



Özgün Araştırma / Original Article

Bruselloz Hastalarında Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA) Düzeylerinin Araştırılması

Muhammed Sezgin¹, Merve Aydın², Faruk Karakeçili³, Aytekin Çıkman⁴, Barış Gülhan⁵, Yusuf Kemal Arslan⁶

1 Erzincan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye, ORCID: 0000-0003-2589-9668

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

KTO Karatay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, ORCID: 0000-0002-1522-6083

3 Erzincan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye, ORCID: 0000-0002-7368-7187

4 Erzincan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye, ORCID: 0000-0001-9259-7091

5 Erzincan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye, ORCID: 0000-0002-2605-1282

6 Erzincan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye, ORCID: 0000-0003-1308-8569

Geliş: 20.03.2019; Revizyon: 08.04.2019; Kabul Tarihi: 20.06.2019

Öz

Amaç: Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), nitrik oksit sentazın (NOS) ana endojen inhibitörüdür. NOS, konak savunmasında ve vasküler yapının sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Yüksek ADMA düzeylerinin endotelis fonksiyonu ile ilişkili olduğu ve çeşitli hastalıklarda rol aldığı gösterilmiştir. *Brucella* spp.'nin neden olduğu zoonoz bir hastalık olan bruselloz, vaskülopati olarak kendini gösterebilmektedir. Ancak, bruselloz ile ADMA arasındaki ilişki ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı bruselloz hastalarında ve kontrol grubunda ADMA düzeyinin araştırılmasıdır.

Yöntemler: Çalışmamıza 40 akut bruselloz hastası ve 40 sağlıklı gönüllü alındı. Bruselloz hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde serum ADMA düzeyleri İnsan ADMA ELISA kiti ile üretici firma önerileri doğrultusunda araştırıldı. Katılımcıların fiziki muayeneleri yapılarak, cinsiyet, yaş ve ikamet adreslerini içeren demografik karakteristikleri ve laboratuvar test sonuçları kayıt altına alındı. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS 20 istatistik paket programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi ($p < 0.05$) ve ($p < 0.01$) olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 40 akut brusellozlu hastanın 18'i (% 45) erkek, 22'si (% 55) kadındı ve yaş ortalaması 49.22 ± 17.33 idi. Kontrol grubundaki 40 sağlıklı gönüllünün 18'i (% 45) erkek, 22'si (% 55) kadındı ve yaş ortalaması 39.02 ± 7.88 idi. Serum ADMA düzeyleri bruselloz ve kontrol grubunda sırasıyla; 262.6 ± 139.59 ng/ml ve 196.52 ± 85.25 ng/ml olarak saptandı. Bruselloz grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p = 0.013$).

Sonuç: Çalışmamızda bruselloz grubundaki hastalarda serum ADMA düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ADMA düzeylerindeki bu yüksekliğin, brusellozun vaskülitteki rolü konusunda yeni yorumlar yapılmasına olanak sağlanacağı ve yeni tedavi yöntemlerinin gündeme gelebileceği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Asimetrik Dimetilarjinin, bruselloz, enzyme-linked immunosorbent assay.

DOI: 10.5798/dicletip.620502

Yazışma Adresi / Correspondence: Merve Aydın, KTO Karatay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
e-mail: merve.aydin@karatay.edu.tr

Investigation of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) Levels in Patients with Brucellosis

Abstract

Objective: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is the main endogenous inhibitor of nitric oxide synthase (NOS). NOS plays an important role in host defense and the maintenance of vascular structure. High ADMA levels have been associated with endothelial dysfunction and have been implicated in a variety of diseases. Brucellosis is a zoonotic disease caused by *Brucella* spp., which can be manifested as vasculopathy. However, there are no sufficient data regarding the relationship between ADMA and brucellosis. The aim of our study was to investigate ADMA levels in brucellosis patients and control group.

Methods: Our study enrolled 40 healthy volunteers and 40 patients with acute brucellosis. Serum ADMA levels in brucellosis patients and healthy volunteers were investigated with the Human ADMA ELISA kit according to the manufacturer's recommendation. Physical examinations of the participants were carried out and the demographic characteristics including the gender, age and residence addresses and the laboratory test results were recorded. IBM SPSS 20 statistical package program was used to evaluate the data. Statistical significance level ($p < 0.05$) and ($p < 0.01$) were accepted.

Results: Out of 40 patients with acute brucellosis included in our study, 18 (45%) men and 22 (55%) were female, and the mean age was 49.22 ± 17.33 years. Out of 40 healthy volunteers in the control group, 18 (45%) men and 22 (55%) were female, and the mean age was 39.02 ± 7.88 years. Serum ADMA levels in brucellosis and control group were; 262.6 ± 139.59 ng/ml and 196.52 ± 85.25 ng/ml, respectively. The brucellosis group yielded a statistically significant difference compared with control group ($p = 0.013$).

Conclusions: In the present study, the serum ADMA levels of the brucellosis patients were found to be significantly higher than the control group. Thus, elevation in ADMA levels will provide opportunities to establish new interpretations of the role of brucellosis in vasculitis, with new contributions to the development of novel treatment methods.

Keywords: Asymmetric Dimethylarginine, brucellosis, enzyme-linked immunosorbent assay.

GİRİŞ

Nitrik oksit (NO), vasküler yapının sürdürülmesinde önemli rolü olan endotel kaynaklı bir mediatördür ve nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığı ile L-argininden sentezlenmektedir^{1,2}. Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), insan kanında ve idrarında saptanabilen bir molekül olup NOS yolağının endojen bir inhibitörüdür^{3,4}. ADMA'nın %90'a yakını karaciğerde ve böbrek vasküler endotelin dedimetilarjinin dimetilamino hidrolaz tarafından metabolize olmaktadır^{4,5}. Yüksek ADMA seviyeleri, NOS enzimini inhibe ederek L-argininin intrasellüler geçişini önlediği için NO sentezinde azalmaya neden olur^{5,6}. NO üretiminin baskılanması oksidan-antioksidan durumun değişmesine yol açar ve oksidasyonun artması da doku hasarı ile sonuçlanır^{6,7}.

Bruselloz, *Brucella* spp'nin neden olduğu dünya çapında en yaygın görülen zoonoz hastalıklardan biridir[8]. İnsanlar, koyun, keçi, sığır, manda ve domuz gibi hayvanların etleri, sütlerinin tüketilmesiyle, hayvan atık ürünleri veya enfekte hayvanlarla doğrudan temas ve enfeksiyöz aerosollerin solunması yoluyla enfekte olurlar^{9,10}. Bruselloz, çeşitli organları veya vücut sistemlerini etkileyen sistemik bir hastalıktır. Brusellozun klinik spektrumu çok hafif ateşli hastalıktan, ciddi multisistemik tutulumu kadar uzanır¹¹. Bruselloz, vaskülopati tablosu ile karşımıza çıkabilmektedir¹². Bruselloz hastalarında oksidanların arttığı antioksidanların ise azaldığı bu nedenle brusellozun patogeneğinde oksidatif stresin de rol oynadığı bildirilmektedir¹³.

Son yıllarda, ADMA düzeylerinin hiperkolesterolemi, hipertansiyon, kronik kalp yetmezliği, diabetes mellitus, multiple organ

yetmezlikleri, kronik böbrek yetmezliğinde yüksek olduğu gösterilmiştir^{14,15}. ADMA ve enfeksiyon hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Sitomegalovirus (CMV) ve Hepatit B virusu gibi enfeksiyon hastalıklarında, ADMA düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur^{16,17}.

HIV ve sepsiste ADMA düzeylerinin arttığı ve HIV tedavisinde ise azaldığı gösterilmiştir¹⁸. Benzer şekilde kronik hepatit C (HCV) enfeksiyonu olan hastalarda interferon- α (IFN- α) tedavisi ile ADMA seviyelerinin değiştiği gösterilmiştir¹⁹. Literatürde ADMA ile bruselloz arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır²⁰. Bu nedenle vaskülitte yol açan Bruselloz ile endotel disfonksiyonunda rolü olduğu bilinen ADMA arasında nasıl bir ilişki olduğu bilinmemektedir. Çalışmamızın amacı bruselloz hastalarında ve sağlıklı bireylerin serum örneklerinde ADMA düzeylerini belirleyerek, ADMA ile bruselloz arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

YÖNTEMLER

Çalışma, Ocak 2014-Ocak 2016 tarihleri arasında Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğinde akut bruselloz tanısı alan 40 hasta ve herhangi bir hastalığı olmayan daha önce bruselloz geçirmemiş 40 sağlıklı kontrol üzerinden gerçekleştirildi. Erzincan Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 11.04.2017 tarih ve 4/10 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı.

Katılımcıların cinsiyet, yaş ve ikamet adreslerini içeren demografik karakteristikleri kayıt altına alındı. Kardiyovasküler sistem hastalıkları, diabetes mellitus, multipl organ yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği gibi serum ADMA düzeylerini etkileyebilecek hastalıkları olan kişiler çalışma dışı bırakıldı.

Kişilerin fiziki muayeneleri yapılarak Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), Kreatinin (Kr), Hemoglobün (Hb), Hematokrit (Hct), Lökosit (WBC), Trombosit (PLT), Sedimentasyon ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri belirlendi.

Her katılımcıdan 10 ml venöz kan örneği alınarak, 1000 xg'de 15 dakika santrifüj edilip serumları ayrıldı. Elde edilen serum örneklerinden brusellozun serolojik tanısında kullanılan RoseBengal aglütinasyon testi ve *Brucella* immuncapture aglütinasyon testi (Brucellacapt) bekletilmeden çalışılırken, serum ADMA ELISA testi için serum örnekleri -20°C'de çalışıncaya kadar saklandı.

Tarama testi olarak Rose Bengal aglütinasyon testi (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye) kullanıldı. RoseBengal test antijeni (50 μ L), hasta serumuyla (50 μ L) karıştırıldı ve 4 dakika boyunca elle dairesel hareketler yapılarak antijen ve serumun karışması sağlandı. Aglütinasyon görülen örnekler pozitif, görülmeyenler ise negatif kabul edildi.

Tarama testinde pozitiflik saptanan hasta serumlarına *Brucella* immuncapture aglütinasyon testi (Brucellacapt) (Metserlab, Türkiye) üretici firma önerileri doğrultusunda yapıldı. Her serum örneği için altı kuyucuk, pozitif ve negatif kontroller için de iki kuyucuk kullanıldı. İlk kuyucuğa 95 μ L, diğer kuyucuklara 50 μ L serum dilüenti konuldu. İlk kuyucuğa 5 μ L hasta serumu, pozitif ve negatif kontrol kuyucuklarına da 5'er μ L pozitif ve negatif kontrol serumları konuldu. İlk kuyucuğa 5 μ L serum pipetaj yapılarak karıştırıldı. Bu kuyucuktan 50 μ L alınarak sırayla dilüsyon yapıldı ve en son 50 μ L dışarı atıldı. Tüm kuyucuklara 50 μ L *Brucella* antijeni eklendi. Plağın üzeri koruyucu bantla kapatılarak nemli ortamda 18-24 saat 37°C'de inkübe edildi. Sonuçlar, 1/40'tan 1/1280 titrasyona kadar gözle değerlendirildi. Bruselloz bölgemizde endemik olarak görüldüğünden, Brucellacapt

testinde 1/320 ve üzeri bulunan titreler pozitif olarak kabul edildi.

Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), kreatinin (Kr) değerleri BeckmanCoulter AU2700 Plus Chemistry Analyzer (BeckmanCoulter, ABD) cihazı kullanılarak ölçüldü.

Hemoglobin (Hb), Hematokrit (Hct), Lökosit (WBC), Trombosit (PLT) değerleri Sysmex XN-2000™ HematologySystem (Sysmex, Kobe, Japonya) otomatize kan sayım cihazında çalışıldı.

Sedimentasyon değerleri TEST 1 BCL (Alifax, Padova, İtalya) cihazı ile, C-reaktif protein (CRP) değerleri ise BN™ II System (Siemens, Munich, Almanya) cihazında çalışıldı.

Serum ADMA düzeyleri insan ADMA ELISA kiti (Cusabio, Wuhan, China) ile üretici firma önerileri doğrultusunda çalışıldı. Kit içerisinden çıkan standart sulandırılarak, 7.8-500 ng/ml aralığında standart hazırlandı. Standartların ve örneklerin absorbansları Epoch spektrofotometre (BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, ABD) kullanılarak 450 nm dalga boyunda (540 nm veya 570 nm düzeltme) okutuldu. ADMA düzeyini belirlemek için standart eğri x eksenini üzerinde standart konsantrasyon ve y eksenini üzerinde absorbans olacak şekilde oluşturuldu. Her örnek çift çalışıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 19 (IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler Ortalama ± Standart sapma ve Medyan (Minimum-Maksimum) değer olarak, kategorik değişkenler ise n (%) değer olarak verildi. Normallik varsayımına Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı, iki grup arasındaki farklılıklar değerlendirilmek istendiğinde parametrik test ön şartlarının sağlandığı durumda Student's t test;

sağlamadığı durumlarda ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik veri analizi yapılırken Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher's Exact Test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi ($p<0.05$) ve ($p<0.01$) olarak kabul edildi.

BULGULAR

Katılımcılara ait demografik bilgiler ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de verilmiştir. Çalışmamıza, akut bruselloz tanısı almış 40 (%50) hasta ve 40 (%50) sağlıklı kontrol dahil edildi. Bruselloz grubu ve sağlıklı kontrol olarak çalışmaya alınan 40'ar olgunun, her iki grupta da 18'i (%45) erkek, 22'si (%55) kadın olup, yaş ortalamaları bruselloz grubunda 49.22 ± 17.33 , kontrol grubunda ise 39.02 ± 7.88 yıl idi. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel fark anlamlı bulundu ($p=0.001$) (Tablo 1).

Bruselloz grubunda bulunan 40 hastanın Brucellacapt sonuçları değerlendirildiğinde, vakaların tamamında 1/320 ve üzeri titrede aglütinasyon saptandı.

Çalışmamızda katılımcıların ortalama AST düzeyleri bruselloz grubunda 32.5 ± 25.8 ve kontrol grubunda 25.4 ± 10.5 olarak saptandı. Bruselloz ve kontrol grupları arasında AST değerleri açısından istatistiksel fark anlamlı bulunmadı ($p=0.319$). Katılımcıların ortalama ALT düzeyleri ise bruselloz grubunda 27.5 ± 24.7 ve kontrol grubunda 21.6 ± 8.9 olarak saptandı. ALT değerleri her iki grupta da benzerdi ve gruplar arasında istatistiksel fark anlamlı bulunmadı. Kreatinin düzeyleri bruselloz grubunda 0.7 ± 0.2 , kontrol grubunda ise 0.8 ± 0.2 olarak saptandı. Kreatinin düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel fark anlamlı idi ($p=0.023$) (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışma gruplarının laboratuvar bulguları

	Bruselloz (ortalama ± s.sapma) medyan (min-max)	Kontrol (ortalama ± s.sapma) medyan (min-max)	p değeri
Yaş	49.2 ± 17.3 50.0 (18.0-78.0)	39.0 ± 7.9 39.5 (27.0-53.0)	0.001**
ADMA (ng/mL)	262.6 ± 139.6 233.3 (4.2-512.5)	196.5 ± 85.2 173.5 (69.8-371.9)	0.013*
AST (0-35 U/L)	32.5 ± 25.8 25.0 (14.0-163.0)	25.4 ± 10.5 23.0 (12.0-66.0)	0.319
ALT (0-35 U/L)	27.5 ± 24.7 19.0 (7.0-121.0)	21.6 ± 8.9 20.5 (7.0-48.0)	0.160
PLT 150-450 x10³/mL	224850.0 ± 71379.3 223000.0 (14000.0-379000.0)	230450.0 ± 40787.1 229000.0 (152000.0-365000.0)	0.668
WBC (4.49-12.68 x 10⁹/L)	6.3 ± 2.1 5.8 (2.1-12.4)	7.7 ± 1.8 7.2 (5.0-11.6)	0.003**
Hb (12-16 g/L)	13.6 ± 1.7 13.6 (9.3-16.6)	14.0 ± 1.8 13.9 (10.3-17.0)	0.370
HCT (%36-48)	40.3 ± 4.7 40.6 (27.2-50.2)	41.9 ± 5.1 42.3 (30.2-51.6)	0.148
Sedimentasyon (0-20 mm/saat)	22.4 ± 16.3 20.0 (1.0-76.0)	10.8 ± 10.5 8.5 (1.0-45.0)	0.001**
Kr (0.66-1.09 mg/dL)	0.7 ± 0.2 0.7 (0.4-1.2)	0.8 ± 0.2 0.8 (0.1-1.2)	0.023*
CRP (0-5 mg/L)	1.8747 ± 2.86470 0.6240 (0.13-11.60)	0.9638 ± 1.31798 0.4160 (0.15-3.30)	0.389

ADMA: Asimetrik dimetilarginin; AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; PLT: Trombosit; WBC: Lökosit; Hb: Hemoglobin; HCT: Hematokrit; Kr: Kreatinin; CRP: C-reaktif protein. *p<0.05**p<0.01

Bruselloz ve kontrol gruplarında WBC, Hb, Hct ve PLT değerleri incelendiğinde, WBC düzeyleri bruselloz grubunda 6.3±2.1 iken kontrol

grubunda 7.7±1.8 olarak saptandı. Bruselloz grubunda WBC ortalaması daha düşük bulundu ve gruplar arasında istatistiksel fark anlamlı idi

($p=0.003$). Hb ve Hct düzeyleri sırasıyla, bruselloz grubunda 13.6 ± 1.7 , 40.3 ± 4.7 ve kontrol grubunda ise 14.0 ± 1.8 ve 41.9 ± 5.1 olarak bulundu. Her iki grupta değerler birbirine benzerdi ve Hb ve Hct düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel fark anlamlı bulunmadı ($p=0.370$, $p=0.148$). PLT düzeyleri bruselloz grubunda 224850.0 ± 71379.3 ve kontrol grubunda ise 230450.0 ± 40787.1 olarak saptandı ve gruplar arasında istatistiksel fark anlamlı bulunmadı ($p=0.668$) (Tablo 1).

Sedimentasyon düzeyleri bruselloz grubunda 22.4 ± 16.3 ve kontrol grubunda ise 10.8 ± 10.5 olarak saptandı ve gruplar arasında istatistiksel fark anlamlı bulundu ($p=0.001$). CRP düzeyleri bruselloz grubunda 22.4 ± 16.3 ve kontrol grubunda ise 10.8 ± 10.5 olarak saptandı. CRP değerleri açısından, bruselloz ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark anlamlı bulundu ($p=0.001$) (Tablo 1).

Serum ADMA düzeylerinde bruselloz grubunda 262.6 ± 139.59 ng/ml, kontrol grubunda ise 196.52 ± 85.25 ng/ml olarak saptandı. Bruselloz grubunda ADMA ortalaması daha yüksek bulundu. Bruselloz grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0.013$) (Tablo 1).

TARTIŞMA

NO üretiminin azaltılması, vasküler disfonksiyon ve tromboza katkıda bulunan artan trombosit agregasyonu ve lökosit adezyonu ile ilişkilidir. ADMA'nın artan plazma konsantrasyonun vasküler tutulumda ve inflamasyonda görüldüğü bildirilmiştir²¹.

Brusellozlu hastalarda vaskülit, endokardit ve anevrizmalar gibi vasküler patolojiler tanımlanmış olmasına rağmen, ilk kez Ferrero ve ark.'ları tarafından *Brucella*'nın endotel ile etkileşimi karakterize edilmiştir. Ferrero ve arkadaşları, *Brucella abortus* ve *Brucella suis*'in insan umbilikal ven endotel hücrelerini

(HUVEC'ler) ve mikrovasküler endotel hücre hattı 1'i (HMEC-1) enfekte ettiğini ve çoğaldığını göstermiştir. Brusellozun HUVEC ve HMEC-1 hücrelerinde interleukin (IL)-8 ve IL-6 üretiminin artmasına ve adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonuna yol açtığı bildirilmiştir. Çalışma ile *Brucella* spp.'nin vasküler endotel hücrelerini enfekte edebileceği gösterilmiştir²².

ADMA ve enfeksiyon hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Weis M. ve ark.'larının 2004 yılında yaptığı çalışmada, akut rejeksiyon ya da enfeksiyon kanıtı olmayan 33 ortotopik kalp nakli alıcısı transplantasyondan 67 ± 51 ay sonra ve 16 sağlıklı kontrolde sitomegalovirüs CMV DNA ve ADMA varlığını araştırmışlar. Transplant alıcılarında sağlıklı kontrole göre 200 kat plazma ADMA konsantrasyonunun yükseldiğini, CMV DNA-pozitif lökositleri olan transplant hastalarının daha yüksek plazma ADMA konsantrasyonlarına sahip olduğunu bildirmişlerdir. Yüksek ADMA seviyesi olan hastalar (>2.0 $\mu\text{mol/L}$) ve CMV DNA varlığı olan hastalar en yüksek transplant arteriopati prevalansını göstermişlerdir. HMEC-1 ve HUVEC hücre kültürü ortamındaki ADMA seviyesinin, CMV TB40/E ile enfeksiyondan sonra önemli ölçüde arttığını belirtmişlerdir¹⁶.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) aterogenezde rol oynayan patojenlerden biridir. Aydemir ve ark.'ları *H. Pylori* enfeksiyonu tedavisinin serum ADMA düzeyine etkisini araştırmak amacıyla 42 *H. pylori* pozitif hastayı çalışmaya almış ve 14 gün boyunca tüm hastalara üçlü tedavi yöntemi uygulamışlar. ADMA serum seviyelerini tedavi öncesi ve tedaviden 2 ay sonra ölçmüşler ve 42 hastadan 34 (%81)'ünde *H. pylori* radike etmişler. *H. pylori*'nin eradike edildiği grupta tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı azalmış serum ADMA düzeyleri saptamışlar. *H. pylori* eradikasyonunun ateroskleroz riskini azaltabileceğini belirtmişlerdir²³.

Sünnetçioğlu ve ark.'ları kutanöz antraksı olan 35 serum örneğinde ve 18 kontrol serum örneğinde ADMA düzeylerini ELISA yöntemi ile araştırmışlar ve ADMA düzeylerini hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. ADMA düzeylerinin sedimentasyon ve INR düzeyleri ile de pozitif ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Kutanöz antraks hastalarında artmış ADMA düzeylerinin altında yatan kesin mekanizma net olmamakla birlikte, bu artışın daha önce rapor edilen kutanöz antraksta perivasküler inflamasyon ve vaskülitte bağlı olabileceğini bildirmişlerdir²⁴.

Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda interferon- α (IFN- α) tedavisi ile ADMA seviyelerinin değiştiği gösterilmiştir¹⁹. Ayrıca HCV-HIV ko-enfeksiyonu olan hastalarda yüksek ADMA konsantrasyonları tespit edilmiştir²⁵.

Karakeçili ve ark.'ları, kronik aktif hepatit B hastaları (KHB), inaktif hepatit B virus taşıyıcıları (taşıyıcı) ve sağlıklı bireylerin serum örneklerinde ADMA düzeylerini araştırmışlar. KHB hastalarındaki serum ADMA düzeyleri, taşıyıcı ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit etmişler. ADMA düzeylerindeki bu yüksekliğin, HBV'nin vaskülitteki rolünü desteklediğini ortaya koymuşlardır¹⁷.

Literatürde bruselloz hastalarında ADMA düzeyini araştıran tek bir çalışma bulunmaktadır. Mengeloğlu ve ark.'ları, ADMA ve *Brucella* arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla 39 brusellozlu hasta ve 18 sağlıklı kontrolden alınan serum örneklerinde ADMA varlığını araştırmışlar. ADMA düzeylerini hasta grubunda kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek bulduklarını bildirmişlerdir²⁰.

Çalışmamızda Mengeloğlu ve ark.'larının çalışmasına benzer şekilde, bruselloz grubunda serum ADMA düzeyleri, kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Serum ADMA düzeyleri 262.6 ± 139.59 ng/ml, kontrol grubunda ise 196.52 ± 85.25 ng/ml olarak saptandı. Bruselloz

ve kontrol gruplarında ADMA düzeylerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.013$).

Yüksek Eritrosit sedimentasyon (ESR), CRP ve karaciğer enzimleri ile anemi, lökopeni ve trombositopeni gibi hematolojik anormallikler brusellozda en sık görülen laboratuvar bulgularıdır^{26,27}. ESR ve CRP'de yükselmeler birçok çalışmada en yaygın laboratuvar bulguları olarak bildirilmiştir. Karaciğer ALT ve AST'sinde hafif ile orta dereceli yükselmeler, karaciğer tutulumunda brusellozlu hastalarda sık görülen bulgulardır. Endemik bölgelerde yapılan son araştırmalar, hastaların %19-55'inde yüksek ALT ve AST bildirmiştir²⁶⁻²⁸.

Buzgan ve ark.'ları brusellozlu 1024 hastanın, 414'ünde (%40) anemi, 112'sinde (%11) lökopeni, 98'inde (%10) trombositopeni ve 50'sinde (%5) pansitopeni olduğu bildirmişlerdir²⁷. Çalışmamızın bulguları literatür ile uyumludur; 40 hastanın 9'unda (%22,5) AST yüksekliği, 7'sinde (%17,5) ALT yüksekliği saptanmıştır. Hastaların 20'sinde (%50) ESR yüksek bulunurken, 16'sında ise (%40) CRP yüksek bulunmuştur. 40 hastanın 8'inde (%20) anemi, 2'sinde lökopeni (%5), 4'ünde (%5,0) ise trombositopeni saptanmıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, bugüne kadar bildirilen enfeksiyon hastalıkları ve ADMA düzeyleri arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. ADMA ve bruselloz arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmayı açıklığa kavuşturmak için hücre kültürü çalışmalarını da içeren kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması: Yazar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması hususunda çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız, herhangi bir fondan maddi destek almamıştır.

Declaration of Conflicting Interests: The authors hereby declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Böger RH, Ron ES. L-Arginine improves vascular function by overcoming deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. *Altern Med Rev.* 2005; 10: 14-23.
2. Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res.* 2003; 59: 824-33.
3. Cooke JP. ADMA: its role in vascular disease. *Vasc Med.* 2005; 10: 11-7.
4. Sitar ME, Kayacelebi AA, Beckmann B, Kielstein JT, Tsikas D. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) in human blood: effects of extended haemodialysis in the critically ill patient with acute kidney injury, protein binding to human serum albumin and proteolysis by thermolysin. *Amino Acids.* 2015; 47: 1983-93.
5. Teerlink T. ADMA metabolism and clearance. *Vasc Med.* 2005; 10: 73-81.
6. Tain YL, Hsu CN. Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA). *Toxins (Basel).* 2017; 9: 92.
7. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atheroscler Suppl.* 2003; 4: 41-51.
8. Gwida M, Al Dahouk S, Melzer F, et al. Brucellosis – regionally emerging zoonotic disease? *Croat Med J.* 2010; 51: 289-95.
9. El-Koumi MA, Afify M, Al-Zahrani SH. A prospective study of brucellosis in children: relative frequency of pancytopenia. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2013; 5: e2013011.
10. Dede G, Dede O, Kapmaz M, Haykır Solay A, Utangaç M. Two cases of brucellosis epididymo-orchitis. *Dicle Med J.* 2015; 42 : 80-82.
11. Ulu-Kilic A, Metan G, Alp E. Clinical presentations and diagnosis of brucellosis. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2013; 8: 34-41.
12. Dizbay M, Hizel K, Kilic S, et al. *Brucella* peritonitis and leucocytoclastic vasculitis due to *Brucella melitensis*. *Braz J Infect Dis.* 2007; 11: 443-44.
13. Karahocagil MK, Aslan M, Ceylan MR, et al. Serum myeloperoxidase activity and oxidative stress in patients with acute brucellosis. *Clin Biochem.* 2012; 45: 733-6.
14. Smith CL, Anthony S, Hubank M, Leiper JM, Vallance P. Effects of ADMA upon gene expression: an insight into the pathophysiological significance of raised plasma ADMA. *PLoS Med.* 2005; 2: e264.
15. Yamagishi S, Ueda S, Nakamura K, Matsui T, Okuda S. Role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in diabetic vascular complications. *Curr Pharm Des.* 2008; 14: 2613-8.
16. Weis M, Kledal TN, Lin KY, et al. Cytomegalovirus infection impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine in transplant arteriosclerosis. *Circulation.* 2004; 109: 500-5.
17. Karakeçili F, Çıkman A, Aydın M, Gülhan B. Asymmetrical dimethylarginine levels in Hepatitis B virus-positive patients. *Ann Lab Med.* 2018; 38: 446-9.
18. Kurz K, Teerlink T, Sarcelletti M, et al. Asymmetric dimethylarginine concentrations decrease in patients with HIV infection under antiretroviral therapy. *Antivir Ther.* 2012; 17: 1021-7.
19. Baranyi A, Meinitzer A, Putz-Bankuti C, et al. Asymmetric dimethylarginine responses during interferon- α -induced depression in patients with chronic hepatitis C infection. *Psychosom Med.* 2014; 76: 197-207.
20. Mengelöglu Z, Sünnetciöglu M, Tosun M, et al. High asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with brucellosis. *Inflammation.* 2014; 37: 127-31.
21. Sahin M, Arslan C, Naziroglu M, et al. Asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels as signs of endothelial dysfunction in Behcet's disease. *Ann Clin Lab Sci.* 2006; 36: 449-54.
22. Ferrero MC, Bregante J, Delpino MV, et al. Proinflammatory response of human endothelial cells to *Brucella* infection. *Microbes Infect.* 2011; 13: 852-61.
23. Aydemir S, Eren H, Tekin IO, et al. *Helicobacter pylori* eradication lowers serum asymmetric dimethylarginine levels. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010: 685903.
24. Sünnetciöglu M, Mengelöglu Z, Baran AI, et al. Asymmetric dimethylarginine levels in patients with cutaneous anthrax: a laboratory analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2014; 13: 12.
25. Beltrán LM, Muñoz Hernández R, de Pablo Bernal RS, et al. Reduced sTWEAK and increased sCD163 levels in HIV-infected patients: modulation by antiretroviral treatment, HIV replication and HCV co-infection. *PLoS One.* 2014; 9: e90541.

26. Parlak M, Akbayram S, Dođan M, et al. Clinical manifestations and laboratory findings of 496 children with brucellosis in Van, Turkey. *Pediatr Int.* 2015; 57: 586-9.
27. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et all. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis.* 2010; 14: 469-78.
28. Tanir G, Tufekci, SB, Tuygun N. Presentation, complications, and treatment outcome of brucellosis in Turkish children. *Pediatr Int.* 2009; 51: 114-9.