

Bronşektazi hastalarda Serum Amino Asit Profilinin İncelenmesi

Investigation Plasma Amino Acids Profile in Patients With Bronchiectasis

Nihayet BAYRAKTAR¹, Hamdiye TURAN², İsmail KOYUNCU¹, Ataman GÖNEL¹,
Mehmet BAYRAKTAR³, Hamza ERDOĞDU⁴

¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

⁴Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyostatistik Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bronşektazi, kronik öksürük, balgam üretimi ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili bronşların geri dönüşümsüz patolojik genişlemesi ile karakterize kronik bir solunum yolu hastalığıdır. Amino asitler, sağlık ve hastalıkta katabolik ve anabolik süreçlerde önemli bir rol oynar. Amino asitlerin bazı enfeksiyon ve hastalıklarda nasıl ve nerede metabolize edildiğine ilişkin veriler mevcut literatürde belirtilmiştir. Bu nedenle bronşektazili hastalarda bazı farklı amino asit profillerinin plazma düzeylerini değerlendirdik.

Materyal ve metod: Bronşektazili 50 hastadan ve mevcut hastalık öyküsü veya herhangi bir patolojik durumu olmayan 30 sağlıklı bireyden kan örnekleri alındı. Plazma amino asit profilleri LC-MS/MS cihazında ölçüldü.

Bulgular: Bronşektazili hastalarda plazma amino asit profiline amino asitlerin alanin, arjinin, sitrulin, glutamin, glisin, lizin, ornitin, fenilalanin, proline, hidroksi prolin, valin, anserin, 1-metil histidin düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığını ($P<0.01$), ancak serin, sistein, hitamin, glutamik asit ve alfa amino adipik asit düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düştüğü saptandı ($P<0.01$). Diğer amino asitler histidin, ve metiyonin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadı.

Sonuç: İnflamatuvar süreçte yeni tedavilerin uygulanmasında metabolizmanın rolünün netleştirilmesi için özellikle bronşektazide amino asit profilinin incelenmesinin tanı ve tedavi sürelerinin kısaltılmasına katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Bronşektazi hastalar, Serbest Aminoasit profili, LC-MS/MS

Abstract

Background: Bronchiectasis is a chronic respiratory disease characterized by a chronic cough, sputum production and irreversible pathological expansion of the bronchi associated with recurrent respiratory infections. Amino acids play an important role in catabolic and anabolic processes in health and disease. Data on the importance of amino acids in how and where metabolised in certain infections and diseases were mentioned in the available literature. Therefore, we evaluated plasma levels of some different amino acids profiles in patients with bronchiectasis.

Materials and Methods: Blood samples were taken from 50 bronchiectasis patients and 30 healthy individuals people who had no current disease history or any pathological conditions. Plasma amino acid profiles were measured in LC-MS/MS device.

Results: In bronchiectasis patients, the plasma levels of alanine, arginine, citrulline, glutamine, glycine, lysine, ornithine, phenylalanine, proline, hydroxy proline, valine, anserine, and 1-methyl histidine were significantly increased whereas plasma levels of serine, cysteine, hitamine, glutamic acid and alpha amino adipic acid were significantly decreased when compared to the control group ($P<0.01$). Statistically no significant change in the levels of other amino acids such as histidin, and methyonin was observed.

Conclusions: We think that examining the amino acid profile, especially in bronchiectasis, in order to clarify the role of metabolism in the application of new treatment in the inflammatory process, may contribute to shortening the diagnosis and treatment times.

Key Words: Bronchiectasis patients, Plasma Free Amino acid profile, LC-MS/MS

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Nihayet BAYRAKTAR

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
63000 Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: nihayetmehmet@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 13.04.2023

Kabul tarihi / Accepted: 29.05.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1282371

Giriş

Bronşektazi, kronik bir öksürük sendromu, balgam üretimi ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili bronşların geri dönüşümsüz patolojik genişlemesi ile karakterize kronik bir solunum yolu hastalığıdır (1). Bronşektazi prevalansı ve insidansı dünya çapında artmaktadır (2). Bronşektazi, birkaç farklı genetik ve edinsel durumdan kaynaklanabilir, patofizyoloji açısından, bronşektazi başlangıcı ve ilerlemesi için mevcut bakteriyel enfeksiyon, hava yolu inflamasyonu, akciğer dokusu bozulması ve bozulmuş mukus klirensinin ana bileşenler olarak kabul edildiği kısır bir girdap ile temsil edilir (3). Akut alevlenmeler bronşektazi hastalarında da sık görülür (4,5). Enflamasyon ve oksidatif stres, bronşektazi hastalarının hava yollarında ve akciğerlerinde sıklıkla gözlenen mekanizmalardır (6,7). Bunlar, hastalarda daha fazla yapısal değişikliklere yol açar, akciğerlerde ve hava yollarında mukus hipersekresyonu ve birikiminin patofizyolojisinin altında yatan ilgili mekanizmalardır (8). Bronşektazi olan hastalarda sistemik inflamasyon ve oksidatif stres de bildirilmiştir. Bronşektazide, özellikle şiddetli hava akımı kısıtlılığı ve amfizemi ve solunum durumlarının sistemik etkileri (kas disfonksiyonu, sarkopeni ve zayıf egzersiz toleransı) olan hastalarda sistemik inflamasyon ve oksidatif stresin varlığının en önemli örneğini temsil eder Oksidatif stres, oksidanların proteinler, DNA ve lipidler üzerindeki etkisinin bir sonucu olarak anahtar hücre yapısını değiştirir (8). Sitokinlerin etkisiyle inflamatuvar moleküller, hastaların akciğerlerinde ve hava yollarında çeşitli hasarlara verilen yanıtı artırabilir (9,10). Çoğu çalışma, antioksidan veya prooksidan belirteçlerin incelenmesine odaklanmıştır ve artan oksidatif stres seviyeleri, kronik bronşektazi olan hastalarda, özellikle daha şiddetli hastalığı olanlarda, iskelet kası disfonksiyonunun ve kütle kaybının ve beslenme anormalliklerinin patofizyolojisinde önemli oyuncular (11,12). Oksidatif stresin diğer kronik solunum yolu hastalıklarında erken evrelerde bile sistemik belirtilerin gelişmesinde önemli bir rol oynayıp oynamayacağı yanıtını beklemektedir (13), Bu bağlamda, bronşektazili hastalarda, amino asitler ve beslenme arasındaki bir dengesizliğin potansiyel etkilerinin kapsamlı bir şekilde analiz edilmiştir (12).

Egzersiz eğitiminin egzersiz toleransı, yaşam kalitesi, akut alevlenme ve hastaneye yatış insidansı, solunum ve ruh sağlığı semptomları, fiziksel işlev, mortalite ve olumsuz olaylar üzerindeki normal bakıma kıyasla egzersiz eğitiminin etkilerini belirlemek bronşektazinin stabil veya akut alevlenmesi, doğrudan bozulmuş akciğer fonksiyonu, yaşam kalitesi, egzersiz toleransı ve daha yüksek hastalık şiddeti skorları ile ilişkilidir (13,14).

Amino asitler, bronşektazide enfeksiyonlarla savaşmaktan, inflamasyonu düzenlemekten doku yeniden şekillenmesine dahil olmak üzere çeşitli etki mekanizmalarına sahip moleküllerdir (14). Amino asit dengesindeki değişiklikler bronşektazi ile ilişkilendirilmiştir ve günümüzde tedavi hedefleri olarak kabul edilmektedir (15).

Çalışmamızın amacı, bronşektazi hastalarının plazmalarındaki

amino asit değişimlerinden profil oluşturmak ve hastalığın potansiyel biyobelirteçlerinin saptanmasını sağlamaktır. Araştırmamız amino asit metabolizmasıyla bronşektazi arasında bağlantıyı ortaya koymak adına katkı sağlayacaktır. Çünkü hastalığa ilişkin amino asit değişimleri belirleyerek, hastalığın teşhis ve tedavisine yönelik biyobelirteçler taranmıştır.

Materyal ve Metod

LC-MS/MS ile amino asit analizi

Bronşektazide kan örnekleri amino asit metabolizması bozuklukları, çoklu reaksiyon izleme (MRM) yaklaşımı kullanılarak tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) yöntemi (Shimadzu LCMS-8040, Kyoto, Japonya) ile sıvı kromatografisi ile ölçülmüştür. LC-MS / MS ile plazma amino asitlerin ölçümü plazma aminoasit miktarı Jasem marka kit protokolüne göre LC-MS/MS ile tespit edildi. Elde edilen süpernatant HPLC vialine aktararak LC-MS/MS (Shimadzu 8045, Japan) cihazında 27 amino asit türü analiz edildi ve optik yoğunluğu (OD) 450 nm okutularak tespit edildi. Assay range: 0.156-10 ng/ml Sensitivity: < 0.094 ng/ml

Örnekler

Harran Üniversitesi hastanesi göğüs polikliniğine başvuran bronşektazi tanısı konulan hastalar herhangi bir ilaç kullanmayan hastalar seçildi, yaş ortalaması 43±20 olan 22 kadın ve 8 erkek, sağlıklı kontrol grubu herhangi bir kronik hastalığı olmayan yaş ortalaması 40±24 olan 18 kadın ve 12 erkekten oluşan 30 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi.

İstatistiksel Analizler

SPSS için windows versiyon 20,0 (statistical package for the social sciences) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişki pearson ve kendall's korelasyon testleri ile ve gruplar arasındaki farkın istatistiki analizi student's t-test ile gerçekleştirildi. nonparametrik test verileri için iki grup arasındaki değerlerin farkına mann-whitney U testi ile bakıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p hesaplandı. p<0.05 istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışılan serbest amino asitleri gruplara göre ortalama ve standart sapmaları tablo 1'de gösterilmiştir. Tablo 1'de bronşektazi hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının istatistiksel analizi verilmiştir. Bu analize göre hasta grubunun alanin, arjinin, sitrulin, glutamin, glisin, lizin, ornitin, fenillanin, prolin, serin, valin, 1-metilhistidin, 3-metilhistidin, hidrosilizin, hidrosiprolin amino asitlerin plazma düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak düştüğü bulunmuştur. Treonin ve sistin seviyelerin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (P<0.005; Tablo1). Hasta grubundaki asparagin, histidin, triptofan, Hasta grubundaki asparagin, histidin, triptofan, tirozin, sistin, beta-alanin ve etanolamine amino asit seviyelerinde anlamlı olarak bir fark bulunamadı (P>0.005; Tablo1).

Tablo 1. Bronşektazi hasta ve kontrol gruplarının serbest amino asit profili ortalama ve standart sapmaları ve p değerleri

Değişkenler Amino Asit (µmol/L)	Sağlıklı Kontrol Grubu			Bronşektazi Hasta Grubu			
	Min	Max	X±SD	Min	Max	X±SD	P Value
Alanin	126,51 (126,50)	871,40 (871,40)	396,74± 192,52 (396,73± 192,52)	153,98 (153,98)	524,12 (524,12)	274,74± 83,43 (274,73± 83,43)	,000
Arginin	21,73	199,63	102,68± 42,32	21,33	111,12	68,49± 22,42	,000
Asparajin	22,63	64,21	42,74± 14,38	26,62	66,31	43,93± 11,42	,200*
Aspartik Asit	4,93	54,25	24,45± 13,30	1,21	44,62	10,49± 10,84	,001
Sitrülin	2,02	57,53	32,08± 16,08	5,57	31,67	19,04± 7,22	,000
Glutamin	247,04	2203,93	850,51± 694,93	66,09	312,70	139,1± 65,15	,000
Glutamik asit	70,19	326,72	135,10±65,78	19,76	264,65	78,31± 46,99	,000
Glisin	155,82	562,35	301,39±130,52	116,15	340,66	198,02± 50,47	,000
Histidin	34,91	96,55	61,81±17,67	30,69	87,42	57,52± 12,49	,200*
Lösin	77,16	732,70	270,13±206,93	20,01	149,43	95,27± 27,06	,000
İzolösin	24,52	152,22	67,82± 33,59	10,27	91,51	59,96± 15,95	,000
Alloizolösin	0,11	,93	,54±,27	,06	1,13	,36±,20	,000
Lizin	77,20	270,53	154,56±52,09	43,47	228,72	132,57± 36,89	,000
Metiyonin	11,09	37,96	23,39±8,52	11,50	37,211	24,26± 6,28	,200*
Ornitin	19,09	348,42	120,95±81,16	40,41	136,72	67,51± 22,89	,000
Fenilalanin	43,88	245,28	106,10±47,48	33,82	72,58	51,11± 10,20	,000
Prolin	46,54	418,31	195,58±99,77	101,68	249,543	155,49± 40,29	,000
Serin	48,86	272,97	166,15±57,30	90,10	193,18	130,52± 31,19	,000
Teronin	49,62	183,30	113,32±40,71	74,82	203,54	132,53± 37,09	,200*
Triptofan	22,36	82,83	54,04±18,68	26,15	81,563	56,44± 14,93	,200*
Tirozin	36,41	93,32	67,16±19,08	33,55	112,31	68,63± 16,83	,200*
Valin	95,60	464,09	227,98±97,05	48,62	285,22	174,70± 47,57	,000
Alfaaminoadipik asit	,01	2,62	,23± ,65	,18	2,92	,94± 57	,000
Alfaaminopimetik asit	,01	,70	,29± ,29	14,34	54,14	,36± 9,12	,200*
Anserin	,56	6,22	2,47±1,40	,09	8,82	2,11± 2,31	,000
Arjininosüksinik asit	,02	2,72	,43± ,82	,01	,62	,19±,14	,000
Alfaaminobütrik asit	2,72	56,45	12,46± 12,83	2,21	25,04	13,32± 6,12	,200*
Betaaminoizobütrik asit	1,223	30,77	6,51± 7,15	1,01	4,05	2,66±,89	,000
Gamaaminobütrik asit	,733	16,16	8,97± 3,70	,32	7,72	4,89± 1,70	,000
Betaalanin	2,229	5,55	3,65±1,04	,15	6,34	3,05± 1,05	,200*
Sistatyonin	,002	2,44	,28± ,63	,01	,51	,12±,12	,200*
Tiyaprolin	,002	,42	,05± ,11	,01	,23	,083±,06	,000
1-metilhistidin	1,727	26,41	10,50± 7,02	,62	1,92	1,31±,36	,000
3-metilhistidin	,997	96,19	11,79± 24,01	,09	4,85	,66± 1,16	,000
Hidroksilizin	,011	1,00	,25± ,32	,01	,61	,15±,14	,200*
Hidroksiprolin	18,263	178,02	66,32± 50,57	1,16	41,45	25,65± 10,40	,000
Sistin	1,665	33,61	9,82± 8,46	13,66	107,53	46,55± 24,44	,000
Homosistin	,000	,00	,12± 25	,01	,74	,17±,18	,000
Serotonin	,001	1,27	,23±,43	,01	1,09	,10±,01	,000
Histamin	,002	,15	,02±,04	,00		,02±,01	,200*
Etanolamin	2,774	29,64	7,87± 6,24	1,16		7,26± 6,12	,200*

alanin, arjinin, sitrulin, glutamin, glisin, lizin, ornitin, fenilalanin, proline, hidroksi prolin, valin, anserin, 1-metil histidin düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığını (P<0.01), ancak serin, sistein, hitamin, taurin, glutamik asit ve alfa amino adipik asitin düzeylerinin kontrol

grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düştüğü saptandı (P<0.01). Diğer amino asitler histidin, ve metiyonin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadı. Çalışılan serbest amino asitlerin normal dağılıma uygunlukları kolmogorov smimov ve shapiro wilk testleri ile incelendi.

Hasta grubunda elde edilen sonuçlar, alanin, arjinin, sitrulin, glutamin, glisin, lizin, ornitin, fenilalanin, prolin, serine, valin, 1-metilhistidin, 3-metilhistidin, hidroksilizin, hidroksiprolin amino asitlerin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düştüğü, ancak treonin ve sistin seviyelerin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır ($P < 0.005$; Tablo1). Hasta grubundaki asparajin, histidin, triptofan, tirozin, sistin, beta-alanin ve etanolamin amino asit seviyelerinde anlamlı olarak bir fark bulunamadı ($P > 0.005$; Tablo1).

Tablo 1’de hasta ve kontrol gruplarının istatistiksel analizi ve-rilmiştir. Bu analize göre hasta grubunun plazma alanin, arji-nin, sitrulin, glutamin, glisin, lizin, ornitin, fenilalanin, prolin, serine, valin, 1-metilhistidin, 3-metilhistidin, hidroksilizin, hidroksiprolin amino asit düzeyleri kontrol grubu ile karşılaş-tırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak düştüğü bulun-muştur (* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$). Hasta grubundaki asparajin, histidin, triptofan, tirozin, sistin, beta-alanin ve etanolamine amino asit seviyelerinde anlamlı olarak bir fark bulunamadı ($P > 0.005$; Tablo1).

Tablo 2. Değişkenlere İlişkin Normallik Testleri

Değişkenler		Kolmogorov-Smirnov ^a		Shapiro-Wilk		Sonuç
		İstatistik	p-değeri	İstatistik	p-değeri	
Alanin	Bronşektazi	,145	,200*	,927	,249	Normal değil
	Kontrol	,162	,044	,911	,016	
Arjinin	Bronşektazi	,190	,149	,927	,244	Normal
	Kontrol	,074	,200*	,985	,932	
Asparajin	Bronşektazi	,150	,200*	,929	,264	Normal
	Kontrol	,144	,112	,953	,202	
Aspartik asit	Bronşektazi	,171	,200*	,927	,245	Normal değil
	Kontrol	,252	,000	,748	,000	
Sitrulin	Bronşektazi	,075	,200*	,978	,954	Normal
	Kontrol	,096	,200*	,970	,536	
Glutamin	Bronşektazi	,303	,001	,728	,001	Normal değil
	Kontrol	,264	,000	,835	,000	
Glutamik asit	Bronşektazi	,175	,200*	,819	,006	Normal değil
	Kontrol	,181	,014	,799	,000	
Glisin	Bronşektazi	,194	,134	,883	,052	Normal
	Kontrol	,116	,200*	,959	,297	
Histidin	Bronşektazi	,133	,200*	,958	,654	Normal
	Kontrol	,095	,200*	,992	,998	
Lösin	Bronşektazi	,263	,006	,835	,011	Normal değil
	Kontrol	,105	,200*	,963	,378	
İzolösin	Bronşektazi	,145	,200*	,921	,198	Normal
	Kontrol	,124	,200*	,952	,188	
Alloisolösin	Bronşektazi	,141	,200*	,940	,385	Normal değil
	Kontrol	,195	,005	,762	,000	
Lizin	Bronşektazi	,122	,200*	,951	,544	Normal
	Kontrol	,082	,200*	,979	,786	
Metiyonin	Bronşektazi	,127	,200*	,958	,666	Normal
	Kontrol	,065	,200*	,984	,916	
Ornitin	Bronşektazi	,267	,005	,848	,016	Normal değil
	Kontrol	,170	,027	,895	,006	
Fenilalanin	Bronşektazi	,171	,200*	,845	,015	Normal değil
	Kontrol	,065	,200*	,978	,769	
Prolin	Bronşektazi	,214	,063	,907	,122	Normal
	Kontrol	,126	,200*	,940	,091	
Serin	Bronşektazi	,128	,200*	,980	,970	Normal
	Kontrol	,130	,200*	,919	,025	
Treonin	Bronşektazi	,082	,200*	,971	,872	Normal
	Kontrol	,142	,124	,954	,210	
Triptofan	Bronşektazi	,176	,200*	,947	,471	Normal
	Kontrol	,167	,031	,958	,276	
Tirozin	Bronşektazi	,141	,200*	,925	,229	Normal
	Kontrol	,136	,167	,963	,378	
Valin	Bronşektazi	,128	,200*	,934	,316	Normal
	Kontrol	,096	,200*	,981	,853	
Alfaaminoadipik asit	Bronşektazi	,424	,000	,353	,000	Normal değil

	Kontrol	,219	,001	,827	,000	
Alfaaminopimetik asit	Bronşektazi	,283	,002	,803	,004	Normal değil
	Kontrol	,166	,034	,910	,015	
Anserin	Bronşektazi	,154	,200*	,908	,126	Normal değil
	Kontrol	,326	,000	,698	,000	
Arjininosüksinik asit	Bronşektazi	,372	,000	,533	,000	Normal değil
	Kontrol	,171	,026	,879	,003	
Alfaaminobütrik asit	Bronşektazi	,319	,000	,588	,000	Normal değil
	Kontrol	,091	,200*	,973	,633	
Betaaminoizobütrik asit	Bronşektazi	,305	,001	,583	,000	Normal değil
	Kontrol	,136	,164	,941	,095	
Gamaaminobütrik asit	Bronşektazi	,164	,200*	,949	,514	Normal
	Kontrol	,104	,200*	,962	,358	
Betaalanin	Bronşektazi	,168	,200*	,940	,388	Normal değil
	Kontrol	,151	,081	,906	,012	
Sistatyonin	Bronşektazi	,396	,000	,476	,000	Normal değil
	Kontrol	,229	,000	,783	,000	
Tiyaprolin	Bronşektazi	,319	,000	,490	,000	Normal
	Kontrol	,114	,200*	,936	,071	
1-metilhistidin	Bronşektazi	,162	,200*	,922	,206	Normal değil
	Kontrol	,106	,200*	,966	,435	
3-metilhistidin	Bronşektazi	,383	,000	,460	,000	Normal değil
	Kontrol	,394	,000	,459	,000	
Hidroksilizin	Bronşektazi	,322	,000	,714	,000	Normal değil
	Kontrol	,155	,065	,833	,000	
Hidroksiprolin	Bronşektazi	,254	,010	,840	,012	Normal değil
	Kontrol	,176	,019	,899	,008	
Sistin	Bronşektazi	,184	,184	,830	,009	Normal değil
	Kontrol	,153	,071	,931	,052	
Homosistin	Bronşektazi	Normal değil
	Kontrol	,178	,017	,806	,000	
Serotonin	Bronşektazi	,392	,000	,588	,000	Normal değil
	Kontrol	,413	,000	,364	,000	
Histamin	Bronşektazi	,361	,000	,434	,000	Normal değil
	Kontrol	,214	,001	,786	,000	
Etanolamin	Bronşektazi	,356	,000	,532	,000	Normal değil
	Kontrol	,249	,000	,629	,000	
Fosfoetanolamin	Bronşektazi	Normal değil
	Kontrol	,129	,200*	,908	,013	

*. Bu, gerçek anlamın alt sınırıdır.

Tartışma

Bronşektazi, kronik bronşiyal inflamasyon/enfeksiyondan kaynaklanan hava yollarının kalıcı dilatasyonu olarak tanımlanır (1). Bronşektazi ile ilişkili ana semptomlar kronik öksürük, cerahatli balgam ve tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır ve çoğu hasta değişen derecelerde hava akımı obstrüksiyonu gösterir (2). Vücudun amino asit havuzu, protein sentezi, yenilenmesi ve amino asitlerin diğer metabolik yollarda kullanılması için gerekli tüm amino asitlerin uygun miktarlarda ihtiyacı olarak tanımlanabilir. Alternatif yollar, metabolizma ve fizyolojik fonksiyonlar açısından biyolojik aktivitelere sahip çeşitli bileşiklerin enerji üretimini ve sentezini içerir. Glutatyon sentezinin, enfeksiyon ve bağırsak iltihabı sırasında vücutta sistein kullanımının nis-

beten büyük bir bölümünü temsil ettiği rapor edilmiştir, örneğin; izolösin, lösin, valin, lizin, metiyonin, fenilalanin, treonin, triptofan ve histidin amino asitlerinin vücudun ihtiyaçlarını karşılamak için diyetle alınması gerektiğinden vazgeçilmez olarak kabul edilir (15). Metabolik amino asit arasında, 2 amino asit (lizin ve treonin), özellikle karşılık gelen ketoasitlerin reaminasyonu yoluyla vücut tarafından sentezlenemedikleri için kesinlikle vazgeçilmez olarak kabul edilir (16). Diğer amino asitler; arginin, sistein, prolin, tirozin, glutamin ve glisin vücuttaki biyosentez kapasiteleri belirli fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda gereksinime kıyasla yetersiz kalabileceğinden şartlı olarak vazgeçilmez olarak sınıflandırılır (17).

Çalışmamızda bronşektazi hastalardaki alanin, arjinin, aspartik asit, sitrulin, glutamin, lösin, lizin, ornitin, prolin, serotonin ve valin amino asitlerinin plazma değerlerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğünü saptadık ($p < 0.001$; Tablo 1). Bu da bize bu amino asitlerin bronşektazi temelinde kronik inflamasyonun olduğunu, koruyucu mekanizmalar ile dengelemeyen oksidatif stres ve proteolitik aktivite artışının katkıda bulunduğunu bir seri patogenetik olayı, hava akımı kısıtlanması, hava hapsi, mukus hipersekresyonu ve gaz değişim anormalileri gibi fizyopatolojik değişikliklere neden olarak bronşektazi gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (10). Bronşektazi hastalarında gelişimini yöneten metabolitlerle ilişkili patojenik mekanizmaları aydınlatmaya yardımcı olabilecek ve biyobelirteçlerini tanımlamaya, bozulan metabolik yolları klinik olarak metabolit dizisini ölçebilir. Çalışmamızda glutamin seviyeleri, hasta grubunun kontrol grubuna göre daha istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0.001$; Tablo 1). Yapılan çalışmalarda, plazma amino asitlerinden glutamin (Gln) ve glutamat (Glu) vücutta birbirine dönüştürülebilmektedir. Glutamin seviyesi ve Gln/Glu oranı vücut kitle indeksi ile negatif olarak ilişkili içerisindedir (17). Gln/Glu oranının, vücut kitle indeksi grubundaki risk faktörlerinin azalmasıyla ilgili olduğunu çalışmalar göstermiştir (18).

Yapılan çalışmada asparajinin eksojen asparajinaz tarafından tüketilmesinin immünoşüpresif olduğu düşünülmekteydi, fakat bu etkinin ayrıca asparajinazda bulunan bir glutaminaz aktivitesi ile glutamin tükenmesine rol aldığı gösterilmiştir. Amino asit süper yolunun analiz edilmesi (16), bronşektazi hastalardaki glisin, valin ve tirozin metabolitlerinin düşüklüğü önemlidir, alanin, aspartat, tiramin ve diğerlerinin metabolitleri azalmıştır (16). Araştırmacıların yaptıkları bir çalışmada Gln ve Val değerlerinin azaldığı saptanmıştır (19,20), Bizim yaptığımız çalışmada bronşektazili hasta plazmalarındaki Gln ve Val değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, azalma görülmüştür. Bronşektazi patofizyolojisinde proteaz-antiproteaz dengesi çok önemlidir. Karşılansız proteaz aktivitesinin artan varlığı, bronşektazinin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunabilir (21). Çalışmamızda bronşektazi hastalardaki asparajin, sistein, homosistein ve serotonin amino asitlerin değerleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.001$; Tablo 1). Hava yolu iltihabı, kronik solunum yolu hastalıklarında ve özellikle bronşektazide merkezi bir rol oynar (22). Amino asitler inflamatuvar biyobelirteçler hastalık şiddeti, klinik sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir ve günümüzde tedavi hedefleridir (23), proteazlar, bronşektazide enfeksiyonlarla savaşmaktan, inflamasyonu düzenlemekten doku yeniden şekillenmesine dahil olmak üzere çeşitli etki mekanizmalarına sahip moleküllerdir. Proteaz-antiproteaz dengesindeki değişiklikler bronşektazi ile ilişkilendirilmiştir ve günümüzde tedavi hedefleri olarak kabul edilmektedir. Başka bir çalışmada, bronşektazi hastalarının plazma amino asit seviyeleri incelenmiş, iyileşmede proteinlerin etkisinin bulunduğu gösterilmiştir (24). Amino asitler

arasındaki denge, bronşektazide hastalık durumunun belirleyicilerinden biridir ve düzensiz bir sinyalleşme, inflamatuvar durumu devam ettirebilir (25). Özellikle amino asit dengesi içinde farklı tedavi hedeflerinin belirlenebilir.

Proteazların amino asitlerin yanıtta da bir rolü olabilir ve bronşektazi patofizyolojisinin bu yönünü ortaya çıkarmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bronşektazili hasta plazmalarında Asn, sis/trans-hidroksiprolin, sisteamin, histidin, izolösin, metionin, prolin, treonin, valin 5'-adenosilhom seviyeleri azalmıştır. Yaptığımız çalışmada bronşektazi ve kontrol grubunun kan plazmalarını karşılaştırdığımızda, bronşektazi grubunda Asn, Sisstein, Thr, Val, His gibi aminoasitlerin kanda değerlerinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Amino asitler temel besinlerdir ve hücre proliferasyonu ve stres tepkilerinin önemli belirleyicileridir (23). Bronşektazi hastalığında amino asit metabolizmasındaki bozulmalar tanımlanmıştır. Plazma amino asit seviyeleri, Bronşektazi'de enerji metabolizması ve inflamasyon ile ilişkilidir ve, bununla ilgili olarak Bronşektazi hastalarının akciğerlerinde anormal bakteri çeşitliliği bildirilmiştir, akciğerlerde yukarı regüle edilmiş ayrıca amino taşıyıcılar tarafından hücre dışı ortamdan hücrelere taşınabilir ve daha sonra bir dizi enzimatik reaksiyonda katabolize edilebilir (24). Bozulan bakteri çeşitliliği, amino taşıyıcıların anormal ekspresyonu katkıda bulunup bulunmadığı daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır (25). Bronşektazi patofizyolojisinde amino asit dengesi çok önemlidir. temelinde kronik inflamasyonun olduğu, koruyucu mekanizmalar ile dengelemeyen oksidatif stres ve proteolitik aktivite artışının katkıda bulunduğu bir seri patogenetik olay, hava akımı kısıtlanması, hava hapsi, mukus hipersekresyonu ve gaz değişim anormalileri gibi fizyopatolojik değişikliklere neden olarak KOAH gelişimine yol açar (26). Karşılansız amino asit artan varlığı, bronşektazinin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunabilir, amino asit dengesi içinde farklı tedavi hedeflerinin belirlenmesi, bronşektazide hassas bir tıp yaklaşımına katkıda bulunur ve sonunda hastalığın ilerlemesini karakterize eden kısır girdapları kesintiye uğratar. amino asit üzerindeki klinik çalışmalar elde edilen veriler çok umut verici görünmektedir (27,28). Bununla birlikte, bronşektazide konak patojen etkileşimini daha iyi anlamak, farklı inflamatuvar paternleri olan hastaları daha iyi karakterize etmek, diğer solunum yolu hastalıklarında kullanımda olan potansiyel tedavilerin rolünü anlamak ve bronşektazide yeni tedavi edilebilir özellikleri belirlemek için gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Bazı amino asitlerin plazma düzeylerindeki değişiklikler bronşektazi patogeneğinde önemlidir. Bronşektazi hastalarına bazı amino asitlerin verilmesi hastalığın önlenmesinde ve tedavi sürelerinin kısaltılmasında rol oynayabilir. Bu konuyu açıklığa kavuşturmak için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Etik onam: Çalışma için etik kurulu onayı alındı (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 28/11/2022 tarih ve 22.23.15nolu karar; 23 nolu oturum).

Yazar Katkıları:

Konsept: N.B., H.T.

Literatür Tarama: N.B.

Tasarım: N.B., M.B.

Veri toplama: N.B., H.T., İ.K., A.G.

Analiz ve yorum: N.B., İ.K.

Makale yazımı: N.B., M.B.

Eleştirel incelenmesi: N.B., H.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlara arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Çalışma için finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Chandrasekaran R, Aogáin M M, Chalmers J D, Elborn S J, Chotirmall S H. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulm Med.* 2018; 18: 83. Published online 2018;22. doi: 10.1186/s12890-018-0638-0.
- Shteinberg M, Flume PA, Chalmers J D. Is bronchiectasis really a disease? *Eur Respir Rev.* 2020; 31; 29(155): 190051. Published online 2020 Jan 29. doi: 10.1183/16000617.0051-2019.
- Chang AB, Redding GJ. Bronchiectasis and Chronic Suppurative Lung Disease. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children.* 2019 :439–59. doi: 10.1016/B978-0-323-44887-1.00026-2.
- Camargo A, Castro RAS, Vieira R P, Oliveira-Júnior M C, Aparecida de A, et al. Systemic Inflammation and Oxidative Stress in Adults with Bronchiectasis: Association with Clinical and Functional Features. *Clinics (Sao Paulo)* 2021; 76: e2474. doi: 10.6061/clinics/2021/e2474.
- Oriano M, Amati F, Gramegna A, Anthony De Soyza, Mantero M, Sibila O, Sanjay H. Et al. Protease–Antiprotease Imbalance in Bronchiectasis. *J. Mol. Sci.* 2021, 22, 5996. <https://doi.org/10.3390/ijms22115996>.
- Gramegna A, Aliberti S, Seia M, Porcaro L, Bianchi V, Castellani C et al. When and how ruling out cystic fibrosis in adult patients with bronchiectasis. *Multidiscip Respir Med.* 2018; 13(Suppl 1): 29. doi: 10.1186/s40248-018-0142.
- Guan W-J, Lij-C, Liu F, Zhou J, Liu Y-P, Chao L, et al. Next-generation sequencing for identifying genetic mutations in adults with bronchiectasis. *J Thorac Dis.* 2018; 10(5): 2618–30. doi: 10.21037/jtd.2018.04.134.
- de Camargo A A, de Castro R A S, Vieira R P, Oliveira-Júnior M C, de Araujo A A, De Angelis K, et al. Systemic Inflammation and oxidative stress in adults with bronchiectasis: Association with clinical and functional features. *Clinics (Sao Paulo)* 2021; 76: e2474. doi: 10.6061/clinics/2021/e2474
- Garth J, Barnes JW, Krick S. Targeting cytokines as evolving treatment strategies in chronic inflammatory airway diseases. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov; 19(11): 3402. doi: 10.3390/ijms19113402.
- Wakabayashi H, Matsuzawa Y, Hayakawa S, Kolrie T, Rikitake H, Tatsuno I. Serum oxidative stress in patients with pulmonary Mycobacterium avium complex disease. *Heliyon.* 2019; 5(11): e02775. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02775.
- Cavan S, Reilly C, Cynthia B, Williams CRTT, and Chris H. Wendt, MD3 Metabolomics Analysis Identifies Novel

- Plasma Biomarkers of Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbation Theresa A. Laguna, MD, MSCS1. *Pediatr Pulmonol.* 50(9): 869–77. doi:10.1002/ppul.23225.
- Paris D, Palomba L, Mirra V, Borrelli M, Corcione A, Santamaria F, Maniscalco M, et al. NMR Profiling of exhaled breath condensate defines different metabolic phenotypes of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(22):8600. doi: 10.3390/ijms21228600.
 - Bar-Yoseph R, Vitzki A, Cooper D M, Gur M, Mainzer G, Hakim F, et al. Exercise capacity in patients with cystic fibrosis vs. non-cystic fibrosis bronchiectasis. *PLoS One.* 2019; 14(6):237-40.
 - Royle H, Kelly C. The likes of me running and walking? No chance': exploring the perceptions of adult patients with bronchiectasis towards exercise. *Chronic Illn.* 2023 Mar; 19(1): 157–171. Published online 2022 Jun 12. doi: 10.1177/17423953221108223.
 - Han X-R, Cen L-J, Pan C-X, Lin Z-H, Li H-M, Zhang R-L et al. Decreased systemic and airway sirtuin 1 expression in adults with bronchiectasis. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 768770. Published online 2022 Jan 6. doi: 10.3389/fmed.2021.768770.
 - Oriano M, Amati F, Gramegna A, De Soyza A, Mantero M, et al. Protease–Antiprotease imbalance in bronchiectasis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(11): 5996. Published online 2021 1. doi: 10.3390/ijms22115996.
 - Huang Q, Wu X, Gu Y, Wang T, Zhan Y, Chen J, Zeng Z, et al. Detection of the disorders of glycerophospholipids and amino acids metabolism in Lung tissue from male COPD patients. *Front Mol Biosci.* 2022; 9: 839259. doi: 10.3389/fmolb.2022.839259.
 - Wang W-W, Mao B, Liu Y, Gu S-Y, Lu H-W, Bai J-W, et al. Altered fecal microbiome and metabolome in adult patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Res.* 2022; 23: 317. doi: 10.1186/s12931-022-02229-w.
 - Yan Zheng. Metabolites of glutamate metabolism are associated with incident cardiovascular events in the PREDIMED PRE vención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) Trial." *Journal of the American Heart Association* 5.9 (2016): e003755.
 - Malmézat, Thierry. Methionine trans sulfuration is increased during sepsis in rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 279.6 (2000): E1391-E1397
 - Wu, Guoyao. Important roles for the arginine family of amino acids in swine nutrition and production *Livestock science* 112(1-2)2007; 8-22.
 - Bottiglieri, Teodoro. Homocysteine and folate metabolism in depression *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 29.7 2005: 1103-12.
 - Matthias F, Ronald GT, and Michael D. Wheeler. Molecular evidence for a glycine-gated chloride channel in macrophages and leukocytes. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 283(4)2002; G856-G863.
 - Grimble, Robert F. The effects of sulfur amino acid intake on immune function in humans. *The Journal of nutrition* 136(6): 2006: 1660S-65S.
 - Levin M, Franklin E C, Frangione B, Pras M. The Amino acid sequence of a major non immunoglobulin component of some amyloid fibrils. *J Clin Invest.* 51(10) 1972; 2773–76. doi: 10.1172/JCI107098.
 - Esther CR, Turkovic L, Rosenow T, Muhlebach MS, Boucher

- R C, Ranganathan S, et al. Metabolomic biomarkers predictive of early structural lung disease in cysticfibrosis. EurRespir J. Author manuscript; available in PMC 2018; 12..Published in final edited form as: EurRespir J. 48(6): 1612–21. 2016. 11. doi: 10.1183/13993003.00524-2016.
27. Anne B. Chang, Gregory J. Redding. Bronchiectasis and chronic suppurative lung disease. Kendig's disorders of the respiratory tract in children. 2019 :439–59.e6. doi: 10.1016/B978-0-323-44887-1.00026-2.
28. Shen X, Li H, Zou W-J, Wu J-M, Wang L, Wang W, et al. Network pharmacology analysis of the therapeutic mechanisms under lying beimu-gualou formula activity. against Bronchiectasis with In Silico Molecular Docking Validation. Evid Based Complement Alternat Med. 2021: 3656272. Publishedonline doi: 10.1155/2021/3656272.