



Yeni Tespit Esansiyel Hipertansiyon ile Sigara, Asimetrik Dimetil Arginin ve İskemik Modifiye Albumin Arasındaki İlişki

Association between Newly Diagnosed Essential Hypertension, Smoking, Assymmetric Dimethylarginine and ischemia-Modified Albumin

Emine Altuntaş¹, Aydın Şükrü Bengü², Zeynep Küskü Kiraz³, Cuma Mertoğlu⁴, Levent Dalar⁵, Songül Usalp⁶, Çavlan Çiftçi⁷

Öz / Abstract

Amaç: Çalışmanın amacı yeni tespit hipertansiyon (HT) olan sigara öykülü hastalarda oksidatif stres ile vücutta düzeyi artan asimetrik dimetil arginin (ADMA), iskemik modifiye albumin (IMA) düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntemler: Çalışma polikliniğe başvuran ardışık toplam 95 hastadan oluşmaktaydı. Hastalar sağlıklı ve sigara kullanmayan (grup 1), yeni tespit HT'ye eşlik eden sol ventrikül hipertrofi (LVH) olan ve sigara kullanmayan (grup 2), sigara kullanan yeni tespit HT'ye eşlik eden LVH'si olan (grup 3) olmak üzere 3'e ayrıldı. Hastaların 49'u kadın (%51), 46'sı erkek (%49). Çalışmadan dışlanma kriterleri; böbrek-kalp-karaciğer yetersizliği, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, maligniteydi. Çalışma yerel etik kurul tarafından onaylandı. Çalışmaya alınan hastalardan 8 saat açlık sonrası kan örnekleri alınarak otoanalizörlerde biyokimyasal parametreler, C reaktif protein (CRP), ADMA, IMA çalışıldı. Hastaların ekokardiyografi cihazı ile kardiyak ölçümleri kaydedildi.

Bulgular: Grup 1'de 25, grup 2'de 35 ve grup 3'te 35 hasta vardı. Hastaların 49'u kadın, 46'sı erkek; 70 hasta hipertansif, 6'sı diyabetikti. Grup 1 ile 2 karşılaştırıldığında; grup 2'de ADMA anlamlı olarak yüksekti. Retikülosit dağılım aralığı (RDW) ve nötrofil lenfosit oranı (N/L) oranları açısından da anlamlı fark oluştu. Her iki parametrede artış görüldü. Grup 2 ile 3 arasında ADMA, arginin, albumin ve beyaz küre sayısı açısından anlamlı farklılık saptandı. Grup 3'te ADMA, beyaz küre sayısı ve albumin düzeyi artarken; arginin azalmaktadır.

Sonuç: ADMA düzeyi, sigara kullanımı ile hipertansiyon arasında ilişki saptandı. Hipertansif ve sigara öyküsü olanlarda normale göre ADMA'da artışı görüldü. Hipertansiyon, sigara ADMA düzeyinde artışa sebep olarak nitrik oksit (NO) düzeyini düşürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, asimetrik dimetil arginin, sigara

Objective: This study aimed to investigate the relationship between increasing levels of assymmetric dimethylarginine (ADMA) and ischemia-modified albumin (IMA) in people with early diagnosis of hypertension (HT) and smoking history.

Methods: The study included 95 outpatients who visited our hospital. Patients were classified into three groups: group 1, healthy and non-smokers (n=25); group 2, no smoker patients with newly diagnosed essential HT with LVH (left ventricle hypertrophy) (n=35); group 3, smoking patients with a LVH accompanying newly diagnosed essential HT (n=35). 51% of patients are females; 49% of them are males. The trial was approved by the local ethics committee. Blood samples were analyzed, which were taken after 8 h of fasting. Biochemical parameters such as, C reactive protein (CRP), ADMA, IMA values were recorded. Using echocardiography, cardiac values were recorded.

Results: In this study, the first group consisted of 25 patients and second and third group of 35 patients. There were 49 females and 46 males; 70 patients were hypertensive and 6 diabetic. Comparing groups 1 and 2, a significant increase in ADMA was found in group 2. A significant difference was available regarding red cell distribution width (RDW) and neutrophil lymphocyte ratio (N/L) ratio. Both parameters have increased. Significant differences were found between groups 2 and 3 in terms of ADMA, arginine, albumin, and WBC. While ADMA, white blood cell (WBC), and albumin increased and arginine decreases in group 3.

Conclusion: There is an association between ADMA level, smoking, and HT. Patients with HT and smoking history showed increased ADMA level compared with normal. Hypertension and smoking are the causes of increased ADMA, but decreased NO level.

Keywords: Hypertension, assymmetric dimethylarginine, smoking

Giriş

Esansiyel hipertansiyon dünya çapında hastaneye başvuru sebeplerinden en önde gelenlerinden biridir ve aynı zamanda önlenemez, tedavi edilebilir bir hastalıktır. Uzun vadeli maruziyet halinde vücutta böbrek yetersizliği, kalp yetersizliği, körlük gibi tablolarla karşımıza çıkabilmektedir (1).

Endotel, vasküler fonksiyonların normal bir şekilde yürüyebilmesinde son derece önemli görevlere sahip vasküler tabaka olması nedeniyle disfonksiyonu halinde kardiyovasküler sistemi ilgilendiren birçok hastalığa da davetiye çıkarmaktadır. Endotel fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli moleküllerden biri nitrik oksit (NO). NO eksikliği endotel disfonksiyonuna yol açarak, kardiyovasküler sistem başta olmak üzere birçok hastalığa neden olabilmektedir (2). Asimetrik dimetilarginin (ADMA) endojen Nitrik Oksit Sentaz (NOS) inhibitörüdür ve lokal (NO) sentezini engelleyerek vazospazma, endotel disfonksiyonuna neden olmakta ve koroner arter hastalığı, esansiyel hipertansiyon (HT) gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (3).

İskemik modifiye albumin (IMA) serum albumin yapısında bulunan metal bağlayan son amino terminalinde görülen bir dizi yapısal değişim sonrası ortaya çıkan moleküldür (4). Oksidatif stres sonrası vücuttaki miktarında artış gözlenmiştir ki bunun sebeplerinden birisi de akut koroner sendromdur (5).

¹Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Zonguldak, Türkiye

²Bingöl Üniversitesi Merkez Laboratuvarı, Bingöl, Türkiye

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁴Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Bilim Dalı, Erzincan, Türkiye

⁵Istanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶Tokat Turhal Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Tokat, Türkiye

⁷Istanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi

Address for Correspondence:

Emine Altuntaş

E-posta: emine_altuntas@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 01.11.2016

Kabul Tarihi/Accepted: 25.12.2016

© Telif Hakkı 2017 Makale metnine www.istanbulmedj.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2017 by Available online at www.istanbulmedicaljournal.org

Sigara; hava yollarında ilerleyen bir kısıtlanma ile karakterize akciğer hastalığı başta olmak üzere birçok inflamatuvar sürecin tetiğini çekmektedir. Bu süreç tam olarak açıklanamamış olsa da akciğer dışı diğer sistemleri de etkilemektedir (6).

Yapılan bu çalışmada yeni tespit HT, sigara öykülü hastalarda oksidatif stres ile vücutta düzeyi artan ADMA ve İMA düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı araştırılmak istendi.

Yöntemler

Bu çalışma herhangi bir nedenle polikliniğe ayaktan başvuran arışik toplam 95 hastadan oluşmaktaydı. Hastalar sağlıklı ve sigara kullanmayan (grup 1; n:25), yeni tespit hipertansiyona (HT) eşlik eden sol ventrikül hipertrofisi (LVH) olan ve sigara kullanan (grup 2; n:35) ve sigara kullanan, yeni tespit HT' ye eşlik eden LVH' sı olan (grup 3; n:35) olmak üzere 3'e ayrıldı. Hastaların 49' u kadın (%51), 46'sı erkekti (%49).

Çalışmadan dışlanma kriterleri; kronik-akut kalp, böbrek veya karaciğer yetersizliği ve koroner arter hastalığı, ciddi kalp kapak hastalığı, malignite öyküsüydü. Çalışma yerel etik kurul tarafından onaylandı. Hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onamları alındı.

Çalışmaya dahil edilen bireylerden 8 saat açlık sonrası kan örnekleri alındı. Ayrılan serumlardan glikoz, total-kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid düzeyleri kolorimetrik yöntemle (BS-2000, Mindray, Shenzhen, Chi-

na), C-reaktif protein düzeyi nefelometrik yöntemle (Immagine 800 Rate Nephelometer, BeckmanCoulterInc. Brea, CA, ABD), İMA düzeyi ise spektrofotomerik albümin kobalt bağlama testi ile (Bar-Or D. 2000) ölçüldü. Albumin kobalt bağlama testi, albüminin kobalt bağlama kapasitesindeki azalmayı ölçerek indirekt olarak İMA'yı tespit eden bir yöntemdir. Belirli miktardaki kobalt iyonu, hasta serumuna eklendiğinde, normal albümin miktarınca albümin tarafından tutulurken, serumdaki İMA oranınca serbest halde kalır. Bağlanamayan kobalt miktarı, dithiotretiol ile renklendirilerek spektrofotometrik (SigmaAldrich, Missouri, ABD) olarak tayin edildi. Bu yöntemde albümini yüksek olan hastalarda bağlanmayan kobalt oranı azalacağından, İMA düşük olarak ölçülür. Bu nedenle çalışmamızda kişilerarası albümin düzey değişikliklerinin İMA miktarını etkilemesini engellemek için albümine göre düzeltilmiş İMA indeksi (Albumin X 23 + İMA – 100) hesaplandı.

ADMA, simetrik dimetilarginin (SDMA), L-arginin düzeyleri HPLC sisteminde (LC-20AT, Shimadzu, Kyoto, Japan) ve tam kan sayımı (Coulter LH 780, Beckman Coulter Inc. Brea, CA, ABD) çalışıldı.

Hastalara Vivid-3 ekokardiyografi cihazı (Vivid-3, General Electric, Milwaukee, Wisconsin ABD) ile 2.5 MHz transdüser ile sol ve sağ kalp boşluklarının çapları, duvar kalınlıkları, kapak yetersizlikleri derecesi, ejeksiyon fraksiyonu, sistolik pulmoner arter basıncı kayıt altına alındı.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler için "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 for Windows, Armonk, New York, ABD" prog-

Tablo 1. Tüm hastalar ve grupların parametrik değerleri

Özellik	Tüm hastalar	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Yaş (yıl)	57,02±12,489	51,04±10,753	60,41±12,371	58,09±12,874
Total kolesterol (mg/dL)	194,957±44,320	198,64±36,541	191,74±37,761	196,45±55,223
LDL (mg/dL)	115,598±32,01	117,24±34,268	118,38±28,911	112,45±34,249
HDL (mg/dL)	44,147±12,753	51,04±15,073	42,571±10,74	40,80±11,171
Trigliserid (mg/dL)	175,978±141,308	157,08±86,103	162,97±101,399	209,21±200,254
Açlık kan şekeri (mg/dL)	113,357±57,115	92,04±7,61	109,571±28,84	132,371±86,16
Sodyum (mmol/l)	140,0,31±2,58	140,08±2,197	140,82±2,779	139,03±2,338
Potasyum (mmol/l)	4,20±0,354	4,148±0,250	4,181±0,411	4,252±0,334
Platelet sayısı	257,684±67,071	266,84±50,084	260,44±71,101	245,09±72,766
OTH (fl)	9,034±1,72	9,868±0,988	9,009±1,361	8,443±1,104
İMA absorpsans	339,66±79,998	332,48±71,319	334±75,571	350,46±90,559
İMA index	342,856±78,388	335,824±70,63	338,1±72,577	356,910±89,89251,04
ADMA	0,464±0,316	0,367±0,101	0,434±0,70	0,5464±0,315
SDMA	0,336±0,162	0,233±0,154	0,134±0,0907	0,647±0,275
Arginin	56,72±50,05	64,08±16,965	57,09±18,273	51,09±22,41
CRP (mg/dL)	0,460±0,290	0,403±0,228	0,509±0,364	0,452±0,242
Albumin (mg/dL)	4,47±0,332	4,462±0,256	4,48±0,260	4,516±0,412
Beyaz Küre sayısı (10 ³ /mL)	7,746±1,728	7,544±1,463	7,320±1,95	8,317±1,540
RDW (fl)	14,254	13,428±1,158	14,906±2,492	14,191±0,822
Nötrofil/Len-fosit oran (N/L)	2,535±1,552	1,833±0,759	2,866±1,132	2,704±2,113

LDL: düşük dansiteli lipoprotein; HDL: yüksek dansiteli lipoprotein; OTH: ortalama trombosit hacmi; İMA: iskemik modifiye albumin; ADMA: asimetrik dimetil arginin; SDMA: simetrik dimetil arginin; CRP: C-reaktif protein; RDW: eritrosit dağılım aralığı

Tablo 2. Grup 2 ile 3'ün karşılaştırması							
	ADMA	SDMA	Arginin	Beyaz küre sayısı	Albumin	RDW	N/L
p	0,03	0,154	0,027	0,017	0,027	0,769	0,043
ADMA: asimetrik dimetil arginin; SDMA: simetrik dimetil arginin; RDW: retikülosit dağılım aralığı; N/L: nötrofil lenfosit oranı p: student t testi ile belirlendi							

Tablo 3. Grup 1 ile 2'nin karşılaştırması							
	SDMA	OTH	ADMA	Arginin	RDW	N/L	
p	0,019	0,003	0,042	0,069	0,006	0,000	
ADMA: asimetrik dimetil arginin; SDMA: simetrik dimetil arginin; RDW: retikülosit dağılım aralığı; N/L: nötrofil lenfosit oranı p: student t testi ile belirlendi							

Tablo 4. Grup 1 ile 3'ün karşılaştırması							
	OTH	HDL	ADMA	Arginin	SDMA	RDW	N/L
p	0,000	0,002	0,002	0,027	0,244	0,000	0,089
ADMA: asimetrik dimetil arginin; SDMA: simetrik dimetil arginin; RDW: retikülosit dağılım aralığı; N/L: nötrofil lenfosit oranı p: student t testi ile belirlendi							

ramı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma) kullanıldı. Student T testi, Nonparametrik testler, Mann Whitney U, Wilcoxon testleri kullanıldı.

Bulgular

Polikliniğine başvuran hastalardan normal grupta 25, yeni tespit HT'ye eşlik eden LVH'sı olan grupta 35, yeni tespit HT'ye eşlik eden LVH'sı olan ve sigara öyküsü olan 35 hasta vardı. Hastaların 49 kadın, 46 erkek; 70 hasta hipertansif, 6 hasta diyabetik idi. Diğer bulgular aşağıdaki Tablo 1'de özetlendi.

Grup 2 ile 3 arasında ADMA, arginin, albumin ve beyaz küre sayısı açısından anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p değeri; 0,03-0,027-0,027-0,017). Grup 3'te ADMA, beyaz küre sayısı ve albumin düzeyi artarken; arginin azalmaktaydı. Her 2 grup arasında retikülosit dağılım aralığı (RDW) açısından anlamlı fark yokken; (Nötrofil/Lenfosit) N/L oranı açısından anlamlı fark saptandı (p:0,043). Grup 3' te N/L oranının arttığı görüldü (Tablo 2).

Grup 1 ile 2 karşılaştırmasında ise; grup 2'de ortalama trombosit hacmi (OTH) simetrik dimetil arginin (SDMA) grup 1'e göre düşmüştü. ADMA' da anlamlı olarak artış grup 2'de saptandı. Arginin ise anlamlılık değerine yakın saptanmıştır. RDW ve N/L oranları açısından da anlamlı fark oluştu (sırasıyla p:0,006-0,00). Grup 2'de her iki parametrede artış görüldü (Tablo 3).

Grup 1 ve grup 3 karşılaştırmasında ise; OTH, HDL ve arginin grup 3'te azalma eğilimli iken; ADMA artış göstermekteydi. RDW açısından da anlamlı fark oluştu (p:0,000). RDW'de artış görüldü (Tablo 4).

Tartışma

Nitrik oksit endotel tarafından salgılanan, vazodilatasyon, damar direncinde düşme ve kan akımında artış gibi etkileri bulunan endojen bir molekül olmakla beraber, NOS tarafından sentezlenmektedir. ADMA ise NO metabolitidir ve NOS'u inhibe eder (7).

ADMA'nın NOS inhibisyonu hemodinamik değişikliklere neden olur (8).

Ateroskleroz patofizyolojisinde trombosit aktivasyonu ve agregasyonu önemli bir parametre olmasına ek olarak (9, 10) hipertansif hastalarda trombosit fonksiyonu kardiyovasküler morbidite ve mortalite için önemli olduğu saptanmıştır (11). Bazı çalışmalar hipertansif hastalarda antihipertansif tedavinin trombosit fonksiyonlarındaki bozulmayı önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (12, 13). Trombosit aktivasyonun artması, OTH artışı ile paraleldir (14). Bu çalışmada grup 1 ve grup 2 arasında OTH açısından anlamlı fark olduğu (p:0,003); grup 1'de daha büyük olduğu saptandı. Grup 1 ile 3 arasında da OTH açısından anlamlı fark oluştu (p:0,000). Bu çalışmaya göre OTH; sigara ve HT ' den etkilenmekte olup; OTH değeri HT grubunda normal gruba göre düşüktü. Aksi sonuç HT açısından bazı çalışmalarda saptanmıştır (15, 16). Sigara açısından bakıldığında bulunan sonuca benzer sonuçlar ile karşılaşıldı (17). Sigara kullanan grupta OTH değeri diğer 2 gruba göre daha düşüktü. Ayrıca OTH değeri sigara içen hipertansif grup ile içmeyen hipertansif grup karşılaştırıldığında sigara içen grupta OTH daha düşüktü.

Kardiyovasküler hastalıklarda, renal yetersizlikte ADMA düzeyinde artış olduğu bilinmekle beraber benzer sonuçlar astım ve kistik fibrozda da elde edilmiştir (18-25). KOAH hava yollarında obstrüksiyon ve progresif hava yolu kısıtlanması ile karakterizedir (22). ADMA düzeyinin KOAH'lı hastalarda da artabileceğine rastlanmıştır (26). Yapılan bu çalışmada hem sigara hem de HT açısından normal gruba göre ADMA'da artış görüldü. Benzer sonuçlar KOAH tanılı hasta grubunda ve sigaraya maruz kalan hayvan deneylerinde saptanmıştır (27, 28). Xia ve ark.ları (29) hipertansif hastalarda karotis intima media kalınlığı ile ADMA arasındaki ilişkiye baktıklarında ADMA değerinde artış olduğunu görmüşler. Hemodiyalize giren hipertansif hasta grubunda sol ventrikül kitlesi indeksini arttıran ADMA düzeyinde artış görülmüş (30). Tain ve Huang (31) da bizim sonucumuza benzer sonuç elde etmişler. Bu çalışmada normal grupta ADMA değeri diğer 2 gruba göre daha düşüktü. Sigara içen hipertansif grupta içmeyen hipertansif gru-

ba göre daha yüksek ADMA değerleri ölçüldü. Ayrıca grup 1 ve 2 arasında arginin açısından anlamlılığa yakın bir değer saptandı. Grup 2 ile 3 ve grup 1 ile 3 arasındaki karşılaştırmada arginin grup 3'te daha düşük ölçüldü.

İskemik modifiye albumin açısından yapılan tüm ölçümlerde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Yapılan çalışmada RDW açısından gruplar arasında anlamlı farklar saptandı. Normal gruba göre RDW değeri diğer iki gruptan daha düşüktü. Grup 2 ve 3 arasında anlamlı bir fark oluşmamıştı. Kuruoğlu ve ark.ları (32) sigara için ve içmeyen grupları karşılaştırmış ve bu çalışmada bulunan sonucu destekler bir netice elde etmiş. Chen ve ark.ları (33) LVH olan ve olmayan olmak üzere 2 grubu karşılaştırmış ve LVH grubunda RDW' de artış saptamış. Bu çalışmada ise normal grup ile yeni tespit LVH'sı olan grubu karşılaştırıldı ve hipertansif grupta RDW'de artış saptandı. Başka çalışmalarda da benzer sonuçlar görüldü (34). Buna göre RDW ve N/L oranı inflamasyon ile ilişkili görünmektedir.

Çalışmanın Kısıtlamaları

Hastalarda solunum fonksiyon testi yapılmamış, KOAH evrelerini araştırmamış olunması ve hasta sayısının azlığı çalışmanın kısıtlılığıdır.

Sonuç

Asimetrik dimetiarginin düzeyi ile hipertansiyon, sigara kullanımı arasında ilişki saptandı. LVH ve hipertansif olanlar ile LVH, hipertansiyon ve sigara öyküsü olanlarda normale göre ADMA' da artış görüldü. Hipertansiyon, sigara ADMA düzeyinde artışa sebep olarak NO düzeyini düşürmektedir. Öte tarafta RDW, MPV ile sigara, HT arasında da ilişki saptandı. Bu bulgular ışığında ADMA yüksekliğinin iskemik kalp hastalığının temelinde yer aldığı sonucuna varabiliriz. Sigara kullanımının ADMA değerini yükselterek bu riski daha da arttırdığı söylenebilir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from local ethic committee.

Informed Consent: Informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - E.A.; Design - E.A., A.Ş.B.; Supervision - L.D., Ç.Ç.; Resources - Z.K., C.M., E.A.; Materials - E.A., A.Ş.B.; Data Collection and/or Processing - E.A., Z.K.K., C.M.; Analysis and/or Interpretation - E.A., Z.K.K., A.Ş.B.; Literature Search - S.U.; Writing Manuscript - E.A.; Critical Review - Ç.Ç., L.D.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı lokal etik komiteden alınmıştır.

Hasta Onamı: Hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - E.A.; Tasarım - E.A., A.Ş.B.; Denetleme - L.D., Ç.Ç.; Kaynaklar - Z.K., C.M., E.A.; Malzemeler - E.A., A.Ş.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - E.A., Z.K.K., C.M.; Analiz ve/veya Yorum - E.A., Z.K.K., A.Ş.B.; Literatür Taraması - S.U.; Yazıyı Yazan - E.A.; Eleştirel İnceleme - Ç.Ç., L.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Fuster V, Walsh RA, Harrington RA. The Heart 13. Edition Volume 20genedegbe G ed. Epidemiology of Hypertension 2011.p. 1353-54.
2. Yılmaz Mİ. Hipertansif hastalarda endotel disfonksiyonunu nasıl araştıralım? Türk Hipertansiyon Kongresi 4 Mayıs 2008. Available from: URL:http://www.turkhipertansiyon.org/kongre2008/sunumlar/A24may1445-yilmaz.pdf.
3. Erdem S, Ünlü A. Asimetrik dimetil arginin ve klinik önemi. Selçuk Tıp Derg 2009; 25: 107-15.
4. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia a preliminary report. J Emerg Med 2000; 19: 311-5. [CrossRef]
5. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: A preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. Am Heart J 2001; 141: 985-91. [CrossRef]
6. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sinn DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. Thorax 2004; 59: 574-80. [CrossRef]
7. Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. Atheroscler Suppl 2003; 4: 33-40. [CrossRef]
8. Li H, Förstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. J Pathol 2000; 190: 244-54. [CrossRef]
9. Tsiaras S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhaelidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: Is there a practical index of platelet activity? Clin Appl Thromb Hemost 2003; 9: 177-90. [CrossRef]
10. Broadley AJ, Gapper P, Schmitt M, Frenneaux MP. Supine rest reduces platelet activation and aggregation. Platelets 2003; 14: 3-7. [CrossRef]
11. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA. Platelets as predictor of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? Clin Appl Thromb Hemost 2003; 9: 177-90. [CrossRef]
12. Celik T, Yuksel C, Iyisoy A, Kursaklıoğlu H, Özcan O, Kılıç S, et al. Effects of nebivolol on platelet activation in hypertensive patients: A comparative study with metoprolol. Int J Cardiol 2007; 116: 206-11. [CrossRef]
13. Blann AD, Nadar S, Lip GYH. Pharmacological modulation of platelet function in hypertension. Hypertension 2003; 42: 1-7. [CrossRef]
14. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation. Methodological issues. Platelets 2002; 13: 301-6. [CrossRef]
15. Karakan Ş, Sezer S. Yeni tespit hipertansif hastalarda ortalama trombosit hacmi ve arteriyel sertlik ilişkisi. Fırat Tıp Dergisi 2014; 19: 189-92.
16. Varol E, Akcay S, İclı A, Yücel H, Özkan E, Erdoğan D, et al. Mean platelet volume in patients with prehypertension and hypertension. Clin Hemorheol Microcirc 2010; 45: 67-72.
17. 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. [CrossRef]
18. Wang RT, Li JY, Cao ZG, Li Y. Mean platelet volume is decreased during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Respirology 2013; 18: 1244-8. [CrossRef]
19. Schwedhelm E, Boger RH. The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. Nat Rev Nephrol 2011; 7: 275-85. [CrossRef]

20. Kurz K, Teerlink T, Sarcletti M, Weiss G, Zangerle R, Fuchs D. Plasma concentrations of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine (ADMA) are increased in patients with HIV-1 infection and correlate with immune activation markers. *Pharmacol Res* 2009; 60: 508-14. [\[CrossRef\]](#)
21. Boger RH, Maas R, Schulze F, Schweldehkm E. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a prospective marker of cardiovascular disease and mortality-An update on patient populations with a wide range of cardiovascular risk. *Pharmacol Res* 2009; 60: 481-7. [\[CrossRef\]](#)
22. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347-65. [\[CrossRef\]](#)
23. Tadie JM, Henno P, Leroy I, Danel C, Naline E, Faisy C, et al. Role of nitric oxide synthase/arginase balance in bronchial reactivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 294: 489-97. [\[CrossRef\]](#)
24. Grasmann H, Al-Saleh S, Scott JA, Shehnaz D, Mehl A, Amin R, et al. Asymmetric dimethylarginine contributes to airway nitric oxide deficiency in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 188: 1363-8. [\[CrossRef\]](#)
25. Scott JA, North ML, Rafii M, Huang H, Pencharz P, Subbarao P, et al. Asymmetric dimethylarginine is increased in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 779-85. [\[CrossRef\]](#)
26. Scott JA, Grasmann H. Asymmetric dimethylarginine: A disease marker for asthma? *Chest* 2013; 144: 367-8. [\[CrossRef\]](#)
27. Scott JA, Duongh M, Young AW, Subbarao P, Gauvreau GM, Grasmann H. Asymmetric dimethylarginine in chronic obstructive pulmonary disease (ADMA in COPD). *Int J Mol Sci* 2014; 15: 6062-71. [\[CrossRef\]](#)
28. Staab EB, Weigel J, Xiao F, Madayiputhiya N, Wyatt TA. Asymmetric dimethyl-arginine metabolism in a murine model of cigarette smoke-mediated lung inflammation. *J Immunotoxicol* 2015; 12: 273-82. [\[CrossRef\]](#)
29. Xia W, Xu L, Xu W, Wang X, Yao Y. Asymmetric dimethylarginine is associated with carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2014; 12: 1-5.
30. El Shahawy Y, Soliman Y, Rifaie A, Shenawy H, Behairy M, Mady G. Relationship between asymmetric dimethylarginine plasma level and left ventricular mass in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015; 26: 26-33. [\[CrossRef\]](#)
31. Tain YL, Huang LT. Restoration of asymmetric dimethylarginine-nitric oxide balance to prevent the development of hypertension. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 11773-82. [\[CrossRef\]](#)
32. Kurtoglu E, Aktürk E, Korkmaz H, Sincer I, Yilmaz M, Erdem K, et al. Elevated red blood cell distribution width in healthy smokers. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2013; 41: 199-206. [\[CrossRef\]](#)
33. Chen L, Li Z, Li Y, Xue J, Chen P, Yan Sn, et al. Red cell distribution width and inappropriateness of left ventricular mass in patients with untreated essential hypertension. *PLoS One* 2015; 10: e0120300. [\[CrossRef\]](#)
34. Kılıçaslan B, Dursun H, Aydın M, Ekmekçi C, Özdoğan O. The relationship between red-cell distribution width and abnormal left ventricle geometric patterns in patients with untreated essential hypertension. *Hypertens Res* 2014; 37: 560-4. [\[CrossRef\]](#)