

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLESİ**

**YAŞLI POPULASYONDA ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN  
DAĞILIMI VE ASİMETRİK DİMETİL ARJİNİNİN GELENEKSEL  
KARDİYOASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ İLE ARASINDAKİ  
İLİŞKİ**

**Dr. ERSEN KARAKILIÇ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. SİM KUTLAY**

**ANKARA**

**2011**

**KABUL VE ONAY**

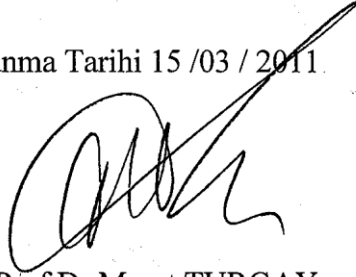
**T.C.  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı**

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

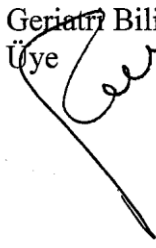
“Yaşlı Populasyonda Asimetrik Dimetilarjinin Dağılımı ve Asimetrik Dimetil Arjininin Geleneksel Kardiyovasküler Risk faktörleri İle Arasındaki İlişki ” başlıklı, Dr.Ersen Karakılıç'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 15 /03 / 2011

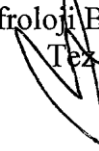


**Prof.Dr.Murat TURGAY**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı  
Jüri Başkanı

Doç.Dr.Teslime ATLI  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Geriyatri Bilim Dalı  
Üye



Doç.Dr.Sim KUTLAY  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nefroloji Bilim Dalı  
Tez Danışmanı



## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Murat Turgay olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim. Hem uzmanlık eğitimi dönemimde, hem de tezimin tüm aşamalarında görüş ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Sim Kutlay'a sonsuz teşekkür ederim. Tezimin gerçekleşmesinde büyük emekleri olan sevgili hocam Doç. Dr. Teslime Atlı'ya, sevgili başhemşiremiz Gülhan Özdemir'e ve emeği geçen tüm Geriatri bilim dalı çalışanlarına teşekkür ederim. Yine tezimin gerçekleşmesinde emekleri geçen Ankara Üniversitesi Hemodiyaliz Ünitesi çalışanlarına teşekkür ederim. Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığım ve destekleriyle bana güç katan Dr. Sadık Çayan Mullamahmutoğlu, Dr. Sezgin Mehmet Pepeler, Dr. Tekin Yıldırım, Dr. Nurettin Suna, Dr. Fatih Karataş, Dr. Onur Keskin, Dr. Halis Yerlikaya başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. İsimlerini burada saymadığım tüm dostlarıma asistanlık ve tez hazırlama süresi boyunca gösterdikleri destek ve sabırdan dolayı teşekkür ederim. Tüm aileme destekleri ve sabırları için şükranlarımı sunarım.

Sevgi ve Saygıyla

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

Kabul ve Onay .....	i
Önsöz ve Teşekkür .....	ii
İçindekiler .....	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	iv
Şekiller Dizini .....	v
Tablolar Dizini .....	vi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 ADMA .....	3
2.1.1 ADMA Nedir .....	3
2.1.2 ADMA'nın Patofizyolojik Rolü .....	3
2.1.3 ADMA Metabolizması .....	6
2.1.4 ADMA Düzeylerinin Klinik Anlamı .....	8
2.1.4.1 ADMA ve Endotel Disfonksiyonu .....	8
2.1.4.2 ADMA Yeni Bir Kardiyovasküler Risk Faktörü .....	10
2.1.5 ADMA ile İlişkili Tedavi Seçenekleri .....	11
2.2 Ateroskleroz.....	12
2.2.1 Ateroskleroz Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	12
2.2.2 Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz.....	13
2.2.3 Ateroskleroz Risk Faktörleri.....	14
2.3 Arteryal Sertlik .....	15
2.3.1 Arteryal Sertliğin Nabız Dalgaları Üzerine Etkisi .....	15
2.3.2 Nabız Dalga Hızı Ölçümü ile Arteryal Sertliğin Değerlendirilmesi .....	16
2.3.3 Yansıyan Dalgaların Değerlendirilmesi ve Augmentasyon İndeksi .....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	20
3.1 Çalışma Protokolü .....	20
3.2 ADMA Ölçümü.....	21
3.3 İstatistiksel Analiz .....	21
4. BULGULAR.....	22
4.1 Katılımcıların Demografik Özellikleri .....	22
4.2 ADMA Konsantrasyonları .....	23

4.3 ADMA ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri .....	25
4.4 Çoklu Lineer Regresyon Analizi .....	26
5. TARTIŞMA .....	28
6. SONUÇLAR .....	32
ÖZET .....	33
SUMMARY .....	34
KAYNAKLAR .....	35

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ACEİ	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ADMA	: Asimetrik Dimetilarjinin
AKG	: Açlık kan glukozu
Alx	: Augmentasyon İndeksi
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokörü
Ark.	: Arkadaşları
ASA	: Asetil Salisilik Asit
BB	: Beta Blokör
CRP	: C-reaktif Protein
DDAH	: Dimetilarjinin Dimetilaminohidrolaz
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
NDH	: Nabız Dalga Hızı
NO	: Nitrik Oksit
NSAİİ	: Non-steroid Antiinflamatuvar İlaç
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	: Süperoksit
PRMT	: Protein Arjinin Metiltransferaz
SDMA	: Simetrik Dimetilarjinin
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SPSS	: Statistical Package for Social Science
TG	: Trigliserit

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

<b>Şekil 2.1:</b> L-arjinin aminoasidi ve bazı metillenmiş L-arjinin moleküllerinin yapısal formüllerinin şematik görünümü .....	4
<b>Şekil 2.2:</b> Anti-aterojenik bir molekül olarak NO'in ana fizyolojik etkileri .....	5
<b>Şekil 2.3:</b> ADMA Metabolizması .....	7
<b>Şekil 2.4:</b> Yüksek kolesterolle beslenen tavşanlarda zamanla ADMA düzeyindeki artış. Normal kolesterolü diyetle beslenen tavşanların plazma ADMA düzeylerinde değişiklik olmazken, yüksek kolesterolle beslenen farelere çok kısa sürede ADMA düzeyleri artmaktadır .....	8
<b>Şekil 2.5:</b> Sertliği artmış arterde kan basınçlarındaki değişimin şematik görünümü .....	16
<b>Şekil 2.6:</b> NDH hesaplanması .....	17
<b>Şekil 2.7:</b> Nabız basınç dalgaları ve AIX hesaplanması .....	19
<b>Şekil 4.1:</b> Tüm katılımcılar için ADMA konsantrasyonlarının dağılımı .....	24
<b>Şekil 4.2:</b> Erkek katılımcılar için ADMA konsantrasyonlarının dağılımı .....	24
<b>Şekil 4.3:</b> Kadın katılımcılar için ADMA konsantrasyonlarının dağılımı .....	24
<b>Şekil 4.4:</b> Yaş gruplarına göre ADMA konsantrasyonlarının dağılımı .....	25

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No

<b>Tablo 2.1:</b> Ateroskleroz için klasik risk faktörleri.....	14
<b>Tablo 4.1:</b> Tüm katılımcıların demografik ve klinik özellikleri .....	22
<b>Tablo 4.2:</b> ADMA ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki.....	26
<b>Tablo 4.3:</b> ADMA çoklu lineer regresyon analizi .....	27

## 1.GİRİŞ

Endotelden salgılanan nitrik oksit (NO) en güçlü vazodilatör maddelerden biridir ve en çok bilinen fonksiyonu vasküler tonus düzenlemesidir. Noradrenalin, endotelin, anjiyotensin-II ve serotoninin vazokonstrüktör etkilerini azaltır. Bunun yanında trombosit agregasyonunu, lökosit adhezyonunu ve düz kas proliferasyonunu azaltma fonksiyonları da vardır. Bu nedenlerle azalmış NO yapımı ve biyoyararlanımı ile ilişkili vasküler endotel disfonksiyonu gelişimi arteryal sertlik ve ateroskleroz oluşumunda kritik bir rol oynar (1). Ateroskleroz için bilinen hiperlipidemi (HL), diyabetes mellitus(DM), hipertansiyon (HT), ve sigara içiciliği gibi tüm risk faktörleri, azalmış vasküler NO biyoyararlanımına sekonder endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir.

NO, L-arjinin aminoasidinden endoteldeki NO sentaz enzimi ile sentezlenir. Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) posttranslasyonel olarak metillenen ve sonrasında hidrolizlenen proteinlerden ortaya çıkan doğal bir L-arjinin analogudur ve NO üretimi için kompetitif inhibitör görevi görür. ADMA vücut sıvılarına sekrete edilmektedir ve idrarla atılmaktadır. ADMA eliminasyonu için ana yol, dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimidir ve bununla L-sitruilin ve dimetilamin oluşur (2). DDAH'nın dolaşımdaki ADMA düzeyini belirlemede önemli bir düzenleyici basamak olduğu düşünülmektedir. Dolaşımdaki ADMA'nın küçük bir kısmı ise direkt olarak böbreklerden atılır. Vallance ve ark. 1992'de böbrek yetmezliği olan hastalarda ADMA konsantrasyonunun arttığını gösterdi (3).

Endojen nitrik oksit sentez inhibitörü ADMA özellikle son 10 yılda yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Artmış plazma ADMA konsantrasyonlarının HT, HL, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, konjesif kalp yetmezliği, inme, pulmoner hipertansiyon ve son dönem böbrek hastalığı ile ilişkili olduğu gösterildi (4). Ayrıca ADMA akut koroner olaylar, perkütan koroner işlem sonrası kardiyovasküler yan etkiler ve kardiyovasküler ve tüm mortalite için bağımsız bir belirleyici olarak gözükmemektedir (5-9). Schnabel ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da ADMA'nın kardiyovasküler ölüm ve myokard infarktüsü primer sonlanım noktasıyla ilişkili olduğu gösterildi ancak bu çalışmada kardiyovasküler hastalık dışındaki diğer ölüm nedenleriyle ilişkisi yoktu (10). Gençlerde koroner arter risk gelişimi araştıran bir

çalışmada, ADMA koroner arter kalsifikasyonu bulunuşuyla bağımsız olarak ilişkilidi (11).

Arteryal sertlik, arterlerin elastikiyetini kaybetmesi sonucu duvarlarında meydana gelen sertleşmedir ve ateroskleroz için hem bir gösterge ve hem de bir sonuçtur. Günümüzde bunu ölçmenin en pratik ve en güvenilir yolu nabız dalga hızı (NDH) ölçümüdür. Augementasyon indeksi (Alx) de arteryal sertlik değerlendirmesi için kullanılan güvenilir bir yoldur. Aterosklerozun erken aşamalarındaki süreçlerde rol oynadığı düşünülen ADMA ile NDH ve Alx arasında da bir ilişki olabileceği akla gelmektedir ve bu konuyu da inceleyen bazı çalışmalar vardır (12,13,14).

Son yıllarda ADMA konsantrasyonlarını ölçmek için çeşitli analiz yöntemleri geliştirilmiştir, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi, kapiller elektroforez, kitle spektrometri bazlı metodlar ve son olarak geliştirilen ELİSA gibi (15). Schulze ve arkadaşları, 19-75 yaş arası 500 sağlıklı kişide ELİSA tekniği kullanarak ADMA plazma konsantrasyonu için 0,36-1,17  $\mu\text{mol/L}$  referans aralığını tanımladılar (16). ADMA'nın dağılımı ve kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır (11,17,18). Bu nedenle Ankara Mamak ilçesinde yaşayan 966 yaşlı bireyde ADMA plazma konsantrasyonlarını, ADMA'nın diğer kardiyovasküler risk faktörleriyle ve aterosklerozun önemli göstergelerinden olan NDH ve Alx ile olan ilişkisini değerlendirmek için bu çalışmayı yaptık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 ADMA

#### 2.1.1 ADMA Nedir?

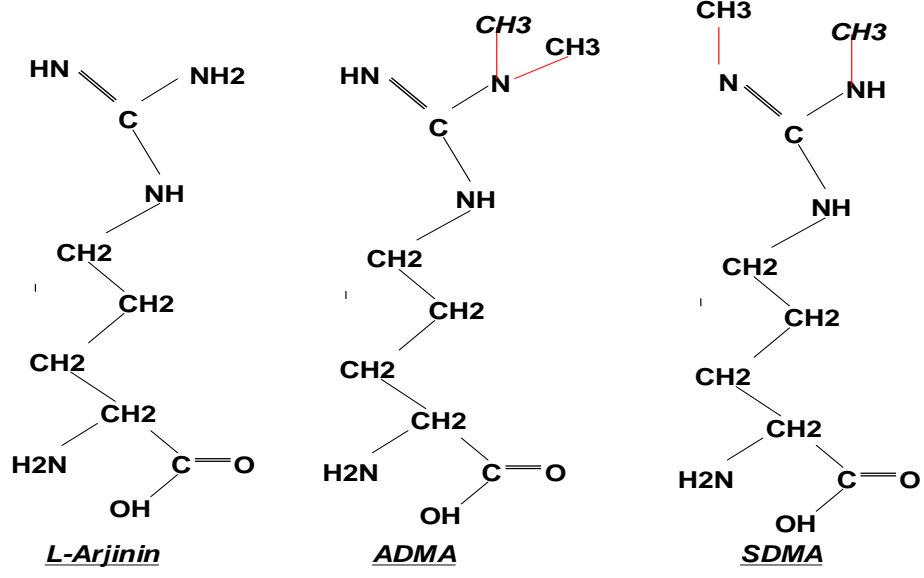
ADMA insan kanında ve idrarında saptanabilen endojen bir moleküldür. Bir aminoasit olan L-arjinine yapısal olarak oldukça benzer ve NO sentezi için inhibitör olarak görev alır. NO, L-arjinin aminoasidinin öncüllerinden sentezlenir. Bu reaksiyon NO sentaz enzimi tarafından katalizlenir. NO, insan vücudundaki en önemli küçük moleküllerden biridir ve birçok fizyolojik görevde önemli rol oynar. 1992 yılında, Patrick Vallance ve çalışma arkadaşları ilk defa L-arjinine yapısal olarak benzerlik gösteren maddeleri tanımladılar, ancak bunlar farklı olarak bir veya iki metil grubu içeriyordu ve NO sentez inhibitörleri olarak davranıyorlardı (19). Monometilarjininler (bir metil grubu içerenler) veya dimetilarjininler (iki metil grubu içerenler) olarak isimlendirilen bu maddeler insan plazma ve idrarında endojen olarak mevcuttur. Vallance ve arkadaşları, ADMA'nın bu grubun bir üyesi olduğunu ve NO sentezini inhibe etmeye yeterli yüksek konsantrasyonlara sahip olduğunu bildirdiler. İnsan idrarından izolasyonundan sonra gerçekten ADMA'nın izole edilmiş insan hücrelerinde in vitro olarak önemli ve konsantrasyon bağımlı inhibisyon yaptığını gösterdiler (3). ADMA'nın tersine, yapısal izomeri olan simetrik dimetilarjininin (SDMA), NO üretimi üzerine etkisi yoktur (Şekil 2.1) .

Kültür yapılmış insan makrofajlarında ADMA, NO sentezini konsantrasyon bağımlı olarak inhibe eder (3). Ek olarak, izole edilmiş, saflaştırılmış, klon edilmiş NO sentaz izoformlarıyla yapılan in vitro deneyler (20) ve yine bu maddenin değişik plazma konsantrasyonlarına sahip hastalarla yapılan klinik çalışmalarda ADMA'nın konsantrasyon bağımlı olarak NO üretimini inhibe ettiğini gösterdi (21,22).

#### 2.1.2 ADMA'nın Patofizyolojik Rolü

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada en önemli ölüm nedenidir. HL, HT, sigara içimi ve DM gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri toplumda görülen koroner olayların %80 kadarını açıklayabilir. Hemodiyaliz hastaları gibi koroner olay sıklığının oldukça

yüksek olduğu bazı hasta gruplarında ise, kardiyovasküler olayların çok daha büyük kısmı geleneksel risk faktörleriyle açıklanamamaktadır (23). Aterogenezin altında yatan moleküler ve hücrel mekanizmalar üzerine yapılan yoğun çalışmalar, vasküler endotelin, vasküler duvardaki erken fonksiyonel değişikliklerde kritik bir rol oynadığını ve bunun sonuç olarak aterojenik süreci başlattığı ve ilerlettiğini anlamamızı sağlamıştır.



**Şekil 2.1:** L-arjinin aminoasidi ve bazı metillenmiş L-arjinin moleküllerinin yapısal formüllerinin şematik görünümü

Endotel yapısı, fizyolojik vasküler tonüsün ve vasküler yapının devamını sağlamada merkezi bir rol oynamaktadır (24). Sağlıklı endotel hücrelerden salgılanan NO bu yapının devamını sağlamada rol oynayan en önemli mediyatörlerdendir (25).

NO'nin en çok bilinen potent vazodilatör etkisinin yanında başka birçok etkisi mevcuttur. Trombosit agregasyonunu azaltır, monosit ve lökositlerin sağlıklı vasküler endotele adhezyonunu inhibe eder, ki bu etkiler bir defa bozulursa, inflamatuvar hücrelerin vasküler duvara göç etmelerine yol açar ve sonrasında plaklar oluşur. Ek olarak, NO inflamatuvar ve sitotoksik süreçlerde bulunan süperoksit radikallerin vasküler salınımını azaltır ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu inhibe eder. Vasküler sisteme faydalı bu etkileri nedeniyle NO 'endojen anti-aterojenik molekül' olarak adlandırılır (Şekil 2.2).



**Şekil 2.2:** Anti-aterojenik bir molekül olarak NO'nun ana fizyolojik etkileri

NO'nun bu anti-aterojenik özelliklerinin ADMA varlığıyla ortadan kalktığını gösteren ve bu olayın patofizyolojik süreçlerini inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Düşük L-arjinin konsantrasyonları veya NO sentaz için esansiyel ko-faktörlerin göreceli olarak eksikliğinin deneysel olarak oluşturulduğu durumlarda (ADMA eklenmesi gibi), enzim aktivitesi eksik kalır. Bu L-arjininin NO'ya oksidasyonunun tamamlanamaması anlamına gelir (26-28). Normalde, NO sentazın iki bölgesi tarafından eşlenmiş redüksiyon-oksidasyon basamaklarıyla beş elektron moleküler oksijenden L-arjinine transfer edilir. Bahsedilen suboptimal koşullarda ise, NO sentazın iki bölgesine elektron akımı bozulur ve moleküler oksijen bir elektron alıcısı olarak rol oynar. Bu durumda NO sentaz bir süperoksit ( $O_2^-$ ) radikal üreten enzim haline gelir.

İlginç olarak kültürdeki insan endotel hücreleri ADMA varlığında  $O_2^-$  üretirler. Bu durum ADMA'nın NO sentazın NO üretim aktivitesini durdurabileceği hipotezini destekler ve bu durum enzimatik aktivitede NO'dan  $O_2^-$ 'e dönüşüme yol açar. Bu dönüşüm redoks-duyarlı transkripsiyon faktörlerin de aktivasyona, sonrasında endotelial adhezyon moleküllerinde upregülasyona ve sonuç olarak aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinde erken bir basamak olan monositlerin vasküler alana adhezyonunda artışa yol açar .

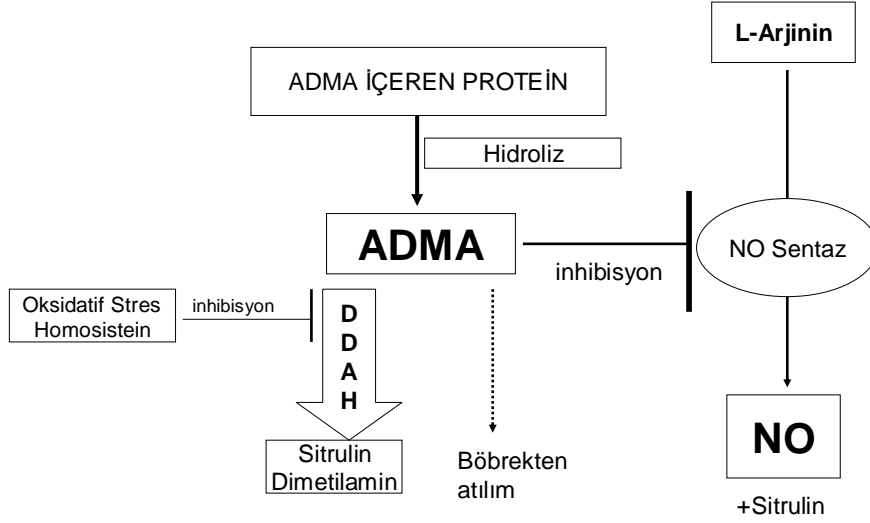
Deneysel koşullarda, kültürdeki insan endotel hücrelerinde yüksek ADMA konsantrasyonu varlığında, adhezyon molekülleri üretimi ve lökosit adhezyonu artmıştır. Benzer bir fenomen, kardiyovasküler risk faktörleri olan hastaların periferik kanlarından

izole edilen monositler, kültürdeki insan endotel hücreleriyle inkübe edildiğinde de gözlenebilir: Hiperkolesterolemik hastalardan alınan monositler, normokolesterolemik kontrollerdeki monositlere göre endotele daha güçlü yapışırlar. Bu bağlamda ilginçtir ki, hiperkolesterolemik kişilerdeki monosit hiperadhezyonu L-arjinin eklenmesiyle normalize edilebilir (29). Bu durum patofizyolojik değişikliklerin sebebi olarak endojen L-arjininin yerinin kompetitif olarak ADMA tarafından alınmasını işaret ediyor.

### **2.1.3 ADMA Metabolizması**

ADMA biyosentezi proteinlerdeki arjinin rezidülerinin metilasyonu sırasında oluşur ve fizyolojik protein yıkımı sırasında serbest ADMA salınır. Bu yıkım işlemi protein-arjinin metiltransferaz (PRMT) adı verilen enzimlerle gerçekleşir. ADMA üretiminin arjinin alımıyla artmadığı ve serbest arjinin molekülünden sentezlenemediği gösterilmiştir (30). ADMA, hücrelerin sitoplazmasında oluşur; ve sonrasında ekstraselüler boşluğa ve plazmaya salınır. İnsanlar günde yaklaşık 60 mg ADMA üretirler (31). Ancak günümüzde ADMA üretiminin sabit mi olduğu yoksa artmış PRMT aktivitesine veya başka nedenlere bağlı protein yıkımına bağlı artıp artmadığı bilinmemektedir.

Hem ADMA hem de SDMA idrarla atılırlar. ADMA'nın NO sentezinin endojen bir inhibitörü olduğunu bildiren ilk yayında (3), Vallance ve arkadaşları ADMA düzeylerinin son dönem böbrek yetmezliği hastalarında önemli ölçüde yükselmiş olduğunu da göstermişlerdi. İzleyen çalışmalarda değişik grup çalışmacılar birbirlerinden bağımsız olarak, ADMA ve SMDA düzeylerinin kronik böbrek yetmezliği hastalarında artmış olduğu gözlemini doğruladılar. Birçok çalışmada, SDMA düzeyleri ADMA düzeylerinden daha güçlü bir artış eğilimi gösterdi ,bu da SDMA'nın tek eliminasyon yolu böbrek atılımıyken, ADMA'nın farklı metabolik yollarla da elimine edilebileceğini akla getirdi (32).



**Şekil 2.3:** ADMA Metabolizması

Hakikaten SDMA değil ama ADMA, DDAH enzimiyle metabolize edilir ve L-sitruilin ile dimetilamin oluşur (Şekil 2.3) (33). İki tip DDAH enzimi tanımlanmıştır. DDAH-1 genellikle nöronal NO sentaz içeren dokularda bulunurken, DDAH-2 ise daha çok endotelial NO sentaz içeren dokularda bulunur (34). DDAH 1 ve 2 hücre ve dokudaki ADMA düzeylerini belirlemede anahtar enzimlerdir ki ADMA'nın %20'si böbrekten atılırken, %80'i DDAH yoluyla elimine edilir. İlginçtir ki DDAH özellikle beyin, böbrek, pankreas ve karaciğerde bulunur (34). Bu da özellikle böbreğin her iki mekanizmayı da içermesi nedeniyle ADMA düzeylerinin belirlenmesinde çok önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

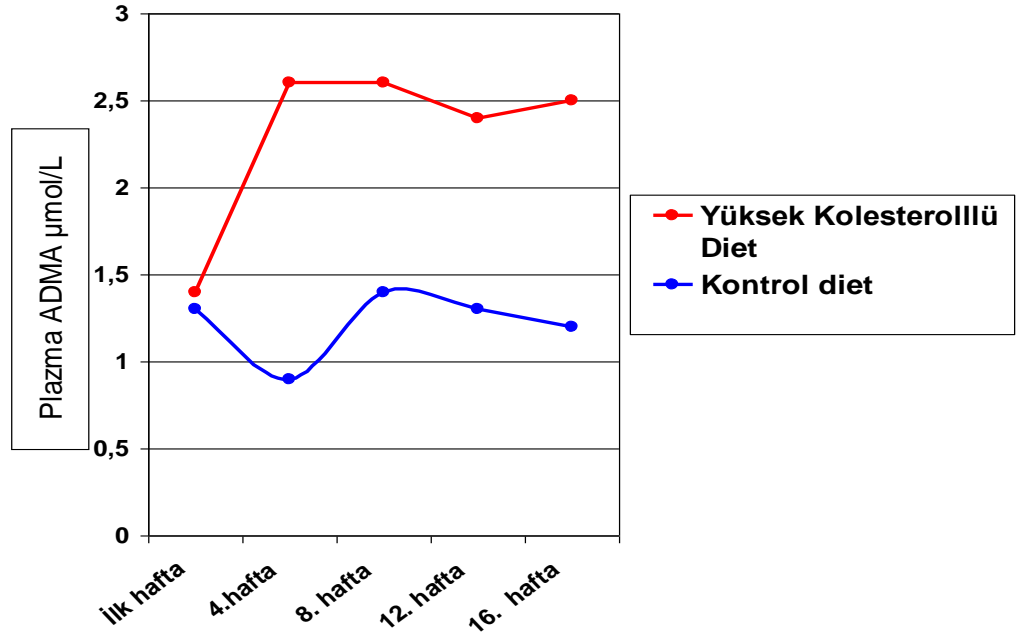
DDAH aktivitesi henüz tamıyla izah edilmemiş karışık düzenleyici mekanizmalarla kontrol edilmektedir. Oksidatif stres DDAH aktivitesinde azalmaya yol açar. Bu durum kültürdeki endotel hücrelerinde ve hiperkolesterolemik tavşanların aort, böbrek ve karaciğer homojenat dokularında gösterilmiştir (35). Yine bilinen bir kardiyovasküler risk faktörü olan homosistein ADMA konsantrasyonlarını artırır, bu durum homosisteinin redoks bağımlı DDAH aktivitesini azaltmasına veya alternatif olarak, L-arjinin rezidülerinin artmış metilasyonu ve sonrasında ADMA'nın artmış salınımına bağlıdır (36). Toplu halde gözden geçirildiğinde, bu veriler, ADMA'nın protein metilasyonu sırasında oluştuğunu ve fizyolojik protein yıkımı sırasında proteinlerden ayrılarak

devamlı olarak ekstraselüler boşluğa salındığını gösteriyor. Vücutta birikimi sağlıklı kişilerde bir tarafta böbrek atılımıyla, diğer tarafta DDAH'nın metabolik degradasyonu ile engellenmektedir. Böbrek atılım fonksiyonlarındaki değişiklikler veya DDAH aktivitesindeki değişiklikler, ki bunlar kardiyovasküler risk faktörleri tarafından indüklenebilir, çeşitli kardiyovasküler ve metabolik hastalıklarda artmış ADMA düzeylerine yol açar.

## 2.1.4 ADMA Düzeylerinin Klinik Anlamı

### 2.1.4.1 ADMA ve Endotel Disfonksiyonu

Hayvan deneylerinde ADMA düzeyi, yüksek kolesterolü diyet sonrası çok hızlıca artmaya başlamaktadır. Bu dönemde, makroskopik olarak bulunabilen aterosklerotik lezyon yoktur (37) (Şekil 2.4).



**Şekil 2.4:** Yüksek kolesterolle beslenen tavşanlarda zamanla ADMA düzeyindeki artış. Normal kolesterolü diyetle beslenen tavşanların plazma ADMA düzeylerinde değişiklik olmazken, yüksek kolesterolle beslenen tavşanlarda çok kısa sürede ADMA düzeyleri artmaktadır.

Benzer şekilde, izole hiperkolesterolemisi ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri olan klinik olarak sağlıklı insanlarda da artmış ADMA plazma düzeyleri gözlenmektedir (22,37). Bu veriler ADMA'nın, aterogenezin ilk aşamalarının erken bir göstergesi olduğunu düşündürmektedir ve primer korumada geleneksel risk faktörlerinden gelen bilginin yanında bir hastanın toplam kardiyovasküler riskini değerlendirmede faydalı olabilir.

Kolesterolle beslenen tavşanlarda artmış ADMA düzeyleri karotis arterdeki kalınlaşmayla koreledir, bu hayvan modelinde ateroskleroz progresyonu için faydalı bir marker olarak gözükmemektedir (38).

Ultrasonografi ile ölçülen karotis arter intima-media kalınlığının, insanlarda ateroskleroz progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarının olduğu klinik bir çalışmada, ADMA düzeyleri ile karotis arter intima-media kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu gözlenmiştir; bu çalışmada ADMA, test edilen diğer tüm faktörler arasında intimal kalınlık için en yüksek prediktif gücü olan prognostik faktördür (39).

Artmış ADMA düzeyleri azalmış sistemik NO üretimiyle ilişkilidir. Bu durum stabil NO metabolitleri nitrit ve nitratın idrarda azalmış üriner atılımıyla ve bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyonla değerlendirilebilir (21,22). Bu çalışmalar gösteriyor ki, ADMA insanlarda endotel disfonksiyonu için önemli bir göstergedir.

Bir hastada endotel disfonksiyonu görülmesi pek çok kardiyolog tarafından major kardiyovasküler olay ve ölüm için artmış kardiyovasküler risk belirteci olarak dikkate alınır. Bu karar endotel disfonksiyonu olan hastaların fonksiyonel olarak doğal endotele sahip hastalara göre anlamlı derecede yüksek kardiyovasküler riske sahip olduklarını gösteren çeşitli prospektif klinik çalışmalardan sonra şekillenmiştir (40,41). ADMA fizyolojiyi direkt olarak bozarak endotelin NO bağımlı fonksiyonlarını etkilediği için, primer patofizyolojik etki mekanizması bilinen diğer tüm risk faktörlerinden farklıdır. Dolayısıyla, ADMA'nın zararlı etkilerinin diğer risk faktörlerinden bağımsız olduğu ve diğerlerinin etkilerine eklendiği düşünülebilir.

#### 2.1.4.2 ADMA Yeni Bir Kardiyovasküler Risk Faktörü

Artmış ADMA konsantrasyonu ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki yanında, çeşitli çalışmalar direkt olarak artmış ADMA düzeyleri ve major kardiyovasküler olay sıklığı arasındaki muhtemel ilişkiye de işaret ettiler. Hatta bazı çalışma grupları artmış ADMA konsantrasyonları ve tüm nedenlere bağlı ölüm arasında da bir ilişki gözlediler.

Miyazaki ve çalışma arkadaşları, koroner veya periferik arter hastalığı bulguları olmayan klinik olarak sağlıklı 116 kişide plazma ADMA düzeylerini ölçtüler. ADMA konsantrasyonu ve yaş, ortalama arteriyel kan basınç ve glukoz toleransı arasında anlamlı bir ilişki buldular. Çok değişkenli regresyon analizlerinde, ADMA ve karotis arterin intima-media kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Bu çalışma sonucunda yazarlar ADMA'nın kardiyovasküler hastalıklar için bir marker olduğuna karar verdiler (42). Prospektif klinik bir çalışmada, düzenli hemodiyaliz tedavisine giren son dönem böbrek yetmezlikli 225 hastada, plazma ADMA düzeyleri ve bazı geleneksel ve yeni kardiyovasküler risk faktörleri belirlendi. Ortalama 33,4 ay takip edildiler. Bu sürede 120 major kardiyovasküler olay (ölümcül ve ölümcül olmayan) ve 83 ölüm (53 ölüm kardiyovasküler sebepli) saptandı. Çok değişkenli analizlerde, sadece yaş ve ADMA, major kardiyovasküler olay sıklığı ve tüm nedenlere bağlı ölüm için anlamlı ve bağımsız prediktörler olarak ortaya çıktı. ADMA plazma konsantrasyonları 75 persentilin üzerinde olan hastalar, ADMA değeri ortalamasının altında olan hastalara göre üç kat daha fazla major kardiyovasküler olay geçirme riskine sahipti (43).

Hollanda'dan başka bir grup araştırmacı yoğun bakım ünitesindeki hastaların sağkalımını araştırdılar, ve yoğun bakım ünitesindeki sağkalım için yeni risk faktörleri tanımlamayı amaçladılar. Organ fonksiyonlarının biyokimyasal değerleri ve bu çalışmada ölçülen hastalık riski arasında, ADMA prediktif gücü en yüksek faktördü. ADMA seviyesi yükselmiş hastalar, yoğun bakım tedavisi süresince 17 kat daha fazla ölüm riskine sahipti (44).

Tüm dünyada geniş çeşitlilikte bir hasta popülasyonunu içeren çeşitli vaka-kontrol çalışmaları ve prospektif klinik çalışmalar yapılmaktadır ve bu çalışmalar ADMA'nın

kardiyovasküler hastalık ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak oynadığı rolü anlamamıza katkıda bulunacaktır.

### **2.1.5 ADMA ile İlişkili Tedavi Seçenekleri**

Son yıllarda kardiyovasküler hastalıklar gelişmesinde ADMA'nın patofizyolojik yolunun iyice anlaşılmasıyla, bu molekül tedavide yeni bir hedef haline gelmiştir. ADMA'nın sadece kardiyovasküler ya da metabolik hastalığı olanlarda değil aslında tüm yaşlılarda endotel disfonksiyonunu arttırdığı gösterilmiştir (45).

ADMA'nın endotel üzerindeki zararlı etkisini antagonize etmek için en açık seçenek diette L-arjinin eklenmesidir. ADMA, NO sentaza bağlanmak için L-arjinin ile yarışır ve ADMA'nın bu enzim üzerindeki inhibitör etkisi L-arjinin ile geri döndürülebilir (22,29,46). Bu nedenle L-arjinin ve ADMA konsantrasyonlarının oranı, NO sentaz aktivitesini belirler. Bunun anlamı şudur ki, artmış ADMA düzeyleri, plazma L-arjinin düzeyleri normal sınırlarda olsa dahi, göreceli, fonksiyonel L-arjinin eksikliğine sebep olurlar. Dietle ek L-arjinin alınması, L-arjinin plazma düzeylerini arttırarak, L-arjinin/ADMA oranını yüksek ADMA düzeylerinde dahi normale getirecektir. Normalde, sadece genel batı diyetinin modifikasyonu ile L-arjinin eksikliği olanlarda L-arjinin ihtiyacı karşılanamaz. Bu tedavi amacına ulaşmak için çoğu hastanın diyetle düzenli L-arjinin takviyesi alması gerekmektedir.

Ekzojen L-arjinin'in vasküler fonksiyonları, vasküler yapıyı ve kardiyovasküler hastalıkların klinik gidişatını geliştirme kabiliyetini gösteren birçok deneysel ve klinik çalışma mevcuttur(47-51). Bu çalışmalar gösterdi ki, L-arjinin ADMA seviyeleri yüksek hasta popülasyonunda sadece endotel fonksiyonunu düzeltmekle kalmıyor ayrıca mevcut kardiyovasküler hastalığın klinik semptomlarını da azaltıyor.

Yükselmiş ADMA düzeyi ölçülerek belirlenen artmış kardiyovasküler riski olanlarda, L-arjinin kullanımını özel bir koruyucu strateji olabilir. Bu koruyucu stratejinin klinik etkinliği hala devam eden çalışmalarda araştırılmaktadır. Ancak, strateji klasik anlamdaki farmakoterapötik yaklaşıma dayanmamaktadır, bu nutrisyonel bir stratejidir ve endojen NO'nun fizyolojik fonksiyonlarının devamını amaçlamaktadır ve bu nedenle de birincil korumada yer almaktadır.

Mevcut kardiyovasküler hastalığı bulunanlarda yüksek ADMA seviyeleri saptandığında, diete eklenen L-arjinin sekonder korumada da bir rol üstlenebilir. Primer olarak LDL kolesterolü düşürmek için kullanılan statin grubu ilaçların birçok faydalı etkisini aynı zamanda endotel fonksiyonunu da iyileştirerek gösterdiğine dair bir takım erken aşamada klinik çalışma vardır. Ancak bu etkilerin hastanın ADMA konsantrasyonuna bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir. Deneysel veriler statinlerin NO sentazın gen ekspresyonunu arttırdığını kanıtlamıştır. ADMA düzeyi artmış hastalarda, NO sentaz beklenen fonksiyonunu ortaya koyamayacaktır çünkü aktivitesi engellenmiş durumdadır (52,53). Hakikaten, randomize klinik bir çalışma artmış ADMA konsantrasyonu olan hastalarda, statinlerin sadece hastalar eş zamanlı L-arjinin takviyesi aldığı anda endotel bağımlı vazodilatasyonu iyileştirdiğini gösterdi (54).

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), anjiotensin reseptör blokörleri (ARB) ile tedavinin ADMA düzeylerinde küçük ama anlamlı bir düşüşe yol açtığı gösterildi. Ancak, bu etkinin klinik etkileri bilinmemektedir (55,56). İlave L-arjinin alımıyla kombinasyonlarının bu ilaçların vasküler endotel üzerine faydalı etkilerini arttırabileceği söylenebilir. ADMA düzeylerini düşürdüğü gösterilen diğer grup ilaçlar, tip 2 DM tedavisinde kullanılan metformin ve rosiglitazon ve östrojenlerdir (57). Ana etkilerini ADMA metabolizmasını etkileyerek gösteren maddeler henüz keşfedilmemiştir.

## **2.2. Ateroskleroz**

### **2.2.1 Ateroskleroz Tanımı ve Epidemiyolojisi**

Ateroskleroz, farklı damar yataklarının büyük ve orta boyuttaki arterlerinin, temel olarak intima tabakasında aterojenik lipoprotein birikmesine bağlı olarak gelişir. Damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. İnsanda aterogenezis tipik olarak uzun yıl periyodlarının sonunda, sıklıkla ileri yaşlarda oluşmaktadır. Çok sayıda yaygın ve sistemik risk faktörlerinin hastalığın ortaya çıkmasına eğilimi arttırmasına rağmen ateroskleroz özellikle dolaşımın çeşitli yerlerini etkilemekte ve etkilenen dolaşım yatağının özelliğine göre değişik klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Koroner arterlerin aterosklerozu myokard infarktüsüne ve anjina pektorisine, santral sinir sistemini besleyen arterlerin aterosklerozu sıklıkla inmelere ve geçici

serebral iskekiye, periferik dolaşımdaki ateroskleroz intermittant kladikasyoya ve gangrene, splenik dolaşımın etkilenmesi mezenterik iskekiye, renal arterlerin etkilenmesi renal arter stenozuna yol açmaktadır.

Koroner arter hastalığı başta olmak üzere iskemik vasküler olayların asıl nedeni olan ateroskleroz, tüm dünya ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. TEKHARF çalışması verilerine göre ülkemizde 60 yaş üzerinde hem erkeklerde hem de kadınlarda koroner arter hastalığının prevalansı %20'yi aşmaktadır (58). Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2000 yılında yayınladığı rapora göre ise, aterosklerozun neden olduğu koroner arter hastalıkları ve inmeden kaynaklanan ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin %43'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir (59). Bu durum dünyanın geri kalan ülkelerinde de farklı değildir. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı öngörülere göre de, aterosklerozun yol açtığı hastalıklar gelecek yıllarda dünyayı hırpalamaya devam edecektir. Bugün tüm ölümlerin %30 kadarı bu hastalığa bağlı iken 2030 yılında bu oran %33'e yaklaşacaktır.

### **2.2.2. Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz**

Endotel fonksiyonlarındaki bozuklukların aterosklerozun gelişmesinde önemli bir neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (60,61). Endotel disfonksiyonundaki en karakteristik özellik vazodilatatör maddelerin azalmasıdır. Bu maddeler içerisinde en önemli azalma NO'de olur (62). Arter duvarının kasılması ve genişlemesini sağlayan mediyatörler arasındaki denge bozulur ve endotel disfonksiyonunun en önemli göstergesi olan endotel bağımlı vazodilatasyonda belirgin azalma olur. Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz arasındaki ilişkiye bakıldığında, endotel disfonksiyonu istenmeyen iskemik vasküler olayların bir belirleyicisidir denilebilir.

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogeneğinde bilinen ilk temel basamağı oluşturur. Endotel disfonksiyonu varlığının koroner arter hastalığını öngördüğü ve koroner arter hastalarında endotel disfonksiyonunun kötü prognoz göstergesi olduğu da bilinmektedir (63). DM'u olanlarda, sigara içenlerde, yaşlı kişilerde, menapozdaki kadınlarda, HT'u olan kişilerde ve hiperhomosistinemisi bulunan olgularda endotel fonksiyon bozukluğu saptanmıştır (64,65). Fonksiyonu bozulmuş endotel hücresi bariyer özelliğini yitirdiğinden lipoprotein moleküllerinin subendotelial dokuya geçişi hızlanır.

Vazoaktif maddelerin dengesinin bozulması trombosit ve ateroskleroza uygun bir ortam oluşturur. Endotel disfonksiyonunun bir başka sonucu da inflamasyona eğilimin artmasıdır.

### 2.2.3 Ateroskleroz Risk Faktörleri

Ateroskleroz patogenezinin doğrudan katılan risk faktörleri ve doğrudan katkıda bulunarak primer rol üstlenmeyen sadece risk belirteci olan faktörleri birbirinden ayırt etmek gerekir. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, HT, aile öyküsü, HL, DM ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü, yapılan geniş çaplı, uzun çalışmalar sonucunda ortaya konan major risk faktörleridirler (66) (Tablo 2.1). Ancak bu değişik risk faktörlerini destekleyen kanıtların değeri, önemi de farklıdır. Örneğin, çok yüksek kardiyovasküler risk oluşturması nedeni ile DM artık koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak tanımlanmaktadır.

**Tablo 2.1** Ateroskleroz için klasik risk faktörleri

- 
- DM varlığı
  - Sigara kullanımı
  - HT (Kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg)
  - HL (Total kolesterol  $\geq 200$  mg/dl, LDL kolesterol  $\geq 130$  mg/dl)
  - HDL kolesterol düşüklüğü ( kadınlarda  $< 50$  mg/dl, erkeklerde  $< 40$  mg/dl olması)
  - Ailede erken koroner arter hastalığı öyküsü
  - Yaş (erkeklerde  $\geq 45$ , kadınlarda  $\geq 55$ )
  - Metabolik sendrom, İnsülin direnci varlığı
- 

Ancak yapılan birçok büyük çaplı çalışma sonrasında ortaya konan bu klasik risk faktörleriyle her hastada ateroskleroz gelişimini açıklamak mümkün değildir. Klasik risk faktörleri olan kişilerin bir kısmında da iskemik vasküler olaylar görülmemektedir. Klasik risk faktörlerindeki bu yetersizlik ve vasküler risk saptamasının geliştirilmesine olan önemli ihtiyaç, son yıllarda çok sayıda yeni araştırmayı bu konu üzerine odaklamıştır. Yapılan bu çalışmalar aterosklerozun değişik aşamalarında rol oynayan

moleküller üzerine yoğunlaşmış ve risk sınıflamasını etkileyebilecek birtakım sonuçlara ulaşılmıştır. Ateroskleroz oluşumunda etkisi olabileceği düşünülen bu moleküllerin başlıcaları ADMA, C-reaktif protein (CRP), İnterlökin-6, İnterlölin-18, serum amiloid A, çözünebilir CD40 ligand, intersellüler adezyon molekül-1, doku plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitör-1, homosistein, fibrinojen, D-dimer, okside LDL, lipoprotein-a ve miyeloperoksidazdır (67).

### **2.3 Arteryal Sertlik**

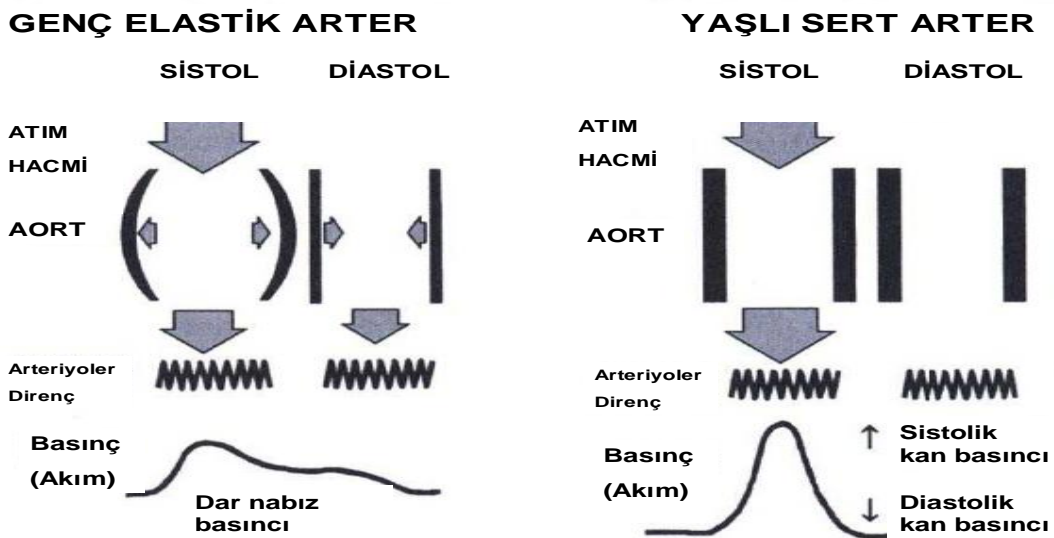
Arteryal sertlik, arterlerin elastikiyetini kaybetmesi sonucu duvarlarında meydana gelen sertleşmedir. Yaş ve aterosklerozun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Ateroskleroz için hem bir gösterge ve hem de bir sonuçtur. Damar yapısındaki hücresel ve yapısal elemanlarda meydana gelen stabil ve dinamik değişiklikler ile ortaya çıkan kompleks bir etkileşime bağlı meydana gelmektedir. Arteryal sertlik de aynı ateroskleroz gibi tüm damar boyunca eşit şekilde dağılmaz ve belli bölgeleri daha fazla etkiler (68, 69).

Arteryal yapıda bulunan kollajen ve elastin; arteryal stabilite ve esnekliğin sağlanmasında önemli rol oynamaktadır. Bu yapıların düzenli olarak yapımı ve yıkımı sayesinde elastin ve kollajenin oranı belirli bir düzeyde sabit kalmaktadır. Kollajen elastin dengesini kollajen lehine dönmesi arteryal sertliğe zemin hazırlar (70). Artmış arteryal sertliği olan damarların intima tabakalarının histolojik olarak incelenmesinde anormal ve dizilimi bozulmuş endotel hücreleri, artmış kollajen, bozulmuş ve parçalanmış elastin, düz kas hücre infiltrasyonu, makrofaj ve mononükleer hücre infiltrasyonu, artmış matris metalloproteinazlar, artmış intraselüler adezyon molekülleri ve bol miktarda sitokinler görülmüştür (71).

NO yapımının azalması ve NO sentaz inhibitörlerindeki artış arteryal sertlik ile yakından ilişkilidir (42). NO biyoyararlanımı stres, reaktif oksitler ya da glikolizasyon ürünlerine bağlı olarak azalmaktadır (72). Vasküler tonusta da, peroksinitrit ve diğer oldukça reaktif olan oksitlere bağlı olarak bozulma olmaktadır (73). Birçok çalışmada endotel disfonksiyonunun arteryal sertliğe neden olduğu gösterilmişse de son yıllardaki çalışmalar bu mekanizmanın iki yönlü çalıştığını göstermektedir. Arteryal sertlik, endotel fonksiyonları bozmakta ve endotelde oluşan bu bozulma da sertlikte daha fazla artmaya neden olmaktadır (74).

### 2.3.1 Arteryal Sertliğin Nabız Dalgaları Üzerine Etkisi

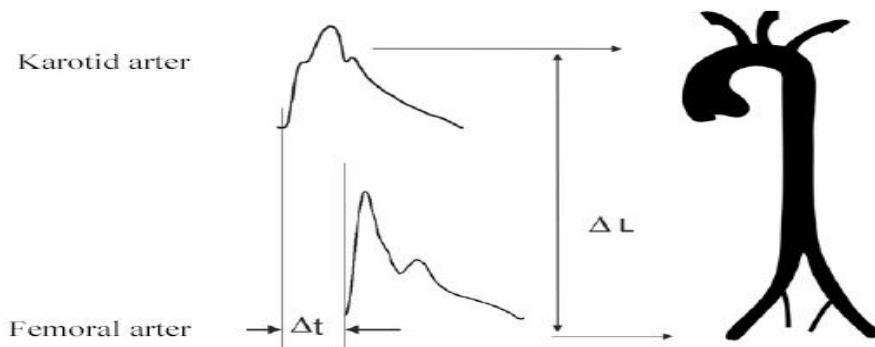
Arteryal damarlarda içerisinde güçlü kan akımına karşı güçlü adaptasyon mekanizmaları bulunmaktadır. Bu uyum mekanizmalarından en önemlisi arteryal damarların doğrusal olmayan bir viskoelastik özelliğe sahip olmalarıdır (75,76). Arteryal segmentlerin viskoelastik özellikleri buldukları bölgeye farklılıklar gösterir. Özellikle periferal arterler santral arterlere göre daha sert olup kalpten distal periferal yapılara gidildikçe basınç dalgalarının amplitüdü artmaktadır. Bu fenomen basınç artımı olarak bilinmektedir. Distal damarlardaki yüksek direnç nedeniyle arteryal sistemde ilerleyen dalgaların geriye yansıdığı ve retrograde dalgaların oluştuğunu bilinmektedir. Bu geriye doğru yansıyan dalgalar diyastolde basınç dalgalarında oynamalara neden olmakta, santral ve periferal arterlerde görülen basınç amplitütlerindeki farklılıklardan sorumlu tutulmaktadır. Bu model arteryal sertliğin santral ve sistolik kan basıncını nasıl artırdığını açıklamaktadır. Arteryal yapının geometrisi, arteriollerin sayısı ve mikrovasküler yapılar dalga refleksiyonunda önemli rol oynarlar. Artmış arteryal sertlik varlığında yansıyan dalgalar arteryal sistemde daha hızlı ilerler. Böylece küçük ve büyük arteryal yapılar erken sistolde arteryal sistemde ilerleyen dalganın üzerine gelerek erken yansıyan dalganın oluşumuna katkı sağlarlar. Bu erken yansıyan dalgaya bağlı olarak sistolik basınç artarken diastolik basınçta hızlı bir düşüş olmaktadır (77,78)(Şekil 2.5)



Şekil 2.5: Sertliği artmış arterde kan basınçlarındaki değişimin şematik görünümü

### 2.3.2 NDH Ölçümü ile Arteriyel Sertliğin Değerlendirilmesi

Bölgesel ve lokal arteriyel sertlik arteriyel sistemin değişik bölgelerinde noninvaziv olarak değerlendirilebilir. Günümüzde bunun en pratik ve en güvenilir yolu NDH ölçümüdür. Non-invasiv arteriyel sertlik ölçümü için altın standart olarak kabul edilir. NDH, periferik arteriyel kan basıncı dalga formunun noninvaziv olarak kayıt edilmesiyle hesaplanır ve periferik ölçümler aracılığı ile santral aortik kan basıncı dalga formu ve ventriküler-vasküler etkileşim hakkında bilgi verir. Tonometer yardımı ile SphygmoCor aleti tarafından kolaylıkla hesaplanabilmektedir. Yaklaşık beş dakikalık bir yatak istirahati sonrası hesaplanır. Ölçüm için sıklıkla karotis ve femoral arterler kullanılarak aortu içeren bölgenin NDH hesaplanır. Karotis - femoral NDH ölçülürken genellikle sağ ortak karotis ve sağ femoral arter kullanılır (79). Geniş çaplı çalışmalarda karotis – femoral NDH'nın kardiyovasküler olayların bağımsız bir belirteci olduğu ortaya konmuştur (80). Nabız dalgaları sağ karotis ve sağ femoral arterlerin üzerindeki deriye yerleştirilen sensörler kullanılarak kaydedilir. S1 ve S2 kalp sesleri de sternumun ikinci interkostal aralık seviyesinde sağ köşesine yerleştirilen bir mikrofon ile alınır. EKG hem kollara hem de sağ bacağına yerleştirilen elektrodlarla kaydedilir. Tonometer karotis ve femoral problemlerindeki nabız dalgaları arasındaki zamanı(T), ve S2 ile karotis nabız dalgası çentiği arasındaki zaman aralığını(Tc) ölçer. Karotis-femoral NDH şöyle hesaplanır:  $NDH(m/s) : 1,3x L / (T + Tc)$ . L, kalp sesi alan mikrofon ve femoral prob arasındaki mesafedir. Aortik açıklık ve femoral bölge arasındaki gerçek mesafe tahmini olarak 1,3 x L kadardır. 'T+Tc' nabız dalgasının aortik açıklıktan femoral artere gidene kadar olan süreyi gösterir. NDH 10 ardışık nabız için ölçülür ve analiz için ortalama kullanılır (79) (Şekil 2.6).



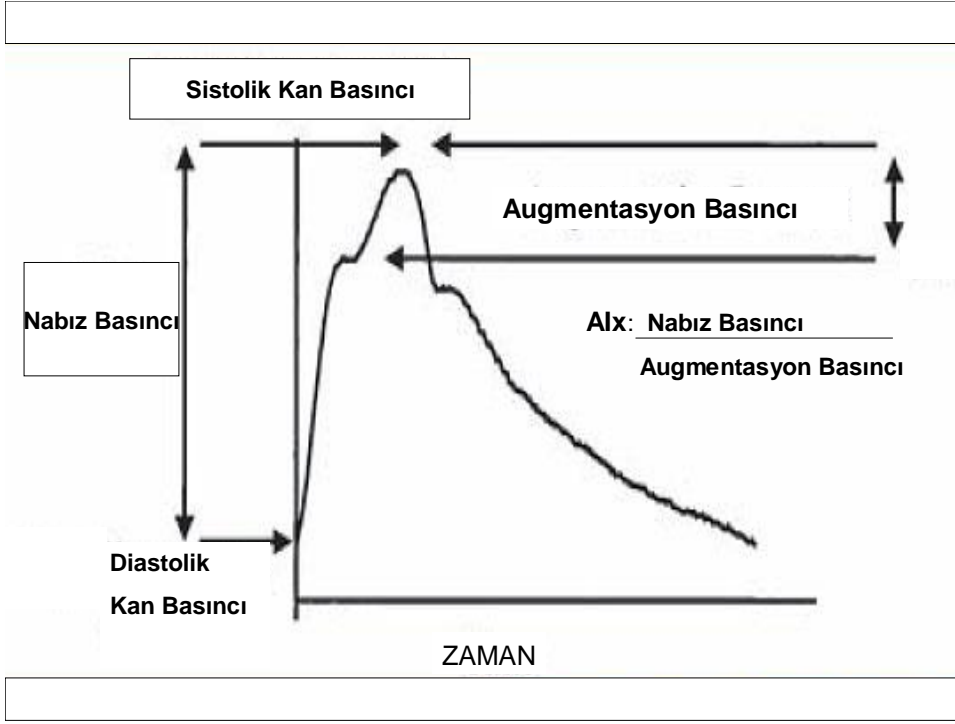
Şekil 2.6 NDH hesaplanması, Δt: sn, ΔL: m

Bazı kısıtlamaların vurgulanmasında fayda vardır. Femoral arter kayıtlarının metabolik sendrom, obezite, DM ve periferik arter hastalığı olanlarda doğru olarak ölçümü zordur. Abdominal obezitesi olan erkeklerde ve özellikle kalça yapısı büyük olan kadınlarda karotis - femoral arter arasındaki mesafenin doğru olarak ölçümünde zorluklar vardır.

### **2.3.3. Yansıyan Dalgalarının Değerlendirilmesi ve Augmentasyon İndeksi**

Arteryal dalga ventrikül kasılmasına bağlı oluşan ileri yönlü ve daha önce açıklandığı gibi damar duvarından yansıyan geri yönlü dalganın birleşmesiyle oluşmaktadır. Perifer bölgeler ve dallanma noktaları en çok yansımanın olduğu alanlardır. Elastikiyeti fazla olan arterlerde NDH daha azdır ve yansıyan dalgalar aort köküne daha geç varırlar. Sertliğin artmış olduğu arterlerde ise NDH daha yüksek olduğu için yansıyan dalga daha önce aort köküne ulaşır. Daha erken aort köküne ulaşan dalga, ileri yönlü dalgayla birleşerek sistolik basınçta yüksekliğe sebep olur. Oluşan bu fenomen Alx denen yöntemle ölçülebilir ve bize arteryal sertliğin derecesi hakkında bir fikir verir (81). AIX hesaplanırken nabız basınç eğrileri kullanılır. Burada erken sistolik ve geç sistolik dalgalar arasındaki basınç farkı mutlak augmentasyon basıncını verir. Mutlak augmentasyon basıncının, sistolik ve diyastolik basınç farkına bölümü ise Alx'i verir (Şekil 2.7). Geniş santral arterler sol ventrikül ve arter damarlarına binen yükü daha doğru yansıttığından nabız basınç ölçümü asendan aorta gibi santral düzeyde analiz edilmelidir. Ancak aort basınç dalgaları radial arter ya da ortak karotis arter dalgalarından da analiz edilebilir (82).

İleri yaş, DM, HT ve HL'si olanlarda santral basınçlar ve AIX artmıştır. Alx'in ventrikül hipertrofisi, mikroalbuminüri, karotis intima media kalınlığı ve endotel disfonksiyonu gibi uç organ hasarıyla ve bunların klinik sonuçlarla anlamlı ilişkisi olduğunu gösteren birçok klinik çalışma mevcuttur (83). Ancak santral basınçlar ve AIX birçok faktörden etkilenebilmektedir ve bu klinik sonuçlar her zaman geçerli olamayabilmektedir. Santral basınçlar ve AIX ilerleyen dalganın hızına, yansıyan dalganın amplitütüne, yansıma noktasına, ejeksiyon süresine, kalp hızına ve kontraktilitesine bağlıyken, NDH arteryal sertlik için daha dolaysız bir göstergedir. Ayrıca bazı ilaçlar ve patofizyolojik süreçler NDH'nı değiştirmeden santral basınçları ve AIX'i değiştirebilir (84). Bunlara ek olarak AIX, NDH'na göre kalp hızına daha duyarlıdır ve etki yaşla daha da artmaktadır (85,86).



**Şekil 2.7:** Nabız basınç dalgaları ve AIx hesaplanması

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Çalışma Protokolü

Bu çalışma, Ankara Mamak ilçesinde “yaşlılarda sağlık taraması” ismiyle yürütülen projenin bir parçası olarak gerçekleştirildi. Belediye ve muhtarların yaptığı çağrılarla bölgedeki tüm yaşlılar sağlık taraması için davet edildiler. 2008 yılı ocak ve şubat aylarında Ankara Mamak bölgesi ve çevresinde ikamet eden 55-101 yaş arası 1200 kişi sağlık taramalarına katıldı. Daha önceden bilinen ileri evre organ yetmezliği olanlar, ciddi mobilizasyon bozukluğu olanlar, iletişim kurmada ciddi sorunu olanlar, ileri derecede düşkün olanlar ve laboratuvar tetkiklerini yaptırmayanlar çalışmaya alınmadılar. 966 kişi değerlendirmeye alınırken, 234 katılımcı kriterleri karşılamaması nedeni ile analize alınmadı. Tüm katılımcılar yaş, medeni durum, kronik hastalıklar, ilaç kullanımı, sigara kullanımı, eğitim ve gelir düzeyi, mobilizasyon durumu açısından sorgulandı. Kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Katılımcıların ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Vücut ağırlığı, boy ve bel çevresi ölçümleri, kan basıncı ölçümü aynı kişi tarafından aynı ölçüm aletleri kullanılarak yapıldı. Kişilerden bir gecelik açlık sonrası, venöz kan örnekleri alındı ve analize kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandılar. Alınan kanlardan açlık kan glukozu (AKG), total kolesterol, trigliserit (TG), LDL, HDL, CRP, kreatinin, ürik asit ve ADMA düzeyleri çalışıldı. ADMA düzeyleri ölçülürken DLD Diagnostika GMBH Elisa kiti kullanıldı. Glomerüler filtrasyon hızları (GFR), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü  $(186 \times (\text{Plazma kreatinin})^{-1.154} \times (\text{yaş})^{-0.203} \times (0.742 \text{ kadın ise})$  kullanılarak hesaplandı. HT, kendi bildiri mi veya sistolik kan basıncı  $\geq 140$  mmHg veya diastolik kan basıncı  $\geq 90$  mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlandı. DM, kendi bildiri mi, açlık kan şekeri  $\geq 126$  veya antidiyabetik ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Total kolesterol  $\geq 200$ mg/dl veya LDL değeri  $\geq 130$ mg/dl olanlar ve HL tedavisi alanlar HL hastası olarak kabul edildi. NDH ve Alx ölçümünde SphygmoCor® Pulse Wave Velocity System (Atcor Medical, Australia) cihazı kullanıldı. Katılımcıların basınç kayıt noktaları olarak sağ karotis arter ve sağ femoral arter kullanıldı. Dalga geçiş zamanı cihaz yardımıyla otomatik olarak hesaplandı. Hastaların boy, kilo ve kan basıncı değerleri SphygmoCor cihazındaki veri yerlerine girildi. Cihaza bağlı olan üç elektrokardiyogram elektrodu hastanın gövdesine yapıştırıldı ve bunlar yardımıyla NDH kaydı yapıldı. NDH ölçümleri aynı cihazdaki bir bilgisayar programı tarafından değerlendirildi, ve sonuçlar  $m/sn \pm$  standart sapma şeklinde elde edildi.

### **3.2 ADMA ölçümü**

Katılımcılardan ADMA için kan örnekleri bir gecelik açlık sonrası sabah saatlerinde alındı. Antekübital venden alınan örnekler analize kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandılar. Tüm ölçümler ELİSA yöntemiyle DLD Diagnostika GMBH kiti kullanılarak tek bir kişi tarafından yapıldı.

### **3.3 İstatistiksel Analiz**

Verilerin analizi Statistical Package for Social Science (SPSS) 15 paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin gruplara göre değerlendirmesinde, mann whitney-U ve kruskal wallis testleri kullanılmıştır. Yine değişkenler arasındaki ilişkiler spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirilmiştir. ADMA ile diğer değişkenlerin bağımsız belirleyicilik ilişkisini saptamak için stepwise metoduyla çoklu regresyon analizleri yapıldı. Modele dahil edilen değişkenlere tek değişkenli analizler ve korelasyon analizi sonunda karar verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare ve fisher testi ile değerlendirilmiştir.  $P<0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

### 4.1 Katılımcıların Demografik Özellikleri

Çalışmaya 487'si erkek (%50,4) ve 479'u kadın (%49,6) toplam 966 vaka alındı. Katılımcıların ortalama yaşı 70.3±6.4 (55-101) idi. Tablo 4.1 de katılımcıların genel karakteristik özellikleri ve laboratuvar değerleri verilmiştir.

**Tablo 4.1** Tüm katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

	<i>Tümü</i>	<i>Erkek</i>	<i>Kadın</i>
<b>N(%)</b>	<b>966(%100)</b>	<b>487(%50.4)</b>	<b>479(%49.6)</b>
<b>Yaş *</b>	<b>70.3±6.4</b>	<b>71.1±6.2</b>	<b>69.4±6.5</b>
<b>SKB(mmHg)</b>	<b>132.7±23.8</b>	<b>133.6±23.8</b>	<b>131.9±23.9</b>
<b>DKB(mmHg)</b>	<b>80.4±12.8</b>	<b>81.0±13.0</b>	<b>79.7±12.5</b>
<b>NH(dk)</b>	<b>81.2±8.4</b>	<b>81.0±8.3</b>	<b>81.4±8.4</b>
<b>HT, n (%)*</b>	<b>518(%53.6)</b>	<b>191(%39.2)</b>	<b>327(%68.2)</b>
<b>DM, n (%)*</b>	<b>152(%15.7)</b>	<b>55 (%11.2)</b>	<b>97(%20.2)</b>
<b>KOAH, n(%)</b>	<b>164(%16.9)</b>	<b>70(%14.3)</b>	<b>94(%19.6)</b>
<b>Sigara, n (%)*</b>	<b>128(%13.2)</b>	<b>120(%24.6)</b>	<b>8(%1,6)</b>
<b>LDL (mg/dl)*</b>	<b>128.8±37.8</b>	<b>124.7±35.8</b>	<b>132.8±39.4</b>
<b>HDL(mg/dl)*</b>	<b>54.1±13.0</b>	<b>51.5±12.4</b>	<b>56.6±13.1</b>
<b>TG(mg/dl)*</b>	<b>151.4±109.5</b>	<b>146.1±113.7</b>	<b>156.7±104.9</b>
<b>Total kolesterol(mg/dl)*</b>	<b>191.6±50.6</b>	<b>183.8±43.0</b>	<b>199.6±56.3</b>
<b>AKG(mg/dl)</b>	<b>103.4±37.0</b>	<b>102.0±33.6</b>	<b>104.9±40.2</b>
<b>Kreatinin(mg/dl)</b>	<b>0.9±0.3</b>	<b>0.9±0.3</b>	<b>0.9±0.2</b>
<b>GFR(ml/dak/1.73m2)*</b>	<b>78.7±27.8</b>	<b>87.5±29.8</b>	<b>69.7±22.3</b>
<b>CRP(mg/L)</b>	<b>5.7±9.3</b>	<b>5.7±9.8</b>	<b>5.6±8.9</b>
<b>Bel çevresi (cm)*</b>	<b>99.2±10.0</b>	<b>97.1±7.5</b>	<b>101.3±11.6</b>
<b>NDH(m/sn)</b>	<b>12.3±3.8</b>	<b>12.2±3.6</b>	<b>12.4±4.0</b>
<b>Alx (%)</b>	<b>31.0±11.3</b>	<b>30.4±11.9</b>	<b>31.5±10.5</b>

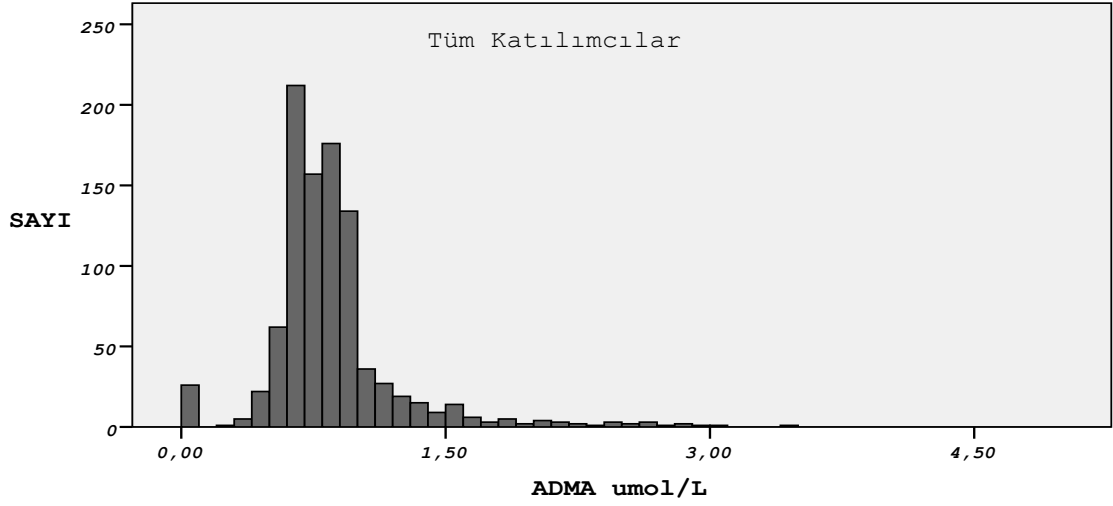
SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diastolik kan basıncı, NH: nabız hızı, HT:Hipertansiyon, DM:Diabetes mellitus, TG:Trigliserit, AKG: açlık kan glukozu, GFR: glomerül filtrasyon hızı, NDH: nabız dalga hızı, KOAH: Konik obstrüktif akciğer hastalığı, \* cinsiyetler için  $p<0,05$

Katılımcıların %13.3 (n=128)'ü eski veya halen sigara içicisiydi. Sigara içiciliği özellikle erkekler arasında oldukça sıkı(p=0,00). Katılımcıların %53.6(n=518)'sında HT, %15.7'sinde(n=152) DM mevcuttu. HT ve DM sıklığı kadınlarda daha fazlaydı(her ikisi için de  $p=0,00$ ). Katılımcıların LDL kolesterol ortalamaları, HDL kolesterol ortalamaları, TG ortalamaları ve total kolesterol ortalamaları kadınlarda anlamlı olarak daha yüksekti(sırasıyla  $p=0,004$ ,  $p=0,00$ ,  $p=0,01$  ve  $p=0,00$ ). Kadın katılımcıların MDRD'ye göre hesaplanan GFR ortalamaları daha düşüktü ( $p=0,00$ ). Katılımcıların ortalama NDH  $12.3\pm 3.8$  m/sn olarak bulundu ve cinsiyetler arasında fark yoktu.

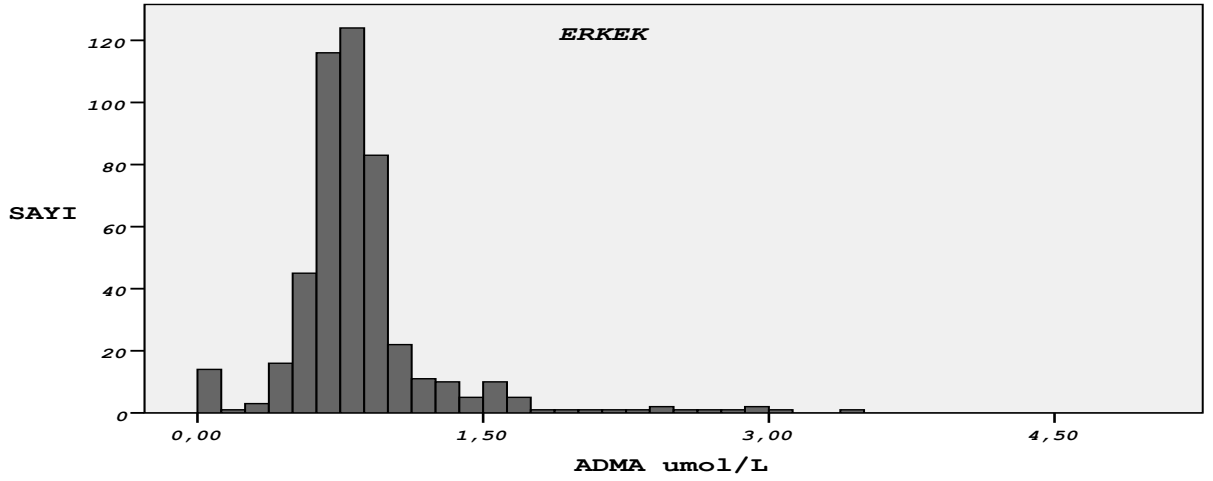
Katılımcılardan %41.6 (n=401)'sı antihipertansif tedavi almaktaydı. Antihipertansif tedavi alan katılımcıların %10.8 (n=104)'i ARB, %14 (n=135)' ü ACEİ, %8.7 (n=84)'si Kalsiyum Kanal Blokörü, %8.1 (n=78)'i beta blokör (BB) kullanmaktaydı. Yine katılımcıların %7.2 (n=70)'si HL nedeni ile statin tedavisi almaktaydı. Hastaların %8.7 (n=84)'si DM tanısı ile oral antidiyabetik tedavi almaktaydı. Ayrıca katılımcıların %10.1(n=98)'i asetilsalisilik asit (ASA) ve %5.7(n=56)'sı non-steroid antiinflatuar ilaçları (NSAİİ) düzenli olarak kullanmaktaydı.

#### **4.2 ADMA Konsantrasyonları**

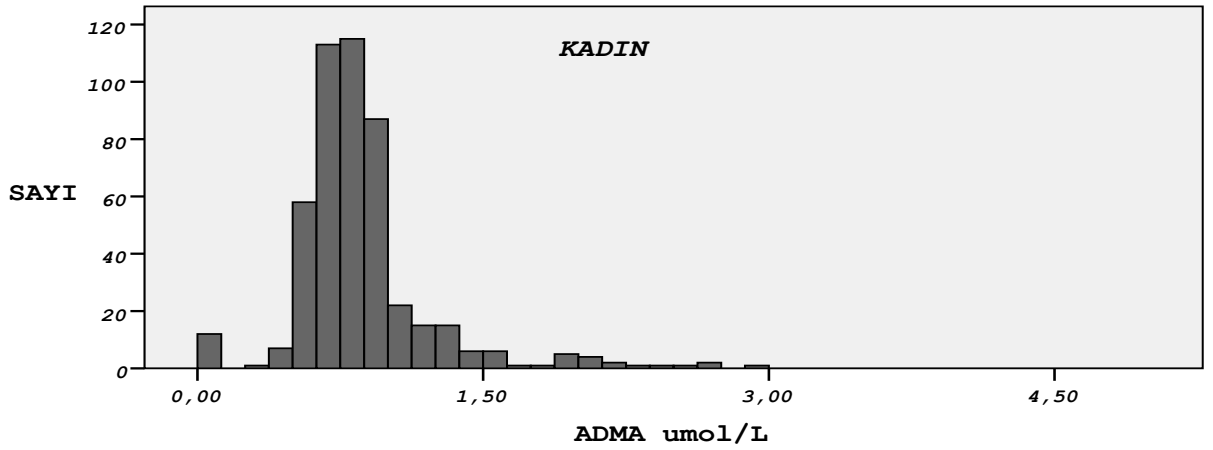
Tüm katılımcıların ortalama ADMA konsantrasyonları  $0.85\pm 0.38$   $\mu\text{mol/L}$  (median  $0.79$   $\mu\text{mol/L}$ )'di ve tüm katılımcıların % 95'inin ADMA değeri  $0,01$  ve  $2,0$   $\mu\text{mol/L}$  aralığındaydı. Erkekler için ortalama ADMA konsantrasyonu  $0.84\pm 0.40$   $\mu\text{mol/L}$  (median  $0.79$   $\mu\text{mol/L}$ )'dü ve % 95'inin ADMA değeri  $0,01$  ve  $2,0$   $\mu\text{mol/L}$  aralığındaydı. Kadınlar için ortalama ADMA konsantrasyonu  $0.85\pm 0.36$   $\mu\text{mol/L}$  (median  $0.80$   $\mu\text{mol/L}$ )'dü ve % 95'inin ADMA değeri  $0,01$  ve  $2,0$   $\mu\text{mol/L}$  aralığındaydı. Kadın ve erkek arasında istatistiksel anlam taşıyan farklılık saptanmamıştır ( $p=0.348$ ). ADMA konsantrasyonlarının dağılımı tüm katılımcılar için şekil 4.1'de, erkekler için şekil 4.2'de ve kadınlar için şekil 4.3'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.1:** Tüm katılımcılar için ADMA konsantrasyonlarının dağılımı

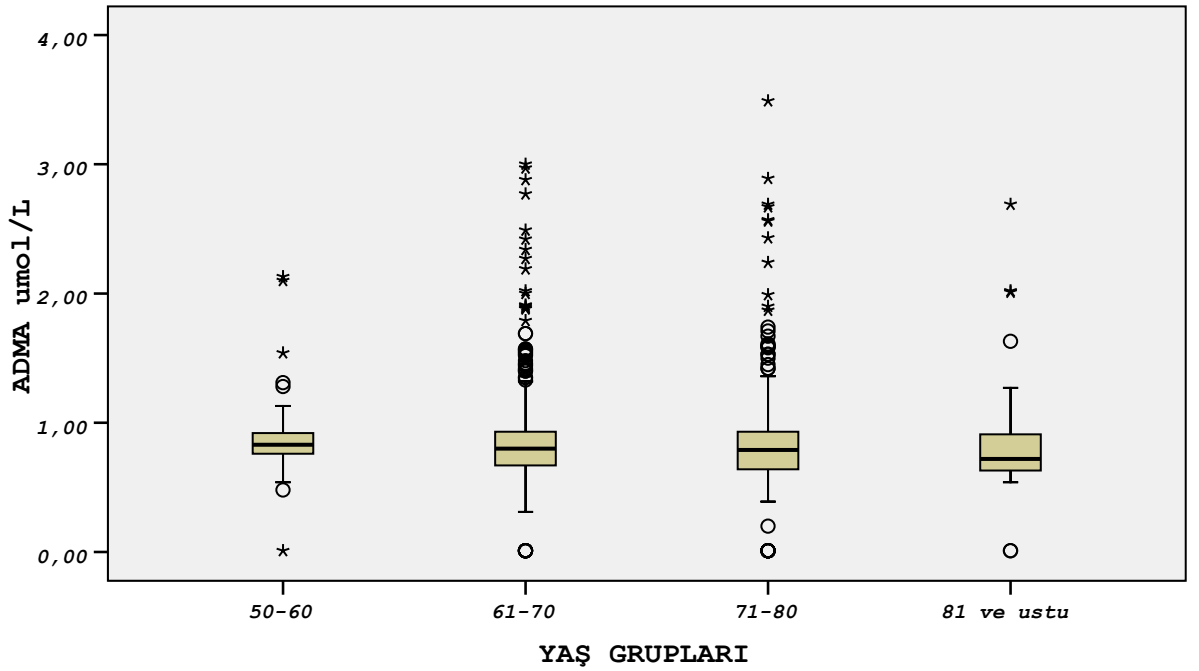


**Şekil 4.2:** Erkek katılımcılar için ADMA konsantrasyonlarının dağılımı



**Şekil 4.3:** Kadın katılımcılar için ADMA konsantrasyonlarının dağılımı

ADMA konsantrasyon ortalamalarının yaş grupları arasındaki dağılımına bakıldığında, 50-60 yaş grubunda  $0.88 \pm 0.34 \mu\text{mol/L}$ , 61-70 yaş grubunda  $0.85 \pm 0.37 \mu\text{mol/L}$ , 71-80 yaş grubunda  $0.84 \pm 0.40 \mu\text{mol/L}$  ve 80 yaş üstü grupta  $0.82 \pm 0.43 \mu\text{mol/L}$  olarak saptandı (Şekil 4.4). Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ( $p=0,217$ ). 65 yaş ve üstü katılımcıların ADMA konsantrasyon ortalamalarının ( $0.85 \pm 0.39 \mu\text{mol/L}$ ), 65 yaş altı katılımcılara göre ( $0.85 \pm 0.34 \mu\text{mol/L}$ ) yine 70 yaş ve üstü katılımcıların ADMA konsantrasyon ortalamalarının ( $0.84 \pm 0.41 \mu\text{mol/L}$ ), 70 yaş altı katılımcılara göre ( $0.85 \pm 0.35 \mu\text{mol/L}$ ) istatistiksel farklılığı yoktu (sırasıyla  $p=0.239$ ,  $p=0.202$ ).



**Şekil 4.4:** Yaş gruplarına göre ADMA konsantrasyonlarının dağılımı

### 4.3 ADMA ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Pearson korelasyon analizi ile yapılan değerlendirmede, ADMA ile yaş, LDL, HDL, HT, DM, sigara, bel çevresi, CRP, kreatinin, NDH ve AIX arasında ilişki yoktu. ADMA, ASA kullanımı ( $\rho=-0.092$ ,  $p=0.005$ ), statin kullanımı ( $\rho=-0.065$ ,  $p=0.045$ ), ARB kullanımı ( $\rho=-0.092$ ,  $p=0.004$ ), BB kullanımı ( $\rho=-0.097$ ,  $p=0.003$ ), oral antidiyabetik kullanımı ( $\rho=0.085$ ,  $p=0.009$ ) ile negatif korelasyon gösteriyordu. NSAİİ kullanımıyla ADMA negatif korelasyon gösteriyordu ve ilişkisi istatistiksel anlam sınırındaydı ( $\rho=-0.064$ ,  $p=0.05$ ). ADMA, KOAH öyküsü ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösteriyordu ( $\rho=0.085$ ,  $p=0.009$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2:** ADMA ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki

	<b>Rho (korelasyon katsayısı)</b>	<b>P</b>
Yaş	-0.041	0.206
HT	0.000	0.988
DM	-0.043	0.182
Sigara	-0.006	0.863
LDL, mg/dl	-0.008	0.797
HDL, mg/dl	-0.031	0.341
Bel çevresi, cm	-0.021	0.662
Kreatinin, mg/dl	0.049	0.132
CRP, mg/dl	0.030	0.354
NDH, m/sn	-0.053	0.104
Alx, %	0.044	0.174
ASA kullanımı	-0.092	0.005
Statin kullanımı	-0.065	0.045
ARB kullanımı	-0.092	0.004
NSAİİ kullanımı	-0.064	0.05
BB kullanımı	-0.097	0.003
Oral antidiyabetik kullanımı	-0.085	0.009
KOAH	0,085	0.009

#### **4.4. Çoklu Lineer Regresyon Analizi**

ADMA düzeyi ile diğer değişkenler arasındaki ilişki çoklu lineer regresyon analizinde değerlendirildi. Çoklu lineer regresyon analizi sonucuna göre ASA kullanımı ( $\beta=-0.132$ ,  $p=0.035$ ) anlamlı ilişki göstermektedir. Diğer değişkenler etkisi bu analizde anlamlı düzeye ulaşmamaktadır (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3** ADMA çoklu lineer regresyon analizi

	Standart Beta	p
ASA kullanımı	-0.132	<b>0.035</b>
Statin kullanımı	-0.006	0.920
ARB kullanımı	0.017	0.781
BB kullanımı	0.020	0.759
NSAİİ kullanımı	-0.011	0.829
Oral antidiyabetik kullanımı	-0.086	0.196
KOAH	-0.019	0.726

## 5. TARTIŞMA

Yaşlı bir populasyonda yaptığımız bu çalışmamızda ADMA ortalamasını  $0.85\pm 0.38$   $\mu\text{mol/L}$ 'dir. ADMA değeri ASA kullanımı, statin kullanımı, ARB kullanımı, BB kullanımı ve oral antidiabetik kullanımı ile anlamlı negatif korelasyon göstermektedir. ADMA, KOAH öyküsü ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon göstermektedir. ASA kullanımı yapılan çoklu regresyon analizi sonucunda ADMA üzerine etkisi halen devam eden tek değişken olarak kalmıştır. Diğer demografik özelliklerin, kardiyovasküler risk faktörlerinin, NDH ve Alx'in ADMA konsantrasyonları ile anlamlı ilişkisi yoktur.

Özellikle son on yılda ADMA yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır. Son zamanlarda Avrupa'dan Schulze ve Amerika'dan Sydow tarafından ADMA'nın normal populasyondaki dağılımını belirlemek amacıyla yapılan iki büyük çalışma vardır ancak bu konudaki bilgiler halihazırda oldukça sınırlıdır (16, 87).

Bizim çalışmamızdaki katılımcıların demografik özelliklerinin dağılımı özellikle Sydow ve arkadaşlarının (ark.) yaptığı çalışmadakilerle oldukça benzerdi. Schulze ve ark.'ı tarafından yapılan çalışmada katılımcıların yaş ortalamaları daha düşüktür ve kardiyovasküler risk faktörleri daha azdır. Bizim çalışmamızda tüm katılımcıların ortalama ADMA konsantrasyonları  $0.85\pm 0.38$   $\mu\text{mol/L}$  (median  $0.79$   $\mu\text{mol/L}$ ) olarak saptandı ve tüm katılımcıların % 95'inin ADMA değeri  $0,01$  ve  $2,0$   $\mu\text{mol/L}$  aralığındaydı. Çalışmamızda bulduğumuz ortalama ADMA konsantrasyonu Avrupa'da Schulze ve ark. ( $0.69$   $\mu\text{mol/L}$ ) ve Amerika'da Sydow ve ark. ( $0.63$   $\mu\text{mol/L}$ ) tarafından bulunan değerlerden daha yüksekti. Bu iki çalışmada olduğu gibi biz de yaşlı katılımcıların örneklerinde cinsiyetler arasında ADMA konsantrasyonları açısından anlamlı farklılığa rastlamadık. Ancak bu iki çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda yaşla ADMA dağılımı arasında anlamlı farklılık yoktu. Bizim bulduğumuz ADMA ortalamasının her iki çalışmadakinden de yüksek olması, bu çalışmalardan birinin populasyonun bizimkiyle oldukça benzer olduğu da düşünüldüğünde, etnik farklılığın bir sonucu olabilir. Bu konunun daha iyi anlaşılması için bizim toplumumuzda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

İlaçlarla ADMA düzeyi arasındaki ilişki konusunda literatürde yer alan çalışmalar sınırlı sayıda hasta içeren ve kısa süreli çalışmalardır. HT, DM ve koroner arter hastalığı gibi çeşitli durumlarda ACEİ ve ARB'lerin endotel fonksiyonunu düzelttiği ve NO biyoyararlanımı arttırdığı bulunmuştur (55,88,89). Biz çalışmamızda ARB kullanımı ile ADMA konsantrasyonları arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptadık ancak ACEİ kullanımı ile ADMA konsantrasyonları arasında ilişki yoktu. Literatürde de hipertansif genç yaşta hastaları içeren küçük bir çalışmada hem ACEİ hem de ARB kullanımının ADMA düzeylerinde düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (56). Japonya'dan yapılan yine küçük bir çalışmada ACEİ ve ARB kullanan grupta ADMA düzeylerinde anlamlı düşüş sağlanırken, BB alan grupta ADMA düzeylerinde değişiklik gözlenmemiştir (90). ARB alan hastalara kalsiyum kanal blokörü veya diüretik tedavi eklemenin etkilerini araştıran 37 kişilik bir çalışmada, kalsiyum kanal blokörü eklenen grupta ADMA düzeylerinde anlamlı düşüş görülürken, diüretik eklenen grupta önemli değişiklik olmamıştır (91). Biz ise çalışmamızda BB kullanımı ile ADMA konsantrasyonları arasında anlamlı negatif korelasyon saptarken, kalsiyum kanal blokörü kullanımıyla anlamlı bir ilişki gözlemedik.

Statin tedavisi kardiyovasküler riski düşüren önemli ilaçlardandır. Bu risk azaltıcı etkide LDL düşürücü etki yanında NO biyoyararlanımı arttırarak endotel fonksiyonlarında iyileşme yapmasının da etkisi olduğu düşünülmektedir. Ancak statin tedavisinin ADMA düzeyleri üzerine etkisi hakkında yapılan çalışmaların çoğunda ilişki görülmedi (52,92,93). Literatürde bir tanesi ülkemizden olmak üzere iki çalışmada statin tedavisiyle ADMA düzeylerinde anlamlı düşüş olduğu görüldü (94,95). Ancak bu çalışmaların hepsi kısa süreli ve düşük sayıda hasta içeren çalışmalardır. Bizim çalışmamızda ise ADMA düzeyleri ile statin kullanımı arasında anlamlı negatif korelasyon saptadık. Bu bulgu statin tedavisinin kardiyovasküler riski azaltmadaki etkisinde NO biyoyararlanımı arttırmasının da rolü olabileceğine dair bir işarettir.

Tip 2 DM hastalarını içeren bir çalışmada hem metformin tek başına hem de metformin ve sülfanilüre kombinasyonu alan hastalarda ADMA düzeylerinde önemli düşüşler gözlemlendi. Ancak bu çalışmada glisemik kontrolle ADMA konsantrasyonlarındaki düşüş arasında ilişki yoktu. Metforminin ADMA'ya yapısal benzerliğinin de olması ADMA düzeylerindeki düşüşte glukoz düşürücü etkiden bağımsız başka bir etkinin olabileceğini de akla getiriyor (57). Biz de çalışmamızda oral antidiyabetik kullanımıyla ADMA konsantrasyonları arasında anlamlı negatif korelasyon saptadık.

Çalışmamızda ASA kullanımını çok değişkenli analizler yapıldığında etkisi devam eden tek ilaç olarak kalmıştır. ASA kullanımının ADMA ile ilişkisi araştıran bir çalışmada sıçanlara ASA verilmesinin ADMA düzeylerinde anlamlı düşüğe neden olduğu ve endotel fonksiyonlarının düzeldiği görülmüştür (96). İn vitro olarak yapılan iki çalışmada insan endotel hücrelerinin ASA ile inkübe edilmesinin ADMA düzeylerinde düşüğe yol açtığı görülmüş ancak benzer etki ibuprofen ve asetiminofen gibi diğer NSAİİ ile görülmemiştir (97,98). Bu çalışmalarda ASA inkübasyonu ile ADMA birikiminin azalmasının yanında, NO sentaz aktivitesi ve NO düzeylerinin de arttığı görülmektedir. ASA'nın bu etkisinin siklooksijenaz enzim inhibisyonu etkisinden bağımsız olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda da NSAİİ'lerin ADMA düzeyi ile negatif korelasyonu anlam düzeyi sınırında olsa da ASA'nın ADMA düzeyindeki düşüşü belirlemede etkisi çok daha belirgin olarak ortaya çıkmıştır.

ADMA'nın yeni ve bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak ortaya çıkması tedavide ADMA'nın yeni bir hedef olabileceğini akla getirmektedir. Ancak literatürdeki çalışmalar bu konuda oldukça sınırlı bilgi sağlamaktadır. Bizim çalışmamız da kontrol grubu olmaması ve prospektif olmaması nedeniyle bu konuda sınırlı bilgi sağlamaktadır. Bu konuda büyük, uzun süreli ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diyabetlilerde ADMA düzeyi ile bilgiler çelişkilidir. DM ile ADMA yüksekliği arasında ilişki gösteren çalışmalar olmakla birlikte, herhangi bir ilişki göstermeyen çalışmalar, hatta DM'nin düşük ADMA düzeyleri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (99). Bizim çalışmamızda ADMA düzeyi ile DM arasında korelasyon yoktu. Bu çelişkili sonuçlar için yapılacak bir açıklama diyabetlilerde erken dönemlerde görülen glomerüler hiperfiltrasyonun ADMA düzeylerinde azalmaya (100), ileri dönemlerde böbreklerdeki yapısal hasarın ise daha yüksek ADMA düzeylerine yol açabilecek olmasıdır (101). Ayrıca bazı çalışmalarda kullanılan kromatografi tekniği, ADMA ile biyolojik inaktif formu olan SMDA'nın ayrımını tam olarak yapamadığından, diyabetli bireylerdeki yanlış olarak yüksek ADMA değerlerine yol açıyor olabilir (102). Bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi için diyabetli bireyleri içeren daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

ADMA ile KOAH arasında ilişki olabileceği konusunda son yıllarda çıkan bazı çalışmalar vardır (103,104). Ancak ADMA ile KOAH patogenezinin yönelik bilinenler çok azdır. Bazı çalışmalarda sigara içenlerde ADMA düzeyinin yükselmiş olduğu gösterilmiş ve bulgunun KOAH'lılardaki yüksek ADMA değerlerinden sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Ancak sigara içimi ile ADMA arasındaki ilişki çelişkilidir. Sigara içenlerde yüksek ADMA düzeyleri bildiren çalışmalar olmakla birlikte (105,106), sigara içenlerde düşük ADMA düzeyleri bildiren çalışmalar da vardır (107,108). Bizim çalışmamızda yeni bulgularla uyumlu olarak ADMA düzeyleri ile KOAH arasında anlamlı bir korelasyon mevcuttu ancak sigara kullanımı ile ADMA düzeyleri arasında ilişki yoktu. Bu konunun KOAH hastalarını içeren daha büyük bir grupta çalışılması daha fazla bilgi sağlayacaktır.

Büyük damarlardaki arteriyel sertliğin göstergelerinden olan NDH ve Alx ile ve HT varlığı ile ADMA düzeyleri arasında ilişki görmedik. Geniş bir populasyon çalışması olan PREVENCIÓN çalışması da ADMA düzeyleri ile karotis-femoral NDH ve HT arasında bir ilişki göstermemiştir (14). Genç erişkenleri içeren bir başka çalışma ise ADMA düzeyleri ve NDH arasında paradoksal bir ilişki göstermiştir ki bunun da çok değişkenli analizler yapıldığında anlamı yoktur (109). Bunun yanında Weber ve ark.'ları kardiyak kateterizasyona giden hastalarda ADMA konsantrasyonları ve Alx arasında zayıf bir ilişki buldular (110). Önceki veriler ADMA'nın akut infüzyonlarının vazokonstriksiyon yaptığı ve periferik vasküler direnci arttırdığını göstermiştir (111,112). Ancak ADMA'nın akut infüzyonuyla kan düzeyleri oldukça yükselirken, ortalama arteriyel basınç sadece hafifçe yükselmiştir (112). ADMA infüzyonlarının Alx'i yükselttiği de gösterilmiştir (113). Bu çalışmalar ADMA'nın akut infüzyonunun prohipertansif etkisi olduğunu gösterse de, bizim bulgularımız ve geçmiş literatürdeki çalışmalar yüksek ADMA düzeyi ile hipertansiyon ve NDH ve Alx gibi hemodinamik göstergeler arasında ilişki olmadığını göstermektedir.

## 6.SONUÇLAR

Yaşlı bir populasyonda yaptığımız bu çalışmamızda ADMA ortalamasını  $0.85\pm 0.38$   $\mu\text{mol/L}$ 'dir. ADMA değeri ASA kullanımı, statin kullanımı, ARB kullanımı, BB kullanımı ve oral antidiabetik kullanımı ile anlamlı negatif korelasyon göstermektedir. ADMA, KOAH öyküsü ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon göstermektedir. ASA kullanımı yapılan çoklu regresyon analizi sonucunda ADMA üzerine etkisi halen devam eden tek değişken olarak kalmıştır. Diğer demografik özelliklerin, kardiyovasküler risk faktörlerinin, NDH ve Alx'in ADMA konsantrasyonları ile anlamlı ilişkisi yoktur.

## ÖZET

### **Yaşlı Populasyonda Asimetrik Dimetilarjinin Dağılımı ve Asimetrik Dimetilarjinin Geleneksel Kardiyovasküler Risk Faktörleri ile Arasındaki İlişki**

**Amaç:** Endojen nitrik oksit sentez inhibitörü asimetrik dimetilarjinin (ADMA) özellikle son 10 yılda yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Biz de Ankara Mamak ilçesinde yaşayan 966 yaşlı bireyde ADMA plazma konsantrasyon dağılımlarını, ADMA'nın diğer kardiyovasküler risk faktörleriyle, nabız dalga hızı (NDH) ve augmentasyon indeksiyle (Alx) ilişkisini değerlendirmek için bu çalışmayı yaptık.

**Gereç Yöntem ve Bulgular:** Yaşlılarda sağlık taraması adı altında Ankara Mamak bölgesinde 55 yaş ve üstü 966 kişi çalışmada değerlendirildi. Katılımcıların ortalama yaşı  $70.3 \pm 6.4$  idi. Katılımcılar öyküleri alındı ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Serum ADMA ve diğer biyokimyasal parametre düzeyleri ölçüldü. NDH ve Alx ölçümleri yapıldı. Tüm populasyonun ADMA ortalamasını  $0.85 \pm 0.38$   $\mu\text{mol/L}$  olarak bulduk. ADMA, asetil salisilik asit (ASA) kullanımı ( $\rho = -0.092$ ,  $p = 0.005$ ), statin kullanımı ( $\rho = -0.065$ ,  $p = 0.045$ ), anjiyotensin reserptör blokörü kullanımı (ARB) ( $\rho = -0.092$ ,  $p = 0.004$ ), beta blokör kullanımı (BB) ( $\rho = -0.097$ ,  $p = 0.003$ ) ve oral antidiyabetik kullanımı ( $\rho = 0.085$ ,  $p = 0.009$ ) ile anlamlı negatif korelasyon gösteriyordu. ADMA, kronik obstrüktif akciğer hastalığı öyküsü (KOAHA) ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösteriyordu ( $\rho = 0.085$ ,  $p = 0.009$ ). ASA kullanımı yapılan çoklu regresyon analizi sonucunda ADMA üzerine etkisi halen devam eden tek değişken olarak kalmıştır ( $\beta = -0.132$ ,  $p = 0.035$ ). Diğer demografik özelliklerin, kardiyovasküler risk faktörlerinin, NDH ve Alx'in ADMA konsantrasyonları ile anlamlı ilişkisi yoktu.

**Sonuç:** Poulasyonumuzdaki ADMA ortalaması  $0.85 \pm 0.38$   $\mu\text{mol/l}$ 'dir. ADMA, ASA kullanımı, statin kullanımı, ARB kullanımı, BB kullanımı, oral antidiyabetik kullanımıyla negatif korelasyon gösterirken KOAHA öyküsüyle pozitif korelasyon göstermektedir. ASA kullanımı çoklu regresyon analizleri sonrasında etkisi devam eden tek değişkendir.

**Anahtar Kelimeler:** ADMA, kardiyovasküler risk faktörleri, ateroskleroz, arteriyel sertlik, ASA

## SUMMARY

### **Distribution of Asymmetric Dimethylarginine and Relationship Between Asymmetric Dimethylarginine and Traditional Cardiovascular Risk Factors in an Elderly Population**

**Background:** The endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine (ADMA) has emerged as a novel cardiovascular risk factor especially at the last decade. We performed this study of 966 older individuals living in Ankara Mamak district for assessing ADMA plasma concentration distribution, relationship between ADMA and other cardiovascular risk factors and pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (AIx).

**Methods and Results:** Nine hundred sixty six individuals over 55 years of age were evaluated in a health screening study in Ankara Mamak district. The mean age was  $70.3 \pm 6.4$ . Anamnesis was taken and detailed physical examination was performed. Serum levels of ADMA and some other biochemical markers were measured. Pulse wave velocity and augmentation index measurements were performed. The mean ADMA concentration of all population was  $0.85 \pm 0.38 \mu\text{mol/L}$ . ADMA was significantly negatively correlated with using of acetylsalicylic acid (ASA) ( $\rho = -0.092$ ,  $p = 0.005$ ), statin ( $\rho = -0.065$ ,  $p = 0.045$ ), angiotensin receptor blocker (ARB) ( $\rho = -0.092$ ,  $p = 0.004$ ), beta blocker (BB) ( $\rho = -0.097$ ,  $p = 0.003$ ) and oral antidiabetic ( $\rho = 0.085$ ,  $p = 0.009$ ). Having chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was significantly positively correlated with ADMA ( $\rho = 0.085$ ,  $p = 0.009$ ). After multiple regression analysis, using of ASA was the only factor that affects ADMA. Other demographic characteristics, cardiovascular risk factors, PWV and AIx were not significantly associated with ADMA concentrations.

**Conclusions:** The mean ADMA concentration is  $0.85 \pm 0.38 \mu\text{mol/l}$  in our population. ADMA is negatively correlated with using of ASA, statin, ARB, BB and oral antidiabetic but positively correlated with having COPD. Using ASA was the only factor that affects ADMA concentrations after multiple regression analysis.

**Keywords:** ADMA, cardiovascular risk factors, atherosclerosis, arterial stiffness, ASA

## KAYNAKLAR

1. Harrison DG. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Basic Res Cardiol* 1994;89 Suppl 1: 87-102.
2. MacAllister RJ, Parry H, Kimoto M, Ogawa T, Russell RJ, Hodson H. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 1533-40.
3. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339:572-5.
4. Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation* 2004; 109:1813-8.
5. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001;358: 2127-8.
6. Valkonen VP, Paiva H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimaki T, Laakso J, Laaksonen R. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 2001;358:2127-8.
7. Lu TM, Ding YA, Lin SJ, Lee WS, Tai HC. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2003;24:1912-9.
8. Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B, Halwachs-Baumann G, Boehm BO, Winkelmann BR, Marz W. Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study). *Clin Chem* 2007;53:273- 83.

9. Böger RH, Sullivan LM, Schwedhelm E, Wang TJ, Maas R, Benjamin EJ. Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. *Circulation* 2009;119:1592– 600.
10. Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res* 2005;97:53–9.
11. Iribarren C, Husson G, Sydow K, Wang BY, Sidney S, Cooke JP. Asymmetric dimethyl arginine and coronary artery calcification in young adults entering middle age: the CARDIA Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:222–9.
12. Kals J, Kampus P, Kals M, Teesalu R, Zilmer K, Pulges A, Zilmer M. Arterial elasticity is associated with endothelial vasodilatory function and asymmetric dimethylarginine level in healthy subjects. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67(5):536-44.
13. Doan T.M. Ngo, Aaron L. Sverdlova, John J. McNeil , John D. Horowitz. Correlates of arterial stiffness in an ageing population: Role of asymmetric dimethylarginine. *Pharmacological Research* 60 (2009) 503–507.
14. Julio A. Chirinos, Robert David, J. Alexander Bralley, Humberto Zea-Díaz, Edgar Muñoz-Atahualpa, Fernando Corrales-Medina, Carolina Cuba-Bustinza, Julio Chirinos-Pacheco and Josefina Medina-Lezama. Endogenous Nitric Oxide Synthase Inhibitors, Arterial Hemodynamics, and Subclinical Vascular Disease: The PREVENCIÓN Study. *Hypertension* 2008;52:1051-1059.
15. Schulze F, Wesemann R, Schwedhelm E, Sydow K, Albsmeier J, Cooke JP, Boger RH. Determination of asymmetric dimethylarginine (ADMA) using a novel ELISA assay. *Clin Chem Lab Med* 2004;42: 1377–83.

16. Schulze F, Maas R, Freese R, Schwedhelm E, Silberhorn E, Böger RH. Determination of a reference value for N(G), N(G)-dimethyl-L-arginine in 500 subjects. *Eur J Clin Invest* 2005;35:622–6.
17. Melikian N, Wheatcroft SB, Ogah OS, Murphy C, Chowienczyk PJ, Wierzbicki AS. Asymmetric dimethylarginine and reduced nitric oxide bioavailability in young Black African men. *Hypertension*. 2007;49:873–7.
18. Kiani AN, Mahoney JA, Petri M. Asymmetric dimethylarginine is a marker of poor prognosis and coronary calcium in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2007;34:1502–5.
19. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992; 20 (Suppl. 12): 60 - S62
20. Tsikas D, Sandmann J, Böger RH, Gutzki FM, Mayer B, Frölich JC. Assessment of nitric oxide synthase activity by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. B* 2000; 742: 143 – 153.
21. Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frölich JC. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997; 95: 2068 – 2074
22. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tangphao O, Tsao PS, Chan JR, Blaschke TF, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine: a novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 1842 – 1847
23. Zoccali C. Cardiovascular risk in uraemic patients: is it fully explained by classical risk factors? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 454-456
24. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 27-36

25. Böger RH, Bode-Böger SM, Frölich JC. The L-arginine - nitric oxide pathway: Role in atherosclerosis and therapeutic implications. *Atherosclerosis* 1996; 127: 1-11
26. Klatt P, Schmidt K, Uray G, Mayer B. Multiple catalytic functions of brain nitric oxide synthase. *J. Biol. Chem.* 1994; 268: 14781-14787
27. Vasquez-Vivar J, Kalyanaraman B, Martasek P, Hogg N, Masters BS, Karoui H, Tordo P, Pritchard KA jr. Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 9220-9225
28. Pritchard KA, Groszek L, Smalley DM, Sessa WC, WU M, Villalon P, Wolin MS, Stemerman MB. Native low-density lipoprotein increases endothelial nitric oxide synthase generation of superoxide anion. *Circ. Res.* 1995; 77: 510-518
29. Chan JR, Böger RH, Bode-Böger SM, Tangphao O, Tsao PS, Blaschke TF, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine increases mononuclear cell adhesiveness in hypercholesterolemic humans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1040 – 1046
30. Kakimoto, J. , and Akazawa, S. Isolation and Identification of NG, NG- and NG, NG'-Dimethylarginine, NE-Mono-, Di- and Trimethyllysine, and Galactosylgalactosyl and Galactosylhydroxylysine from Human Urine. *J Biol Chem* 1970; 245:5751-5758
31. Kielstein JT and Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a novel marker of risk and a potential target for therapy in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17: 609–615
32. Böger RH, Zoccali C. ADMA: A novel risk factor that explains excess cardiovascular event rate in patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis Suppl.* 2003; 4: 23-28

33. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Occurrence of a new enzyme catalysing the direct conversion of NG, NG-dimethyl-L-arginine to L-citrulline in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1987; 148: 671-677
34. Leiper JM: The DDAH-ADMA-NOS pathway. *Ther Drug Monit* 2005; 27:744–746
35. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction. Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999; 99: 3092 – 3095
36. Böger RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, Schubert B, Tsikas D, Bode-Böger SM. LDL Cholesterol upregulates synthesis of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in human endothelial cells. Involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ. Res.* 2000; 87: 99 – 105
37. Böger RH. Association of asymmetric dimethylarginine and endothelial dysfunction. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2003; 41: 1467-1472
38. Böger RH, Bode-Böger SM, Kienke S, Nafe R, Stan AC, Frölich JC. Dietary L-arginine decreases myointimal cell proliferation and vascular leukocyte accumulation in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 1998; 136: 67 – 77
39. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino L, Fermo I, Böger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA), C-reactive protein, and carotid intima media-thickness in end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 490-496
40. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899-1906

41. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 2673-2678
42. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi D. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation*. 1999;99:1141–1146.
43. Zoccali C, Bode-Böger SM, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Malatino L, Cataliotti A, Bellanuova I, Fermo I, Frölich JC, Böger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): An endogenous inhibitor of nitric oxide synthase predicts mortality in end-stage renal disease (ESRD). *Lancet* 2001; 358: 2113-2117
44. Nijveldt RJ, Teerlink T, Van Der Hoven B, Siroen MP, Kuik DJ, Rauwerda JA, van Leeuwen PA. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin Nutr*. 2003; 22: 23-30
45. Bode-Böger SM, Muke J, Surdacki A, Brabant G, Böger RH, Frölich JC. Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years. *Vasc. Med*. 2003; 8: 77-81
46. Tsikas D, Böger RH, Sandmann J, Bode-Böger SM, Frölich JC. Hypothesis: Endogenous nitric oxide synthase inhibitors are responsible for the L-arginine paradox. *FEBS Lett*. 2000; 23810: 1 – 3
47. Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele W, Creutzig A, Alexander K, Frölich JC. Restoring vascular NO formation by L-arginine improves the symptoms of intermittent claudication in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1998; 32: 1336-1344
48. Rector TS, Bank AJ, Mullen KA, Tschumperlin LK, Sih R, Pillai K, Kubo SH. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. *Circulation* 1996; 93: 2135-2141

49. Ceremuzyński L, Chamiec T, Herbacyńska-Cedro K. Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 331-333
50. Maxwell AJ, Anderson BE, Cooke JP. Nutritional therapy for peripheral arterial disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial of HeartBar. *Vasc. Med.* 2000; 5: 11-19
51. Tousoulis D, Davies G, Tentolouris C, Crake T, Toutouzas P. Coronary stenosis dilatation induced by L-arginine. *Lancet* 1997; 349: 1812-1813
52. Janatuinen T, Laakso J, Laaksonen R, Vesalainen R, Nuutila P, Lehtimäki T, Raitakari OT, Knuuti J. Plasma asymmetric dimethylarginine modifies the effect of pravastatin on myocardial blood flow in young adults. *Vasc. Med.* 2003;8: 185-189
53. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) modulates endothelial function - therapeutic implications [Editorial]. *Vasc. Med.* 2003; 8: 149-151
54. Böger GI, Maas R, Schwedhelm E, Bierend A, Benndorf R, Kastner M, Steenpaß A, Böger RH. Improvement of endothelium-dependent vasodilation by simvastatin is potentiated by combination with L-arginine sustained release in patients with elevated ADMA levels. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004, 34: 525
55. Delles C, Schneider MP, John S, Gekle M, Schmieder RE. Angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II AT1-receptor blockade reduce the levels of asymmetrical N(G), N(G)-dimethylarginine in human essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 590-593
56. Ito A, Egashira K, Narishige T, Muramatsu K, Takeshita A. Renin-angiotensin system is involved in the mechanism of increased serum asymmetric dimethylarginine in essential hypertension. *Jpn. Circ. J.* 2001; 65: 775-778

- 57.** Asagami T, Abbasi F, Stühlinger M, Lamendola C, McLaughlin T, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS. Metformin lowers asymmetric dimethylarginine concentrations in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002; 51: 843-846
- 58.** Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. Onat A., TEKHARF, Yelken Basım, İstanbul TR, 2005; 20-27
- 59.** Türk halkında kalp kökenli ölümler. Türkiye kalp rapor, Yenilik Bamevi, 2000; 11-15
- 60.** Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115–126
- 61.** Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol.* 1997;80:11-I–16-I.7
- 62.** Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation.* 1992; 86: III-12–II-19.
- 63.** Kuvin JR, Patel AR, Sliney KA. Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;38: 1843-1849
- 64.** Celermajer DS, Sorensen KE, Georgekopoulos D. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149-2155
- 65.** Belamy MF, McDowell IFW, Ramsey MW. Hyperhomocystinemia after an oral methionin loaded acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation* 1998; 98: 1848-1852
- 66.** Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri, 2002:2-22.

67. Khawaja FJ, Kullo IJ. Novel markers of peripheral arterial disease. *Vasc Med.* 2009;14(4):381-392.
68. Beattie D, Xu C, Vito R, Glagov S, Whang MC. Mechanical analysis of heterogeneous, atherosclerotic human aorta. *J Biomech Eng.* 1998;120: 602–607.
69. Bassiouny HS, Zarins CK, Kadowaki MH, Glagov S. Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis. *J Vasc Surg.* 1994; 19:426–434.
70. Johnson CP, Baugh R, Wilson CA, Burns J. Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. *J Clin Pathol.* 2001;54:139 –145.
71. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490 –7.
72. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, Salvetti A. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension.* 2001;38:274 –279.
73. Peng X, Haldar S, Deshpande S, Irani K, Kass DA. Wall Stiffness Suppresses Akt/eNOS and Cytoprotection in Pulse-Perfused Endothelium Hypertension. 2003;41:378 –381.
74. Soucy KG, Ryoo S, Benjo A, Lim HK, Gupta G, Sohi JS, Elser J, Aon MA, Nyhan DA, Shoukas AA, Berkowitz DE. Impaired shear stress-induced nitric oxide production through decreased NOS phosphorylation contributes to age-related vascular stiffness. *J Appl Physiol.* 2006 Dec;101(6):1751-9
75. Thomas J. Wang, MD; Martin G. Larson, ScD; Daniel Levy, MD; Emelia J. Benjamin, MD, ScM; Eric P. Leip, MS; Peter W.F. Wilson, MD; Ramachandran

- S. Vasan, MD. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004;109:594–600
- 76.** Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 5th ed. Oxford University Press; 2005. 624.
- 77.** Taylor MG. Wave travel in arteries and the design of the cardiovascular system. In: Attinger EO, ed. *Pulsatile Blood Flow*. New York, NY, USA: McGraw Hill; 1964. 343–347
- 78.** Safar ME, Van Bortel LMAB, Struijker Boudier HAJ. Resistance and conduit arteries following converting enzyme inhibition in hypertension *J Vasc Res* 1997;34:67–81.
- 79.** Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc*. 2010;85(5):460-72.
- 80.** Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085–2090.
- 81.** London G, Guerin A, Pannier B, Marchais S, Benetos A, Safar M. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension* 1992;2:10–19.
- 82.** Chen C-H, Ting C-T, Nussbacher A, Nevo E, Kass DA, Pak P, Wang SP, Chang MS, Yin FC. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996;27:168–175.
- 83.** Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central

haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1865-71

84. Wilkinson IB, MacCallum H, Hupperetz PC, van Thoor CJ, Cockcroft JR, Webb DJ. Changes in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenaline in man. *J Physiol* 2001;530:541–550.
85. Wilkinson IB, Mohamad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, Levy T, Cockcroft JR. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2002;15:24–30.
86. Kelly R, Hayward C, Avolio A, et al. Non-invasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989;80:1652- 1659
87. Sydow K, Fortmann SP, Fair JM, Varady A, Hlatky MA, Go AS, Iribarren C, Tsao PS; ADVANCE Investigators. Distribution of asymmetric dimethylarginine among 980 healthy, older adults of different ethnicities. *Clin Chem*. 2010;56(1):111-20.
88. Joannides R, Bizet-Nafeh C, Costentin A et al. Chronic ACE inhibition enhances the endothelial control of arterial mechanics and flow-dependent vasodilatation in heart failure. *Hypertension* 2001; 38: 1446–50
89. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor imidapril on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: relationship between treatment periods and resistance artery endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 863–70.
90. Hornig B, Landmesser U, Kohler C et al. Comparative effect of ace inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on bioavailability of nitric oxide in patients with coronary artery disease: role of superoxide dismutase. *Circulation* 2001; 103: 799–805.

- 91.** Masayuki Doi, MD, Toru Miyoshi, MD, PhD, Satoshi Hirohata, MD, Shigeshi Kamikawa, MD, Shinichi Usui, MT, Youko Kaji, MD, Kosuke Sakane, MD, Hiroko Ogawa, MD, Yoshifumi Ninomiya, MD and Shozo Kusachi, MD. Combination Therapy of Calcium Channel Blocker and Angiotensin II Receptor Blocker Reduces Augmentation Index in Hypertensive Patients. *The American Journal of the Medical Sciences* 2010;339(5): 433-9
- 92.** Eid HM, Eritsland J, Larsen J, Arnesen H, Seljeflot I. Increased levels of asymmetric dimethylarginine in populations at risk for atherosclerotic disease. Effects of . *Atherosclerosis* 2003; 166: 279–84.
- 93.** Pereira EC, Bertolami MC, Faludi AA, Salem M, Bersch D, Abdalla DS. Effects of simvastatin and L-arginine on vasodilation, nitric oxide metabolites and endogenous NOS inhibitors in hypercholesterolemic subjects. *Free Radic Res* 2003; 37: 529–36.
- 94.** Lu TM, Ding YA, Leu HB, Yin WH, Sheu WH, Chu KM. Effect of rosuvastatin on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 94: 157–61.
- 95.** Oguz A, Uzunlulu M. Short term fluvastatin treatment lowers serum asymmetric dimethylarginine levels in patients with metabolic syndrome. *Int Heart J.* 2008 May;49(3):303-11.
- 96.** Deng S, Deng PY, Jiang JL, Ye F, Yu J, Yang TL, Deng HD, Li YJ. Aspirin protected against endothelial damage induced by LDL: role of endogenous NO synthase inhibitors in rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2004;25(12):1633-9.
- 97.** Bode-Böger SM, Martens-Lobenhoffer J, Täger M, Schröder H, Scalera F. Aspirin reduces endothelial cell senescence *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 ;334(4):1226-32

- 98.** Yi TN, Zhao HY, Zhang JS, Shan HY, Meng X, Zhang J. Effect of aspirin on high glucose-induced senescence of endothelial cells. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(24):3055-61.
- 99.** Maiké Anderssohn, Edzard Schwedhelm, Nicole Lüneburg, Ramachandran S. Vasam and Rainer H. Böger. Asymmetric dimethylarginine as a mediator of vascular dysfunction and a marker of cardiovascular disease and mortality: an intriguing interaction with diabetes mellitus. *Diabetes & Vascular Disease Research* 2010; 7(2) 105–118
- 100.** Paiva H, Lehtimäki T, Laakso J, Ruokonen I, Rantalaiho V, Wirta O, Pasternack A, Laaksonen R. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in type 2 diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy. *Metabolism*. 2003;52:303–307.
- 101.** Krzyzanowska K, Mittermayer F, Shnawa N, Hofer M, Schnabler J, Etmüller Y, Kapiotis S, Wolzt M, Schernthaner G. Asymmetrical dimethylarginine is related to renal function, chronic inflammation and macroangiopathy in patients with type 2 diabetes and albuminuria. *Diabet Med*. 2007;24:81–86.
- 102.** Schwedhelm E. Quantification of ADMA: analytical approaches. *Vasc Med*. 2005;10(suppl 1):89–95.
- 103.** Ricciardolo FL, Nijkamp FP, Folkerts G: Nitric oxide synthase (NOS) as therapeutic target for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Drug Targets* 2006;7(6):721-735. 44.
- 104.** Corradi M, Montuschi P, Donnelly LE, Pesci A, Kharitonov SA, Barnes PJ: Increased nitrosothiols in exhaled breath condensate in inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(4):854-858.

- 105.** Wang J, Sim AS, Wang XL, Salonikas C, Naidoo D, Wilcken DE: Relations between plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) and risk factors for coronary disease. *Atherosclerosis* 2006, 184(2):383-388.
- 106.** Zhang WZ, Venardos K, Chin-Dusting J, Kaye DM: Adverse effects of cigarette smoke on NO bioavailability: role of arginine metabolism and oxidative stress. *Hypertension* 2006;48(2):278-285.
- 107.** Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM, Lyberg T, Seljeflot I: Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine. *Metabolism* 2004, 53(12):1574-1579.
- 108.** Maas R, Schulze F, Baumert J, Lowel H, Hamraz K, Schwedhelm E, Koenig W, Boger RH. Asymmetric dimethylarginine, smoking and risk of coronary heart disease in apparently healthy men: prospective analysis from the population-based Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease/Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg study and experimental data. *Clin Chem* 2007;53(4):693-701.
- 109.** Paiva H, Kahonen M, Lehtimaki T, Raitakari OT, Jula A, Viikari J. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) has a role in regulating systemic vascular tone in young healthy subjects: the cardiovascular risk in young Finns study. *Am J Hypertens* 2008;21:873–8.
- 110.** Weber T, Maas R, Auer J, Lamm G, Lassnig E, Rammer M. Arterial wave reflections and determinants of endothelial function a hypothesis based on peripheral mode of action. *Am J Hypertens* 2007;20:256–62.
- 111.** Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, Vallance P. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylargininedimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:1455–1459.

- 112.** Kielstein JT, Impraim B, Simmel S, Bode-Bo"ger SM, Tsikas D, Frohlich JC, Hoepfer MM, Fliser D. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*. 2004;109:172–177.
- 113.** Kielstein JT, Donnerstag F, Gasper S, Menne J, Kielstein A, Martens-Lobenhoffer J, Scalera F, Cooke JP, Fliser D, Bode-Bo"ger SM. ADMA increases arterial stiffness and decreases cerebral blood flow in humans. *Stroke*. 2006;37:2024–2029.