7):556-65.
181. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58(5):513-22.
182. Willems FF, Aengevaeren WR, Boers GH, Blom HJ, Verheugt FW. Coronary endothelial function in hyperhomocysteinemia: improvement after treatment with folic acid and cobalamin in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:766–72.

183. Erbay AR, Turhan H, Yasar AS, Ayaz S, Sahin O, Senen K, Sasmaz H, Yetkin E. Elevated level of plasma homocysteine in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2005;102: 419–23.
184. Barutcu I, Sezgin AT, Sezgin N, Gullu H, Esen AM, Topal E, Ozdemir R. Elevated plasma homocysteine level in slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2005;101: 143–5.
185. Evrengul H, Tanriverdi H, Kuru O, Enli Y, Yuksel D, Kilic A, Kaftan A, Kirac S, Kilic M. Elevated Homocysteine Levels in Patients with Slow Coronary Flow: Relationship with Helicobacter pylori Infection. *J compilation helicobacter* 2007;12: 298–305.
186. Tanriverdi H, Evrengul H, Tanriverdi S, Kuru O, Selecki D, Enli Y, Kaftan A, Kilic M. Carotid intima-media thickness in coronary slow flow: relationship with plasma homocysteine levels. *Coron Artery Dis.* 2006;17: 331-7.
187. Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, Rifai N, Tofler GH, Willett WC, Hu FB. Associations between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr* 2000;73: 61-66.
188. Oshaug A, Bugge KH, Refsum H. Diet, an independent determinant for plasma total homocysteine. A cross sectional study of Norwegian workers on platforms in the North Sea. *Eur J Clin Nutr* 1998;52: 7-11.
189. Krajcovicova-Kudlackova M, Blazicek P, Kopcova J, Bederova A, Babinska K. Homocysteine levels in vegetarians versus omnivores. *Annals of Nutrition and Metabolism.* 2000;44: 135-138.
190. Johah B. Ubbink, J. Hayward Vermaak, Annatjie Vandermerwe, Piet J. Becker, Rhena Delpont and Hendrik C. Potgieter. Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. *J. Nutr.* 1994; 124:1927-33
191. Karsten Sydow, Edzard Schwedhelm, Naoshi Arakawa, Stefanie M. Bode Böger, Dimitrios Tsikas, Burkhard Hornig et al. ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocyst(e)inemia: effects of L-arginine and B vitamins. *Cardiovascular Research* 2003; 57:244-52.
192. Cafolla A, Dragoni F, Girelli G, Tosti ME, Costante A, De Luca AM et al. Effect of folic acid and vitamin C supplementation on folate status and homocysteine level: a randomised controlled trial in Italian smoker-blood donors. *Atherosclerosis.* 2002; 163(1):105-11.
193. Krajcovicova-Kudlackova M, Ginter E, Blazicek P, Klvanova J. Homocysteine and vitamin C. *Bratisl Lek Listy.* 2002; 103(4-5):171-3.
194. Holven KB, Haugstad TS, Holm T, Aukrust P, Ose L, Nenseter MS. Folic acid treatment reduces elevated plasma levels of asymmetric dimethylarginine in hyperhomocysteinemic subjects. *Br J Nutr.* 2003; 89(3):359-63.
195. Rainer H. Böger, Stefanie M. Bode-Böger, Karsten Sydow, Donald D. Heistad, Steven R. Lentz. Plasma Concentration of Asymmetric Dimethylarginine, an Endogenous Inhibitor

- of Nitric Oxide Synthase, Is Elevated in Monkeys With Hyperhomocyst(e)inemia or Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20:1557-64.
196. Böger RH, Lentz SR, Bode-Böger SM, Knapp HR, Hayens WG. Elevation of asymmetrical dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocyst(e)inaemia in humans. *Clinical Sci.* 2001; 100:161-7.
197. Title LM, Cummings PM, Giddens K, Genest JJ Jr, Nasar BA. Effect of Folic Acid and Antioxidant Vitamins on Endothelial Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(3):758-65.
198. Graham I M, Daly L E, Refsum H M. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *JAMA*, 1997; 277:1775-81.
199. Lars Brattström, David EL Wilcken, Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect?, *American Journal of Clinical Nutrition*, 2000: 72; 315-23.
200. Tokgözoğlu S L, Alikasifoglu M, Atalar E. Homosistein ve MTHFR genotipinin koroner arter hastalığı risk ve yaygınlığının belirlenmesindeki önemi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arsivi.* 1999; 27:598-603
201. Aksoy M, Öç M, Aksoy N S. Bir Türk kohortunda plazma homosistein, folat ve B12 vitamini düzeylerinin koroner arter hastalığı risk faktörü olarak önemi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arsivi*, 2000; 475-80
202. J. Selhub, P. F. Jacques, P. W. Wilson, D. Rush and I. H. Rosenberg. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270: 2658-736.
203. Koca S S., Özkan Y. Hiperlipidemik Hastalarda Folik Asit ve Atorvastatin Tedavisinin Homosistein ve Lipit Düzeylerine Etkisi. *Fırat Medical Journal* 2006; 11: 108-12.
204. Dani SI, Thanvi S, Shah JM, Prajapati J, Jain S, Joshi H., Hyperhomocysteinemia masquerading as pulmonary embolism. *J Assoc Physicians India.* 2003 Sep;51: 914-5.
205. Angel F. Remacha, Joan Carles Souto, Jose' Luis Pinãana, Mari' a Pilar Sarda', Josep Maria Queralto', Joan Marti'-Fabregas, Xavier Garcı'a-Moll, Cristina Fe' rnandez, Alvaro Rodriguez, Jorge Cuesta, Vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia and thrombosis: a case and control study, *Int J Hematol* (2011) 93:458–464 DOI 10.1007/s12185-011-0825-8