

Akut Atak, Stabil KOAH ve Kor Pulmonale Hastalarında ADMA, Arjinin ve NO Düzeylerinin Belirlenmesi

Investigation of ADMA, Arginine and NO Levels of Patients with Acute Attack, Stable COPD and Cor Pulmonale

Said Sami Erdem¹, Fikret Kanat², Ali Ünlü³

Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Biyokimya AD¹, Selçuklu Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD², Selçuklu Tıp Fakültesi, Biyokimya AD³, KONYA

Özet

Bu çalışmada atak, stabil ve kor pulmonale grubu kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olanlarda asimetrik dimetilarjinin (ADMA), nitrik oksit (NO) ve arjinin düzeylerindeki değişiklikleri belirlemeyi amaçladık. Çalışmamıza 25 akut atak KOAH, 25 stabil KOAH, 25 kor pulmonale hastası dahil edildi. Hastaların KOAH ve kor pulmonale dışında ek bir hastalığı yoktu. Kontrol grubu 25 sağlıklı kişiden oluşturuldu. ADMA ve Arjinin düzeyleri yüksek basınçlı likit kromatografi yöntemiyle floresans dedektörde ölçüldü. Serum nitrit/nitrat konsantrasyonları kolorimetrik metotla ölçüldü. Akut atak, ($p<0.01$) stabil ($p<0.05$) ve kor pulmonale ($p<0.001$) grubu KOAH hastalarında ADMA seviyeleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Serum arjinin düzeylerinde stabil, atak ve kontrol grupları arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Serum arjinin düzeyleri kor pulmonale grubunda kontrol ($p<0.05$) ve atak grubuna ($p<0.01$) oranla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Bizim çalışmamız ADMA seviyelerinin atak, stabil ve kor pulmonale KOAH hastalarında arttığını göstermiştir. Sonuçlarımız artmış ADMA oranının KOAH temelinde gelişen pulmoner hipertansiyonun gelişiminde önemli rolü olabileceğini göstermektedir. Bu hastalarda gelişen pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonalenin önlenmesi ve tedavisinde ADMA önemli bir hedef olabilir.

Anahtar sözcükler: Asimetrik dimetilarjinin, nitrik oksit, KOAH

Abstract

The aim of our study was to determine serum asymmetric dimethylarginine (ADMA), nitric oxide (NO) and arginine levels in patients with acute attack, stable and cor pulmonale Chronic Obstructive Pulmonary disease (COPD). Twenty five acute attack of COPD, twenty five stable of COPD, twenty five cor pulmonale subjects participated in this study. To be selected patients had to have no other diseases. The control group was formed by twenty five apparently healthy people. ADMA and arginine levels were measured by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. Serum nitrite/nitrate concentrations were determined using a commercial colorimetric assay. Patients of acute ($p<0.01$), stable ($p<0.05$) and cor pulmonale ($p<0.001$) of COPD had statistically significant higher values of ADMA compared to control group. There was no difference between stable, attack and control groups for arginine values. Cor pulmonale group had statistically significant lower values arginine compared to control ($p<0.05$) and attack groups ($p<0.01$). Our study shows that ADMA level is increased in the acute attack, stable and cor pulmonale of COPD patients. ADMA may play an important role in the progression of pulmonary hypertension in COPD patients. ADMA may therefore represent a novel therapeutic target for the treatment and prevention of pulmonary hypertension and cor pulmonale in COPD patients.

Key Words: Asymmetric dimethylarginine, nitric oxide, COPD

GİRİŞ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), kronik bronşit ve amfizeme bağlı sık rastlanan kronik, irreversibl ve progresif hava akımı kısıtlanması olarak tanımlanmaktadır. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir (1). KOAH'daki patolojik tabloyu büyük hava yolları, küçük hava yolları ve akciğer parankiminde görülen inflamatuvar değişiklikler oluşturur. Hastalık ilerlediğinde pulmoner vasküler sistem, kalp ve solunum kasları etkilenir. KOAH hastalarının büyük hava yollarında çok sayıda morfolojik değişiklikler tanımlanmıştır (2). KOAH'ta akciğer damarlarındaki değişiklikler hastalığın doğal gelişiminin erken dönemlerinde başlayan damar duvarı kalınlaşması ile karakterizedir. İntimadaki kalınlaşma ilk yapısal değişikliktir (3).

Kor pulmonale akciğerlerdeki primer hastalığa bağlı olarak veya akciğerin yapısı ve fonksiyonunu bozan hastalıklarla

sağ ventrikülün tutulumudur. Bu tanım sol ventrikül yetmezliği yapan kalp hastalıkları ve akkz valvüler kalp hastalığı sonucu olan sol ventrikül yetmezliklerine bağlı sağ yetmezliklerini içermez. Sistolik pulmoner arter basıncı (PAB)'nin 30 mmHg, ortalama PAB'nin 18-20mmHg'nin üstünde olması durumunda pulmoner hipertansiyonun varlığından söz edilir (4).

Nitrik Oksit (NO) ortam havasında bulunmakla birlikte, aynı zamanda kirliliğe, ekzos gazında, sigara dumanında bulunan bir bileşiktir. NO, reaktif nitrojen oksitleri üreterek çevre kirlenmesine neden olabilmektedir. NO organizmanın büyük ve komplike enzimlerinden biri olan Nitrik oksit sentaz (NOS, EC 1.14.13.39) enzimi tarafından sentezlenmektedir (5,6).

Arjinin NO sentezinde substrat olarak kullanıldığından dolayı arjinin plazma konsantrasyonlarının yeterli düzeyde

olması optimal enzim aktivitesi için gereklidir. Arjininden NO oluşumu çeşitli arjinin analogları tarafından inhibe edilir. Bu analoglar artmış trombüs formasyonu ve aterogeneze sorumludur. Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) proteinlerdeki arjininlerin metilasyonu sonucu meydana gelir ve hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi akut koroner olaylar için güçlü bir prediktördür (7).

Protein-arjinin metilasyonu, proteinlerin içindeki arjininin guanidino azotuna 1 veya 2 metil gruplarını aktaran bir posttranslasyonel modifikasyondur (8,9). İnsanlarda protein-arjinin metilasyonu protein arjinin metil transferaz (PRMT)'ler tarafından gerçekleştirilir (10,11). ADMA'nın en önemli metabolik yolu dimetilarjinin dimetil amino hidrolaz (DDAH) enzimiyle sitrülün ve dimetilamine yıkılmasıdır (12).

Çalışmamızın amacı atak, stabil KOAH ve kor pulmonale hastalarında serum ADMA, NO ve arjinin düzeylerini belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı için Global Girişim (GOLD)'a göre kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanısı almış 25 atak KOAH'lı, sürekli ilaç kullanım raporu almak için polikliniğe başvuran 25 stabil dönem KOAH'lı ve kronik kor pulmonalesi olan 25 hastadan oluşturuldu. Hastaların bilinen başka bir ek hastalığı (pnömoni, diyabet, böbrek yetmezliği, akciğer kanseri, aterosklerotik kalp hastalığı, sol ventrikül yetmezliği v.b.) yoktu. Kontrol grubu bilinen herhangi bir hastalığı olmayan 25 sağlıklı kişiden oluşturuldu. Bu çalışma için Selçuk Üniversitesi etik kurulundan onay alındı ve hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi.

ADMA, arjinin ve NO seviyelerini çalışmak için hastalar oturur pozisyonda iken iki ayrı düz tüpe venöz kan örnekleri alındı. ADMA ve arjinin örnekleri hemen soğuk zincire riayet edilerek soğutmalı santrifüj ile +4°C de 2000 x g devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar sülfosalisilik asit ile uygulanan deproteinizasyon işleminden sonra ADMA ve arjinin çalışmaları için ependorf

tüplere aktarılıp -80°C de çalışma gününe kadar muhafaza edildi. NO örnekleri 2000 x g devirde 5 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri -80°C de çalışma gününe kadar muhafaza edildi. ADMA ve arjinin düzeyleri Chen ve ark.'nın metoduna göre HPLC metoduyla floresans dedektörde ölçüldü (13).

Serum nitrit/nitrat düzeyleri Cayman marka (Michigan, ABD) ticari kit kullanılarak kolorimetrik metodla ölçüldü.

Tüm hastalar oda havası solurken heparinize enjektörlere 2 ml arter kan gazları örnekleri alındı. Kan gazı analizleri Bayer Rapidlab 1265 marka cihaz ile çalışıldı. Kan gazı örneklerinde PaO₂ < 80 mmHg, PaCO₂ > 45 mmHg olanlar solunum yetmezliği olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayar ortamına aktarılarak "SPSS 13,0 for Windows" programı yardımıyla istatistiksel analizler yapıldı. Veriler ortalama ± standart sapma (SD) ve yüzde olarak özetlendi. Parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi yapıldı. Varyans analizinin anlamlı çıkması halinde gruplar arası karşılaştırma için Tamhane testinden yararlanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi yapıldı. Anlamlılık seviyesi p<0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Atak, stabil KOAH ve kor pulmonale hastaları ile kontrol grubunun yaş, solunum fonksiyon testleri ve arteriyel kan gazı sonuçları Tablo 1'de toplu halde verilmiştir. Tablo 1'den görüldüğü gibi hasta grupları ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel açıdan önemli bir farklılık gözlenmedi (p>0.05). Atak, stabil KOAH ve kor pulmonale gruplarında solunum fonksiyon testlerinin kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi (p<0.001). Arteriyel kan gazı parametrelerinde de pH hariç istatistiksel olarak önemli farklılıklar tespit edildi (p<0.05).

Atak, stabil KOAH ve kor pulmonale gruplarının ve kontrol grubunun serum ADMA, NO, arjinin, Arjinin/ADMA değerleri Tablo 2'de gösterilmektedir. Tablo 2'den görüldüğü gibi KOAH stabil ve KOAH atak grupları arasında serum ADMA, NO, arjinin düzeyleri ve Arjinin/ADMA oranları açısından anlamlı

Tablo 1. Atak, stabil KOAH ve kor pulmonale ve kontrol gruplarının yaş, solunum fonksiyon testleri ve arteriyel kan gazı sonuçları

| | Stabil KOAH (n:25) | Atak KOAH (n:25) | Kor Pulmonale (n:25) | Kontrol (n:25) |
|-------------------------------|--------------------|------------------|----------------------|----------------|
| Yaş | 63.6±7.2 | 66.3±5.9 | 65.8±7.9 | 63.1±4.0 |
| SFT | | | | |
| FEV ₁ (% pred) | 65.0±18.6 | 52.2±16.6 | 44.9±15.3 | 93.1±8.6 |
| FVC (% pred) | 79.0±14.3 | 68.0±20.3 | 62.8±14.7 | 90.2±4.7 |
| FEV ₁ /FVC | 63.8±13.1 | 60.3±13.9 | 54.6±14.1 | 90.8±5.5 |
| FEF ₂₅₋₇₅ (% pred) | 42.7±20.3 | 33.2±15.4 | 26.1±16.8 | 94±6.3 |
| PEF(% pred) | 58.1±26.9 | 51.5±24.4 | 38.0±9.9 | 95.8±9.2 |
| AKG | | | | |
| pH | 7.41±0.05 | 7.40±0.09 | 7.42±0.05 | 7.41±0.07 |
| PaO ₂ mmHg | 61.0±6.3 | 70.4±10.2 | 66.6±14.9 | 88.5±4.1 |
| PaCO ₂ mmHg | 41.4±6.2 | 42.6±6.8 | 47.6±10.3 | 36.6±2.7 |
| SaO ₂ | 90.5±2.8 | 91.2±8.2 | 89.6±9.3 | 94.5±2.5 |

Tablo 2. Atak, stabil KOAH ve kor pulmonale ve kontrol grubunun serum ADMA, NO, arjinin, Arjinin/ADMA değerleri (ortalama±SD)

| | Stabil KOAH (n:25) | Atak KOAH (n:25) | Kor Pulmonale (n:25) | Kontrol (n:25) | p değeri |
|--------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|----------------|----------|
| ADMA (µM) | 5.0±3.7 ^{ab} | 5.8±4.2 ^c | 8.2±3.6 ^d | 2.7±1.4 | 0.000 |
| Arjinin (µM) | 376.2±144.7 | 412.7±181.5 ^e | 262.6±77.8 ^f | 399.2±196.3 | 0.004 |
| Arjinin/ADMA | 132.0±118.6 | 115.1±86.8 ^h | 44.8±39.8 ^g | 216.2±185.3 | 0.001 |
| NO (µM) | 3.6±2.2 | 2.2±1.7 | 3.0±1.3 | 4.6±3.1 | 0.094 |

* Kontrol ile kıyaslandığında p: 0.030 * Kor Pulmonale ile kıyaslandığında p:0.018 * Kontrol ile kıyaslandığında p: 0.008 * Kontrol ile kıyaslandığında p: 0.000 * Kor Pulmonale ile kıyaslandığında p: 0.006 * Kontrol ile kıyaslandığında p: 0.016 * Kontrol ile kıyaslandığında p: 0.000 * Kontrol ile kıyaslandığında p: 0.004

bir değişiklik bulunmadı.

KOAH stabil grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında serum ADMA düzeylerindeki yükseklik stabil KOAH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Yine KOAH atak grubunda kontrol grubuna göre serum ADMA düzeyleri belirgin derecede yüksek olarak tespit edilmiştir (p<0.01). Kor pulmonale grubunda serum ADMA düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.001). KOAH stabil ve KOAH atak grupları arasında serum ADMA düzeyleri açısından anlamlı bir değişiklik yoktu. KOAH stabil grubu kor pulmonale grubu ile kıyaslandığında serum ADMA düzeyleri kor pulmonale grubunda stabil KOAH grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.05). Kor pulmonale grubu ADMA düzeyleri atak KOAH hastalarından yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

TARTIŞMA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının pulmoner hipertansiyon gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Pulmoner hipertansiyon varlığı hastalığın mortalitesini önemli derecede arttırmaktadır. Kronik hipoksiye sekonder pulmoner hipertansiyon NOS enzimlerinin artmış pulmoner ekspresyonu ile birlikte (12). Artmış pulmoner basınç ise güçlü vazodilatör etkili nitrik oksit mekanizmasını etkilemektedir. Bu hastalıkta NO'nun pulmoner üretiminin azalmış olduğu gösterilmiştir (12).

NO sentezini regüle eden NOS enziminin aktivitesi ise endojen bir inhibitör olan ADMA molekülü ile düzenlenir. ADMA'nın, NOS'un endojen inhibitörü olduğu gösterilmiştir (11).

ADMA proteinlerin posttranslasyonel metilasyonu yoluyla meydana gelir. Renal yolla da atılmakla beraber başlıca metabolik yol DDAH enzimiyle sitrulin ve dimetilamine yıkılımdır. Son dönemlerde yapılan çalışmalar NOS aktivitesinde ADMA'nın önemli bir rolünün olduğunu ortaya koymuştur. NOS aktivitesinin ADMA ile inhibisyonu sonucu vazodilatör etkili NO sentezi olamamakta ve bu da çeşitli klinik durumların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Çok sayıda çalışma ADMA seviyelerinde hafif artışların bile kardiyovasküler olay oranında artışa sebep olduğunu göstermiştir (11).

Bizim çalışmamızda atak KOAH, stabil KOAH ve kor pulmonale hastalarında ADMA düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğunu saptadık. Pullamsetti ve ark.(14) deneysel pulmoner hipertansiyon oluşturdukları

çalışmalarında ratlarda gerek serum gerekse de dokuda ADMA düzeylerini araştırdılar. Araştırmacılar doku ve serum ADMA düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada DDAH ekspresyonundaki azalma ile ADMA artışını açıklamışlardır. Gorenflo ve ark.(15) yüksek basınçlı konjenital pulmoner hipertansiyon hastalarında ADMA düzeylerini diğer gruba göre daha yüksek olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada yüksek ADMA düzeylerinin yüksek pulmoner basınç ile korele olduğu gösterilmiştir.

Arrigoni ve ark. (16) yenidoğanların persistan pulmoner hipertansiyonunda DDAH 2 aktivitesinin yetersiz olduğunu tespit etmişlerdir. Bu da NOS aktivitesinin azalmasını ve ADMA seviyelerinin yükselmesini açıklamaktadır. İdiopatik pulmoner hipertansiyonun şiddetli formlarında hipoksi sonucu artmış oksidan stresin sonucu olarak DDAH aktivitesi azalabilir, bu da ADMA seviyelerinin artmasına ve durumun daha da ağırlaşmasına sebep olabilir (16). Millat ve ark. (12) bir hafta süreyle hipoksiye maruz bırakılan ratlarda eNOS ekspresyonundaki artışa rağmen ADMA düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. Yine domuzların hipoksiye bırakıldığı bir çalışmada da DDAH aktivitesinin baskılandığını göstermişlerdir.

Anemon ve ark. (17) hemorajik şok oluşturulan hayvanlarda meydana gelen hipoksi ve oligüri tablosu sonucu ADMA düzeylerini hemoraji öncesi değerlerine göre yüksek olarak bulmuşlardır. Yıldırım ve ark. (18) 3 hafta süreyle hipoksiye (%10 O₂) maruz bırakılan ratlarda PRMT 2 mRNA ve protein düzeylerinde artış olduğunu PRMT izoformlarının ekspresyonunda ise herhangi bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir. Bu araştırmacılar, ADMA miktarını hipoksik grupta normoksik gruba göre yüksek olarak bulmuşlardır. Dong Y. ve ark. (19) domuzlarda hipoksi sonucu koroner arter segmentlerinde eNOS mRNA ve protein seviyelerinin belirgin şekilde arttığını göstermişlerdir. Eskiocak ve ark. (20) yine hipoksiye maruz bırakılan ratlarda beyin dokularında NO'nun arttığını göstermişlerdir. Fesler ve ark. (21) hipoksik köpeklerde hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun tedavisinde NO'nun sildenafilden daha etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Sandimo ve ark. (22) pulmoner hipertansif tavukların hipertansif olmayanlara göre daha düşük NOS aktivitesi gösterdiklerini bulmuşlardır. Maziak ve ark. (23) stabil olmayan KOAH grubunda stabil KOAH grubuna göre solunum havasındaki NO seviyelerini yüksek olarak bulmuşlardır. Bu araştırmacılar solunum havasındaki NO düzeylerinin FEV₁ değerleriyle negatif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Sung ve ark. (24) akut koroner sendromlu hastalarda ADMA düzeylerini kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek olarak tespit etmiş fakat hasta grubuyla kontrol grubu arasında arjinin düzeyleri açısından bir farklılık bulamamışlardır. Aynı araştırmacılar, arjinin/ADMA oranlarını hasta grubunda daha düşük olarak bulmuş ve hasta grubunda 2 haftalık tedavi sonrası ADMA düzeylerinin belirgin derecede düştüğünü bulmuşlardır.

Saitoh ve ark. (25) akut dönem konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kronik grup ve kontrol grubuna göre ADMA düzeylerini yüksek olarak bulmuşlardır. Yine, NO seviyelerini kronik grupta akut ve kontrol grubuna göre yüksek olarak bulmuşlardır. Bu araştırmacılar, kronik konjestif kalp yetmezliği grubunda NO düzeylerinin yüksek olmasının kompensatuar mekanizmalarla oluşmuş olabileceği sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda her 3 KOAH grubunda ADMA seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit ettik. ADMA düzeyleri açısından atak ve stabil KOAH grupları arasında fark yoktu. Atak ve kor pulmonale grupları arasında da farklılık gözlenmedi. Kor pulmonale grubunda ADMA düzeylerini stabil gruba göre anlamlı yüksek olarak bulduk.

Arjinin düzeyleri atak ve stabil gruplarında kontrol grubuna göre ve kendi aralarında farklılık göstermezken kor pulmonale grubunda kontrol grubuna göre düşük olarak gözlemlendi. Kor pulmonale grubuyla stabil grupları arasında arjinin düzeyleri açısından fark yokken akut gruptan anlamlı şekilde düşüktü.

KOAH atak ve stabil grupları arasında Arjinin/ADMA oranları açısından farklılık gözlemedik. Stabil KOAH grubunda kontrol grubuna oranla Arjinin/ADMA oranlarında istatistiksel farklılık gözlenmezken kor pulmonale ve atak KOAH gruplarında kontrol grubundan anlamlı düşük Arjinin/ADMA oranı gözlemlendi.

Millat ve ark. (12) hipoksiye maruz bırakılan ratlarda NOS substratı arjinin uygulamasının NO konsantrasyonlarında yükselme ve sağ ventriküler hipertrofide %50 oranında azalmaya neden olduğunu gözlemişlerdir.

Çalışmamızda Atak, stabil KOAH ve kor pulmonale gruplarında NO düzeyleri kontrol grubundan düşük olarak tespit edilmesine rağmen istatistiksel açıdan bir farklılık gözlemlenmedi. NO oldukça labil bir molekül olup gerçek düzeylerin tespiti oldukça zor olmaktadır. Literatürlerde farklı NO düzeylerinin tespiti altında yatan en önemli nedenlerden birisi de metodolojik farklılıklardır. Aynı zamanda hem artan hem de azalan NO düzeylerinin her ikisinin de artmış hasara neden olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda KOAH grubu hastalarda NO düzeylerinin azalmış olmasına rağmen NO düzeylerinde istatistiksel anlamlı azalış bulunmamıştır, bu durum NO molekülünün labil olması ve ölçüm yöntemimizden kaynaklanan bir durum olabileceği gibi literatürlerde de belirtilen artmış NOS aktivitesinin yine artmış ADMA düzeyi ile baskılanması sonucu NO düzeylerinin değişmemiş olmasından da kaynaklanmış olabilir. NO'ya göre çok daha stabil bir molekül olan ADMA'nın ölçümü pulmoner hipertansiyon gelişimi açısından olası rolü konusunda bize daha güvenilir sonuçlar verebilmektedir. Bizim sonuçlarımız artmış ADMA oranının KOAH temelinde gelişen pulmoner

hipertansiyon fizyopatolojisinde önemli rol oynayabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamız yine literatürde bulunan gerek hipoksi, gerekse de pulmoner hipertansiyonlu olgularda gözlenenler ile paralellik oluşturmaktadır.

ADMA düzeylerindeki değişimler tespit edilerek KOAH hastalarında kor pulmonaleye gidişte ADMA'nın yükselmesinin etkili olup olmadığı konusunda aydınlatıcı ipuçlarına ulaşılabilir ve yine bu hastalarda NO mekanizmasının rolü konusunda fikir edinilebilir. KOAH'lı hastalarda asimetric dimetilarjinin düzeyleri tespit edilerek bu hastalarda ateroskleroz gelişim riski belirlenebilir.

Gerek bizim çalışmamız gerekse de literatürdeki çalışmalar ADMA'nın önemli bir hedef molekül olabileceğini ve düzeyinin düşürülmesinin hastalığın ilerlemesi üzerinde önemli etkisi olabileceğini göstermektedir. Yine çalışmamız ADMA düzeyinin yüksekliğinin KOAH hastaları için kötü bir prognostik belirteç olabileceğini göstermektedir. ADMA düzeyini azaltacak stratejiler hastalığın gerek tedavisinde gerekse de semptomlarının azaltılmasında yardımcı olabilir. Sonuç olarak ADMA düzeylerindeki yükselmeler KOAH hastalarında kor pulmonaleye gidişte etkili olarak bu hastalarda kötü prognoz işareti olabilir, bunun için daha ileri çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Kocabaş A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Umut S, Erdinç E (Editörler). Turgut yayıncılık; 2000;1-24.
- 2- O'Byrne PM, Postma DS. The Many Faces of Airway Inflammation. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 41–66.
- 3- National Heart, Lung and Blood Institute. Morbidity and mortality: chartbook cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, MD: US Departement, of health and Human Services, Public Health Services, : National Institute of Health: 2003.
- 4- Numanoğlu N. Solunum Sistemi ve Hastalıkları, Antip Yayınları 2001; 436-41.
- 5- Marletta MA. Nitric oxide synthase: aspects, concerning structure and catalysis. Cell 1994;78:927-30.
- 6- Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. Science 1992; 26: 1898-902.
- 7- Naseem KM. The Role of Nitric Oxide In Cardiovascular Disease Molecular Aspects of Medicine 2005; 26:33-65.
- 8- Clarke S. Protein methylation. Curr Opin Cell Biol 1993;5:977–83.
- 9- McBride AE, Silver PA. State of the Arg: protein methylation at arginine comes of age. Cell 2001;106:5–8.
- 10- Krause CD, Yang ZH, Kim YS, et al. Protein arginine methyltransferases: Evolution and assessment of their pharmacological and therapeutic potential. Pharmacol Ther 2006.
- 11- Vallance P, Leiper J. Cardiovascular Biology of the Asymmetric Dimethylarginine: Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase Pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:1023-30.
- 12- Millat LJ, Whitley J, Leiper JM, et al. Evidence for Dysregulation of Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase I in Chronic Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension. Circulation 2003;108:1493-8.
- 13- Chen BM, Xia LW, Zhao RQ. Determination of NG, NG dimethylarginine in human plasma by high performance liquid chromatography. J Chromatogr B 1997; 692: 467-71.
- 14- Pullamsetti S, Kiss L, Ghofrani HA, et al. Increased levels and reduced catabolism asymmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. The FASEB Journal 2005;19: 1175-7.
- 15- Gorenflo M, Zheng C, Werle E, et al. Plasma levels of asymmetric dimethyl-L-Arginine in Patients with Congenital Heart Disease and pulmonary

- hypertension. *Pharmacology* 2001;37:489-92.
- 16- Arrigoni FI, Vallance P, Haworth SG, Leiper JM. Metabolism of asymmetric dimethylarginines is regulated in the lung developmentally and with pulmonary hypertension induced by hypobaric hypoxia. *Circulation* 2003;107:1195-201.
 - 17- Anemon A, Backman V, Snygg J, et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase during graded hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1994;44(3):111-4.
 - 18- Yıldırım AO, Bulau P, Zakrzewicz D, et al. Increased Protein Arginine Methylation in Chronic Hypoxia: Role of Protein Arginine Methyltransferases. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 35: 436-43.
 - 19- Dong Y, Thompson LP. Differential Expression of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Coronary and Cardiac Tissue in Hypoxic Fetal Guinea Pig Hearts. *J Soc Gynecol Investig* 2006;13:483-90.
 - 20- Eskiocak S, Tütüncüler F, Başaran UN, et al. The effect of melatonin on protein oxidation and nitric oxide in the brain tissue of hypoxic neonatal rats. *Brain Dev* 2007 ; 29: 19-24.
 - 21- Fesler P, Pagnamenta A, Rondelet B, et al. Effects of sildenafil on hypoxic pulmonary vascular function in dogs. *J Appl Physiol* 2006;101:1085-90.
 - 22- Sandimo MM, Hernandez A. Pulmonary arteriole remodeling in hypoxic broilers expressing different amounts of endothelial nitric oxide synthase. *Poult Sci* 2006;85:899-901.
 - 23- Maziak W, Loukides S, Culpitt S, et al. Exhaled Nitric Oxide Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Med* 1998;157:998-1002.
 - 24- Bae SW, Stühlinger MC, Yoo HS, et al. Plasma Asymmetric Dimethylarginine Concentrations in Newly Diagnosed Patients With Acute Myocardial Infarction or Unstable Angina Pectoris During Two Weeks of Medical Treatment. *Am J Cardiol* 2005;95:729-33.
 - 25- Saitoh M, Osanai T, Kamada T, et al. High Plasma Level of asymmetric dimethylarginine in patients with acutely exacerbated congestive heart failure: role in reduction of plasma nitric oxide level. *Heart Vessels* 2003;18: 177-82.