

Editöre Mektup

Plazma asimetric dimetilarginin (ADMA) düzeyi ve L-arginin/ADMA oranının koroner kollateral gelişimi üzerine etkisi

2008;36:150-5

Diyabetik hastalarda asimetric dimetilarginin düzeyleri ve koroner kollateraller

Sayın Editör,

Literatürde koroner arter kollateral gelişimi ile asimetric dimetilarginin (ADMA) düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran hayvan çalışmaları bulunmasına karşın, insanlarda koroner kollateral gelişimi ile ADMA arasındaki ilişkiyi inceleyen klinik çalışma sayısı yetersizdir. Derginizin Nisan 2008 sayısında yayımlanan "Plazma asimetric dimetilarginin (ADMA) düzeyi ve L-arginin/ADMA oranının koroner kollateral gelişimi üzerine etkisi" isimli klinik araştırmayı büyük bir zevk ile okuduk.^[1] Bu çalışmada, nitrik oksit (NO) üretim ve biyoyararlanımını azaltan, nitrik oksit sentazın (NOS) endojen yarışmalı inhibitörü olan ADMA'nın plazma düzeyi ile L-arginin/ADMA oranının koroner kollateral arter gelişimi üzerine etkisi araştırılmıştır. Araştırmacılar, bu çalışmada NOS inhibitörü olan ADMA'nın plazma düzeylerinin, kollateral gelişimi yetersiz olan hastalarda, kollateral gelişimi iyi olan hastalara göre yüksek, L-arginin/ADMA oranının ise düşük olduğunu ve çokdeğişkenli analiz sonucunda plazma ADMA düzeyinin koroner arter kollateral gelişimi üzerine bağımsız bir belirleyici olduğunu bulmuşlardır.

Bilindiği gibi, koroner anjiyogenezis ve kollateral gelişimi, miyokard iskemisinde iskemik bölgede koroner kan akımını artırmak ve miyokardı kurtarmak üzere oluşan kronik fizyolojik değişikliklerdir. Koroner anjiyogenezis sürecinde yeni oluşan ve bir araya gelen damarların fonksiyonel olarak olgunlaşması endotel hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını gerektirmektedir. Endotel-türevli vazoaaktif mediyatörlerden biri olan NO, esansiyel anti-aterojenik bir faktördür ve anjiyogenezisin majör mediyatörü olarak bu sürecin her bir basamağında önemli bir rol oynamaktadır.^[2] Kollateralin yeniden şekillenmesi, kısmen epikardi-

yal arterlere paralel seyreden, küçük çaplı, yüksek dirençli ve düşük akımlı arteriyollerde artan kan akımına bağlı artmış duvar stresi ile aktive olmaktadır.^[3] Duvar stresindeki bu artış endotel aktivasyonuna neden olur ve bunun sonucunda da damar duvarında birtakım morfolojik değişiklikler ve vasküler yeniden şekillenme görülür. Duvar stresine bağlı NO ekspresyonuna eNOS yolağının katıldığına inanılmaktadır; bu da NO'nun sadece anjiyogenezisde değil, aynı zamanda kollateral yeniden şekillenmesinde de rolü olduğunu göstermektedir.^[3]

Nitrik oksit eksikliği kardiyovasküler hastalıkların başlıca nedeni olmasına karşın, araştırmacılar öncelikli olarak ADMA seviyesine yönelmişlerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, endotelial NOS'nin ADMA ile farmakolojik inhibisyonunun endotel-bağımlı vazodilatasyonu bozduğunu, vasküler direnci artırdığını ve vasküler lezyonların gelişimini hızlandırdığını göstermiştir.^[4] Artmış ADMA seviyeleri hemen hemen tüm geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile birliktelik göstermektedir ve ADMA plazma seviyesinde 1 $\mu\text{mol/l}$ 'lik artış tüm nedenlere bağlı ölüm riskini %26 artırmaktadır.^[5] Tek başına ADMA seviyesine göre L-arginin/ADMA oranı NOS fonksiyonu için daha önemli olmasına karşın, L-arginin seviyesi nadiren ölçülmektedir.

Kollateral damar ağı gelişimi konusunda bireyler arasında farklılıklar vardır. Kollateral arter gelişimi sürecinde fonksiyonel bir endotel başlıca unsurdur. Diyabetik olan hastalarda koroner kollateral gelişimi diyabetik olmayan hastalara göre daha azdır.^[6] Birçok çalışmada diyabetin endotel fonksiyonları üzerine olan etkileri gösterilmiştir. Hiperglisemi tarafından indüklenen mitokondriyal süperoksit aşırı üretimi eNOS üzerindeki Akt bölgesinin fosforilasyonunu azaltmakta ve post-transkripsiyonel eNOS inhibisyonuna ve ADMA metabolizmasından sorumlu olan dimetilarginin dimetilaminohidrolaz enzimi (DDAH) aktivitesinde bozulmaya neden olmaktadır.^[7] Bunun sonucunda, damar düz kas hücrelerinde ve endotelde ADMA birikerek, NO aktivitesi azalır, platelet agregasyonu artar ve endotel bağımlı vazodilatasyon bozulur.^[8] Öte yandan, yüksek glukoz düzeyi endotel hücrelerinin yapısını ve profilyasyonunu bozar; endotel hücre döngüsünün çeşitli basamaklarında gecikmeye neden olur.^[9] Ayrıca, akut hiperglisemi

NO'nun koroner kollateral kan akımı üzerindeki düzenleyici etkilerini de bozar. Hafif hiperglisemi (200 mg/dl) retrograd kollateral akım üzerine etki göstermezken, orta (400 mg/dl) ve belirgin (600 mg/dl) glisemi artışları retrograd kan akımı üzerinde benzer azalmalar (~%20) yapar.^[10] Öte yandan, L-arginin uygulaması ile retrograd kan akımında düzelme olduğu gösterilmiştir.^[10]

Metabolik sendrom koroner kollateral gelişimini olumsuz olarak etkileyen bir durumdur. Turhan ve ark.^[11] tarafından en az bir epikardiyal arterde ciddi darlık olan hastalarda yapılan çalışmada, metabolik sendrom olmayanlarla karşılaştırıldığında, metabolik sendromlu hastalarda koroner kollateral gelişiminin daha zayıf olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, diyabetik olmayan normotansif hastalarda da plazma ADMA seviyesi ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki olduğu ve bozulmuş glukoz tolerans testinin koroner kollateral gelişimi üzerine olumsuz etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.^[12]

Sonuç olarak, NOS inhibitörü olan ADMA, endojen anti-anjiyogenik bir faktördür ve plazma ADMA seviyesindeki ufak yükselmeler bile, özellikle diyabetik ve stabil koroner arter hastalığı olanlarda artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Bu da, koroner vasküler yatağın fonksiyonel durumunun kardiyovasküler prognozu belirlemede oldukça önemli olduğunu göstermektedir. Ancak, çoğu çalışmada ADMA'nın sadece plazma seviyesi ölçülmüş, NOS fonksiyonları ile daha fazla ilişkili gibi görünen hücre içi seviyelerine bakılmamıştır. Daha da önemlisi, plazma ADMA seviyesindeki yükselmenin mi endotel disfonksiyonuna neden olduğu, yoksa endotel disfonksiyonunun mu ADMA seviyelerini artırdığı henüz kesin olarak bilinmemektedir.

Dr. Turgay Çelik, Dr. Murat Çelik,

Dr. Atilla İyisoy, Ersoy Işık

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Kardiyoloji
Anabilim Dalı, 06018 Etlik, Ankara.

Tel: 0312 - 304 23 20 e-posta: benturgay@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Selcuk MT, Selcuk H, Temizhan A, Maden O, Ulupinar H, Baysal E, et al. The effect of plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) level and L-arginine/ADMA ratio on the development of coronary collaterals. [Article in Turkish] Turk Kardiyol Dern Ars 2008; 36:150-5.
2. Cooke JP, Losordo DW. Nitric oxide and angiogenesis. Circulation 2002;105:2133-5.
3. Busse R, Fleming I. Pulsatile stretch and shear stress: physical stimuli determining the production of endothelium-derived relaxing factors. J Vasc Res 1998;35:73-84.
4. Cayatte AJ, Palacino JJ, Horten K, Cohen RA. Chronic inhibition of nitric oxide production accelerates neointima formation and impairs endothelial function in hypercholesterolemic rabbits. Arterioscler Thromb 1994;14:753-9.
5. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. Lancet 2001;358:2113-7.
6. Islam MM, Ali A, Khan NA, Rahman A, Majumder AS, Chowdhury WA, et al. Comparative study of coronary collaterals in diabetic and nondiabetic patients by angiography. Mymensingh Med J 2006;15:170-5.
7. Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, Ju Q, Sui C, Brownlee M. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. J Clin Invest 2001;108:1341-8.
8. Tsao PS, Theilmeier G, Singer AH, Leung LL, Cooke JP. L-arginine attenuates platelet reactivity in hypercholesterolemic rabbits. Arterioscler Thromb 1994;14:1529-33.
9. Lorenzi M, Nordberg JA, Toledo S. High glucose prolongs cell-cycle traversal of cultured human endothelial cells. Diabetes 1987;36:1261-7.
10. Kersten JR, Toller WG, Tessmer JP, Pagel PS, Warltier DC. Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001;281:H2097-104.
11. Turhan H, Yasar AS, Erbay AR, Yetkin E, Sasmaz H, Sabah I. Impaired coronary collateral vessel development in patients with metabolic syndrome. Coron Artery Dis 2005;16:281-5.
12. 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;53:1574-9.

Yazarın yanıtı,

Sayın Editör,

Derginizin Nisan 2008 sayısında yayımlanan "Plazma asimetrik dimetilarginin (ADMA) düzeyi ve L-arginin/ADMA oranının koroner kollateral gelişimi üzerine etkisi" başlıklı^[1] araştırma yazımızla ilgili yapılan yorum ve katkılar için saygıdeğer yazarlara teşekkür ederiz. Kronik iskemiye adaptif bir yanıt olarak gelişen koroner kollateral arterler, koroner arter tıkanıklığı bulunan hastaların prognozu açısından oldukça önemlidir.^[2] Koroner kollaterallerin gelişiminden anjiyogenez ve arteriyogenez adı verilen iki farklı mekanizma sorumludur. *In vivo* ve *in vitro* çalışmalardan elde edilen kanıtlar, birçok sorumlu faktörün yanı sıra nitrik oksidin (NO) anjiyogenez ve arteriyogenez oluşumunda rol oynadığını göstermiştir.^[3] Çalışmamızda, NO sentazı inhibe ederek, NO'nun üretim ve biyoyararlanımını azaltan ADMA'nın koroner kollateral gelişimi için bağımsız bir belirleyici

olduğu sonucuna ulaşılmıştır.^[1] Bu sonuç, kollateral gelişiminde NO metabolizmasının önemini gösteren çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile koroner kollateral ilişkisini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Son yıllarda yapılan araştırma sonuçları diyabetin koroner kollateral gelişimini olumsuz yönde etkilediğini destekler yöndedir.^[4] Yazarların da belirttikleri gibi, diyabetik hastalarda çeşitli mekanizmalarla gelişen NO metabolizmasında bozulma sonucunda endotelial disfonksiyon gelişmektedir. Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda ADMA konsantrasyonunun artmış olduğu,^[5,6] hipergliseminin ADMA oranını artırdığı^[7] ve tip 2 diyabetiklerde sıkı glisemik kontrolle ADMA seviyesinin azaltılarak anti-aterojenik etki sağlanabileceği gösterilmiştir.^[8] Diyabet ve ADMA ilişkisini gösteren çalışmalar yanı sıra, ADMA'nın nefropati, retinopati gibi diyabetik komplikasyonlarla ilişkisini ortaya koyan klinik çalışmalar da bulunmaktadır.^[6,9,10] Bizim çalışmamızda, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus gibi geleneksel aterosklerotik risk faktörlerinin koroner kollateral gelişimi üzerine etkisi bulunamamıştır. Çalışmamızın kısıtlılıklar bölümünde belirttiğimiz gibi, hasta sayısının görece azlığı bu sonucu etkilemiş olabilir. Çalışmamızda atıfta bulunduğumuz yayınlardan biri olan, Güleç ve ark.nın^[11] endotelial NO sentaz genindeki Glu298Asp polimorfizmi ile kollateral gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, kollateral gelişimi iyi olmayan grupta daha fazla diyabetik hasta olduğu, eNOS Glu298Asp polimorfizminin kötü kollateral gelişimi için tek öngördürücü faktör olduğu sonucuna varılmıştır. Literatürde, diyabetik hastalarda kollateral gelişimi ile ADMA ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin çok yüksek olduğu bir hasta grubu olan diyabetiklerde koroner kollateral arter gelişiminin bu hastaların prognozu üzerine olan etkisi oldukça açıktır. Bu nedenle, diyabetik hastalarda kollateral gelişimini araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazarlar adına,

Dr. Mehmet Timur Selçuk

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, 06100 Sıhhiye, Ankara

Tel: 0312 - 306 11 35 e-posta: timurselcuk@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Selçuk MT, Selçuk H, Temizhan A, Maden O, Ulupinar H, Baysal E, et al. The effect of plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) level and L-arginine/ADMA ratio on the development of coronary collaterals. [Article in Turkish]

Türk Kardiyol Dern Ars 2008; 36:150-5.

2. Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, Sarembock IJ, Burwell LR, Kaul S. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. N Engl J Med 1992;327: 1825-31.
3. Murohara T, Asahara T, Silver M, Bauters C, Masuda H, Kalka C, et al. Nitric oxide synthase modulates angiogenesis in response to tissue ischemia. J Clin Invest 1998;101:2567-78.
4. Abaci A, Oğuzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arınç H, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. Circulation 1999; 99:2239-42.
5. Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol 2001;88:1201-3.
6. Tarnow L, Hovind P, Teerlink T, Stehouwer CD, Parving HH. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. Diabetes Care 2004;27:765-9.
7. Lin KY, Ito A, Asagami T, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Circulation 2002;106:987-92.
8. Anderson JL, Carlquist JF, Roberts WL, Horne BD, May HT, Schwarz EL, et al. Asymmetric dimethylarginine, cortisol/cortisone ratio, and C-peptide: markers for diabetes and cardiovascular risk? Am Heart J 2007; 153:67-73.
9. Ravani P, Tripepi G, Malberti F, Testa S, Mallamaci F, Zoccali C. Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach. J Am Soc Nephrol 2005;16:2449-55.
10. Malecki MT, Undas A, Cyganek K, Mirkiewicz-Sieradzka B, Wolkow P, Osmenda G, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) is associated with retinopathy in type 2 diabetes. Diabetes Care 2007;30:2899-901.
11. Gulec S, Karabulut H, Ozdemir AO, Ozdol C, Turhan S, Altin T, et al. Glu298Asp polymorphism of the eNOS gene is associated with coronary collateral development. Atherosclerosis 2008;198:354-9.

Treatment of iatrogenic pneumothorax on pacemaker implantation

2008;36:198

Dear Editor,

I have read the case image titled "A complication of pacemaker implantation: a large pneumothorax compressing the entire left lung" by Çay and colleagues,^[1] and I congratulate the authors. Yet, I want to remark on some aspects of their presentation.