



■ Orijinal Makale

## Konjenital kalp hastalığı bulunan Down sendromlu olguların asimetric dimetilarjinin düzeylerinin değerdendirilmesi

### *Evaluation of asymmethric dimethylarginine levels in Down syndrome patients with congenital heart disease*

Esmal Altinel Açođlu<sup>1\*</sup> , Emine Polat<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniđi, Ankara, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Esmal Altinel Açođlu E-posta: [esmaaltinel@hotmail.com](mailto:esmaaltinel@hotmail.com) ORCID: 0000-0003-0333-6979

Gönderim: 5 Ekim 2018 Kabul: 26 Kasım 2018

#### ÖZ

**Amaç:** Konjenital kalp hastalığı bulunan Down sendromlu hastalarda pulmoner hipertansiyon önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Asimetric dimetil arjinin (ADMA) nitrik oksit sentezinin endojen inhibitörüdür. Artmış plazma ADMA seviyeleri pulmoner hipertansiyonla ilişkili olabilir. Bu çalışmanın amacı konjenital kalp hastalığı bulunan Down sendromlu hastalarda pulmoner hipertansiyon ve ADMA arasındaki ilişkinin değerdendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma grubunu konjenital kalp hastalığı bulunan 21 Down sendromlu çocuk oluşturmaktadır. Plazma ADMA konsantrasyonları pulmoner hipertansiyon olup olmamasına göre analiz edildi.

**Bulgular:** 21 hastanın ortalama yaşı  $29,7 \pm 23,5$  ay (3-88 ay) idi. Konjenital kalp hastalıklı altı hastaya pulmoner hipertansiyon eşlik etmekte idi. On beş hastada pulmoner hipertansiyon yoktu. ADMA seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

**Sonuçlar:** Konjenital kalp hastalığı bulunan Down sendromlu çocuklarda pulmoner hipertansiyon ile ADMA seviyeleri arasında ilişki görülmedi. Bununla birlikte, Down sendromlu çocuklarda ADMA ve pulmoner hipertansiyon arasındaki ilişkinin saptanmasında daha gerçekçi sonuçlar elde etmek için geniş örneklem içeren prospektif, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** asimetric dimetil arjinin, ADMA, down sendromu, pulmoner hipertansiyon

## ABSTRACT

**Aim:** Pulmonary hypertension is a major cause of morbidity and mortality among Down syndrome patients with congenital heart disease. Asymmetric dimethyl arginine (ADMA) is an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis. Increased plasma levels of ADMA may be related with pulmonary hypertension. The aim of this study was to evaluate the relationship between ADMA and pulmonary hypertension in Down syndrome patients with congenital heart disease.

**Material and Method:** The study group consisted of 21 children with Down syndrome with congenital heart disease. Plasma ADMA concentrations were analyzed according to the presence or absence of pulmonary hypertension.

**Results:** The mean age of the 21 patients was  $29.7 \pm 23.5$  months (range: 3-88 months). Six patients with congenital heart disease had accompanied with pulmonary hypertension. Fifteen patients had no pulmonary hypertension. The levels of ADMA showed no statistically significant difference between the groups ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** No correlation was shown between ADMA levels and pulmonary hypertension in children with Down syndrome with congenital heart disease. However, multicenter prospective studies with enlarged sample sized are needed to provide more realistic results about the connection between ADMA and pulmonary hypertension in Down syndrome children.

**Keywords:** asymmetric dimethyl arginine, ADMA, Down syndrome, pulmonary hypertension

## GİRİŞ

Asimmetrik dimetilarjinin (ADMA), L-arginin aminoasidinin hücre içi metiltransferazları aracılığıyla metillenmesi sonucu oluşmaktadır. ADMA, arjininden nitrik oksit (NO) sentezlenmesini sağlayan nitrik oksit sentaz enzimini inhibe etmektedir. Dolayısıyla ADMA düzeyi arttıkça, kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir vazodilatatör olan NO düzeyi azalmaktadır. Bu nedenle yüksek ADMA düzeyleri; endotelial disfonksiyon, vazokonstriksiyon ve kan basıncında artışa neden olabilmektedir [1,2]. Kielstein ve ark. [3] çalışmasında; insanlara yapılan ADMA infüzyonunun dozla ilişkili olarak sistemik vasküler direnç ve ortalama arter basıncında artışa, kardiyak outputta ve renal kan akımında ise azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Yüksek ADMA düzeyleri ile birlikte kardiyovasküler hastalıklarda morbidite ve mortalitenin arttığına dair çalışmalar da giderek artmaktadır [3-5].

Down sendromu en sık görülen sayısal kromozom anomalisidir. Dismorfik bulgular ve mental retardasyonun yanı sıra konjenital kalp hastalıkları %40-60 oranında en sık eşlik eden anomaliler arasındadır [6,7]. Konjenital kalp hastalıkları, pulmoner hipertansiyon, kronik hipoksemi ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları Down Sendrom'lu çocuklarda prognozu önemli derecede etkilemektedir [8].

Erişkinlerde pulmoner hipertansiyon varlığında serum ADMA düzeyinin artmış olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Bu hastalarda ADMA düzeyleri ile pulmoner vasküler direnç ve hayatta kalma süresi açısından korelasyon olduğu saptanmıştır [9-11]. Çocuklarda bu konuda yeterli

sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, Down sendromu ve konjenital kalp hastalığı bulunan çocuklarda pulmoner hipertansiyon varlığında serum ADMA düzeylerindeki etkilenmenin değerlendirilmesi amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Pediatri Kliniklerinde Down sendromu ve konjenital kalp hastalığı bulunan 21 hasta üzerinde bir yıllık süre içerisinde yapıldı. Hastalar pulmoner hipertansiyon eşlik edip etmemesine göre iki gruba ayrılarak serum ADMA düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Pulmoner hipertansiyon varlığı hasta dosya kayıtlarından elde edildi. Çalışma için etik kurul onayı (T.C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik araştırmalar etik kurulu, 102 nolu karar) ve ebeveynlerden çalışma için bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Alınan kan örnekleri  $-40^{\circ}$  sıcaklıkta saklandı ve tüm örnekler toplandıktan sonra hepsi aynı anda çözülerek serum ADMA değerleri, ELISA yöntemiyle ve Immun Diagnostik (Bensheim, Almanya) marka kit kullanılarak çalışıldı.

**İstatistiksel Analiz:** Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for the Social Science, Inc.; Chicago, IL, ABD) 15.0 paket programında yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Sayısal verilerde ikili bağımsız grupların karşılaştırılması için normal dağılıma uyan değerler için parametrik testlerden student t testi, normal dağılıma uymayan değerler için ise nonparametrik

**Tablo 1.** Hastalara ait demografik ve klinik veriler

| (n:21)                      | PH var (n: 6)                      | PH yok (n: 15)                     |
|-----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Ortalama yaş (ay)           | 24,5±28,6<br>median: 11,5; IQR: 49 | 31,7±21,9<br>median: 28,0; IQR: 23 |
| Cinsiyet: Erkek/kız         | 2/4                                | 10/5                               |
| Konjenital kalp hastalığı*: |                                    |                                    |
| AVSD                        | 3                                  | 0                                  |
| VSD                         | 3                                  | 2                                  |
| ASD                         | 0                                  | 4                                  |
| PDA                         | 3                                  | 5                                  |
| Aort koarktasyonu           | 1                                  | 0                                  |
| Pulmoner atrezi             | 1                                  | 0                                  |
| Patent foramen ovale        | 0                                  | 5                                  |
| Mitral yetmezlik            | 0                                  | 1                                  |
| Triküspit yetmezlik         | 0                                  | 1                                  |
| ADMA (µmol/l)               | 1,37±0,07                          | 1,37±0,26                          |

ASD: Atrial septal defekt; AVSD: Atrioventriküler septal defekt; PDA: Patent duktus arteriozus; PH: Pulmoner hipertansiyon; VSD: Ventriküler septal defekt

\*Bazı hastalarda birden fazla konjenital kalp hastalık tipi bulunmaktadır.

test olan Mann-Whitney U testi uygulandı.  $p < 0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Konjenital kalp hastalığı bulunan Down sendromlu 21 hastanın yaş ortalaması  $29,7 \pm 23,5$  ay (3-88) olup %57'si erkek idi (12 erkek, 9 kız). Pulmoner hipertansiyon hastaların %28,6'sında (n: 6) saptandı. Pulmoner hipertansiyon eşlik eden ve etmeyen iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Tüm hastaların serum ADMA düzeyleri ortalama  $1,37 \pm 0,22$  µmol/l saptandı. Pulmoner hipertansiyon eşlik eden hastaların ADMA düzeyleri  $1,37 \pm 0,07$  µmol/l, pulmoner hipertansiyonu bulunmayan hastaların ADMA düzeyleri ise  $1,37 \pm 0,26$  µmol/l bulundu. Serum ADMA düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Hastalara ait veriler **Tablo 1**'de verilmiştir.

## TARTIŞMA

Konjenital kalp hastalıkları Down sendromuna sıklıkla eşlik etmektedir ve buna bağlı gelişen hemodinamik değişiklikler pulmoner damar endotelinde hasara yol açarak vazokonstriksiyon, damar duvarının yeniden şekillenmesi ve tromboza yol açarak pulmoner damar direncinde artışa neden olmakta ve en ciddi mortalite ve morbidite nedeni olan pulmoner hipertansiyon gelişebilmektedir [12,13]. Normalde pulmoner vasküler tonus, sinirsel uyarılar, oksijen basıncı, potasyum kanalları, natriüretik peptitler ve çeşitli endojen vazoaktif maddeler arasındaki denge ile sağlanır [13]. Pulmoner hipertansiyon tanısı için kullanılan sağ kalp kateterizasyonunun invaziv bir işlem olması ve pratikte her zaman uygulanabilecek bir yöntem olmaması nedeniyle son yıllarda pulmoner hipertansiyon tanısı ve izleminde

kullanılabilecek çeşitli biyobelirteçler üzerinde durulmaktadır. Endotelial hasar ve disfonksiyonda etkili olan ADMA, pulmoner hipertansiyon gelişiminde etkili olduğu düşünülen biyobelirteçler arasındadır [12,14].

Erişkin çalışmalarının aksine ADMA'nın normal düzeyleri ile ilgili çocuklarda az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çocukluklarda serum ADMA düzeyi erişkinlere göre yüksek olup, doğumdan 25 yaşına kadar her yıl ortalama 15 nM azaldığı saptanmıştır [15,16]. Çalışmalarda çoğunlukla gruplar arasında ADMA düzey farklılıkları karşılaştırılmış olup hangi yaş grubunda hangi değerlerin normal olduğuna dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Erişkinlerde idiyopatik pulmoner hipertansiyon ve sistemik skleroz ilişkili pulmoner hipertansiyonda ADMA düzeylerinin arttığına dair çalışmalar bulunmaktadır [10,11,17]. Çocuklarda ise pulmoner hipertansiyon ile ADMA ilişkisine dair az sayıda çalışma bulunmaktadır. Sanli ve ark. çalışmasında yaşları 2 ay ile 26 yıl arasında değişen 50 konjenital kalp hastasından 30'unda pulmoner hipertansiyon saptanmıştır. Pulmoner hipertansiyon eşlik eden hastalarda, pulmoner hipertansiyon eşlik etmeyen hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna göre serum ADMA düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu farkın istatistiksel olarak sadece, pulmoner hipertansiyon eşlik eden konjenital kalp hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı olduğu saptanmıştır [14]. Down sendromlu konjenital kalp hastalarında yapılan farklı bir çalışmada ise 18 çocuktan 6'sında pulmoner hipertansiyon saptanmış olup pulmoner hipertansiyon eşlik etmeyen hastalara göre ADMA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [12]. Çalışmamızda 21 Down sendromlu konjenital kalp hastasından 6'sında pulmoner hipertansiyon saptandı. Serum ADMA düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu çalışmada pulmoner hipertansiyon tanıları dosya kayıtlarından alınmıştır. Pulmoner basınçların rakamsal değerleri elde edilememiştir. Bu faktör çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Sağ kalp kateterizasyonu sonucu elde edilen pulmoner basınç değerlerinin olduğu, daha fazla vakayı içeren çalışmalar Down sendromlu hastalarda pulmoner hipertansiyon ile ADMA ilişkisini daha iyi yansıtabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda Down sendromlu konjenital kalp hastalarında pulmoner hipertansiyon varlığı ile serum ADMA düzeyleri açısından anlamlı ilişki saptanmadı. Bununla birlikte ADMA seviyesinin pratikte kullanılabilir bir yöntem olabilmesi için normal serum ADMA düzeyinin belirlenmesi ve pulmoner hipertansiyonla ADMA ilişkisinin aydınlatılması

açısından daha fazla prospektif ve çok merkezli çalışmanın yapılması gerekmektedir.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

#### KAYNAKLAR

1. Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovascular Research* 1999; 43: 542-8.
2. Winkler MS, Nierhaus A, Rösler G, ve ark. Symmetrical (SDMA) and asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in sepsis: high plasma levels as combined risk markers for sepsis survival. *Critical Care* 2018; 22: 216.
3. Kielstein JT, Impraim B, Simmel S, ve ark. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation* 2004; 109: 172-7.
4. Böger RH, Maas R, Schulze F, Schwedhelm E. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a prospective marker of cardiovascular disease and mortality—an update on patient populations with a wide range of cardiovascular risk. *Pharmacological Research* 2009; 60: 481-7.
5. Siegerink B, Maas R, Vossen CY, ve ark. Asymmetric and symmetric dimethylarginine and risk of secondary cardiovascular disease events and mortality in patients with stable coronary heart disease: the KAROLA follow-up study. *Clinical Research in Cardiology* 2013; 102: 193-202.
6. Abbag FI. Congenital heart diseases and other major anomalies in patients with Down syndrome. *Saudi Medical J.* 2006; 27: 219-22.
7. Alharbi KM, Al-Mazroea AH, Abdallah AM, Almohammadi Y, Carlus SJ, Basit S. Targeted Next-Generation Sequencing of 406 Genes Identified Genetic Defects Underlying Congenital Heart Disease in Down Syndrome Patients. *Pediatric Cardiology* 2018; 1-5.
8. Martin T, Smith A, Breatnach CR, ve ark. Infants born with down syndrome: burden of disease in the early neonatal period. *J Pediatr* 2018; 193: 21-6.
9. Kielstein JT, Donnerstag F, Gasper S, ve ark. ADMA increases arterial stiffness and decreases cerebral blood flow in humans. *Stroke* 2006; 37: 2024-9.
10. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Sfetsios T, ve ark. Asymmetrical dimethylarginine in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology* 2008; 47: 1682-5.
11. Pullamsetti S, Kiss L, Ghofrani HA, ve ark. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *The FASEB J* 2005; 19: 1175-7.
12. Cua CL, Rogers LK, Chicoine LG, ve ark. Down syndrome patients with pulmonary hypertension have elevated plasma levels of asymmetric dimethylarginine. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 859-63.
13. Warwick G, Thomas P, Yates D. Biomarkers in pulmonary hypertension. *European Respiratory J* 2008; 32: 503-12.
14. Sanli C, Oguz D, Olgunturk R, ve ark. Elevated homocysteine and asymmetric dimethyl arginine levels in pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Pediatric Cardiol* 2012; 33: 1323-31.
15. Lücke T, Kanzelmeyer N, Kemper MJ, Tsikas D, Das AM. Developmental changes in the L-arginine/nitric oxide pathway from infancy to adulthood: plasma asymmetric dimethylarginine levels decrease with age. *Clinical Chemistry Lab Med* 2007; 45: 1525-30.
16. Tsikas D. A critical review and discussion of analytical methods in the L-arginine/nitric oxide area of basic and clinical research. *Analytical Biochem* 2008; 379: 139.
17. Kielstein JT, Bode-Böger SM, Hesse G, ve ark. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arteriosclerosis, Thrombosis, Vascular Biol* 2005; 25: 1414-8.

