

Argininin Tıpsal Biyokimyadaki Önemi

The Significance of Arginine in Medical Biochemistry

Nejla Banş

Nevbahar Turgan

Biltan Ersöz

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Son yıllarda bazik bir amino asid olan argininin tıpsal biyokimyadaki önemi konusunda yoğunlaşan çalışmalar dikkati çekmektedir. Argininin nitrik oksit (NO) sentezinde nitrojen donörü olması, bu amino aside olan ilgiyi arttırmıştır. Sağlıklı erişkinlerde essansiyel olmayan arginin, gereksinimin arttığı çocukluk ve gençlik çağında essansiyeldir. Ciddi hastalıklar, özellikle sepsisteki olumlu etkileri argininin 'koşullu essansiyel amino asid' niteliğini kanıtlamaktadır. Vücutta arginin, sitrulin, glutamat ve proteinlerin yıkılmasından sentezlenir; arginazla ornitin ve üreye katabolize olur. Arginin protein sentezi, glukoz oluşumu, NO, ornitin ve üre sentezi, kreatin, agmatin ve poliaminlerin sentezi gibi biyosentezlere katılmanın yanı sıra; tuftsın ve ADH yapısında yer alır. L-arginin suplementasyonunun başta kardiyovasküler sistem olmak üzere immun, ürogenital, endokrin, kas iskelet sistemleri üzerine olumlu etkisi vardır. Kardiyovasküler hastalıklarda, pulmoner hipertansiyonda, erkek infertilitesinin tedavisinde, yanıkların ve yara iyileşmesinin hızlandırılmasında, sepsiste arginin suplementasyonu umut verici bir tedavi stratejisi oluşturabilir.

Anahtar Sözcükler: L-Arginin, beslenme, kardiyovasküler hastalıklar, pulmoner hipertansiyon, sepsis

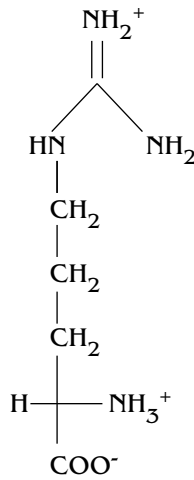
ABSTRACT

Recent research, concentrating on the significance of L-arginine, a basic amino acid, with respect to medical biochemistry is noteworthy. The fact that L-arginine is a nitrogen donor in nitric oxide (NO) biosynthesis provokes interest toward this amino acid. In healthy adults arginine is not classified among essential amino acids, while in children and adolescents it is essential. In serious states of disease, especially in cases of sepsis where it's positive effects are noted, arginine may be considered as 'conditionally essential'. It is synthesized from the breakdown of citrulline, glutamate, proteins and catabolised to ornithine and urea. Arginine participates in various biosynthesis such as protein, glucose, NO, ornithine, urea, creatine agmatine and polyamine synthesis as well as existing in the structure of ADH and tuftsın. The supplementation of L arginine has positive effects primarily on the cardiovascular system and systems such as the immune, urogenital, endocrine and locomotor systems. L-arginine supplementation seems to be a hopeful treatment strategy in cardiovascular disease, pulmonary hypertension, male infertility, as well as in the accelerated healing of wounds and burns and septicemia.

Key Words: L-arginine, nutrition, cardiovascular disease, pulmonary hypertension, sepsis

GİRİŞ

İlk olarak Hedin tarafından 1895'te bulunmuş olan arginin pozitif yüklü (bazik) R grublu bir amino asittir (Şekil 1). Nötral pH'ta guanidinyum grubu içeren bir proton alıcısı olup, polar özellik taşımakta, proteinlerin yüzeyinde yerleşmektedir. Moleküler formülü $C_6H_{12}N_4O_2$, sembolik kısaltması Arg veya R (aRginin) olan bu amino asidin molekül ağırlığı 174 daltondur. D ve L arginin olarak var olan iki formundan, proteinlerde bulunanı L-arginindir (1,2).



Şekil 1. Argininin formülü.

Sağlıklı erişkinler için esansiyel olmayan bu amino asit, gelişmeleri için yüksek miktarlarda aminoasit gereksinimi olan çocuklar ve gençler için esansiyeldir. L-arginin gereksinimi büyüme dönemi gibi fizyolojik durumlardan, travma ya da enfeksiyon gibi metabolik statüdeki değişikliklerden büyük ölçüde etkilenmektedir. Bu bağlamda argininin "koşullara bağlı esansiyel bir amino asit" olarak değerlendirilmesi daha doğrudur (1,3).

Son 40 yıldan bu yana yürütülmüş olan yoğun çalışmalarla argininin önemli metabolik ve immunolojik işlevleri aydınlanmıştır. 1988 yılında Salvador Moncadonun L-argininin endotel kökenli nitrik oksidin (NO) prekürsörü olduğunu açıklamasından sonra kardiyovasküler homeostazda NOS

yolağının kritik rolü giderek önem kazanmıştır (4). NO ve poliaminlerin prekürsörü olan, endogen büyüme hormonu sekresyonunu uyaran, yara iyileşmesi ve immüno- lojik açıdan olumlu etkileri olan, argininin biyokimyası karmaşık olup pek çok ana metabolik yolak ve organ sistemini kapsar. Bu derlemede amaç, elde edilen veriler doğrultusunda "koşullara bağlı olarak esansiyel" kabul edilmesi daha doğru olan, beslenme, seksüel işlevler, enfeksiyöz ve kardiyovasküler hastalıklar gibi tıbbın çok değişik alanları ilgilendiren bu amino asidin, tıpsal biyokimya ve organizmanın sağlıklı koşullarının devamlılığı açısından önemini tartışmaktır.

Ekzojen alınan argininin vucutta dağılımı

Arginin ince bağırsak lümeninden enterositler tarafından alınarak, aktif transportla emilir. Küçük bir kısmı enterositlerde metabolize olur ve burada protein sentezinde kullanılır. Metabolize olmamış kısım ise portal dolaşım ile karaciğere taşınarak bir miktar daha metabolize olur. Karaciğerde metabolize olmamış arginin sistemik dolaşıma geçer, çeşitli dokulara dağılır ve metabolik olaylara katılır. Glomeruler filtrasyona uğrayan argininin yaklaşık tamamı reabsorbe olur (3,5). Arginin oral yol ile alındıktan yaklaşık 1-2 saat sonra plazmada en yüksek düzeylere ulaşır (6).

Endogen arginin sentezi

Vücutta arginin üç şekilde sentezlenir: Sitrülininden arginin sentezi (ince bağırsak, böbrek ve karaciğerde), glutamattan arginin sentezi, proteinlerin yıkımından arginin oluşur şeklidir (5,7).

Sitrülininden Arginin Sentezi

Sitrülininden arginin sentezi, ince bağırsak, böbrek ve üre döngüsünün bir parçası olarak karaciğerde gerçekleşir. İnce bağırsakta glutaminden oluşan sitrülin sistemik dolaşıma geçer; böbrekler tarafından alınarak proksimal tubulilerde arginine çevrilir. Sentezde arginosüksinat sentetaz (ASS) ve argi-

nosüksinat liyaz (ASL) enzimleri görevlidir: ASS nin katalizi ile, gerekli enerji ATP den sağlanarak sitrülünün karbomoil kısmına aspartatın amino grubu bağlanarak **argino-süksinat** oluşur. Argininosüksinat, ASL tarafından arginin ve fumarata çevrilir. Oluşan arginin, plazma arginin düzeyine %10 oranında katkıda bulunur. ASS ve ASL karaciğerde üre döngüsünün bir parçası olarak görev alırlar. Böbrekteki tepkimelerin aynısı burada gerçekleşmektedir.

Glutamattan Arginin Biyosentezi

Glutamatin amino grubuna, asetil KoA'nın aktarılmasıyla **N-asetil-glutamat** oluşur. Görevli enzim N-asetil glutamat sentazdır. N-asetil glutamatın N-asetilglutamat kinaz tarafından fosforilasyonu ile **N-asetil- γ -glutamil fosfat** meydana gelir. Fosfat grubu, ATP'den sağlanır. N-asetil- γ -glutamil fosfatın N-asetilglutamat dehidrogenazla indirgenmesi ile **N-asetil-glutamat- γ -semialdehit** oluşur. N-asetilglutamat- γ -semialdehitin aminotransferaz tarafından transaminasyonu ile **N-asetilornitin**, N-asetilornitinin asetil grubunun N asetil ornitaz ile hidrolizi sonucu **ornitin** oluşur. Ornitin 3 basamakta arginine dönüşümü üre döngüsünde yer alır. Ornitine, karbamoilfosfatın karbamoil grubunun ornitin transkarbamilaz tarafından aktarılması ile **sitrülün**; sitrülünden **argino-süksinat**, arginosüksinattan **arginin** ve **fumarat** oluşur (5).

Arginin katabolizması

Arginin, arginaz ile ornitin ve üreye ayrılır. Arginazın da, tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki izoformu vardır. Total arginaz aktivitesinin büyük kısmını oluşturan Tip 1 arginaz, sitozolik bir enzim olup karaciğerde üre siklusunun bir parçası olarak yüksek düzeylerde bulunmaktadır. Tip 2 arginaz, mitokondriyaldir. Karaciğer dışında birçok dokuda, özellikle böbrek, beyin, testis, deri, ince bağırsak, prostat, akciğer ve lökositlerde bulunur; total arginaz aktivitesinin sadece küçük bir kısmını oluşturur (7). Co^{+2} ve

Mn^{+2} ile aktiflenen arginazın. ornitin, lizin, dallı zincirli aminoasitler (valin, lösin, izölösin) kompetitif inhibitörleridir (5).

Argininin katıldığı metabolik yollar

Arginin, çeşitli dokularda farklı metabolik olaylara katılır, önemli bileşiklerin yapılarında yer alır: Protein sentezi, glukoz ve glikojen oluşumu, ornitin, üre, NO, kreatin, agmatin, prolin ve glutamat sentezi, poliaminlerin biyosentezinin yanı sıra tuftsin ve antidiüretik hormon (ADH) yapısında yer alır (5,7-9).

Argininden glukoz ve glikojen oluşumu

Glukojenik bir aminoasit olan. Arginin, arginaz ile ornitin ve üreye dönüşür. Bu reaksiyon karaciğerde üre döngüsünün bir parçası olarak oluşur. Ornitin transaminasyonla glutamat- γ -semialdehit üzerinden sitrik asit siklusunun bir metaboliti ve glukoneogenez substratı olan α -ketoglutarata dönüşür. Oluşan glukoz ihtiyaca göre karaciğer ve kasta glukojene dönüşür (5).

Argininden nitrik oksit (NO) oluşumu

Nitrik oksit (NO), tüm memeli hücrelerinde L-argininden nitrik oksit sentaz'ın (NOS- arginin deaminaz) etkisi ile sentezlenir. Bu tepkimede moleküler O_2 , NADPH, FAD, FMN, tetrahidrobiopterin, Ca^{+2} , hem kompleksi (Fe^{+2}) ve tiyol gibi çeşitli kofaktörlere ihtiyaç vardır (5). Bu kofaktörler, L-argininin 5 elektron-oksidasyonunu başararak, NO ve sitruline çevirirler. NOS'ın üç izoformu bulunmaktadır:

1. Tip 1 nöronal NOS (nNOS)
2. Tip 2 indüklenebilir NOS (iNOS)
3. Tip 3 endotelial NOS (eNOS)

nNOS, ilk olarak santral ve periferik sinir hücrelerinde bulunmuştur. eNOS, endotel hücreleri için spesifiktir. nNOS ve eNOS, Ca^{+2} bağımlı olup sürekli ve az miktarda NO sentezlerler. Ca^{+2} bağımlı olmayan iNOS; makrofaj, miyosit, düz kas hücreleri ve hepatositlerde; belirli sitokinlerin ve lipopolisakkarit içeren mikrobiyal ürünlerin uyarı-

şıyla NO üretimini katalizler. NOS tarafından NO'nun bazal salınımı süregelen vazodilatör etki oluşturur. Makrofajlarda iNOS tarafından sentezlenen NO, bunların tümör hücreleri üzerine olan sitotoksik aktivitelere katkıda bulunur. Makrofajların anti-tümoral aktivitesi NO üretimlerine bağlıdır (10).

Çoğunu arginin analoglarının oluşturduğu, kompetitif inhibisyon ile etkili olan, deneysel araştırmalarda çok sık kullanılan çeşitli NOS inhibitörleri vardır. Bunlar, asimetrik dimetil arginin (ADMA), N-G- monometil arginin (L-NMMA), N-G- nitro-L- arginin (L-NNA), N-G- nitro-L- arginin metilester (L-NAME) dir (11,12).

NO yan ömrü 3-5 saniye olan bir gazdır, hızla nitrat (NO_2^-) ve nitrite (NO_3^-) okside olur. NO oksidasyonu (inaktivasyonu), süperoksid (O_2^-) gibi diğer serbest radikaller aracılığıyla da olabilir. NO bir çok etkisini guanilat siklazı aktive ederek cGMP yoluyla gerçekleştirir (11). Başlıca etkileri arasında düz kas relaksasyonu, trombosit agregasyon ve adezyonunun inhibisyonu, lökosit adezyon ve migrasyonunun azalması, anti-aterojenik etki, nörotransmitter etki, sitotoksik etki, penil ereksiyon yapıcı etki sayılabilir (10,11,13).

Argininden kreatin sentezi

Argininin guanido grubunun glisine aktarılması ile guanidoasetat oluşur ve S-adenozil metiyonin (SAM)'den sağlanan metil grubu ile metilasyon sonucu kas, sinir ve testislerde enerji metabolizmasında rol oynayan kreatin oluşur. Kreatinin fosfatlanması ile, kaslarda yüksek enerjili fosfat deposu görevini üstlenen kreatin fosfat elde edilir (5,10).

Argininden poliamin sentezi

Argininden sentezlenen, çok sayıda amino grubu içeren pütresin, spermidin ve sperminden oluşan katyonik bileşikler **poliaminler** dir. Pütresinin iki yoldan oluşur: Birinci yolda; arginin, arginaz ile ornitin ve üreye çevrilir. 5 karbon ve 2 amino gruplu bir

amino asit olan ornitin, protein yapısına katılmaz. Ornitin, ornitin dekarboksilaz tarafından dekarboksile olarak 4 karbon ve 2 amino grubu taşıyan **pütresine** dönüşür (5). İkinci yolda; arginin, arginin dekarboksilaz ile dekarboksilasyona uğrayarak agmatin oluşur. Agmatin, bir imino-hidrolaz ile N-karbamoil pütresine, bu da N-karbamoil-pütresin amido-hidrolaz ile **pütresine** çevrilir (3).

Poliamin sentezine katkısı olan diğer bir amino asit metiyonindir. SAM'dan, adomet-dekarboksilaz ile adenzimetiltiyopro-pilamin oluşur. Bunun propilamino grubu pütresine aktarılarak, 7 karbon ve 3 amino gruplu **spermidin**, ikinci bir propilamino grubu spermidine eklenerek 10 karbon ve 4 amino gruplu **spermin** elde edilir (5).

Poliaminler başlıca hücre bütünlüğünün stabilizasyonu, DNA ve RNA sentezinin uyarılması, DNA'nın stabilizasyonu, hücre döngüsünün düzenlenmesi, protein kinaz inhibisyonu gibi önemli etkilerden sorumludur (14).

Argininin tuftsın yapısında yeri

Tuftsın fagositleri stimüle eden immuno-modülatör bir tetrapeptittir. Treonin, lizin, arginin ve prolin amino asitlerinden oluşan molekülün biyolojik aktivitesi arginin ve proline bağlıdır (8).

Argininden glutamat sentezi

Argininin yıkımından elde edilen **ornitin** ornitin- δ -aminotransferaz tarafından transaminasyonu ile **glutamat- γ -semialdehit**, bunun da oksidasyonu ile **glutamat** açığa çıkar. Sonucu tepkimeyi katalizleyen enzim glutamat semialdehit dehidrogenazdır (5).

Argininden prolin sentezi

Argininden açığa çıkan ornitinden glutamat-semialdehit sentezlenir. Glutamat-semialdehit kendiliğinden Δ^1 -prolin 5-karboksilata dönüşür. Bu da, Δ^1 -prolin 5-karboksilat redüktaz tarafından **proline** dönüştürülür (5).

Argininin ADH yapısındaki yeri

ADH, hipotalamusta supraoptik çekirdekte sentezlenen, nörofizin adlı proteinlerle arka hipofize taşınan bir nonopeptittir. İlk 6 aminoasidin bir disülfid köprüsü aracılığıyla halka yaptığı ADH'nin 8.konumunda pozitif yüklü arginin yer alır. Hormonun reseptörleri tarafından tanınması arginine bağlıdır (9).

Arginin ölçüm yöntemleri

Ölçüm yöntemleri arasında kalitatif ve kantitatif testler yer alır. Kalitatif testler; kağıt kromatografisi ve ince tabaka kromatografisi (İTK), kantitatif testler ise HPLC (**H**igh-**P**erformance **L**iquid **C**hromatography), iyon değiş-tokuş kromatografisi, gaz kromatografisi, kapiller elektroforez gibi yararlı yöntemlerdir (15). Beslenme durumuna ve gelişme evresine bağlı olarak normal plazma arginin düzeyi **95-250 µmol/L** dir (10).

Arginin Eksikliği

Arginin sağlıklı erişkinlerde esansiyel olmadığından eksikliği sık görülmez, ancak vücutta aşırı negatif azot dengesine bağlı olarak eksikliği gelişebilir. Çok hızlı büyüme, gebelik, travma, sepsis, kanda aşırı amonyak, arginine antagonist olan lizinin varlığı veya malnütrisyon eksiklik nedeni olabilir (2,16).

Eksiklik belirtileri arasında saçların kırılması ve dökülmesi, kötü yara iyileşmesi, konstipasyon, fasiyel raş, musküler distrofi benzeri kassal zayıflıklar gözlenir. Karaciğerde glukoz ve lipid metabolizması anormallikleri vardır; yağlı karaciğer, hepatik siroz ve hepatik koma gelişebilir. Bu durumlarda argininin dışarıdan takviyesi gerekir (16).

Arginin Fazlalığı (hiperargininemi)

Hiperargininemi, otozomal resesif kalıtılan arginaz eksikliğine bağlıdır. Arginaz enziminde kısmi veya tam defekt vardır. Çok nadir görülen bu kalıtsal hastalık şimdiki kadar sadece 27 hastada rapor edilmiştir. Arginin fazlalığı doğumdan sonra ilk yıl asemptomatik olup, diyetdeki protein mik-

tarı arttıkça bulgular ortaya çıkar. Mental gerilik, epileptik nöbetler, spastik dipleji yanı sıra; hiperammonemik koma gelişir. Tablo kan, idrar ve serebrospinal sıvıda arginin ve amonyak artışı ile karakterizedir. Eritrositlerde ise düşük arginaz aktivitesi saptanır. Bu olgulara arginin ve proteinden kısıtlı diyet yanısıra semptomatik tedavi uygulanır (5,14,17).

Arginin suplementasyonunun tıpsal önemi

L-arginin suplementasyonunun birçok sistem üzerine, özellikle de **kardiyovasküler sisteme** olumlu etkileri vardır. L-argininin kardiyovasküler işlevleri olumlu etkilediği, koroner arter hastalığı olan hastalarda miyokardiyal iskemiye önlediği; normal veya yetersiz renal işlevi olan esansiyel hipertansiyon hastalarında kan basıncını ve renal vasküler direnci azalttığı belirlenmiştir. Argininin temel rolü NO sentezinde bir prekürsör olmasından kaynaklanır. L-arginin endotel hücrelerinde NO aracılığı ile vazokonstriksiyonu, trombotik aktiviteyi, düz kas hücresi proliferasyonunu, enflamasyonu, intimal lezyon oluşumunu inhibe eder (4,10).

Total kolesterol ve LDL-kolesterolü düşürücü etkiye sahip olup, hiperkolesterolemi tedavisinde yararlı olabilmektedir. Oral veya intravenöz arginin takviyesinin hiperkolesterolemik hastalarda ve sigara tiryakilerinde endotelial disfonksiyonunu geriye döndürdüğü belirlenmiştir (10,18). Aterosklerozun bir arginin yetmezlik hastalığı olduğu, lizin/arginin oranının arttığı üzerinde durulmaktadır (10). Hiperkolesterolemili tavşanlarda L-argininin kronik uygulanımı endotel bağımlı vazodilatasyonu sağlamakta ve aterosklerotik plak oluşumunu önlemekte, endotelial fonksiyonunu korumaktadır. Buna karşın NOS antagonistlerinin aynı hayvan modellerinde aterogenezi hızlandırdıkları belirlenmiştir (4).

Stabil anginalı hastalar ve koroner kalp hastalığı tanısı konmuş olgularda L-arginin suplementasyonunun egzersiz kapasitesini artırdığı gösterilmiştir. Kalp yetmezliği olan

olgularda L-arginin suplementasyonundan 6 hafta sonra kardiyak işlevlerinin iyiye gittiği, daha uzun mesafeler yürüdükleri belirlenmiştir. Endotelial vazodilatör işlevlerin düzelmesi ile birlikte koroner arter hastalığı olan olgularda arter basıncında ılımlı bir düşüş, kardiyak outputta bir artış ve plazma cGMP düzeylerinde bir yükselme saptanmıştır (4). Yapılan hayvan çalışmalarında L-arginin verilen ratlarda verilmeyenlere kıyasla; vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyon ve apoptozisinin değişimi sayesinde balon ile yapılan damar duvarı hasarına cevabın az olduğu, daha fazla damar lümen açıklığı sağlandığı gözlenmiştir (19).

Pulmoner hipertansiyonlu olgularda endotelial vazodilatör disfonksiyon vardır. Bu durum anormal vasküler reaktiviteye ve yapısal değişikliklere neden olur. Bu olgularda NOS ekspresyonu azalmıştır. İntravenöz akut arginin verilmesinin pulmoner hipertansiyonda pulmoner basıncı düşürdüğü saptanmıştır. Pulmoner hipertansiyon pulmoner vasküler hastalığa dönüşmeden önce L-arginin verilirse terapötik değerinin daha fazla olabileceği ileri sürülmektedir (4,20).

Yeni doğanın pulmoner hipertansiyonuna, NO düzeylerindeki düşüş ile birlikte giden düşük plazma arginin düzeylerinin katkısı olabilir. L-arginin infüzyonunun bu olgularda pulmoner vasküler rezistansı azalttığı ve kan oksijenasyonunu düzelttiği bildirilmektedir (20).

L-argininin **antioksidan aktivitesi** vardır. Hidrojen peroksit (H_2O_2) ve süperoksit anyonlarını (O_2^-) temizler (21). LDL nin, ateroskleroz patogenezinde çok önemli olan okside LDL ye oksidasyonunu inhibe eder (22). L-arginin, okside-LDL oluşumunu inhibe ettiği için antiaterojenik etkiye sahiptir (4,22).

Sonuç olarak, L-arginin kalp damar sistemi ile ilgili olarak kardiyovasküler hastalıklarda, ateroskleroz, hipertansiyon, hiperlipidemi, angina pectoris, konjestif kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyonda yarar sağlayabilir (4,20).

L-argininin **immün sistem** üzerine de birçok olumlu etkisi vardır. İn vivo ve invitro immunomodulator aktiviteye sahip olan L-arginininin metabolizması makrofajlar ve T lenfositler için çok önemlidir. L-arginin periferik kanda lenfosit mitogenezini artırır, sitotoksik T hücrelerini (T_C, CD_8) azaltır. Böylece yardımcı T hücreleri (Th, CD_4)/sitotoksik T hücreleri oranı artar. Mikroorganizmalara ve tümör hücrelerine karşı makrofaj aktivitesini artırır (2,10,23). L-arginin, immunomodulator etkiye sahip tuftsinin yapısına da katılmaktadır (8). Kanseri tedavisinde özellikle de meme kanserinin tedavisinde olumlu etkilerine işaret edilmiştir. Yanıklar, travma, kanser, HIV ve cerrahi girişimler enfeksiyon riskinin arttığı durumlardır. Bu durumlarda arginin suplementasyonu yarar sağlayabilir. Sepsis durumlarında da arginin takviyesi çok büyük önem taşıyabilir; çünkü makrofajlar enfeksiyonla NO salınımı ve peroksinitrit radikallerinin oluşumu üzerinden savaşır. Klinik araştırmalar arginin, ya da arginin ile birlikte glutamininin farmakolojik dozlarının, cerrahi girişim geçirmiş veya ağır bir fiziksel hasara uğramış olgularda immün işlevleri düzelttiğini ve hastanede yatış süresinin kısalttığını ortaya koymuştur. HIV tedavisinde de argininin immunomodulator etkisinden dolayı önerilebileceği düşünülmektedir (23). Ciddi hastalık durumları ve sepsisteki olumlu etkileri argininin "koşullu essansiyel amino asit" niteliğini kanıtlamaktadır (2,23).

L-argininin **ürogenital sistem** üzerindeki etkileri çok fazladır. Hem erkek hem de kadınlarda seksüel fonksiyonda etkilidir. Kadınlarda NO üzerinden klitoral ve vaginal kan akımını artırarak orgazmı kolaylaştırır (24). Erkeklerde de genital bölgede kan akımını arttırmakta, ereksiyon ve libido artışına sebep olmaktadır. İn vivo ve invitro çalışmalar L-arginin/NO yolağının aktivasyonundan sonra penil ereksiyon oluştuğunu kanıtlamıştır. Erektile disfonksiyonu olan hastalarda arginin suplementasyonu seksüel işlevlerde düzelmeye neden olmuştur (13). Seminal sıvı argininden zengin bir sıvı olup

L-arginin sperm oluşumunu ve sperm motilitesini artırır. Erkek infertilitesinde, erektil disfonksiyon ve oligospermi tedavisinde L-arginin umut vericidir (13,25).

İnterstisyel sistit suprapubik üretral ve vaginal huzursuzluk, perine bölgesinde ağrı, noktüri ile karakterize bir patoloji olup, idrarda NO sentaz aktivitesinin azaldığı belirlenmiştir. NO sentazın substratı olan L-arginin uygulamasının ise interstisyel sistit bulgularını hafiflettiği, enzimin idrardaki aktivitesini arttırdığı belirlenmiştir (26).

Akut renal yetmezlikte (ARY) arginin kullanımını son zamanlarda ilgi toplamaktadır. İskemi reperfüzyon hasarına bağlı ARY de, renal vasküler dilatasyon sağlayan, renal hücre apoptozunu önleyen ve oksidatif strese karşı koruyucu olan endotelial NOS aktivitesi azalmaktadır. Rat modellerinde ekzojen L-arginin uygulamasının doku arginin düzeylerini arttırdığı, iskemik ARF de artan süperoksid radikal üretiminin basılandığı gösterilmiştir (27).

Hormonal sistem üzerinde olumlu etkileri olan arginin, büyüme hormonu salınımını arttırarak immun işlevleri etkiler (10,28). İnsülin üretimi için pankreası uyarır (29). ADH'nin 9 aminoasidinden biri olup, hormonun biyolojik aktivitesine katkısı vardır (9).

Argininin **kas-iskelet** sistemi üzerine olan etkileri hala araştırma konusudur. Kas metabolizmasında çok önemli rol oynayan kreatinin öncül maddesidir. Ayrıca nitrojenin transport ve depolanmasında da etkilidir (10). Büyüme hormonunu arttırdığı için büyümede etkilidir (28). Sporcularda atletik performansı artırır (23).

Yara ve fraktürlerin iyileşmesini hızlandırır. Postoperatif yara iyileşmesinin hızlanmasında yarar sağladığından, yanık ve yara tedavisinde, travma hastalarında önerilebilir (23). Argininin bu olumlu etkileri hangi mekanizma ile oluşturduğu kesin değildir ancak NO, büyüme hormonu, insulin benzeri büyüme faktörü, insulin salını mı ve immun işlevler üzerine olan etkileri üzerinden yarar

sağlayabilir. Yaraları olan gönüllülere günde 8.5-25 g arginin verilerek bu amino asidin yara iyileşmesine olan olumlu etkileri belirlenmiş, bu olumlu etkileri hidrokspirolin ve kollogen depolanmasını arttırarak yaptığı belirlenmiştir (30).

Besinsel bir supplement olarak L-arginin oral yoldan verildiğinde daha etkindir, çünkü bu yolla yarı ömrü intravenöz veya intraarteryel uygulanıma göre daha uzundur (6,31). Uzun dönemli etkilerinin oluşumunda oral yol tercih edilmelidir ve günde 30 gr'lık supplementasyonun normal bireylerde çok iyi tolere edilebildiği gözlenmiştir. Duruma göre 3-30 gr arasındaki dozlarda alınmasında sakınca yoktur. 40 gramdan fazla alınması çeşitli bulgulara sebep olabilir. Yüksek dozlarda alındığında abdominal kramplar, bulantı, diyare görülebilir (31). Arginin; silde-nafil ve yohimbinin etkisini arttırmakta, siklosporinin antinatriüretik etkisini engellemektedir (32-34).

Sonuç olarak L-arginin supplementasyonu tıbbın değişik alanları için bir umuttur. Özellikle kardiyovasküler sistem ile ilgili patolojilerde L-argininin NOS tarafından NO ya dönüşerek oluşturduğu olumlu etkiler çok önemlidir. Koroner arter hastalıklarının tedavisi ve önlenmesinde, argininin endotele bağımlı dilatatör yanıtı düzelttiğine işaret edilmektedir (4). Sepsis ve kritik hastalık durumlarında "argininin koşullara bağlı esansiyel bir amino asid" olduğu kanıtlanmıştır (2).

Bu olumlu gelişmeler ve argininin tedavi amaçlı kullanımı ile ilgili umut veren çalışma sonuçlarına karşın, yakın bir gelecekte L-argininin değişik tedavi protokollerinde yerini alabilmesi için bu konuda ayrıntılı ve yoğun çalışmaların sürdürülmesi koşuldur.

KAYNAKLAR

1. Barbul A. Arginine: biochemistry, physiology, and therapeutic implications. JPEN 1986; 10: 227-38.
2. Carcillo JA. Does arginine become a "near" essential amino acid during sepsis? Critical Care Medicine 2003; 31: 657-9.

3. Morris SM. Recent advances in arginine metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 45-51.
4. Maxwell AJ, Cooke JP. Cardiovascular effect of L-arginine. *Curr Opin in Nephrol and Hypertens* 1998; 7: 63-70.
5. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan biyokimyası, Ankara, Palme yayıncılık, 2002; s100-117.
6. Tangphao O, Grossmann M, Chalon S, et al. Pharmacokinetics of intravenous and oral L-arginine in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 261-6.
7. P.B. Soeters PB, Hallemeesch MM, Bruins MJ, et al. Quantitative in vivo assessment of arginine utilization and nitric oxide production in endotoxemia. *Am J Surgery* 2002; 183: 480-8.
8. Gershonov E, Granoth R, Tzehoval E, Gaoni Y, Fridkin M. 1-Aminocyclobutanecarboxylic acid derivatives as novel structural elements in bioactive peptides: application to tuftsin analogs. *J Med Chem* 1996; 22; 39(24): 4833-43.
9. Foye WO, Lemke TL and Williams DA. Principles of Medicinal Chemistry, New York, Williams & Wilkins, Fourth Edition, 1995.
10. Tapiero H, Mathe G, Couvreur GP, Tew KD. Dossier: Free amino acids in human health and pathologies. I. Arginin. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 439-45.
11. Preli RB, Klein KP, Herrington DM. Vascular effects of dietary L-arginine supplementation. Review. *Atherosclerosis* 2002; 162:1-15.
12. Lobenhoffer JM, Bode-Böger SM. Simultaneous detection of arginine, asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine and citrulline in human plasma and urine applying liquid chromatography-mass spectrometry with very straightforward sample preparation. *Journal of Chromatography B* 2003; 798: 231-9.
13. Chen J, Wollman Y, Chernichovsky T, et al. Effect of oral administration of high-dose nitric oxide donor L-arginine in men with organic erectile dysfunction: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU International* 1999; 83: 269-73.
14. Robert K, Murray Darly K, Granner Peter A. Mayes Victor Rodwell W. Harper's Biochemistry, Londra, Appleton&Lange, 1990; p385-391
15. Carl A, Burtis, Edward R. Ashwood: Tietz Textbook of Clinical Chemistry, Third Edition, 463-470.
16. Milner JA. Metabolic aberrations associated with arginine deficiency. *J Nutr* 1985; 115(4): 516-23.
17. Hewson S, Clarke JT, Cederbaum S: Prenatal diagnosis for arginase deficiency: a case study. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26(6): 607-10.
18. Blum A, Cannon RO. L-arginine for the prevention and treatment of coronary artery disease. *Coronary Artery Disease* 2001; 12: 535-9.
19. Holme AM, Anderson CB, Haunso S, Hansen PR. Effects of L-arginine on vascular smooth muscle cell proliferation and apoptosis after balloon injury. *Scand Cardiovasc J* 2000; 34: 28-32.
20. Cooke JP. A novel mechanism for pulmonary arterial hypertension? *Circulation* 2003; 108: 1420-1.
21. Nagase S, Takemura K, Ueda A, et al. A novel nonenzymatic pathway for the generation of nitric oxide by the reaction of hydrogen peroxide and D- or L-arginine. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 233: 150-153.
22. Vergnani L, Hatrik S, Ricci F, et al. Effect of native and oxidized low-density lipoprotein on endothelial nitric oxide and superoxide production: key role of L-arginine availability. *Circulation* 2000; 101: 1261-6.
23. Field CJ, Johnson I, Pratt VC. Glutamine and arginine: immunonutrients for improved health. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2000; 7: 377-88.
24. Marthol H, Hilz MJ. Female sexual dysfunction: a systematic overview of classification, pathophysiology, diagnosis and treatment *Fortschr Neurol Psychiatr* 2004; 72(5): 121-35.
25. Schachter A, Goldman JA, Zuckerman Z. Treatment of oligospermia with the amino acid arginine. *J Urology* 1973; 110: 311-313
26. Korting GE, Smith SD, Wheeler MA, et al: A randomized double-blind trial of oral L-arginine for treatment of interstitial cystitis. *The Journal of Urology* 1999; 161: 558-65.
27. Chan LN, Nutritional support in acute renal failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 207-12.
28. Cynober L. Immune-enhancing diets for stressed patients with a special emphasis on arginine content: analysis of the analysis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 189-93.
29. Robinson TM, Swell DA, Greenhaff PL. L-arginine ingestion after rest and exercise: effects on glucose disposal. *American College of Sports Medicine* 2003; 35: 1309-1315.
30. Fuhrman MP. Wound healing and nutrition. *Top Clin Nutr* 2003; 18: 100-110.
31. Hardy G, Hardy I, McElroy B, Nutraceuticals: a pharmaceutical viewpoint: I. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 671-7.
32. Angulo J, Cuevas P, Fernandez A, Gabancho S, Saenz de Tejada I. Combination of phentolamine and L-arginine or sildenafil synergistically improves neurogenic relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *Urology* 2001; 57 (3): 585-9.
33. Lebre T, Herve JM, Gorny P, Worcel M, Botto H. Efficacy and safety of a novel combination of L-arginine glutamate and yohimbine hydrochloride: a new oral therapy for erectile dysfunction. *Eur Urol* 2002; 41(6): 608-13
34. Andres A, Morales JM, Praga M, et al. L-arginine reverses the antinatriuretic effect of cyclosporin in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(7): 1437-40.

Yazışma adresi:

Dr. Nejlâ Barış
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir
Tel : 0 232 343 82 71
e-posta : nejlbaris@yahoo.com
