



Hepatit B Virus Pozitif Hastalarda Asimetrik Dimetilarginin (ADMA) Düzeylerinin Araştırılması

Faruk Karakeçili¹, Aytekin Çıkman², Merve Aydın², Barış Gülhan²

¹Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzincan.

²Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzincan.

23.03.2017 Antalya

Giriş ve Amaç

- Vasküler endotelde: nitrik oksit sentazın (**NOS**) ana fonksiyonu
 - L-argininden **nitrik oksit** sentezlenmesi
 - Vasküler yapının sürdürülmesi
- Asimetrik dimetilarginin (ADMA)
 - Protein yıkımı/oksidatif stres/inflamasyon/L-arginin metilasyonu
 - İnsan kanında ve idrarında saptanabilen endojen bir molekül
 - NOS'un ana endojen inhibitörü
 - % 90'a yakını karaciğerde metabolize olur
 - %10'luk kısmı böbrekler yoluyla uzaklaştırılır
- Vasküler endotelde gerçekleşen reaksiyonda ADMA
 - NOS aktivitesini inhibe eder
 - **L-Arginin** hücre içine alınımını engeller

Giriş ve Amaç

- Yüksek ADMA düzeyleri
 - Endotel disfonksiyonu
- Farklı etiyojilere sahip karaciğer hastalıkları (karaciğer sirozu, alkolik hepatit, akut karaciğer yetmezliği gibi)
 - Plazma ADMA düzeyleri ile karaciğer fonksiyon bozukluğu derecesi arasında korelasyon
- Vaskülit nedenlerinden biri olan HBV ile vaskülit patogenezinde rolü olduğu bilinen ADMA arasında bir ilişki olması beklenmektedir.

Giriş ve Amaç

- Serum ADMA düzeyindeki değişiklikler ayrıca;
 - Kardiyovasküler sistem hastalıkları
 - Diyabetes mellitus
 - Çoklu organ yetmezlikleri
 - Hipertiroidizm
 - Kronik böbrek yetmezliği vb. pek çok hastalıkla ilişkilendirilmiştir.

- ADMA üzerinde çalışmalar yoğun olarak devam etmektedir.
 - Bir hastalık belirteci olabilir mi?

Amaç

➤ Vaskülitte yol açan HBV ile endotel disfonksiyonunda rolü olduğu bilinen ADMA arasında nasıl bir ilişki olduğu bilinmemekte (literatürde yeterli veri bulunmamakta)

➤ Çalışmamızda kronik aktif hepatit B hastalarında, inaktif hepatit B taşıyıcılarında ve sağlıklı bireylerde serum ADMA konsantrasyonlarının araştırması amaçlandı.

Yöntem-1

- 270 katılımcı / 3 grup
 - **Birinci grup;** 90 kronik aktif hepatit B hastası (**KHB**)
 - 2011 ile 2016 yılları arasında KHB tanılı hastalar
 - HBV DNA > 2000 IU/mL veya >10000 kopya/mL
 - Karaciğer biyopsisi İSHAK skoru;
 - Histolojik aktivite indeksi (HAI) en az 6 ve/veya
 - Fibrozis skoru en az 2
- Antiviral tedavi öncesi serum örnekleri alındı

Yöntem-2

- **İkinci grup;** 90 inaktif hepatit B virus taşıyıcısı (**taşıyıcı**)
- **Üçüncü grup;** 90 sağlıklı gönüllü (**kontrol**)
- Tüm gruplarda kardiyovasküler sistem hastalık, diabetes mellitus, multiple organ yetmezlikleri, kronik böbrek yetmezliği gibi ADMA düzeylerini etkileyebilecek ek hastalıkları olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Yöntem-3

- Serum ADMA konsantrasyonları ELISA yöntemi (Cusabio, Wuhan, China) ile belirlendi.
- Tüm verilerin istatistiksel analizi yapıldı ve p değeri $<0,05$ olanlar anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve ADMA sonuçları

Grup	N	Cinsiyet		Ortalama yaş	Ortalama ADMA (ng/ ml)	p	Çoklu Karşılaştırma	p
		Erkek (%)	Kadın(%)					
KHB	90	54 (%60)	36 (%40)	40.97±13.89	228,35 ^{ab}	0,049*	KHB-Kontrol	0,01*
Kontrol	90	58 (%64.4)	32 (%35.6)	34.24 ±8.42	207,61			
Taşıyıcı	90	59 (%65.6)	31 (%34.4)	41.73±14.85	207,80		KHB-Taşıyıcı	0,01*
Total	270	171 (%63.3)	99 (%36.7)		214,59			

a: Sağlıklı kontrol grubundan farklı

b: İnaktif hepatit B taşıyıcısı grubundan farklı

✓90 bireyin kontrol, 90 bireyin taşıyıcı,90 bireyin kronik aktif hepatit B hastası olarak bulunduğu veri setine göre; Kronik aktif hepatit B ve kontrol grup ortalamaları arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık vardır.

✓İnaktif hepatit B taşıyıcısı ve Kronik aktif hepatit B grup ortalamaları arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık vardır.

✓İnaktif hepatit B taşıyıcısı ve kontrol grup ortalamaları arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Bulgular

- Serum ADMA konsantrasyonları KHB, taşıyıcı ve kontrol grubunda sırasıyla; **228,35±91,10** ng/ml, **207,80±75,80** ng/ml, **207,61±89,10** ng/ml saptandı.
- En yüksek ADMA düzeyleri KHB hasta grubunda tespit edildi.
- KHB grubu ile taşıyıcı grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.
- Benzer şekilde KHB grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.
- Taşıyıcı ve kontrol grubunda ADMA düzeyleri benzer bulundu ve bu 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Tartışma ve Sonuç-1

- Farklı etiyojilere sahip karaciğer hastalıklarında ve birçok kronik hastalıkta;
 - Plazma ADMA düzeyleri normal bireylere göre yüksek bulunmuş
 - Karaciğer fonksiyon bozukluğu derecesi ile ADMA konsantrasyonları arasında korelasyon gösterilmiştir.
- Ancak;
 - Literatürde hepatit B hastalarında ADMA düzeyleri hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Tartışma ve Sonuç-2

- ADMA ile ilgili alkolik hepatit ve HCV hastalarında yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.
- Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda interferon- α (IFN- α) tedavisi ile ADMA seviyelerinin deęiřtięi gösterilmiştir.

Tartışma ve Sonuç-3

➤ Kronik HCV hastalarında yapılan başka bir çalışmada akut inflamatuvar aktivite bulguları olmadan plazma NO ve ADMA konsantrasyonlarının değişmediği gösterilmiş.

➤ Çalışmamızda da benzer şekilde infamasyonun ve karaciğer hasarının olduğu KHB hasta grubunda ADMA konsantrasyonlarının en yüksek bulunması bu bulguları desteklemektedir.

➤ Buna paralel olarak çalışmamızda karaciğer hasarının ve inflamasyonun çok az ve/veya olmadığı taşıyıcı grubunda, sağlıklı bireyler ile benzer ADMA düzeyleri tespit edildi.

Tartışma ve Sonuç-4

- KHB hastalarında, karaciğerde bilinen patolojik değişiklikler dışında birçok bilinmeyen vardır.
- Çalışmamızda KHB hastalarında serum ADMA düzeylerinin ilk kez ortaya konulmuş olması önemlidir.

Tartışma ve Sonuç-5

- ADMA düzeylerindeki bu yüksekliğin Hepatit B virusunun vaskülitteki rolü konusunda yeni yorumlar yapılmasına olanak sağlayacağı,
- ADMA ile ilgili, daha geniş hasta grupları ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Arslan D, Vatansev H. Asimetrik dimetilarginin (ADMA): Pediatrik hastalardaki yeri. *Selçuk Pediatri* 2013;1(1): 30-3.
2. Buğdaycı G, Serin E. Asimetrik dimetilarginin (ADMA). *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 2: 36-41.
3. Mengeloglu Z, Sünnecioglu M, Tosun M, Küçükbayrak A, Ceylan MR, Baran AI, Karahocagil M, Akdeniz H. High asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with brucellosis. *Inflammation* 2014;37(1):127-31.
4. Baranyi A, Meinitzer A, Putz-Bankuti C, Stauber R, Kapfhammer HP, Rothenhäusler HB. Asymmetric dimethylarginine responses during interferon- α -induced depression in patients with chronic hepatitis C infection. *Psychosom Med* 2014;76(3):197-207.
5. Ferrigno A, Di Pasqua LG, Berardo C, Richelmi P, and Vairetti M. Liver plays a central role in asymmetric dimethylarginine-mediated organ injury. [World J Gastroenterol](#). 2015; 21(17): 5131–7.
6. Mookerjee RP, Malaki M, Davies NA, Hodges SJ, Dalton RN, Turner C, Sen S, Williams R, Leiper J, Vallance P, et al. Increasing dimethylarginine levels are associated with adverse clinical outcome in severe alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2007; 45: 62–71.
7. Visser M, Paulus WJ, Vermeulen MA, Richir MC, Davids M, Wisselink W, de Mol BA, van Leeuwen PA. The role of asymmetric dimethylarginine and arginine in the failing heart and its vasculature. *Eur J Heart Fail*. 2010; 12: 1274–81.
8. Böger RH. Live and let die: asymmetric dimethylarginine and septic shock. [Crit Care](#). 2006; 10(6): 169.
9. [Lluch P](#), [Cortina B](#), [Vila JM](#), [Segarra G](#), [Mauricio MD](#), [del Olmo JA](#), [Serra MA](#), [Lluch S](#), [Rodrigo JM](#). Unchanged plasma levels of dimethylarginines and nitric oxide in chronic hepatitis C. [Scand J Gastroenterol](#). 2009; 44(2): 224-8.
10. [Mookerjee RP](#), [Malaki M](#), [Davies NA](#), [Hodges SJ](#), [Dalton RN](#), [Turner C](#), [Sen S](#), [Williams R](#), [Leiper J](#), [Vallance P](#), [Jalan R](#). Increasing dimethylarginine levels are associated with adverse clinical outcome in severe alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2007; 45(1): 62-71.