

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) tedavisinin nitrik oksit (NO) ve asimetrik dimetil arjinin (ADMA) düzeylerine etkisi

Kübra TANBOĞA¹, Cahit BİLGİN², Mehmet AKDOĞAN^{1*}, Asuman DEVECİ ÖZKAN³, Ayşe ERDOĞAN ÇAKAR¹

Öz

Asimetrik dimetil arjinin (ADMA) ve nitrik oksit (NO), etki mekanizmalarını karşılıklı olarak gösterirler, bu moleküller arasındaki denge hava yolu tonusunun ve fonksiyonunun sıkı düzenlenmesine katkıda bulunur. Çalışmamız kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), tedavisinin kandaki hemogram, total IgE ve serum ADMA, NO düzeylerine ve solunum fonksiyon testi (SFT) değişimlerine olan etkisine bakmayı amaçlamıştır. Çalışmada seçilen tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarından alınan kan örneklerinden total IgE, hemogram ve serum ADMA, NO düzeylerine bakıldı. Serum ADMA ve NO düzeyleri ise NO ticari ölçüm kiti kullanılarak ELISA yöntemiyle, hemogram ve total IgE değerlerine ise otomatik kan sayım cihazında bakılmıştır. Kontrol ile tedavi öncesi serum ADMA düzeyleri arasında anlamlı fark bulunurken ($p<0,05$) tedavi sonrasındaki grupla arasında anlamlı fark bulunmadı ($p<0,05$). KOA'lı bireylerde yapılan tedavi kontrol grubu düzeyi ile olan ADMA farkını azaltmıştır. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası ADMA düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p<0,05$). Kontrol ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupların NO konsantrasyonları arasındaki fark anlamlı bulunurken ($p<0,001$), tedavi öncesi ile tedavi sonrası NO düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p<0,05$). Kontrol ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupların total IgE konsantrasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası grupların total IgE düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p<0,05$). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupların KOA serum ADMA ile NO değerleri arasında önemli negatif bir ilişki bulunmuştur. KOA'lı bireylerde ADMA düzeylerinin yüksek, NO düzeylerinin düşük olduğunu ve her ikisinin de hava akımı sınırlaması derecesi ile güçlü bir korelasyon gösterdiğini gözlemledik. ADMA, KOA prognozunun olası yeni bir göstergesi gibi görünmektedir ve KOA tedavisinde yeni bir potansiyel tedavi hedefi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Asimetrik dimetil arjinin, nitrik oksit, total ige, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, elisa

Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi:24.04.2018

Kabul Tarihi:23.06.2018

Online Yayın Tarihi:31.03.2019

DOI: 10.26453/otjhs.418440

Sorumlu Yazar

Mehmet AKDOĞAN

The effect of chronic obstructive lung disease (COPD) treatment on nitric oxide (NO) and asymmetric dietary arginine (ADMA) levels

Kübra TANBOĞA¹, Cahit BİLGİN², Mehmet AKDOĞAN^{1*}, Asuman DEVECİ ÖZKAN³, Ayşe ERDOĞAN ÇAKAR¹

Abstract

The purpose of this study is to examine the perceived benefits and barriers, which are effective in adherence of pregnant women with hypertension to salt-restricted diet. The population of the study consisted of 100 pregnant women followed up due to hypertension in the gynecology outpatient clinic. The data were collected using the questionnaire inquiring the sociodemographic and obstetric information of the pregnant women; five questions assessing their attitudes and behaviors towards salt consumption; and the Dietary Compliance Scale. In evaluating of the data were used to mean, standard deviation, median, percentages and spearman correlation analysis. The pregnant women, whose average age was 31.16, 91% of the pregnant women developed hypertension during their pregnancy. When the status of adherence to the salt restricted diet in pregnant women was examined, it was determined that while total score of the Benefit subscale was 28.73, total score of the Barrier subscale was 12.65. It was determined that the majority of the eating a low-salt diet reported positive effects on health and heart as a perceived benefit, and as a perceived barriers to causing limitations in taste and social life. attitudes and behaviors related to salt restricted diet were found to positively affect the perceived benefits. It was seen that the perceptions of benefits and barriers of pregnancies were at a good level. Midwives benefits of salt intake and regular follow-up of pregnant women in perceptions of barriers should evaluate their attitudes and behaviors.

Keywords: Blood pressure, high, gestational hypertension,, diet, low-salt, salt-free midwifery, nursing

Article Info

Received:24.04.2018

Accepted:23.06.2018

Online Published:31.03.2019

DOI: 10.26453/otjhs.418440

Corresponding Author

Mehmet AKDOĞAN

¹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

²Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

³Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tüm dünya ülkelerinde önemli bir morbidite (belirli bir nüfusta belirli bir zaman dilimi içerisinde belli bir hastalığa yakalananların sayısının sağlıklı kalmış nüfusa oranı) ve mortalite (genel popülasyon içinde belli bir hastalığa bağlı ölüm oranı) nedeni olmakla birlikte hastalık tam olarak geri dönüşü olmayan hava akımı sınırlanması ile karakterize bir solunum sistemi hastalığı olarak tanımlanmaktadır.^{1,2} Hastalık akciğer ögelerinde geri dönüşümü olmayan hava akımı sınırlanmasıyla karakterize olup, genellikle ilerleyici olduğu bilinmekle birlikte zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkili olduğu düşünülmektedir.³ Bu hastalık, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan inflamatuvar bir sürecin sonunda gelişir.⁴ Kronik obstrüktif akciğer hastalığı için küresel girişim (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) 2017 raporu ise, KOAH'ı hava yolu ve alveolar anormalliklere bağlı kalıcı solunumsal belirti ve hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalık olarak değerlendirmektedir.²

KOAH'ın erken ve en önemli semptomları öksürük, balgam çıkartma ve nefes darlığıdır.⁵ Bunun yanı sıra hiperkapni, hipoksemi, kronik kor pulmonale ve kilo kaybı KOAH'ın geç görülen etkileri olup hastalığın tedaviye verdiği yanıt ile pozitif korelasyon gösterirler.¹

KOAH'ın bilinen bir komplikasyonu da pulmoner hipertansiyon (PH) gelişimidir.⁶ Pulmoner arter basınç artışının nedeni güçlü vazodilatatör etkili nitrik oksit (NO) etkinliğinin azalması olarak kabul edilmektedir. Kronik hipokside sekonder pulmoner hipertansiyon, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimlerinin artmış pulmoner ekspresyonu ile birlikte gözlenir. Buna rağmen bu hastalıkta nitrik oksit pulmoner üretiminin azaldığı gösterilmiştir. NO sentezini düzenleyen NOS enziminin aktivitesi ise endojen bir inhibitör olan asimetrik dimetil arjinin (ADMA) molekülü ile düzenlenmektedir.¹ ADMA'nın nitrik oksit oluşum hızını düzenlediği bilinmektedir.⁷

ADMA'nın NO'nun endojen inhibitörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. ADMA, proteinlerde bulunan arjinin kalıntılarında protein arjinin metil transferaz 1 (PRMT1) enzimi aracılığıyla metil gruplarının eklenmesi ile oluşan bu metillenmiş proteinlerin yıkılması sonucunda meydana gelen arjinin amino asitinin türevidir.⁸ ADMA'nın en önemli oluşum yolu dimetilarjinin dimetil amino hidrolaz (DDAH) enzimiyle sitrülün ve dimetilamine yıkıldığı metabolik yoldur.¹

Çalışmamız KOAH tedavisinin hastalardan alınan kan örneklerindeki serum NO, ADMA hemogram ve Total IgE düzeylerinin yanı sıra, solunum fonksiyon testlerindeki SFT'ye olan etkisine bakmayı amaçlamıştır.

MATERYAL ve METOT

Bu araştırma Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu (BAP-K 2016-40-01-005 nolu proje) tarafından desteklenmiş olup Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu (71522473 /050.01.04/99 sayılı kararı)' nun onayı alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir.

Hasta Seçimi

Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi (SEAH) Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran GOLD'a² göre KOAH tanısı konmuş 30 Erkek / Kadın hastadan (40-60 yaş) tedavi öncesi ve tedavi sonrası alınan kan örnekleri ile gerçekleştirildi. Kontrol grubu olarak ise hasta grubuna benzer yaş grubunda bilinen herhangi bir hastalığı olmayan gönüllü 30 Erkek / Kadın belirlendi.

Kan Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası hasta ve kontrol gruplarından aç karnına ADMA, NO ve Total IgE için hastalar oturur pozisyonda iken iki ayrı anti-koagulanlı ve antikoagulanlı tüplere kan örnekleri alındı. ADMA ve arjinin örnekleri hemen soğuk zincir kurallarına uyularak 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 edilerek serum örnekleri -80 °C de çalışma gününe kadar muhafaza edildi.

ADMA Tayini

Çalışmada ADMA tayini gerçekleştirmek için ELİSA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılmıştır. Uygulanan işlemler sonucu oluşan renk değişimi 450 nm'de elisa reader ile okunmuştur. ADMA stok solüsyonundan (0,5 mM) 200 µL alındı ve 0,1 M HCl ile 1000 µL' ye tamamlanarak (1/5) standart solüsyon hazırlandı. Hazırlanan standart solüsyon 0,1 M HCl ile seri dilüsyonlara tabi tutularak standart çözeltiler hazırlandı.

Dilüe edilmiş standart solüsyondan 50 µL alınarak standart için ayrılmış kuyulara eklendi. Örnekler için ayrılmış kuyulara 40 µL örnek ve üzerine 10 µL ADMA antikoru eklendi. Kör için ayrılan kuyulara herhangi bir reaktif eklenmedi. Sonrasında standart ve örneklere 50 µL Streptavidin-HRP eklendi, çalkalayıcı yardımıyla karıştırıldı ve 60 dakika 37 °C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında 30X yıkama solüsyonu (30 kere distile su ile seyreltilmiş) ile plate 5 kere yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra kör için ayrılmış olan kuyularda dâhil olmak üzere kör, standart ve numunelere 50 µL Kromojen çözelti A, 50 µL Kromojen çözelti B eklendi, 10 dakika

37°C' de inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında tüm kuyulara 50 µL durdurma çözeltilisi eklendi, çalkalayıcı yardımıyla karıştırıldı ve 15 dakikalık zaman dilimi içerisinde 450 nm'de köre karşı okudu.

NO Tayini

Çalışmada nitrit/nitrat kalorimetrik ticari kiti kullanıldı. Analiz sonucunda oluşan renk değişimi 540-550 nm'de elisa reader ile okundu. İlk olarak kör olarak belirlenen kuyulara 200 µL distile su eklendi. NO ölçümü için nitrat standardı hazırlanarak kullanıldı. Örnekler 1/5 oranında dilüe edilerek toplam hacim 80 µL (16 µL serum + 64 µL deney çözeltilisi) olacak şekilde kuyulara yüklendi. Sonrasında standart ve örneklerin üzerine 10 µL nitrat redüktaz ko-faktör karışımı ve 10 µL nitrat redüktaz enzimi eklendi. Hazırlanan örnekler plate'in üzeri parafilm ile kapatılarak 1 saat oda sıcaklığında inkübe edildi. Bir saatlik inkübasyon süresi sonunda kör kuyu dışında standart ve örnek kuyularına 50 µL griess reaktifi 1 ve 50 µL griess reaktifi 2 eklendi. Hazırlanan plate oda sıcaklığında karıştırılarak 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda oluşan renk değişimi 540 nm'de okundu.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler "SPSS 9.00 for Windows" programı kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplar arasındaki anlamlılığı belirlemek için Kruskal-Wallis varyans analiz testi kullanıldı. Grupların ikişerli

karşılaştırılması için; normal dağılım gösteren gruplarda Student's t testi, normal dağılım göstermeyen gruplarda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlarda $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar ortalama \pm SD (standart sapma) olarak verilmiştir.

BULGULAR

Analiz için hastalardan alınan toplam 90 örnekten (30 kontrol, 30 tedavi öncesi ve 30 tedavi sonrası) çalışılmaya uygun olan 84 tanesinde belirlenen ADMA, NO, CRP, Total IgE düzeylerinin aritmetik ortalama ve standart sapmaları Tablo 1'de verilmiştir. Kontrol grubu ile tedavi öncesi ADMA konsantrasyonları arasında anlamlı fark bulunurken ($p<0,05$) tedavi sonrasındaki gruba anlamlı fark bulunamadı ($p<0,05$). KOAH hastalarına uygulanan tedavi kontrol grubu ile olan ADMA seviyesindeki farkı azaltmıştır. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası ADMA düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p<0,05$). Kontrol grubu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupların NO konsantrasyonları arasındaki fark anlamlı bulunurken ($p<<0,001$), tedavi öncesi ile tedavi sonrası NO düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p<0,05$). Kontrol grubu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupların hsCRP konsantrasyonları arasında fark anlamlı bulunurken ($p<0,001$), tedavi öncesi ile tedavi sonrası hsCRP düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p<0,05$). Kontrol grubu ile

tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupların total IgE konsantrasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0,001$), tedavi öncesi ile tedavi sonrası total IgE düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p<0,05$).

KOAH'lı bireylerde SFT'lerden FEV₁, FEV₁%, FEV₁/FVC, PEF₂₅₋₇₅, PEF₂₅₋₇₅% düzeylerinin aritmetik ortalama ve standart sapmaları Tablo 2'de verilmiştir. Kontrol grubu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupların FEV₁ düzeyleri arasındaki ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası total FEV₁ düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). KOAH için uygulanan tedavi FEV₁ düzeylerini artırmıştır. Kontrol grubu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası FVC düzeyleri arasındaki fark ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası total FVC düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p<0,05$). Kontrol grubu ile tedavi öncesi FVC% düzeyleri arasında anlamlı fark bulunurken ($p<0,01$) tedavi sonrası grubu ile arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p<0,05$). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası FVC% düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol grubu ile tedavi öncesi FEV₁/FVC% düzeyleri arasında anlamlı fark bulunurken ($p<0,001$) tedavi sonrası grup ile arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p<0,05$). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası FEV₁/FVC% düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p<0,05$). Kontrol grubu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası PEF₂₅₋₇₅ düzeyleri arasında anlamlı fark

bulunurken ($p<0,001$). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası PEF₂₅₋₇₅ düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p<0,05$). Kontrol grubu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası PEF₂₅₋₇₅% düzeyleri arasında ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası PEF₂₅₋₇₅% düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

KOAH'lı bireylerin kan örneklerindeki Hb, Htc, WBC, PLT, LYM (%) düzeylerinin aritmetik ortalama ve standart sapmaları Tablo 3'de verilmiştir. Kontrol grubu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası HB, HTC, trombosit düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p<0,05$), WBC düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası HB, HTC, trombosit düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p<0,05$).

KOAH'lı bireylerin serum örneklerindeki AST, ALT, ALP, GGT aktivite düzeylerinin aritmetik ortalama ve standart sapmaları Tablo 4'de verilmiştir. Kontrol grubu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum AST, ALT, ALP, GGT aktivite düzeylerinin arasındaki ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası serum AST, ALT, ALP, GGT aktivite düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p<0,05$).

TARTIŞMA

KOAH gün geçtikçe artmakta olan önemli küresel sağlık problemlerinden birini oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü

(WHO)'ne göre, KOAH, ateroskleroz ve kalp hastalıklarından sonra çağımız insanı için ölümün üçüncü ana nedeni olurken, 2020 yılına kadar dünyadaki ölümlerin beşinci ana nedeni olacaktır.⁹ Artan farkındalığa rağmen, KOAH patojenezi klinisyenler, araştırmacılar ve ilaç endüstrisinden beklenenden az ilgi görmektedir.¹⁰ KOAH'ın altında yatan hastalık sürecinin geri döndürülemez olarak düşünülmesi ve bu hastalığı kişinin kendine zarar vererek (sigara içerek) yakalanması, hastalığa olan ilgiyi azaltmaktadır. Bu hastalığa olan ilginin azlığı, hastalık patojenezi ve tedavi ile ilgili bilgi azlığına da sebep olmaktadır. KOAH patolojisinin ayrıntılı hücresel, moleküler ve genetik mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemektedir. Bilinen şudur ki; KOAH, baskın olarak küçük hava yollarında ve akciğer parankimasında, aktive edilmiş nötrofiller ve makrofajlar ve solunum yollarındaki artmış inflamatuvar mediatör sayısı ile karakterize edilen kronik inflamatuvar yanıt ile ilişkili bir hastalıktır.^{11,12}

Çalışmamızı diğer çalışmalardan ayıran en önemli fark; KOAH tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupları oluşturularak aynı hastalardan alınan kan örneklerinde serum ADMA ve NO hemogram ve Total IgE düzeylerine ek olarak SFT değişimlerine bakmayı amaçlamış olmamızdır. Yaptığımız çalışmada tedavi öncesi hasta grubunda ADMA düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek olduğunu gözlemledik. Elde ettiğimiz bu bulgunun diğer

araştırmacılar tarafından yapılmış olan deneysel çalışmalarda elde edilen ADMA bulgular ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir.¹ Bu çalışmanın temel bulgusu, tedavi görmüş olan KOAH'lı bireylerde sağlıklı kontrollere göre ADMA'nın serum konsantrasyonunun artmasına karşın, NO'un azalması ve serum ADMA ve NO'nun hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti ve FEV1 ile korelasyona sahip olmasıdır. Ayrıca NO düzey belirleyicilerinin çok değişkenli modellenmesi; KOAH ve ADMA, NO düzeyleri ile anlamlı ve bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur.

Kan dolaşımındaki ADMA anormal havayolu fizyolojisi ve pulmoner fonksiyonlara katkıda bulunmaktadır. Astım ve kistik fibrozisli hastalarda artmış ADMA ekspresyonu bildirilmiştir. Ayrıca oksidatif stres de bu hastalıklar ve ADMA arasında ortak bir bağlantı olmaktadır.¹³⁻¹⁵ KOAH inflamatuvar bir hastalıktır ve oksidatif stres, KOAH patojenezine zemin hazırlayan büyük bir faktör olarak tanımlanmaktadır.^{16,17} Bu nedenle ADMA ve KOAH, oksidatif stresle ilişkili olarak ortak bir bağ ile bağlanabilir. Bu hipotez, son yıllarda yapılan çalışmalar tarafından desteklenmektedir. ADMA inkübasyonunun, insan serumunda ROS üretiminde bir artışa sebep olarak NO sinyal yolunun inhibisyonuna yol açtığı bildirilmiştir.¹⁸⁻²⁰ KOAH'lı bireylerde yapılan solunum testleri ve kan gazı analizleri sonucu tespit edilen hipoksinin de ADMA düzeyleri üzerine artıcı bir etkisinin olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir.²¹⁻

23. Yapılan bir çalışmada bir hafta süreyle hipoksiye maruz bırakılan ratlarda eNOS ekspresyonundaki artışa paralel olarak ADMA düzeyinin de arttığı bulunmuştur.²¹ Çalışmamızda benzer şekilde tedavi öncesi ve tedavi sonrası KOAH gruplarında ADMA düzeyinin kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek olduğunu gözlemledik. Elde ettiğimiz bu bulgunun diğer araştırmacılar tarafından yapılmış olan deneysel çalışmalarda elde ettikleri ADMA bulguları ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir. ADMA'nın sadece KOAH'lı bireylerde belirli derecelerde meydana gelen pulmoner hipertansiyonla birlikte artmış olabileceğine ek olarak bu hastalarda oluşmuş olan kronik hipoksi sonucunda da artmış olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası KOAH gruplarının NO düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit edildi. NO oldukça değişken bir molekül olduğundan gerçek düzeyinin tespiti oldukça zor olmaktadır. Azalan NO düzeylerinin artmış hasara neden olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁸⁻²⁶ Gerek bizim çalışmamız gerek literatürlerdeki diğer çalışmalar ADMA'nın önemli bir hedef molekül olabileceğini ve düzeyinin düşürülmesinin hastalığın ilerlemesi üzerinde önemli etkisinin olabileceğini göstermektedir. Yine çalışmamız ADMA düzeyi yüksekliğinin KOAH'lı bireyler için kötü bir prognostik belirteç olabileceğini göstermektedir. ADMA düzeyini azaltacak stratejilerin bulunması

hastalığın tedavisinde ve semptomlarının azaltılmasında önemli rol oynayabilir. Yapılan çalışmalarda ADMA ile ilişkili enzimlerin regülasyonunun bozulması astım ve kistik fibrozisli hastalarda hava yolu obstrüksiyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir.¹⁸⁻²⁶ ADMA/arginin oranı 0.0044-0.0076 aralığında olup, çalışmamızdaki kontrol grubundan elde ettiğimiz değerlere uygunken, Aydın ve ark. tarafından bildirilen son verilere göre KOAH'lı bireyler bu değerden daha yüksek değerlere sahip olmaktadır.²⁶ Bununla birlikte, hastalık şiddetinin ADMA konsantrasyonları üzerindeki etkisi hakkında hiçbir bilgi bulunmamaktadır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler ile orta KOAH'lı bireylerde ADMA'nın normal aralığın üzerindeki değerlerde olduğu ancak orta dereceli KOAH'lı bireylerde normal dağılımda medyan değerlerde olduğunu gözlemledik. Ayrıca ADMA ve argininin öncelikli olarak hastalığın patojenezinde önemli rol oynadığı görüşünü destekler bulgular elde etmiş bulunmaktayız.

Karadağ ve ark.²⁷, KOAH'lı 24 bireyde alevlenme ve sabit dönem olarak farklı iki grup oluşturmuş ve bu grupları sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırma yapmışlardır. Alevlenme dönemindeki hasta bireyler ve kontrol grubu arasındaki serum total IgE düzeyinin karşılaştırılmasında, alevlenme dönemindeki hastalarda kontrol grubuna göre IgE düzeyinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir.²⁷ Çalışmamızda elde ettiğimiz

sonuçlara göre, tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupların kontrol grubuna göre serum total IgE düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Vücudun herhangi bir yerindeki enfeksiyon ve inflamasyonun varlığını/şiddetini gösterebilen, kanda ölçülebilir bir takım belirteçler tanımlanmıştır. Bunlar infektif tabloyu belirlemede erken ve hassas gösterge olarak kullanılabilir. Serum CRP düzeyi, sedimentasyon değeri, lökosit sayısı, lökosit formülündeki nötrofilhakimiyeti gibi parametreler klinik pratikte enfeksiyon takibinde oldukça sık kullanılan parametrelerdir.²⁸

CRP, enfeksiyon belirteçlerinden en sık kullanılanıdır. Streptococcus pneumonia C polisakaridini presipite edebildiği için bu ismi almıştır. Hangi nedenden kaynaklanıyor olursa olsun (enfeksiyon travma, romatizmal hastalıklar, malignite) vücuttaki inflamasyonu ve şiddetini gösteren en iyi belirteçtir. Beslenmeden, diürenal varyasyonlardan ve kullanılan ilaçlardan etkilenmediği için KOAH'lı bireylerde inflamasyon varlığını iyi yansıtmaktadır. KOAH'lı bireylerde akut ataklar sırasında CRP düzeyindeki bir artış atağın ağır şiddette olduğunu göstermektedir ve artmış CRP düzeyi de solunum fonksiyonları ile ters orantılıdır. Ayrıca yapılan bir çalışmada FEV1 değeri düşük olan ağır KOAH'lı bireylerde CRP düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir.²⁹ Yapılan bir çalışmada KOAH'lı bireylerde serum CRP düzeyinin kontrol grubuna göre oldukça yüksek

olduğunu ve bu yüksekliğin FEV1 değerleri ile ters ilişkili olduğunu göstermişler ve akut atakta daha da artan CRP düzeyinin mortalite göstergesi olduğunu belirtmişlerdir.³⁰

FEV1 değerinin %50'nin altında olması, ağır KOAH'lı bireylerde atakların sıklaşmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu olgularda gelişen ataklar çoğunlukla solunum yetmezliği ile sonuçlanmaktadır. Solunumsal asidoz tablosu gelişir ve mekanik ventilasyon ihtiyacı başlamaktadır.³¹ Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre serum hsCRP düzeylerinin kontrol grubu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olması bu verileri desteklemektedir. Serum lökosit sayısı enfeksiyonun bir diğer belirteçidir. İnfektif tablonun kontrol altına alınmasını sağlamak amacıyla bir denge mekanizması olarak enfeksiyona yol açan mikroorganizmalarla ilk karşılaşan makrofajlar tarafından salınan IL-8 gibi birtakım sitokinler, kan oluşumunu uyarır ve serum lökosit değerinde artışa neden olur.³² yapılan bir diğer çalışmada KOAH akut atakta yüksek serum lökosit değerlerinin, atağın şiddeti ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir.³³ Gan ve ark.³⁴ ise artmış lökosit değerinin KOAH akut atakta sistemik inflamasyonun artışı gösterdiğini ve atağın ağırlığını yansıttığını belirtmişlerdir.

Sonuç olarak; KOAH'lı bireylerde serum ADMA'nın arttığını ve NO'nun azaldığını ve FEV1 ile ölçülen ADMA ve NO'nun hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti ile ilişkili olduğunu

göstermiş bulunmaktayız. Ayrıca enfeksiyonun kanda değerlendirilebilen CRP, lökosit, nötrofil, lenfosit gibi parametrelerinin KOAH akut atakta atağın ağırlığını gösterdiği belirlenmiştir. Bu belirteçlerin düzeylerinin de solunum fonksiyon parametreleri ile korelasyon gösterdiği; atağın ve tedaviye yanıtın takibinde ve mortalitenin belirlenmesinde basit fakat oldukça güvenilir ve kullanışlı olduğu görüşünde bulunmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Erdem S S, Kanat F, and Ünlü A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında Serum ADMA ve NO Düzeyleri. Selçuk Tıp Dergisi. 2010;26(1):9-13.
2. GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> Erişim Mart, 2018.
3. Tatlıcıoğlu T. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı(KOAH) ve Geleceği: Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2007;55(3):303-318.
4. T.C Sağlık Bakanlığı. Astım ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Tanı ve Tedavisinde Eğitimci Rehberi. Haziran, 2010 Ankara.
5. Başığit İ. KOAH Tanımı ve Klinik Özellikleri. TTD Toraks Cerrahisi Bulteni. 2010;1(2):102-104.
6. Chaouat A, Naeije R and Weitzenblum E. KOAH'da Pulmoner Hipertansiyon. European Respiratory Journal. 2008;32:1371-1385
7. Buğdaycı G, and Serin E. Asimetrik dimetil arjinin (ADMA). Düzce Tıp Fakültesi Dergisi. 2005;2:36-41
8. Akyol S, Alıcı Ö, Altuntaş A, Pehlivan S, Kurşunlu S F, Alaçam H. Asimetrik dimetil arjinin (ADMA) Ratlarda Tübüler Nekroza Neden Olur. Yeni Tıp Dergisi. 2015;32:13-16
9. Lopez A D, Murray C C. The Global Burden of Disease, 1990-2020. Nature Medicine. 1998; 4:1241-3.
10. Barnes P J, Kleinert S. COPD-A Neglected Disease. Lancet. 2004;364:564-5.
11. Keatings V M, Barnes P J. Granulocyte Activation Markers in Induced Sputum: Comparison between Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Asthma, and Normal Subjects. American Journal of Respiratory Critical Care Medicine. 1997;155:449-53.
12. Bhowmik A, Seemungal T A, Sapsford R J, Wedzicha J A. Relation of Sputum Inflammatory Markers to Symptom and Lung Function Changes In COPD Exacerbations. Thorax. 2000;55:114-20.
13. Maarsingh H, Leusink J, Bos I S T, Zaagsma J, Meurs H. Arginase Strongly Impairs Neuronal Nitric Oxide-Mediated Airway Smooth Muscle Relaxation in Allergic Asthma. Respiratory Research. 2006; 7: 6.
14. Li H, Romieu I, Sienra-Monge J J, Ramirez-Aguilar M, et al. Genetic Polymorphisms in

- Arginase I and II and Childhood Asthma and Atopy. *J. Allergy Clinical Immunology*. 2006;117:119–26.
15. Grasemann H, Shehnaz D, Enomoto M, Leadley M, Belik J, Ratjen F. L-Ornithine Derived Polyamines in Cystic Fibrosis Airways. *PLoSOne*. 2012;7:46618.
16. Kirkham P A, Barnes P J. Oxidative stress in COPD. *Chest*. 2013;144:266–73.
17. Donaldson G C, Seemungal T A R, Patel I S, et al. Airway and Systemic Inflammation and Decline in Lung Function In Patients with COPD. *Chest*. 2005;128:1995–2004.
18. Scott J A, Grasemann H. Asymmetric Dimethyl Arginine: A Disease Marker for Asthma? *Chest*. 2013;144:367–368.
19. Klein E, Weigel J, Buford M.C, Holian A, Wells S M. Asymmetric Dimethyl Arginine Potentiates Lung Inflammation In A Mouse Model Of Allergic Asthma. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2010;299:816–25.
20. Sydow K, Meunzel T. ADMA and Oxidative Stress. *Atherosclerosis Supplements*. 2003;4:41–51.
21. Milat L J, Whitley J, Leiper J M, et al. Evidence for Dysregulation Of Dimethyl Arginine, Dimethylamino Hydrolase I In Chronic Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2003;108:1493–8.
22. Yıldırım A O, Bulau P, Zakrzewicz D, et al. Increased Protein Arginine Methylation in Chronic Hypoxia; Role of Protein Arginine Methyl Transferases. *Am J Respir Cell Molecular Biology*. 2006;35:436–43.
23. Anemon A, Backman V, Snygg J, VonBothmer C, Fandriks L, Petterson A. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis during graded hemorrhagic shock. *Circulatory Shock*. 1994;44(3):111–4.
24. Scott J A, North M L, Rafii M, et al. Asymmetric Dimethyl Arginine is Increased In Asthma. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. 2011;184:779–85.
25. Grasemann H, Al-Saleh S, Scott J A, Shehnaz D, Mehl A, Amin R. Asymmetric Dimethyl Arginine Contributes to Airway Nitric Oxide Deficiency in Patients with Cystic Fibrosis. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. 2011;183:1363–8.
26. Aydın M, Altintas N, Mutlu C L, et al. Asymmetric dimethyl arginine contributes to airway nitric oxide deficiency in patients with COPD. *The Clinical Respiratory Journal*. 2017;318–327.
27. Karadağ F, Polatlı M, Cildağ O, Aydın N. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Serum Kompleman Ve İmmünglobulin Düzeyleri. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2000;1:13–6.
28. Göçmen H, Çoban H, Yıldız A, et al. KOAH Akut Atakta Serum CRP Düzeyi ve Hematolojik Parametreler ile Hastalık Şiddeti

- Arasında Korelasyon var mı? Solunum Hastalıkları. 2007;18:141–147.
29. Broekhuizen R, Wouters E F M, Creutzberg E.C, Schols A M. Raised CRP Levels Mark Metabolic And Functional Impairment in Advanced COPD. Thorax. 2006;61:17–22.
30. Pinto-Plata V M, Müllerova H, Toso J F, et al. C- Reactive protein in Patients with COPD, Control Smokers and Non-smokers. Thorax. 2006;61:23–8.
31. Miravitlles M, Espinosa C, Fernandez Laso E. Relationship between Bacterial Flora in Sputum And Functional Impairment in Patients With A Cute exacerbations of COPD. Chest. 1999;116:40–6.
32. Ekim N. Pnömoniler Toraks Derneği, Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Derneği. Toraks Bülteni. 1998;1:2–3.
33. Sin Don D, Man S F. Why are Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases? Circulation. 1998;107:1511–9.
34. Gan W Q, Man S F, Senthilselvan A, Sin Don D. Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Systemic Inflammation: A Systematic Review and A Meta Analysis. Thorax. 2004;59:574–80.