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

PULMONER HİPERTANSİYONU OLAN ÇOCUKLARDA SERUM İNTER SELLÜLER ADEZYON MOLEKÜLÜ-1 DÜZEYİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ

Dr. M. Melek BOYNUKALIN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe Deniz OĞUZ

ANKARA
EYLÜL 2010

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER i

KISALTMALAR iii

TABLOLAR DİZİNİ vii

ŞEKİLLER DİZİNİ ix

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Pulmoner Arteryel Hipertansiyon 3

2.1.1. Tanım 3

2.1.2. Sınıflama 3

2.1.3. Epidemiyoloji 5

2.1.4. Patogenez 6

2.1.5. Etiyoloji 22

2.1.6. Patoloji 24

2.1.7. Pulmoner arteryel hipertansiyon'da biyobelirteçler 25

3. GEREÇ VE YÖNTEM 33

3.1. Hasta ve Kontrol Grupları 33

3.2. Kullanılan Yöntemler 34

3.3. İstatistiksel Analiz 36

4. BULGULAR 37

4.1. Kontrol ve Hasta Gruplarının Demografik Özellikleri 37

4.2. Hasta Gruplarının Tanısal Dağılımı 38

4.3. Tüm Grupların ICAM-1 Düzeyleri 40

4.4. Hasta Gruplarının İzlem ve Tedavi süreleri ile ICAM-1 Düzeyleri 42

4.5. Grupların EKO Ölçüm Değerleri ile ICAM-1 Düzeyleri 44

4.6. Hasta Gruplarının Kateter Anjiyografi Bulguları ile ICAM-1 Düzeyleri 47

5. TARTIŞMA 50

6. SONUÇLAR 58

7. KAYNAKLAR 59

8. ÖZET 70

9. SUMMARY 72

10. ÖZGEÇMİŞ 74

KISALTMALAR

AD :Aort darlığı

ADd :Arka duvar diastolik çap

ADs :Arka duvar sistolik çap

AK :Aort koarktasyonu

ASD :Atrial septal defekt

AV :Atrioventriküler

AY :Aort yetmezliği

BDT :Büyük damarların transpozisyonu

BMP : "Bone morphogenetic protein"

ÇÇSV :Çift çıkışlı sağ ventrikül

DDAH :Dimetilarjinindimetilaminohidrolaz

DKH :Doğumsal Kalp Hastalığı

DPAB :Diastolik pulmoner arter basıncı

EDRF :Endotel kökenli gevşetici faktör

EF :Ejeksiyon fraksiyonu

EKG :Elektrokardiyogram

EKO :Ekokardiyografi

ERA :Endotelin reseptör antagonisti

ELISA :"Enzyme-linked Immunosorbent Assay"

eNOS :Endotelyal nitrik oksit sentaz

ET1 :Endotelin-1

FK :Fraksiyonel kısalma

FS :Fonksiyonel sınıflama

G.Ü.T.F. :Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hb :Hemoglobin

Hct :Hematokrit

5-HT :5-Hidroksitriptamin (Serotonin)

ICAM-1 : Hücreler arası adezyon molekülü-1

IPAH :İdiyopatik pulmoner arteryel hipertansiyon

IVSD :İnterventriküler septum diastolik çap

IVSS :İnterventriküler septum sistolik çap

KKB :Kalsiyum kanal blokeri

KMP :Kardiyomiyopati

KVH :Kardiyovasküler hastalıklar

LA :Sol atrium

LFA :Lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen

LPA :Sol pulmoner arter

LV :Sol ventrikül

LVET :Sol ventrikül ejeksiyon zamanı

LVMPI :Sol ventrikül miyokard performans indeksi

LVÇD :Sol ventrikül diastolik çap

LVÇS :Sol ventrikül sistolik çap

ME :Mitral kapak erken diyastolik akım

MA :Mitral kapak geç diyastolik akım

ME' :Doku Doppler ile mitral kapak erken diyastolik akım

MA' :Doku Doppler ile mitral kapak geç diyastolik akım

MPI :Miyokard performans indeksi

MS :Metiyonin sentaz

MY :Mitral yetmezlik

MTHFR :Metilen tetrahidrofolat redüktaz

NO :Nitrik oksit

OPAB :Ortalama pulmoner arter basıncı

PAB **:**Pulmoner arter basıncı

PAH **:**Pulmoner arteryel hipertansiyon

PAF **:**Platelet aktive edici faktör

PAW **:**Pulmoner arteryel "wedge" basıncı

PDA **:**Patent duktus arteriozus

PDD **:**Pulmoner damar direnci

PDE **:**Fosfodiesteraz inhibitörü

PDGF **:**Platelet kaynaklı büyüme faktörü

PFO **:**Patent foramen ovale

PRMT **:**Protein arjinin *N*-metiltransferaz

PS **:**Pulmoner darlık

PVB **:**Pulmoner ven basıncı

PVDA **:**Pulmoner venöz dönüş anomalisi

PVR **:**Pulmoner vasküler rezistans

PY **:**Pulmoner yetmezlik

Qp **:**Pulmoner akım

Qs **:**Sistemik akım

RA **:**Sağ atrium

RPA **:**Sağ pulmoner arter

Rp **:**Pulmoner direnç

Rs **:**Sistemik direnç

RV **:**Sağ ventrikül

RVDÇ1 **:**Sağ ventrikül orta kaviter çap

RVDÇ2 **:**Sağ ventrikül uzun eksen çap

RVET **:**Sağ ventrikül ejeksiyon zamanı

RVMPI **:**Sağ ventrikül miyokard performans indeksi

SAM **:**S-adenozilmetiyonin

SAH **:**S-adenozil homosistein

SD **:**Standart sapma

SPAB **:**Sistolik pulmoner arter basıncı

SPVKS **:**Sol persistan vena kava süperior

SVDA **:**Sistemik venöz dönüş anomalisi

TE **:**Triküspit kapak erken diyastolik akım

TA **:**Triküspit kapak geç diyastolik akım

TE' **:**Doku Doppler ile triküspit kapak erken diyastolik akım

TA' **:**Doku Doppler ile triküspit kapak geç diyastolik akım

TAPVD **:**Total anormal pulmoner venöz dönüş

TAPSE **:**Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi

TGF- ß **:**Transforme edici büyüme faktörü ß

TXA2 **:**Tromboksan A2

TOF **:**Fallot tetralojisi

TSm **:**Doku Doppler'de miyokardiyal sistolik dalga hızı

TY **:**Triküspid yetmezlik

VA **:**Vücut ağırlığı

VCAM-1 **:**Vasküler hücre adezyon molekülü-1

VEGF **:**Vaskuler endotelyal büyüme faktörü

VSD **:**Ventriküler septal defekt

VKİ **:** Vücut kitle indeksi

VKI-i **:**Vena kava inferior inspiryum çapı

VKI-e **:**Vena kava inferior ekspiryum çapı

VKS **:**Vena kava süperior

VYA **:**Vücut yüzey alanı

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Gözden geçirilmiş pulmoner hipertansiyon klinik sınıflaması (Dana Point, 2008) 5

Tablo 2. Pulmoner arteryel hipertansiyon'da Heath ve Edwards histopatoloji kriterleri 24

Tablo 3. Grupların Demografik Verileri 37

Tablo 4. Hasta gruplarının tanısal dağılımı 39

Tablo 5. Sağlıklı kontrol grubu ve pulmoner arteryel hipertansiyon grubunun ICAM-1 düzeylerinin karşılaştırılması 40

Tablo 6. Sağlıklı kontrol grubu ve doğumsal kalp hastalığı grubunun ICAM-1 düzeylerinin karşılaştırılması 40

Tablo 7. Pulmoner arteryel hipertansiyon grubu ve doğumsal kalp hastalığı grubunun ICAM-1 düzeylerinin karşılaştırılması 41

Tablo 8. Siyanotik ve asiyanotik pulmoner arteryel hipertansiyon gruplarının ICAM-1 düzeylerinin karşılaştırılması 41

Tablo 9. Pulmoner arteryel hipertansiyon grubu ve doğumsal kalp hastalığı grubunun izlem süreleri ile ICAM-1 düzeylerinin korelasyonu 42

Tablo 10. Pulmoner arteryel hipertansiyon grubu ve doğumsal kalp hastalığı grubunun tedavi süreleri ile ICAM-1 düzeylerinin korelasyonu 43

Tablo 11. Siyanotik ve asiyanotik pulmoner arteryel hipertansiyon gruplarının izlem süreleri ile ICAM-1 düzeylerinin korelasyonu 43

Tablo 12. Siyanotik ve asiyanotik pulmoner arteryel hipertansiyon gruplarının tedavi süreleri ile ICAM-1 düzeylerinin korelasyonu 43

Tablo 13. Sağlıklı kontrol grubu ile pulmoner arteryel hipertansiyon ve doğumsal kalp hastalığı grubunun EKO ölçümlerinin karşılaştırılması. 45

Tablo 14. Doğumsal kalp hastalığı grubunun EKO ölçüm değerleri ile ICAM-1 düzeylerinin korelasyonu.....46

Tablo 15. Pulmoner arteryel hipertansiyon grubunun EKO ölçüm değerleri ile ICAM-1 düzeylerinin korelasyonu 46

Tablo 16. Pulmoner arteryel hipertansiyon ve doğumsal kalp hastalığı gruplarının kateter anjiografi ile saptanan hemodinamik parametreleri 47

Tablo 17. Pulmoner arteryel hipertansiyon grubunun kateter anjiografi bulguları ile ICAM-1 düzeylerinin korelasyonu 48

Tablo 18. Doğumsal kalp hastalığı grubunun kateter anjiografi bulguları ile ICAM-1 düzeylerinin korelasyonu.....48

Tablo 19. Siyanotik ve asiyanotik pulmoner arteryel hipertansiyon gruplarının kateter anjiografi ile saptanan hemodinamik parametreleri 49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Pulmoner arterlerin dallanması 6

Şekil 2. Pulmoner damarlarda yapısal değişiklikler 9

Şekil 3. Endotel tabakasının normal işlev görmesi endotel kaynaklı gevşetici (EDRF) ve endotel kaynaklı konstriktör (EDCF) maddeler arasındaki dengeye bağlıdır 10

Şekil 4. Pulmoner arteryel hipertansiyon'da prostasiklin mekanizmasının rolü 12

Şekil 5. Pulmoner arteryel hipertansiyon'da NO mekanizmasının rolü 13

Şekil 6. Pulmoner arteryel hipertansiyon'da artmış endotelin sentezi.....15

Şekil 7. Pulmoner arteryel hipertansiyon'da endotelinin rolü.....15

Şekil 8: Endotel hasarı teorisi.....17

Şekil 9. Endotel hasarı ve hastalık progresyonu.....17

Şekil 10. Endotel - trombosit etkileşimi.....19

Şekil 11. Eisenmenger patofizyolojisi 23

Şekil 12. Pulmoner arteryel hipertansiyon'da patolojik değişiklikler 25

Şekil 13. İnter sellüler adezyon molekülü-1 sentezi.....28

Şekil 14. İnter sellüler adezyon molekülü-1 etki mekanizması.....28

Şekil 15. Vasküler fonksiyonda oksidatif stres ve NO dengesi 30

Şekil 16. Sağlıklı kontrol grubu ile PAH ve DKH grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında ICAM 1 düzeylerinin dağılımı.....42

1. GİRİŞ

Doğumsal kalp hastalığı (DKH) 1000 canlı doğumun 4 ile 8'inde görülme oranıyla en sık karşılaşılan konjenital malformasyondur (1). Bazı doğumsal kalp hastalıklarında gelişen hemodinamik değişiklikler pulmoner damar endotelinde hasara yol açarak vazokonstriksiyon, damar duvarının yeniden şekillenmesi ve trombozise yol açarak pulmoner damar direncinde artışa neden olmakta ve DKH'da en ciddi mortalite ve morbidite nedeni olan pulmoner hipertansiyon gelişmektedir. Normalde pulmoner vasküler tonus, sinirsel uyarılar, oksijen basıncı, potasyum kanalları, natriüretik peptitler ve hem terapötik hedeflerin hem de tanısal testlerin temelini oluşturan çeşitli endojen vazoaktif maddeler arasındaki denge ile sağlanır (2). Pulmoner hipertansiyonun patogenezinde genetik predispozisyondan toksinlere ve inflamatuar mediatörlere kadar çeşitli faktörler sorumlu tutulmaktadır. Pulmoner arteryel hipertansiyon (PAH) tanısı için altın standart invaziv bir işlem olan ve bu nedenle tarama testi olarak kullanılmaya elverişli olmayan sağ kalp kateterizasyonudur. Transtorasik ekokardiyografi kateterizasyondan daha az duyarlı ve özgül fakat daha pratik ve az invazivdir. Son zamanlarda PAH tanısı ve izleminde kullanılan çeşitli biyobelirteçler tanımlanmıştır. Ekokardiyografinin duyarlılığı biyobelirteç ölçümü eklenmesiyle arttırılabilir ve tanının konması, tedaviye cevabın ve prognozun değerlendirilmesinde yararlanılabilir.

Hücre-hücre ve hücre matriks adezyonu, yabancı antijen ve patojenlere karşı konakçı savunmasında temel rol üstlenen adezyon molekullerinin birçok

hastalığın patogenezine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir ve artmış serum konsantrasyonları, diabetes mellitus, koroner kalp hastalığı, ateroskleroz ve romatoid artrit gibi birçok hastalıkta gösterilmiştir (3,4,5). Çözünür adezyon molekülleri immunglobulin super ailesinden hücreler arası adezyon molekül-1 (ICAM-1), inflamatuar ve immunolojik cevaplar içeren çeşitli hücreler arası ilişkilerde önemli role sahiptir. Pulmoner arteryel hipertansiyonun patofizyolojisinde de vasküler inflamasyon ve endotel hasarı önemli rol oynamaktadır. İnter sellüler adezyon molekülü-1 lökositlerin, aktive olmuş endotel hücrelerine yapışmasını sağlayarak vasküler inflamasyona neden olur ve endotel hasarının bir göstergesi olarak kanda yükselir (6). Daha önceki çalışmalarda ateroskleroz, sistemik hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, kardiyak transplantasyonla ilişkili koroner arter vaskulopatisi, orak hücreli anemi ilişkili pulmoner hipertansiyonda serum ICAM-1 düzeylerinde yükseklikler saptanmıştır (7).

Bu çalışmada konjenital kalp hastalığına ikincil gelişen pulmoner arteryel hipertansiyonu olan çocuklarda biyobelirteç olarak ICAM-1'in kullanılabilirliğine bakılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Arteryel Hipertansiyon

2.1.1. Tanım

Pulmoner hipertansiyon, progresif pulmoner vasküler direnç artışı ile giden ve sağ ventrikül yetersizliği ve erken ölüme yol açan bir grup hastalığı tanımlayan bir terimdir (8). Tedavi edilmezse prognozu kötü bir hastalıktır. Çocuklarda genellikle doğumsal kalp hastalığı (DKH), parankimal akciğer hastalığı, kollajen doku ve diğer hastalıklar PAH'a yol açar (9,10).

Ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) normal bireylerde 20 mmHg'nin, pulmoner vasküler rezistans (PVR) ise 2 U'nun altında iken ortalama PAB'ın 21-24 mmHg, PVR'nin 2-3 U arasında olması sınırda PAH, ortalama PAB'ın 25, PVR'nin 3 U'dan yüksek olması ise belirgin PAH olarak kabul edilmektedir (8,11).

2.1.2 Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü PAH'ı beş grupta sınıflandırmıştır (8) (Tablo 1).

Grup 1: Bu grup; sporadik, herediter ve küçük pulmoner muskuler arteriollerde gelişen hastalıklara bağlı oluşan pulmoner hipertansiyonu

kapsamaktadır. Bu hastalıklar; kollajen doku hastalıkları, HIV enfeksiyonu, portal hipertansiyon, konjenital kalp hastalıkları, şistozomiyazis, kronik hemolitik anemi, yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu, pulmoner veno okluziv hastalık ve pulmoner kapiller hemanjiomatozisdir. İlaç ve toksinlere bağlı gelişen PAH da bu grupta yer almaktadır.

Grup 2: Pulmoner arteryel hipertansiyon sol kalp yetmezliğine ikincil gelişir. Sistolik ve diastolik disfonksiyon veya valvuler kalp hastalığı bu grubun içinde yer alır.

Grup 3: Pulmoner arteryel hipertansiyon akciğer hastalıkları veya hipoksemiye bağlı gelişir. Bu grupta kronik obstrüktif akciğer, interstisiyel akciğer hastalıkları vardır.

Grup 4: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon. Bu grup, proksimal veya distal pulmoner damarların tıkanmasına bağlı gelişen PAH hastalarını içerir.

Grup 5: Pulmoner arteryel hipertansiyon tam aydınlanmamış çoklu faktörlere bağlı olarak gelişir. Bunlar hematolojik hastalıklar (miyeloproliferatif hastalıklar), sistemik hastalıklar (sarkoidoz), metabolik hastalıklar (glikojen depo hastalıkları) veya muhtelif nedenleri içerir (8).

Tablo 1. Gözden geçirilmiş pulmoner hipertansiyon klinik sınıflaması (Dana Point, 2008)

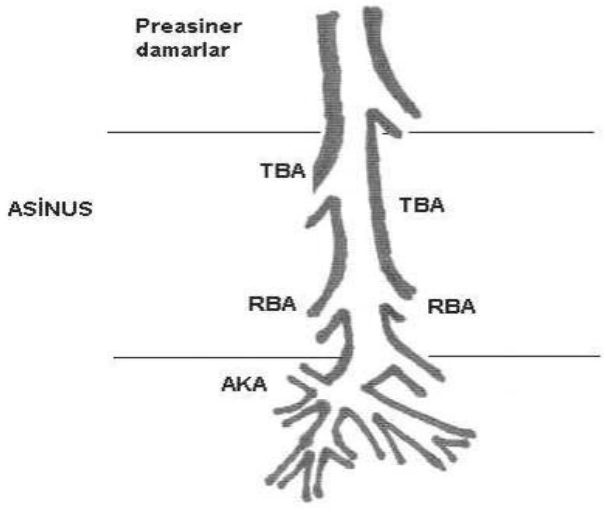
1. Pulmoner arteryel hipertansiyon
1.1. İdiyopatik PAH
1.2. Kalıtımsal PAH
1.3. Aşağıdaki durumlarla ilişkili:
1.3.1. Bağ dokusu hastalıkları
1.3.2. HIV
1.3.3. Portal hipertansiyon
1.3.4. İlaçlar
1.3.5. Şantlar
1.3.6. Şistosomiyazis
1.3.7. Kronik Hemolitik Anemi
1.4. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu
1.5. Venül/kapiller tutulumlu PAH (PVOD)
2. Sol kalp hastalığıyla birlikte pulmoner hipertansiyon
2.1. Sistolik ve diyastolik kalp hastalıkları
2.2. Valvüler kalp hastalıkları
3. Akciğer hastalığı/hipoksemiyle birlikte pulmoner hipertansiyon
3.1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
3.2. İnterstisyel akciğer hastalıkları
3.3. Uyku bozukluğu ile giden hastalıklar
3.4. Yüksek irtifada uzun süreli yaşam
3.5. Gelişimsel anormallikler
4. Kronik trombotik ve/veya embolik hastalığa bağlı pulmoner hipertansiyon
4.1. Proksimal pulmoner arterin tromboembolik obstrüksiyonu
4.2. Distal pulmoner arterin tromboembolik obstrüksiyonu
4.3. Trombotik olmayan pulmoner emboli
5. Etiyolojisi bilinmeyen veya birden fazla mekanizmaya bağlı pulmoner hipertansiyon nedenleri

2.1.3 Epidemiyoloji

Etiyolojiye göre PAH insidansı değişiklik göstermektedir. Çocukluk çağında hastalık her iki cinsi eşit olarak etkiler. Puberteden sonra kadınlarda daha yaygındır (oran:1.7/1) (12,13). Doğumsal kalp hastalığı olup da tedavi edilmemiş hastaların % 30'unda PAH gelişmektedir (14).

2.1.4 Patogenez

Pulmoner arteryel hipertansiyon patogenezinde pulmoner damar yatağının yapısı, gelişimi önemli yer tutar. Akciğerde gaz değişim ünitesi primer pulmoner lobüldür (asinüs). Asinüs terminal bronşların ucunda yer alan akciğer dokusunu tanımlar. Respiratuar bronşioller, alveoler kanallar ve alveollerden oluşur. Pulmoner arterler hava yollarına paralel ilerler ve onların dallanmasına uygun olarak dallanırlar. Preasiner arterler, asinüse kadar olan hava yollarına eşlik ederler. İntraasiner arterler; asinüs içinde respiratuar bronşiol, alveoler kanallar ve alveol duvarına paralel uzanırlar ve eşlik ettikleri hava yolunun adını alırlar (Şekil 1). Preasiner arterler, elastik ya da müsküler arter yapısındadır. İntraasiner arter ise müsküler, parsiyel müsküler ya da nonmüsküler olabilirler (15,16,17).



Şekil 1. Pulmoner arterlerin dallanması
(TBA: terminal bronşiol arteri, RBA: respiratuar bronşiol arteri, AKA: alveoler kanal arterleri).

Preasiner arterlerin dallanması bronşların dallanmasına paralel olarak gebeliğin 16. haftasında tamamlanır. Bundan sonra preasiner arterler enine ve boyuna büyümeye başlarlar. Preasiner gelişmenin aksine intraasiner damarlar ve alveollerin gelişimi başlıca doğumdan sonra olur. İntraasiner küçük arterlerin gelişimi yaşamın ilk 18 ayında çok hızlıdır ve 8 yaşına kadar sürer, bu dönemde erişkin düzeye erişmiş olur. Bu arada alveol proliferasyonu da hızla ilerlemesine karşın doğumda 20:1 olan alveol/arter sayısı oranı 8 yaşından sonra 6:1 oranına geriler (15,18,19). Pulmoner damar yatağında patolojik değişikliklere yol açan olaylar (DKH gibi), var olan damarların etkilenmesinin yanı sıra pulmoner damar yatağının normal gelişimini de bozarlar. Sonuç olarak periferik küçük pulmoner arterler normal gelişim gösteremezler. Hem çapları hem sayıları azalır (15,18).

İntrauterin ve postnatal dönemde pulmoner damar yatağında önemli yapısal ve işlevsel farklılıklar vardır. İntrauterin dönemde pulmoner damar direnci (PDD) yüksektir. Bunun sebepleri; göreceli olarak yetersiz pulmoner arter gelişimi, havalanmamış akciğerlerdeki kollabe damarlar, fetal pulmoner arterlerdeki muskuler tabakanın daha kalın olması ve düşük oksijen saturasyonuna bağlı aktif vazokonstriksiyon olarak sayılabilir. Doğumla beraber akciğerlerin mekanik olarak genişlemesi ve alveoler hipoksinin ortadan kalkmasıyla vazokonstriksiyon yerini vazodilatasyona bırakır ve PDD'de hızlı bir düşme olur (15,20). Doğumdan sonra PDD'deki bu hızlı düşme, oksijenin damar düz kası üzerine olan gevşetici etkisinin yanı sıra bazı vazodilatör mediatörlerin (bradikinin, prostasiklin, nitrik oksit) salınımına yol açan dolaylı etkisine de bağlıdır (21). Yaşamın 3. gününde küçük müsküler arterlerin duvar kalınlıkları

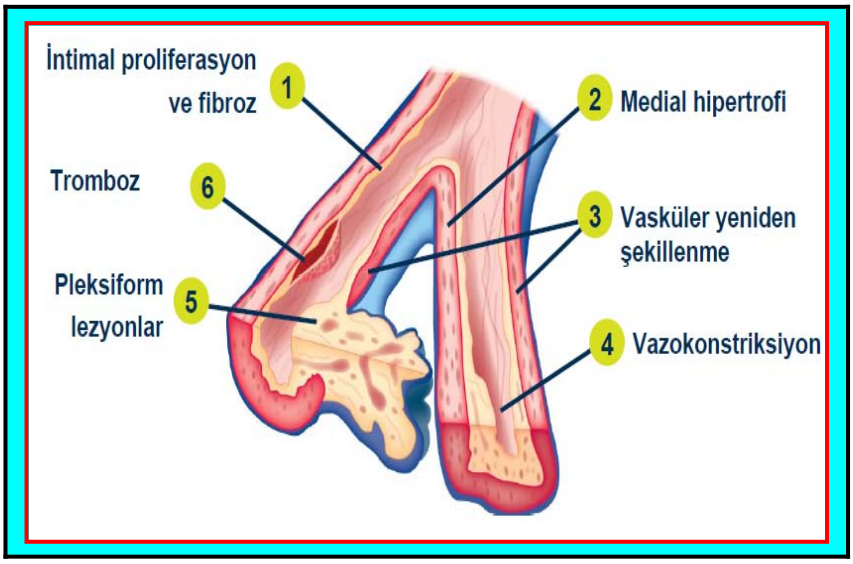
hızla erişkin düzeylerine iner. Büyük pulmoner arterlerin duvar kalınlıklarındaki azalma daha yavaştır, ancak 3-4. aylarda erişkin düzeylerine geriler. Duvar kalınlığındaki bu azalma hem arteryel dilatasyon hem de müsküler tabakanın incelmesine bağlıdır. Yüksek fötal PDD'nin doğumdan sonraki bu normal düşüşü, geniş sol sağ geçişe yol açan DKH'da genellikle gecikir (15,18).

Pulmoner damar yatağının en önemli özelliklerinden biri düşük dirençli bir dolaşım olması ve pulmoner kan akımındaki 3-4 misli artışlara bile pulmoner arter basıncında önemli bir değişiklik olmadan uyum sağlayabilmesidir (15). Ancak, pulmoner damar yatağında yapısal ya da işlevsel nedenlerle ortaya çıkan direnç artışı pulmoner kan akımına uyum yeteneğini bozar ve sonuçta pulmoner arter basıncı yükselir. Pulmoner arterlerin lümen çapı ve kan akımına izin verecek lümeni açık arter sayısı, pulmoner kan akımına olan direncin başlıca belirleyicileridir. Pulmoner damar direnci yükselmesi; vazokonstrüksiyona ya da damar duvarında olan yapısal değişiklikler sonucunda ortaya çıkan damarlarda daralma ve tıkanmaya bağlı olabilir (15,18).

Patogenezleri farklı olmasına karşın, deneysel ve klinik PAH tiplerinin çoğunda hemodinamik bulgular ve pulmoner damarlardaki yapısal (remodeling-yeniden yapılanma) ve işlevsel değişiklikler birbirine benzer. Bu değişiklikler;

- Periferik küçük arterlerde müskülarizasyon: nonmüsküler arterlerin müsküler olması, müsküler arterlerin kas tabakasında kalınlaşma,
- İntimada proliferasyon,
- Periferik küçük arterlerin sayısında azalma,

- Vazokonstriksiyon,
- İleri evrelerde trombus oluşumu şeklindedir. (Şekil 2)

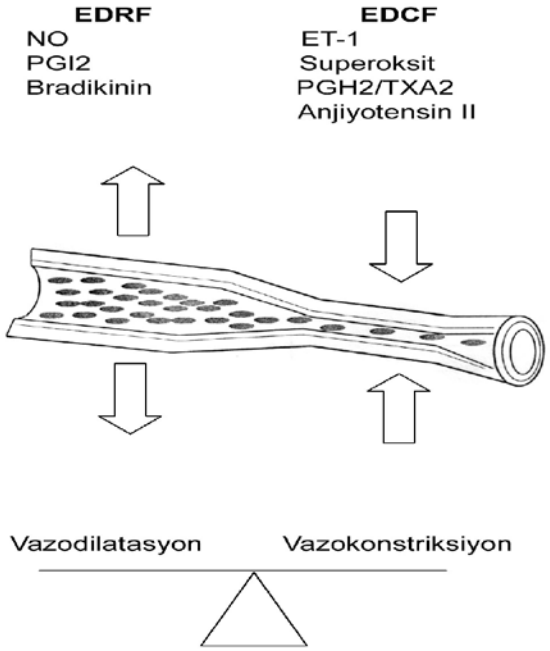


Şekil 2. Pulmoner damarlarda yapısal değişiklikler

2.1.4.1 Endotel İşlev Bozukluğu:

Endotel tek katlı basit yapısına rağmen kan ve dokular arasında metabolik ve düzenleyici olaylarda rol alan, sentez fonksiyonu olan, sentezlediği moleküllerle vücut homeostazının sürdürülmesine katkıda bulunan önemli bir organdır (22). Endotel tabakasının normal işlev görmesi endotel kaynaklı gevşetici (EDRF) ve endotel kaynaklı konstriktör (EDCF) maddeler arasındaki dengeye bağlıdır (Şekil 3). Bu denge bozulduğunda endotel disfonksiyonundan söz edilir. Endotel disfonksiyonu terimi genellikle endotel bağımlı vazodilatasyondaki bozulmayı tanımlamak için kullanılmasına rağmen lökosit,

trombosit ve düzenleyici maddelerle endotel arasındaki ilişkideki anormalliklerle, normal dışı endotel aktivasyonuna yol açan durumları da kapsar (23).



Şekil 3. Endotel tabakasının normal işlev görmesi endotel kaynaklı gevşetici (EDRF) ve endotel kaynaklı konstriktör (EDCF) maddeler arasındaki dengeye bağlıdır.

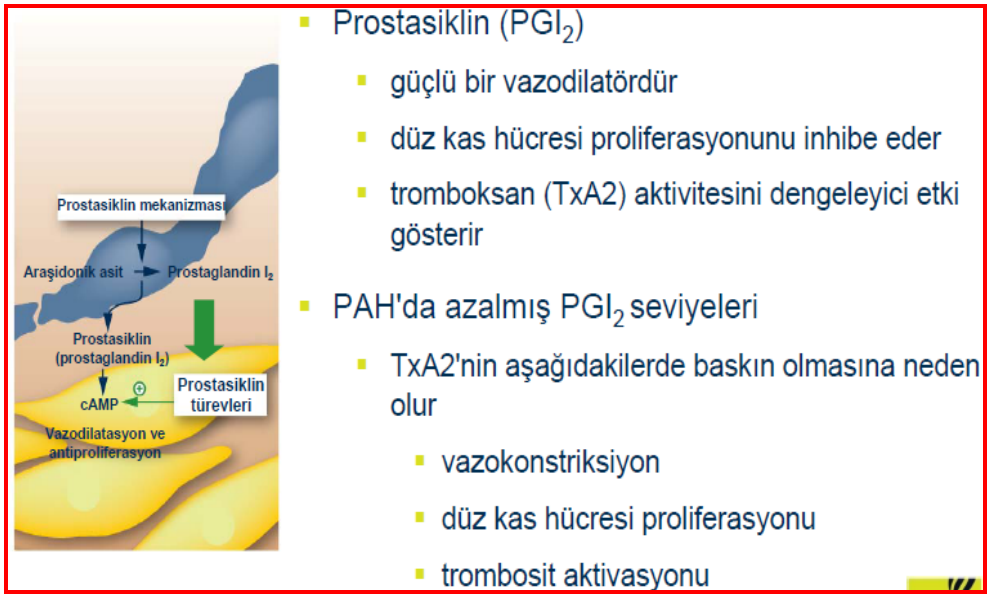
Soldan sağa geçişli DKH'da artmış pulmoner kan akımı ve basıncı sonucunda ortaya çıkan pulmoner damar yatağındaki ilerleyici yapısal değişikliklerin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Soldan sağa geçişli ve PAH'lı hastaların akciğer biyopsilerinin elektron mikroskopik incelemelerinde endotel hücrelerinde görülen değişiklikler endoteliyal işlev bozukluğunun PAH patogenezinde rolü olabileceğini göstermektedir. Endotel hücrelerinin yerleşimi ve yüzey özellikleri bozulmaktadır. Sonuçta endotel hücreleriyle dolaşan kan hücreleri (trombositler, lökositler) arasında anormal etkileşim olduğu ve vazoaktif maddelerin, düz kas mitojenlerinin salındığı düşünülmektedir. Bu hastalarda

elektron mikroskopik incelemelerde endotel hücrelerinde mikrovillusların, mikroflamanların ve kaba endoplazmik retikulumların konsantrasyonları artmıştır. Mikrovillus ve mikroflaman artışı, hücre iskeletinin bozulduğunun ve endoteliyal geçirgenliğin arttığının bir işaretidir. Endoplazmik retikulum sayısının artması hücrenin protein sentezinin ve metabolik aktivitesinin arttığının göstergesidir (24). Ayrıca endotel hücrelerinde artmış metabolik aktivitenin bir göstergesi olarak von Willebrand faktör salınımının arttığı bildirilmiştir. Von Willebrand faktörün, trombositlerin hasarlı endotel hücrelerine yapışmasını ve mikrotombus oluşumunu kolaylaştırdığı ve vazoaktif maddelerin salınımına yol açtığı düşünülmektedir (25). Bu veriler PAH fizyopatolojisinde değişik etkenlerle (hipoksi, artmış akım ve basınç, ilaçlar, toksinler vb) endotel hücresi hasarının önemli rolü olduğuna işaret etmektedir. Hasarlanmış endotel hücrelerinden salınan faktörler PAH oluşumunu indükler. Bu faktörlerin inhibisyonu PAH tedavisinin temelini oluşturur (26,27).

Endotel işlev bozukluğu sonucu dolaşan vazokonstriktör mediyatörlerin artışı, vazodilatör mediyatörlerin azalması, sonuçta dengenin vazokonstriktör mekanizma lehine bozulması PAH patogenezinde kilit rol oynar. Vazokonstriksiyon tüm PAH tiplerinde erken ortaya çıkan ortak bir yanıttır.

Endotel tarafından salınan vazoaktif mediatörlerden ilk bulunanı 1976'da izole edilen prostasiklindir. Prostasiklinin güçlü vazodilatör etkilerinin yanı sıra, trombosit agregasyonunu ve düz kas hücre çoğalmasını engelleyici etkileri vardır. Bu etkilerini hücre içi c-AMP düzeyini arttırarak gösterir (28,29). Trombositlerde

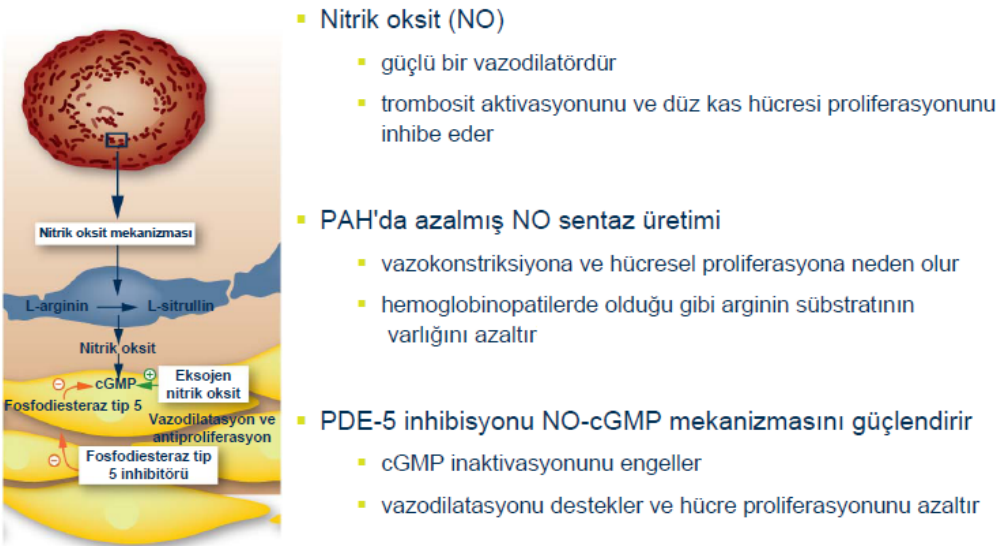
sentezlenip salınan vazokonstriktör etkili, agregasyonu artıran tromboksan A2 (TXA2) ile zıt etkilere sahiptir. Bu iki madde fizyolojik koşullarda prostasiklin lehine olan bir denge içinde salınırlar (30). PAH'lı hastalarda prostasiklin düzeyinin ve pulmoner damar yatağında prostasiklin sentaz aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca prostasiklin tedavisinin PAH'lı hastalarda PA basıncı ve PDD'yi düşürdüğü, yapısal değişikliklerin gerilemesine yol açtığının gösterilmesi bu mediatörün PAH patogenezindeki önemine işaret etmektedir (Şekil 4).



Şekil 4. PAH'da prostasiklin mekanizmasının rolü

1980 yılında Furchgott ve Zawadski'nin buldukları ve endotel kaynaklı gevşeme faktörü adını verdikleri yeni vazodilatatör maddenin daha sonra nitrik oksit (NO) olduğu gösterildi (31) (Şekil 5). Nitrik oksit lipofilik bir gaz olup L-argininin, sitrüline enzimatik dönüşümü sırasında salınır. Dolaşıma geçince hızla inaktive olur. Endotel hücresinden NO salınımının büyük kısmı damar düz kas hücresine doğrudur (28). Önceleri yalnızca damar düz kası gevşemesine yol açtığı

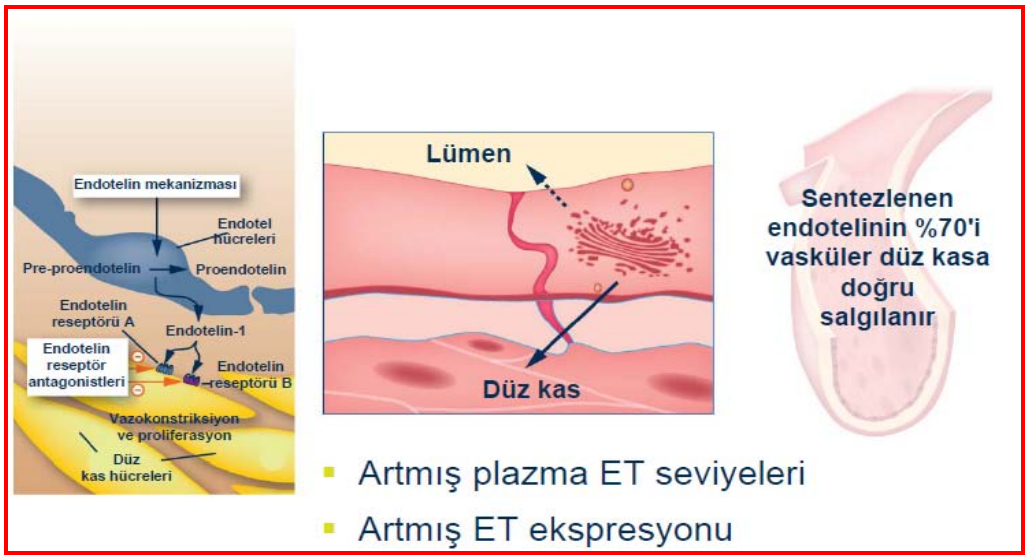
sanılırken, bugün trombosit adezyonu ve agregasyonunu, düz kas hücresi ve fibroblast proliferasyonunu inhibe edici etkileri olduğu da bilinmektedir. Fizyolojik koşullarda sabit bir düzeyde sürekli sentezlenir. Geri dönüşümsüz PAH (Eisenmenger sendromu) olan DKH'da NO aktivitesinin azaldığı, akciğer dokusunda NO sentez ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır. Prostasiklin, NO ile birlikte birbirlerinin etkilerini güçlendirerek damar bütünlüğünün ve dolaşımın açık kalmasının sağlanmasında ortak çalışırlar (28,32).



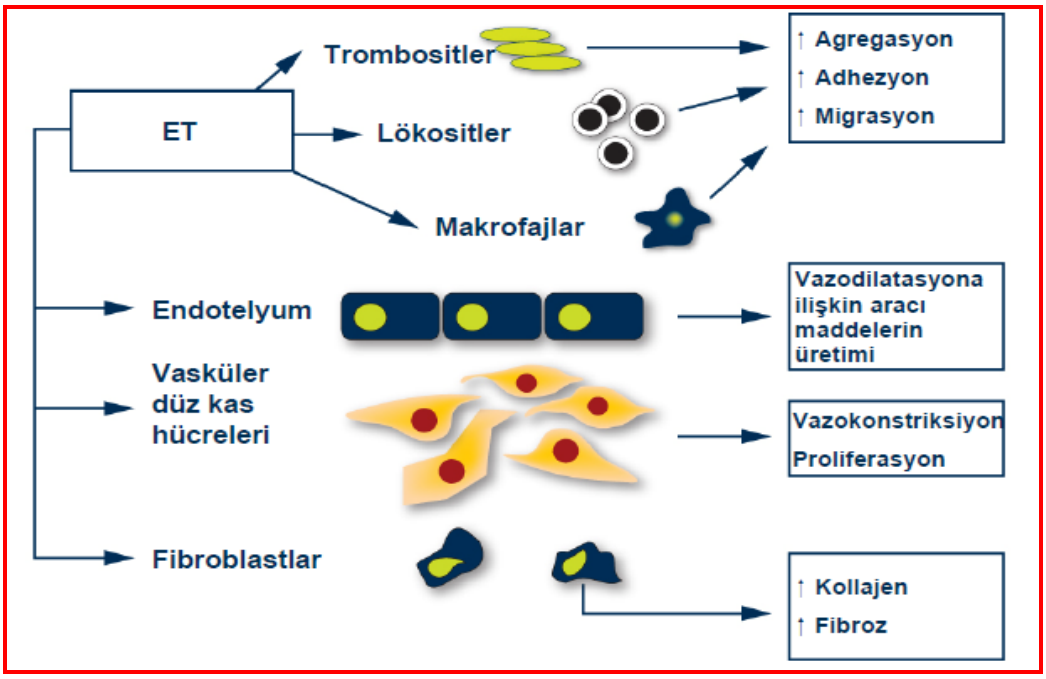
Şekil 5. Pulmoner arteryel hipertansiyonda NO mekanizmasının rolü

Endotel kaynaklı gevşeme faktörlerinin ortaya çıkarılması, endotelden köken alan dengeleyici kasılma faktörlerinin arayışına yol açmıştır. 1988 yılında Yanagisawa ve arkadaşları endotel hücresi kültürlerinde endotelin adını verdikleri vazokonstriktör peptidi buldular (33). Endotelin, 21 aminoasitten oluşur ve 3 izoformu vardır. Endotelin-1 (ET-1) endotel hücrelerinde sentezlenen en güçlü vazokonstriktördür (Şekil 6,7). Endotel hücrelerinin yanında damar düz kas

hücrelerinde de yapımı gösterilmiştir. Endotelin-1'in güçlü vazokonstriktör etkilerinin dışında diğer önemli etkisi damar düz kas hücrelerinin çoğalmasını uyarmasıdır. Endotelin-1'in pulmoner arter fibroblastlarının migrasyonunu ve çoğalmasını uyardığı da gösterilmiştir. Farelerde deneysel olarak oluşturulan PAH'da ET-1'in bazı büyüme faktörleriyle sinerjistik etki ettiği görülmüştür. Damar düz kası hücrelerindeki ET-A reseptörlerine bağlanan ET-1, hücre zarındaki G proteinleri aracılığı ile fosfolipaz C'yi aktive eder. Bu aktivasyonla hücre zarındaki inozitol fosfolipidleri hidrolize uğrar; inozitol trifosfat ve diaçil gliserol oluşur. Yeni oluşan inozitol trifosfat, hücre içi depolardan Ca++ salınımını uyarır, ayrıca Ca++ kanalları aracılığı ile hücre içine Ca++ girişini de artırır. Sonuçta hücre içi Ca++ konsantrasyonu artar. Oluşan diaçil gliserol, proteinkinaz C aktivasyonuna yol açarak kontraktil protein olan miyozinin fosforilasyonu yolu ile düz kas hücresindeki kontraktil mekanizmayı başlatır (34,35). Öte yandan endotel hücresi üzerindeki ET-B reseptörlerine bağlanan ET-1 ve ET-3'ün potasyum kanallarını etkileyerek NO ve prostasiklin sentezini arttırdığı gösterilmiştir (36,37). Değişik PAH tiplerinde dolaşımda ET-1'in, endotelin "converting" enzimin ve akciğer dokusunda ET-1 mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Soldan sağa geçişli DKH'ya bağlı PAH'da pulmoner damar yatağında ET-1 yapım artışının yanı sıra, ET-1'in akciğer klirensinin azalmasının da dolaşımdaki yüksek ET-1 düzeyinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (38). Endotelin reseptör antagonisti kullanımıyla PAH gerileyebilmektedir (39).



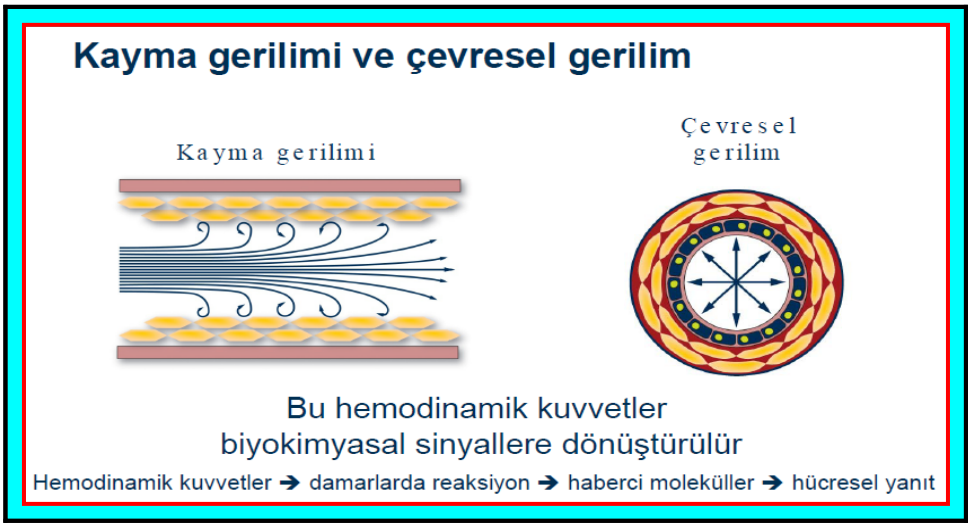
Şekil 6. Pulmoner arteryel hipertansiyonda artmış endotelin sentezi



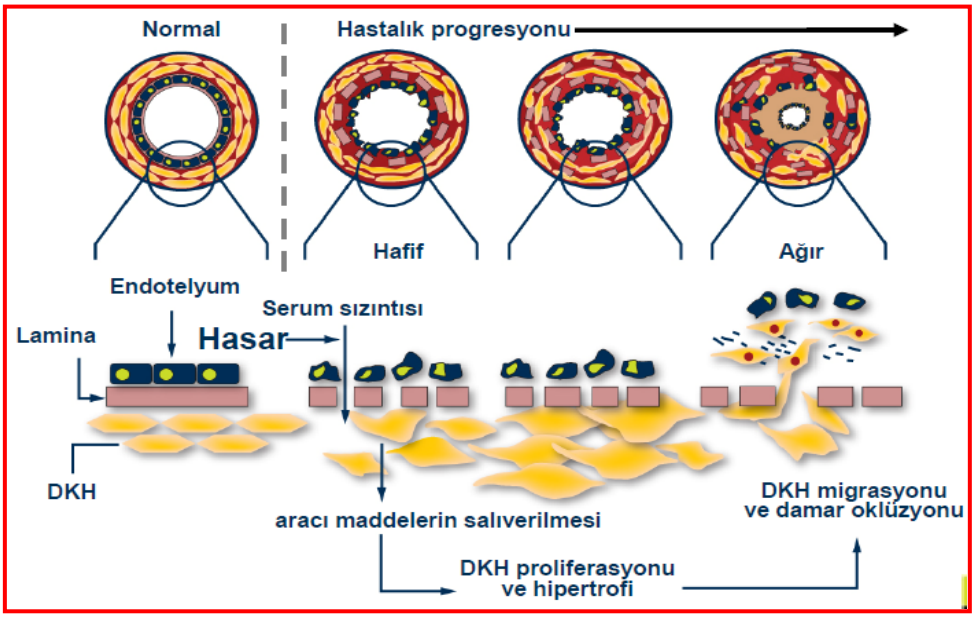
Şekil 7. Pulmoner arteryel hipertansiyonda endotelinin rolü

Nitrik oksid, ET-1 yapımını ve ET-1'in reseptörleri ile ilişkisini engelleyerek etki gösterir. Prostasiklinin de ET-1 yapımını azalttığı saptanmıştır. Fizyolojik koşullarda endotelden salınan bu vazoaktif mediatörler arasında bir denge vardır. Denge, sağlıklı bireylerde damar bütünlüğünü ve kanın akışkanlığını sağlamaya yönelik olarak vazodilatör, antiproliferatif ve antitrombotik etkili NO ve prostasiklinden yanadır. Sağlıklı bireylerde pulmoner damar endotel hücrelerinde ET-1 yapımı çok düşük düzeylerdedir. Endotel hasarının olduğu düşünülen bazı patolojik durumlarda bu dengenin bozulduğu; NO ve prostasiklin yapımının azalıp, ET-1 yapımının arttığı düşünülmektedir (40).

Tüm bu verilerin ışığında ortaya konan "Endotel hasarı teorisi"ne göre; hipoksi, artmış kan akımı gibi uyarılar pulmoner endotel hücresini kayma gerilimi ve çevresel gerilimle hasara uğratmaktadır (Şekil 8-9). Hasarlı endotel hücresinden damar bütünlüğünü koruyucu NO, prostasiklin gibi mediatörlerin yapımı ve salınımı azalmakta ve böylece ET-1 yapımının inhibisyonu ortadan kalkmaktadır. Endotel hücre yüzeyindeki bozulma sonucu trombosit adezyonu ve agregasyonu kolaylaşmakta, trombositlerle endotel hücreleri arasındaki anormal etkileşim sonucunda ET-1 salınımı uyarılmaktadır. Sonuçta ET-1, pulmoner damar yatağında vazokonstriksiyon oluşturup, düz kas ve fibroblast çoğalmasını uyararak damar lümeninde daralmaya ve PDD'de artışa yol açmaktadır (41).



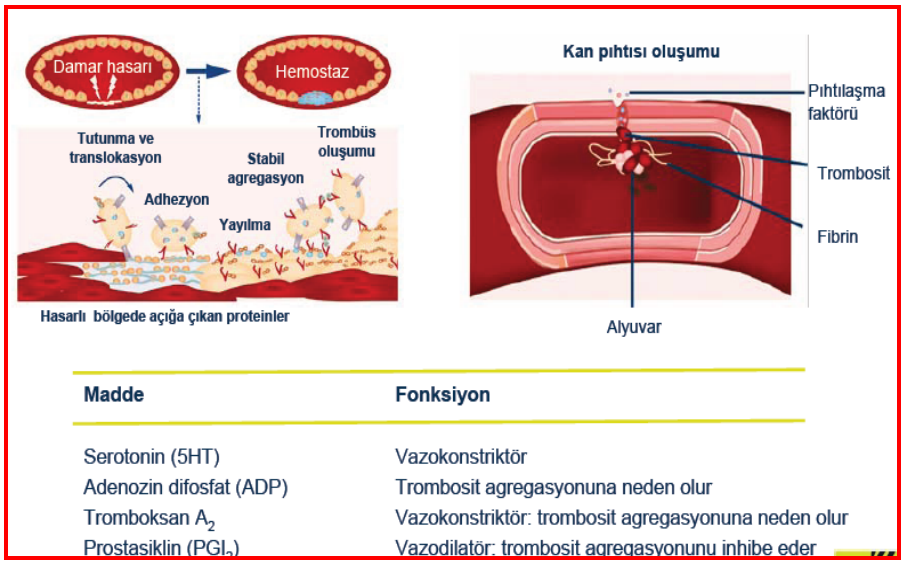
Şekil 8. Endotel hasarı teorisi



Şekil 9. Endotel hasarı ve hastalık ilerlemesi

2.1.4.2 Trombositler ve Tromboz

PAH patogenezinde etkin olarak rol aldığı düşünülen bir diğer hücre grubu da trombositlerdir. Endotel hasarı trombusa yatkın bir yüzey oluşturmakta ve endotel trombosit etkileşimini arttırmaktadır. Gerçekten de özellikle ileri PAH tiplerinde (pleksiform lezyonlar) intravasküler trombus oluşumu süregen bir olaydır ve artmış fibrinopeptid A ve yüksek D-dimer düzeyleri bunun göstergesidir. Trombus oluşumu lümeni daha da daraltarak PDD artışına katkıda bulunur. Ayrıca endotel-trombosit etkileşimi sonucu trombositlerden serbestleşen değişik prokoagulan, vazoaktif ve mitojenik mediyatörler vazokonstriksiyona ve damar duvarında yeniden yapılanmaya katkıda bulunurlar. Bunlar başlıca; Tromboksan A2, serotonin (5-HT), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), platelet aktive edici faktör (PAF), transforme edici büyüme faktörü ß (TGF-ß) ve vaskuler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) şeklinde sayılabilir. Serotoninin düz kas hücresi üzerine güçlü vazokonstriktör ve mitojenik etkileri gösterilmiştir (Şekil 10). PAH'lı hastalarda trombositlerde 5-HT düzeyi düşük olmasına karşın serumda serotonin düzeyinin yüksek, ayrıca düz kas hücresi duvarında 5-HT taşıyıcı proteini ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir (41). Ayrıca son çalışmalar deneysel hipoksik pulmoner hipertansiyonda SSRI (serotoninin seçici geri alım engelleyicileri) etkinliğini göstermektedir (42).



Şekil 10. Endotel - trombosit etkileşimi

2.1.4.3 Anjiyogenez

Pulmoner arteryel hipertansiyon patogenezinde bir diğer araştırma alanı da anjiyogenezdir. Bu konudaki çalışmalar başlıca vasküler endotelyal büyüme faktör (VEGF) üzerinde yoğunlaşmıştır. vasküler endotelyal büyüme faktör, VEGFR-1 ve VEGFR-2 isimli iki reseptör aracılığıyla etki etmektedir. Vasküler endotelyal büyüme faktör, PAH'da artmıştır, ancak bu artışın patogenezde rolü olup olmadığı kesin değildir. Vasküler endotelyal büyüme faktörünün iki tipi vardır. Bunlardan VEGF A'nın PAH'da koruyucu, VEGF B'nin ise patojen olduğu, endotelyal hücre çoğalmasına, yeni endotelyal kanallar oluşmasına ve pleksiform lezyonlarda rol aldığı düşünülmektedir. VEGFR-2'nin kronik bloke edilmesinin endotel hücre işlev bozukluğu ve hücre ölümüne yol açtığı, ayrıca apoptozise dirençli çoğalan hücre tiplerinin seçilmesine ve sonuçta ağır PAH'a yol açtığı iddia edilmektedir. Bu çalışma apoptozise dirençli endotel hücre tipinin

PAH patogenezinde çok önemli rolü olduğunu işaret etmektedir. Pulmoner damar yatağının yeniden yapılanmasında diğer büyüme faktörleri de sorumlu tutulmaktadır ve bunların da PAH'lı akciğerde arttığı gösterilmiştir. Bunlar başlıca PDGF, "basic fibroblast growth factor" , "insulin-like-growth factor-1", "epidermal growth factor" şeklinde sıralanabilir. Pulmoner arteryel hipertansiyonda bunların artışına yol açan mekanizmalar kesin olmamakla birlikte eldeki veriler artmış reaktif oksijen ürünlerinin bu büyüme faktörlerinin sentezini ve salınımını uyardığını göstermektedir (43). Patogenezde rolü olup olmadığı araştırılan bir diğer madde de anjiyopoietin-1 isimli akciğer gelişimi için gerekli anjiyojenik bir faktördür. Düz kas hücreleri ve onların öncüsü perisitler tarafından yapılır. Fötal gelişim sırasında önemli olan bu madde daha sonra akciğerde çok düşük düzeylerde bulunur. Pulmoner arteryel hipertansiyonda saptanan artmış düzeylerin patolojik mi yoksa koruyucu mu olduğu henüz tartışmalıdır (44).

2.1.4.4 Proteoliz

Ekstrasellüler matriksin proteolizinin PAH patogenezindeki rolü ilk olarak DKH'a bağlı pulmoner tıkayıcı damar hastalığı olan hastaların patolojik incelemelerinde artmış elastolitik aktivitenin gösterilmesiyle gündeme geldi. Daha sonra bu veri hayvan çalışmalarıyla desteklendi. Pulmoner damar yatağında olan hasardan sonra ilk ortaya çıkan patolojik özelliğin artmış elastaz aktivitesi olduğu gösterilmiş ve elastaz inhibitörlerinin hayvanlarda PAH gelişimini durdurduğunun gösterilmesiyle bu teori çok önemli olmuştur. Bu teoriye göre hasarlı endotel bazı serum faktörlerinin subendotelyal alana sızmasına ve burada endojen vasküler

elastazı aktive etmesine yol açmaktadır. Endojen vasküler elastazı matriksi yıkarken matriks metallo proteinazları da (MMP) aktive eder, yıkım daha da artar (45). Bunun yanı sıra "basic fibroblast growth factor", TGF-ß gibi büyüme faktörlerinin salınımı uyarılır ve düz kas hücreleri ve fibroblast çoğalması artar. Ayrıca tenascin-C isimli bir matriks glikoproteininin ekspresyonu da artar. Bu protein apoptozisi engeller, "epidermal growth factor" ile yakın ilişkili düz kas hücre çoğalmasını ve büyüme faktörlerine düz kas hücresinin çoğalma yanıtını artırır. Diğer bir değişiklik de bir glikoprotein olan fibronektin ekspresyonunun neointimada artışıdır ki bu da neointimaya düz kas hücre göçünü uyararak duvar kalınlaşmasına katkıda bulunur (46).

2.1.4.5 Genetik

"Bone" morfogenetik protein reseptör tip 2 (BMPR2), aktivin like kinaz tip 1 ve 5-hidroksitriptamin transporter genlerindeki mutasyonlar pulmoner vasküler hastalıkla ilişkilidir (47).

Bunların doku tamiri, bağ dokusu gelişimi, sitokinlerin kontrolü ve yapımı, endotelin sentezi, iyon kanallarının düzenlenmesi ve anjiogenezde ve ayrıca embriyogenezde rolleri gösterilmiştir. Normal pulmoner vasküler iç dengenin sağlanmasında çok önemli oldukları düşünülmektedir (47).

Genetik çalışmalar, çocuklardaki idiopatik PAH'ın erişkinden farklı genetik etyolojilere sahip olduğunu düşündürmektedir (48,49). İdiyopatik PAH'daki bu çalışmalar edinsel, özellikle DKH bağlı PAH'da altta yatan genetik

bir temel olabileceğini düşündürmektedir. Yakın dönemde yayınlanan bir çalışmada 106 DKH ve PAH olan hastanın %5,6'sında BMPR2 mutasyonu gösterilmiştir (50).

Sonuç olarak PAH patogenezi oldukça karışık, iç içe geçen mekanizmaların ve çok sayıda faktörün karşılıklı etkileşiminin bir sonucudur.

2.1.5 Etiyoloji

2.1.5.1 Sol-Sağ Şantlı DKH'ye Bağlı PAH

Pulmoner arter basıncı; pulmoner arter kan akımı ve PDD tarafından belirlenir (Basınç = akım x direnç). Soldan sağa geçişli doğuştan kalp hastalıklarının başlangıç aşamasında, doğumdan sonraki normal pulmoner damar direnci düşüşünü izleyen artmış pulmoner kan akımı nedeniyle PA basıncı artar. Bu dönemde yalnızca akım artışının yol açtığı hiperkinetik bir PAH'tan söz edilir. Zaman içinde pulmoner damar yatağında oluşan yapısal değişiklikler sonucunda lümen daralmasına bağlı direnç artışı pulmoner arter basıncının başlıca belirleyicisi olur. Bu dönem pulmoner tıkayıcı damar hastalığı olarak isimlendirilir. Pulmoner tıkayıcı damar hastalığı başlıca 4 klinik tabloda özetlenebilir.

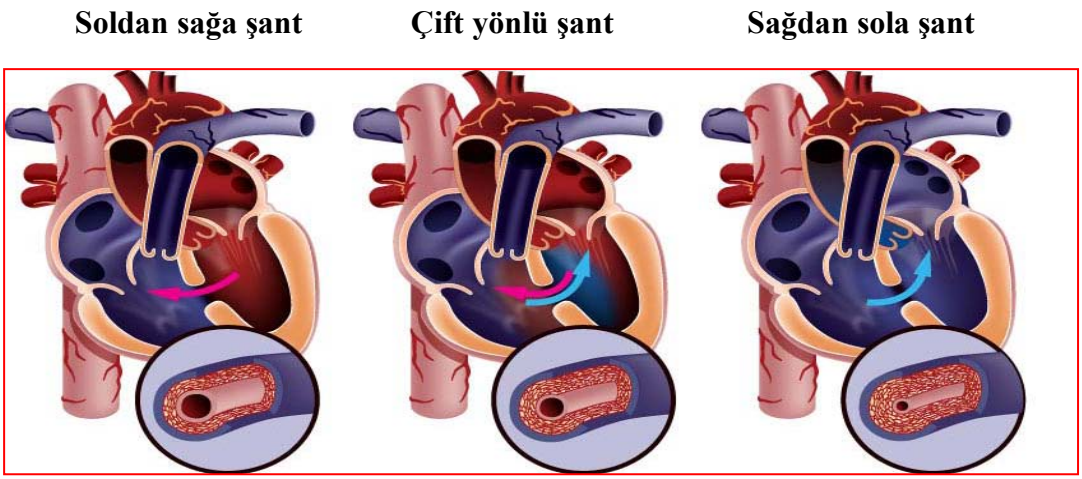
1) Başlangıçtaki kalp yetersizliğinin eşlik ettiği hiperkinetik dolaşımın ardından yıllar içinde geri dönüşsüz PAH ve Eisenmenger sendromu gelişir. Eisenmenger sendromunda önce soldan sağa doğru olan akım, her iki dolaşımın basınçların eşitlenmesi ve soldan sağa yol açan defektteki akım çift yönlü

olmasıyla gelişir. Pulmoner arteryel hipertansiyonda pulmoner vasküler yatakta progressif morfolojik değişiklikler oluşur bu patolojik değişiklikler pulmoner vasküler direnç artışına neden olur. Pulmoner vasküler direnç ve PAB sistemik vasküler direnç ve sistemik arteriyel basınç düzeyine ulaşınca şantın yönü ters döner (Şekil 11).

2) Doğumsal kalp hastalıklarında hızlanmış Eisenmenger sendromu da görülebilir. Hiperkinetik dolaşım aşamasının çok hızlı geçilmesiyle erken bebeklikte Eisenmenger sendromu gelişir. Bu hastalarda genellikle Down sendromu, altta yatan akciğer hastalığı gibi eşlik eden erken gidişi hızlandıran etkenler vardır.

3) Geniş defekt olmasına karşın PDD'nin doğumdan itibaren yüksek olduğu ve düşme eğilimi göstermediği hastalardır.

4) Nadiren, soldan sağa geçişe yol açan defekt çok küçük olmasına karşın ciddi PAH bulguları görülebilir. Bu hastaların aslında idiyopatik PAH oldukları düşünülmektedir (51,52).



Şekil 11. Eisenmenger patofizyolojisi

Soldan sağa geçişli DKH'de PAH gelişimi, defektin çeşidi ve çapı gibi birçok değişkene bağlı olmakla birlikte "kişisel duyarlılık" da hemodinamik parametreler ile endotel sistem aktivasyonu arasındaki farklılıkları açıklayabilir (53).

2.1.5.2. Siyanotik DKH'ye Bağlı PAH

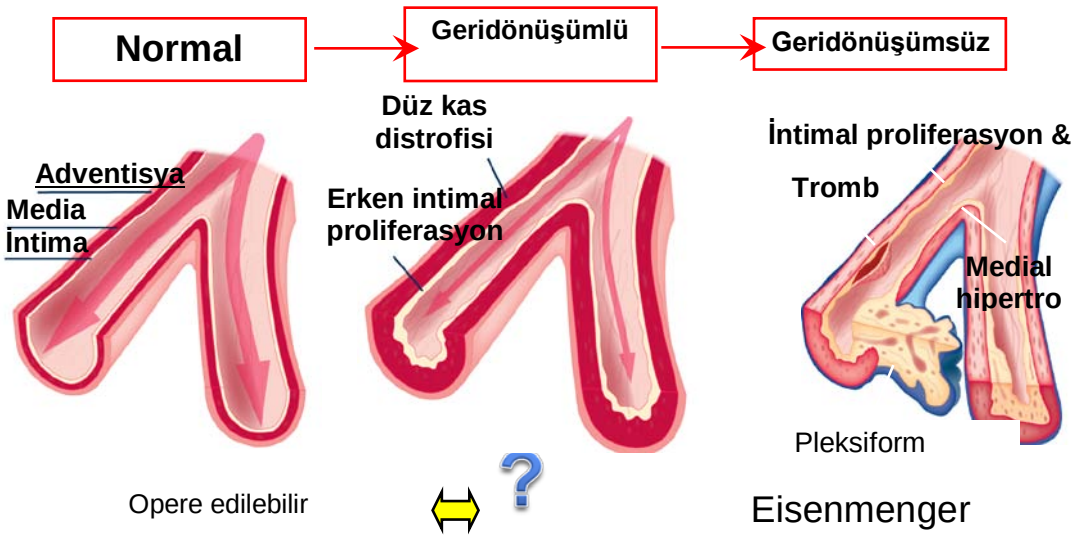
Bu hastalarda soldan sağa geçişli DKH olduğu gibi pulmoner damar yatağı yüksek basınçlı bir artmış akıma maruz kalmaktadır. Bunun endotel üzerine olan etkileriyle birlikte bu hastalarda PAH gelişimini kolaylaştırıcı hipervizkozite, hipoksemi ve mikrotrombus gibi diğer etkenler vardır (54).

2.1.6. Patoloji

Pulmoner arteryel hipertansiyonda pulmoner vasküler yatakta çeşitli morfolojik değişiklikler oluşur. (Tablo 2) (şekil 12) (18).

Tablo 2. Pulmoner arteryel hipertansiyonda Heath ve Edwards histopatoloji kriterleri

Aşama I:	Arteriyollerde medial hipertrofi (geriye dönüşümlü)
Aşama II:	Sellüler intimal hiperplazi (geriye dönüşümlü)
Aşama III:	İntimal hiperplazi, lumen oklüzyonu (kısmi geriye dönüşümlü)
Aşama IV:	Arterioler dilatasyon ve medial incelme (geriye dönüşümsüz)
Aşama V:	Pleksiform lezyonlar (terminal ve geriye dönüşümsüz)
Aşama VI:	Fibrinoid/nekrotizan arteritis (terminal ve geriye dönüşümsüz)



Şekil 12. Pulmoner arteryel hipertansiyonda patolojik değişiklikler

2.1.7. Pulmoner Arteryel Hipertansiyonda Biyobelirteçler

Pulmoner arteryel hipertansiyon tanısı veya takibi için kan testleri rutin olarak kullanılmamaktadır. Fakat son zamanlarda, PAH tanısı ve prognozu için gelecekte önem kazanabilecek çeşitli biyolojik belirteçler tanımlanmıştır.

İnter Sellüler Adezyon Molekülü 1 (ICAM-1)

Hücrelerin birbirlerine ve ekstraselüler matriks komponentlerine yapışması (adezyon), bir organizmanın tüm yaşam sürecinde, tüm doku ve organların oluşum, devam ve yeniden şekillenmesinde (remodeling) oldukça önemlidir (55).

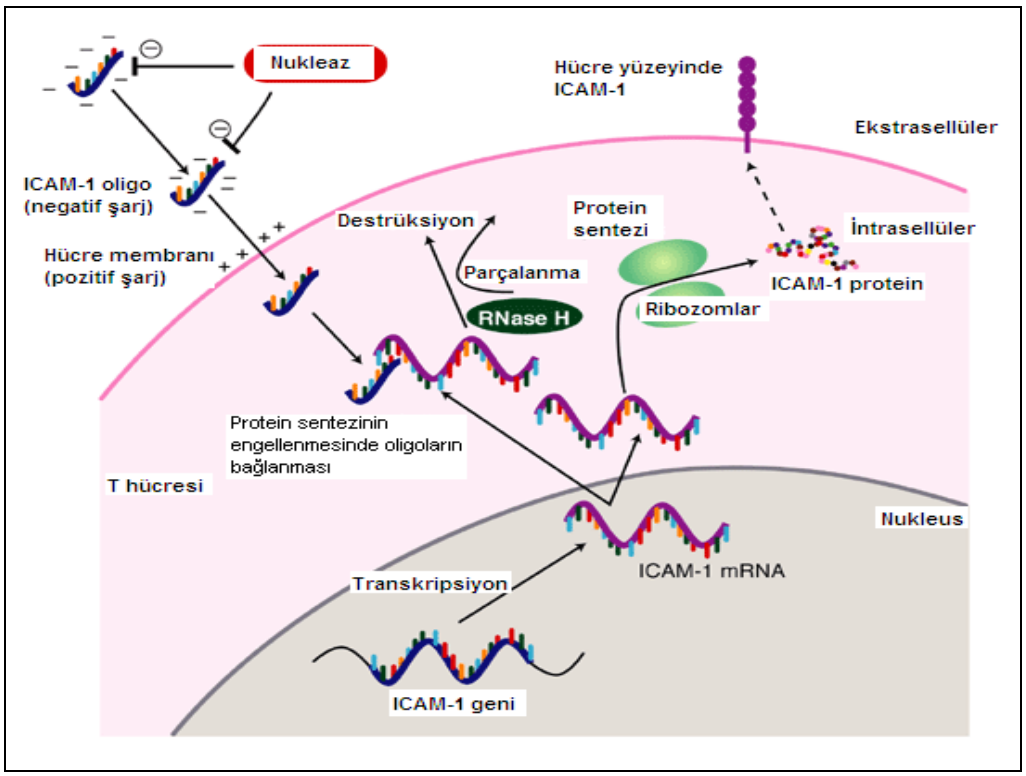
Hücreler arası ve hücre madde adezyonu, hücre membranının başlıca görevlerindendir. Adezyon molekülleri hücrelerin tüm fonksiyonları ile ilgilidir. Bazen trombositlerde olduğu gibi hücre aktive olana kadar gizli kalırlar, bazen lökosit ve endotelyum arasındaki selektinler gibi çok kısa süreli ortaya çıkarlar.

Doku büyümesi, differansiyasyonu ve tamiri adezyon molekülleri tarafından düzenlenir. Lökosit fonksiyonları da adezyon moleküllerine bağlıdır. Adezyon moleküllerinin ekspresyonu oldukça karmaşıktır ve indükleyen hücre veya madde grubuna bağlıdır. Hücre adezyon proteinleri, kan dolaşımından hasarlı dokuya lökosit göçünün erken evrelerini düzenlerler. Selektinler, dolaşımdaki lökositlerle endotel hücreleri arasında başlangıç etkileşimleri düzenleyen multifonksiyonel adezyon molekülleridir. İlk olarak 10 yıl önce tanımlanmış olan selektinler; normal lenfosit yerleşmesi, inflamatuvar cevap esnasında lökosit göçü, karbonhidrat ligand biyosentezi ve adezyon aracılı sinyal iletimi gibi alanlarda yeni görüşlerin ortaya çıkmasını sağlamışlardır. İnflamatuvar cevap esnasında oluşan 3 majör olay, etkilenen alana kan akımının artması, kapiller geçirgenlik artışı ve kapiller damarlardan inflamasyon veya hasarlı bölgeyi çevreleyen interstisyel alana lökosit göçüdür. İnflamatuvar cevap, biyokimyasal mediyatörler ve immün sistem hücrelerini içine alan karmaşık biyolojik ve biyokimyasal süreçlerden oluşur. Hücreler arası ilişkileri sağladığı bilinen sitokinler, inflamatuvar sürecin düzenlenmesinde ciddi düzeyde önemli role sahiptirler. Hücre adezyon molekülleri değişik patolojik durumlarda önemli rol oynar. Adezyon sürecini düzenleyen pek çok sinyal ileti yolağı tanımlanmıştır. Bu yolaklar integrin ve katerinler (hücre-hücre ve hücre-substrat etkileşimini kontrol eden majör adezyon sistemleri) yönünden çalışılmıştır. Selektinler (P, E ve L) ve onların ligandları (esas olarak P- Selektin ligandı) vasküler duvarda lökosit yuvarlanması ve bağlanması için gereklidirler. Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve bazı integrinler

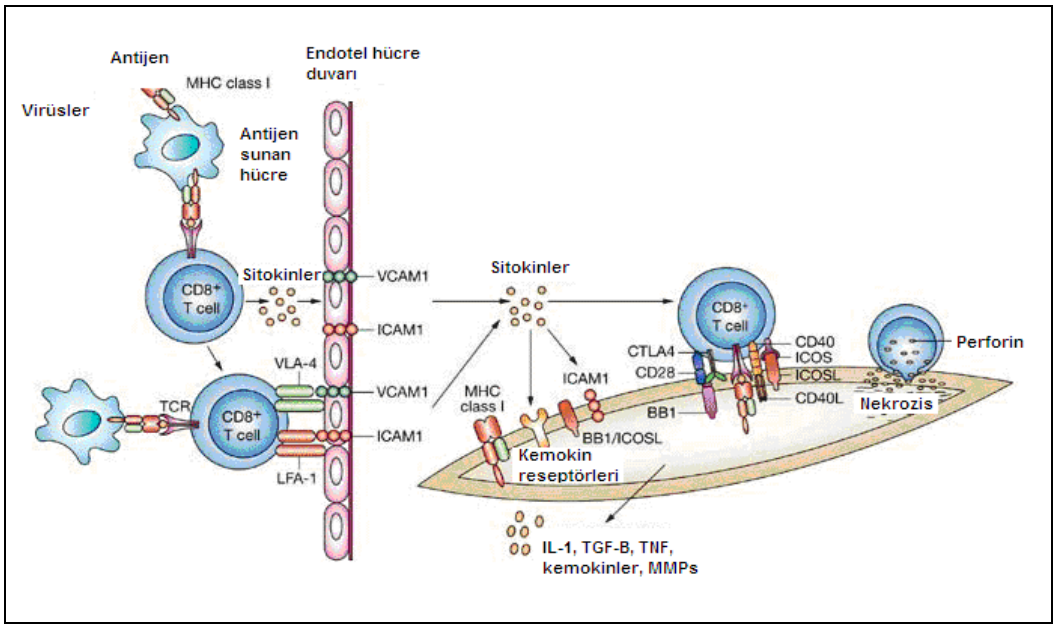
vasküler yüzeyde inflamatuvar hücrelerin kararlı adezyonuna neden olurlar. Trombosit endotel adezyon molekülü-1 (PECAM-1) kandan damar dışına hücrelerin ekstravazasyonu için gereklidir (56,57).

Adezyon molekülleri integrinler, selektinler ve immünglobulin süper ailesi olarak üç gruba ayrılır.

İnter sellüler adezyon molekülü-1 immünglobulin süpergen ailesindendir. İmmünglobulin (Ig) süpergen ailesinin üyeleri; morfojenez, inflamasyon, hemostaz ve immünite sırasında birçok hücre tanıma olaylarını yönetir. İmmünglobulin üyelerinin ligandlarına bağlanması proteindeki bir veya birden çok Ig alanı ile gerçekleşir. İmmünglobulin üyeleri parazitik veya viral proteinler için bir reseptör olarak da hizmet eder. Bu aile üyelerinin ortak özellikleri Ig yapısında bulunan ve 90-100 aminoasitten oluşan, disülfit bağıyla stabilize olmuş domain yapısına sahip olmalarıdır. Oldukça kalabalık olan bu ailenin iyi tanınan üyelerinden Ig'lerin hafif ve ağır zincirleri, T hücresi antijen reseptörü (TCR), CD4, CD8, MHC sınıf I ve II molekülleri, immün sistemin antijeni tanımasında rol oynar. Normal immün ve inflamatuvar reaksiyonların oluşumunda özellikle hücre hücre etkileşimlerinde rol alan diğer önemli üyeler, ICAM-1, VCAM-1, lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen-3 (LFA-3) ve LFA-2'dir (58) (Şekil 13,14).



Şekil 13. İnter sellüler adezyon molekülü-1 sentezi



Şekil 14. İnter sellüler adezyon molekülü-1etki mekanizması

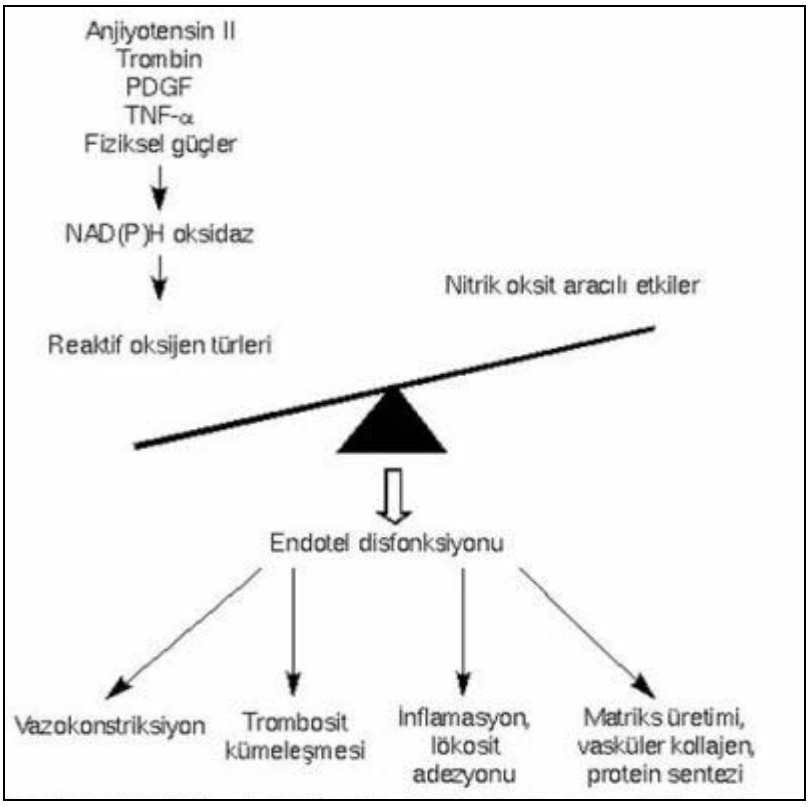
İnter sellüler adezyon molekülü-1; endotel hücreleri, lenfositler, monositler, gibi birçok hücrede normalde az miktarda bulunurken, IL-1, TNF-alfa, IFN-gama gibi sitokinlerin etkisi ile artar. Bu artış akut ve kronik inflamasyon alanlarında oluşur. İnter sellüler adezyon molekülü-1, integrin ailesinden tüm lökositlerde bulunan LFA–1 ve esas olarak nötrofillerde, monositlerde ve eozinofillerde bulunan makrofaj antijen-1 (Mac-1) ile birleşir. Aynı zamanda rinovirüsler için de reseptör işlevi görür. İnter sellüler adezyon molekülü-1'in ekstraselüler kısmının proteolitik ayrılması ile solubl formu (sICAM-1) oluşur. Bunun plazma düzeyleri, hastalıklarda inflamasyonun önemi ile paralellik gösterir. İnter sellüler adezyon molekülü-1'in serum düzeyleri birçok enfeksiyöz, inflamatuvar ve neoplastik hastalıkta artmıştır. İnter sellüler adezyon molekülü-2 ve 3 molekülleri de LFA-1 için ligand görevi görür. İnter sellüler adezyon molekülü-2; endotel hücrelerinde, monositlerde, lenfositlerde bulunur, ancak sitokinlerle artırılmaz. İnter sellüler adezyon molekülü-3; endotel hücrelerinde bulunmaz, yalnızca lökositlerde bulunur (59).

Birçok hastalığın patogenezinde hücre adezyon moleküllerinin rolü vardır. Romatoid artritte, sistemik lupus eritamatozus (SLE), Wegener granulomatozunda etkilenen dokularda nötrofil, lenfosit ve monositlerin birikimine hücre adezyon moleküllerinin artmış oranda ekspresyonu aracılık etmektedir (60).

Endotel, vasküler tonus, trombosit adezyonu, inflamasyon, fibrinoliz ve vasküler proliferasyonu düzenleyen lokal medyatörler salgılayarak vasküler homeostazı korur. Endotel fonksiyonunun bozulması bu olayları olumsuz

etkileyerek kardiyovasküler risk oluşturur (61). Bu alandaki gelişmeler, oksidatif stresin vasküler disfonksiyon mekanizmalarını kolaylaştırdığını düşündürmektedir.

Oksidatif stres durumunda endotel hücreleri koruyucu fenotiplerini kaybeder ve proinflamatuvar moleküller sentezler (62). Bunlar arasında VCAM-1, ICAM-1 ve monosit kemotaktik protein-1 yer almaktadır. Reaktif oksijen türleri, NO inaktivasyonunu hızlandırarak vazomotor fonksiyonu bozar (63). Endotel hücrelerinden büyüme faktörlerinin sekresyonunu hızlandırarak endotel hücre proliferasyonuna yol açar. Ayrıca, apoptotik sinyal aktivasyonuyla endotel hücre kaybına neden olur (Şekil 15) (64).



Şekil 15. Vasküler fonksiyonda oksidatif stres ve nitrik oksit dengesi

Akut miyokard infarktüsü seyrinde de prokoagülan aktivitenin artmasında Mac-1 artışı önde gelen sorumlu mekanizmalardan biridir. Deneysel çalışmalarda Mac-1'e bağlı lökosit adezyon inhibisyonunun mikrovasküler perfüzyonu artırdığı ve buna paralel olarak reperfüzyon sonrası kurtulan miyokardiyal dokunun arttığı gösterilmiştir (65). Aktive olmuş polimorf nüveli lökositlerin Mac–1 vasıtasıyla trombositlere adezyonu lokal trombus oluşumu için önemli bir tetikleyicidir. Lökositler bu yolla reperfüzyon sonrasında gelişen mikrovasküler obstrüksiyonda trombositlerin etkisini artırırlar. Aktive trombositler endotele direkt olarak bağlanarak ICAM-1'in sayısındaki artışı uyarırlar. Hücreler arası adezyon moleküllerinden en önemlisi olan ICAM-1 lökositlerin endotele adezyonunu ve aktivasyonunu uyaran bir aracıdır (66). Böylece aktive trombositler de endotel hücresine lökositlerin adezyonunu artırmış olurlar. Ayrıca aktive lökositler reperfüzyon esnasında ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin başlıca kaynağını oluştururlar.

Yine endotel disfonksiyonunun eşlik ettiği hastalıklardan talasemi ve orak hücreli anemide de endotel disfonksiyonunun göstergesi olarak serum ICAM-1, VCAM-1 ve von Willebrand faktör düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (67).

Adezyon molekülleri endotel hücreleri tarafından dolaşıma salınır ve endotelyal hücre hasarı ile giden durumlarda (örneğin SLE) bu moleküllerin kandaki miktarı artar ve bu hastalıkların prognozu ile de ilişkilidir. Giderek artan epidemiyolojik bilgilerle adezyon molekülleri ve bunların ekspresyonunu

indükleyen sitokinlerin sağlıklı insanların dolaşımında artmış olarak saptanmasının kardiyovasküler riski öngörmek için kullanılabileceği düşüncesi oluşmuştur (68,69).

Dolaşan lökositler ve vasküler endotel arasındaki ilişkileri düzenleyen adezyon molekülleri de endotel disfonksiyonu tanısı için kullanılabilmektedir. Çalışmalar en çok VCAM-1, ICAM-1, E-selektin ve P-selektin üzerinde yapılmıştır (70,71).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (G.Ü.T.F.) Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür.

3.1. Hasta ve Kontrol Grupları

Bu çalışmaya Ocak 2010-Mayıs 2010 tarihleri arasında G.Ü.T.F. Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda izlenen ve tanısal amaçlı kateter anjiyografi yapılan ve PAH tanısı alan 30, soldan sağa şantı olup PAH gelişmemiş 20 DKH olan olgular ile üfürüm duyulması nedeniyle Pediyatrik Kardiyoloji bölümüne danışılan ve kalp patolojisi saptanmayan 20 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 70 olgu alındı. Çalışmaya alınan PAH'ı olan 30 olgu kendi içinde siyanotik (n=9) ve asiyanotik (n=21) olarak iki alt gruba ayrılmış ve çeşitli parametreler açısından ayrı ayrı irdelenmiştir.

Tüm olguların yaş, cinsiyet, kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), vücut yüzey alanı (VYA), tanıları, tanı tarihleri, izlem süreleri, aldıkları tedaviler ve tedavi süreleri, siyanoz varlığı kaydedildi. New York Kalp Birliği (NYHA) Fonksiyonel Sınıflamasına göre PAH'ı olan olguların 9'u evre III, 21'i evre II, DKH olgularının ise tümü evre I olarak değerlendirildi.

Ayrıntılı fizik muayeneleri yapılan olguların, telekardiyogramları ve elektrokardiyogramları (EKG) çekildi. Ekokardiyografi (EKO) incelemeleri ve tam kan sayımı yapıldı. Doğumsal kalp hastalığı nedeni ile izlenen olguların

kateter anjiyografi ölçümleri konsey raporlarından ve kateter anjiyo formlarından elde edildi.

Tüm olgulardan rutin pediatrik kardiyoloji poliklinik kontrolleri sırasında alınan kandan ayrılan 5cc kan numuneleri 3500 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri –80 ^{0}C'de saklanmak üzere biyokimya laboratuvarına gönderildi.

Çalışmaya alınan olgular, ICAM-1 düzeylerini etkileyebilecek aktif enfeksiyonu gösterir bir fizik muayene bulgusu, diabetes mellitus, sistemik hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sepsis ve böbrek yetmezliği gibi hastalıklar yönünden araştırıldı, bu hastalıkların olmadığı gösterildi. Ayrıca hastaların tümünün CRP, sedimentasyon, lökosit değerleri gibi laboratuar parametreleri de normal sınırlardaydı.

Elde edilen tüm parametreler bu çalışma için önceden hazırlanmış olan izlem formlarına kaydedildi.

Çalışma öncesinde, hasta ve kontrol grubu olgular için etik kurul izni (Sayı: 02.06.2010/004) ve ailelerden yazılı onam formu alındı.

3.2. Kullanılan Yöntemler

Olguların antropometrik ölçümleri (Boy, kilo, vücut kitle indeksi, VYA) Neyzi ve ark.'nın Türk çocukları için geliştirdiği büyüme eğrilerine göre değerlendirildi. (72). Vücut yüzey alanı Mosteller formülü kullanılarak hesaplandı (73);

Vücut yüzey alanı= $\sqrt{}$ (boy (cm) x ağırlık (kg)/3600)

Elektrokardiyogramlar V4R-Cardioline Digital marka cihazı ile standart 12 derivasyon olarak çekildi.

Ekokardiyografi, "General Electric Medical Systems" firmasının (Amerika Birleşik Devletleri) Vivid 3 Expert ve Vivid 7 Pro EKO cihazları ile 3, 5, 7 MHz'lik problar kullanılarak yapıldı. Ölçümlerde subkostal, parasternal uzun eksen, kısa eksen, apikal dört boşluk, beş boşluk ve suprasternal pozisyonlarda görüntüler alınarak M-mod, 2-boyutlu ve Doppler ekokardiyografik incelemeler ile hemodinamik fonksiyonlar değerlendirildi. Tüm ölçümlerde American Society of Echocardiography önerileri (74) ve Silverman çalışması (75) referans alındı.

Kateter anjiyografi işleminde, lidokain ile lokal anestezi, midazolam (intravenöz olarak 0.1 mg/kg) ile premedikasyon yapılarak femoral ven ve arterlere perkutan teknikle girilip, uygun çap ve uzunlukta kateterler kullanılarak kalp boşlukları ve damarlardan basınç kayıtları ve kanlar alındı. Bu işlemler sonucunda bazal hemodinamik ölçümler yapılarak sağ atriyum basıncı, sistolik, diastolik ve ortalama pulmoner arter basınçları, pulmoner akım, sistemik akım, akımlar oranı, pulmoner rezistans, sistemik rezistans ve rezistanslar oranı hesaplandı. Hastaların tümünde pulmoner kan akımı (Qp) ve sistemik kan akımı (Qs), pulmoner rezistans hesaplandı ve vücut yüzey alanına bölünerek düzeltilmiş değerleri elde edildi (76).

İnter Sellüler Adezyon Molekülü-1 Düzeyi

İnter sellüler adezyon molekülü-1 düzeyleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında, "Human sICAM-1 Elisa Kit RayBıotech Inc. USA" kiti kullanılarak ELISA ("Enzyme-linked Immunosorbent Assay") yöntemiyle çalışıldı. Sonuçlar ng/mL olarak verildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 15 ("Statistical Package for Social Sciences", SPSS Inc., Chicago, IL, United States) paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma veya ortanca (25.-75.) yüzdelikler şeklinde gösterildi. Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans analizi ile, cinsiyet dağılımı Pearson Ki-Kare testi, gruplar arasında farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. İnter sellüler adezyon molekülü-1 düzeylerinin gruplar arasında benzer olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile incelendi.

Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin büyüklüğü Spearman'ın "rho" katsayısı ve önemlilik düzeyi saptanarak incelendi. $p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Ocak 2010-Mayıs 2010 tarihleri arasında G.Ü.T.F. Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda izlenen, tanısal amaçlı kateter anjiyografi ile PAH tanısı doğrulanan 30, soldan sağa şantı olup PAB'ı normal olan 20 DKH ve 20 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 70 olgu alındı.

4.1. Kontrol ve Hasta Grupları'nın Demografik Özellikleri

Pulmoner arteryel hipertansiyonu olan 30 olgunun 15'i (%50) kız olup yaşları 12 ay ile 26 yıl (median: 144 ay) arasında değişmekteydi. Doğumsal kalp hastalığı olup PAB normal olan 20 olgunun 12'si (%60) kız olup yaşları 2 ay ile 16 yıl (median: 114 ay) arasında değişmekteydi. Sağlıklı gruptaki hastaların 10'u (%50) kız olup yaşları 9 ay ile 16 yıl (median: 126 ay) arasında değişmekteydi. Kontrol ve hasta gruplarının demografik özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Grupların Demografik Verileri

Değişkenler	Sağlıklı kontrol (n=20)	PAH (n=30)	DKH (n=20)
Yaş (ay)			
Mean	114,1	128,3	104,2
Median	126	144	114
Cinsiyet			
Kız n (%)	10 (%50)	15 (%50)	12 (%60)
Erkek n (%)	10 (%50)	15 (%50)	8 (%40)
Vücut ağırlığı (kg)			
Mean	30,3	29,3	28,4
Median	27,5	26,5	30
Boy (cm)			
Mean	135,4	126,2	123,9
Median	140,5	139	126,5
VKİ			
Mean	15,8	16,4	17,5
Median	16	16	16
VYA (ay)			
Mean	1,03	0,98	0,99
Median	0,96	0,97	1,06

VKİ: Vücut kitle indeksi, **VYA:** Vücut yüzey alanı, **PAH:** Pulmoner arteryel hipertansiyon, **DKH:** Doğumsal kalp hastalığı

Gruplar arasında demografik özellikler (yaş, cinsiyet, kilo, boy, VKİ ve VYA) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p<0,05$).

Pulmoner arteryel hipertansiyon grubu olguları 8-310 ay (median: 78 ay) arası, DKH grubu olguları ise 2-180 ay (median: 40 ay) süresi boyunca izlenmiş olup, PAH grubu olgularının tedavi süreleri 22,10 ± 9,91 ay, DKH grubunun tedavi süreleri ise 6,25 ± 0,3 ay olarak belirlenmiştir.

4.2. Hasta Gruplarının Tanısal Dağılımı

Hasta gruplarının tanısal dağılımına bakıldığında PAH grubunda en fazla VSD + PAH, DKH grubunda ise VSD görüldü (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta gruplarının tanısal dağılımı

TANILAR	PAH (n)	DKH (n)	TOPLAM (n)
VSD	8	0	8
BDT, VSD	2	0	2
PERİFERİK PS, PFO	2	0	2
ÇÇSV, HİPOPLAZİK LV, MA, SPVKS	1	0	1
OPERE VSD	1	0	1
OPERE VSD, REZİDÜ VSD	1	0	1
OPERE VSD, PS (SUPRAVALVULER)	1	0	1
ASD, VSD, PHT	1	0	1
TA TİP 4, VSD, SAĞ ARKUS AORTA	1	0	1
TA TİP 4 , PAH	1	0	1
RESTRİKTİF KMP	1	0	1
PDA, ASD, SOL PA DARLIK	1	0	1
BDT, VSD, PS (SUPRA VALVULER)	1	0	1
SAĞ PA YOKLUĞU, ASD	1	0	1
VKS'DE TROMBOZ	1	0	1
TRİKÜSPİT A, ASD, VSD, PS	1	0	1
PULMONER ATREZİ, VSD, AY	1	0	1
ASD, SOL ÜST VE ALT PV DARLIK	1	0	1
ÇİFT ÇIKIMLI SOL VENTRİKÜL, BDT	1	0	1
OPERE ASD	1	0	1
VSD, NON KOMPAKŞIN, PFO, PVDA	1	0	1
VSD	0	6	6
ASD	0	5	5
PDA	0	4	4
VSD, PDA	0	2	2
VSD, PFO	0	1	1
VSD, ASD, SPVKS	0	1	1
PDA, MY	0	1	1
TOPLAM (n)	**30**	**20**	**50**

VSD: Ventriküler septal defekt
BDT: Büyük damarların transpozisyonu
SPVKS: Sol persistan vena kava süperior
PVDA: Pulmoner venöz dönüş anomalisi
MY: Mitral yetmezlik
PAH: Pulmoner arteryel hipertansiyon
PV: Pulmoner valvuler
ASD: Atrial septal defekt
PFO: Patent foramen ovale
PS: Pulmoner darlık
PA: Pulmoner arter
MA: Mitral atrezi
DKH: Doğumsal kalp hastalığı
AY: Aort yetmezliği
PDA: Patent duktus arteriozus
TA: Trunkus arteriozus
KMP: Kardiyomiyopati
ÇÇSV: Çift çıkışlı sağ ventrikül
VKS: Vena kava süperior
Triküspit A: Triküspit atrezisi

4.3. Tüm Grupların ICAM-1 Düzeyleri

Sağlıklı kontrol grubu ile PAH grubu karşılaştırıldığında, PAH'lı grupta ICAM-1 düzeyi sağlıklı gruba göre istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$ Tablo 5). Sağlıklı kontrol grubuyla DKH olan grup ICAM-1 düzeyi açısından karşılaştırıldığında ise DKH olan grupta ICAM-1 düzeyi yüksek bulundu ($p<0,05$ Tablo 6).

Tablo 5. Sağlıklı kontrol grubu ve PAH grubunun ICAM 1 düzeylerinin karşılaştırılması

Değişken	**Sağlıklı kontrol (n=20)**	**PAH (n=30)**	**P**
ICAM-1 (ng/mL)	231,4 ± 60,4	349,6 ± 72,9	**0,014**

PAH: Pulmoner arteryel hipertansiyon, **ICAM-1:** İnter sellüler adezyon molekülü-1

Tablo 6. Sağlıklı kontrol grubu ve DKH grubunun ICAM 1 düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	**Sağlıklı kontrol (n=20)**	**DKH (n=20)**	**P**
ICAM-1 (ng/mL)	231,4 ± 60,4	312,3 ± 69,5	**0,001**

DKH: Doğumsal kalp hastalığı, **ICAM-1:** İnter sellüler adezyon molekülü-1

DKH olan grupla PAH grubu karşılaştırıldığında, PAH grubunda serum ICAM-1 düzeyi yüksek bulundu (p<0,05 Tablo 7).

Tablo 7. PAH grubu ve DKH grubunun ICAM 1 düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	**PAH (n=30)**	**DKH (n=20)**	**P**
ICAM-1 (ng/mL)	349,6 ± 72,9	312,3 ± 69,5	**0,002**

PAH: Pulmoner arteryel hipertansiyon, **DKH:** Doğumsal kalp hastalığı, **ICAM-1:** İnter sellüler adezyon molekülü-1

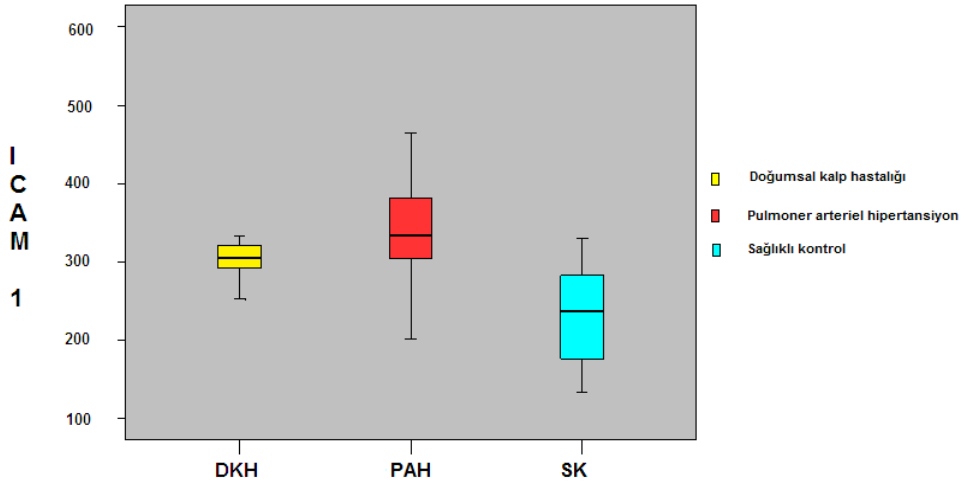
Siyanotik ve asiyanotik PAH'ın alt grupları karşılaştırıldığında, gruplar arasında ICAM-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı, ancak siyanotik PAH grubunda ICAM-1 düzeyi yüksek bulundu (p>0,05, Tablo 8).

Tablo 8. Siyanotik ve asiyanotik PAH gruplarının ICAM-1 düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	**PAH + siyanotik (n=9)**	**PAH + asiyanotik (n=21)**	**p**
ICAM-1 (ng/mL)	361,4 ± 79,9	322,2 ± 45,7	>0,05

PAH: Pulmoner arteryel hipertansiyon, **ICAM-1:** Intersellüler adezyon molekülü 1

Sağlıklı kontrol grubu ile PAH ve DKH grupları arasında saptanan anlamlı ICAM-1 düzeyleri aşağıdaki şekilde özetlenmiştir (Şekil: 16).



Şekil 16. Sağlıklı kontrol grubu ile PAH ve DKH grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında ICAM-1 düzeylerinin dağılımı

4.4. Hasta Gruplarının İzlem ve Tedavi Süreleri ile ICAM-1 Düzeyleri

PAH grubu ve DKH grubunun izlem ve tedavi süreleri ile ICAM-1 değerleri arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır (p>0,05, Tablo 9,10).

Tablo 9. PAH grubu ve DKH grubunun izlem süreleri ile ICAM 1 düzeylerinin korelasyonu

İzlem süresi	**ICAM 1**
PAH (n=30)	r= 0,13 p>0,05
DKH (n=20)	r=0,09 p>0,05

PAH: Pulmoner arteryel hipertansiyon, **ICAM-1:** İnter sellüler adezyon molekülü-1

Tablo 10. PAH grubu ve DKH grubunun tedavi süreleri ile ICAM 1 düzeylerinin korelasyonu

Tedavi süresi	**ICAM 1**
PAH (n=30)	r= 0,03 p>0,05
DKH (n=20)	r= 0,13 p>0,05

PAH: Pulmoner arteryel hipertansiyon, **ICAM-1:** İnter sellüler adezyon molekülü-1
DKH: Doğumsal kalp hastalığı

Siyanotik PAH grubunun tedavi süreleri 23,92 ± 7,86 ay, asiyanotik PAH grubunun tedavi süreleri ise 19,89 ± 11,46 ay olarak hesaplandı. Her iki grubun hem izlem hem de tedavi süreleri ile ICAM-1 değerleri arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır (p>0,05),(Tablo 11,12).

Tablo 11. Siyanotik ve asiyanotik PAH gruplarının izlem süreleri ile ICAM 1 düzeylerinin korelasyonu

İzlem süresi	**ICAM 1**
PAH + siyanotik (n=9)	r= 0,26 p>0,05
PAH + asiyanotik (n=21)	r= 0,34 p>0,05

PAH: Pulmoner arteryel hipertansiyon, **ICAM-1:** İnter sellüler adezyon molekülü-1

Tablo 12. Siyanotik ve asiyanotik PAH gruplarının tedavi süreleri ile ICAM 1 düzeylerinin korelasyonu

Tedavi süresi	**ICAM 1**
PAH + siyanotik (n=9)	r=-0,13 p>0,05
PAH + asiyanotik (n=21)	r= 0,10 p>0,05

PAH: Pulmoner arteryel hipertansiyon, ICAM 1: İnter sellüler adezyon molekülü-1

4.5. Grupların EKO Ölçüm Değerleri ile ICAM-1 Düzeyleri

Olguların M-mod EKO ölçümlerinde, PAH grubunun sağ ventrikül uzun ($RVDÇ_1$) ve orta ($RVDÇ_2$) çaplarının sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla, triküspit anuler plan sistolik hareket mesafesi (TAPSE) değerlerinin ise tüm gruplardan daha düşük olduğu saptanmıştır ($p>0,05$), (Tablo 13).

Olguların Doppler EKO ölçümlerinde, PAH grubunun LV ve RV için elde edilen LVET ve RVET değerlerinin sağlıklı kontrol ve DKH grubuna göre daha düşük, LV-MPI ve RV MPI değerlerinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p>0,05$), (Tablo 13).

Tablo 13. Sağlıklı kontrol grubu ile PAH ve DKH grubunun EKO ölçümlerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	PAH (n=30)	DKH (n=20)	SK (n=20)	p^a	p^b
$RVDÇ_1$	4,40 ± 0,74	4,15 ± 0,62	3,49 ± 0,25	**0,001**	>0,05
$RVDÇ_2$	3,14± 0,65	2,78 ± 0,71	2,22 ± 0,23	**0,001**	>0,05
LVET	264,2 ± 41,3	290,8 ± 30,1	302,6 ± 25,8	**0,001**	**0,03**
LVMPI	0,32 ± 0,15	0,22 ± 0,04	0,19 ± 0,03	**0,0001**	**0,007**
RVET	261,2 ± 31,7	275,6 ± 11,7	280,25 ± 8,4	**0,008**	**0,08**
RVMPI	0,30 ± 0,10	0,22 ± 0,03	0,21 ± 0,02	**0,0001**	**0,001**
TAPSE	1,90 ± 0,24	2,42 ± 0,21	2,34 ± 0,16	**0,0001**	**0,0001**

PAH: Pulmoner arteryel hipertansiyon, DKH: Doğumsal kalp hastalığı, SK: Sağlıklı kontrol, RVDÇ1: Sağ ventrikül orta kaviter çap, RVDÇ2: Sağ ventrikül uzun eksen çap, LVET: Sol ventrikül ejeksiyon zamanı, LVMPI: Sol ventrikül miyokard performans indeksi, RVET: Sağ ventrikül ejeksiyon zamanı, RVMPI: Sağ ventrikül miyokard performans indeksi, TAPSE: Triküspid anüler plan sistolik hareket mesafesi

p^a: PAH grubu ile SK grubunun karşılaştırılması, **p^b**: PAH grubu ile DKH grubunun karşılaştırılması,

Doğumsal kalp hastalığı grubunun EKO ölçüm değerleri ile ICAM-1 düzeyleri arasında korelasyon olmadığı görülmüştür (Tablo 14).

Tablo 14. Doğumsal kalp hastalığı grubunun EKO ölçüm değerleri ile ICAM 1 düzeylerinin korelasyonu

Değişkenler	ICAM 1
EF	r= 0,27 p>0,05
FK	r= 0,30 p>0,05
LVMPI	r= 0,19 p>0,05
RVMPI	r=- 0,16 p>0,05
$RVDÇ_1$	r= 0,12 p>0,05
$RVDÇ_2$	r= 0,03 p>0,05
TAPSE	r= 0,43 p>0,05

ICAM 1: İnter sellüler adezyon molekülü 1, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FK: Fraksiyonel kısalma, LVMPI: Sol ventrikül miyokard performans RVMPI: Sağ ventrikül miyokard performans indeksi, RVDÇ1: Sağ ventrikül orta kaviter çap, RVDÇ2: Sağ ventrikül uzun eksen çap, TAPSE: Triküspid anüler plan sistolik hareket mesafesi

Pulmoner arteryel hipertansiyon grubunun EKO ölçüm değerleri ile ICAM-1 düzeyleri arasında korelasyon olmadığı görülmüştür (Tablo 15).

Tablo 15. Pulmoner arteryel hipertansiyon grubunun EKO ölçüm değerleri ile ICAM 1 düzeylerinin korelasyonu

Değişkenler	**ICAM 1**
EF	r=-0,43 p>0,05
FK	r=-0,42 p>0,05
LVMPI	r= 0,04 p>0,05
RVMPI	r= 0,34 p>0,05
$RVDÇ_1$	r=-0,17 p>0,05
$RVDÇ_2$	r=-0,20 p>0,05
TAPSE	r=-0,43 p>0,05

ICAM 1: İnter sellüler adezyon molekülü 1, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FK: Fraksiyonel kısalma, LVMPI: Sol ventrikül miyokard performans RVMPI: Sağ ventrikül miyokard performans indeksi, RVDÇ1: Sağ ventrikül orta kaviter çap, RVDÇ2: Sağ ventrikül uzun eksen çap, TAPSE: Triküspid anüler plan sistolik hareket mesafesi

4.8. Hasta Gruplarının Kateter Anjiografi Bulguları ile ICAM-1 Düzeyleri

Sistolik pulmoner arter basıncı, DPAB, OPAB, Rp ve Rp/Rs değerlerinin PAH grubunda DKH grubuna göre daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,05$), (Tablo 16).

Hasta gruplarının hemodinamik parametreleri ile ICAM-1 düzeyleri arasında korelasyon olmadığı görülmüştür (Tablo 17,18).

Tablo 16. Pulmoner arteryel hipertansiyon ve DKH gruplarının kateter anjiografi ile saptanan hemodinamik parametreleri

Değişkenler	**PAH (n=30)**	**DKH (n=20)**	**P**
SPAB (mmHg)	85 ± 28,1	25 ± 5,8	**0,001**
DPAB (mmHg)	38 ± 23,5	8,6 ± 2,7	**0,001**
OPAB (mmHg)	59 ± 24,4	16 ± 3,9	**0,001**
PAW (mmHg)	19,3±16,55	10,73±3,52	0,15
Qp (l/dk/m^2**)**	7,7 ± 8,1	5,9 ± 2,9	0,40
Qs (l/dk/m^2**)**	3,4 ± 0,8	4,2 ± 1,2	0,05
Qp/Qs	2 ± 1,8	1,3 ± 0,3	0,13
Rp (u/m^2**)**	11 ± 9,9	1,3 ± 0,7	**0,001**
Rs (u/m^2**)**	21 ± 11,4	20 ± 6,3	0,69
Rp/Rs	0,5 ± 0,6	0,1 ± 0,2	**0,02**

PAH: Pulmoner arteryel hipertansiyon, **DKH:** Doğumsal kalp hastalığı, **SPAB:** Sistolik pulmoner arter basıncı, **DPAB:** Diyastolik pulmoner arter basıncı, **OPAB:** Ortalama pulmoner arter basıncı, **PAW:** Pulmoner arter wedge basıncı, **Qp:** Pulmoner akım, **Qs:** Sistemik akım, **Qp/Qs:** Pulmoner akım/Sistemik akım, **Rp:** Pulmoner rezistans, **Rs:** Sistemik rezistans, **Rp/Rs:** Pulmoner rezistans/Sistemik rezistans

Tablo 17. PAH grubunun kateter anjiografi bulguları ile ICAM-1 düzeylerinin korelasyonu

Değişkenler	**ICAM 1**
SPAB (mmHg)	r=0,46 p>0,05
DPAB (mmHg)	r=0,32 p>0,05
OPAB (mmHg)	r=0,37 p>0,05
Qp (l/dk/m^2 **)**	r=-0,51 p>0,05
Qs (l/dk/$m^{2)}$	r=-0,18 p>0,05
Qp/Qs	r=-,0,57 p>0,05
Rp (u/$m^{2)}$	r=0,52 p>0,05
Rs (u/$m^{2)}$	r=0,48 p>0,05
Rp/Rs	r=0,57 p>0,05

ICAM-1: İnter sellüler adezyon molekülü 1**, SPAB:** Sistolik pulmoner arter basıncı, **DPAB:** Diyastolik pulmoner arter basıncı, **OPAB:** Ortalama pulmoner arter basıncı, **Qp:** Pulmoner akım, **Qs:** Sistemik akım, **Qp/Qs:** Pulmoner akım/Sistemik akım, **Rp:** Pulmoner rezistans, **Rs:** Sistemik rezistans, **Rp/Rs:** Pulmoner rezistans/Sistemik rezistans

Tablo 18. DKH grubunun kateter anjiografi bulguları ile ICAM-1 düzeylerinin korelasyonu

Değişkenler	**ICAM 1**
SPAB (mmHg)	r=-0,10 p>0,05
DPAB (mmHg)	r=-0,07 p>0,05
OPAB (mmHg)	r=-0,17 p>0,05
Qp (l/dk/$m^{2)}$	r=-0,07 p>0,05
Qs (l/dk/$m^{2)}$	r= 0,24 p>0,05
Qp/Qs	r=-0,23 p>0,05
Rp (u/$m^{2)}$	r= 0,24 p>0,05
Rs (u/$m^{2)}$	r=-0,03 p>0,05
Rp/Rs	r= 0,29 p>0,05

ICAM-1: İnter sellüler adezyon molekülü 1**, SPAB:** Sistolik pulmoner arter basıncı, **DPAB:** Diyastolik pulmoner arter basıncı, **OPAB:** Ortalama pulmoner arter basıncı, **Qp:** Pulmoner akım, **Qs:** Sistemik akım, **Qp/Qs:** Pulmoner akım/Sistemik akım, **Rp:** Pulmoner rezistans, **Rs:** Sistemik rezistans, **Rp/Rs:** Pulmoner rezistans/Sistemik rezistans

Sistolik pulmoner arter basıncı, DPAB, OPAB, Qs, Rp, Rs ve Rp/Rs değerlerinin siyanotik PAH grubunda asiyanotik PAH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla (p>0,05), Qp ve Qp/Qs değerlerinin ise daha az olduğu saptanmıştır (p>0,05), (Tablo 19).

Tablo 19. Siyanotik ve asiyanotik PAH gruplarının kateter anjiografi ile saptanan hemodinamik parametreleri

Değişkenler	**PAH + siyanotik (n=9)**	**PAH + asiyanotik (n=21)**	**P**
SPAB (mmHg)	93 ± 31,60	81 ± 26,83	>0,05
DPAB (mmHg)	47 ± 19,8	35 ± 24,1	>0,05
OPAB (mmHg)	71 ± 21,4	55 ± 24,6	>0,05
Qp (l/dk/$m^{2)}$	6,2 ± 5,3	8,1 ± 8,3	>0,05
Qs (l/dk/$m^{2)}$	6,9 ± 7,4	3,5 ± 0,8	>0,05
Qp/Qs	1,3 ± 0,3	2,1 ± 1,9	>0,05
Rp (u/$m^{2)}$	14,1 ± 7,8	11,1 ± 9,9	>0,05
Rs (u/$m^{2)}$	24 ± 2,1	19 ± 9,3	>0,05
Rp/Rs	0,8 ± 0,1	0,5 ± 0,6	>0,05

PAH: Pulmoner arteryel hipertansiyon, **DKH:** Doğumsal kalp hastalığı, **SPAB:** Sistolik pulmoner arter basıncı, **DPAB:** Diyastolik pulmoner arter basıncı, **OPAB:** Ortalama pulmoner arter basıncı, **PAW:** Pulmoner arter wedge basıncı, **Qp:** Pulmoner akım, **Qs:** Sistemik akım, **Qp/Qs:** Pulmoner akım/Sistemik akım, **Rp:** Pulmoner rezistans, **Rs:** Sistemik rezistans, **Rp/Rs:** Pulmoner rezistans/Sistemik rezistans

5. TARTIŞMA

Pulmoner arteryel hipertansiyon, progresif pulmoner vasküler direnç artışı ile giden ve sağ ventrikül yetersizliği ve erken ölüme yol açan bir grup hastalığı tanımlayan bir terimdir (8). Tedavi edilmezse prognozu kötü bir hastalıktır. Çocuklarda genellikle DKH, parankimal akciğer hastalığı, kollajen doku ve diğer hastalıklar PAH'a yol açar (9,10). Soldan sağa geçişli DKH'da artmış pulmoner kan akımı ve basıncı sonucunda pulmoner damar yatağında ilerleyici yapısal değişiklikler olmaktadır. Pulmoner vazokonstruksiyon ve damarsal yeniden yapılanma hastalığın altında yatan en önemli mekanizmadır. Soldan sağa geçişli ve PAH'lı hastaların akciğer biyopsilerinin elektron mikroskopik incelemelerinde endotel hücrelerinde görülen değişiklikler (endotel hücrelerinin yerleşimi ve yüzey özellikleri bozulması) endotelyal işlev bozukluğunun PAH patogenezinde rolü olabileceğini göstermektedir. Sonuçta endotel hücreleriyle dolaşan kan hücreleri (trombositler, lökositler) arasında anormal etkileşim olduğu ve vazoaktif maddelerin, düz kas mitojenlerinin salındığı gösterilmiştir (24). Endotel disfonksiyonunun kardiyovasküler hastalıkların temelinde yer aldığı ve prognozunda da önemli olduğu düşünülmektedir (77,78). Endotele etki eden mediyatörler arasındaki dengenin vazokonstriksiyon yönünde bozulması nedeni ile oluşan endotel bağımlı vazodilatasyon bozukluğu endotel disfonksiyonunun temelini oluşturmaktadır (79). Literatürde oksidatif stresin endotel disfonksiyonu oluşumunda önemli rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Endotel disfonksiyonuna yol açan sistemik süreçlerin birçoğunun altında hücre içi

oksidatif sinyal aktivasyonu yatmakta ve buna NO salınımının azalması ve vasküler inflamatuar gen ekspresyonunun artışı eşlik etmektedir (80). Vazokonstriktif maddelerin üstünlüğü endojen NO'nun vazorelaksan etkisine baskın gelmektedir; bunun sonucu olarak oluşan dinamik endotel bağımlı vazodilatasyon bozukluğu, endotel disfonksiyonunun fizyolojik temelini oluşturmaktadır (79). Adezyon molekülleri endotel hücreleri tarafından dolaşıma salınır ve endotelyal hücre hasarı ile giden durumlarda bu moleküllerin kandaki miktarı artar. Dolayısıyla endotel disfonksiyonuyla giden PAH'da da adezyon moleküllerinin serumda artması beklenir. Ayrıca adezyon molekülleri bu hastalıkların prognozu ile de ilişkilidir. Giderek artan epidemiyolojik bilgilerle adezyon molekülleri ve bunların ekspresyonunu indükleyen sitokinlerin sağlıklı insanların dolaşımında artmış olarak saptanmasının kardiyovasküler riski öngörmek için de kullanılabileceği düşüncesi oluşmuştur (68,69).

Yapılan deneysel çalışmalarda da artmış kan akımının da endotel hücresinde hasar oluşturarak çeşitli mediatörlerin salınımını arttırdığı gösterilmiştir (40). Pulmoner arteryel hipertansiyon seyri sırasında gözlenen yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin oluşmasında bu mediyatörlerin rolünü ve klinikte kullanımını inceleyen araştırmalar yoğunluk kazanmıştır. Klinisyenlerin PAH hastalarını izlemlerinde yardımcı olabilecek gittikçe artan sayıda biyobelirteç tanımlanmaktadır. Bu biyobelirteçlerin büyük çoğunluğu, PAH patogenezinde önemli rol üstlenen endotel hasarının oluşumundan sorumlu tutulan maddelerdir. Pulmoner arteyel hipertansiyonun izleminde özellikle erişkinlerde sık görülen idiyopatik PAH'da bu biyobelirteçlerin kullanımına artan bir ilgi

oluşmuştur, ancak literatürde bu konuyla ilgili henüz bir görüş birliği sağlanamamıştır.

İnter sellüler adezyon molekülü-1, morfojenez, inflamasyon, hemostaz ve immünite sırasında birçok hücre tanıma olaylarını yöneten bir moleküldür (58). Hücre adezyon proteinleri, kan dolaşımından hasarlı dokuya lökosit göçünün erken evrelerini düzenlerler. Hücreler arası ilişkileri sağladığı bilinen sitokinler, inflamatuvar sürecin düzenlenmesinde ciddi düzeyde önemli role sahiptirler. Hücre adezyon molekülleri değişik patolojik durumlarda önemli rol oynar. Adezyon sürecini düzenleyen pek çok sinyal ileti yolağı tanımlanmıştır. Bunlardan ICAM-1, VCAM-1 ve bazı integrinler vasküler yüzeyde inflamatuvar hücrelerin kararlı adezyonuna neden olurlar. PECAM-1 kandan damar dışına hücrelerin ekstravazasyonu için gereklidir. Endotel hasarının ve aktivasyonunun kanıtı olarak yükselmiş serum ICAM-1 ve VCAM-1 kullanılmaktadır (56,57).

Bu çalışmada PAH patogenezinin temelini oluşturan yüksek basınçlı akım artışına bağlı gelişen endotel disfonksiyonunun göstergesi olarak ICAM-1'in kullanılabilirliğini kanıtlamaya çalıştık. İnter sellüler adezyon molekülü-1'in sağlıklı populasyon için bir sınır değeri olmadığı için hasta populasyondaki değerler istatistiksel olarak anlamlılıklarına göre karşılaştırıldı. Bizim çalışmamızda sağlıklı grubun ortalama ICAM-1 düzeyi 231,4 ± 60,4 ng/ml olarak ölçüldü. Ülkemizde Deveci ve arkadaşları tarafından sepsisli çocuklarda serum ICAM-1 düzeylerinin bakıldığı çalışmada, sağlıklı grubun serum ICAM-1 düzeyi ortalaması 277.9 ± 52.0 ng/ml olarak bulunmuştur (81).

Li ve arkadaşları; yüksek basınçlı akım artışının, distal pulmoner arter endotel hücrelerinde adezyon molekülü ve sitokin sentezinden sorumlu m-RNA ekspresyonunu indüklediğini göstermişlerdir (82). Jin ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada yüksek kan akımına bağlı gelişen PAH'da vasküler inflamasyona bağlı serum ve doku ICAM-1 düzeyinin şantı olan ratlarda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (83).

Çalışmamızda PAH olgularında ICAM-1 düzeyleri, sağlıklı kontrol ve DKH olgularına oranla yüksek bulunmuştur ($p<0,05$), (Tablo 5,7). Ayrıca DKH'li grupta sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptadığımız ICAM-1 değerleri, bize PAH gelişmeden önceki devrede yalnızca akımın artmasının bile ICAM-1 salınımının artmasında etkili olduğunu düşündürmüştür (Tablo 6).

Oksidatif stres durumunda endotel hücreleri koruyucu fenotiplerini kaybeder ve proinflamatuvar moleküller sentezler (84). Bunlar arasında VCAM-1, ICAM-1 ve monosit kemotaktik protein-1 yer almaktadır. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da siyanotik PAH'lı ve asiyanotik PAH'lı grup karşılaştırıldığında siyanotik grupta serum ICAM-1 düzeyinin yüksek olması hipoksiye ikincil gelişen endotel hücre hasarının göstergesi olarak ICAM-1'in kullanılabileceğini ortaya koymaktadır (Tablo 8).

Siyanotik grubun OPAB, SPAB, DPAB ve Rp değerlerinin asiyanotik PAB grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 19). Tüm bu bulgular, siyanotik hasta grubunda artmış

akımın yanı sıra hipoksinin ve trombozun da PAH patogenezinde etkili olduğunu, yüksek ICAM-1 düzeylerinin PAH'a yol açan diğer faktörlerle birlikte olgularımızdaki PAH'a katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Klings ve arkadaşlarının orak hücre anemili hastalarda yaptığı çalışmada PAH'ı olan grupta serum ICAM-1, VCAM-1, P-selektin düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (84). Yine Iannone ve arkadaşlarının sistemik sklerozisle ilişkili PAH hastalarında yaptıkları çalışmada hasta grupta sağlıklı gruba göre endotelyal aktivasyon belirteçlerinden ICAM-1, PECAM-1 ve VCAM-1 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuş ve 6-12 aylık endotelin reseptör antagonisti tedavisi sonrası hasta grupta da düzeylerin normale geldiği görülmüştür (85).

Pulmoner vasküler endotel, vasküler tonusu ve hemostazı sağlamak için birtakım maddeler salgılamaktadır. Bunlardan en önemli iki faktör endotel kaynaklı gevşeme faktörü olan NO ile vazokonstriktör ve proliferatif olan endotelin-1 dir (86,87). De Caterina ve arkadaşları PAH patogenezinde yer alan NO sentezinin azalmasına neden olan TNF-α veya IL-1ß stimulasyonunun aynı zamanda VCAM-1 ve ICAM-1 ekspresyonunu arttırdığını göstermişlerdir (88).

Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda doğumsal kalp hastalığı dışındaki nedenlere ikincil gelişen PAH'da adezyon moleküllerine bakılmıştı.

Sadece Kanrawee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 31 tane konjenital kalp hastasında serum ICAM-1 düzeyi bakılmış ve kateter anjiografi bulgularıyla karşılaştırılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da pulmoner arter basıncı 25 mmHg'nın üzerinde olan hastalarda serum ICAM-1 düzeyi yüksek bulunmuş ve

çoklu regresyon modelinde ortalama pulmoner arter basıncı ICAM-1 düzeyinin en güçlü bağımsız belirleyicisi olarak saptanmıştır. Ancak bu çalışmada sağlıklı kontrol grubu bulunmamaktadır ve ekokardiyografi bulgularıyla karşılaştırma yapılmamıştır (7).

Sebebi ne olursa olsun, PAH'ın ana morbidite ve mortalite nedeni ilerleyici sağ ventrikül yetersizliği ve bunun getirdiği düşük debili kalp yetersizliğidir (89). Pulmoner arteryel hipertansiyon hastalarının izlenmesinde kullanılan geleneksel metodlar arasında olan ekokardiyografi ile sağ kalp boşluklarının ve özellikle sağ ventrikülün etkilenip etkilenmediğinin belirlenmesi tanı, tedavi seçenekleri ve prognozun belirlenmesinde önem taşımaktadır. Çalışmamızda, PAH'ı olan olguların M-mod ölçümlerinde diyastol sonu sağ ventrikül uzun ($RVDÇ_1$) ve orta ($RVDÇ_2$) çaplarının diğer gruplara göre daha fazla, TAPSE değerlerinin ise daha düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 13). Ayrıca PAH'ı olan olguların Doppler EKO ölçümlerinde LV ve RV için elde edilen MPI değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek olması her iki ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının PAH'dan olumsuz etkilendiğini ortaya koymaktadır ($p<0,05$), (Tablo 13). Ancak kontrol ve hasta gruplarının tüm EKO ölçüm değerleri ile ICAM-1 düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır (Tablo 14,15).

Pulmoner arteryel hipertansiyon tanısı için altın standart tanı yöntemi kateter anjiografidir. Ayrıca ameliyat edilebilirlik ve ilaç tedavisi öncesi hemodinamik değerlendirme açısından da önem taşır. Çalışmamızda PAH'ın

göstergesi olan SPAB, DPAB, OPAB, Rp ve Rp/Rs oranlarının PAH grubunda doğal olarak yüksek olduğu saptanmış olmasına rağmen ($p<0,05$), (Tablo 16) gruplar arası hemodinamik parametreler ile ICAM-1 düzeyleri arasında korelasyonun bulunmaması (Tablo 17,18), gruplar arası kateter anjiografi değerlerinin homojen olmayan bir dağılım göstermesine ve ICAM-1 düzeylerinin bu hemodinamik parametrelerden bağımsız olarak artmış olabileceğini düşündürmektedir.

Pulmoner arteryel hipertansiyon patogenezindeki önemli gelişmeler sonucunda bu olguların tanı ve tedavilerinin izlemlerinde giderek önemli bir yer alan, pulmoner damar hastalığında endotelyal bozukluğun olası aracısı olarak giderek artan bir ilgi odağı olan biyolojik belirteçlerin özellikle idiyopatik ve tromboembolik PAH olgularında rutine girmesi ile DKH'ye bağlı PAH olgularında da bu belirteçlerin kullanılabilirliğini araştıran çalışmaların yapılmasına hız verilmiştir. Bu amaçla yapmış olduğumuz çalışmamızda, PAH'ı olan olgularda artmış ICAM-1 düzeylerinin PAH'a yol açan diğer faktörlerle birlikte PAH gelişimine katkıda bulunduğunu PAH patogenezinin temelini oluşturan endotel disfonksiyonunun göstergesi olarak ICAM-1'in kullanılabileceği görüldü.

Ancak çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğu için tedaviye cevabın değerlendirilmesinde ICAM-1'in kullanımı net değerlendirilemedi. Bu nedenle tedavi öncesi bazal ICAM-1 düzeyleri alınıp tedaviden 6-12 ay sonraki değerlerle karşılaştırmanın yapılabileceği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak ICAM-1'in tek başına vasküler yapısal değişikliklerden sorumlu olmadığını, olasılıkla birçok faktörle birlikte bu kompleks mekanizmaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Pulmoner arteryel hipertansiyon gibi izlemi multidisipliner yapılması gereken bu hastalığa sahip olguların, aile taraması, tanı, izlem, tedaviye yanıt ve prognozlarının değerlendirilmesi açısından klinisyenlere yardımcı olabilecek ucuz, pratik, güvenilir, invazif olmayan bu biyobelirteçin kullanımının uygun olabileceğini düşünmekteyiz. Prospektif, uzun soluklu çalışmalar sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda ICAM-1'in PAH olgularının izlemlerinde kullanılan standart izlem parametrelerine eklenmesi mümkün olacaktır.

6. SONUÇLAR

PAH'ı olan ve olmayan hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubunda ICAM-1 düzeylerinin çalışıldığı ve bu belirteçin ekokardiyografi ve kateter anjiografi bulgularıyla olan ilişkilerinin incelendiği bu çalışmada elde edilen sonuçlar;

1. Sağlıklı kontrol grubu ile PAH grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında ICAM-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).
2. Sağlıklı kontrol grubu ile DKH grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında ICAM-1 açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,05$).
3. Pulmoner arteryel hipertansiyon grubu ile DKH grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında ICAM-1 açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,05$).
4. Siyanotik ve asiyanotik PAH grupları karşılaştırıldığında, gruplar arasında ICAM-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Siyanotik grupta ICAM-1 düzeyi daha yüksek bulundu.
5. Hasta gruplarının izlem ve tedavi süreleri ile ICAM-1 değerleri arasında korelasyon olmadığı görülmüştür.
6. Hasta gruplarının EKO ölçüm değerleri ile ICAM-1 düzeyleri arasında korelasyon olmadığı görülmüştür.
7. Hasta gruplarının hemodinamik parametreleri ile ICAM-1 düzeyleri arasında korelasyon olmadığı görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Yang XY, Li XF, Lü XD, Liu YL. Incidence of congenital heart disease in Beijing, China. Chin Med J (Engl) 2009;122:1128-1132.

2. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. Dept of Thoracic Medicine, St Vincent's Hospital, Australia. Eur Respir J 2008;32:503-512.

3. Labarrere CA, Nelson DR, Miller SJ, Nieto JM, Conner JA, Pitts DE et al. Value of serum-soluble intercellular adhesion molecule-1 for the noninvasive risk assessment of transplant coronary artery disease, posttransplant ischemic events, and cardiac graft failure. Circulation 2000; 102:1549–1555.

4. Sfikakis PP, Tsokos GC. et al. Clinical use of the measurement of soluble cell adhesion molecules in patients with autoimmune rheumatic diseases. Clin Diagn Lab Immunol 1997;4:241-246.

5. Jude EB, Douglas JT, Anderson SG, Young MJ, Boulton AJ. Circulating cellular adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, P- and E-selectin in the prediction of cardiovascular disease in diabetes mellitus. Eur J Intern Med 2002;13:185-189.

6. de Lemos JA, Hannekens CH, Ridker PM. Plasma concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol 2000; 36:423-426.

7. Sungprem K, Khongphatthanayothin A, Kiettisanpipop P, Chotivitayatarakorn P, Poovorawan Y, Lertsapcharoen P. Serum Level of Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 Correlates with Pulmonary Arterial

Pressure in Children with Congenital Heart Disease Pediatr Cardiol 2009 30:472–476.

8. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:43–54.

9. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43:40-47.

10. Haworth SG. The management of children with congenital heart disease. In: Beghetti M, Barst RJ, Naeije R, Rubin LJ, eds. Pulmonary Arterial Hypertension Related to Congenital Heart Disease; 1st ed. London 2006. pp.129-141.

11. Tulloh RMR. Congenital heart disease in relation to pulmonary hypertension in paediatric practice. Paediatr Respir Rev 2005;6:174-180.

12. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:1023-1030.

13. Higenbotam T. Pathophysiology of Pulmonary Hypertension. Chest 1994;105:7-12.

14. Friedman, WF. Proceedings of National Heart, Lung, and Blood Institute pediatric cardiology workshop: pulmonary hypertension. Pediatr Res 1986; 20:811-910.

15. Ilkiw RL, Miller-Hance W, Nihill R. et al. The pulmonary circulation. In: Garson A, Bricker JT, Mc-Namara DG, eds. The Science and Practice of Pediatric Cardiology. 1st. Ed. Philadelphia: Lea & Febiger;1990. pp.360-385.

16. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. A description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. Circulation 1958;18:533-547.

17. Rabinovitch M, Haworth SG, Castaneda AR, Nadas AS, Reid LM. Lung biopsy in congenital heart disease: A morphometric approach to pulmonary vascular disease. Circulation 1978;58:1107-1122.

18. Rabinovitch M. Pathophysiology of pulmonary hypertension. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, eds. Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. 6th ed. Baltimore: Williams& Wilkins; 2001. pp.1311-1346.

19. Sadler TW. Cardiovascular and respiratory system. In: Langman's Medical Embriyology. Gardner JN, ed. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990. pp.179-236.

20. Kulik TJ. Pulmonary hypertension. In: Fyler DC, ed. Nadas' Pediatric Cardiology. 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus Inc; 1992. pp.83-100.

21. Kourembanas S, McQuillan LP, Leung GK, Faller DV. Nitric oxide regulates the expression of vasoconstrictors and growth factors by vascular endothelium under both normoxia and hypoxia. J Clin Invest 1993;92:99-104.

22. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980;288 :373-376.

23. Anderson TJ. Assesment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J Am Coll Cardiol 1999; 34:3:631-638.

24. Rabinovitch M, Bothwell T, Hayakawa BN, Williams WG, Trusler GA, Rowe RD, et al. Pulmonary artery endothelial abnormalities in patients with congenital heart defects and pulmonary hypertension. A correlation of light with scanning electron microscopy and transmission electron microscopy. Lab Invest 1986;55:632-653.

25. Rabinovitch M, Andrew M, Thom H. Abnormal endothelial factor VIII associated with pulmonary hypertension and congenital heart defects. Circulation 1987;76:1043-1052.

26. Hopkins, WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. Coron Artery Dis 2005;16:19.

27. Tesfamariam B, DeFelice AF (2007) Endothelial injury in the initiation and progression of vascular disorders. Vascul Pharmacol 46:229–237.

28. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. N Eng J Med 1990;323:27-36.

29. Magnani B, Galie N. Prostacyclin in primary pulmonary hypertension. Eur Heart J 1996; 17:18-24.

30. Lüscher TF, Noll G. The endothelium as a regulator of vascular tone and growth. In: Lüscher TF, ed. The Endothelium in Cardio-vascular Disease. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag; 1995. pp.1-24.

31. Furchgott RF, Zawadski JW. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of vascular smooth muscle by acethylcoline. Nature 1980;286:373-376.

32. Hunley TE, Iwasaki S, Homma T, Kon V. Nitric oxide and endothelin in pathophysiological settings. Pediatr Nephrol 1995;9:235-244.

33. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988; 332:411-415.

34. Remuzzi G, Benigni A. Endothelins in the control of cardiovascular and renal function. Lancet 1993;342:589-593.

35. Hughes AD, Thom SA, Woodall N, Schachter M, Hair WM, Martin GN, et al. Human vascular responses to endothelin-1: Observations in vivo and in vitro. J Cardiovasc Pharmacol 1989;13:225-228.

36. de Nucci G, Thomas R, D'Orleans-Juste P, Antunes E, Walder C, Warner TD, et al. Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium derived relaxing factor. Proc Natl Acad Sci 1988;85:9797-9800.

37. White DG, Mundin JW, Sumner MJ, Watts IS. The effect of endothelins on nitric oxide and prostacyclin production from human umblical vein, porcine aorta and bovine carotid artery endothelial cells in culture. Br J Pharmacol 1993;109:1128-1132.

38. Tutar HE, İmamoğlu A, Atalay S, Gümüş H, Akar N. Plasma endothelin-1 levels in patients with left to right shunt with or without pulmonary hypertension. J Cardiol 1999;70:57-62.

39. Rondelet B, Kerbaul F, Motte S, van Beneden R, Remmelink M, Brimioulle S, et al. Bosentan for the prevention of overcirculation-induced experimental pulmonary arterial hypertension. Circulation 2003;107: 1329-1335.

40. Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension. Chest 1998;114:208-212.

41. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43:13-24.

42. Shah SJ, Gomberg-Maitland M, Thenappan T, Rich S. Selective serotonin reuptake inhibitors and the incidence and outcome of pulmonary hypertension. Chest 2009;136:694-700.

43. Sullivan CC, Du L, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL, et al. Induction of pulmonary hypertension by an angiopoietin 1/TIE2/serotonin pathway. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:12331-12336.

44. Du L, Sullivan CC, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL, et al. Signaling molecules in nonfa-milial pulmonary hypertension. N Engl J Med 2003;348:500-509.

45. Rabinowitch M. Elastase and the pathobiology of unexplained pulmonary hypertension. Chest 1998;114:213-224.

46. Cowan KN, Heilbut A, Humpl T, Lam C, Ito S, Rabinovitch M. Complete reversal of fatal pulmonary hypertension in rats by serine elastase inhibitor. Nat Med 2000;6:698-702.

47. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, Raffestin B, Darmon M, Capron F et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. J Clin Invest 2001; 1108:1141.

48. Grünig E, Koehler R, Miltenyi G. Primary pulmonary hypertension in children may have a different genetic background than in adults. Pediatr Res 2004;56:571-578.

49. Harrison RE, Berger R, Haworth SG, Tulloh R, Mache CJ, Morrell NW, et al. Transforming growth factor-ß receptor mutations and pulmonary arterial hypertension in childhood. Circulation 2005;111:435-441.

50. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WP, Yen E, Widlitz A, Barst RJ, et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. EJ Respir J 2004;24:371-374.

51. Tulloh RMR. Congenital heart disease in relation to pulmonary hypertension in paediatric practice. Paediatr Respir Rev 2005;6:174-180.

52. Berger S, Konduri GG. Pulmonary hypertension in children: The twenty-first century. Pediatr Clin N Am 2006;53:961-987.

53. Barst RJ. Diagnosis and assessment of pulmonary hypertension in infants and children. Prog Pediatr Cardiol 2001;12:279-288.

54. Mair DD, Edwards WD, Julsrud PR, Seward JB, Danielson GK, Goldmuntz E. Truncus arteriosus. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, eds. Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2001. p.910-923.

55. Önder MR, Barutcuoğlu B. Endotel 1. Basım, İstanbul, 2005; 68-71.

56. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun patogenezi. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 1. Basım, İstanbul, 2001. Kültürsay H (ed). Argos iletişim Hizmetleri, İstanbul, 2001: 31-66.

57. Framingham Heart Study. http://www.nhlbi.nih.gov/about/famingham National Heart, Lung, and Blood institute, update: December 2002.

58. Cook-Miles JM. VCAM-1 signals during lymphocyte migration: Role of reactive oxygen species. Molecular Immun 2002; 39: 499-508.

59. Schmid-Schonbein GW. Analysis of inflammation. Annu Rev Biomed Eng 2006; 8: 93-131.

60. Newman PJ. Perspectives series: Cell adhesion in vascular biology. The biology of PECAM-1. J Clin Invest 1997; 99: 3-8.

61. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. Postgrad Med J 2003;79:195-200.

62. Kunsch C, Medford RM. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature. Circ Res 1999;85: 753-766.

63. Piatti P, Monti LD. Insulin resistance, hyperleptinemia and endothelial dysfunction in coronary restenosis. Curr Opin Pharmacol 2005;5:160-164.

64. Irani K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival: a review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling. Circ Res 2000;87:179-183.

65. Lefer DJ, Shandelya SML, Serrano CV Jr, Becker LC, Kuppusamy P, Zweier JL. Cardioprotective actions of a monoclonal antibody against CD-18 in myocardial ischemia-reperfusion injury. Circulation 1993; 88 (Part 1): 1779-1787.

66. Meisel SR, Shapiro H, Radnay J, Neuman Y, Khaskia AR, Gruener N, et al. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules LFA-1 and Mac-1 and their ligand ICAM-1 and VLA-4 throughout the acute phase of myocardial infarction: possible implications for leukocyte aggregation and microvascular plugging. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 120-125.

67. Hovav T, Goldfarb A, Artmann G, Yedgar S, Barsthein G. Enhanced adherence of beta-thalassemic erythrocytes to endothelial cells. Br J Haematol 1999; 106:178-181.

68. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor alpha and increased risk of recurrrent coronary events after myocardial infarction. Circulation 2000; 101:2149-2153.

69. de Lemos JA, Hannekens CH, Ridker PM. Plasma concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol 2000; 36:423-426.

70. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. N Eng J Med 1999; 340:115-126.

71. Pigott R, Dillon LP, Hemingway I, Gearing AJ. Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cell. Biochem Biophys Res Commun 1992; 187:584-589.

72. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008;51: 1-14.

73. Mosteller RD. Simplified calculation of body surface area (letter). N Engl J Med 1987; 317:1098.

74. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, et al. Report of the American Society of Echocardiography committee on nomenclature and standarts in two-dimensional echocardiography. Circulation 1980; 62: 212-217.

75. Silverman N. Quantitative methods to enhance morphological information using M-mode Doppler and cross sectional ultrasound. In: Silverman N (ed) Paediatric Echocardiography. London: Williams and Wilkins, 3th ed. 1993:pp 35-36.

76. Vargo TA. Cardiac catheterization: hemodynamic measurements. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR. The Science and Practice of Pediatric Cardiology. Williams & Wilkins, 2nd ed. 1998:pp 961-993.

77. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long term cigarette smoking impairs endothelium dependent coronary arterial vasodilator function. Circulation1995; 92:1094-1100.

78. Schachinger V, Britten MB, Elnser M, Walter DH, Scharrer I, Zeiher AM. A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelium dependent coronary blood flow regulation. Circulation 1999;100:1502-1508.

79. Fenster BE, Tsao PS, Rockson SG. Endothelial dysfunction: clinical strategies for treating oxidant stres. Am Heart J 2003;146:218-226.

80. Wever RM, Luscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ. Atherosclerosis and two faces of endothelial nitric oxide synthase. Circulation 1998;97:108-112.

81. Deveci U, Ayaz S, Ayaz A, Elevli M. Sepsisli çocuklarda serum interselüler adezyon molekülü-1 düzeyleri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2002; 45: 162-168.

82. Li M, Scott DE, Shandas R, Stenmark KR, Tan W. High pulsatility flow induces adhesion molecule and cytokine mRNA expression in distal pulmonary artery endothelial cells. Ann Biomed Eng 2009;37:1082-1092.

83. Jin HF, Liang C, Liang JM, Tang CS, DU JB. Effects of hydrogen sulfide on vascular inflammation in pulmonary hypertension induced by high

pulmonary blood flow: experiment with rats. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2008; 88:2235-2239.

84. Klings ES, Anton Bland D, Rosenman D, Princeton S, Odhiambo A, Li G et al Pulmonary arterial hypertension and left-sided heart disease in sickle cell disease: clinical characteristics and association with soluble adhesion molecule expression. Am J Hematol. 2008 Jul;83(7):547-553.

85. Iannone F, Riccardi MT, Guiducci S, Bizzoca R, Cinelli M, Matucci-Cerinic M et al. Bosentan regulates the expression of adhesion molecules on circulating T cells and serum soluble adhesion molecules in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. Ann Rheum Dis 2008;67:1121-1126.

86. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol Rev 1991;43:109-142.

87. Yanagisawa M. The endothelin system. A new target for therapeutic intervention. Circulation 1994 ;89:1320-1322.

88. De Caterina R, Libby P, Peng HB, Thannickal VJ, Rajavashisth TB, Gimbrone MA. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. J Clin Invest 1995 ;96:60-68.

89. Galiè N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension Eur Heart J 2004;25:2243-2278.

8. ÖZET

Pulmoner Hipertansiyonu Olan Çocuklarda Serum İnter Sellüler Adezyon Molekülü-1 Düzeyi

Endotel disfonksiyonu ve vasküler inflamasyon pulmoner hipertansiyon patogenezinde önemli rol almaktadır. Inter sellüler adezyon molekülü 1'in ekspresyonunun dolayısıyla serum sICAM-1 düzeyinin artması bir çok endotel disfonksiyonuyla giden hastalıkla ilişkili bulunmuştur.

Bu çalışmada doğuştan kalp hastalığına ikincil gelişen PAH'da biyobelirteç olarak serum ICAM-1'in kullanılabilirliğine aynı zamanda kateter anjiyografi ve ekokardiyografi bulgularıyla ICAM-1'in ilişkisine bakılmıştır.

Çalışmaya, PAH tanısı alan 30, soldan sağa şantı olup PAH gelişmemiş 20 DKH ile 20 sağlıklı kontrol grubundan oluşan toplam 70 olgu dahil edildi. Olguların detaylı öykü ve fizik incelemeleri, antropometrik ölçümleri, tele, EKG, EKO, kateter anjio ve tam kan bulguları daha önceden hazırlanmış olan formlara kaydedildi. Tüm olgulardan alınan kan örneklerinde ICAM-1 düzeyleri ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Pulmoner arteryel hipertansiyon olgularının 15'i (%50) kız olup yaşları 12 ay ile 26 yıl arasında, DKH olgularının 8'i (%40) erkek olup, yaşları 2 ay ile 16

yıl arasında değişmekteydi. Pulmoner arteryel hipertansiyon olgularının ICAM-1 düzeylerinin, DKH ve sağlıklı kontrol olgularından yüksek olduğu ($p<0,05$), PAH grubundaki olguların siyanotik ve asiyanotik şeklinde ayrılan alt gruplarının karşılaştırmasında ise ICAM-1 düzeylerinin siyanotik olgularda, istatiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek olduğu belirlendi. Pulmoner arteryel hipertansiyonlu grubun EKO ölçüm değerleri ve hemodinamik parametreleri ile ICAM-1 düzeyleri arasında korelasyon olmadığı görüldü.

Pulmoner arteryel hipertansiyon grubunda artmış ICAM-1 düzeylerinin PAH'a yol açan diğer faktörlerle birlikte PAH gelişimine katkıda bulunduğunu, bu biyobelirteçin PAH olgularının izlemlerinde kullanılan standart izlem parametrelerine ilave edilmesi ve daha geniş PAH topluluklarına uyarlanması için kullanılırlığının büyük, çok merkezli ve prospektif çalışmalarla gösterilmesinin gerekli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Pulmoner arteryel hipertansiyon, ICAM-1, doğumsal kalp hastalığı

9. SUMMARY

Serum Levels of Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 In Children With Pulmonary Hypertension

Endothelial activation and vascular inflammation are thought to be the mechanisms of pulmonary hypertension. Increased expression of the intercellular adhesion molecule (ICAM-1) and raised serum level of its soluble form (sICAM-1) are found in various conditions associated with endothelial activation.

In this study it is aimed to investigate the reproducubility of ICAM-1 levels as biomarkers and the correlation of echocardiographic and catheter angiographic findings in patients with PAH.

A total of 70 individuals composed of 30 patients with PAH, 20 patients having left to right shunt without PAH and 20 healthy controls have been included in the study. Detailed history, physical examination findings, anthropometric values, telecardiography, ECG, ECHO, catheter angiography and CBC values were recorded on previously designed patient forms. ICAM-1 levels in blood samples were measured by ELISA method.

Fifteen patients (50%) with PAH were female and 15 (50%) were male with an age range of 12 months to 26 years whereas 12 (60%) of the patients having congenital heart diseases (CHD) were female and the rest 8 patients (40%) were male and their ages ranged between 2 months to 16 years. ICAM-1 levels of

PAH patients were found to be higher than CHD patients and healthy controls ($p<0,05$). Comparison of the cyanotic and acyanotic patients in PAH group there was no significant difference between the sICAM-1 level of cyanotic and acyanotic subgroups. However sICAM-1 level was higher in cyanotic group than acyanotic group. It was shown that there were no correlation between the echocardiographic and hemodynamic parameters and measured ICAM-1 levels in patients with PAH.

It is concluded that elevated ICAM-1 levels in patients with PAH contributes to development of PAH together with other predisposing factors and therefore these biological markers could add some more data in diagnosing and monitoring of the treatment in PAH patients together with other routine tests. However, we think that reproducibility of these parameters are needed to be evaluated by means of large, multicentric and prospective studies.

Key words: Pulmonary arterial hypertension, ICAM-1, congenital heart disease

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: M. Melek

Soyadı: Boynukalın

Doğum Yeri ve Tarihi: Karaman, 14/06/1982

Eğitimi: Gazi Univ. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. ABD. Arş. Gör. Dr. (2006-halen)

Hacettepe Univ. Tıp Fak (2000-2006)

Konya Meram Fen Lisesi (1997-2000)

Yabancı Dili: İngilizce

Bilimsel Etkinlikleri:

1. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Aralık 2005 **Özel Bir Hemodiyaliz Ünitesi'nden Yararlanmakta Olan Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ve Depresyon Riski** İnt. Dr. Nazlıhan Boyacı, İnt. Dr. M. Melek Boynukalın, İnt. Dr. Şule Canlar, İnt. Dr. Almıla Coşkun, İnt. Dr. Havva Yeşil.

2. 1. **XXXV. Ulusal Hematoloji Kongresi 2009, AMN_ONLESS MUTASYONU SAPTANAN IMERSLUND GRÄSBECK SENDROMLU BiR OLGU.** Ebru Yılmaz Keskin, Zühre Kaya, Meryem Albayrak, Melahat Melek Boynukalın, Ülker Koçak, Türkiz Gürsel.

3. IX. Ulusal Pediatrik Kardiyoloji Kongresi 2010, Perikardiyal Effüzyonla Başvurup Hodgkin Lenfoma Tanısı Alan Bir Olgu. Serdar Kula, Ayhan Çevik, Melek Boynukalın, Ayhan Pektaş, Deniz Oğuz, Sedef Tunaoğlu, Ceyda Karadeniz, Rana Olguntürk