



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KALLİSTATİN İLE PULMONER ARTERİYEL
HİPERTANSİYONUN İLİŞKİSİ
TTU-2015-5802**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Derya AY

KAYSERİ-2016



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KALLİSTATİN İLE PULMONER ARTERİYEL
HİPERTANSİYONUN İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Derya AY

Danışman
Prof. Dr. Kazım ÜZÜM

KAYSERİ-2016

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini aktaran, emeğini, ilgisini esirgemeyen çok kıymetli hocam, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Kazım Üzüm'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında katkılarından dolayı Erciyes Üniversitesi BAP Birimine, yardımlarını esirgemeyen Emine Avcı'ya ve Fikriye Akyol'a şükranlarımı sunarım.

Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Tamer Güneş'in şahsında tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve tez hazırlama sürecimde yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasında bana destek olan pediatrik kardiyoloji ekibine, Prof Dr. Nazmi Narin'e, Prof Dr. Ali Baykan'a ve Yard. Doç. Dr. Özge Pamukçu'ya teşekkür ederim. Ayrıca proje hazırlık sürecinde destek olan hocalarım Prof. Dr. Mehmet Köse ve Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Uzm Dr. Didem Barlak Ketici ve Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Yard. Doç. Dr. Ferhan Elmalı'ya katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren ve hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, halen büyük fedakârlıklarla yanımda olan anne, baba ve kardeşime; değerli eşim İlyas Ay'a; kıymetlim, oğlum Ömer'e sonsuz teşekkürler.

Saygılarımla

Dr. Derya AY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.1. Pulmoner arter anatomisi, fizyolojisi ve pulmoner dolaşım	4
2.1.1.1. Pulmoner dolaşım.....	5
2.1.1.2. Pulmoner arterin histolojisi.....	6
2.1.2. Pulmoner arteriyel hipertansiyon etiyopatogenezi	7
2.1.2.1. Pulmoner arterlerde yeniden şekillenme	9
2.1.2.2. Endotel işlev bozukluğu	12
2.1.2.3. Prostaglandin (Prostaglandin I ₂).....	13
2.1.2.4. Nitrik oksit	14
2.1.2.5. Vazoaktif intestinal peptid	14
2.1.2.6. Endotelin-1	14
2.1.2.7. Tromboksan A ₂	14
2.1.2.8. Vasküler büyüme faktörleri.....	14
2.1.2.9. Serotonin	15
2.1.2.10. Tromboz	15

2.1.2.11. Ekstraselüler matriksin proteolizisi	15
2.1.2.12. Potasyum ve kalsiyum kanalları.....	15
2.1.2.13. İnflamasyon.....	16
2.1.2.14. Anjiyogenezis.....	16
2.1.3. Pulmoner arteriyel hipertansiyonun klinik sınıflaması	16
2.1.4. Çocuklarda pulmoner hipertansiyon nedenleri	19
2.1.5. Tanı Yöntemleri	20
2.1.6. Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi.....	23
2.1.6.1. Genel destekleyici tedavi	23
2.1.6.2. Medikal tedavi.....	23
2.1.6.3. Girişimsel tedavi	23
2.2. Proteazlar/ Serin Proteazlar/ Serin Proteaz İnhibitörleri/ Kallistatin (Serpın A4) ...	24
2.2.1. Proteazlar (Peptidazlar) ve serin proteazlar	24
2.2.2. Serin proteazlar	24
2.2.3. Serpinler (Serin proteaz inhibitörleri)	25
2.2.3.1. Serpinlerin adlandırılması	26
2.2.3.2. Serpinlerin yapısı ve fonksiyonu.....	29
2.2.3.3. Serpinopatiler/serpinlerin ilişkili olduğu durumlar.....	30
2.2.4. Kallistatin (Serpın A4)	31
2.3. Natriüretik Peptidler.....	37
2.3.1. Tanım	37
2.3.1. Beyin natriüretik peptid.....	37
3. MATERYAL VE METOT	39
3.1. Çalışma Desteği	39
3.2. Çalışma Grubu	39

3.3 İstatiksel Analiz.....	42
4.BULGULAR.....	43
4.1.Plazma kallistatin düzeyleri	45
4.2.Serum NT-proBNP düzeyleri.....	49
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
7. KAYNAKLAR	61
EK TABLOLAR	74
ONAY	80

KISALTMALAR

AK: Aort koartasyonu

Akt: Protein kinaz B

ALK-1: Aktivin reseptör benzeri kinaz tip-1

Anj-2: Anjiyotensin-2

ASD: Atrial septal defekt

AVSD: Atriyoventriküler septal defekt

BAT: Büyük arter transpozisyonu

BGOF: Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu

BMPR-2: Kemik morfogenetik protein reseptör-2

BNP: Beyin natriüretik peptid

DKH: Doğuştan kalp hastalığı

EGF: Epidermal büyüme faktörü

eNOS: Endotelial nitrik oksit sentetaz

Erk: Ekstraselüler sinyal düzenleyici kinazlar

ES: Eisenmenger Sendromu

ET-1: Endotelin reseptör-1

FGF-2: Fibroblast büyüme faktörü-2

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

IL: İnterlökin

İPAH: İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon

NADPH: Nikotinamid adenin nükleotid fosfat

NF- κ B: Nükleer faktör-kappa b

NO: Nitrik oksit

NT-proBNP: N-terminal pro-beyin natriüretik peptid

OPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı

P2:İkinci kalp sesinin pulmoner komponenti

PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon

PDA: Patent duktus arteriyosus

PDGF: Trombosit kökenli büyüme faktörü

pH: Power of hydrogen

PHT: Pulmoner hipertansiyon

PS: Pulmoner stenoz

TGF-Beta: Transforme edici büyüme faktörü beta

tPA: Doku plazminojen aktivatörü

TxA₂: Tromboksan A₂

TY: Triküspit yetersizliği

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VSD: Ventriküler septal defekt

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: PAH etiopatogenezinde sorumlu mekanizmalar.....	9
Tablo 2: PAH hastalarında görülen erken-geç faz histolojik bulgular.....	10
Tablo 3: Düz kas hücrelerinin çoğalmasını uyaran ve inhibe eden mediatörler.....	13
Tablo 4: 2013 yılı pulmoner arteriyel hipertansiyon sınıflaması.....	17
Tablo 5: Gelişimsel akciğer hastalığı ile ilişkili pulmoner hipertansiyon.....	18
Tablo 6: Doğuştan soldan sağa şanti olan pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişen çocuklarda klinik sınıflama.....	19
Tablo 7: Çocuklarda pulmoner arteriyel hipertansiyon sebepleri.....	20
Tablo 8: Bazı serin proteazlar ve görev aldıkları fonksiyonlar.....	25
Tablo 9: İnsanlarda tanımlanmış serpinlerin fonksiyonu ve disfonksiyonları.....	27
Tablo 10: Serpinlerin ilişkili olduğu hastalıklar.....	31
Tablo 11: Çalışma grubu ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı.	44
Tablo 12: PAH grubu ve PAH negatif grup olgularının konjenital kalp hastalıklarının dağılımı.....	45
Tablo 13: Grupların minimum-maksimum ve medyan plazma kallistatin düzeyleri.....	46
Tablo 14: Grupların minimum-maksimum ve medyan serum NT-proBNP düzeyleri.....	51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	Pulmoner arterler ve venler.....	4
Şekil 2:	Pulmoner arteriyel hipertansiyonda gelişen sağ ventrikül disfonksiyonunun patobiyolojisi.....	11
Şekil 3:	PAH'ta sağ ventrikül yeniden şekillenmesiyle ilgili moleküler yolaklar.....	12
Şekil 4:	Pulmoner arteriyel hipertansiyon tanı çalışması.....	22
Şekil 5:	Serpinin yapısı.....	29
Şekil 6:	Serpin formları.....	29
Şekil 7:	Serpinlerin yapısı ve inhibisyon mekanizmaları.....	30
Şekil 8:	Kallistatinin aracılık ettiği endotelial progenitör hücrelerin migrasyon, adhezyon ve geçerliliğini artıran sinyal yolakları.....	35
Şekil 9:	Kallistatinin VEGF sinyal yolağı üzerine etkisi.....	36
Şekil10 :	BNP'nin sekresyonu.....	37
Şekil 11:	PAH grubu ve PAH negatif grup olguların konjenital kalp hastalıklarının dağılımı	45
Şekil 12 :	Grupların plazma kallistatin düzeylerine göre sıralaması.....	47
Şekil 13 :	Eisenmenger Sendromu ile kontrol grubunun plazma kallistatin düzeylerinin karşılaştırılması.....	47
Şekil 14:	Fallot grubu, Eisenmenger grubu, İPAH grubu, cerrahi yapılmış grubun plazma kallistatin düzeyleri	48
Şekil15:	Plazma kallistatin düzeyleri ile ortalama pulmoner arteriyel basınç arasındaki negatif korelasyon grafiği.....	49
Şekil 16:	PAH grubu ile PAH negatif grubun serum NT-proBNP düzeyi.....	50
Şekil 17:	Grupların serum NT-proBNP düzeylerine göre sıralaması.....	50
Şekil 18:	PAH negatif grup dışındaki grupların serum NT-proBNP düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.....	52

KALLİSTATİN İLE PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYONUN İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, altta yatan nedenler açısından geniş bir spektrum arzeden, çocuklarda da oldukça sık görülen, ilerleyici bir hastalıktır. Eisenmenger Sendromu, soldan-sağa şantlı doğuştan kalp hastalıklarında gelişen, pulmoner damar direncinde artış, şantın iki yönlü veya ters dönmesi sonucu hipoksi-siyanoz ile karakterize pulmoner arteriyel hipertansiyonun ileri ve geri dönüşümsüz formudur.

Kallistatinin, pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişme mekanizmalarına zıt rolü bilinmesine rağmen etiyopatogenezinde rolü olabileceği üzerinde durulmamış; pulmoner hipertansiyon ile kallistatin ilişkisi araştırılmamıştır.

Literatürde, artmış volüm yüküne karşı, ventrikül hücrelerinden salgılanan, beyin natriüretik peptid (BNP) ve NT-proBNP ile ortalama arteriyel basınç arasında klinik korelasyon olabileceği üzerinde durulmaktadır.

Bu çalışmada, çocuklarda, pulmoner arteriyel hipertansiyon ile plazma kallistatin ve serum NT-proBNP düzeylerinin ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Soldan sağa şant sonucu pulmoner hipertansiyon/Eisenmenger Sendromu gelişmiş siyanozu olan 16 hasta (Eisenmenger Grubu), ağır pulmoner hipertansiyonu olan ancak siyanozu olmayan-inoperable 5 hasta (Ağır PAH Grubu), pulmoner arteriyel hipertansiyonu olup Eisenmenger Sendromu gelişmemiş, girişimsel olarak tedavi edilmiş veya cerrahiye verilmiş 15 hasta (PAH Grubu), primer pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısı almış 7 hasta (İPAH Grubu), soldan sağa şantı olan ancak pulmoner arter basıncı normal sınırlarda olan 19 hasta (PAH Negatif Grup), kardiyak cerrahi öncesi pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısı almış; ardından cerrahi operasyon geçirmiş klinik takipte pulmoner arteriyel hipertansiyonu düzelmiş olması muhtemel 12 hasta (Cerrahi yapılmış Grup), Fallot tetralojisi ile takipte olan 5 hasta (Fallot Grubu) olmak üzere toplam 79 hasta; kontrol grubu olarak 16 hasta çalışmaya alındı.

Ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg'nın üzerinde olması pulmoner hipertansiyon olarak, pulmoner arter basıncının sistematik basınca eşit veya sistematik basınçtan yüksek olması Eisenmenger Sendromu olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma grubunun plazma kallistatin düzeyleri ile ortalama pulmoner arter basınçları arasında negatif korelasyon saptandı. Eisenmenger grubunun plazma kallistatin düzeyleri kontrol grubunun plazma kallistatin düzeylerinden düşük, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Fallot grubunun plazma kallistatin düzeyleri cerrahi yapılmış grup, İPAH grubu ve Eisenmenger grubundan yüksek, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Fallot, PAH, İPAH, Ağır PAH, Eisenmenger grubunda ve cerrahi yapılmış grubun serum NT-proBNP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek, aradaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubu ile PAH negatif grubun serum NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Fallot grubu, PAH ve İPAH grubunda serum NT-proBNP düzeyleri PAH negatif gruba göre yüksek aradaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: Eisenmenger Sendromunda plazma kallistatin düzeyleri kontrol grubundan düşük bulundu, düşük bulunan plazma kallistatin düzeyleri ile ortalama pulmoner arter basıncı arasında negatif korelasyon saptandı. Bulgularımız pulmoner hipertansiyonun etiyopatogenezinde kallistatinin rolü olabileceği hipotezimizi desteklemiştir. NT-proBNP soldan sağa şanlı, pulmoner arter basıncı normal olan hasta grubu hariç tüm gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmesi ciddiyeti belirlemede prediktif bir değer olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Eisenmenger Sendromu, Pulmoner arteriyel hipertansiyon, Kallistatin, NT- pro BNP.

KALLISTATIN RELATIONS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ABSTRACT

Aim: Pulmonary arterial hypertension, which exhibit a broad spectrum in terms of etiology, are very frequently observed in children, is a progressive disease. Eisenmenger syndrome is an advanced and irreversible form of pulmonary arterial hypertension.

Kallistatin exerts opposite mechanism to the development of pulmonary arterial hypertension. Kallistatin, which will may play a role in the etiopathogenesis of PAH, has not been investigated in relation pulmonary arterial hypertension.

B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-proBNP (NTproBNP) are released from both cardiac ventricles in response to raised chamber pressure or volume overload. Studies focuses correlations existed between the changes in BNP levels and mean pulmonary artery pressure.

The aim of this study, pulmonary arterial hypertension is considered a possible relationship between levels of plasma kallistatin and NT-proBNP.

Materials and Method: Study population; from left to right shunt pulmonary hypertension/Eisenmenger syndrome 16 patients with advanced cyanosis (Eisenmenger Group), no cyanosis but with severe pulmonary hypertension 5 patients (severe PAH Group), Pulmonary arterial hypertension patients who is not developed Eisenmenger Syndrome, interventional be treated or surgery given 15 patients (PAH Group), primary pulmonary arterial hypertension 7 patients (IPAH Group), from left to right shunt congenital heart disease who is not developed pulmonary arterial hypertension 19 patients (PAH Negative Group), before surgery had been diagnosed with pulmonary arterial hypertension; then have surgery undergone and clinical follow-up improved pulmonary arterial hypertension 12 patients (Underwent surgery Group), 5 patients followed with tetralogy of Fallot

(Fallot Group), including with a total of 79 patients and the control group including 16 children.

Pulmonary arterial hypertension is defined as mean pulmonary arterial pressure greater than 25 mmHg. Eisenmenger syndrome is defined increase pulmonary artery pressure and approach systemic levels then becomes bidirectional or right-to-left.

Results: In study population between mean pulmonary arterial pressure and serum levels of kallistatin negative correlation is detected. Eisenmenger group plasma levels of kallistatin was significantly lower than the control group ($p<0.05$). Fallot group plasma levels of kallistatin was significantly higher than underwent surgery group, IPAH, Eisenmenger group; the difference was statistically significant ($p<0.05$).

Fallot, PAH, severe PAH, Eisenmenger and the surgical group serum NT-proBNP levels were higher than control group; the difference was statistically significant ($p<0.05$). PAH negative group and the control group had no significant difference between serum NT-proBNP levels ($p>0.05$). PAH group serum NT-proBNP levels was significantly higher than PAH negative group, the difference was statistically significant ($p<0.05$).

Conclusion: Eisenmenger group serum levels of kallistatin was significantly lower than the control group, the difference was statistically significant ($p<0.05$) and between mean pulmonary arterial pressure and serum levels of kallistatin negative correlation is detected.

Our findings support our hypothesis; kallistatin that may have a role in the etiopathogenesis of pulmonary hypertension .

NT-proBNP high detection in all groups except PAH negative group is thought to could be used as a predictive value classification of disease severity.

Key words: Eisenmenger syndrome, Pulmonary arterial hypertension, Kallistatin, NT-proBNP.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) sağ ventrikül yüklenmesi ve sağ kalp yetersizliği sonucu ölüme yol açabilen, erken tanı ve tedavinin önemli olduğu, ilerleyici bir hastalıktır (1). Kalp kataterizasyonunda, ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg'nın üzerinde ölçülmesi olarak tanımlanır (2). Çocuklarda da oldukça sık görülmekte ve altta yatan nedenler açısından geniş bir spektrum arz etmektedir (1).

Eisenmenger Sendromu (ES), pulmoner arteriyel hipertansiyonun ileri ve geri dönüşümsüz formudur. Soldan-sağa şantlı doğuştan kalp hastalıklarında gelişen, pulmoner damar direncinde artış, şantın iki yönlü veya ters dönmesi sonucu hipoksi-siyanoz ile karakterize bir klinik tablodur (3).

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun ve Eisenmenger Sendromunun etiyopatogenezi ile ilgili çalışmalar devam etmekte, PAH ve ES'nun; çevresel uyaranların, fenotipin ve pulmoner hipertansiyona yatkınlık yaratan genlerin karmaşık bir etkileşimi sonucu geliştiği düşünülmektedir (4).

Pulmoner hipertansiyon hastalarında pulmoner arterlerde belirgin vazokonstrüksiyon, vasküler yeniden şekillenme, anjiyogenezis, inflamasyon, fibrozis ve tromboz gelişmekte ve pulmoner arter basıncı ilerleyici şekilde yükselmektedir (5-7).

Kallistatin bir serin proteaz inhibitörü olup, doku kallikrein bağlayan protein olarak tanımlanmıştır (8,9). Kallistatinin deneysel çalışmalarda hipertansiyonu, inflamasyonu, apoptozisi, oksidatif stresi, anjiyogenezisi, fibrozisi azalttığı ve güçlü bir vazodilatatör olduğu gösterilmiştir (10-15).

Kallistatinin, PAH gelişme mekanizmalarına zıt mekanizmalardaki rolü bilinmesine rağmen, pulmoner arteriyel hipertansiyon etiyopatogenezinde kallistatinin de rolü

olabileceği üzerinde durulmamış, pulmoner hipertansiyon ile kallistatin ilişkisi araştırılmamıştır.

Beyin natriüretik peptid (BNP) artmış volüm yüküne veya basınç yüküne ikincil olarak ventrikül hücrelerinden, daha az oranda da atriyal kardiyak myositlerden salgılanan bir peptid hormondur (16, 17). Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin etkilerini baskılamada rol olarak ekstraselüler sıvı-elektrolit dengesi ve kan basıncının düzenlenmesinde etkili olur. Pre-prohormon olarak salgılandıktan sonra proBNP'ye dönüşür, proBNP biyolojik olarak inaktif N-terminal proBNP (NT-proBNP) ve biyolojik olarak aktif BNP ye parçalanır (18).

NT-proBNP pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda prediktif değer olarak önerilmekte, ortalama arteriyel basınçla NT-proBNP düzeyi arasında klinik bir korelasyon olabileceği üzerinde durulmaktadır (19-25).

NT-proBNP ve BNP, kalp yetersizliği izleminde ve prognozun belirlenmesinde, semptomatik veya asemptomatik ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluklarının saptanmasında, miyokard enfarktüsü sonrası sol ventrikül disfonksiyonunun tespitinde, pulmoner hipertansiyon izleminde, dispnenin ayırıcı tanısında... vb durumlarda kullanılabilmektedir (26-31).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, NT-proBNP ve kalp yetersizliği arasındaki ilişkiler ortaya konulmaya çalışılmış olsa da, çocuklarda özellikle PAH ile kallistatinin ilişkisini değerlendiren çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmada çocuklarda özellikle pulmoner arteriyel hipertansiyon ile plazma kallistatin ve serum NT-proBNP düzeylerinin ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon/Eisenmenger Sendromu

Pulmoner arteriyel hipertansiyon; endotel disfonksiyonu, intima ve düz kas hücre çoğalması ile karakterize pulmoner dolaşım sistemi hastalığıdır. Pulmoner vasküler direncin ve basıncın progresif olarak artması sağ ventrikül performansını düşürür. Sonrasında kardiyak atım, egzersiz kapasitesi düşer; sağ kalp yetmezliği ve ölüm olur (4).

Ortalama pulmoner arter basıncının; istirahatte 25 mmHg'nın üzerinde, efor sırasında 30 mmHg'nın üzerinde ölçülmesi pulmoner arteriyel hipertansiyon olarak tanımlanır. Günlük ekokardiyografik incelemelerde değer olarak, “sistemik basıncın yarısı” olarak da kabul edilebilir (32, 33).

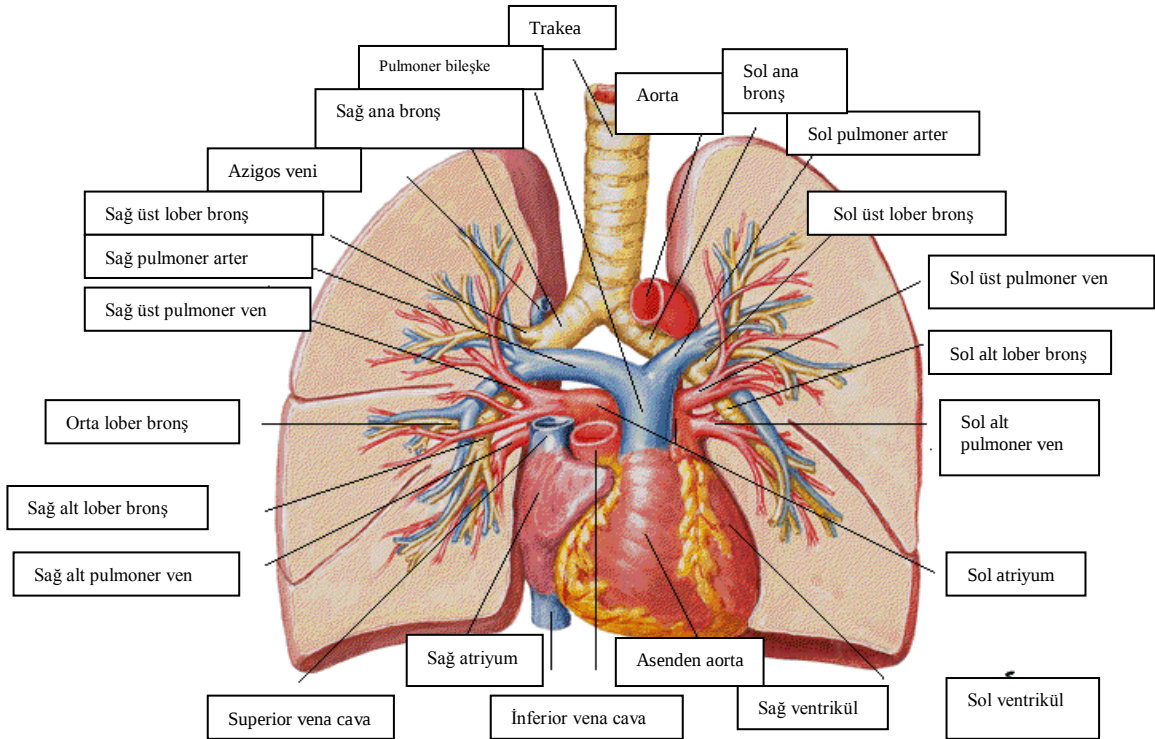
Eisenmenger Sendromu soldan sağa şanlı doğuştan kalp hastalıklarında gelişebilen, pulmoner damar direncinde artış, şantın iki yönlü veya ters dönmesi sonucu hipoksi-siyanoz ile karakterize pulmoner arter hipertansiyonunun ileri ve geri dönüşümsüz formudur (3). Eisenmenger Sendromu 1897 yılında Dr. Victor Eisenmenger ve daha sonra 1958 yılında Dr. Paul Wood tarafından tanımlanmıştır (4).

2.1.1. Pulmoner arter anatomisi, fizyolojisi ve pulmoner dolaşım

Kardiyovasküler sistem; sistemik venöz dönüş, pulmoner dolaşım, pulmoner venöz dönüş ve sistemik dolaşımdan oluşur. Sistemik venöz kan vena cava superior, vena cava inferior ve kalp venlerini toplayan koroner sinüs yolu ile sağ ventriküle boşalır.

Vena cava superior sağ atriyumun üst bölümüne açılır. Vena cava inferior, diafragmanın altında kalan tüm vücut bölgesinin kanını toplar, sağ atriya ark alt bölümünden açılır. Açıldığı bölgenin önünde ve solunda yer alan bir kapakçık bulunur (valvula venae cavae inferioris).

Sağ atriya dökülen kan oradan sağ ventriküle oradan da pulmoner arter ağacına geçer. Sağ pulmoner arter sola göre biraz daha uzun ve geniştir (4, 34). Pulmoner arterler ve venler Şekil 1’de özetlenmiştir.



Şekil 1: Pulmoner arterler ve venler

2.1.1.1. Pulmoner dolaşım

Solunum sisteminin kabul edilen temel görevi, vücudun oksijen-karbondioksit gaz değişimini yaparak oksijenin dokulara ulaşmasını ve karbondioksitin dokulardan uzaklaştırılmasını sağlamaktır. Bu işlev solunum sistemi, kalp ve vasküler sistemin birlikte ve eşgüdüm halinde çalışması ile mümkün olur. Bu anlamda, akciğer-kalp-damar yatağının bir sistem olarak değerlendirilmesi yanlış olmayacaktır (35). Atmosfer ile dokular arasındaki oksijen-karbondioksit aktarımı, akciğer-kalp-damar yatağının oluşturduğu ventilasyon-perfüzyon işlevi ile sağlanır (34).

Pulmoner dolaşım akciğerlere venöz kanı getiren pulmoner arter, alveoler alanı çevreleyen kapiller yatak ve sol kalbe kan dönüşünü sağlayan pulmoner venler ile sağlanır. Akciğerlerin kanlanması bronşial arteriyel sistem de rol alır. Ancak pulmoner dolaşım söz konusu olduğunda ‘pulmoner arteriyel dolaşım-alveoler kapiller dolaşım ve pulmoner venöz dönüş’ akla gelir (36).

Pulmoner arterler bronşlara eşlik eder, terminal bronşiollerden sonra alveoler alan etrafındaki kapiller yatağı oluşturur. Akciğerlerdeki yaklaşık 300 milyon alveolar yapının etrafında bu sayıya yakın kapiller yapılar vardır. Böylece oluşan ventilasyon-difüzyon-perfüzyon alanı yaklaşık 80 m² civarındadır. Kapiller yatağın diğer tarafı alveollerin etrafını terk eden oksijenize kanı pulmoner venlere aktarır, pulmoner venler de dört kol halinde sol atriyuma dökülür (34).

Pulmoner damar yatağı içindeki akım ve basıncılar alveollerin içindeki hava basıncından ve alveollerin gerginliğinden etkilenir. İnsپiryum sonunda alveolar kapillerler gerilerek daralırken, ekstrakapiller damarlar genişler, ekspiryum sonunda ise alveolar kapillerler gevşeyerek genişlerken, ekstrakapiller damarlar daralır (36).

Pulmoner vasküler tonusu 1. endotelden salınan mediatörler, 2. potasyum kanalları, 3. sempatik uyarı, 4. hipoksemi, 5. kan pH’sı olmak üzere beş faktör belirler.

Endotelden salınan vazodilatatör mediatörler ‘prostasiklin’ ve ‘nitrik peptid’, vazokonstrüktör mediatörler ‘endotelin-1’, ‘tromboksan A2’ ve ‘serotonin’dir. Vasküler tonusu vazodilatatör mediatörler ile vazokonstrüktör mediatörlerin etkileşimi belirler. Vasküler tonus üzerine daha az etkili ajanlar olarak asetilkolin,

bradikinin, isoproterenol, vazodilatör katekolaminler, anjiyotensin-2 ve histamin sayılabilir (36, 37).

Damar düz kaslarında yer alan iyon kanalları ile alfa ve beta adrenerjik reseptörler de sempatik uyarı sağlayarak vasküler gerginliğin belirlenmesine katkı sağlar. Özellikle kaslarda yer alan potasyum kanallarının aktivasyonu membran hiperpolarizasyonu yoluyla damar kaslarının gevşemesine yol açarak vazodilatasyonuna katkıda bulunur (36).

Damar düz kasları üzerinde yer alan alfa adrenerjik reseptörler sempatik uyarıyla kasların gerginliğini artırır, beta reseptörler ise genişletici etkiye sahiptir.

Akut hipoksinin vasküler daralmaya yol açarak direnci arttırdığı deneysel ve klinik olarak gösterilmiştir. Ancak, hipoksinin bu etkisinin nasıl olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Akut hipoksinin damar mediasında yer alan düz kaslara etkisi mümkündür, endotelden vazokonstriktör mediatörlerin salınmasını da sağlıyor olabilir. Akut hipoksi sırasında gelişebilecek akut hiperkapninin damar duvar direnci üzerinde negatif etkisi vardır (34).

Kronik hipoksi zaman ilerledikçe pulmoner vasküler direnci ve basıncı artırır, küçük pulmoner arter ve arteriollerde anatomik değişikliklere; musküler arterlerde ve arteriollerde hipertrofiye, hiperplaziye ve duvar kalınlaşmasına yol açar (36).

Kan pH'sının da vasküler gerginliğin belirlenmesinde etkisi vardır. Ciddi asidoz vazokonstriktör, ciddi alkaloz ise vazodilatör etkilidir. Alveolar hipoventilasyon alanlarında hipoksemi ve asidoz olması, lokal etki ile kanın daha iyi ventile olan akciğer alanlarına yönlendirilmesine olumlu katkı sağlar (34).

2.1.1.2. Pulmoner arterin histolojisi

Pulmoner arter; aorta, arteria subclavia, arteria carotis communis, arteria brachiocephalica ve arteria iliaca gibi arterler ile birlikte büyük arter olarak kabul edilmektedir. Bu gruptaki arterlerle ortak histolojik yapıya sahiptir. Büyük arterler 3 ana alt tabakadan oluşur.

1. Tunica intima: Büyük arterlerin intima tabakası 100-130 mikron kalınlığındadır. Endotelium ve subendotelium olmak üzere iki tabakadan oluşur.

a. Endotelium: Tek katlı yassı, mezenşimal kökenli, endotel hücrelerinden oluşur. Endotel hücrelerinin uzun eksenleri kan akımı ile aynı yöndedir. Endotel hücreler bir bazal membran üzerine oturur.

b. Subendotelium: Bol kollagen iplik, az elastik iplik içeren gevşek bağ dokusudur. İçinde düz kas hücreleri bulunabilir. İplikler ve hücreler kanın akış yönünde, longitudinal bir düzenlenme gösterir.

2. Tunica media: Oldukça kalın yapıdadır ve 40-60 adet iç içe yerleşmiş elastik lamellerden oluşur. Pencereleli elastik lamellerin arasında kollagen lifler ve düz kas telleri yer alır.

3. Tunica adventisya: Oldukça ince yapıdadır ve gevşek bağ dokusundan oluşur. İçinde vasa vasorumlar ve lenf kapillerleri bulunur. Adventisya tabakası, etraf bağ doku ile tam olarak ayrılmadan devam eder.

Pulmoner arterler, diğer sistemik arterlere göre daha düşük basınçla (sistolik 25 mmHg, diyastolik 5 mmHg) karşılaşmaları nedeniyle daha ince duvar yapısına sahiptir. Ancak pulmoner venlere göre daha fazla düz kas hücresi ve elastik lif içerirler. Pulmoner arterlerde bulunan iç elastik zar venlerde bulunmaz (38).

2.1.2. Pulmoner arteriyel hipertansiyon etiopatogenezi

Etiyolojide yer alan faktörler farklı olsa da pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında pulmoner arterlerde belirgin vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme, fibrozis ve tromboz gelişmekte ve pulmoner arter basıncı ilerleyici şekilde yükselmektedir (5, 6). İdiopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonda pulmoner arterlerde görülen değişiklikler tüm PAH grupları için prototip olarak kabul edilmektedir. İdiopatik PAH'ın patogenezinin küçük musküler pulmoner arter ve arteriyollerdeki hasar sorumlu tutulmaktadır. Bu hasarı başlatan süreçler kesin olarak henüz bilinmemekle birlikte, PAH biyopatolojisinde çeşitli biyokimyasal yolları ve hücre tiplerini ilgilendiren birden çok faktörün rolü olduğu kabul edilmektedir. Pulmoner arterlerdeki endotel hasarı intima tabakasında proliferasyona yol açar. Endotel disfonksiyonu, iyon kanal işlevleri, kalsiyum homeostazisi, trombosit ve endotel işlevindeki değişiklikler, intravasküler tromboz, inflamasyon, artmış vasküler reaktivite, proliferasyon ve yeniden şekillenme patogeneizde rol oynayan önemli etkenlerdir (4).

Patolojik süreci başlatan mekanizma netlik kazanmamış olup multifaktöriyel olduğu bilinmektedir. Aslında PAH oldukça karmaşık ve tam olarak aydınlatılamamış bir sürece sahiptir. Birbirinden çok farklı faktörler HIV, HCV...vb, pulmoner arter trombozu, ilaçlar, artmış pulmoner dolaşım PAH sürecini tetikleyebilmektedir (39). Ancak tetikleyici faktörlere sahip her bireyde pulmoner hipertansiyon gelişmez veya gelişenlerde şiddeti değişkendir. Örneğin atriyal septal defekti olanların sadece % 10-17'sinde PAH gelişmesi gibi. Kemik morfogenetik proteinleri reseptörü-II (BMPR-II), aktivin reseptörü benzeri kinaz tip-1 (ALK-1) gibi bazı genlerde mutasyonların bu değişkenliğe neden olduğu düşünülmektedir (40). Kalıtsal PAH hastalarının bir yada birden fazla akrabasında %70 den fazla oranda BMPR-II mutasyonu saptanmıştır. İdiyopatik PAH hastalarında % 11 ila % 40'ında BMP-II gen mutasyonuna rastlanmıştır (40, 41). Ancak böyle bir gen defekti taşıyan bireyde ilave bir uyarının (örneğin deksfenfluramin kullanımı) PAH gelişimini tetikleyebilmesi, hastalığın patogenezinde yatkınlık yaratan genlerin ve çevresel uyarıların oldukça karmaşık bir etkileşimi olabileceğini düşündürmektedir. Pulmoner damar duvarında gelişen vazokonstriksiyon, inflamasyon ve fibrozis, pulmoner vasküler direnç artışına neden olmaktadır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında, küçük çaplı distal pulmoner arterlerde ve proksimal elastik pulmoner arterlerde trombüse rastlanmaktadır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon etiyopatogenezinde yer aldığı öne sürülen mekanizmalar hayvan deneylerinde denenmiş ve pek çoğunda pulmoner hipertansiyon gelişimi sağlanmıştır. Kullanılan yöntemler, kronik hipoksi, monokrotalin (*Crotalaria spectabilis* bitkisinden elde edilen toksik pirolizidin alkaloididir), pulmoner dolaşımın artırılması, duktus arteriyozusun bağlanması, genetik olarak değiştirilmiş hayvan modelleri, inhale nitrik oksitin (NO) akut olarak aniden kesilmesidir (34).

Her ne kadar insanda gelişen PAH ile deneysel pulmoner hipertansiyon modelleri birebir aynı histopatolojik özelliklere sahip olmasa da örtüşen çok ortak nokta olması yeni geliştirilecek tedaviler açısından umut vadetmektedir (4, 34). PAH etiyopatogenezinde yer aldığı düşünülen mekanizmalar Tablo 1'de özetlenmiştir (34).

Tablo 1: PAH etiopatogenezinde sorumlu mekanizmalar

1. Endotel işlev bozukluğu
2. Vasküler düz kas hücre proliferasyonu
3. Artmış intravasküler tromboz
4. Potasyum kanalları inhibisyonu
5. Vasküler büyüme faktörlerinde artış
6. Serotonin metabolizmasında serotonin artışı lehine bozukluklar
7. Ekstraselüler matriksin proteolizi
8. İnflamasyon
9. Genetik

2.1.2.1. Pulmoner arterlerde yeniden şekillenme

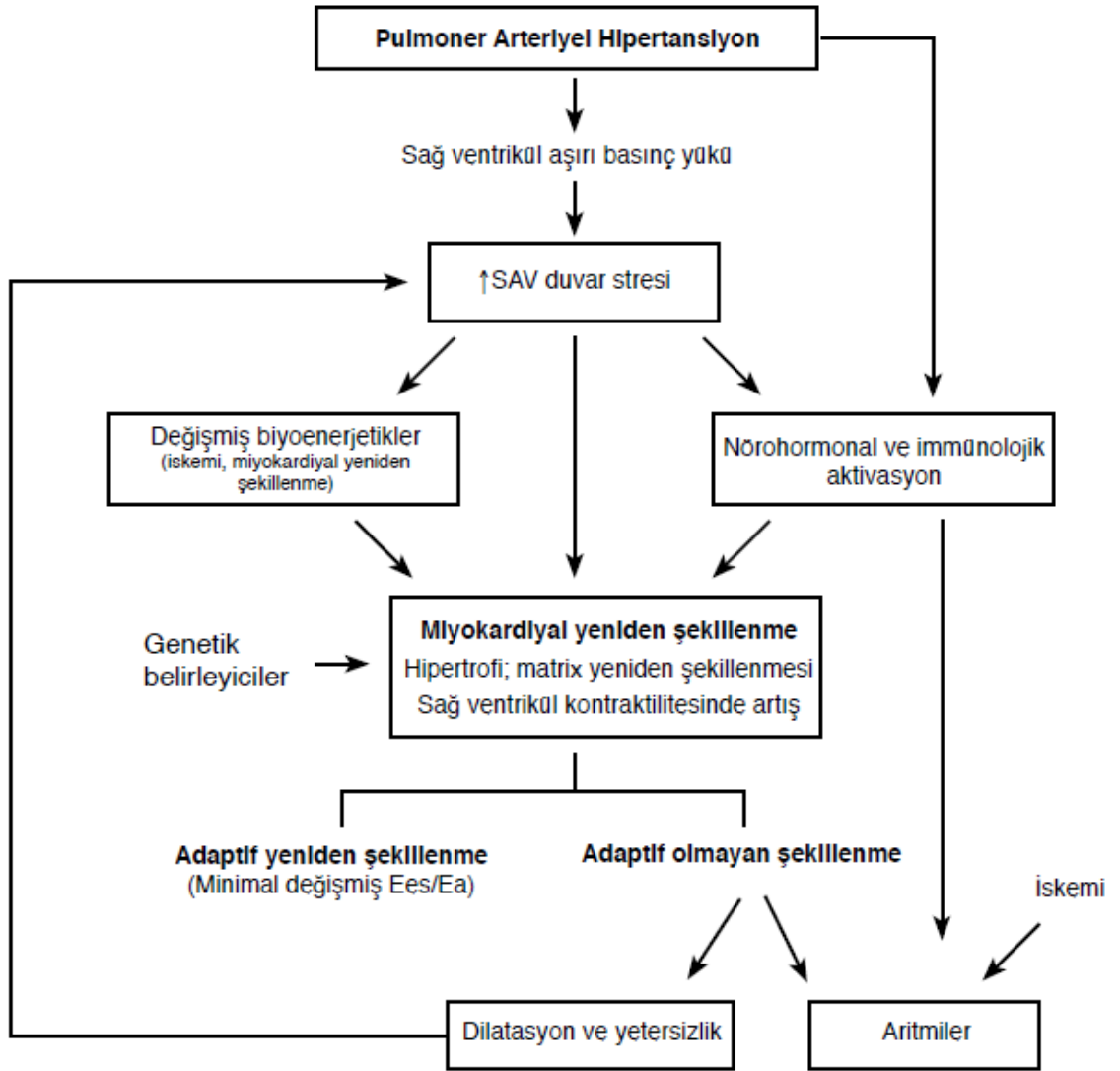
Pulmoner damar duvarının yapısal ve fonksiyonel olarak değişime uğraması yeniden şekillenme (remodelling) olarak tanımlanmaktadır. Yeniden şekillenme sürecinin hasara bir yanıt olarak veya hipoksi gibi bir uyarana başladığı düşünülmektedir. Pulmoner arterlerdeki yeniden şekillenmede küçük distal periferik pulmoner arterlerde düz kas tabakası belirginleşmeye başlar (34). Yeniden şekillenme sürecinde, normalde kas tabakası içeren proksimal pulmoner arterlerde de düz kas hücreleri çoğalarak hipertrofiye olur ve fibroblastların da katkısıyla kas tabakası kalınlaşır, sertleşir ve vasküler daralmaya yol açar. Hipoksi modelinde de pulmoner hipertansif uyarana yanıt olarak ilk olarak adventisyal fibroblastlar aktive olur ve proliferasyon olarak matriks proteinlerini sentezler (42). Mekanizması tam bilinmemekle birlikte matriks metalloproteinazlar da artarak fibroblastların media ve intima içine göçünde görev alırlar. Pulmoner hipertansiyonun pek çok formunda damar duvarı kalınlaşması ile eş zamanlı vasa vasa oluşumlarında yeni damarlanmada artma meydana gelir. Yeni damarlanma esas olarak tunica adventisyada gerçekleşir ve tunica medianın dış bölümlerine yayılır. Adventisyal damar oluşumu dolaşımdaki progenitor hücrelerin buraya ulaşımını sağlamış olur.

Ciddi pulmoner hipertansiyonun bir özelliği de endotel ve internal elastik lamina arasında ‘neointima’ olarak adlandırılan miyofibroblast ve ekstraselüler matriksden oluşan bir tabakanın oluşumudur. Hem büyük hem de küçük damarlarda oluşan neointimal proliferasyon pulmoner vasküler direnç artımında ciddi bir role sahiptir ve erken fazda görülmektedir. PAH hastalarında erken faz bulgular ve geç faz histolojik bulgular Tablo 2’de özetlemiştir (34).

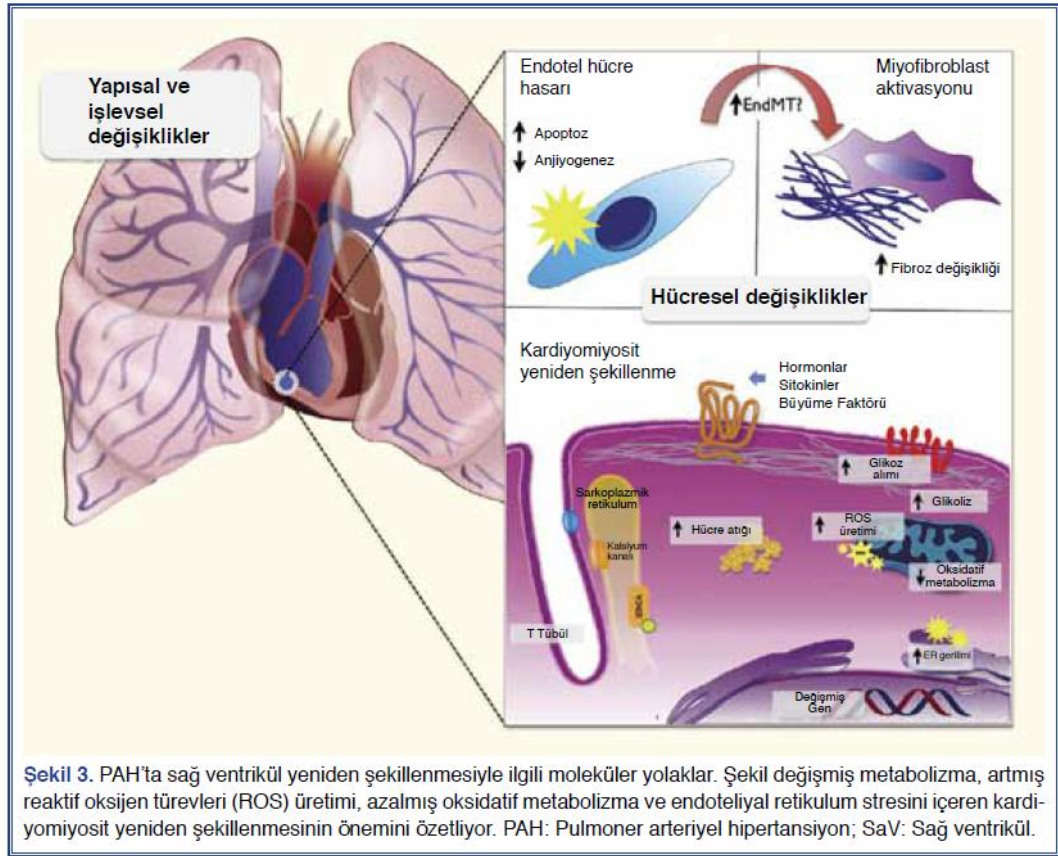
Tablo 2: PAH hastalarında görülen erken-geç faz histolojik bulgular

ERKEN FAZ BULGULARI	1. Musküler pulmoner arterlerde intimal proliferasyon
	2. Normalde kas içermeyen distal arterlerde kas dokusu belirmesi
GEÇ FAZ BULGULARI	1. İntimada konsantrik laminar fibrozis gelişimi
	2. Damar lümeninde hacim kaybı yani daralma
	3. Dilatasyon lezyonları
	4. Pleksiform lezyonlar
	5. Arterlerde tıkanmalar ve rekanalizasyonlar
	6. Fibrinoid nekroz
	7. Arterit bulguları

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, hem pulmoner vasküler yapıyı hem de kalbi etkileyen ilerleyici bir hastalıktır (43-48). PAH ilk olarak pulmoner vasküler yapıda başlasa da, hastaların sağ kalımı sağ ventriküler fonksiyonlar ile yakından ilişkilidir. Sağ ventrikül artan ard yüke duvar kalınlığını ve kontraktilitesini arttırarak adapte olur. Ancak, hastaların büyük çoğunluğunda, bu kompensatuvar mekanizmalar yetersiz kalır ve patofizyolojik olaylar sonucu sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu gelişir. PAH’da gelişen sağ ventrikül disfonksiyonun patofizyolojisi Şekil 2’de, yeniden şekillenmeyle ilgili yolaklar Şekil 3’te özetlenmiştir (49).



Şekil 2: Pulmoner arteriyel hipertansiyonda gelişen sağ ventrikül disfonksiyonunun patobiyolojisi. Artmış sağ ventrikül duvar stresi, nörohormonal aktivasyon, inflamasyon ve değişmiş biyoenerjetikler pulmoner arteriyel hipertansiyonda sağ ventrikülün yeniden şekillenmesine katkıda bulunur. Adaptif yeniden şekillenme minimal değişmiş ventriküloarteriyel eşleşme ile ilişkilidir. Ayrıca adaptif olmayan yeniden şekillenme ile birlikte ilerleyici sağ ventrikül dilatasyonu sağ ventrikül stresine daha katkıda bulunur.



2.1.2.2. Endotel işlev bozukluğu

Pulmoner hipertansiyon etiyopatogenezindeki önemli basamaklardan biri de endotel fonksiyonlarının bozulmasıdır. Damar duvarının en iç tabakasını oluşturan endotel, pasif bir bariyerden ziyade hemodinamik değişikliklerin gerçekleştiği bir tabakadır ve vasküler işlevlerin ana düzenleyicisidir (5-7, 40). Pulmoner hipertansiyonda; hipoksi, akımın artması, ilaçlar veya toksinler endotel hücrelerinin fonksiyonunu bozarak vasküler yanıt oluşturur (42). Pulmoner hipertansiyonda, pulmoner vasküler endotelde güçlü bir vazodilatatör olan nitrik oksit sentezi azalır. Nitrik oksit dışında endotelden endotelin-1 (ET-1), anjiyotensin -2 (Ang-2), tromboksan A2 (TXA2) gibi vazoaktif maddeler de salgırlar. Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü beta TGF-beta, fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi büyüme hormonları endotelin altında yer alan ve vasküler yeniden şekillenmede önemli rol oynayan düz kas hücrelerini etkiler (50). Endotel işlev bozukluğu, endotelden vazodilatatör salınımda yetersizliğe (nitrik oksit ve prostosiklin) ve vazokonstrüktörlerin (endotelin-1, tromboksan A2) aşırı ekspresyonuna yol açar. Günümüzde PAH tedavisindeki en

büyük başarı antiproliferatif mediatörleri güçlendiren veya proliferatif etkili olan mediatörleri zayıflatan ajanlarla elde edilmiştir (4). Vasküler düz kas hücrelerinde yeniden şekillenmeyi uyaran ve inhibe eden mediatörler Tablo 3'te özetlenmiştir (34).

Tablo 3: Düz kas hücrelerinin çoğalmasını uyaran ve inhibe eden mediatörler

UYARANLAR	İNHİBE EDENLER
İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ve 2	Transforming büyüme faktörü (TGF)
Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF)	Kemik morfogenetik proteinler (BMP)
Fibroblast büyüme faktörü (FGF)	İnterlökin-1
İnsülin	Prostoglandinler
Heparin	İnterferonlar
Tromboksan A ²	Tümör nekrotizan faktör (TNF-alfa)
Endotelin-1	Heparin sülfat
Anjiyotensin II	Nitrik oksit
Serotonin	Karbonmonoksit
Tenascin	Atriyal natriüretik peptid (ANP)
Lökotrienler	İsoproterenol
Reaktif oksijen türevleri	
Epidermal büyüme faktörü (EGF)	

2.1.2.3. Prostosiklin (Prostoglandin I₂)

Düz kas gevşetici etkisini hücre içi cAMP düzeylerini artırarak gösteren bir endojen pulmoner vazodilatatördür (51). Pulmoner arteriyel hipertansiyonda endotel hücrelerinde prostosiklin yapımı ve sentaz aktivitesi azalmıştır (52). PAH tedavisinde prostosiklin ve prostosiklin analogları ile önemli başarılar elde edilmiştir. Özellikle de ciddi PAH hastalarında hemodinamik düzelme ile birlikte klinik durumda toparlanma ve yaşam süresinde uzama sağlanmıştır (53).

2.1.2.4. Nitrik oksit

Endotelde yapılan ve salınan, vasküler tonusu ve kan basıncını düzenleyen güçlü bir vazodilatatördür. Aynı zamanda vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve trombosit agregasyonunu engeller. Nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi ile L argininden sentezlenir. Nitrik oksit sentetazın; 1) endotelial NOS (eNOS), 2) indüklenebilir NOS ve 3) nöronal NOS olmak üzere 3 izoformu vardır. Bunlardan endotelial NOS (eNOS) pulmoner dolaşımdaki vazodilatasyonun en önemli mediyatörü olarak kabul edilmektedir. Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu olgularda pulmoner vasküler yatakta eNOS sentetaz aktivitesi ve NO metabolitleri azalmıştır (54). Çalışmalarda, NO yapımında azalma olduğu kadar NO tüketiminde artış ve NO cevabında azalma da gösterilmiştir (4).

2.1.2.5. Vazoaktif intestinal peptid

Vazoaktif intestinal peptid su ve tuz dengesini kontrol etmesinin yanında güçlü bir sistemik ve pulmoner vasküler vazodilatatördür. İdiyopatik PAH hastalarında serum vazoaktif intestinal peptid konsantrasyonun ve pulmoner arterlerde vazoaktif intestinal peptid aktivitesinin azaldığı saptanmıştır (55).

2.1.2.6. Endotelin-1

Endotel kökenli güçlü bir vazokonstrüktördür. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda bozulmuş olan vazodilatatör/vazokonstrüktör dengesinin en önemli sorumlusu olarak kabul edilmektedir (5, 7). Endotelin-1 reseptörlerine karşı geliştirilen ‘endotelin reseptör antagonistleri’ ile PAH tedavisinde elde edilen başarılı sonuçlar endotelin-1’in patogenezdaki önemini ortaya koymuştur (34).

2.1.2.7. Tromboksan A₂

Vazokonstrüksiyon ve trombosit agregasyonun artmasını sağlar. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda tromboksan A₂ miktarının artmış olduğu gösterilmiştir (5, 7).

2.1.2.8. Vasküler büyüme faktörleri

Pulmoner arteriyel hipertansiyon etiyopatogenezinde rol aldığı düşünülen bir başka mekanizma da vasküler büyüme faktörlerindeki bozukluklardır. Vasküler büyüme faktörleri, normal damar oluşumu veya damar tamir sürecinde ortamda bulunması gereken düzenleyici mediyatörlerdir (5, 6). Kan damarları, embriyogenez sırasında iki şekilde oluşabilir; anjiyogenez ve vaskülogenez (34). Her iki damar oluşum şeklinde de sürecin düzgün yürüyebilmesi için ortamda özgün vasküler büyüme faktörleri bulunmalıdır. Damar gelişimini düzenleyen büyüme faktörleri; vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast

büyüme faktörü-2, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), trombosit kökenli büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü (EGF), kemik morfogenetik proteinleri ve anjiyopoetinlerdir. Bu moleküllerin vasküler yeniden şekillenme ve pulmoner hipertansiyon gelişimde rol oynadığı düşünülmektedir (5, 7). Patogeneizde en önemli rolü VEGF oynamaktadır (56).

2.1.2.9. Serotonin

Serotonin geri alımını inhibe ederek iştahı baskılayan amfetamin gibi iştah baskılayıcı ajanların (aminoreks, fenfluramin ve desfluramin) kullanımının PAH gelişimine yol açtığına anlaşılmaması üzerine etiyopatogeneizde serotonin hipotezi ileri sürülmüştür (57). İdiyopatik PAH hastalarında endotel hücrelerinde serotonin yapımının arttığı gösterilmiştir (34).

2.1.2.10. Tromboz

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun önemli özelliklerinden biri de ufak pulmoner arterlerde görülen trombotik lezyonlardır (58). İn situ pulmoner arter trombozu, pıhtılaşma kaskadı, endotel hücreleri veya trombositler tarafından tetikleniyor olabilir. PAH hastalarında damar içi koagülasyon süregelen bir süreç olduğundan hastalara, antikoagülan tedavi uygulanmaktadır. PAH hastalarında plazma fibrinopeptid A ve D dimer, plazma von Willebrand faktör ve plazminojen aktivatör inhibitörü tip-1 düzeyleri yükselmiştir (5, 7, 59). Konjenital kalp hastalığına sekonder pulmoner hipertansiyon hastalarının pulmoner vasküler endotelinde önemli miktarda artmış von Willebrand faktör antijenine rastlanmıştır. Yüksek seviyede von Willebrand faktör, trombositlerin agregasyonuna ve pulmoner hipertansiyon nedeniyle hasarlanmış damar duvarına yapışmasına neden olur. Trombositlerin aktivasyonu ve agregasyonu trombus oluşumuna neden olur (60).

2.1.2.11. Ekstraselüler matriksin proteolizisi

Ekstraselüler matriksin proteolizisi de PAH etiyopatogenezinde suçlanan faktörlerden biridir. Ekstraselüler matriks bileşenlerinin parçalanmasında elastazlar ve matriks metalloproteinazlar (MMP) görev alır. PAH hayvan modellerinde pulmoner vasküler yatakta elastaz aktivitesinin arttığı gösterilmiş ve elastaz aktivitesi artışının hasara karşı ilk yanıtlardan biri olduğu üzerinde durulmuştur (61, 62).

2.1.2.12. Potasyum ve kalsiyum kanalları

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda, pulmoner düz kas hücre zarında bulunan potasyum ve kalsiyum iyon kanallarının fonksiyonlarındaki değişiklikler de patogenezden sorumludur. Kanallardaki fonksiyon bozukluğunun pulmoner vasküler tonusta değişikliklere,

hücrel hemostazda düzensizliğe ve düz kas hücrelerinin çoğalmasına neden olabileceği düşünülmektedir (63).

2.1.2.13. İnflamasyon

Güncel klinik kanıtlar inflamatuvar süreçlerin pulmoner vasküler yatağın yeniden şekillenmesinde rol alarak, PAH gelişimine yol açabileceğini desteklemektedir (4).

2.1.2.14. Anjiyogenezis

Anjiyogenezis daha önce var olan kan damarlarından yeni kapiller damarların oluşumudur. Anjiyogenezis büyüme ve gelişme ile yara iyileşmesi gibi süreçlerde olması gereken fizyolojik olaydır. Ancak bazı durumlarda patolojik olabilmektedir. Anjiyogenezi tetikleyen ve önleyen faktörler arasındaki denge bozulduğu takdirde dengenin bozulduğu yön lehine anjiyogeneze eksiklik veya fazlalık görülebilir (64). Kanselerde, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi inflamatuvar hastalıklarda, maküler dejenerasyon gibi değişik göz hastalıklarında, patolojik anjiyogeneze meydana gelmektedir. Periferik arter hastalıkları, kalp yetmezliği, infertilite ve gecikmiş yara iyileşmesi gibi durumlarda ise anjiyogeneze yetersizlikler saptanmıştır. Fizyolojik anjiyogeneze ve patolojik anjiyogeneze sonucu oluşan damar yapılarında farklılıklar mevcuttur. Patolojik anjiyogeneze ile oluşan kan damarlarında lümen başına düşen endotel sayısı artmaktadır. Anjiyogenetik faktörler içerisinde en önemli olanı vasküler endotelyal büyüme faktörüdür (65).

2.1.3. Pulmoner arteriyel hipertansiyonun klinik sınıflaması

İlk kez 1973 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan pulmoner hipertansiyon sınıflaması ilerleyen yıllarda değişikliklere uğramıştır. Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından, 1998 ve 2003 yıllarında gerçekleştirilen Evian-Venice sınıflaması 2. ve 3. Dünya PHT konferanslarında kabul görmüştür ve 2008 yılına kadar kullanılmıştır. 2008 yılında gerçekleştirilen 4. Dünya PHT Sempozyumunda, Evian-Venice sınıflamasındaki genel felsefi yaklaşım ve yapı korunurken, özgül bazı noktalarda bu tanımları daha iyi açıklığa kavuşturan ve yeni bilgileri göz önünde bulunduran düzeltmeler yapılmıştır (2). Aktüel sınıflama 2013 yılında 5. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Konferansı'nda Fransa'nın Nice kentinde yapılmış, yeni sınıflamada pediatrik gruba daha fazla vurgu yapılmıştır. 2013 yılı PAH sınıflaması Tablo 4'te verilmiştir (66).

Tablo 4: 2013 yılı pulmoner arteriyel hipertansiyon sınıflaması

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon
1.1. İdiyopatik PAH 1.2. Kalıtsal PAH 1.2.1. BMPR2 1.2.2. ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3 1.2.3. Bilinmeyen 1.3. İlaç ve toksine bağlı 1.4. İle ilişkili: 1.4.1. Bağ dokusu hastalığı 1.4.2. HIV enfeksiyonu 1.4.3. Portal hipertansiyon 1.4.4. Doğumsal kalp hastalıkları 1.4.5. Şistozomiyazis 1'. Pulmoner veno-oklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiler hemanjiyomatozis 1''. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu
2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon
2.1. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu 2.2. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu 2.3. Kapak hastalığı 2.4. Doğumsal/kazanılmış sol kalp giriş/çıkış yolu obstrüksiyonu ve doğumsal kardiyomiyopatiler
3. Akciğer hastalığı ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon
3.1. Kronik obstrüktif pulmoner hastalık 3.2. İnterstiyel akciğer hastalığı 3.3. Miks restriktif ve obstrüktif paterni olan diğer pulmoner hastalıklar 3.4. Uykuda solunum bozukluğu 3.5. Alveoler hipoventilasyon bozuklukları 3.6. Yüksek irtifaya kronik maruziyet 3.7. Gelişimsel akciğer hastalıkları
4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
5. Belirsiz multifaktöryel mekanizmaları olan pulmoner hipertansiyon
5.1. Hematolojik bozukluklar, kronik hemolitik anemi, miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi 5.2. Sistemik bozukluklar: sarkoidoz, pulmoner histiositoz, lenfanjiyoleyomiyomatozis 5.3. Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları 5.4. Diğerleri: tümöre bağlı tıkanıklık, fibrozan mediastinitler, kronik renal yetersizlik, segmental PH
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.

Grup 1’de yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu ayrı bir alt kategoriye aktarılmıştır.

Grup 2’ye, doğumsal ve kazanılmış sol kalp giriş yolu ve çıkış yolu obstrüksiyonları eklenmiştir. Bu kategorideki lezyonlar, pulmoner ven darlığı, kor triatriatum,

supravalvuler mitral halka, mitral darlık, subaortik darlık ve artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile ilişkili aort koarktasyonu olarak belirtilmektedir.

Grup 3'te, gelişimsel akciğer hastalıkları ile ilişkili pulmoner hipertansiyon patogenezinde anormal akciğer vasküler büyümesinin önemli rolüne vurgu yapılmıştır. Gelişimsel akciğer hastalığı ile ilişkili PHT görülen patolojiler Tablo 5'te özetlenmiştir.

Grup 5'e segmentar pulmoner hipertansiyon kategorisi eklenmiştir (66).

Tablo 5: Gelişimsel akciğer hastalığı ile ilişkili pulmoner hipertansiyon

Doğumsal diyafragmatik herni
Bronkopulmoner displazi
Alveoler kapiler displazi (AKD)
Venlerin yanlış hizalanmasıyla ile olan AKD
Akciğer hipoplazisi ("birincil" ya da "ikincil")
Sürfaktan protein anormallikleri Sürfaktan protein B (SPB) eksikliği SPC eksikliği ATP-bağlayıcı kaset A3 mutasyonu Tiroid transkripsiyon faktörü 1/Nkx2.1 homeobox mutasyonu
Pulmoner intertisyel glikogenez
Pulmoner alveolar proteinozis
Pulmoner lenfanjiektazi

İntrauterin dönemde pulmoner damar direnci akciğerler henüz faaliyet yapmadığı için yüksektir. Pulmoner arterle aorta arasındaki duktus açıklığı sebebiyle pulmoner ve sistemik basınçlar doğum öncesinde eşittir. Doğumdan hemen sonra bebeğin nefes almaya başlamasıyla birlikte, pulmoner kan akımı artar, pulmoner damar direnci düşer, foramen ovale ve duktus arteriozusun kapanır, doğumdan sonraki ilk 8-12 hafta içinde pulmoner arter basıncı normal değerlere kadar düşer. Çocuklarda İPAH erişkinlere göre oldukça nadirdir. Çocukluk yaş dönemlerinde PAH denildiğinde, öncelikle doğuştan kalp hastalığı, özellikle de geniş sol-sağ şanti ile birlikte olan çocuklar akla gelir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon ile birlikte olan doğuştan

sistemik pulmoner şantı olan çocuklarda klinik sınıflama Tablo 6'da özetlenmiştir (67).

Tablo 6: : Doğuştan soldan sağa şantı olan pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişen çocuklarda klinik sınıflama

A. Eisenmenger Sendromu

Eisenmenger Sendromu, geniş sistemik-pulmoner şantlı bütün doğuştan kalp hastalıklarında ortaya çıkabilir. Pulmoner damar direnci ileri derecede yüksektir, şant iki yönlü olur, hatta tersine döner. Siyanoz, polisitemi ve çoklu organ yetmezliği vardır.

B. Geniş sistemik-pulmoner şantla birlikte PAH

Bu hasta grubunda orta-geniş arası değişen çaplarda defektler vardır, pulmoner damar direnci orta derecede artmıştır, sistemik-pulmoner şant olmakla birlikte istirahat halinde siyanoz yoktur.

C. Küçük defektlerle birlikte PAH

Hastaların çoğunda küçük defektler vardır (ekokardiyografik değerlendirmelerde 10 mm kadar ventriküler septal defekt, 20 mm'e kadar atriyal septal defekt gibi). Bu hastalar klinik olarak idiyopatik PAH'a benzer.

D. Düzeltici kalp cerrahisi sonrası gelişen PAH

Bu hastalarda doğuştan kalp hastalığı cerrahi olarak düzeltilmiştir ama geride kalan şekillere bağlı olarak, hemen cerrahi sonrası veya aylar hatta yıllar sonra PAH hala vardır.

2.1.4. Çocuklarda pulmoner hipertansiyon nedenleri

Çocuklarda PAH oldukça sık görülmekte ve altta yatan nedenler geniş bir spektrum arz etmektedir. Çocuklarda pulmoner arteriyel hipertansiyon sebepleri Tablo 7'de özetlenmiştir (68).

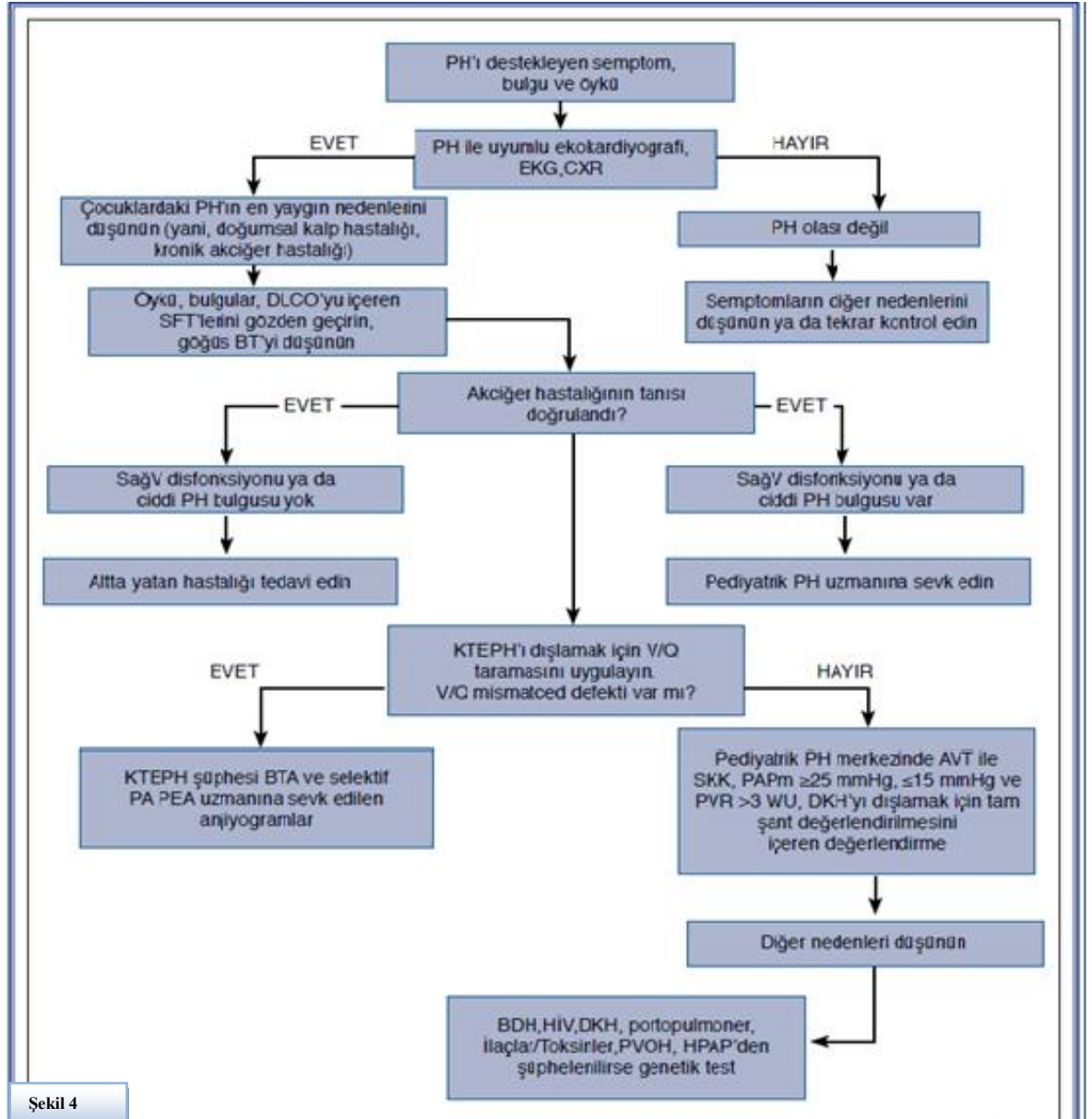
Tablo 7: Çocuklarda pulmoner arteriyel hipertansiyon sebepleri

Yenidoğan döneminde ortaya çıkanlar	Persistan pulmoner hipertansiyon (idiyopatik)
	Bronkopulmoner displazi
	Enfeksiyon (Streptococcus gibi)
	Yapısal hastalıklar (doğuştan diyafragmatik herni gibi)
Kalple ilgili olanlar	Sol-sağ şant (VSD, AVSD, PDA, aorto-pulmoner pencere gibi)
	Büyük arterlerin transpozisyonu (VSD olmaksızın)
	Tıkaçıcı lezyonlar (TAPVC, MD, HLHS, KMP gibi)
Sonradan kazanılmış olanlar	Kronik hipoksi, kistik fibrozis, yüksek rakımda yaşama
	Sklerozis
	Üst hava yolu darlığı, tonsiller hipertrofi, trakeal darlık/trakeomalazi
	Vaskülitler, Bağ dokusu hastalıkları, orak hücreli anemi
İdiyopatik olanlar	Sporadik 20% genetik kökenli
	Familyal 60% genetik kökenli
VSD: Ventriküler septal defekt, AVSD: Atriyoventriküler septal defekt, PDA: Patent duktus arteriyozus, TAPVC: Total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi, MD: mitral darlık, HLHS: Hipoplastik sol kalp Sendromu, KMP: Kardiyomyopati.	

2.1.5. Tanı yöntemleri

Bütün hastalıklarda olduğu gibi en iyi tanı yöntemi anamnez ve fizik muayenedir. Çocukluk çağında semptomlar yanıltıcı olabilir, erken dönemde birçok hasta semptomsuzdur. Hemoptizi, göğüs ağrısı, baş dönmesi, ritim bozukluğu ve ilerlemiş hastalıkta sağ ventrikül yetmezliği bulguları gelişir (4).

Fizik muayenede sol parasternal bölgede sağ ventrikül vurusu alınır; oskültasyonda ikinci kalp sesinin pulmoner komponenti (P2) serttir, erken diyastolik pulmoner yetersizlik üfürümü ve pansistolik triküspit yetersizliği (TY) üfürümü duyulabilir (34). Ödem, hepatomegali gibi sağ kalp yetersizliği bulguları hastalığın geç döneminde saptanır. Pek çok hastalık PAH ile ilişkili olduğundan yöntemsel geniş kapsamlı bir tanısal yaklaşım önemlidir. Buna rağmen yeni kayıt çalışmaları çocukların çoğunun tam bir değerlendirme altına alınamadığını göstermektedir (32, 69, 70). Çocukluk çağında PAH’da modifiye edilmiş kapsamlı tanısal algoritma Şekil 4’te gösterilmiştir (71).



Şekil 4

Pulmoner arter hipertansiyonu tanı Çalışması. Eğer genç bir çocukta güvenilir bir test mümkün değilse ve altta yatan akciğer hastalığı için yüksek şüphe varsa, daha ileri akciğer görünütülemesi gerekebilir. 7 ve üzeri yaştaki çocuklar genellikle, tanısal çalışma ile bağlantılı olarak, egzersiz toleransını ve kapasitesini değerlendirmek için güvenilir bir şekilde gerçekleştirilebilirler. AVT: Akut vazodilatör testi; DKH: Doğumsal kalp hastalığı; BT: Bilgisayarlı tomografi; BTA: Bilgisayarlı tomografi anjiyografi; BDH: Bağ dokusu hastalığı; KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; CXR: Göğüs radyografisi; DLCO: Karbon monoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi; EKG: Elektrokardiyogram; HPAP: Kalıtsal pulmoner arter hipertansiyon; PA: Pulmoner arter; PAH: Pulmoner arter hipertansiyonu; PAPm: Ortalama pulmoner arter basıncı; PAWP: Pulmoner arter kama basıncı; PKH: Pulmoner kapiller hemanjiyomatozis; PEA: Pulmoner endarterektomi; SFT: Solunum fonksiyon testi; PH: Pulmoner hipertansiyon; PVOH: Pulmoner venooklüzif hastalık; PVR: Pulmoner vasküler rezistans; SKK: Sağ kalp kateterizasyonu; SağV: Sağ ventrikül; V/Q: Ventilasyon/perfüzyon; WU: Wood birimi.

2.1.6. Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda öncelikle altta yatan sebep tedavi edilmelidir. Tedavi pulmoner damar yatağında geri dönüşümsüz değişiklikler başlamadan optimal zamanda yapılmalıdır. Tedavide girişimsel, medikal ya da genel destekleyici yöntemler kullanılır (4).

2.1.6.1. Genel destekleyici tedavi

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda zorlu fiziksel aktiviteden kaçınılmalıdır. Enfeksiyondan korunmada pnömokok, influenza aşılı, RSV immunglobulin uygulaması önemlidir. Konjenital kalp hastalığına bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hasta grubunda infektif endokardit profilaksisi unutulmamalıdır (34).

2.1.6.2. Medikal tedavi

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda kullanılan ilaçlar etki mekanizmalarına göre 1. Prostonoidler (epoprosterol, trepostinil, ilioprost, betaprost), 2. Endotelin reseptör antagonistleri (bosentan, ambrisentan), 3. Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (sildenafil, tadalafil) ve 4. Nitrik oksit olmak üzere dört grupta toplanabilirler. Reaktivite testi pozitif olan hastalarda kalsiyum kanal blokerleri de kullanılmaktadır. Antikoagülan kullanımı konusunda çocuklarda yeterli veri olmamasına rağmen idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonlu erişkin hastalarda warfarin kullanımı sağ kalımı artırmıştır (72). Oksijen tedavisi, sağ kalp yetmezliği bulgularında dijital, diüretik ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri faydalıdır. Tromboz eğilimini azaltmak için demir eksikliği gidermek de önemlidir (73).

2.1.6.3. Girişimsel tedavi

Tekrarlayan, tedaviye cevap vermeyen sağ kalp yetersizliğinde faydalı olabilen, özellikle idiyopatik pulmoner hipertansiyon ve PAH'lu konjenital kalp hastalarında atriyal septostomi, Pott's şanti gibi cerrahi yaklaşımlar ara çözüm olarak uygulanmaktadır (34). Doğuştan kalp hastalığı olan hastalarda erken dönemde cerrahi ya da girişimsel yöntemlerle tedavi geri dönüşümsüz pulmoner vasküler hastalığın önlenmesinde en önemli basamaktır (4).

Akciğer ya da kalp akciğer nakli vazodilatatör tedaviye cevap vermeyen son evre pulmoner vasküler obstruktif hastalığı olan hastalarda primer endikasyondur (74).

2.2. Proteazlar/ Serin Proteazlar/ Serin Proteaz İnhibitörleri/ Kallistatin (Serpın A4)

2.2.1. Proteazlar (Peptidazlar) ve serin proteazlar

Proteinlerin parçalanmasından sorumlu enzimler grubu proteazlar veya peptidazlar olarak adlandırılır. Proteazlar peptid bağlarını hidrolize ederek proteinlerin yıkımını sağlarlar ve katalitik mekanizmalarına göre 1. Serin proteazlar, 2. Treonin proteazlar, 3. Sistein proteazlar, 4. Aspartat proteazlar, 5. Glutamik asit proteazlar, 6. Metallo proteazlar olmak üzere 6 ana sınıfa ayrılır. Proteazlar; koagülasyon, kompleman aktivasyonu, sindirim fonksiyonu, fibrinolizis, hücre migrasyonu, embriyogenezis, menstruasyon, hormon aktivasyonu, fertilizasyon... vb gibi çok farklı fonksiyonlarda rol oynar (73).

2.2.2. Serin proteazlar

Substrat bağlama bölgelerinde bulunan serin rezidülerini kullanarak, peptid bağlarını parçalayan proteazlar serin proteazlar olarak adlandırılır (73). Serin proteaz olarak adlandırılmasının nedeni proteolitik katalitik aktivitenin serin katalitik kısmı tarafından başlamasıdır . Bazı serin proteazlar ve görev aldıkları fonksiyonlar Tablo 8’de verilmiştir (73, 74).

Tablo 8: Bazı serin proteazlar ve görev aldıkları fonksiyonlar

SERİN PROTEAZ	GÖREV ALDIĞI FONKSİYON
Plazma kallikrein	Koagülasyon
Faktör XII a	Koagülasyon
Faktör XI a	Koagülasyon
Faktör IX a	Koagülasyon
Faktör VII a	Koagülasyon
Faktör X a	Koagülasyon
Faktör IIa (trombin)	Koagülasyon
Aktive protein C	Koagülasyon
Faktör C1r	Koagülasyon
Faktör C1s	Kompleman
FaktörD	Kompleman
Faktör B	Kompleman
C3 kovartaz	Kompleman
Tripsin	Kompleman
Kimotripsin	Sindirim
Elastaz	Sindirim
Enteropeptidaz	Sindirim
Ürokinaz plazminojen aktivatör	Sindirim
Doku plazminojen aktivatör	Fibrinolizis, hücre migrasyonu
Plazmin	Embriyogenezis, menstruasyon
Doku kallikreinleri	Koagülasyon, kompleman, pıhtılaşma
Akrosin	Hormon aktivasyonu
Sinir büyüme faktörü	Fertilizasyon

2.2.3. Serpinler (serin proteaz inhibitörleri)

Serpin kelimesi ‘serin proteaz inhibitör’ kelimesinin baş harflerinin kısaltması ile oluşur (75). Alfa 1 antitripsin, C1 esteraz, protein C inhibitör, tiroksin bağlayan protein, plasminojen aktivatör-1, C₁ inhibitör, antitrombin, anjiyotensinojen gibi moleküller iyi bilinen serpinlerdir. Farklı canlılarda serpinlerin 1.500 üyesi

tanımlanmıştır (76). Serpinler ağırlıklı olarak katalitik reaksiyonların inhibisyonundan sorumludur, antitripsin, antikomotripsin, protein C inhibitör, plasminojen aktivatör-2 katalitik reaksiyonların inhibisyonundan sorumlu serpinlerdir. Bazı serpinleri ise serin proteazların aktivitelerinin düzenlenmesinden örneğin hormon transportundan, kan basıncı regülasyonundan, depolamadan... vs sorumludur (77).

2.2.3.1. Serpinlerin adlandırılması

Serpinler doku lokalizyonları ya da görevlerine göre adlandırılırlar. İnsanlarda tanımlanmış olan serpinlerin sınıflaması 2005 yılında güncellenmiştir. İnsanlarda tanımlanmış olan serpinler Serpin A, B, C, D, E, F, G, H, I gruplarına ayrılmakta olup, alt grupları ile birlikte 36 serpin alt türü tanımlanmıştır (78).

Kallistatin 1992 yılında tanımlanmış, Serpin A grubunun dördüncü üyesi olup Serpin A4 olarak da adlandırılmaktadır. İnsanlarda tanımlanan serpinlerin alternatif isimleri, fonksiyonları ve disfonksiyonları Tablo 9'da özetlenmiştir (79).

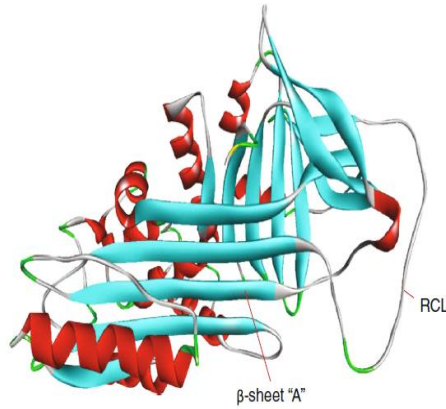
Tablo 9: İnsanlarda tanımlanmış serpinlerin fonksiyonu ve disfonksiyonları

SERPİN	ALTERNATİF İSİM	PROTEAZ HEDEFİ FONKSİYONU	HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ
SERPİNA1	Antitripsin	Ekstraselüler Nötrofil elastaz inhibisyonu	Eksikliği amfizemle, ER’da polimerizasyon ve retansiyonu sirozla sonuçlanır
SERPİNA2	Antitripsin ilişkili protein	Karakterize değil olasılıkla pseudogen	
SERPİNA3	Antikimotripsin	Ekstraselüler Katepsin G inhibisyonu	Eksikliği amfizem ile sonuçlanır
SERPİNA4	Kallistatin	Ekstraselüler Kallikrein inhibisyonu	
SERPİNA5	Protein C inhibitör	Ekstraselüler Aktif Protein C inhibisyonu	Anjiyoödem
SERPİNA6	Kortikosteroid bağlayan protein	Ekstraselüler, inhibitör değil Kortizolun bağlanması	Eksikliği kronik yorgunluk ile ilişkili
SERPİNA7	Tiroksin bağlayan protein	Ekstraselüler, inhibitör değil tiroksinin bağlanması	Eksiklik hipotiroidizmle sonuçlanır
SERPİNA8	Anjiyotensinojen	Ekstraselüler, inhibitör değil, reninin katalizlediği reaksiyonla anjiyotensinojene dönüşür.	Esansiyel hipertansiyonla ilişkili bulunmuş
SERPİNA9	Senterin	Ekstraselüler Doğal B hücreye dönüşüm	
SERPİNA10	Protein Z bağımlı proteinaz inhibitör	Ekstraselüler, Faktör Z ve XI inhibisyonu	
SERPİNA11	XP-170754.3	Karakteristik değil	
SERPİNA12	Vaspin	Ekstraselüler, İnsülin duyarlı adiponektin	
SERPİNA13	XM-370772	Karakterize değil	
SERPİNB1	Monosit nötrofil elastaz inhibitör	İntraselüler, Nötrofil elastazın inhibisyonu	
SERPİNB2	Plasminojen aktivatör inhibitör-2	İntraselüler, plasminojen aktivatörün inhibisyonu	
SERPİNB3	Skuamöz hücreli karsinom antijen-1	İntraselüler, Katepsin L ve V inhibisyonu	
SERPİNB4	Skuamöz hücreli karsinom antijen-2	İntraselüler, katepsin G ve kimaz inhibisyonu	
SERPİNB5	Maspin	İntraselüler, inhibitör değil, metastaz inhibisyonu. (mekanizması net değil)	Down regülasyonu ve/veya intraselüler yerleşimi tümör progresyonu ve prognoz
SERPİNB6	Proteinaz inhibitör 6	İntraselüler, Katepsin G inhibisyonu	

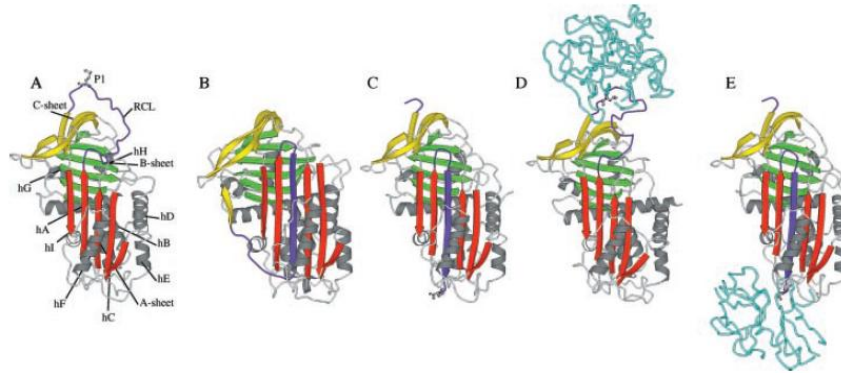
SERPİNB7	Megsin	İntraselüler, megakaryosit maturasyonu	Ig A nefropati
SERPİNB8	Sitoplazmik antiproteinaz 8	İntraselüler, furin inhibisyonu	
SERPİNB9	Sitoplazmik antiproteinaz 9	İntraselüler, granzyme B inhibisyonu	
SERPİNB10	Bomapin	İntraselüler, trombin ve tripsin inhibisyonu	
SERPİNB11	Epipin	İntraselüler	
SERPİNB12	Yukopin	İntraselüler, tripsin inhibisyonu	
SERPİNB13	Headpin	İntraselüler, katepsin L ve K inhibisyonu	
SERPİNC1	Antitrombin	Ekstraselüler, trombin ve faktör Xa inhibitörü	Eksikliği tromboz ile sonuçlanır.
SERPİND1	Heparin kofaktör II	Ekstraselüler, trombin inhibitörü	Diğer eksikliklerle birlikteliği tromboza eğilim yaratabilir.
SERPİNE1	Plasminojen aktivatör inhibitör-1	Ekstraselüler, trombin ve faktör Xa, PA, tPA ve plasmin inhibitörü	Anormal kanama
SERPİNE2	Proteaz neksin I	Ekstraselüler, PA ve tPA inhibisyonu	
SERPİNE3	Hs 512272	Karakteristik değil	
SERPİNF1	Pigment epitelyum derive faktör	İnhibitör değil, güçlü antianjiyogenetik molekül	
SERPİNF2	Alfa-2 antiplasmin	Ekstraselüler, plasmin inhibitörü	Fibrinolitik aktivitenin durdurulması, kanama
SERPİNG1	C ₁ inhibitör	C ₁ esteraz inhibitör	Anjiyoödem
SERPİNH1	47kDa ısı şok protein	Kollajen için şaperon molekülü, inhibitör değil	
SERPİNİ1	Nöroserpin	Ekstraselüler, tPA ve PA ve plasmin inhibitörü	Polimerizasyonu demansla sonuçlanır
SERPİNİ2	Myoepitelyum ilişkili proteinaz inhibitör	Ekstraselüler, kanser metastazı inhibisyonu	

2.2.3.2. Serpinlerin yapısı ve fonksiyonu

Serpinler yarı kararlı moleküller olup 1. Reaktif merkez halka (RCL), 2. Üç adet β yaprağı, 3. Dokuz adet α heliksi olmak üzere 3 ayrı fonksiyonel ünite içerir (Şekil 5). a) Aktif form, b) Latent form, c) Ayrılmış form, d) Delta form ve e) Polimerik form gibi farklı formlarda bulunurlar. Formlar reaktif merkez halkanın konumuna göre tanımlanmıştır. Reaktif merkez halka aktif formunda aktif konumda, latent formda aktif forma dönüşmeye izin veren inaktif konumdadır. Serpinlerin formları Şekil 6’da özetlenmiştir (80).

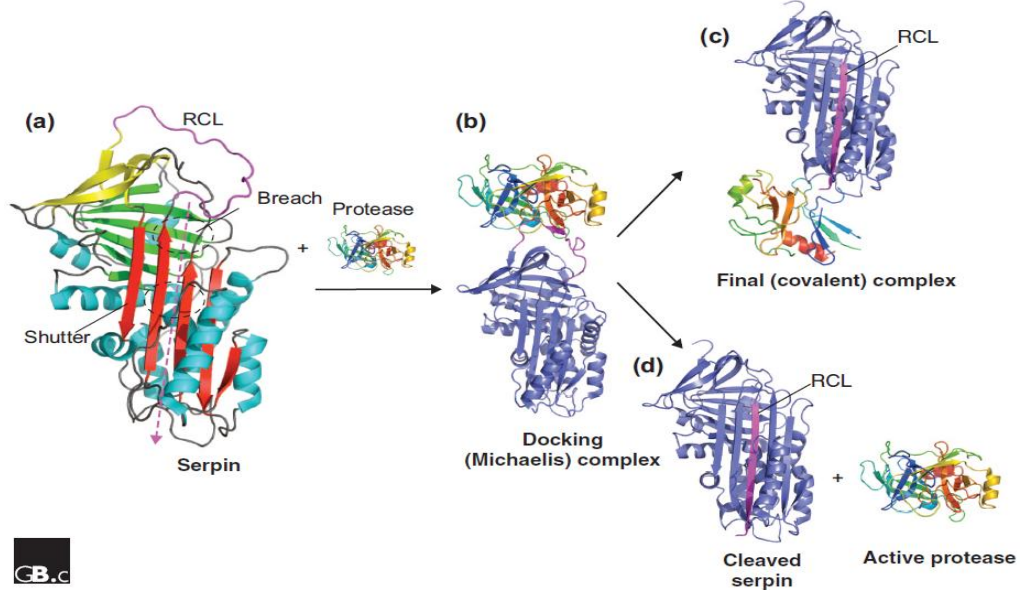


Şekil 5: Serpinin yapısı: α heliks kırmızı, β yaprakları turkuaz, kıvrımlar yeşille gösterilmiştir. RCL: reaktif merkez halkayı ifade etmektedir



Şekil 6: Serpin formları: Soldan sağa doğru; A: alfa 1 antitripsinin aktif formu, B: Latent AT₁₁, C: Ayrılmış alfa 1 antitripsin, D: Serpin 1 ile tripsin arasındaki Michaelis (kenetlenme) kompleksi, E: Alfa 1 antitripsin ile tripsin arası kovalent kompleks. Tüm formlarda A yaprağı kırmızı, B yaprağı yeşil, C yaprağı sarı, Reaktif merkez halka ise mor olarak ifade edilmiştir. Heliksler gri, tripsin ise turkuaz kıvrım şeklinde gösterilmiştir.

Serpinler aktive form dışında fonksiyon görmezler. Aktive olduklarında inhibe edecekleri proteazla geri dönüşümsüz kovalent bir kompleks (Michaelis kompleksi) oluştururlar. Serpinlerin fonksiyonel yapısı ve inhibisyon mekanizması Şekil 7’de özetlenmiştir (80).



Şekil 7: Serpinlerin yapısı ve inhibisyon mekanizmaları: a) Aktif Serpin
b) Kenetlenme kompleksi diğer adı ile Michaelis kompleksi c) Son serpin kompleksi, serpin proteaz inhibe edilmiş d) Ayrılmış olan serpin molekülü aktif proteaz ve inaktif ayrılmış serpin molekülü.

2.2.3.3. Serpinopatiler/serpinlerin ilişkili olduğu durumlar

İnsanlarda serpin polimerizasyonu ile ilişkili amfizem (Serpin A1-antitripsin eksikliği), tromboz (Serpin C1-antitrombin eksikliği), anjiyoödem (Serpin G1-C1 esteraz inhibitör eksikliği) gibi hastalıklar serpinopatiler olarak tanımlanmıştır (80-82). Serpin polimorfizmi değişik hastalıklarla ilişkilidir, kanama diyatezi hastalıkları, amfizem, siroz, demans gibi ayrıca tümörögenезis ve metastazla ilişkileri de iyi bilinmektedir (81).

Serpinlerin ilişkili olduğu hastalıklar Tablo 10’da özetlenmiştir.

Tablo 10: Serpinlerin ilişkili olduğu hastalıklar

SERPİN	İLİŞKİLİ OLDUĞU HASTALIK YA DA DURUM
Serpin A1	Alfa 1antitripsinde azalma amfizem-hepatoselüler karsinom (83)
Serpin A3	Alzheimer Hastalığı (84)
Serpin A4	Renal ve kardiyovasküler hasar (85)
Serpin A5	Multipl Skleroz (86)
Serpin A6	Kronik Yorgunluk Sendromu (87)
Serpin A7	Hipertiroidizm (88)
Serpin A8	Kan basıncı regülasyonunu etkiler (89)
Serpin A9	B hücreli Lenfoma için potansiyel biyomarker (90)
Serpin A10	Venöz tromboembolizm riski artar (91, 92)
Serpin A12	İnsülin rezistansı (88)
Serpin B5	Meme ve prostat kanseri metastazı ile ilişkili (93, 94)
Serpin C1	ANA pozitif sistemik lupus eritromatozis (84)
Serpin E1	Tümör progresyonu ve metastazı ile ilişkili (95, 96)
Serpin H1 ve F1	Osteogenezis imperfekta (97, 98)
Serpin I2	Meme ve pankreas kanseri metastazı ile ilişkili (99)
Serpin I1	Erişkinde gliom ile ilişkili bulunmuş, hepatoselüler kanser beş biyomarkerından biri (100)

2.2.4. Kallistatin (serpin A4)

Kallistatin bir serin proteaz inhibitörü olup 1992 yılında Chao ve ark (8, 9) tarafından insan doku kallikrein bağlayan protein olarak tanımlanmıştır. Zhou ve ark (101) kallistatinin doku kallikreini inhibe ettiğini in vitro olarak, Xiong ve ark (102) ise in vivo olarak göstermişlerdir.

Doku kallikrein-kallistatin ilişkisi Chen ve ark (103), Ma ve ark (104) tarafından da desteklenmiştir. Chao ve ark (8, 9) kallistatinin multifonksiyonel etkileri olduğu, kallikrein-kinin sistemini etkileyerek vazodilatatör etki yaptığı bildirmişlerdir.

Kallistatin; birçok serin proteaz inhibitörü gibi karaciğerde sentezlense de ayrıca böbrek, kalp, retina ve kan damarlarında da sentezlenmektedir (105, 106). Chao ve ark (9) yüksek doku kallistatin düzeylerini böbreklerde, vücut sıvılarında en yüksek düzeyi ise plazmada saptadıklarını bildirmişlerdir (9).

Doku kallikreini düşük moleküler ağırlıklı serin proteazdır, kininojeni kinin peptidlerine dönüştürür. Kinin peptidlerinin biyolojik etkileri düz kas kontraksiyonu, gevşemesi, vasküler permabilitede artış, ağrı, inflamasyon...vb gibi etkilerdir. Doku kallikreinin kininojeni kinin peptidlerine dönüştürmesi kallikrein-kinin sistemi olarak adlandırılır (107, 108). Doku kallikrein-kinin sistemi kan basıncının düzenlenmesinde, renal sodyum eksresyonunda, allerjide, inflamatuvar süreç gibi durumlarda rol oynamaktadır (108). Deneysel çalışmalarda doku kallikreinine bağlanan kallistatinin kallikreinin dolaşımdaki yarı ömrünü dört kat artırdığı ve biyoyararlanımına katkı sağladığı, kallikreini inhibe ederek; antianjiyogenetik, antiapoptotik ve antiinflamatuvar etki sağladığı gösterilmiştir (109).

Kallistatinin vazodilatasyon, kardiyovasküler ve renal hasarda koruyucu etkinlik gibi doku kallikrein–kinin sistemiyle ilişkili olmayan biyolojik fonksiyonlara sahip olduğu da gösterilmiştir (85).

Chao ve ark (10), Shen ve ark (11), Gao ve ark (12, 14), Chen ve ark (13), Wang ve ark (15) kallistatinin hipertansiyonu, inflamasyonu, apoptozisi, oksidatif stresi, anjiyogenezisi, hipertrofi ve fibrozisi azaltmak...vb gibi birçok etkisini göstermişlerdir.

Kallistatinin kardiyak iskemi–miyokard infarktüsü ve böbrek hasarı oluşturulan fare modellerinde Gao ve ark (14), Shen ve ark (11) kardiyak ve renal fonksiyonları düzelttiği; oksidatif stresi, apoptozisi ve doku remodellingini azalttığı, eNOS salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmalar kallistatinin apoptozis ve oksidatif stresi azaltan, NO seviyesini artıran vasküler koruyucu bir ajan olduğunu göstermektedir (12).

Anjiyogenezis yeni kapillerlerin oluşumudur, fizyolojik ve patolojik süreçlerde önemlidir. Erişkin üreme çağındaki kadınlarda siklusta, yenilenmede önemlidir. Düzensiz anjiyogenezis tümör gelişimi, diyabetik retinopati, psöriasis gibi patolojik

durumlarla ilişkilidir (110). Fizyolojik anjiyogenezis anjiyogenetik ve antianjiyogenetik faktörlerin fizyolojik etkileşimi ile kontrol edilir.

Endojen anjiyogenezis inhibitörlerinin çoğu serpinlerdendir, örneğin α -1 antitripsin, PEGF, kallistatin, antitrombin III, maspin gibi serpinler antianjiyogenetik aktivite gösteren serpinlerdir (81).

Kallistatin seviyesini Chao ve ark (9) gebe kadınların plazmasında, Hatcher ve ark (111) ise streptozosin ile diabetik hale getirilen farelerin vitreus sıvılarında kallistatin düzeylerini düşük bulmuşlardır. Tse ve ark (112) kallistatinin hepatoselüler karsinomda anjiyogenezisi inhibe ettiğini saptadıklarını rapor etmişlerdir. Bu çalışmalar kallistatinin anjiyogenezis inhibisyonunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir (110). İntravitreal kallistatin enjeksiyonunun toksisiteye ya da inflamatuvar cevaba neden olmağı gösterilmiştir (113). Chen ve ark (114) endotoksik şoktaki farelerde kallistatinin akut faz inflamasyonda koruyucu etkisi olduğunu ve sağkalımı artırdığını bildirmişlerdir.

Chao ve ark (109) anestezi almış farelerde juguler vene intravenöz kallistatin enjekte etmişler ve ortalama arteriyel basıncı hızla, etkin ve geçici düşüş saptamışlar, saflaştırılmış kallistatinin infuzyonu ile farelerin kan basıncında 20-85 mmHg düşüş göstererek, kallistatinin güçlü vazodilatör etkisini olduğunu rapor etmişlerdir.

Wang ve ark (15) artritli, Hsieh ve ark (115) osteoartritli deneysel hayvan modellerinde kallistatinin artrit progresyonunu baskıladığını göstermişler; kallistatinin bu etkisini antianjiyogenetik, antiinflamatuvar ve antiapoptotik özelliğine bağlamışlardır. Diao ve ark (116) karbon tetraklorid ilişkili karaciğer hasarında kallistatinin oksidatif hasarı azalttığını rapor etmişlerdir. Lin ve ark (117) ağır pnömonili hastalarda kallistatinin plazma düzeyi azaldıkça hastalığın ağırlık derecesinin ve mortalitenin arttığını saptadıklarını bildirmişlerdir.

Lu ve ark (118) grup A streptokok infeksiyonu olan farelere tedavi amaçlı kallistatin vermişler; lokal doku hasarı ve bakteri sayısında azalma saptadıklarını bildirmişlerdir. Lokal enfeksiyon alanında inflamatuvar sitokin düzeylerinde (TNF α , interlekin-1 β , interlekin-6) azalma saptadıklarını bildirmiştir (118).

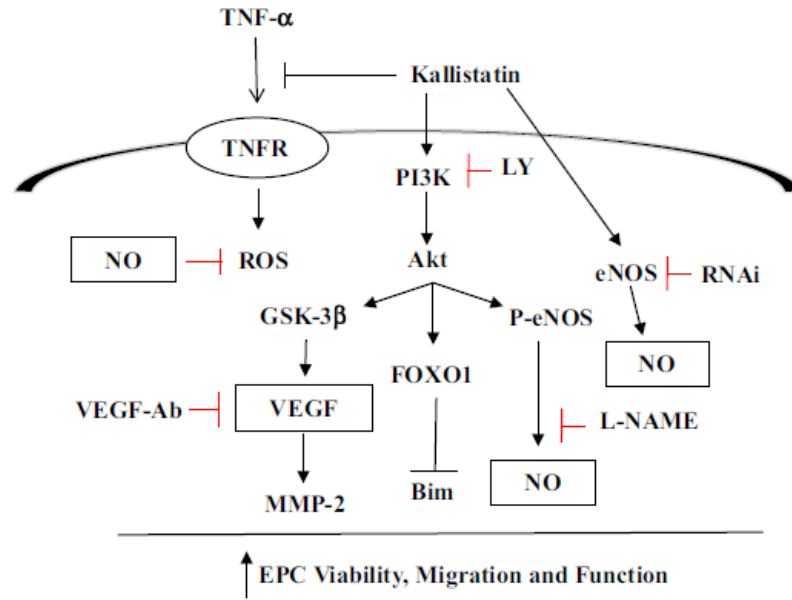
Kallistatinin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini değerlendirmek için Liu ve ark (85) deoksikortikosteron asetat ilişkili hipertansif farelere 10 gün boyunca anti-fare

kallistatin antibody injeksiyonu yapmışlar, anti kallistatin antibody injeksiyonunun NADPH oksidaz aktivitesi ve superoksit üretiminde artışa ve NO seviyesinde ise azalmaya neden olduğunu rapor etmişlerdir. Kallistatinin bu blokajının kardiyomyosit hipertrofisi, inflamasyon, miyofibroblast birikimi, fibrozis ve kardiyak hasar ile sonuçlandığını ileri sürmüşlerdir. Liu ve ark çalışmalarının kallistatinin kardiyovasküler hastalıklarda yeni ve güçlü bir tedavi ajanı olabileceğini ortaya koyduğunu iddia etmişlerdir (85).

Oksidatif hasar ve oksidatif stres vasküler hasar ve inflamasyon ile sonuçlanabilir. TNF α NADPH oksidaz ve ksantin oksidazı aktive ederek reaktif oksijen radikali oluşumuna neden olabilir ve vasküler endotelial hücrelerde hasarı başlatabilir. Reaktif oksijen radikallerinin damarlarda NO düzeyinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Nitrik oksit NADPH oksidaz aktivitesini inhibe etmek ya da toksik oksijen radikallerini nötralize ediyor olabilir (119).

İn vitro çalışmalarda; kallistatinin anti-inflamatuar etkisi NO düzeyini artırması ile ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu baskılaması ile izah edilmiştir (119).

Kemik iliğinden köken alan endotelial progenitör hücrelerin maturasyonları sonucu endotel hücrelerine diferansiye olabilecekleri dikkate alınarak Umemura ve ark (120) kallistatinin dolaşımdaki endotelial progenitör hücre seviyesini artırarak vasküler hasara karşı koruyucu etki sağlayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Kallistatin endotelial progenitör hücrelerin migrasyonunu, adezyonunu, ve proliferasyonunu arttırıp, TNF α aracılı apoptozisi ve kaspaz aktivitesini engelleyerek fosfoinositid-3 kinaz (PI3K) ve eNOS yolağını aktive ederek vasküler hasara karşı koruyucu etki sağlıyor olabilir. Kallistatinin aracılık ettiği endotelial progenitör hücrelerin migrasyon, adhezyon ve geçerliliğini artıran sinyal yolları Şekil 8'de gösterilmiştir (109).



Şekil 8: Kallistatinin aracılık ettiği endotelial progenitör hücrelerin migrasyon, adhezyon ve geçerliliğini artıran sinyal yolları. Ab: antikor, eNOS: endotelial nitrik oksit sentetaz; EPC: endotelial progenitör hücreleri, FOXO1: forkhead box O1, GSK-3 β: glikojensentez kinaz 3 β, LY: LY29002, MMP-2:matrix metalloproteinaz-2, NO: nitrik oksit, PI3K: fosfoinosit 3-kinaz, ROS: reaktif oksijen radikali, TNF: tümör nekrozis faktör, VEGF: vasküler endotelial büyüme faktör.

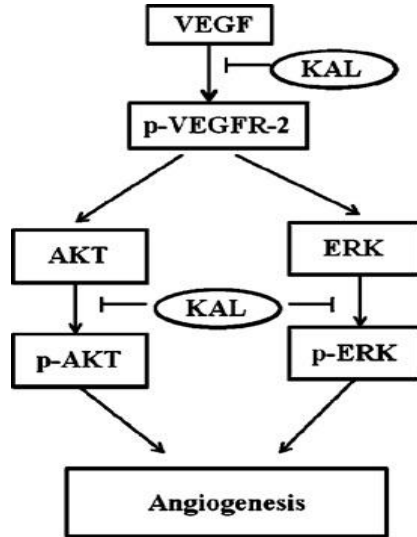
Anjiyogenezis organ büyümesi, yara iyileşmesi, üreme gibi birçok fizyolojik sürecin komponentidir. Diğer taraftan kronik inflamasyon, artrit, tümör progresyonu, metastaz gibi patolojik süreçlerde de rol oynar. Anjiyogenezis üzerinden kanser, diyabetik retinopati, romatoid artrit...vb gibi hastalıkların tedavisi ile ilgili çalışmalarda ümit verici sonuçlar başarılı sonuçlar elde edilmiştir (113).

Özellikle kanser tedavisinde anjiyogenezisi engellemek antitümör tedavide araştırılmakta olan yeni bir alandır. Kallistatin ve değişik anjiyogenezis inhibitörleri ile prelinik çalışmalar yapılmaktadır (121, 122). Zhang ve ark (123) in vitro kallistatinin meme kanserindeki büyüme ve migrasyonu, VEGF salınımını inhibe ettiğini göstermişlerdir. Meme tümörünün büyümesi ve metastazını durdurduğunu ileri sürmüşlerdir. Jiang ve ark (124) deney hayvanlarında hepatoselüler kanserde kallistatini meloksikamla kombine tedavi olarak vermişler, kombine tedaviyi tümör büyümesi, tümör anjiyogenezisi ve hücre proliferasyonunun baskılanması açısından başarılı bulmuşlardır.

Anjiyogeneziste inhibitör ve stimulator birçok büyüme faktörü ve sitokin rolü vardır. Anjiyogenezisin bilinen en güçlü stimulatorü VEGF'dir. Kallistatin TNF α aracılı nükleer faktör kB (NF-kB) aktivasyonunu doz bağımlı olarak inhibe eder.

Nükleer faktör kappa B p50, p65, p52, RelB ve c-Rel adı verilen transkripsiyon faktörlerinden oluşan bir ailedir ve birçok genin ekspresyonunu düzenler. Nükleer faktör kappa B'nin ekspresyonunu düzenlediği genler proliferasyon, metastaz, apoptozis ve anjiyogenezis üzerine etkili olan genlerdir (113).

Kallistatin VEGF sinyal yolağını fosforilasyonu engelleyerek inhibe eder. Protein kinaz B (AKT) ve ekstraselüler sinyal düzenleyici kinazların (ERK) fosforilasyonunu engelleyerek anjiyogenezisi inhibe eder. Kallistatinin VEGF sinyal yolağı üzerine etkisi şematik olarak Şekil 9'da gösterilmiştir (125).



Şekil 9: Kallistatinin VEGF sinyal yolağı üzerine etkisi

2.3. Natriüretik Peptidler

2.3.1. Tanım

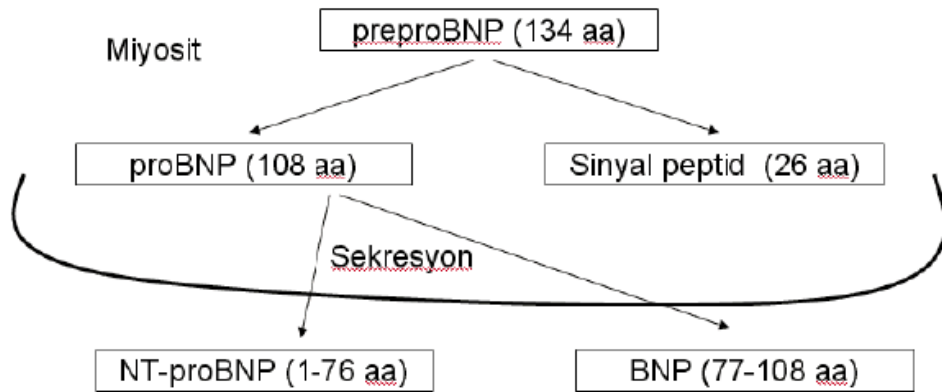
Natriüretik peptidler yapısal olarak birbirine benzeyen, aynı aminoasit halkasını taşıyan bir polipeptid hormon grubudur. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin etkilerini baskılamada rol alarak ekstraselüler sıvı-elektrolit dengesi ve kan basıncının düzenlenmesinde etkili olurlar (18, 126, 127).

Atriyal/A tipi natriüretik peptid, Brain/B tipi natriüretik peptid, C tipi natriüretik peptid, D tipi natriüretik peptid ve ürodilantin olmak üzere beş tip natriüretik peptid tanımlanmıştır (128).

2.3.1. Beyin natriüretik peptid

İlk kez 1988’de Sudoh tarafından beyin dokusundan izole edildiğinden ‘Beyin Natriüretik Peptid’ olarak adlandırılmış ise de daha sonra domuz ve rat kalp dokularından da izole edilmiştir. Beyin natriüretik peptid artmış volüm veya basınca ikincil olarak ventrikül hücrelerinden daha az olmak üzere atrial kardiyak myositlerden salgılanmaktadır (16, 17).

Beyin natriüretik peptid 134 aminoasitlik pre-prohormon olarak salgılanmakta, salgılandıktan sonra 108 aminoasitlik proBNP’ye bölünmektedir. ProBNP biyolojik olarak inaktif N-terminal proBNP (NT-proBNP) ve biyolojik olarak aktif BNP’den oluşmaktadır (Şekil 10). NT-proBNP’nin N-terminal bölümü prohormondan ayrılmakta ve dolaşımdaki biyolojik aktif form olan BNP kalmaktadır (18).



Şekil 10: BNP ‘nin sekresyonu

NT-proBNP ve BNP'nin plazma düzeyleri paraleldir. NT-proBNP biyolojik olarak inaktif form olmasına rağmen postür, egzersiz gibi faktörlerden daha az etkilenmektedir. BNP'nin plazma ömrü 20 dk, NT-proBNP'nin plazma yarı ömrü 120 dakikadır. Ayrıca BNP oda sıcaklığında 24 saat stabil kalırken NT-proBNP 72 saat stabil kalabilmektedir (129-131).

BNP ve NT-proBNP düzeyleri erişkinlerde kalp hastalığı tanısı, prognozu ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (132-135).

BNP ve NT-proBNP kalp yetersizliği, kardiyak iskemi ve prognozun belirlenmesinde, semptomatik veya asemptomatik ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluklarının saptanmasında, miyokard enfarktüsü sonrası sol ventrikül disfonksiyonunun tespitinde ve prognozun belirlenmesinde, pulmoner hipertansiyon izleminde, dispnenin ayırıcı tanısında kullanılabilmektedir (26-31).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Desteği

Çalışma Mart 2015- Aralık 2015 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yerel Etik Kurulu'na sunuldu. 06.02.2015 tarihinde, 2015/79 protokol numarası ile etik kurul onayı alındı. Hastalara ve kontrol grubuna alınan olgulara çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formları (BGOF) alındı. Çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelerini Destekleme Birimi tarafından TTU-2015-5802 proje kodu ile desteklendi.

3.2. Çalışma Grubu

Hasta Grubu: Çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji departmanında izlenen; 1. konjenital kalp hastalığı-soldan sağa şantı olan ve anjiyokardiyografi ile pulmoner hipertansiyon tanısı konulan hastalar 2. pulmoner hipertansiyon ve Eisenmenger Sendromu tanısı konulan hastalar, 3. idiopatik pulmoner hipertansiyon tanısı alan hastalar 4. soldan sağa şantı olup pulmoner hipertansiyon tanısı almış ve cerrahi yöntemle soldan sağa şantları giderilmiş hastalar olmak üzere dört farklı özellikte pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hasta grubu ile 1. konjenital kalp hastalığı-soldan sağa şantı olan, pulmoner arter basıncının normal düzeylerde olduğu anjiyokardiyografi ile gösterilmiş olan hastalar (soldan sağa şantı olan, pulmoner hipertansiyonu olmayan hastalar) 2. konjenital kalp hastalığı-Fallot Tetralojisi olan hastalar ve 3. kontrol grubu olarak masum üfürüm

tanısı almış, masum üfürüm dışında herhangi bir sağlık sorunu olmayan hastalar alındı.

Eisenmenger Sendromu, idiyopatik pulmoner hipertansiyon tanıları ile takip edilen hastalar ile soldan sağa şantı olup pulmoner hipertansiyon tanısı almış ve cerrahi yöntemle soldan sağa şantları giderilmiş hastaların anjiyokardiyografi-pulmoner arter basınç değerleri hastane kayıtlarından alındı. Kontrol grubu hastalar, sağlıklı ve elektrokardiyografik ve ekokardiyografik incelemeleri normal hastalardan seçildi.

Anjiyokardiyografi dahil, hastalara yapılan her işlem, hastalığı nedeniyle konulan tıbbi endikasyonlara uygun olarak yapıldı. Kontrol grubu hariç, pulmoner arter basınçları anjiyokardiyografi ile belirlenmemiş hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma nedeniyle, venöz kan örneklerinin alınması dışında hastalara herhangi bir işlem yapılmadı. Çalışma süresi içinde anjiyokardiyografiye alınan olguların venöz kan örnekleri vena cava inferiordan alındı. Kronik hastalığı olanlar veya son bir hafta içerisinde akut enfeksiyon öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan hastalardan; aort stenozu, pulmoner stenoz, rezidü VSD, anjiyokardiyografiden sonra 24 saat içerisinde ateş görülmesi...vb gibi nedenlerle 18 hasta değerlendirmeye alınmadı.

Ortalama pulmoner arter basıncının ≥ 25 mmHg olarak ölçülmesi pulmoner arteriyel hipertansiyon olarak tanımlandı. Sistemik ve pulmoner arter basınçlarının eşit veya pulmoner arter basıncının sistemik basınçtan yüksek, soldan sağa şantın iki yönlü veya sağdan sola dönmesi sonucu siyanoz gelişmiş olması Eisenmenger Sendromu olarak tanımlandı.

Çalışmaya dahil edilen vakalardan 37'sinin kan numuneleri anjiyografi işlemi sırasında vena cava inferiordan, Eisenmenger Sendromu, idiyopatik PAH tanıları ile takip edilen hastalar ile soldan sağa şantı olup PAH tanısı almış ve cerrahi yöntemle soldan sağa şantları giderilmiş toplam 60 hastanın kan örnekleri, kontrol için pediatrik kardiyoloji polikliniğine başvurdıklarında periferik venlerinden alındı.

Kan örnekleri, kallistatin ve NT-proBNP çalışılmak üzere, 2 ayrı EDTA'lı tüpe, 2 cc olacak şekilde alındı. Plazma NT-proBNP düzeyleri 30 dk içerisinde çalışıldı. Kallistatin için alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi, plazmaları ayrıldı ve plazmaları -80°C 'de çalışma gününe kadar saklandı.

Kallistatin, çalışma gününe kadar bekletilen plazma örneklerinde, kallistatin Biomatik EKV05455 96 Tests Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Kallistatin (KAL), ticari kitleri kullanılarak, ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile çalışıldı. Plazma kallistatin düzeyleri µg/ml olarak ifade edildi.

NT-proBNP için alınan numuneler bir pipet yardımıyla Alere™ Triage NT-proBNP kitine damlatıldı. Alere Triage MeterPro cihazının panel kısmına yerleştirildi ve yaklaşık 15-20 dk içinde sonuçlar elde edildi. Serum NT-proBNP düzeyleri pg/ml olarak ifade edildi. Kitlerin ölçüm aralığı 20-35.000 pg/ml olup; 20 pg/ml düşük olan ölçümler <20 pg/ml, 35.000 pg/ml değerinden yüksek ölçümler >35.000 pg/ml olarak ifade edildi.

Hasta ve kontrol grubunun rutin fizik muayeneleri, hastalıkları ile ilgili tetkikleri elektrokardiyografileri, ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Hastalara, çalışma nedeniyle, kan örneklerinin alınması dışında herhangi bir işlem yapılmadı. Fizik muayene bulguları, ekokardiyografik incelemeleri çalışmada kullanılmadı.

Pulmoner hipertansiyon tanısında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Anjiyografi Ünitesi'nde, anjiyokardiyografi yapılan hastaların hemodinamik çalışmalarında belirlenen ortalama pulmoner arter basıncı değerleri kullanıldı.

Pulmoner arteriyle hipertansiyon tanısı konulan hastaların anjiyokardiyografileri; sedasyon altında, sırt üstü yatar pozisyonda yapıldı. İşlem öncesinde sedasyon için intravenöz midazolam, propofol, ketamin ve lokal anestezi için lidokain kullanıldı.

Ana pulmoner artere, sağ ve sol pulmoner arterlere, aortaya, sağ ve sol ventriküllere kateterler yerleştirilerek basınç ölçümleri yapıldı. Eş zamanlı sağ ve sol ventriküllerden, aorta ve pulmoner arterlerden basınçlar kaydedildi.

Ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg'nın üzerinde olması PHT olarak değerlendirildi. Pulmoner arter basıncının sistemik basınca eşit veya sistemik basınçtan yüksek olması Eisenmenger Sendromu olarak değerlendirildi.

3.3 İstatiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, medyan (min-max) değerleri olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen üç veya daha fazla sayıda grubun ortalamaları arasındaki farklılığın anlamlığı test amacıyla Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler Spearman korelasyon analizleri ile değerlendirildi. $p<0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji departmanında konjenital kalp hastalığı tanısı alan ve anjiyokardiyografi yapılmış 97 hasta alındı. Hastalardan 55'inin soldan sağa şanti (VSD'si, ASD'si, PDA'sı) vardı. 7 olgu İPAH, 5 olgu Fallot tetralojisi tanısı almıştı, 12 olgu kardiyak cerrahi öncesi pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısı almış; ardından cerrahi operasyon geçirmiş klinik takipte pulmoner arteriyel hipertansiyonu düzelmiş olması muhtemel olgulardı. 97 olgunun 18'i değerlendirme dışında tutuldu. Çalışma 79 olgu ile tamamlandı.

Çalışma dışında tutulan olgular: Anjiyokardiyografi ile ASD/PFO tanısı konulan, Qp/Qs oranı 1 olarak hesaplanan (soldan-sağa şanti olmadığı belirlenmiş) 6 olgu ile, soldan sağa şanti olsa da birlikte valvuler veya periferik pulmoner stenozu olan 2 olgu, aort darlığı, aort koarktasyonu olan 4 olgu, pulmoner hipertansiyon gelişmiş, yenidoğan döneminde arteriyel switch yapılmış büyük arter transpozisyonlu 1 olgu, cerrahi gruptan rezidü VSD'si olan 2 olgu, izleminde dilate kardiyomyopati tanısı alan 1 olgu, serumu lipemik olan 1 olgu ve anjiyokardiyografi sonrası ateşi çıkan 1 olgu olmak üzere toplam 18 olgu değerlendirmeye alınmadı. Çalışma dışında tutulan olguların genel özellikleri Ek Tablo 1'de verilmiştir.

Soldan-sağa şanti olan 55 olgudan, 16'sının Eisenmenger Sendromu gelişmiş ve siyanozu olan olgular olduğu (Eisenmenger Grubu), 5 olgunun ağır pulmoner hipertansiyonu olan olgular olduğu-inoperable kabul edildiği ancak siyanozlarının olmadığı (Ağır PAH Grubu), 15 olgunun pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişmiş; ASD, VSD, PDA'ları, kan örneklerinin alındığı gün, girişimsel olarak tedavi edilmiş

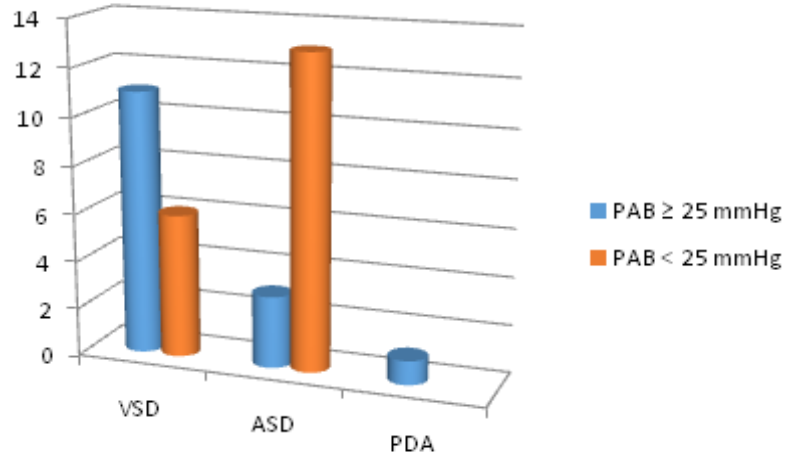
veya cerrahiye yönlendirilmiş olgular olduğu (PAH Grubu), ASD ve VSD si olan Qp/Qs oranları = 1, pulmoner arter basınçları normal sınırlarda olan 19 olgu olduğu (PAH Negatif Grup), 7 olgunun primer pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısı ile izlenen olgu olduğu (İPAH Grubu), kardiyak cerrahi öncesi pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısı almış; ardından cerrahi operasyon geçirmiş klinik takipte pulmoner arteriyel hipertansiyonu düzelmiş olması muhtemel 12 olgu olduğu (Cerrahi Yapılmış Grup), Fallot tetralojisi ile takipte olan 5 hasta (Fallot Grubu) olmak üzere toplam 79 olgu değerlendirmeye uygun bulundu. Çalışma grubu 79 hastadan, kontrol grubu 16 hastadan oluşturuldu. Çalışma grubunun özellikleri Ek Tablo 2’de, kontrol grubunun özellikleri Ek Tablo 3’de verilmiştir.

Çalışmaya alınan 79 vakanın, 31’i erkek (%39.2), 48’i kız (%60.8) idi. Kontrol grubu olarak alınan 16 vakanın 9’u erkek (%56.2), 7’si kız (%43.8) idi. Çalışma grubu ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11: Çalışma grubu ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	Vaka sayısı	%	Vaka sayısı	%
Erkek	31	39.2	9	56.2
Kız	48	60.8	7	43.8
Toplam	79	100	16	100

PAH grubu olgulardan 11’inin VSD, 3’ünün ASD, 1’inin PDA tanısı aldığı, PAH negatif grubun 13’ünün ASD, 6’sının VSD tanısı aldığı belirlendi. PAH grubu ve PAH negatif grup olguların konjenital kalp hastalıklarının dağılımı Şekil 11 ve Tablo 12’de verilmiştir.



Şekil 11-Tablo 12: PAH grubu ve PAH negatif grup olgularının konjenital kalp hastalıklarının dağılımı

TANI	VSD	ASD	PDA
Soldan sağa şanti olan PAB ≥ 25 mm Hg (PAH Grubu)	11	3	1
Soldan sağa şanti olan PAB < 25 mmHg (PAH Negatif Grup)	6	13	--

Soldan sağa şanti+pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan, operasyon sonrası takipte olan hastaların (Cerrahi Yapılmış Grup) soldan sağa şanta neden olan konjenital kalp hastalıkları, geçirdikleri cerrahi operasyon ve kan örneklerinin alınması ile cerrahi operasyon arasında geçen süre Ek Tablo 4’de verilmiştir.

4.1.Plazma kallistatin düzeyleri

En düşük plazma kallistatin düzeyi Eisenmenger grubunda, en yüksek plazma kallistatin düzeyi Fallot grubunda ölçüldü. Eisenmenger grubunun medyan plazma kallistatin düzeyi 1.19 µg/ml, Fallot grubunun 4.4 µg/ml, kontrol grubunun 2.89 µg/ml olarak ölçüldü.

Eisenmenger grubu ile kontrol grubunun plazma kallistatin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Grupların minimum-maksimum ve medyan plazma kallistatin düzeyleri Tablo 13’te, hasta ve kontrol gruplarının plazma kallistatin düzeylerine göre sıralaması Şekil

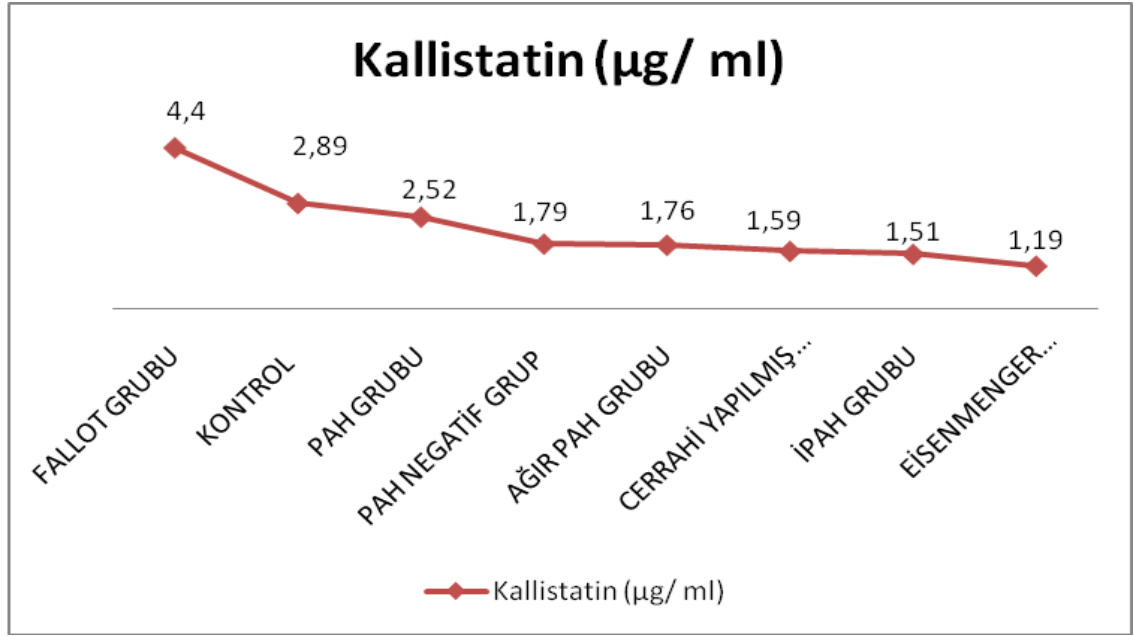
12’de, Eisenmenger grubu ile kontrol grubunun plazma kallistatin düzeylerinin karşılaştırması Şekil 13’te verilmiştir.

Tablo 13: Grupların minimum-maksimum ve medyan plazma kallistatin düzeyleri

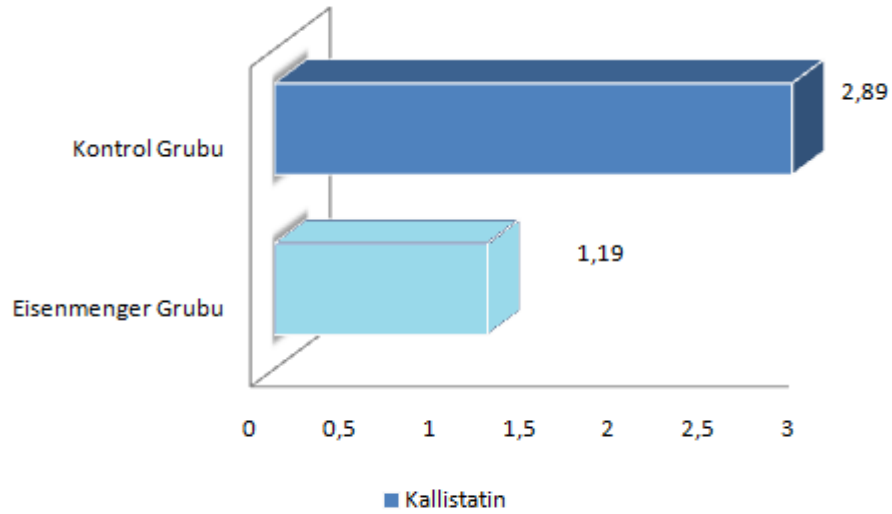
Gruplar	Kallistatin (µg/ ml) Medyan (min-max)
FALLOT GRUBU	4,4 (3,07-6,2)
KONTROL	2,89 (1,19-5,66)
PAH GRUBU	2,52 (0,87-3,21)
PAH NEGATİF GRUP	1,79 (1,13-3,60)
AĞIR PAH GRUBU	1,76 (1,16-3,66)
CERRAHİ YAPILMIŞ GRUP	1,59 (0,99-4,78) ^A
İPAH GRUBU	1,51 (1,07-2,02) ^A
EİSENMENDER GRUBU	1,19 (0,87-3,30) ^{AB}

A:Fallot tetralojisine göre farklı gruplar

B: Kontrol grubuna göre farklı olan gruplar

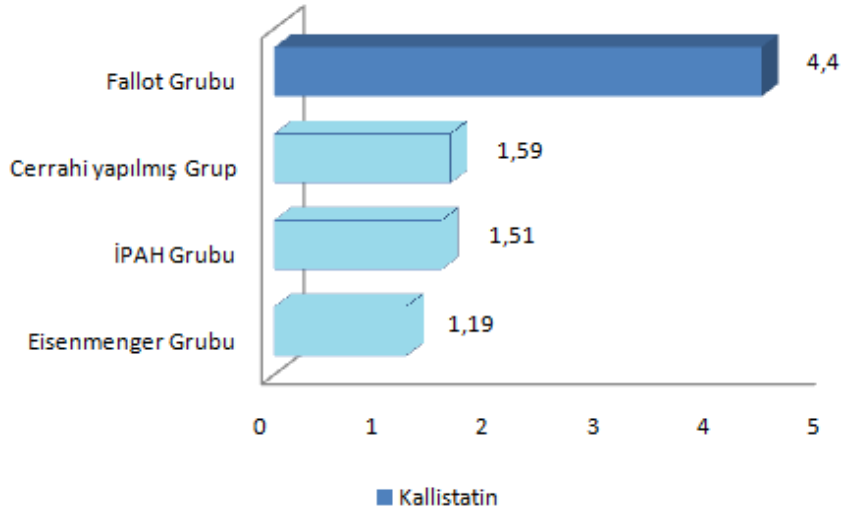


Şekil 12: Grupların plazma kallistatin düzeylerine göre sıralaması



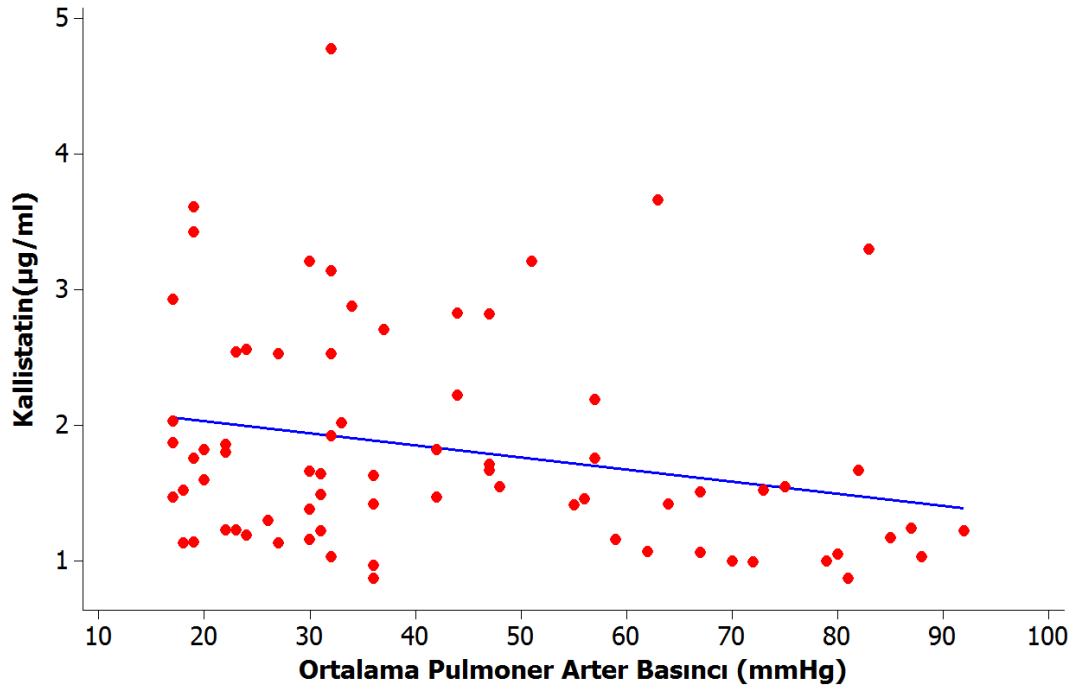
Şekil 13: Eisenmenger Sendromu ile kontrol grubunun plazma kallistatin düzeylerinin karşılaştırılması

Fallot grubunun plazma kallistatin düzeyleri; cerrahi grup, İPAH grubu ve Eisenmenger grubunun plazma kallistatin düzeylerinden yüksek, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Eisenmenger grubu, İPAH grubu, cerrahi yapılmış grup ve Fallot grubunun plazma kallistatin düzeyleri Şekil 14’te verilmiştir.



Şekil 14: Fallot grubu, Eisenmenger grubu, İPAH grubu, cerrahi yapılmış grubun plazma kallistatin düzeyleri

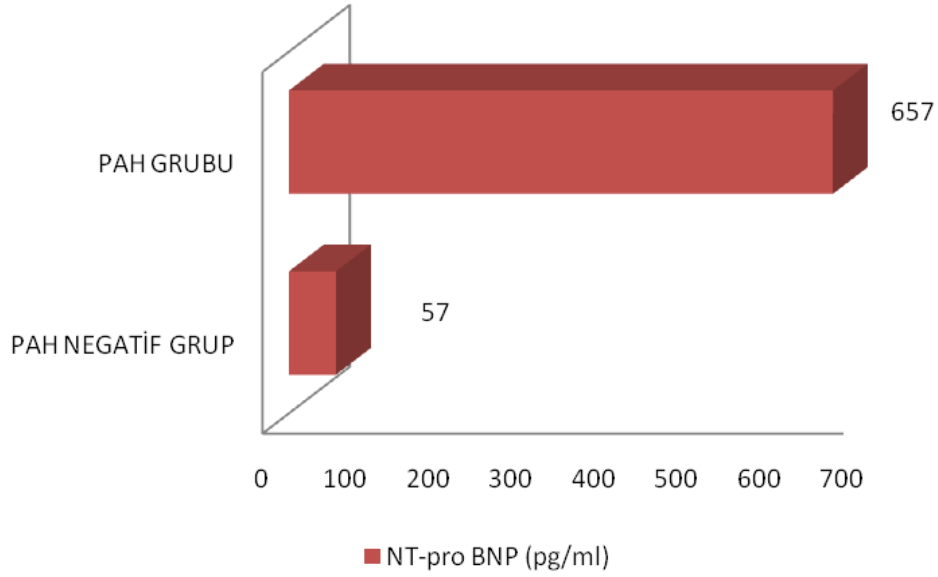
Çalışma grubunun plazma kallistatin düzeyi ile ortalama pulmoner arter basıncı arasında negatif korelasyon tespit edildi ($\rho=-0,303$; $p=0,009$). Plazma kallistatin düzeyleri ile ortalama pulmoner arteriyel basınç arasındaki negatif korelasyon grafiği Şekil 15’te, hastaların ortalama pulmoner arter basınçları, plazma kallistatin düzeyleri, serum NT- proBNP düzeyleri Ek Tablo 1’de verilmiştir.



Şekil 15: Plazma kallistatin düzeyleri ile ortalama pulmoner arteriyel basınç arasındaki negatif korelasyon grafiği

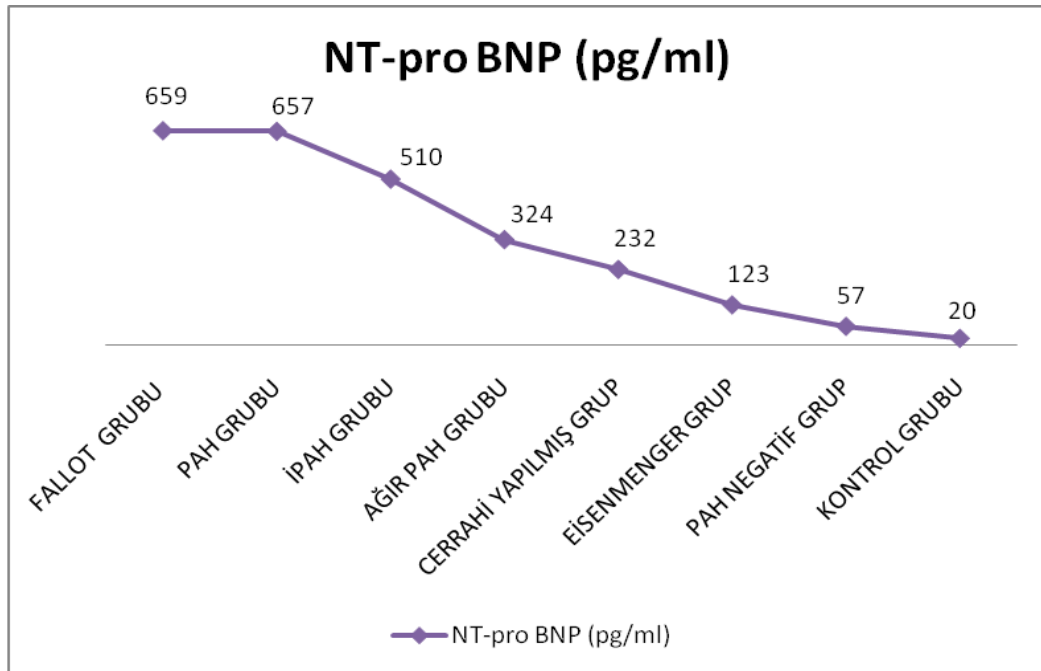
4.2. Serum NT-proBNP düzeyleri

En düşük serum NT-proBNP düzeyi kontrol grubunda, en yüksek serum NT-proBNP düzeyi Fallot grubunda ölçüldü. Fallot grubunun serum NT-proBNP düzeyi 659 (pg/ml), PAH grubunun NT-proBNP düzeyi 657 (pg/ml), Eisenmenger grubunun NT-proBNP düzeyi 123 (pg/ml), PAH negatif grubun NT-proBNP düzeyi 57 (pg/ml), kontrol grubunun serum NT-proBNP düzeyi 20 (pg/ml) olarak ölçüldü. PAH negatif grubun NT-proBNP düzeyi ile kontrol grubunun serum NT-proBNP düzeyi arasında fark bulunmadı. PAH grubunun NT-proBNP düzeyi ile PAH negatif grubun NT-proBNP düzeyi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$), Şekil 16’da verilmiştir.



Şekil 16: PAH grubu ile PAH negatif grubun serum NT-proBNP düzeyi

İPAH grubunun, PAH gruplarının, cerrahi yapılmış grubun, Eisenmenger grubunun, Fallot grubunun, kontrol grubunun serum NT-proBNP düzeylerine göre sıralaması Şekil 17’de, grupların NT-proBNP düzeyleri Tablo 14’te, PAH negatif grup dışındaki grupların serum NT-proBNP düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması Şekil 18’te verilmiştir.



Şekil 17: Grupların serum NT-proBNP düzeylerine göre sıralaması

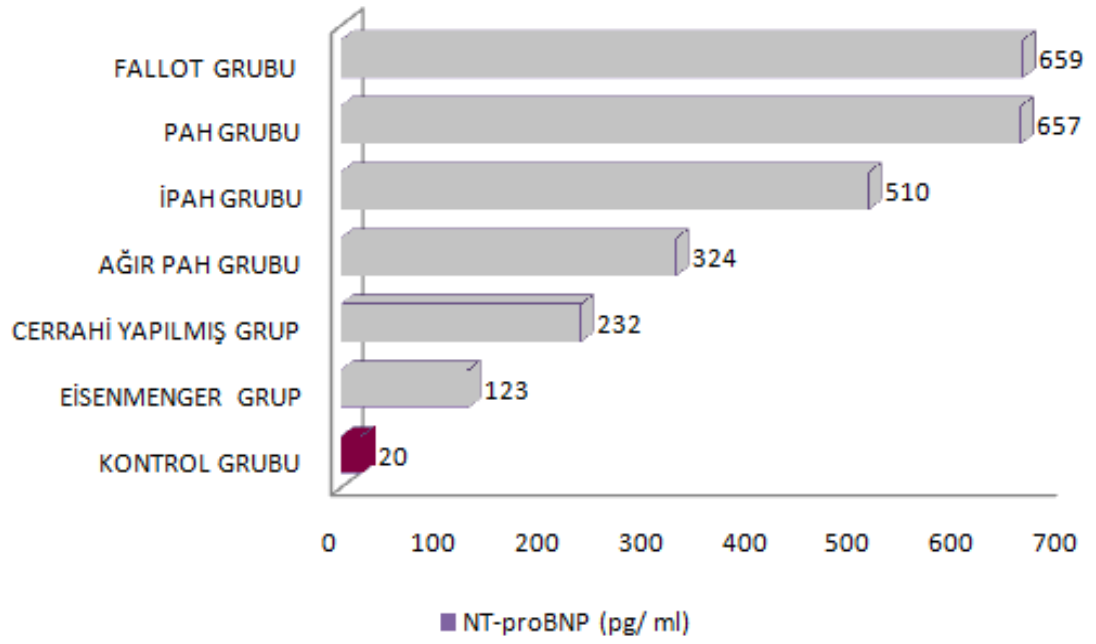
Tablo 14: Grupların minimum-maksimum ve medyan serum NT-proBNP düzeyleri

GRUPLAR	NT-proBNP (pg/ ml)
	Medyan (min-max)
FALLOT GRUBU	659 (372-674) ^{AB}
PAH GRUBU	657 (20-4840) ^{AB}
İPAH GRUBU	510 (125-2470) ^{AB}
AĞIR PAH GRUBU	324 (64-1230) ^A
CERRAHİ YAPILMIŞ GRUP	232 (20-939) ^A
EİSENMENGER GRUP	123 (20-3586) ^A
PAH NEGATİF GRUP	57 (20-185)
KONTROL GRUBU	20 (20-51)

A: Kontrol grubuna göre fark bulunan gruplar

B: PAH Negatif grubuna göre fark bulunan grupla

Fallot grubunun, PAH grubunun, İPAH grubunun, Ağır PAH grubunun, Cerrahi yapılmış grubun ve Eisenmenger grubunun serum NT-proBNP düzeyi kontrol grubunun NT-proBNP düzeylerinden yüksek aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubu ile PAH negatif grubun serum NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 18: PAH negatif grup dışındaki grupların serum NT-proBNP düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Soldan sağa şantı olan çocuklarda zaman içerisinde pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon ortalama pulmoner arter basıncının ≥ 25 mmHg olması olarak tanımlanır (4). Soldan sağa şantın iki yönlü hale gelmesi veya ters dönmesi sonucu hipoksi ve siyanoz ile karakterize pulmoner arteriyel hipertansiyonun ileri ve geri dönüşümsüz formu Eisenmenger Sendromu olarak tanımlanır (3).

Çalışmamızda pulmoner hipertansiyonun, ileri ve geri dönüşümsüz formu olan Eisenmenger Sendromu tanısı almış hastalar grubu, pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalar grubu, kardiyak cerrahi uygulanmış pulmoner hipertansiyonlu hastalar, soldan sağa şantı olup pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişen ve gelişmeyen hasta grupları, Fallot tetralojili hasta grubu ve kontrol grubu şeklinde gruplar oluşturularak vakaların plazma kallistatin ve serum NT-proBNP düzeyleri çalışıldı.

Çalışmada, pulmoner arter basıncı normal sınırlarda olan ve pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan yaklaşık 100 olgunun plazma kallistatin ve serum NT-proBNP düzeylerinin belirlenmesi/pulmoner arteriyel hipertansiyon ile kallistatin ve serum BNP düzeylerinin ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmamızda, olası pulmoner arteriyel hipertansiyon-kallistatin-Eisenmenger Sendromu ilişkisi ortaya konulmaya çalışıldı.

Değerlendirme aşamasında, pulmoner hipertansiyonu olan hastaların farklı özelliklerinin dikkate alınmasının ve benzer özellikteki olguların gruplar halinde

değerlendirilmemesinin, sonuçları tartışılır duruma düşüreceği dikkate alınarak, hastaların gruplandırılması, gruplara yerleştirilemeyen olguların değerlendirme dışında tutulması gerekli görüldü.

Anjiyokardiyografi ile ASD/PFO tanısı konulan, Qp/Qs oranı 1 olarak hesaplanan, soldan-sağa şanti olmadığı belirlenmiş olan 6 olgu ile, soldan sağa şanti olsa da birlikte valvuler veya periferik pulmoner stenoza olan 2 olgu, valvuler aort stenoza, aort koarktasyonu olan 4 olgu, büyük arter transpozisyonu tanısı ile yenidoğan döneminde arteriyel switch yapılan bir olgu, cerrahi gruptan rezidü VSD'si olan iki olgu, izleminde dilate kardiyomyopati tanısı alan bir olgu, serumu lipemik olan bir olgu ve anjiyokardiyografi sonrası ateşi çıkan bir olgu olmak üzere toplam 18 olgu gruplandırmalara ve değerlendirmeye alınmadı. Grup oluşturmayı engelleyeceğinden, hastaların antipulmoner hipertansif tedavi veya antikonjestif tedavi alma durumları veya kullandıkları anti pulmoner hipertansif/antikonjestif tedaviler üzerinde durulmadı.

Çalışmamızda, ortalama pulmoner arter basıncının ≥ 25 mmHg olması pulmoner arterial hipertansiyon, soldan sağa şantin iki yönlü hale gelmesi veya ters dönmesi sonucu gelişen hipoksi ve siyanoz ile karakterize klinik tablo Eisenmenger Sendromu olarak tanımlandı. Geri dönüşümsüz Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu olgulardan siyanozu gelişenler "Eisenmenger Sendromu grubu" olarak, siyanozu gelişmemiş olanlar "Ağır pulmoner hipertansiyon" grubu olarak gruplandırıldı. Kontrol grubu masum üfürüm tanısı alan olgulardan oluşturuldu.

Çalışmaya alınan olgular; 1) Eisenmenger grubu, 2) Ağır PAH grubu, 3) PAH grubu, 4) İPAH grubu, 5) PAH Negatif grup, 6) Cerrahi yapılmış grup, 7) Fallot grubu olmak üzere 7 grup olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda, PAH negatif grup ve Fallot Tetralojisi grupları dışındaki 5 grup hasta pulmoner hipertansiyon tanısı almış hasta gruplarıdır. En ağır pulmoner hipertansiyon grubunun Eisenmenger Sendromu grubu olduğu, en düşük plazma kallistatin düzeylerinin Eisenmenger grubunda saptandığı ve Eisenmenger grubu ile kontrol grubunun plazma kallistatin düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak

anlamli bulunduğu ($p<0.05$) dikkate alındığında pulmoner hipertansiyon–kallistatin ilişkisi açısından önemli bir sonuca ulaştığımız söylenebilir.

Diğer bir bulgumuz da çalışma grubunun plazma kallistatin düzeyi ile ortalama pulmoner arter basıncı arasında negatif korelasyon saptamış olmamızdır ($\rho=-0,303$; $p=0,009$). Bu bulgumuz da pulmoner hipertansiyon–kallistatin ilişkisi açısından önemli bir sonuca ulaştığımızı düşündürmektedir.

Literatürde çocuklarda pulmoner hipertansiyon-kallistatin ilişkisi veya Eisenmenger Sendromu-kallistatin ilişkisi ile ilgili bir çalışma olmadığından Eisenmenger Sendromu’nda kallistatin plazma düzeylerinin düşük bulunuşu ile ilgili karşılaştırma yapılamamıştır. Düşük kallistatin düzeylerinin üretiminin azalması veya yıkımının artması ile ilgili olduğu konusunda yorum yapmak için elimizde herhangi bir verimiz yoktur. Diğer taraftan plazma kallistatin düzeylerinin Eisenmenger Sendromu’nun etiyopatogenezinde rolü olup olmadığı konusunda da yorum yapmak için çalışmamızın verileri yeterli değildir. Ancak çalışmamız kallistatin/pulmoner arteriyel hipertansiyon/Eisenmenger Sendromu ilişkisinin araştırılmasının yararlı sonuçlar verebileceğini düşündürmüştür.

En yüksek plazma kallistatin düzeyi Fallot tetralojisi grubunda ölçüldü. Bu bulgu hipoksi ve siyanozu akla getiriyor olsa da siyanozu olan Eisenmenger Sendromu grubunda kallistatin düzeylerinin düşük bulunuşu, Fallot tetralojisi grubunda kallistatin düzeylerinin yüksek bulunuşunun hipoksi ve siyanozla ilişkili olmadığını düşündürür. Bir başka olasılık belki polisitemi olabilir.

Kallistatin serin proteaz inhibitörü olup, insan doku kallikrein bağlayan protein olarak tanımlanmıştır (8, 9). Serpinler birçok fizyolojik ve patolojik durum ile ilişkili geniş bir ailedir ve serpin süper ailesi olarak anılır. Serpinlerin immunolojik görevleri, polimerizasyonları ile ortaya çıkan patolojiler, kanser metastazındaki rolleri önemlerini artırmaktadır. Birçok hastalıkta biyomarker olmak için de adaylar (84). Örneğin İnsan SerpinA4 (Kallistatin)...

Jenkins ve ark (136) çalışmasında erişkin 116 tip 1 diyabetli hasta ve 29 sağlıklı kontrol grubunu değerlendirmiş. Plazma kallistatin düzey ortalaması kontrol grubunda 10,3 $\mu\text{g/ml}$, tip 1 diabetes mellituslu 116 hastada 12,6 $\mu\text{g/ml}$ olarak tespit

etmişler. Haidong ve ark (137) obezite ve kardiyometabolik risk ile kallistatin arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yaşları 14-19 arasında değişen sağlıklı 318 Afriko-Amerikan adolesanı değerlendirmişler. Ortalama plazma kallistatin düzeyi erkeklerde $27,9 \pm 11,2$ µg/ml, kızlarda $26,8 \pm 11$ µg/ml olarak tespit etmişler. Lin ve ark (117) prospektif olarak erişkin 54 ağır toplum kaynaklı pnömonili vaka ve 17 kontrol grubunu çalışmalarına dahil etmiş ve plazma kallistatin düzeylerini değerlendirmişler. Kontrol grubunun ortalama plazma kallistatin düzeyi $17,2$ µg/ml, toplum kaynaklı pnömoni nedeniyle ölen 13 vakanın ortalama plazma kallistatin düzeyi ise $7,3$ µg/ml olarak tespit edilmiş. Çalışmamızda yaş ortalaması 13.2 (yıl) olan Eisenmenger Sendromu ile takipli 16 vakada ortalama plazma kallistatin düzeyi $1,19$ µg/ml, yaş ortalaması 12.5 (yıl) olan 16 sağlıklı vakada ise $2,89$ µg/ml olarak tespit edildi. Çocuk yaş grubunda yapılan çalışma sayılarının azlığı benzer hasta grubunda kallistatin düzeylerinin daha önce çalışılmamış olması nedeni ile çalışmamızda bu hasta gruplarına göre daha düşük kallistatin düzeylerini açıklayacak net verimiz yoktu. Çocuk ile erişkin yaş grubunun plazma kallistatin düzeylerini karşılaştıracak yeni çalışmalar kallistatin düzeyinin yaş ile ilişkisini değerlendirmek için gerekli olacaktır.

BEYİN NATRİÜREK PEPTİD

Brain natriüretik peptid kardiyak volüm ve basınç artışına cevap olarak ventriküllerden salınan bir nöropeptiddir. Ventrikül hücrelerinden, daha az oranda da atrial kardiyak miyositlerden salgılanır (16, 17). Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin etkilerini baskılamada rol alarak ekstraselüler sıvı-elektrolit dengesi ve kan basıncının düzenlenmesinde etkili olur. Pre-prohormon olarak salgılandıktan sonra proBNP'ye dönüşür, ProBNP biyolojik olarak inaktif N-terminal proBNP (NT-proBNP) ve biyolojik olarak aktif BNP ye parçalanır (18).

NT-proBNP kalp yetersizliği izleminde ve prognozun belirlenmesinde, semptomatik veya asemptomatik ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluklarının saptanmasında, miyokard enfarktüsü sonrası sol ventrikül disfonksiyonunun tespitinde, pulmoner hipertansiyon izleminde, dispnenin ayırıcı tanısında...vb durumlarda kullanılmaktadır (26-31).

BNP'nin plazma ömrü yaklaşık 20 dakika, NT-proBNP'nin plazma yarı ömrü 120 dakikadır. Dolaşımdaki NT-proBNP düzeyleri daha kolay saptanır. NT-proBNP ve BNP'nin düzeyleri paralel olup, NT-proBNP düzeyleri kolay ölçülebilmekte ve 15-20 dakikada sonuç elde edilebilmektedir (129-131). Çalışmamızda Alere™ Triage NT-proBNP yöntemi kullanılarak, plazma NT-ProBNP sonuçları yaklaşık 20-30 dakika içerisinde elde edilmiştir.

Serum BNP düzeyleri erişkinlerde konjestif kalp yetersizliğinin prognozu ve tedavi sonuçlarını değerlendirmede kullanılabilmektedir (132-134). Narin ve ark (135) 30 dilate kardiyomyopati tanımlı çocuk hasta ve otuzyedi sağlıklı çocuğu değerlendikleri çalışmalarında, NT-proBNP'nin klinik değerlendirmede sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, subklinik kalp yetmezliği için iyi bir parametre olduğunu tespit etmişlerdir. Çocuk ve infantlarda da kalp hastalarının izleminde natriüretik peptidlerin kullanımı ve önemi giderek artmaktadır. Nir ve ark (138) kalp hastalığı olmayan 78 çocuk ile kalp hastalığı olan 55 çocuğun NT-proBNP düzeylerini ölçmüşler. Plazma NT-proBNP düzeylerinin yüksek olmasının kalp hastalığını gösterebilecek bir bulgu olabileceğini rapor etmişlerdir. Bernus ve ark (25) pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısı ile izledikleri, ortalama yaşları 9.3 yaş olan 78 çocuk hastada, BNP'nin 180 pg/ml'nin üzerindeki değerlerini sağkalım oranında azalma ile ilişkili bulmuşlar, BNP ile ortalama pulmoner arter basıncı arasında pozitif korelasyon saptamışlar, BNP yüksekliği ile hastalığın ağırlık derecesi ve prognoz arasında da ilişki bulmuşlardır. Nagaya ve ark (139) NT-proBNP için cut-off değeri 180 pg/ml olarak tespit ettiklerini ifade etmişlerdir. Souza ve ark (22) idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda, NT-proBNP ile hemodinamik veriler arasında korelasyon, vazodilatör tedavi ile NT-proBNP düzeylerinde akut değişimler saptamışlardır. Bizim çalışmamızda değerlerin bu çalışmalarda ifade edilen cut-off değerin üzerinde olması hastalıkların ağırlık derecesi ve ölçüm yöntemlerinin farklılığından kaynaklanabilir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve sağ ventrikül disfonksiyonunun saptanmasında çoğu zaman invazif ve pahalı hemodinamik ölçümler kullanılmakta, bir taraftan da noninvaziv parametrelerin kullanımı klinik kararlarda yardımcı olacaktır. Blyth ve ark (20) 19 pulmoner arteriyel hipertansiyonlu, 6 kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonlu hastaya dahil ettikleri çalışmalarında kardiyak MR(manyetik

rezonans)ve NT-proBNP ölçümü yapmışlar. Sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu olan pulmoner hipertansiyonda NT-proBNP objektif ve noninvaziv ölçüm yöntemi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Leuchte ve ark (23) BNP seviyelerinin pulmoner hemodinamikler ve fonksiyonel parametrelerle ilişkili olduğunu ve BNP'nin PAH'lı hastaların takibi için parametre olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Fijolkowska ve ark (24) da idioptik hipertansiyon ile yüksek NT-proBNP düzeyleri arasında sağ ventrikül disfonksiyonu ve kötü prognoz açısından ilişki olduğu iddia etmişlerdir.

Çalışmamızda, PAH negatif grubun NT-proBNP düzeyi ile kontrol grubunun NT-proBNP düzeyleri arasında fark bulunmadı. BNP'nin, kardiyak fonksiyonların olumsuz etkilediğinde yükseldiği dikkate alındığında, PAH negatif grupta NT-proBNP nin yükselmemiş olması kardiyak fonksiyonların olumsuz etkilenmediğini düşündürdü.

PAH grubunun NT-proBNP düzeyleri ile PAH negatif grubun ve kontrol grubunun NT-proBNP düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Bu bulgu dikkate alındığında PAH grubunda kardiyak fonksiyonların olumsuz etkilendiği söylenebilir.

Fallot grubunun, PAH grubunun, İPAH grubunun, Ağır PAH grubunun, cerrahi yapılmış grubun ve Eisenmenger grubunun serum NT-proBNP düzeyleri kontrol grubunun NT-proBNP düzeylerinden yüksek aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Bu bulgu PAH negatif grup dışında tüm çalışma gruplarının kardiyak fonksiyonlarının olumsuz etkilendiğini düşündürdü.

Grupların serum NT-proBNP düzeylerine göre sıralanmasında Eisenmenger grubunun NT-proBNP düzeyleri PAH negatif gruba ve kontrol grubuna yakın, bir anlamda normal düzeylere yakın bulundu. Bu bulgu Eisenmenger grubunun aldığı antipulmoner hipertansif tedaviler ile ilgili olabilir diye düşünüldü.

Halbuki ES'nun evreleme, takip ve mortalite tahmininde proBNP'nin anlamlı yerinin olduğu birçok çalışmada ifade edilmiştir (140, 141). Souza ve ark da (22) ES hastaların vazodilatör tedavi alıyor olmasının NT-proBNP düzeylerini etkilemiş olabileceğini düşünmüşlerdir.

Eisenmenger grubunda NT-proBNP düzeyleri normale yakın değerlerde bulunmuş olsa da kontrol grubundan yüksektir. Noordegraaf ve Westerhof'un pulmoner arteriyel hipertansiyonda artan NT-proBNP düzeyini artan duvar stresi ve sağ ventrikülün afterloadı artırmak için adapte olmaya çalışması ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (19). Bulgularımız hasta gruplarındaki pulmoner arteriyel basınçla NT-proBNP düzeyi arasında klinik bir korelasyon olduğunu düşündürmektedir.

Pietrzak ve ark (142) Fallot tetralojisi ile takipli düzeltme ameliyatı yapılmış çocuklarda NT-proBNP düzeylerini sağlıklı çocuklardan yüksek bulmuşlardır. Hirono ve ark (145) düzeltme ameliyatı geçirmiş Fallot tetralojisili hastalarda NT pro BNP düzeylerini pulmoner kapak replasmanı için güçlü bir prediktif değer olarak tanımlamışlardır. Ye ve ark (146), Van den Berg ve ark (147) da NT-proBNP düzeylerinin sağ ventriküler fonksiyon değerlendirmesinde kullanılabileceğini söylemişlerdir. Çalışmamızda benzer şekilde Fallot tetralojisi ile takipli hasta grubunda serum NT- proBNP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu.

6. SONUÇLAR

Konjenital Kalp Hastalığı, ağırlıklı olarak soldan-sağa şantı, Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonu olan hastalarda, Serum Kallistatin ve Serum NT-proBNP düzeylerinin ilişkisinin değerlendirildiği çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. En düşük plazma kallistatin düzeyi Eisenmenger grubunda, en yüksek plazma kallistatin düzeyi Fallot grubunda ölçüldü.
2. Eisenmenger grubu ile kontrol grubunun plazma kallistatin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
3. Fallot grubunun plazma kallistatin düzeyleri; cerrahi grup, İPAH grubu ve Eisenmenger grubunun plazma kallistatin düzeylerinden yüksek, aradaki fark anlamlı bulundu.
4. Çalışma grubunun plazma kallistatin düzeyi ile ortalama pulmoner arter basıncı arasında negatif korelasyon tespit edildi.
5. En düşük serum NT-proBNP düzeyi kontrol grubunda, en yüksek serum NT-proBNP düzeyi Fallot grubunda ölçüldü.
6. PAH negatif grubun NT- pro BNP düzeyi ile kontrol grubunun serum NT-proBNP düzeyi arasında fark bulunmadı.
7. PAH grubunun NT-proBNP düzeyi ile PAH negatif grubun NT- pro BNP düzeyi arasındaki fark anlamlı bulundu.
8. Fallot grubunun, PAH grubunun, İPAH grubunun, Ağır PAH grubunun, Cerrahi yapılmış grubun ve Eisenmenger grubunun serum NT-proBNP düzeyi kontrol grubunun NT-proBNP düzeylerinden yüksek aradaki fark olarak anlamlı bulundu.

7. KAYNAKLAR

1. Teixeira-Mendonça C, Henriques-Coelho T. Pathophysiology of pulmonary hypertension in newborns therapeutic indications. Rev Port Cardiol 2013;32:1005-12.
2. Cerro MJ, Abman S, Diaz G, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. Pulm Circ 2011;1:286-98.
3. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. Br Med J 1958;20;2:701-9.
4. Keleş İ. Güncel Pulmoner Hipertansiyon. Güncel Pulmoner Hipertansiyon (2. Baskı), Akademi Uluslararası Yayıncılık, İstanbul 2015:282-98.
5. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;16;43:13S-24S.
6. Kayıkçıoğlu M. The etiopathogenesis of pulmonary hypertension: inflammation, vascular remodelling. Anadolu Kardiyol Derg 2010;10:5-8.
7. Morrell NW, Adnot S, Archer SL, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. The hope for etiological discovery and pharmacological cure: Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2009;297:L1013-32.
8. Chao J, Tillman DM, Wang MY, Margolius HS, Chao L. 1986. Identification of a new tissue-kallikrein-binding protein. Biochem J 239:325-31.

9. Chao J, Schmaier A, Chen LM, Yang Z, Chao L. 1996. Kallistatin, a novel human tissue kallikrein inhibitor: levels in body fluids, blood cells, and tissues in health and disease. *J Lab Clin Med* 1996;127:612-20.
10. Chao J, Yin H, Yao YY, Shen B, Smith RS Jr, Chao L. Novel role of kallistatin in protection against myocardial ischemia-reperfusion injury by preventing apoptosis and inflammation. *Hum Gene Ther* 2006;17:1201-13.
11. Shen B, Hagiwara M, Yao YY, Chao L, Chao J. Salutary effect of kallistatin in salt-induced renal injury, inflammation, and fibrosis via antioxidative stress. *Hypertension* 2008;51:1358-65.
12. Gao L, Li P, Zhang J, et al. Novel role of kallistatin in vascular repair by promoting mobility, viability, and function of endothelial progenitor cells. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001194.
13. Chen LM, Chao L, Chao J. Adenovirus-mediated delivery of human kallistatin gene reduces blood pressure of spontaneously hypertensive rats. *Hum Gene Ther* 1997;8:341-7.
14. Gao L, Yin H, S. Smith R J, Chao L, Chao J. Role of kallistatin in prevention of cardiac remodeling after chronic myocardial infarction. *Lab Invest.* 2008;88:1157-66.
15. Wang CR, Chen SY, Wu CL, et al. Prophylactic adenovirus-mediated human kallistatin gene therapy suppresses rat arthritis by inhibiting angiogenesis and inflammation. *Arthritis Rheum* 2005;52:1319-24.
16. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
17. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991;87:1402-12.
18. Witthaut R. Science review: natriuretic peptides in critical illness. *Crit Care* 2004;8:342-9.
19. Noordegraaf AV, Westerhof N. Right ventricular ejection fraction and NT-proBNP are both indicators of wall stress in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2007;29:622-3.

20. Blyth KG, Groenning BA, Mark PB, et al. NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2007;29:737-44.
21. Kheifets VO, Dunning J, Truong U, Ivy DD, Hunter KA, Shandas R. Assessment of N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide as a measure of vascular and ventricular function in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pulm circ* 2015;5:658-66.
22. Souza R, Bogossian HB, Humbert M, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide as a haemodynamic marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J* 2005;25:509-13.
23. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Neurohr C, Vogeser M, Behr J. Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005;128:2368-74.
24. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Pruszczyk P, Szturmowicz M. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313-21.
25. Bernus A, Wagner BD, Accurso F, Doran A, Kaess H, Ivy DD. Brain natriuretic peptide levels in managing pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009;135:745-51.
26. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;44:293-321.
27. Vittorini S, Clerico A. Cardiovascular biomarkers. Increasing impact of laboratory medicine cardiology practice. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46:748-63.
28. DeLemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-22.
29. Tschöpe C, Casner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC. The role of NT-proBNP in the diagnosis of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurement. *Eur Heart J* 2005;26:2227-84.
30. Nakamura T, Sakamoto K, Yamano T, Kikkawa M, Zen K. Increased plasma brain natriuretic peptide levels as a guide for silent myocardial ischemia in patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1657-63.

31. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnosis accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005;91:606-12.
32. Saji T, Nakayama T, Matsuura H. Pulmonary arterial hypertension in pediatric age. *Nihon Rinsho*. 2008;66:2193-9.
33. Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial Hypertension: THE UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. *Heart* 2009;95:312-7.
34. Kaymaz C, Küçüköğlu MS. Pulmoner Hipertansiyon (1. Baskı). Aves Yayıncılık, İstanbul 2012;28-42.
35. Frazier AA, Galvin JR, Franks TJ, Rosado-de-Christenson ML. From the archives of the AFIP: pulmonary vasculature: hypertension and infarction. *Radiographics* 2000;20:491-524.
36. Wagner PD. Ventilation, pulmonary blood flow and ventilation-perfusion relationships. In: Fishman AP, Elias JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI (eds), *Fishman's pulmonary diseases and disorders (4th Ed) Vol 1*, 2008; p173-85.
37. Christman BW, McPherson CD, Newman JH. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70-5.
38. Junqueira LC, Carneiro J, Kelly RO. *Basic Histology* (7th ed). Appleton and Lange, USA 1992;254-72.
39. Stenmark KR, Meyrick B, Galie N, Mooi WJ, McMurtry IF. Animal models of pulmonary arterial hypertension: The hope for etiological discovery and pharmacological cure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009;297:L1013-32.
40. Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000;67:737-44.
41. Machado RD, Aldred MA, James V, et al. Mutations of the TGF-Beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006;27:121-32.

42. Stenmark KR, Gerasimovskaya E, Nemenoff RA, Das M. Hypoxic activation of adventitial fibroblasts: role in vascular remodelling. *Chest* 2002;122:326-34.
43. Chesler NC, Roldan A, Vanderpool RR, Naeije R. How to measure pulmonary vascular and right ventricular function. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009;2009:177-80.
44. Dell'Italia LJ. Anatomy and physiology of the right ventricle. *Cardiol Clin* 2012;30:167-87.
45. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1655-6.
46. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008;117:1436-48.
47. Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation* 2009;120:992-1007.
48. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation* 2006;114:1883-91.
49. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D22–33.
50. Dshietzig T, Richter C, Bartsch C, Böhme C, Heinze D, Ott F, et al Flow-induced pressure differentially regulates endothelin-1, urotensin II, adrenomedullin, and relaxin in pulmonary vascular endothelium. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;289:245-51.
51. Tudor RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 199;327:70-5
52. Dias-Junior CA, Cau SB, Tanuz Santos JE. Role of nitric oxide in the control of the pulmonary circulation: physiological, pathophysiological, and therapeutic implications. *J Bras Pneumol* 2008;34:412-9.

53. Kayikcioğlu M, Can LH, Payzin S, Kultursay H, Soydan I, The combined use of sildenafil with epoprosterol in a patient with primary pulmonary hypertension. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002;2:262-4.
54. Zakrzewicz D, Eickelberg O. From arginine methylation to ADMA: a novel mechanism with therapeutic potential in chronic lung diseases. *BMC Pulm Med* 2009;9:5.
55. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003;111:1339-46.
56. Lohela M, Bry M, Tammela T, Alitalo K. VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymphangiogenesis. *Curr Opin Cell Biol* 2009;21:154-65.
57. Alan B, Nalbantgil S. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda genetik, hücresel ve moleküler mekanizmalar. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010;10:9-13.
58. Herve P, Humbert M, Sitbon O, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001;22:451-8.
59. Eddhabi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001;108:1141-50.
60. Lopes AA, Maeda MY. Circulating von Willebrand factor antigen as a predictor of short-term prognosis in pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:1276-82.
61. Wigle DA, Thompson KE, Yablonsky S, et al. AML1-like transcription factor induces serine elastase activity in ovine pulmonary artery smooth muscle cells. *Circ Res* 1998;83:252-63.
62. Mitani Y, Zaidi SH, Dufourcq P, Thompson K, Rabinovitch M. Nitric oxide reduces vascular smooth cell elastase activity through cGMP-mediated suppression of ERK phosphorylation and AML1B nuclear partitioning *FASEB J* 2000;14:805-14.
63. Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M, et al. Dysfunctional voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1998;98:1400-6.
64. Demirel E, Ayten Ö, Taş D. Anjiyogenez ve Anti-Anjiyogenik Tedaviler. *J Clin Anal Med* 2014;5:75-9.

65. Li WW, Hutnik M, Gehr G. Antiangiogenesis in haematological malignancies. *Br J Haematol* 2008;143:622-31.
66. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, et al. Pediyatrik pulmoner hipertansiyon. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2014;42:153-64.
67. Oran B. Çocuklarda pulmoner arter hipertansiyonu. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 2010;8.4.
68. Hawkins A, Tulloh R. Treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:509-24.
69. Rosenzweig EB, Feinstein JA, Humpl T, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension in children: diagnostic work up and challenges. *Prog Pediatr Cardiol* 2009;27:7-11.
70. Beghetti M, Berger RM, Schulze-Neick I, et al. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J* 2013;42:689-700.
71. Condino AA, Ivy DD, O'Connor JA, et al. Portopulmonary hypertension in pediatric patients. *J Pediatr* 2005;147:20–6.
72. Chaumais MC, Macari EA, Sitbon O. Calcium-channel blockers in pulmonary arteriel hypertension. *Handb Exp Pharmacol* 2013;130:545-52.
73. Johnson SR, Granton JT, Mehta S. Thrombotic Arteriopathy and Anticoagulation in pulmonary hypertension. *Chest* 2006;130:545-52.
74. Gaynor JW, Bridges ND, Clark BJ, Spray TL. Update on lung transplantation in children. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:256-61.
75. Hedstrom L. Serine protease mechanism and specificity. *Chem Rev* 2002;102:4501-24.
76. Almonte AG, Sweatt JD. Serine proteases, serine protease inhibitors, and protease-activated receptors: roles in synaptic function and behavior. *Brain res* 2011;1407:107-22.
77. Wright HT: Introns and higher-order structure in the evolution of serpins. *J Mol Evol* 1993;36:136-43.
78. Potempa J, Korzus E, Travis. The serpin superfamily of proteinase inhibitors: structure, function, and regulation. *J Biol Chem* 1994;269:15957-60.
79. Aulak KS, Pemberton PA, Rosen FS, Carrell RW, Lachmann PJ, Harrison RA. Dysfunctional C1-inhibitor(A_t), isolated from atype II hereditary-angio-oedema

- plasma, contains a P1 'reactive centre' (Arg444→His) mutation. *Biochem J* 1988;253:615-8.
80. Silverman GA, Bird PI, Carrell RW, et al. The serpins are an expanding superfamily of structurally similar but functionally diverse proteins: evolution, mechanism of inhibition, novel functions, and a revised nomenclature. *J Biol Chem* 2001;276:33293-6.
 81. Law RH, Zhang Q, McGowan S, et al. An overview of the serpin superfamily. *Genome Biol* 2006;7:216.
 82. Heit C, Jackson BC, McAndrews M, et al. Update of the human and mouse SERPIN gene superfamily. *Hum Genomics* 2013;7:22.
 83. Lomas DA, Evans DL, Finch JT, Carrell RW. The mechanism of α_1 -antitrypsin accumulation in the liver. *Nature* 1992;357:605-7.
 84. Gatto M, Iaccarino L, Ghirardello A, Bassi N, Pontisso P. Serpins, immunity and autoimmunity: old molecules, new functions. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45:267-80.
 85. Liu Y, Bledsoe G, Hagiwara M, Shen B, Chao L, Chao J. Depletion of endogenous kallistatin exacerbates renal and cardiovascular oxidative stress, inflammation, and organ remodeling. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;303:F1230-8.
 86. Han MH, Hwang SI, Roy DB, et al. Proteomic analysis of active multiple sclerosis lesions reveals therapeutic targets. *Nature* 2008;451:1076-81.
 87. Torpy DJ, Bachmann AW, Gartside M et al. Association between chronic fatigue syndrome and the corticosteroid-binding globulin gene ALA SER224 polymorphism. *Endocr Res* 2004;30:417-29.
 88. Teshigawara S, Wada J, Hida K, et al. Serum vaspin concentrations are closely related to insulin resistance, and rs77060950 at SERPINA12 genetically defines distinct group with higher serum levels in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E1202-07.
 89. Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP, Celerier J, Corvol P. Angiotensinogen variants and human hypertension. *Curr Hypertens Rep* 1999;1:31-41.

90. Paterson MA, Hosking PS, Coughlin PB. Expression of the serpin centerin defines a germinal center phenotype in B-cell lymphomas. *Am J Clin Pathol* 2008;130:117-26.
91. Van de Water N, Tan T, et al. Mutations within the protein Z-dependent protease inhibitor gene are associated with venous thromboembolic disease: a new form of thrombophilia. *Br J Haematol* 2004;127:190-94.
92. Corral J, Gonzalez-Conejero R, et al. A nonsense polymorphism in the protein Z-dependent protease inhibitor increases the risk for venous thrombosis. *Blood* 2006;108:177-83.
93. Cao D, Zhang Q, Wu LS et al. Prognostic significance of maspin in pancreatic ductal adenocarcinoma: tissue microarray analysis of 223 surgically resected cases. *Mod Pathol* 2007;20:570-78.
94. Vecchi M, Confalonieri S, Nuciforo P et al. Breast cancer metastases are molecularly distinct from their primary tumors. *Oncogene* 2008;27:2148-58.
95. Jing Y, Kovacs K, Kurisetty V, Jiang Z, Tsinoremas N, Merchan JR. Role of plasminogen activator inhibitor-1 in urokinase's paradoxical in vivo tumor suppressing or promoting effects. *Mol Cancer Res* 2012;10:1271-81.
96. Klein RM, Bernstein D, Higgins SP, Higgins CE, Higgins PJ. SERPINE1 expression discriminates site-specific metastasis in human melanoma. *Exp Dermatol* 2012;21:551-4.
97. Homan EP, Rauch F, Grafe I et al. Mutations in SERPINF1 cause osteogenesis imperfecta type VI. *J Bone Miner Res* 2011;26:2798-803.
98. Christiansen HE, Schwarze U, Pyott SM, et al. Homozygosity for a missense mutation in SERPINH1, which encodes the collagen chaperone protein HSP47, results in severe recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2010;86:389-98.
99. Ozaki K, Nagata M, Suzuki M et al. Isolation and characterization of a novel human pancreas-specific gene, pancpin, that is down-regulated in pancreatic cancer cells. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;22:179-85.
100. Jia HL, Ye QH, Qin LX et al. Gene expression profiling reveals potential biomarkers of human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:1133-39.

101. Zhou GX, Chao L, Chao J. Kallistatin: a novel human tissue kallikrein inhibitor. Purification, characterization, and reactive center sequence. *J Biol Chem* 1992;267:25873-80.
102. Xiong W, Tang CQ, Zhou GX, Chao L, Chao J. In vivo catabolism of human kallikrein-binding protein and its complex with tissue kallikrein. *J Lab Clin Med* 1992;119:514-21.
103. Chen LM, Song Q, Chao L, et al. Cellular localization of tissue kallikrein and kallistatin mRNAs in human kidney. *Kidney Int* 1995;48:690-7.
104. Ma JX, King LP, Yang Z, Crouch RK, Chao L, Chao J. Kallistatin in human ocular tissues: reduced levels in vitreous fluids from patients with diabetic retinopathy. *Curr Eye Res* 1996;15:1117-23.
105. Chen VC, Chao L, Pimenta DC, Bledsoe G, Juliano L, Chao J. Identification of a major heparin-binding site in kallistatin. *J Biol Chem*. 2001;276:1276-84.
106. Wolf WC, Harley RA, Sluce D, Chao L, Chao J. Localization and expression of tissue kallikrein and kallistatin in human blood vessels. *J Histochem Cytochem* 1999;47.2:221-8.
107. Clement JA. The glandular kallikrein family of enzymes: tissue-specific expression and hormonal regulation. *Endocr Rev* 1989;10:393-419.
108. Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacol Rev* 1992;44:1-80.
109. Chao J, Stallone JN, Liang YM, Chen LM, Wang DZ, Chao L. Kallistatin is a potent new vasodilator. *J Clin Invest* 1997;100.1:11.
110. Miao RQ, Agata J, Chao L, Chao J. Kallistatin is a new inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Blood* 2002;100:3245-52.
111. Hatcher HC, Ma JX, Chao J, Chao L, Ottlecz A. Kallikrein-binding protein levels are reduced in the retinas of streptozotocin-induced diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:658-64.
112. Tse LY, Sun XY, Jiang HC, et al. Adeno associated virus-mediated expression of kallistatin suppresses local and remote hepatocellular carcinomas. *J Gene Med* 2008;508-17.
113. Huang KF, Huang XP, Xiao GQ, Yang HY, Lin JS, Diao Y. Kallistatin, a novel anti-angiogenesis agent, inhibits angiogenesis via inhibition of the NF- κ B signaling pathway. *Biomed Pharmacother* 2014;68.4:455-61.

114. Chen LM, Chao L, Chao J. Beneficial effects of kallikrein-binding protein in transgenic mice during endotoxic shock. *Life Sci* 1997;60:1431-5.
115. Hsieh JL, Shen PC, Shiau AL et al. Adenovirus-mediated kallistatin gene transfer ameliorates disease progression in a rat model of osteoarthritis induced by anterior cruciate ligament transection. *Hum Gene Ther* 2009;20:147-58.
116. Diao Y, Zhao XF, Lin JS, Wang QZ, Xu RA. Protection of the liver against CCl₄-induced injury by intramuscular electrotransfer of a kallistatin encoding plasmid. *World J Gastroenterol* 2011;17:111-7.
117. Lin WC, Lu SL, Lin CF, et al. Plasma kallistatin levels in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care* 2013;17.1:R27.
118. Lu SL, Tsai CY, Luo YH, et al. Kallistatin modulates immune cells and confers anti-inflammatory response to protect mice from group A streptococcal infection. *Antimicrob agents chemother* 2013;57:5366-72.
119. Shen B, Smith RS Jr, Hsu YT, Chao L, Chao J. Kruppel-like factor 4 is a novel mediator of Kallistatin in inhibiting endothelial inflammation via increased endothelial nitric-oxide synthase expression. *J Biol Chem* 2009;284.51:35471-8.
120. Umemura T, Higashi Y. Endothelial progenitor cells: therapeutic target for cardiovascular diseases. *J Pharmacol Sci* 2008;108:1-6.
121. Cao Y. Endogenous angiogenesis inhibitors and their therapeutic implications. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33:357-69.
122. Scappaticci FA. Mechanisms and future directions for angiogenesis based cancer therapies. *J Clin Oncol* 2002; 20:3906-27.
123. Zhang J, Yang Z, Li P, Bledsoe G, Chao L, Chao J. Kallistatin antagonizes Wnt/ β -catenin signaling and cancer cell motility via binding to low-density lipoprotein receptor-related protein 6. *Mol Cell Biochem* 2013;379:295-301.
124. Jiang X, Li H, Qiao H, Jiang H, Xu R, Sun X. Combining kallistatin gene therapy and meloxicam to treat hepatocellular carcinoma in mice. *Cancer Sci* 2009;100:2226-33.
125. Huang KF, Yang HY, Xing YM, Lin JS, Diao Y. Recombinant human kallistatin inhibits angiogenesis by blocking VEGF signaling pathway. *J Cell Biochem* 2014;115:575-84.

126. Das BB, Shashi R, Solinger R. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases in fetus, infants and children. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2009;7:43-51.
127. Akcan AB, Oygür N. Beyin natriüretik peptid ve pediatriye kullanım alanları. *Güncel Pediatri* 2010;8:67-71.
128. Clerico A, Recchia FA, Passino C, Emdin M. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network; physiological and clinical implications. *Am J Physiol Heart Circ* 2006;290:17-29.
129. Mir TS, Laux R, Hellwege HH, et al. Plasma concentrations of aminoterminal proatrial natriuretic peptide and aminoterminal brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics* 2003;112:896-9.
130. Melzi d'Eril GV, Tagnochetti T, Nauti A, et al. Biological variations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in healthy individuals. *Clin Chem* 2003;49:1554-5.
131. Nir A, Nasser N. Clinical value of NT-proBNP and BNP in pediatric cardiology. *J Card Fail* 2005;11:76-80.
132. Cantinotti M, Giovanni S, Murzi B, Clerico A. Diagnostic, prognostic and therapeutic relevance of B-type natriuretic hormone and related peptides in children with congenital heart disease. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:567-80.
133. Cantinotti M, Clerico A, Murzi M, Vittorini S, Emdin M. Clinical relevance of measurement of brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in pediatric cardiology. *Clinica Chimica Acta* 2008;390:12-22.
134. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS. Executive summary of guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure; the task force on acute heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:384-416.
135. Narin N, Hekimoğlu B, Baykan A, et al. The role of N-Terminal proBNP in the Clinic Scoring of Heart Failure due to Dilated Cardiomyopathy in Children. *Clin Lab*, 2014;60.4:563-70
136. Jenkins A, McBride J, Januszewski A et al. Increased serum kallistatin levels in tip 1 diabetes patients with vascular complications. *J Angiogenesis Res* 2010;2:19.

137. Zhu H, Chao J, Kotak I, et al. Plasma kallistatin is associated with adiposity and cardiometabolic risk in apparently healthy African American adolescents. *Metabolism* 2013;62:642-6.
138. Nir A, Bar B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein AJ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatr* 2004; 93:603-7.
139. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865-70.
140. Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Kempny A, et al. B-type natriuretic peptide concentrations in contemporary Eisenmenger syndrome patients: predictive value and response to disease targeting therapy. *Heart* 2012;98:736-42.
141. Reardon LC, Williams RJ, Houser LS, et al. Usefulness of serum brain natriuretic peptide to predict adverse events in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 2012;110:1523-6.
142. Pietrzak R, Werner B. Usefulness of NT-proBNP in assessment of right ventricular function in children after tetralogy of Fallot correction-a preliminary study. *Kardiol Pol* 2009;67:378-383.
145. Hirono K, Sekine M, Shiba N, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a predictor of reoperation in children with surgically corrected tetralogy of fallot. *Circ J* 2014;78:693-700.
146. Ye JJ, Shu Q, Liu X, Gu WZ, Yu J, Jiang G. Noninvasive perioperative evaluation of right ventricular function in children with tetralogy of fallot. *Articf Organs* 2014;38.1:41-7.
147. Van den Berg J, Strengers JL, Wielopolski PA, et al. Assessment of biventricular functional reserve and NT-proBNP levels in patients with RV volume overload after repair of tetralogy of Fallot at young age. *Int J Cardiol* 2009;133:3364-70.

Ek Tablo 1: Çalışma dışında tutulan olgular

Hasta No	Dosya No	Ad Soyad	Yaş	Cinsiyet	Altta yatan doğuştan kalp hastalığı
1.	2233924402	S.K	12	K	PFO
2.	3295651338	E.B	14	E	PFO
3.	2082823	M.İ	14	K	PFO
4.	3610642230	Ş.K	14	K	PFO
5.	7398424124	G.Z.K	16	K	PFO
6.	128016098	I.Y	16	K	PFO
7.	1871559		5	K	ASD + PS
8.	2301835	R.Y	8	K	Opere Fallot + Rezidü VSD + Rezidü PS + Sekundum ASD+ PY 1
9.	2211799	S.Ş	2.5	K	Arteriyel switch yapılmış BAT + Sağ koroner çıkışında darlık+ Multipl ASD
10.	7486457686	M.E.S	7	E	Williams Sendromu + Opere Supravalvüler Aort Stenoza + Aort stenoza + Periferik pulmoner hipoplazi
11.	1978254	G.K	4	E	Valvüler PS
12.	5542484058	Y.E.G	6	E	Aort Stenoza
13.	7598878408	M.T	21	E	Aort Stenoza Sistemik hipertansiyon
14.	0705664000	E.T	14	K	Opere VSD + DRCV
15.	2429442	G.N.O	1	K	Hipoplastik sol kalp +Aort koartasyonu + Geniş PDA + PHT
16.	1929251	M.N.A	6	K	Dilate Kardiyomyopati + PHT
17.	2183555	R.K	3	E	Down Sendromu + Sekundum ASD + PHT
18.	1798546	Ş.M.Ç	15	K	Down Sendromu + İnkomplet AVSD + PHT

PFO: Patent forman ovale, ASD: Atriyal septal defekt, PS: pulmoner stenoz, PY: Pulmoner kapak yetmezliği, VSD: Ventriküler septal defekt, PHT: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, AVSD: atriyoventriküler septal defekt

Ek Tablo 2: Çalışma grubunun özellikleri

Hasta Grubu	Hasta No	Dosya No	Adı Soyadı	Yaş	Cinsiyet	OPAB (mmHg)	NT- pro BNP (pg/ml)	Kallistatin(µg/ml)
Eisenmenger Sendromu	1.	8558053436	A.Ç	6	E	72	1114	0,991
	2.	2152164	Ö. T	6	E	92	678,8	1,223
	3.	1796768	M.S	7	K	73	813,5	1,52
	4.	2083337	S. T	8	K	87	130,5	1,244
	5.	1925612	M. R.Ö	11	K	70	77,9	1,002
	6.	1975085	Ş.B	12	K	85	3586	1,17
	7.	1981585	K.D	12	K	47	20,00	1,712
	8.	4653530460	D. T	13	K	82	1106	1,669
	9.	1813893	E.K	15	K	36	116,7	1,424
	10.	1872393	F.A	15	K	88	271,2	1,033
	11.	2074854	A.S	16	K	80	113	1,054
	12.	1978003	Ö. A	17	E	67	29,34	1,055
	13.	2008312	M.D	18	K	79	37,73	0,999
	14.	1863772	B.K	18	K	83	82,8	3,299
	15.	2169801	Ö.G	19	E	81	113,6	0,865
	16.	67899114738	Ö. S	19	K	64	164,9	1,424
Ağır PAH	1.	1773842	Z.A.	6	K	63	991,4	3,662
	2.	2168715	B.A	13	K	57	1230	1,76
	3.	2301879	Y.E.A.	14	E	42	64,2	1,467
	4.	2329716	H.A	14	K	57	104	2,185
	5.	2226358	N.Ç	19	K	59	324,9	1,16
İPAH	1.	7264558886	Y.K.B	1	E	33	987	2,023
	2.	8790175416	Y.D.K.	3	E	62	440	1,065
	3.	5362305342	M.F	4	K	31	510	1,488
	4.	2235266	T.Ç	9	K	67	2470	1,51

	5.	6169222986	S.B	16	K	75	125,3	1,552
	6.	2336351	H.C	16	K	36	204	1,627
	7.	2072394	D. T	19	K	66	578	1,413
PAH Grubu	1.	2265263884	M.O.	1	E	30	1369	3,212
	2.	4969511804	T.D	1	E	32	4840	3,135
	3.	2415972	A.E.M	1	E	34	756	2,877
	4.	59028112796	Y.E.Ş	1	E	44	2133	2,217
	5.	2448602842	H.Ş. E.	1	K	36	2543	0,969
	6.	190552086	A.U	1	K	51	636	3,212
	7.	2365615	M.A.K	1	E	31	893	1,223
	8.	1471960630	V. D	1	E	44	293	2,829
	9.	656156822	O.E. Ş	2	E	37	891	2,706
	10.	2220716	Y. E.D	3	E	27	657	2,525
	11.	2343861	M.U. Ç	4	E	30	320,4	1,659
	12.	2074607	F.S. S	4	K	27	162	1,128
	13.	2184543	Ö.D	7	K	36	518	0,868
	14.	27202094	G.Z.S	10	K	32	20	2,525
	15.	226504404	A.Ç	15	K	26	77	1,297
Fallot	1.	2410925	C.K	1	E		6592	4,6
	2.	5225166260	Y.C . B	1	E		562	3,07
	3.	7422625046	M.K	1	K		372	3,313
	4.	5041841602	H.T	1	K		1662	6,196
	5.	5371364710	M.S.Y	1	E		674	4,4
Cerrahi (+)	1.	8474059956	E.S. K	1	K	47	129,6	1,669
	2.	2394878	B. K	1	E	47	939	2,816
	3.	2336355	B. D	2	K	48	788	1,552
	4.	2289454	B. B	3	K	32	237,2	1,03
	5.	2091356	E. Ü	3	K	30	227,1	1,382
	6.	2006616	S. Ş	4	K	31	30	1,637

Grup	7.	194 5430	A. S. K	5	K	32	351	0,991
	8.	1872919	B. D	7	K	42	117	1,819
	9.	2253905	B. A	7	E	32	346	1,916
	10.	2008359	S. Z. A	9	K	30	276,4	1,158
	11.	2161302	Y. Ş	9	K	56	172	1,456
	12.	1844311	H.M.K	17	E	32	20	4,77
PAH negatif Grubu	1.	8400062428	S.K	4	K	20	66	1,82
	2.	24992740764	İ. C	4	K	17	37	2,033
	3.	1921754	Y. A	5	K	17	30	1,867
	4.	705319344	Ş. E	6	K	19	185,9	1,139
	5.	178493	F. G	7	K	24	41,2	1,191
	6.	1378329396	M. S	9	E	19	79,3	3,612
	7.	1403908230	M. E	10	E	18	26	1,515
	8.	1580224438	A. D	10	K	17	23	2,933
	9.	94685564	M. Ç	11	K	23	69,62	1,234
	10.	5629855750	A. Ç	12	K	19	72,7	3,432
	11.	996565642	S.G. Ç	12	K	22	94	1,797
	12.	1382288838	F. E	15	E	20	87,9	1,595
	13.	4270059014	H. K	16	E	18	80,35	1,128
	14.	4741518618	N.E. ÖZ	1	E	24	47	2,556
	15.	2078349	T. M.B	3	E	22	135	1,86
	16.	5287222194	K. K	3	E	22	57,54	1,234
	17.	1969834	M. E. E	4	E	23	44	2,543
	18.	6208802818	E. Y	6	K	19	20	1,758
	19.	2296853208	A.Y.Y	7	E	17	27,96	1,468

Ek Tablo 3: Kontrol grubunun özellikleri

Hasta Grubu	Hasta No	Dosya No	Ad -Soyad	Yaş	Cinsiyet	NT- pro BNP (pg/ml)	Kallistatin (µg/ml)
Kontrol	1.	1100303744	S.A	6	K	20	2,389
	2.	2330250	S. K	6	K	20	5,661
	3.	2200691	H.K	8	E	51	2,853
	4.	280670756	Y. Ş	10	E	20	3,656
	5.	4512544692	A. D. Ş	11	E	33	3,111
	6.	256667452	B. Ç	11	E	43	5,594
	7.	233011056	R. P	13	K	27	2933
	8.	2445454224	N.A	13	K	20	4,425
	9.	2642273054	F.T	15	E	30	3,985
	10.	2082240	E.Ö	15	K	20	2,238
	11.	1855127	A.A.V	15	E	20	2,278
	12.	2149072	G.A	15	K	26	1,191
	13.	2977905170	O.M	15	E	20	2,278
	14.	6008130812	A.F.A	16	E	39,22	1,64
	15.	4387631656	H.Ç	16	E	20	3,985
	16.	1862970	S.A	16	K	20	1,883

Ek Tablo 4: Cerrahi yapılmış grupta soldan sağa şanta neden olan konjenital kalp hastalığı örneklerinin alınması ile cerrahi arasındaki süre

CERRAHİ YAPILMIŞ GRUP	KONJENİTAL HASTALIĞI	KALP	GEÇİRDİĞİ CERRAHİ OPERASYON	KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI İLE CERRAHİ ARASINDAKİ SÜRE
1.	Geniş VSD		ADO II ile kapatılmış PDA Pulmoner Banding	7 ay
2.	Multipl VSD Primum ASD+ PDA		Pulmoner Banding	5 ay
3.	VSD + ASD Holt Oramlı Anne bebeği		Pulmoner Banding	1.5 yıl
4.	Down Sendromu AVSD		Pulmoner Banding	5 ay
5.	Primum ASD + PDA		PDA'nın coil ile kapatılması	1 yıl
6.	Geniş VSD + MY 1 °		Opere VSD	4 yıl
7.	VSD + AS HAFİF + MY eser		Opere VSD+Sağ subklavyene transvenöz endokardiyal pace implantasyonu+Pulmoner Banding	4 yıl
8.	VSD		Pulmoner Banding	4 yıl
9.	PDA		Coil ile kapatılmış PDA	6 yıl
10.	VSD		Opere VSD	12 yıl
11.	VSD		Opere VSD	8 yıl
12	VSD		Opere VSD	13 yıl

ASD: Atriyal septal defekt, VSD: Ventriküler septal defekt, AVSD: atriyoventriküler septal defekt, PDA: Patent duktus arteriozus, AS: Aort stenozu, MY: Mitral yetmezlik

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Derya Ay'a ait "KALLİSTATİN İLE PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYONUN İLİŞKİSİ" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 12.02.2016

ONAY :

Başkan: Prof.Dr.Kazım Üzümİmza

Üye: Prof. Dr.Ali Baykan.....İmza

Üye: Doç. Dr.Funda Başbuğ.....İmza