

## Akut Atak ve Atak Sonrası Stabil Dönemdeki Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Hastalarda Oksidatif Mekanizmaların Değerlendirilmesi

Tuncer Tuğ<sup>1</sup>, Selim M. Terzi<sup>1</sup>, Necmi Özdemir<sup>2</sup>, Mehtap Özçelik<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Elazığ

<sup>2</sup> Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya AD, Elazığ

### ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) patogeneğinde artmış oksidatif stresin temel mekanizmalardan biri olduğuna ilişkin deliller giderek artmaktadır. Bu çalışmada, akut atakta ve atak sonrası stabil dönemde KOA hastalarında oksidatif stresin şiddetinin ve antioksidan savunma mekanizmalarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya alınan KOA'lı 17 hastada oksidatif stres plazma malondialdehit (MDA) düzeyiyle (nmol/ml), antioksidan sistemin değerlendirilmesi ise eritrosit katalaz (k/gHb) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) (U/gHb) düzeyleri ölçülerek yapıldı.

Atak anındaki plazma ortalama MDA düzeyi atak sonrasındaki düzeyden anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla;  $7.05 \pm 0.32$  ve  $5.30 \pm 0.42$ ;  $p < 0.05$ ). Eritrosit katalaz ve GSH-Px düzeylerinde atak öncesi ve sonrası anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla; katalaz:  $75.70 \pm 5.62$  ve  $84.94 \pm 7.53$ ;  $p > 0.05$  ve GSH-Px:  $79.52 \pm 11.02$  ve  $63.29 \pm 6.47$ ;  $p > 0.05$ ).

KOA akut atak sırasında oksidatif stresin stabil dönemdeki değerlere göre anlamlı düzeyde arttığı sonucuna varıldı. Oksidatif stresteeki artış, oksidatif yükün artmasına karşın antioksidan savunma sistemindeki görece yetersizlikle izah edilebilir.

Anahtar sözcükler: KOA, antioksidan sistem, malondialdehit

*Toraks Dergisi, 2003;4(1):12-15*

### ABSTRACT

#### Evaluation of Oxidative Mechanisms in Acute Exacerbation and Stable Period in the Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

A growing body of evidence shows that increased oxidative stress is one of the basic mechanisms in COPD pathogenesis. In this trial, it is aimed to determine the severity of the oxidative stress and the antioxidant defense mechanisms in acute exacerbations and in post exacerbative stable period in patients with COPD.

The oxidative stress was evaluated by determining plasma level of malondialdehyde (MDA) (nmol/ml) and the antioxidant system was evaluated by determining the erythrocyte levels of catalase (k/gHb) and glutathione peroxidase (GSH-Px) (U/gHb) in 17 patients with COPD.

In the study group, mean plasma MDA level was significantly higher in acute exacerbation than stable period ( $7.05 \pm 0.32$  to  $5.30 \pm 0.42$ , respectively;  $p < 0.05$ ). There was no significant difference in GSH Px and catalase levels between acute exacerbation and stable period (catalase:  $75.70 \pm 5.62$  to  $84.94 \pm 7.53$ , respectively;  $p > 0.05$  and GSH-Px:  $79.52 \pm 11.02$  to  $63.29 \pm 6.47$ , respectively;  $p > 0.05$ ).

We concluded that the oxidative stress was elevated more in acute exacerbations than stable period in COPD patients. This increase in oxidative stress may be explained by the relative failure of the antioxidant defense system despite of the increased oxidative burden.

Key words: COPD, antioxidant system, malondialdehyde

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Tuncer Tuğ  
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD  
23119 Elazığ  
Tel: (0424) 233 35 55 / 2485  
GSM: (0532) 605 65 67  
Faks: (0424) 237 91 38  
e-posta: tugtuncer@hotmail.com

## GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) hem mortalite ve morbiditesi, hem de prevalansı tüm dünyada artan temel bir sağlık sorunudur. Oksidatif stres, oksidanlara maruz kalmada artış ya da antioksidan savunma sisteminin zayıflaması olarak tanımlanır. Pek çok hastalığın patogenezinde olduğu gibi KOAH patogenezinde de oksidatif stresin oldukça önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir [1]. Oksidatif stres, biyolojik sistemlerdeki biyomolekülleri oksidatif modifikasyona uğratar. Bu olay, hücre ve dokularda hasarla sonuçlanan inflamatuvar bir süreç oluşturarak KOAH gelişimi ile noktalanabilir [2].

Serbest radikallerden etkilenen membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sonucunda lipid peroksidasyonu gelişir. Oluşan lipid hidroperoksitlerinin aldehit ve karbonil bileşiklerine dönüşmesi sonucunda gelişen malondialdehit (MDA), oksidatif hasarın, sistemik dolaşımda düzeyi saptanabilen dolaylı bir göstergesidir [1,3]. KOAH'lıların ve sigara içenlerin distal hava yollarında gelişen oksidan-antioksidan dengesizliği sistemik dolaşıma yansır ve bu durum plazma MDA artışı ile izlenebilir [3,4].

Sigara, puf başına  $10^{14}$  radikal içeren zengin bir oksidan kaynağıdır. Ayrıca sigara içenlerde, dolaşan nötrofiller ve alveoler makrofajlar, içmeyenlere oranla daha çok serbest oksijen radikali üretir. Bu durum KOAH'ta, özellikle de akut ataklar sırasında daha da belirginleşir [5]. Rahman ve arkadaşları, stabil ve ataktaki KOAH'lı sigara içenlerde antioksidan kapasitenin azaldığını bildirmişlerdir [2]. Buna karşılık, sigara içenlerde enzimatik ve nonenzimatik antioksidan mekanizmaların indüklendiğine ilişkin veriler de mevcuttur [1].

Katalaz ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px), antioksidan sistemin temel enzimlerindedir. Normal koşullarda solunum yolu epiteli, eksojen ve endojen kaynaklı serbest radikal yüküne karşı, bu ve benzeri enzim ve moleküllerce oluşturulan glutatyon redoks halkası ile korunur [6]. Ancak antioksidan kapasitenin koruyucu gücü aşıldığında oksidatif stresin hasar oluşturan etkileri ortaya çıkar [2].

Çalışmamızda, akut atakta ve tedavi sonrası stabil dönemdeki KOAH'lı hastalarda MDA'nın ve antioksidan enzimlerin (katalaz ve GSH-Px) düzeyleri ölçülerek, her iki dönemde oksidatif stresin şiddeti ve antioksidan savunma mekanizmalarının değerlendirilmesi amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

"Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı için Global Girişim'e (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: GOLD) göre, KOAH akut atak tanısı konulmuş (öksürük, dispne, balgam miktar ve pürülansında artış saptanan) tamamı erkek 17 hasta çalışmaya alındı [7]. Hasta grubuna ait

**Tablo I. Çalışma grubunun başlangıç ve bazı demografik verileri**

	Parametre±SD
Yaş	67.76±1.65
Hastalık süresi	5.71±0.95
Sigara (paket/yıl)	65.59±7.67
%FEV <sub>1</sub>	34.50±2.73
%FEV <sub>1</sub> /FVC	79.00±5.39
sO <sub>2</sub>	78.76±3.05
Kullanılan ilaç	İnhaler kısa ve/veya uzun etkili bronkodilatörler, oral teofilinler
Atak sebebi	Viral, bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları

başlangıç verileri ve demografik özellikler Tablo I'de yer almaktadır. Hasta grubunun tamamında viral ve/veya bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları atak sebebi olarak saptandı. Diabetes mellitus (DM), kronik böbrek yetmezliği (KBY), kollajen doku hastalığı vb. oksidan-antioksidan dengesini etkileyebilecek eşzamanlı hastalığı bulunan olgularla, dengeyi etkilemesi muhtemel ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma öncesinde hastalar, kısa ya da uzun etkili inhale beta-2 agonisti, ipratropiyum bromür ve oral teofilin ilaçlarından bir ya da birkaçını kullanıyorlardı. Tedavi öncesinde hastaların tümünün öyküleri alındı, fizik muayeneleri, spirometrik testleri (SFT), arter kan gazı analizleri, rutin kan ve radyolojik incelemeleri yapıldı. Eşzamanlı olarak alınan 10 cc venöz kanda MDA, katalaz ve GSH-Px düzeyleri ölçüldü. Servisimize yatışları yapıldıktan sonra tüm hastalara 2-4 L/gün nazal O<sub>2</sub> inhalasyonu, oral veya parenteral teofilin, inhale ipratropiyum bromür ve/veya beta-2 agonisti ile endikasyonu olanlara antibiyotikler, ekspektoranlar ve oral ya da parenteral kortikosteroid tedavisi uygulandı. Yeterli bir süre uygulanan tedavi sonrasında (12-16 gün) dispne, öksürük ve balgam yakınmaları atak öncesi stabil dönemde hasta tarafından tanımlanan düzeylere gerileyen ve rutin kan ve spirometrik değerleri son üç günlük ölçümlerdeki en iyi değerlerde stabil hale gelen hastalarda kontrol SFT ve arter kan gazı analizleri yinelenildi. Oksidan ve antioksidan parametrelerin ölçümü için kontrol kanları alındı.

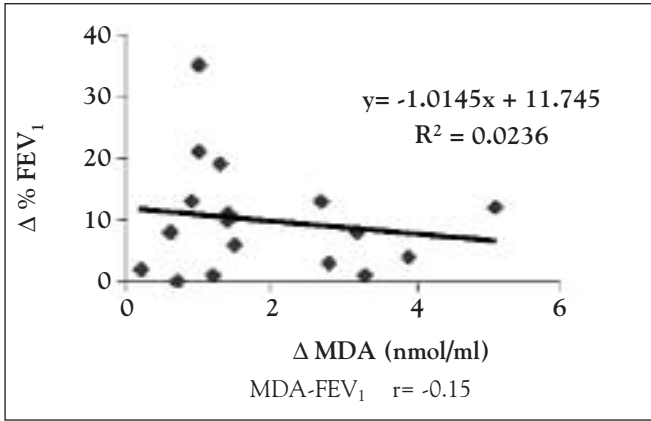
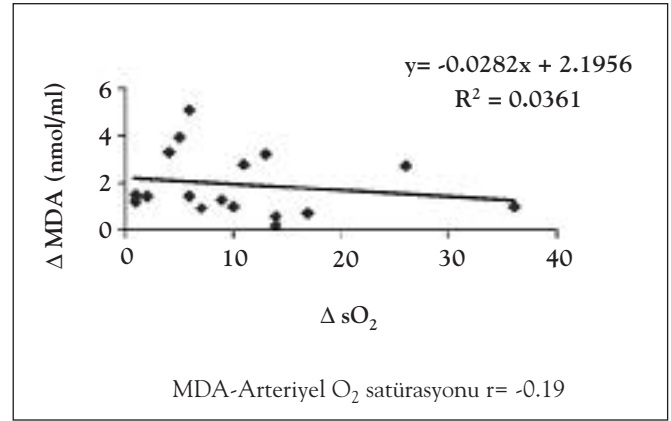
Plazma MDA düzeyleri Satoh ve Yagi'den modifiye edilen yöntemle göre, MDA'nın tiobarbitürik asit ile reaksiyona girerek oluşturduğu pembe rengin 532 nm'de spektrofotometrik olarak okunmasıyla ölçüldü (TBARs yöntemi) [8]. Eritrosit katalaz aktivitesi; Aebi yöntemi kullanılarak, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin 240 nm'de ışığı absorbe etmesinden yararlanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü [9]. GSH-Px enziminin aktivitesi Beutler yöntemiyle, NADPH'ın NADP+'ye yükseltgenmesi sırasındaki absorbans farkınının 340 nm'de spektrofotometrik olarak okunmasıyla belirlendi [10].

Tablo II. KOAH'lı hastaların atak sırasında ve atak sonrası stabil dönemdeki değerleri			
Parametreler	Atak anındaki değerler Ortalama±std. hata	Atak sonrası değerler Ortalama±std. hata	p değeri
FEV <sub>1</sub> (L)	1.00±0.20	1.10±0.20	0.030 *
FEV <sub>1</sub> %Pred.	34.50±2.73	42.76±2.37	0.006 *
FVC (L)	1.50±0.10	1.79±0.10	0.005 *
FVC %Pred.	44.41±2.94	55.88±2.93	0.006 *
FEV <sub>1</sub> /FVC	60.57±3.48	57.84±3.20	0.320
FEV <sub>1</sub> /FVC %Pred.	79.00±5.39	75.58±4.87	0.256
Pa Oksijen (mmHg)	55.50±4.72	66.70±4.13	0.000 *
Oksijen Sat. %	78.76±3.05	89.11±1.10	0.000 *

\* İstatistiksel olarak anlamlı fark var.

Tablo III. KOAH'lı hastaların atak sırasında ve atak sonrası stabil dönemdeki değerleri			
Parametreler	Atak anındaki değerler Ortalama±std. hata	Atak sonrası değerler Ortalama±std. hata	p değeri
MDA nmol/ml	7.05±0.32	5.30±0.42	0.001*
Katalaz k/gHb	75.70±5.62	84.94±7.53	0.237
GSH Px U/gHb	79.52±11.02	63.29±6.47	0.102

\* İstatistiksel olarak anlamlı fark var

Şekil 1. MDA ve FEV<sub>1</sub> değişim düzeyleri arasındaki korelasyon.Şekil 2. MDA ve sO<sub>2</sub> değişim düzeyleri arasındaki korelasyon.

Elde edilen veriler, Windows tabanlı SPSS programı kullanılarak, Wilcoxon testi ile istatistiksel olarak analiz edildi.  $p < 0.05$  değeri anlamlılık ölçütü olarak alındı. Atak sırası ve atak sonrası stabil süreçte, her hastanın MDA, birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV<sub>1</sub>) ve oksijen satürasyonu (sO<sub>2</sub>%) değerlerine ait farkların ortalamaları Excel programında regresyon analizi ile değerlendirildi. Bulunan R<sup>2</sup> değeri regresyon katsayısının karesidir. Bu değer karekökü alınarak hesaplanan r değerinin 0.5'ten büyük olması anlamlı korelasyonun varlığı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Atak öncesi ve sonrası dönemde FEV<sub>1</sub> (L) (sırasıyla; 1.00±0.02 ve 1.10±0.02;  $p < 0.05$ ), %FEV<sub>1</sub> (sırasıyla; 34.5±2.73 ve 42.76±2.37;  $p < 0.05$ ) ve FVC (sırasıyla; 1.50±0.10 ve 1.79±0.10;  $p < 0.05$ ), %FVC (sırasıyla; 44.41±2.94 ve 55.88±4.87;  $p < 0.05$ ), oksijen satürasyonu (sırasıyla; 78.76±3.05 ve 89.11±1.10;  $p < 0.05$ ) ve oksijen parsiyel basıncında (PaO<sub>2</sub>) (sırasıyla; 55.50±4.72 ve 66.70±4.13;

$p < 0.05$ ) anlamlı yükselme gözlenirken, plazma MDA değerlerinde anlamlı bir düşüş oldu (sırasıyla; 7.05±0.32 ve 5.30±0.42;  $p < 0.05$ ). Eritrosit GSH-Px ve katalaz düzeylerinde ise atak anında, atak sonrası döneme göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadı (sırasıyla; Katalaz: 75.70±5.62 ve 84.94±7.53;  $p > 0.05$  ve GSH-Px: 79.52±11.02 ve 63.29±6.47;  $p > 0.05$ ). FEV<sub>1</sub>/FVC ve %FEV<sub>1</sub>/FVC değerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo II, Tablo III).

MDA, FEV<sub>1</sub> ve sO<sub>2</sub>'nin her biri için, atak anında ve atak dışı değerlerine ait farkların ortalamaları ayrı ayrı bulunarak tedaviyle değişim düzeyleri belirlendi. MDA ile FEV<sub>1</sub> ve MDA ile sO<sub>2</sub> değişim ortalamaları arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı ( $r < 0.5$ ) (Şekil 1, 2).

## TARTIŞMA

KOAH gelişen olguların %90'ında, sigara önde gelen etiyolojik neden olarak gösterilmektedir. Ancak, bilinmeyen bir nedenle sigara içenlerin yalnız %15-20 kadarında FEV<sub>1</sub> hızla düşer ve KOAH gelişir. Sigara dumanına ve dolayısıyla artmış

oksidan yüke maruz kalmanın antioksidan sistemi uyarabildiği, KOAH gelişiminin ise antioksidan yanıt yetersizliğinin bir sonucu olabileceği vurgulanmaktadır. Bir başka deyişle yeterli antioksidan yanıt KOAH gelişimini önleyebilmektedir [1,11].

KOAH'lı hastalar yılda 1-4 kez dispne, balgamın miktar ve pürülansında artışla seyreden akut ataklar geçirirler. Bu atakların çoğunun nedeni bakteriyel ya da viral infeksiyonlardır. Bugün, her ataktan sonra akciğer fonksiyonlarının ve semptomların, atak öncesi düzeye ulaşan bir düzelmeye göstermediği bilinmektedir [12]. Bizim hastalarımızın tamamında da akut atak nedeni olarak solunum yolu infeksiyonları sorumlu etkenler olarak belirlendi.

İnflamatuar belirleyiciler de atak sonunda tam düşmezler. Sigara içen KOAH'lılarda FEV<sub>1</sub> düşüşü değişkenliğinin nedeni tam bilinmiyor olsa da, bunda hava yolu inflamasyonunun önemli rolü olabilir. Gelişen kronik öngül olmayan inflamasyonla da ilgili olarak FEV<sub>1</sub>'deki düşüş hızı normal nüfusa göre belirgin şekilde artmaktadır. Hastalığın ilerlemesi KOAH akut atak sıklık ve şiddetindeki artışla ilgili olabilir [13,14]. Böyle ataklarda oksidatif stresin belirgin olarak arttığı bildirilmektedir [4]. Antioksidan enzim ve moleküllerin akut atak anında nasıl etkilendiği, tedavi sonrasında ne gibi değişiklikler olduğu ve atak anındaki oksidatif yüklenmenin hastalığın genel seyrini nasıl etkilediği konusunda çelişkili ve yetersiz bilgiler vardır [1,11].

Atak anında MDA düzeyinin anlamlı olarak arttığını bildiren çalışmaların bulgularını [3,15] bizim sonuçlarımız da desteklemektedir.

Atak anında ve stabil dönemdeki KOAH'lı hastaların MDA ve antioksidan (GSH) düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada, atak anındaki hastalarda MDA'da anlamlı yükselme, buna karşın GSH'da anlamlı olmayan bir yükselme olduğu belirlenmiştir [3]. Ancak bu çalışmada kontrol olarak kullanılan stabil KOAH'lı grup, farklı hastalardan oluşturulmuştur. Bağımlı hasta gruplarının kullanılmaması atak-stabil dönem ilişkisini anlamlı kılmayabilir. Bizim çalışmamızda ise aynı hasta grubunun atak ve atak sonrası değerleri karşılaştırılmıştır. Katalaz ve GSH-Px enzimlerinde atak anında ve sonrasında belirgin bir değişiklik izlemedik. Bizim elde ettiğimiz sonuçlar gibi, diğer çeşitli çalışma sonuçları da atak anında artan oksidatif yüklenmeye karşı koruyucu olan antioksidan kapasitede yeterli artışın sağlanamadığını düşündürmektedir [16]. Sonuç olarak, atak anlarında oksidatif stres belirgin şekilde artmaktadır; çünkü MDA düzeyi serbest radikal miktarını değil net oksidatif hasarı yansıtır. Atak anında şiddetini artıran inflamatuvar süreç, küçük hava yollarında fibrozis ve kalıcı "remodeling" artışıyla birliktedir. Hastalığın genel seyrini derinden etkileyebilecek olan bu gelişimde, atak anlarındaki ek oksidatif stres artışının hiç de küçümsenemeyecek bir rolü olabilir [1, 2, 3, 15].

Atak değerlerine göre, stabil dönemdeki MDA düzeyindeki anlamlı düşüş ile FEV<sub>1</sub> ve sO<sub>2</sub>'deki anlamlı düzelmeler arasında zayıf fakat ters bir korelasyon bulunmaktaydı. Bu ilişki, oksidatif stres ağırlığının KOAH kliniğindeki ağırlığı yansıttığını gösteren bir delil olarak değerlendirilebilir.

Çalışma sonuçlarımız, KOAH ataklarında daha da yoğunlaşan oksidan stresin şiddetlendirdiği biyomoleküler ve inflamatuvar olayların, hastalığın seyir ve prognozuna önemli ve olumsuz katkılar yaptığını düşündürmektedir. Ataklarda git-tikçe artan aşırı oksidan yüke ve olumsuz etkilerine karşın, oksidan hasarı giderici rol oynayabilen temel antioksidan sistemlerde (glutatyon ve GSH-Px) aynı düzeyde, hatta hiç artış gözlenmemektedir. KOAH ataklarında daha belirgin olan oksidatif yük artışına karşılık antioksidan desteğin de artırılmasının gerekmesi, KOAH tedavisine yeni bir yaklaşım olarak düşünülmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Repine JE, Bast A, Lankhorst I and the oxidative stress study group. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:341-57.
2. Rahman I, Swarska E, Henry M, Stolk J, Macnee W. Is there any relationship between plasma antioxidant capacity and lung function in smokers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55:189-93.
3. Demir T, Aydemir A, Güler S, ve ark. Akut ve stabil KOAH olgularında oksidatif stres. *Solunum* 1999; 1:43-7.
4. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, Macnee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1055-60.
5. Anderson R, Theron AJ, Richards GA, et al. Passive smoking by humans sensitizes circulating neutrophils. *Am Rev Respir Disease* 1991; 144:570-4.
6. Ünlü M, Akkaya A. Reaktif oksijen metabolitleri ve akciğer hastalıkları. *Solunum Hastalıkları* 1999; 10:207-11.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO Workshop Report. National Institutes of Health. Publication number: 2701; 2001.
8. Yagi K. Assay for blood plasma or serum. *Methods in Enzymology* 1984; 105:328-31.
9. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods in Enzymology* 1984; 105:121-26
10. Beutler A. A manual of biochemical methods 2nd ed. 1975 Grunef Strottan, Newyork.
11. MacNee W. Oksidant/antioksidantlar ve COPD. *Chest* 2000; 117:303s-317s.
12. Seemungal TAR, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1608-13.
13. Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55:114-20.
14. Wedzicha JA. Airway infection Accelerates decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1757-60.
15. Şahin Ü, Ünlü M, Sütçü R, ve ark. Akut KOAH alevlenmesi ile başvuran hastalarda tedavinin oksidan/antioksidan sistem üzerine olan etkisi. *Tüberküloz ve Toraks* 2000; 48: 317-24.
16. Rahman I, Skwarska E, MacNee W. Attenuation of oxidant/antioxidant imbalance during treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52: 565-68.