



Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Patofizyolojisinde Arjininin Rolü

The Role of Arginine in the Pathophysiology of Non-Communicable Diseases

Betül SUKAN¹, Yasemin AKDEVELİOĞLU²

BS: 0000-0003-3469-6408 YA: 0000-0002-2213-4419

¹Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara-Türkiye

²Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara- Türkiye

Öz

Çoğu kronik olan “bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH) her yıl 41 milyon insanın ölümünden sorumludur ve bu sayı tüm dünyadaki ölüm nedenlerinin %71’ini oluşturmaktadır. Türkiye’de ise 2020 yılında BOH’lardan kaynaklanan ölüm oranı %89 olup, kardiyovasküler hastalıklar (%36,8), tümörler (%18,4) ve solunum sistemi hastalıkları (%12,9) ölüm sebeplerinin ilk üçünü oluşturmaktadır. Yüksek ölüm oranları BOH’ları küresel bir endişe kaynağı haline getirmektedir.

BOH’ların oluşmasında genetik ve fizyolojik faktörlerin yanı sıra çevresel ve davranışsal faktörler de etkilidir. Çevresel ve davranışsal faktörler değiştirilebilir nitelik taşıdığı için BOH riskinin azaltılmasında etkili stratejiler sunmaktadır. Bu nedenle besin ögesi ve kronik hastalık ilişkisinin aydınlatılması BOH’ların tanı ve tedavisinde önem arz etmektedir.

Bir besin ögesi olan arjinin, şartlı esansiyel bir aminoasittir ve birçok hastalığın patofizyolojisi ile yakından ilişkilidir. Arjinin ve türev moleküllerinin veya metabolizmasında rol alan enzimler ve metabolitlerinin bazı BOH’lar için biyobelirteç veya teröpatik bir hedef olabileceği düşünülmektedir. Literatürde güncel ve tartışmalı bir konu olan arjinin-kronik hastalık ilişkisinin netleştirilmesi için daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu derleme ile arjinin ile bazı kronik hastalıkların ilişkisi güncel çalışmalar ile tartışılarak, BOH’ların önlenmesi ve tedavisi için gelecekteki çalışmalara ışık tutmak amaçlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar, Kronik Hastalıklar, Arjinin

Abstract

"Noncommunicable diseases (NCD)", most of them are chronic diseases, are responsible for 41 million deaths each year, accounting for 71% of deaths worldwide. In Turkey, the death rate from NCDs is 89% in 2020, with cardiovascular diseases (36.8%), tumors (18.4%) and respiratory system diseases (12.9%) forming the first three causes of death. High mortality rates make NCDs a global concern.

In addition to genetic and physiological factors, environmental and behavioral factors are also effective in the formation of NCDs. Because environmental and behavioral factors are modifiable, they offer effective strategies for reducing the risk of NCDs. Therefore, elucidating the relationship between nutrients and chronic disease is important in the diagnosis and treatment of NCDs.

As a nutrient, arginine is a conditionally essential amino acid and is closely related to the pathophysiology of many diseases. It is thought that arginine and its derivative molecules or enzymes and metabolites involved in metabolism may be a biomarker or therapeutic target for some NCDs. More scientific studies are needed to clarify the relationship between arginine and chronic disease, which is a current and controversial issue in the literature. The increase in scientific studies that examine this relationship will open new horizons in diagnosis and treatment of chronic diseases and will contribute to reducing the global burden of NCDs.

In this review, it is aimed to shed light on future studies for the prevention and treatment of NCDs by discussing the relationship between arginine and some chronic diseases with current studies.

Keywords: Non-Communicable Disease, Chronic Disease, Arginine



1.GİRİŞ

Kronik hastalıklar olarak da bilinen bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH) her yıl 41 milyon insanın ölümünden sorumludur ve bu sayı tüm dünyadaki ölüm nedenlerinin %71'ini oluşturmaktadır (1). Yüksek ölüm oranları BOH'ları küresel bir endişe kaynağı haline getirmektedir. BOH'larla ilişkili morbidite ve mortaliteden en çok etkilenen bölge ise Avrupa'dır (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Türkiye'de 2020 yılında BOH'lardan kaynaklanan ölüm oranının %89 olduğunu ve bu oranın 407 bin 300 kişiye karşılık geldiğini bildirmiştir (3). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre ise, 2019 yılında BOH kaynaklı ölümlerin ilk üçünü kardiyovasküler hastalıklar (%36,8), tümörler (%18,4) ve solunum sistemi hastalıkları (%12,9) oluşturmaktadır (4).

BOH'lar, fizyolojik, genetik, davranışsal ve çevresel faktörlerin birinin veya birkaçının kombinasyonu ile meydana gelmektedir. Hastalık risklerinin azaltılmasına yönelik en etkili stratejilerin kaynağını çevresel ve davranışsal faktörler oluşturmaktadır. Çünkü bu faktörler değiştirilebilir ve iyileştirilebilir nitelikler taşımaktadır. Çevresel bir faktör olan beslenme ile kronik hastalıklar arasındaki ilişki artık net olarak bilinmektedir. Bu nedenle beslenmenin rasyonel yönü, bilimsel araştırmalar ile desteklenerek beslenmenin insan sağlığı üzerine etkisi daha fazla irdelenmelidir. Diyetle alınan yağ asitleri, aminoasitler ve vitaminler gibi besin

öğelerinin BOH'larla ilişkisini aydınlatmak sağlıklı bir toplumun inşası için gereklidir (5).

Bu derleme ile ülkemizde ölümlere neden olan başlıca bazı kronik hastalıkların arjininin ile ilişkisi biyolojik ve klinik açılardan güncel çalışmalar ile tartışılarak, BOH'ların önlenmesi ve tedavisi için gelecekteki çalışmalara ışık tutmak amaçlanmaktadır.

Arjinin (L-Arjinin), insanların vücudunda sentezleyebildiği ancak arjinin talebinin arttığı bazı durumlarda da dışarıdan alınması gerekli olabilen şartlı esansiyel bir amino asittir. Arjinin ile arjininin türev molekülleri ve metabolitleri hemen hemen tüm organ sistemlerinin sağlığını etkilemektedir. Büyüme ve gelişme dönemlerinde veya yetişkinlerde yanık, yaralanma ve böbrek hasarı gibi bazı fizyolojik stres durumlarında arjininin diyet yoluyla alınması gerekli olmaktadır. Arjininin toplam plazma konsantrasyonu 95 ila 250 µmol/L arasında değişmekte iken hücre içi konsantrasyonları 1-2 mmol/L aralığındadır. Yetişkin bir insan diyetle günde ortalama 5,4 gram arjinin almaktadır. Diyet kaynakları arasında genellikle protein içeriği yüksek hayvansal ürünler, yağlı tohumlar ve çeşitli baklagiller yer almaktadır (Tablo 1)(6).

Oral arjinin takviyesi için gözlemlenen güvenli seviye ise yaklaşık 20 gr/gün olmakla birlikte daha yüksek seviyelerin bir yan etki olmadan test edildiği kısa süreli çalışmalar da mevcuttur (7). İntravenöz arjinin infüzyonunun ardından plazma arjinin konsantrasyon-

Tablo 1. .Bazı Besinlerin Arjinin Değerleri (6)

Besin (Yenilebilir 100 Gramında)	Ortalama Arjinin Miktarı
Soya Kıyma (tekstüre edilmiş soya proteini)	1796 mg
Bezelye, kuru	1500 mg
Börülce, kuru	1179 mg
Bakla, kuru	1087 mg
Yeşil Mercimek, kuru	1148 mg
Kırmızı Mercimek, kuru	1259 mg
Yer Fıstığı, kuru	1182 mg
Çam Fıstığı, kuru	1468 mg
Zargana Balığı	1490 mg
Hamsi Balığı	1085 mg
Dana Eti, but	999 mg

tadır. Sadece karaciğerde bulunan endojen arjinin ise karaciğerde bulunan endojen arjinaz enzimi aracılığıyla ornitin ve üre üretimi sırasında çok hızlı şekilde parçalanmaktadır. Bu nedenle karaciğerde net bir arjinin sentezi gerçekleşmemektedir. Sitrülin, nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile arjinin degradasyonu veya glutamin, glutamat, prolinin ornitine dönüştürülmesi yoluyla üretilmektedir. İnce bağırsak lümeninde üretilen sitrülin, arjinin üretimi için böbreğe taşınmaktadır. (Şekil 1,2) (7,8).

Teorik olarak insanlarda serbest arjininin katabolize edilmesinde çoğunlukla arjinaz-1, arjinaz-2 ve nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri rol oynamaktadır. Arjinaz-1 sitoplazmada bulunurken, arjinaz-2 temel olarak mitokondride bulunmaktadır. NOS hayati bir enzimdir ve 3 izoformu bulunur. NOS ve arjinaz, arjinin ortak substratı için rekabet etmektedir. Arjinin metabolizmasının düzenlenmesinde ise hormonlar, sitokinler, endotoksinler ve diyet bileşenleri gibi birçok faktör etki etmektedir (8).

Arjinin, birçok önemli biyolojik süreçte rol oynayan bir aminoasittir. Arjinin metabolizması, özellikle beslenme ve üre döngüsü ile ilgili olarak yüzyıldan fazla bir süredir çalışılırken, yeni biyokimyasal yolların keşfini takip eden son 40 yılda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Arjinin metabolizması birçok kronik hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasında önemli bir rol oynamaktadır (10).

2. ARJİNİN BULAŞICI OLMAYAN HASTALIKLARDAKİ ROLÜ

Arjinin ve BOH'ların ilişkisinin ele alındığı güncel çalışmalar, arjininin BOH'ların patofizyolojisinde çeşitli mekanizmalar aracılığı ile homeostatik ve protektif önemli görevlere sahip olduğunu göstermektedir. Aydınlatılan bu patofizyolojik mekanizmalar ise BOH'ların önlenmesinde, tanısında ve tedavisinde yeni hedeflerin belirlenmesini sağlamaktadır. Bu bölümde arjinin ile kardiyovasküler hastalıklar, kanserler ve solunum sistemi hastalıklarının ilişkisi ele alınmaktadır (3,4).

2.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

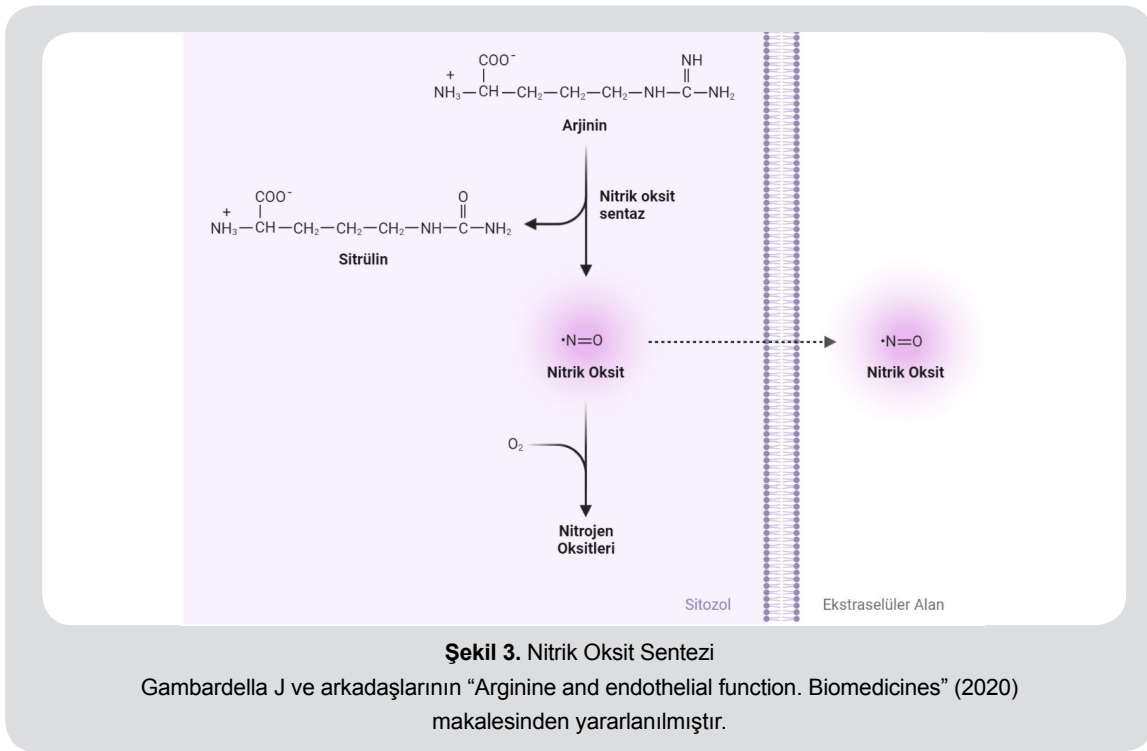
Kardiyovasküler sistemin homestazında nitrik oksit (NO) sinyali çok önemli işlevlere sahiptir. Ayrıca NOS enzimi de kalp ve damar hücrelerinde koordineli ola-

rak işlev görmektedir. NO farklı genler tarafından kodlanan NOS'un üç izoformu tarafından sentezlenmektedir: beyin veya nöronal NOS (nNOS; NOS1 tarafından kodlanır), indüklenbilir NOS (iNOS; NOS2 tarafından kodlanır) ve endotelial NOS (eNOS; NOS3 tarafından kodlanır). Damar duvarlarında, eNOS tarafından sentezlenen NO kardiyovasküler sistemin sağlıklı işleyişine vasküler düz kas hücrelerinin gevşemesini sağlama ve proliferasyonu inhibe etme yoluyla aracılık etmektedir. Ayrıca NO'nun damar lümenine difüzyonu ile trombosit agregasyonu ve tromboz inhibe edilmektedir. Vasküler düz kas hücrelerinde ise nNOS tarafından sentezlenen NO vasküler tonusun düzenlenmesine yardımcı olmaktadır. Diğer taraftan kardiyak miyositlerde de, NO'nun eNOS ve nNOS'dan kaynaklanan otokrin ve parakrin etkileri kardiyak kasılmasının düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır (Şekil 2) (11,12).

Artan arjinaz aktivitesi NOS için arjinin biyoyararlanımını azaltarak NO üretiminin azalmasına yol açmaktadır. Bozulmuş bir NO sentezi, işlevsiz bir endotelin ana özelliği olarak kabul edilmektedir. Bu mekanizma endotel disfonksiyonunun altında yatan nedenlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir diğer neden ise, endojen bir NOS inhibitörü olan ve arjininin metillenmesi ile elde edilen asimetrik dimetilarjinin (ADMA) varlığından kaynaklanmaktadır. Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet ve ateroskleroz sırasında ADMA plazma seviyeleri artmaktadır. Endotel disfonksiyon, hipertansiyon, ateroskleroz ve aterotromboz gibi kardiyovasküler sistemi etkileyen patolojik süreçlerin temel sebebi olarak bilinmektedir (12).

Endotel disfonksiyon, koronavirüs (COVID-19) hastalarında gözlenen hipertansiyon ve tromboembolizm ile ilişkilendirilmekte ve COVID-19'un vasküler bir hastalık olduğu düşünülmektedir (12,13) Ayrıca, COVID-19 hastalarında artmış arjinaz aktivitesi ve azalmış plazma arjinin seviyeleri bildirilmiştir (14). Yakın zamanda arjininin endotel fonksiyon üzerindeki olumlu etkilerini varsayarak yürütülen bir çalışmada günde iki kez verilen 1,66 gram oral arjinin takviyesinin şiddetli COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların hastanede yatış ve solunum desteği süresini anlamlı ölçüde azalttığını gösterilmiştir (15).

Arjinin/ADMA oranını, NO biyoyararlanımının bir



göstergesi olarak kabul edilmektedir ve arjinin takviyesi kullanmanın NO üretimini geri kazanarak arjinin/ADMA oranını dengeleyebileceği düşünülmektedir (12). Literatürde arjinin takviyesinin olumlu sonuçlarını gösteren birçok çalışma mevcut olmakla birlikte oral arjinin takviyesinin ADMA seviyelerini artırma olasılığını incelemek için yapılmış güncel bir meta-analiz sonuçları oral arjinin takviyesinin ADMA seviyeleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığını bildirmektedir (16).

Yetişkinlerde, yüksek ADMA konsantrasyonlarının yanı sıra düşük homoarjinin konsantrasyonları da genel olarak kabul edilen kardiyovasküler risk faktörleri arasında yer almaktadır. Homoarjininin NO substratı ve aynı zamanda arjinaz inhibitörü olarak kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu etkilere sahip olduğu ileri sürülmektedir ancak bu konudaki kanıtlar tartışmalı görünmektedir. Serum ve idrardaki düşük homoarjinin konsantrasyonları, özellikle böbrek ve kardiyovasküler sistemlerde yüksek morbidite ve mortalite riskleri ile ilişkilidir. Diğer taraftan dolaşımdaki yüksek homoarjinin konsantrasyonlarının da kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini azaltabileceği öngörülmektedir (17-19).

Oral arjininin takviyesinin, yüksek tuzlu (%8 NaCl) diyetle beslenen sıçanlarda, sıçanların abdominal aortun-

da azalmış eNOS gen ekspresyonunu normale döndürerek endotel bağımlı gevşemenin azalmasını iyileştirdiği bildirilmiştir. Bu durumun sonucu olarak arjinin takviyesinin vasküler homeostazın korunmasındaki yararlı olabileceği ve tuza bağlı hipertansiyonun yönetiminde de yardımcı tedavi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (20).

Post-menapozal 21 kadınla yürütülen çapraz geçişli randomize kontrollü bir çalışma sitrülün içeriği açısından zengin bir besin olan karpuz suyunun 4 ay boyunca günde iki kez (360 mL) takviyesinin vasküler fonksiyon ölçümleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir (21). İskemik kalp yetmezliği olan 50 hastanın dâhil edildiği bir başka randomize kontrollü çalışma ise 10 hafta boyunca 3 g/gün oral L-arjinin takviyesinin kardiyak fonksiyonlarda iyileşme sağladığını göstermiştir (22).

2.2. Kanser

Tümör hücreleri ve normal hücrelerin metabolizması arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Kanserin yeni keşfedilen biyolojik özelliği, tümör hücrelerinin kontrolsüz hücre proliferasyonu için gereken yüksek

enerjiyi elde etmek amacıyla metabolik yollarını yeniden planlamalarıdır. Tümör hücreleri enerji tüketimini azaltmak için esansiyel olmayan aminoasitlerin sentezini sonlandırarak hücre dışı kaynakları kullanabilmektedir. Arjinosüksinat sentaz (ASS), arjinosüksinat liyaz (ASL), arjinaz ve ornitin transkarbamilaz (OTK), arjinin metabolizmasında yer alan birincil enzimlerdir ve bunların arasında ASS anahtar enzimdir (23).

Arjinosüksinat sentaz veya sentetaz (ASS1) ilk olarak karaciğerde bulunmuştur. Daha sonra ise memelerde her yerde bulunan bir enzim olarak kabul edilmiştir. Arjininin öncülü olan sitrülün ve aspartattan arjinosüksinat oluşumunu katalize etmektedir. ASS1 eksikliği, hastalarda belirgin plazma sitrülün artışı ve hiperamonyemi ile karakterize otozomal resesif bir üre döngüsü bozukluğu olan sitrülünemiye yol açmaktadır. ASS1 ekspresyonunun somatik sessizliği veya aşağı regülasyonu, melanom, prostat, meme, mesane ve pankreas kanseri; nazofaringeal karsinom, osteosarkomlar ve miksofibrosarkomlar dâhil olmak üzere çeşitli tümörlerde yaygın olarak görülmektedir. ASS1'deki aşağı regülasyon, pirimidin biyosentezi için gerekli nitrojeni aspartata yönlendirerek tümör gelişmesine sebep olmaktadır. Bu nedenle tümör dokularındaki ASS1 ekspresyonunun azalması, meme kanseri ve hepatoselüler karsinom hastalarının kötü prognozu ile ilişkilendirilmektedir. ASS1'in tümörlerdeki sessizliği yalnızca ASS1'in tümör baskılayıcı rolünün kaybına neden olmakla kalmayıp aynı zamanda tümör hücrelerinin hücre dışı arjinine bağımlı olmasına neden olmaktadır. Bu etki arjinin oksotrofisi olarak adlandırılmaktadır. ASS1, arjinin biyosentezi için anahtar bir enzim olduğundan; arjinin tükenmesi, ASS1 eksikliği olan kanser hücrelerinin spesifik hücre ölümüyle sonuçlanmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışma *saccharopolyspora spinosa*dan izole edilen ve bazı ilaç ve pestisitlerin aktif maddesi olarak kullanılan spinosin A türevlerinin ASS1 geninin ekspresyonunu artırarak kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eden teröpatik bir yol sunulmuştur (24).

Oksotrofik tümörlerin tedavisinde arjininin tükenmesine neden olacak enzimatik ajanlar kullanılmasının yararlı olacağı düşünülmüştür. Ancak doğal enzimlerin yarılanma süresini uzatmak ve antijenitesini azaltmak için polietilen glikol eklenmesi ile modifiye edilmiş arjinaz ve arjinaz deiminaz enzim uygulamala-

rı uygulanabilir tedavi seçenekleri olarak görünmektedir (5).

Enzimatik tedavi seçeneklerinin yanı sıra arjinin metabolitlerinin de kanser ile çeşitli yönlerden ilişkisi bulunmaktadır:

- Poliaminlerin, ASS1 eksikliği olan tümörlerin proliferasyonunu ve metastazını desteklediği ve bu nedenle poliamin inhibitörlerinin klinik olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir (25).
- Yüksek konsantrasyonlardaki NO, makrofajlar aracılığıyla tümör hücrelerinin DNA hasarından ve oksijen tüketiminin, ATP dönüşümünün ve elektron akışının inhibisyonundan sorumlu olarak tümör hücrelerinin ölümünü desteklemektedir. Ancak; diğer taraftan, artan NO düzeyleri endotel hücrelerde anjiyogenezi destekleyerek tümör hücrelerine kan akışı ve beslenmeyi de artırmaktadır (26).
- Arjinden arjinin dekarboksilaz aracılığıyla üretilen agmatinin kanser hücreleri üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Arjinin dekarboksilazın HeLa hücrelerinin büyümesini inhibe etmesi ve arjinini metabolitlerine hızla çevirme özelliğine sahip olması nedeniyle anti-tümör enzimi olduğu düşünülen bazı çalışmalar olsa da arjinin yoksunluğu için arjinin dekarboksilaz uygulaması hala tartışılmaktadır (27,28,29).

Arjinin yoksunluğu tedavisi, belirli kanser hastaları için yeni bir tedavi alanı açmaktadır. Arjinin yoksunluğuna duyarlılık ve direnç için daha fazla biyobelirtece ve klinik gelişim için yeterli bilimsel zemine ihtiyaç duyulmaktadır (5).

Baş-boyun kanserli hastalarla yürütülen bir çalışma perioperatif beslenmede arjinin destekli enteral ürün kullananların standart enteral ürün kullananlara kıyasla daha iyi sağ kalım sonuçlarına sahip olduğunu fakat metastaz oluşumunda bir fark gözlenmediğini göstermiştir (30). Benzer şekilde mide kanserli hastalarla yürütülen bir çalışma ise postoperatif beslenmede arjinin destekli enteral ürün kullananların standart enteral ürün kullananlar ile karşılaştırıldığında daha iyi sağ kalım sonuçlarına sahip olduğunu ifade etmiştir (31).

2.3. Solunum Sistemi Hastalıkları

Akciğerde ve solunum yollarında NO üretimi, akciğer

gelişimi, inflamatuvar süreçler, solunum yolu ve vasküler düz kas tonusunu düzenlenmesi gibi bir dizi süreçte yer almaktadır. Endojen NOS inhibitörlerinin birikmesi ve arginaz enzimleri ile rekabet nedeniyle değişen arjinin/NO homeostazının, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), kistik fibrozis (KF), pulmoner hipertansiyon ve bronkopulmoner displazi gibi akciğer hastalıklarının patofizyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir (32).

KOA, kalıcı prodüktif öksürük, hava yolu obstrüksiyonu ve ilerleyici hava akımı kısıtlaması ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İnflamatuvar hücreler, makrofajlar ve nötrofiller hava yollarında toplanmakta ve aktive edilmektedir. Bu durum reaktif oksijen türlerinin (ROS) miktarında artışa yol açmaktadır. ROS birikimi, hücre sağlığını ve canlılığını tehlikeye atan ve hastalık gelişimine katkıda bulunan nükleik asitler, lipidler veya proteinler gibi biyomoleküllerin yapısında ya da işlevinde hasara neden olmaktadır (33).

Oksidatif stres, arjinaz ve ADMA aktivitesini artırmaktadır. Böylece hücre proliferasyonunu ve kollojen üretimini modüle edebilen poliaminlere ve prolinlere daha fazla üre ve ornitin öncülü oluşmaktadır. Kollojen üretiminde artış inflamasyon sonrası onarımda hava yolu lümeninin kalıcı olarak obstrüksiyonuna sebep olmaktadır. Ayrıca, artan arjinaz ve ADMA aktivitesi, NOS için substrat olan arjinin konsantrasyonlarında bir azalmaya yol açarak solunum yollarının tonusu ve fonksiyonunun korunmasında çok önemli bir rol oynayan NO üretimini azaltmaktadır (33).

İnflamasyona bağlı astım (Tip 2 astım) hastalarında, hava yolu inflamasyonuna yanıt olarak NO üreten enzim olan iNOS seviyeleri artmaktadır. Yakın zamanlarda astımın teşhisi için klinisyenlerin kullanabileceği testler listesine fraksiyonel ekshale edilen nitrik oksit (FeNO) eklenmiştir. NO ayrıca pulmoner fonksiyonun düzenlenmesinde, hava yolu fonksiyonunun endojen bir modülatörü olmasının yanında proinflamatuvar ve immünomodülatör bir aracı olarak da birçok görev almaktadır. Astım bağlamında, bu inflamatuvar yanıt zararlıdır ve semptomlarda artışa ve hava yolu obstrüksiyonuna neden olmaktadır (34). Astım hastalarında da KOA'da olduğu gibi arjinaz aktivitesinde artış görülmektedir. Tedavide arjinaz inhibitörlerinin kullanılmasının alerjik hava yolu tepkilerine karşı koruma sağlayabileceği ve bu korumaya birincil olarak hava yollarında bronkodilatör NO üretiminin artmasının aracılık ettiği düşünülmektedir (35).

Pulmoner hipertansiyonun nedeni akciğerde artan vasküler dirençtir. Bu genellikle endotelial hücre işlev bozukluğunun, NO düzeylerinin azalmasının, NO aracılı vazodilatör yanıtın bozulmasının ve/veya vasküler yeniden şekillenmenin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Pulmoner hipertansiyonda serum arjinaz ve ADMA seviyelerindeki artış ve arjinin seviyelerinde azalma görülmektedir (32). Pulmoner hipertansiyon hastalarında 6000 mg/gün arjinin takviyesi ile haftada altı gün 45 dakikalık yürüyüş egzersizinin 12 hafta boyunca uygulanmasının kalp atım hızında iyileştirici etkileri olduğu bildirilmiştir (36).

3. SONUÇ

- BOH'lar her yıl milyonlarca kişinin ölümünden sorumlu olarak küresel bir endişe kaynağı haline gelmektedir.
- Ülkemizde BOH kaynaklı ölümlere en sık neden olan kronik hastalıklar sırasıyla kardiyovasküler hastalıklar, tümörler ve solunum sistemi hastalıklarıdır. Beslenme ve fiziksel aktivite gibi çevresel ve davranışsal faktörlerin iyileştirilmesi, BOH'ların azaltılmasında etkili stratejiler sunmaktadır. Bu nedenle BOH'ların önlenmesi ve tedavisinde besin öğeleri ve kronik hastalıkların ilişkisini bilimsel açıdan aydınlatmak önem arz etmektedir.
- Arjinin, birçok hastalığın patofizyolojisi ile yakından ilişkili bir amino asittir. Arjinin ve türev moleküllerinin veya metabolizmasında rol alan enzimler ve metabolitlerin bazı BOH'lar için biyobelirteç veya teröpatik bir hedef olabileceği düşünülmektedir.
- Arjinin açısından zengin besinler ile beslenmenin, arjinin takviyesi kullanımının veya arjinin düzeylerini düzenleyen farmakolojik ajan kullanımının kronik hastalıkların önlenmesindeki rolünü araştıran veya hastalıkların tedavisindeki etkinliğini inceleyen daha fazla bilimsel araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.
- Arjininin hastalıklardan koruma ve tedavi açısından fayda sağlayacak miktar veya doz ile ilgili ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir. Bu ilişkiyi irdeleyen bilimsel çalışmaların artması, kronik hastalıkların önlenmesinde, tanı ve tedavisinde yeni ufuklar açacak ve BOH'ların küresel yükünün azaltılmasına katkı sağlayacaktır.



Received Date/Geliş Tarihi: 01.03.2022

Accepted Date/Kabul Tarihi: 14.06.2022

KAYNAKLAR

1. Organization WH. Non-communicable diseases Progress Monitor, 2020 [Internet]. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/ncd-progress-monitor-2020>
2. Kluge HHP, Wickramasinghe K, Rippin HL, Mendes R, Peters DH, Kontsevaya A, et al. lütfenPrevention and control of non-communicable diseases in the COVID-19 response. *Lancet*. 2020;395(10238):1678–80.
3. Noncommunicable diseases [Internet]. 2021. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
4. Türkiye İstatistik Kurumu, 2019 [Internet]. Available at: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710>
5. Budreviciute A, Damiati S, Sabir DK, Onder K, Schuller-Goetzburg P, Plakys G, et al. Management and Prevention Strategies for Non-communicable Diseases (NCDs) and Their Risk Factors. *Front Public Heal*. 2020 Nov 26;8:788.
6. Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı, 2020 [Internet]. Available at: http://www.turkomp.gov.tr/component_result-153
7. McNeal CJ, Meininger CJ, Reddy D, Wilborn CD, Wu G. Safety and effectiveness of Arginine in adults. *J Nutr*. 2016;146(12):2587-93.
8. Zou S, Wang X, Liu P, Ke C, Xu S. Arginine metabolism and deprivation in cancer therapy. *Biomed Pharmacother*. 2019;118:1-11.
9. Szeffel J, Danielak A, Kruszewski WJ. Metabolic pathways of L-arginine and therapeutic consequences in tumors. *Adv Med Sci*. 2019;64(1):104–10.
10. Mangoni AA, Rodionov RN, Mcevoy M, Zinellu A, Carru C, Sotgia S. New horizons in arginine metabolism, ageing and chronic disease states. *Age Ageing*. 2019;48(6):776–82.
11. Farah C, Michel LYM, Balligand JL. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(5):292–316.
12. Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, Wang X, Santulli G, Trimarco V. Arginine and endothelial function. *Biomedicine*. 2020;8(8):1-25.
13. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is covid-19 an endothelial disease? a comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med*. 2020;9(5):1-22.
14. Reizine F, Lesouhaitier M, Gregoire M, Pinceaux K, Gacouin A, Maamar A, et al. SARS-CoV-2-Induced ARDS Associates with MDSC Expansion, Lymphocyte Dysfunction, and Arginine Shortage. *J Clin Immunol*. 2021;41(3):515–25.
15. Fiorentino G, Coppola A, Izzo R, Annunziata A, Bernardo M, Lombardi A, et al. Effects of adding L-arginine orally to standard therapy in patients with COVID-19: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Results of the first interim analysis. *EclinicalMedicine*. 2021;40:1-7.
16. Zarezadeh M, Emami MR, Kord-Varkane H, Mousavi SM, Alizadeh H, Asbaghi O, et al. The effect of oral L-arginine supplementation on asymmetric dimethylarginine levels: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Adv Integr Med*. 2020;7(2):61–6.
17. Tsikas D, Wu G. Homoarginine, arginine, and relatives: analysis, metabolism, transport, physiology, and pathology. *Amino Acids*. 2015;47(9):1697–702.
18. Zinellu A, Paliogiannis P, Carru C, Mangoni AA. Homoarginine and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(8):1-9.
19. Papageorgiou N, Androulakis E, Papaioannou S, Antoniadis C, Tousoulis D. Homoarginine in the shadow of asymmetric dimethylarginine: from nitric oxide to cardiovascular disease. *Amino Acids*. 2015;47(9):1741–50.
20. Adejare A, Oloyo A, Anigbogu C, Jaja S. L-arginine Supplementation Increased Only Endothelium-Dependent Relaxation in Sprague-Dawley Rats Fed a High-Salt Diet by Enhancing Abdominal Aorta Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Expression. *Clin Med Insights Cardiol*. 2020;14:1-9.
21. Ellis AC, Mehta T, Nagabooshanam VA, Dudenbostel T, Locher JL, Crowe-White KM. Daily 100% watermelon juice consumption and vascular function among postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(10):2959-68.
22. Salmani M, Alipoor E, Navid H, Farahbakhsh P, Yaseri M, Imani H. Effect of L-arginine on cardiac reverse remodeling and quality of life in patients with heart failure. *Clin Nutr*. 2021;40(5):3037-44.
23. Qiu F, Huang J, Sui M. Targeting arginine metabolism pathway to treat arginine-dependent cancers. *Cancer Lett*. 2015 Aug 1;364(1):1–7.
24. Zou Z, Hu X, Luo T, Ming Z, Chen X, Xia L, et al. Naturally-occurring spinosyn A and its derivatives function as argininosuccinate synthase activator and tumor inhibitor. *Nat Commun*. 2021;12(1):1–15.
25. Locke M, Ghazaly E, Freitas MO, Mitsinga M, Lattanzio L, Lo Nigro C, et al. Inhibition of the Polyamine Synthesis Pathway Is Synthetically Lethal with Loss of Argininosuccinate Synthase 1. *Cell Rep*. 2016;16(6):1604–13.
26. Szabo C. Gasotransmitters in cancer: From pathophysiology to experimental therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(3):185–203.
27. Zhang Y, Chung SF, Tam SY, Leung YC, Guan X. Arginine deprivation as a strategy for cancer therapy: An insight into drug design and drug combination. *Cancer Lett*. 2021;502:58–70.
28. Fried, R., Carlton, R. M., Fried, D. A. (2021). *Cancer Cells: Evidence-Based Strategies to Slow Cancer Progression*. 1st ed. Cambridge:Academic Press;2021, p. 25–111.
29. Philip R, Campbell E, Wheatley DN. Arginine deprivation, growth inhibition and tumour cell death: 2. Enzymatic degradation of arginine in normal and malignant cell cultures. *Br J Cancer*. 2003;88(4):613-23.
30. Buijs N, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Langui JA, Leemans CR, Kuik DJ, Vermeulen MA, van Leeuwen PA. Perioperative arginine-supplemented nutrition in malnourished patients with head and neck cancer improves long-term survival. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1151-6.



31. Zhao H, Zhao H, Wang Y, Jing H, Ding Q, Xue J. Randomized clinical trial of arginine-supplemented enteral nutrition versus standard enteral nutrition in patients undergoing gastric cancer surgery. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139(9):1465-70.
32. Scott JA, Maarsingh H, Holguin F, Grasemann H. Arginine Therapy for Lung Diseases. *Front Pharmacol.* 2021;12:1-7.
33. Zinellu A, Fois AG, Mangoni AA, Paliogiannis P, Sotgiu E, Zinellu E, et al. Systemic concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): state of the art. *Amino Acids.* 2018;50(9):1169-76.
34. Menzies-Gow A, Mansur AH, Brightling CE. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide in severe asthma management. *Eur Respir J.* 2020;55(3):1-13.
35. den Berg MPM, Kurhade SH, Maarsingh H, Erceg S, Hulsbeek IR, Boekema PH, et al. Pharmacological Screening Identifies SHK242 and SHK277 as Novel Arginase Inhibitors with Efficacy against Allergen-Induced Airway Narrowing In Vitro and In Vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 2020;374(1):62 - 73.
36. Brown MB, Kempf A, Collins CM, Long GM, Owens M, Gupta S, Hellman Y, Wong V, Farber M, Lahm T. A prescribed walking regimen plus arginine supplementation improves function and quality of life for patients with pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Pulmonary circulation.* 2017;8(1):1-12.