

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Fonksiyonel Parametrelerle Sistemik Antiinflatuar Belirteçlerin İlişkisi

Relationship of Systemic Antiinflammatory Markers and Functional Parameters in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Seher Satar¹, Aylin Özgen Alpaydın¹, Ahmet Var², Ayşın Şakar Coşkun¹, Pınar Çelik¹, Arzu Yorgancıoğlu¹

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

ÖZET

Amaç: Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAİ) hava yolu inflamatuvar ve oksidatif stres belirteçlerinin arttığı ve bunun akciğer fonksiyonlarında daha hızlı düşme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Oksidatif stresin sistemik belirteçleri arasında nitrik oksit (NO) ve malonil dealdehit (MDA), antioksidan belirteçler arasında da eritrosit superoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) yer almaktadır. Çalışmamızda KOAİ'li hastalardaki sistemik oksidan ve antioksidan belirteç düzeylerinin fonksiyonel parametrelerle ilişkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: KOAİ tanılı ve bilinen sistemik inflamatuvar ek hastalığı olmayan 51 hasta çalışmaya alındı. Tüm olguların solunum fonksiyon testleri değerlendirildi, 6 dakika yürüme testi (6DYT) ve dispne derecelendirilmesi (VAS) yapıldı. Çalışmaya 12 sağlıklı kontrol da dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunda, venöz kanda eritrositlerde SOD, GSH-Px ve serumda NO, MDA düzeyleri bakıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 62.94±10.56 yıl olarak bulundu. Kontrol ve hasta grubu arasında MDA (p<0.001), NO (p=0.012) ve GSH-Px (p=0.012) açısından anlamlı fark mevcuttu; her üç belirteç de kontrol grubunda KOAİ grubuna göre yüksekti ancak yaş faktörüne göre düzeltme yapıldığında sadece MDA (p=0.017) kontrol grubunda daha yüksek saptandı. 1. saniyede zorlu ekspiratuvar volüm (FEV₁) düştükçe NO, SOD, MDA ve GSH-Px istatistiksel anlamlı olmasa da artmaktaydı. FEV₁ gibi 6DYT ve VAS ile de araştırılan parametrelerin hiçbirisi ile istatistiksel anlamlı ilişkisi yoktu.

Sonuç: Çalışmamızda KOAİ'ta oksidan ve antioksidan denge bozukluğunun fonksiyonel parametrelere yansımaları saptayamadık. Bu durum, lokal bulguların sistemik olarak tam yansımaması yanında KOAİ'ta antioksidanların sağlıklı kişilerdekine benzer bir denge oluşturmaya çalışmasına bağlı olabilir.

(*Tur Toraks Der 2011; 12: 88-93*)

Anahtar sözcükler: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, sistemik inflamasyon, oksidatif stres, nitrik oksit, malonil dealdehit, superoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz

Geliş Tarihi: 02.11.2009

Kabul Tarihi: 14.06.2010

ABSTRACT

Objective: Airway inflammation and oxidative stress biomarkers increase in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and this is thought to be related to faster decrease in lung functions. Systemic markers of oxidative stress include nitric oxide (NO) and malonyl dialdehyde (MDA), while antioxidant markers are erythrocyte superoxide dismutase (SOD) and glutathionperoxidase (GSH-Px). We investigated the relationship between levels of systemic oxidative/antioxidant markers and functional parameters.

Material and Method: Fifty-one COPD patients without any systemic inflammation were included in the study. Pulmonary function test parameters were evaluated. 6-minute walk test (6MWT) and dyspnea severity were recorded. Twelve healthy persons in a control group were also included in the study. Venous blood specimens of the patients and the control group were collected and serum NO, MDA and erythrocyte SOD, GSH-Px levels were measured.

Results: Mean age of the patients were 62.94±10.56 years. When the control group and COPD patients were compared; MDA (p<0.001), NO (p=0.012) and GSH-Px (p=0.012) were significantly higher in the control group than COPD patients. However, when the age factor was controlled, only MDA (p=0.017) was found higher in the control group. As forced expiratory volume in 1st second (FEV₁) decreased; NO, SOD, MDA and GSH-Px increased, although there was no statistical significance. Like FEV₁, 6MWT and dyspnea severity by VAS did not show any statistical significance with the parameters investigated.

Conclusion: From the results, we could not observe the reflections of oxidant/antioxidant imbalance on functional parameters in COPD. This may be due to incomplete systemic response to local disorders as well as the attempts of antioxidant systems to maintain an equilibrium resembling that in healthy individuals. (*Tur Toraks Der 2011; 12: 88-93*)

Key words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, systemic inflammation, oxidative stress, nitric oxide, malonyl dialdehyde, superoxide dismutase, glutathionperoxidase

Received: 02.11.2009

Accepted: 14.06.2010

Sunulduğu Kongre: Türk Toraks Derneği 12. Yıllık Kongresi, 8-12 Nisan 2009, Kemer, Antalya.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Seher Satar, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye Tel: +90 236 232 31 33 E-posta: sehersatar@yahoo.com

doi:10.5152/ttd.2011.21

GİRİŞ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu ve giderek artan bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tahminlerine göre 2002 yılında dünyada 5. ölüm nedeni olan KOAH, 2030 yılında 3. ölüm nedeni haline gelecektir. Aynı zamanda, KOAH ile ilişkili ekonomik ve sosyal yük artmaya devam etmektedir [1].

KOAH; tam olarak geri dönüşü olmayan hava akımı sınırlanması ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır. 2006 yılında yayınlanan güncellenmiş "Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'na Karşı Küresel Girişim"-GOLD rehberinde, daha iyimser bir yaklaşımla KOAH'ın önlenebilir ve tedavi edilebilir olması vurgulanmakta ve sistemik etkilerine dikkat çekilmektedir [2].

Günümüzde, KOAH bir multisistem hastalığı olarak değerlendirilmektedir [3]. Primer olarak akciğerleri etkilese de diğer organlarda da sistemik inflamasyona bağlı yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Artmış metabolik aktivite; malnutrisyon, kilo kaybı ve periferik kas güçsüzlüğünü beraberinde getirmekte ve sonuçta hastaların sağlık durumu ve yaşam kaliteleri bozulmakta, egzersiz kapasiteleri azalmaktadır [4].

KOAH'taki sistemik inflamasyonun kaynağı tam olarak anlaşılamamıştır ve birçok potansiyel mekanizma öne sürülmüştür [5]. Bunlar arasında; KOAH'ın temel risk faktörü olan sigara içimi [6], havayolları, parankim ve pulmoner damarlardaki inflamasyonun sistemik dolaşıma taşınması, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu [7], doku hipoksisi ve iskelet kası ile kemik iliğinden kaynaklanan sistemik inflamasyon [9] yer almaktadır. [8]

KOAH'lı hastalarda hava yolu ve sistemik inflamatuvar belirteçlerin arttığı ve bu belirteçlerin yüksek olmasının akciğer fonksiyonlarında daha hızlı düşme ile ilişkili olduğu belirtilmektedir [10]. Aynı zamanda, KOAH'lı hastalarda sistemik oksidan-antioksidan dengenin bozulduğu da bildirilmiştir. Oksidatif stresin sistemik belirteçleri arasında nitrik oksit sentaz (NOS) ve malonil dealdehit (MDA), antioksidan belirteçler arasında da eritrosit süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) yer almaktadır [11-13].

Nitrik oksit (NO), L-arjinin aminoasidinden kaslarda var olan 3-nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin yardımıyla sentezlenen bir serbest radikaldir [14,15]. Sistemik inflamasyon iskelet kasında indüklenebilen nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonunu arttırabilir [16,17]. iNOS artışı sonucunda artmış NO üretimi, protein nitrotirozinasyonu ve U/P sistemi üzerinden protein degradasyonuna ve/veya iskelet kası apoptozuna sebep olur. Aynı zamanda iNOS indüksiyonu kontraktilite yetmezliğine yol açar ve bu durum hastalarda egzersiz toleransında kısıtlanma ile sonuçlanır [18].

Malonil dealdehit, organizmada lipid peroksidasyonunun en önemli göstergelerinden biridir ve yükselmesi oksidatif stresin arttığını işaret eder. Oluşan lipid hidroperoksidlerinin aldehit ve karbonil bileşiklerine dönüşmesi sonucunda gelişen MDA, oksidatif hasarın, sistemik dola-

şımında düzeyi saptanabilen dolaylı bir göstergesidir [19, 20]. KOAH'lı hastaların ve sigara içenlerin distal hava yollarında gelişen oksidan-antioksidan dengesizliği sistemik dolaşıma yansiyabilir ve bu durum plazma MDA artışı ile izlenebilir [21,22].

Süperoksit dismutaz enzimi, süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlayarak hücre içindeki süperoksit düzeylerini azaltır ve böylece antioksidan özellik gösterir. KOAH'lı hastaların eritrositlerindeki enzim aktivitesinin sağlıklı ve sigara içmeyen kişilerle kıyaslandığında değişiklik gösterdiği ve GSH-Px düzeyinin düşük, SOD düzeyinin ise daha yüksek olduğu belirtilmiştir [23].

Glutatyon peroksidaz, bir antioksidan olup organizmanın serbest radikallere karşı savunma sisteminin önemli bir bileşenidir. Bu enzim oksidan hasara karşı hücreyi korumaya yardım eder ve araşidonik asit metabolizmasında lipooksijenaz yolunu düzenler [24].

Çalışmamızda KOAH'lı hastalardaki sistemik oksidan ve antioksidan belirteç düzeylerinin fonksiyonel parametrelerle ilişkisini araştırmayı amaçladık. Bu ilişkinin gösterilmesi bu hastalarda prognozu tahmin etmede bu parametrelerden de yararlanabileceğimize işaret eder.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kasım 2006-Kasım 2007 tarihleri arasında hastanemiz Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran GOLD kriterlerine göre KOAH tanısı almış stabil dönemde olan 51 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya başlamadan önce yerel etik kurul onayı ve hastaların imzalı bilgilendirilmiş gönüllü onamları elde edildi. Bilinen sistemik inflamasyonla giden ek hastalığı (Romatoid artrit, otoimmün tiroidit, inflamatuvar barsak hastalıkları, kronik hepatitler, aktif malignite) olanlar, çalışmaya alınmadan önceki son bir aylık süreçte oral kortikosteroid kullananlar, diğer hastalıkları nedeniyle antiinflamatuvar tedavi altında olanlar, ateşli hastalık geçiren ve çalışmaya alınmadan önceki son e da olmaları, ağı olabilir. bir aylık süreçte KOAH alevlenme geçirmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm olguların demografik özellikleri, diğer ek hastalıkları kayıt edildi. Sigara içme öyküleri sorgulandı. Solunum fonksiyon testi ve 6 dakika yürüme testi (6DYT) yapıldı, dispne dereceleri ölçüldü.

Çalışmaya 12 sağlıklı sigara içmeyen kontrol grubu da dahil edildi.

Tüm olgulardan ve kontrol grubundan 20 cc venöz kan alındı. Serumı ayırdı ve analiz gününe kadar -70°C de saklandı. Tüm serumlar bir arada hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Eritrositlerde SOD, GSH-Px, serumda NO ve MDA düzeyleri spektrofotometrik olarak analiz edildi.

Solunum Fonksiyon Testi

Solunum fonksiyon testi, hastalara oturur pozisyonda Jaeger Lab Manager V452İ ile aynı kişi tarafından yapıldı. 1. saniyede zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁), zorlu v rse vital kapasite (üm (pne dereceleri ital kapasite (FVC),

FEV₁/FVC ölçümleri sonucunda GOLD 2006'ya göre KOAH ağırlığı belirlendi.

Dispne Değerlendirmesi

Dispne değerlendirilmesinde vizüel analog skala (VAS) kullanıldı. 100 milimetrik "hiç nefes darlığı yok" tanımından "çok şiddetli nefes darlığı var" tanımına kadar değişen dispne derecelendirmesini içeren çizgisel bir skalada olgunun hissettiği nefes darlığı düzeyini işaretlemesi istendi.

6 Dakika Yürüme Testi

Olgulara 35 metrelik koridorda 6DYT yapıldı. 6 dakika sonunda toplam yürüme mesafeleri kayıt edildi. Dispne nedeniyle 6 dakika yürüme süresini tamamlayamayan hastalarda test erken sonlandırıldı.

NO, MDA, SOD ve GSH-Px Düzeylerinin Ölçümü

NO

Serum nitrit (NO⁻²) ve nitrat (NO⁻³) değerleri NO üretimini ölçmek için kullanılabilirdiğinden, stabil NO oksidatif metabolit konsantrasyonları ölçüldü. NO⁻² ve NO⁻³ tespiti Griess reaksiyonu üzerinden yapıldı. Sodyum nitritin seri dilüsyonları ile standart bir eğri elde edildi. Bulunan denklem bilinmeyen örnek konsantrasyonlarını hesaplamak için kullanıldı.

MDA

Serum MDA düzeyleri düzeyleri spektrofotometre kullanılarak (Shimadzu UV-1201V, Japan) Thiobarbitüric acidreactive substance (TBARS) metodu kullanılarak tayin edildi. 1,1,3,3-tetraetoksipropan kullanılarak eksternal standart eğri hazırlandı.

SOD

Eritrosit SOD aktivite ölçümü ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksitin, nitro blue tetrazolumu (NBT) indirgemesi esasına göre yapıldı. Buna göre oluşan süperoksit radikalleri (O₂⁻) ortamdaki NBT'yi indirgeyerek renkli formazon bileşiği oluşturur ve bu kompleks 560 nm dalga boyunda maksimum absorpsiyon verir. Enzimin olmadığı ortamda bu indirgeme maksimum olup, mavi-mor renk oluşumu belirgin izlenir.

Ortamda SOD bulunması, süperoksit radikalini dismutate edeceğinden NBT'nin indirgenmesi azalır ve renkli formazon oluşumu enzim miktar ve aktivitesine bağlı olarak inhibe olur.

GSH-Px

GSH-Px organizmada lipid peroksit ve hidrojen peroksit gibi zararlı peroksitlerin indirgenmesini katalizler. Bu indirgenme esnasında redükte glutatyon ve okside glutatyona dönüşür. Hidrojen peroksidin bulunduğu ortamda GSH-Px'in oluşturduğu okside glutatyon, glutatyon redüktaz ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) indirgenmiş şekli yardımı ile glutatyona indirgenir. Bu esasların temelinde, GSH-Px aktivitesi NADPH'in NADP'ye yükseltgenmesi sırasında oluşan absorpsiyon değişiminin 340 nm'de okunması ile tayin edildi.

İstatistik

Verilerin değerlendirmesinde Pearson-korelasyon, student t testi ve çok değişkenli analizde lineer regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede p<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 51 hastanın yaş ortalaması 62.94±10.56 olarak bulundu. Hastaların 10'u (%20) kadın, 41'i (%80) erkekti. 11 hasta hiç sigara içmemişken 40'ında sigara öyküsü mevcuttu. Hastaların fonksiyonel ve serum oksidan/antioksidan değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hasta grubunda sigara içen ve içmeyenler arasında bu değerler açısından anlamlı fark yoktu.

Çalışmaya alınan 12 kontrol grubunun yaş ortalaması 32.33±6.44 olarak bulundu. Olguların 7'si (%58) kadın, 5'i (%42) erkekti. Kontrol grubunda sigara öyküsü bulunmamaktaydı. Kontrol grubunun periferik kan oksidan/antioksidan değerleri Tablo 2'de görülmektedir.

Kontrol grubuyla hasta grubu arasında MDA (p<0.001), NOS (p=0.012) ve GSH-Px (p=0.012) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı; her üç belirteç de kontrol grubunda KOAH grubuna göre yükseldi, SOD düzeyi ise KOAH grubunda yükseldi ancak iki grup arasında istatistiksel fark yoktu. Her iki grubun

Tablo 1. Hastaların fonksiyonel ve serumda oksidan/antioksidan değerleri

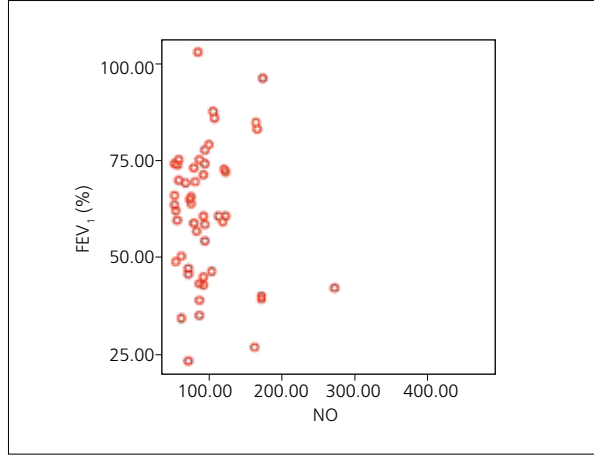
	Sayı (n)	Ortalama±SD	Minimum	Maximum
FEV ₁ (%)	51	61.31±17.51	23.00	103.00
6DYT (m)	51	415.39±115.95	70.00	640.00
VAS	51	5.12±1.86	2.00	10.00
SOD (U/gHb)	51	32.63±14.36	0.10	69.34
GSH-Px (uM NADPH oxidized/min/g/Hb)	51	8.87±2.42	3.39	15.04
MDA (uM)	51	0.46±0.22	0.13	1.33
NO (uM)	51	97.66±42.21	52.61	273.05

FEV₁: 1. saniyede zorlu ekspiratuar volüm, 6DYT: 6 dakika yürüme testi, VAS: Vizüel analog skala, SOD: süperoksit dismutaz, GSH-Px: glutatyon peroksidaz, MDA: malonil dealdehit, NO: nitrik oksit

Tablo 2. Kontrol grubunun serum oksidan/antioksidan değerleri

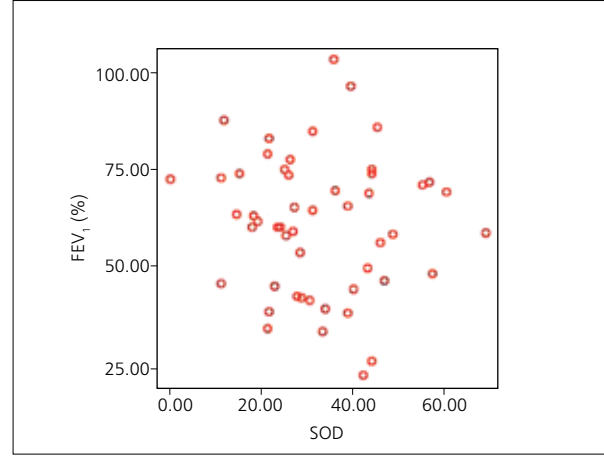
	Sayı (n)	Ortalama±SD	Minimum	Maximum
SOD (U/gHb)	12	29.09±13.24	0.00	44.14
GSH-Px (uM NADPH oxidized/min/g/Hb)	11	12.52±9.10	0.40	26.50
MDA (uM)	12	1.89±2.90	0.21	9.84
NO (uM)	12	154.45±134.18	54.38	478.21

SOD: superoksit dismutaz, GSH-Px: glutatyon peroksidaz, MDA: malonil dealdehit, NO: nitrik oksit



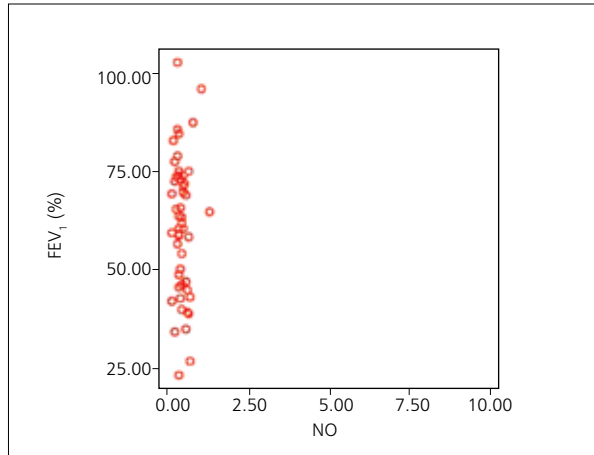
Şekil 1a. FEV₁ ile NO ilişkisi

FEV₁: 1. saniyede zorlu ekspiratuvar volüm, NO: nitrik oksit



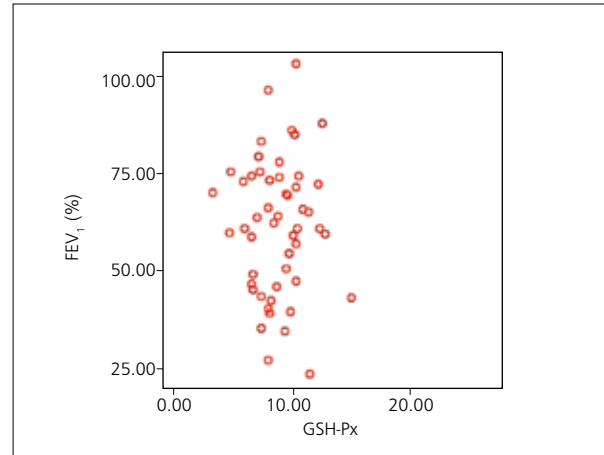
Şekil 1b. FEV₁ ile SOD ilişkisi

FEV₁: 1. saniyede zorlu ekspiratuvar volüm, SOD: superoksit dismutaz



Şekil 1c. FEV₁ ile MDA ilişkisi

FEV₁: 1. saniyede zorlu ekspiratuvar volüm, MDA: malonil dealdehit



Şekil 1d. FEV₁ ile GSH-Px ilişkisi

FEV₁: 1. saniyede zorlu ekspiratuvar volüm, GSH-Px: glutatyon peroksidaz

yaş ortalaması karşılaştırıldığında kontrol grubunun yaş ortalaması istatistiksel anlamlı düzeyde KOAH grubundan küçüktü ($p<0.001$). Yaşın etkisini kontrol etmek için KOAH ve kontrol grubunda tek değişkenli analizlerde anlamlı fark bulunan MDA, NO ve GSH-Px ve yaş değişkenlerinden lineer regresyon modeli oluşturuldu ve bu modele göre yaş etkisinden bağımsız iki grup arasında MDA'nın KOAH grubunda daha düşük olduğu saptandı ($p=0.017$). Ayrıca, hafif KOAH'lı grup (6 hasta) analiz dışında bırakıldığında yine benzer şekilde MDA dışında

($p=0.031$) diğer belirteçlerde iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

KOAH'lı hasta grubunda fonksiyonel parametreler ve oksidan/antioksidan belirteçlerin birbirleri ile ilişkileri de araştırıldı.

FEV₁

FEV₁'in istatistiksel olarak anlamlı olmasa da NO, SOD, MDA ve GSH-Px ile negatif yönde ilişkisi saptandı (Şekil 1A, 1B, 1C, 1D).

6DYT

6 dakika yürüme mesafesinin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte MDA ile negatif yönde; NO, SOD ve GSH-Px ile pozitif yönde korelasyonu gözlemlendi.

VAS

VAS'ın MDA, NO, SOD ile istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönde, GSH-Px ile pozitif yönde korelasyonu izlendi.

Hastaların fonksiyonel parametreleri ile oksidan/antioksidan belirteçlerinin ilişkilerinin analizleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

KOAH akciğer ve akciğer dışı diğer organlarda yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin görüldüğü çok bileşenli bir hastalıktır. KOAH'ta sistemik inflamasyon hastalıktaki kısır döngünün önemli bir bölümünü oluşturmaktadır [25]. Bu nedenle hastaların klinik değerlendirilmesinde mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

KOAH'ın sistemik etkilerine katkıda bulunan faktörler doku hipoksisi, oksidatif stres, sedanter yaşam ve diğer metabolik bozukluklardır. KOAH'la ilişkili sistemik etkiler çoğunlukla kas iskelet sistemi disfonksiyonu, beslenme bozuklukları, kilo kaybı, kardiyovasküler ve sinir sistemi bozuklukları ve osteoporoz olarak karşımıza çıkmaktadır [26,27].

İskelet kası disfonksiyonu KOAH'lı hastalarda egzersiz kapasitesinde kısıtlanmayla sonuçlanmaktadır ve mekanizma olarak da artmış oksijen radikalleri ve NOS düzeyleri sorumlu tutulmaktadır. Barreiro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 12 KOAH'lı hasta ve 6 kontrol grubunun kuadriseps kasında lipid peroksidasyonu, Mn-süperoksit dismutaz (Mn-SOD) ekspresyonu, NOS'lar ve protein tirozin nitrasyonu araştırılmış. KOAH'lı hastalarda lipid peroksidasyonu ve kas Mn-SOD ekspresyonunun belirgin olarak artmış olduğu saptanmıştır. Nöronal NOS (nNOS) ve endotelial NOS (eNOS) izoformlarının ekspresyonlarının KOAH'lı hastalar ve kontrol grubu arasında farklı olmadığı ancak KOAH'lı hastalarda nNOS ekspresyonunun havayolu obstrüksiyonunun derecesi ile

negatif yönde korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir. 3-nitrotirozin düzeyleri KOAH'lı hastaların kaslarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin olarak yüksek ve nNOS protein düzeyleri ile ilişkili izlenmiştir. Bu sonuçlar KOAH'lı hastalarda oksidatif ve nitrozatif stresin kas disfonksiyonu ile sonuçlandığını göstermektedir [28]. Bizim çalışmamızda, periferik kan eritrositlerinde SOD, KOAH'lı hastalarda kontrol grubundan yüksek bulunurken, serumda NO düzeyleri kontrol grubunda yüksek saptandı. Ancak, yaşın etkisini kontrol ettiğimizde bu yükseklik istatistiksel anlam taşımıyordu. Bu sonuçlar, KOAH'ta sistemik oksidatif strese cevap olarak da antioksidanların yükseldiğine işaret etmektedir.

KOAH'lı hastaların kaslarındaki antioksidan durumu ortaya koymayı amaçlayan başka bir çalışma Gosker ve arkadaşları tarafından yapılmış ve 21 KOAH'lı hasta ve 6 sağlıklı kontrol grubundaki olgunun vastus lateralis kaslarından alınan biyopsiler incelenmiştir [29]. Total antioksidan kapasite; vitamin E, glutatyon ve ürik asit düzeyleri belirlenmiş ve süperoksit dismutaz, glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon-S-transferaz enzim aktiviteleri ölçülmüş. Malonil dealdehid, lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak araştırılmış. Glutatyon-S-transferaz düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek, vitamin E düzeylerinin ise kontrol grubuna göre KOAH'lı kişilerde daha düşük olduğu görülmüş. Malonildealdehid düzeylerinde 2 grup arasında fark saptanmamış. Bu bulgularla KOAH'lı hastalardaki kas total antioksidan kapasitenin artmış olduğu ve antioksidan sistemin reaktif oksijen ürünleri tarafından tetiklenebildiği sonucuna varılmış. Çalışmamızda, serumda bakılan MDA ve NO düzeylerinin yanında eritrositlerde bakılan GSH-Px düzeyi de kontrol grubunda daha yüksek olarak saptandı. KOAH'lı hasta grubu sigara içen ve içmeyen olarak ayrıldığında ise aynı belirteçler açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı. Kontrol grubunun daha küçük yaş grubundan oluşması ve sigara öyküsünün olmaması nedeniyle yaş etkisi düzenlendiğinde sadece MDA düzeyi kontrol grubunda daha yüksekti. Kontrol grubunda oksidan düzeylerinin KOAH grubundan yüksek çıkması, KOAH'da antioksidan mekanizmaların sağlıklı kişilere göre daha aktif çalıştığına işaret edebilir.

Oksidatif stres ve antioksidan kapasite arasındaki dengesizliğin KOAH gelişiminde ve hastalığın progresyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Nadeem ve arkadaşları, KOAH'lı hastalarda sistemik oksidan/antioksidan durumu ortaya koyan ve bunu hastalığın derecesi ile ilişkilendirmeyi amaçlayan çalışmalarında 82 KOAH'lı hastada ve 22 sağlıklı sigara içmeyen grupta lökosit, plazma ve eritrositlerinde oksidan/antioksidan dengeye ait parametreleri araştırmış [23]. Eritrositlerdeki antioksidan enzim aktivitesi KOAH'lı hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GSH-Px aktivitesi daha düşük, SOD daha yüksek, katalaz ise benzer aktivitede saptanmıştır. Total plazma nitrat ve nitritleri her iki grupta benzer olarak ölçülmüş ve sonuç olarak KOAH'lı hastalarda sistemik bir oksidan/antioksidan dengesizliğinin varlığı saptanmış, ancak çalışmada

Tablo 3. Fonksiyonel parametrelerle oksidan-antioksidan belirteçlerin korelasyonu

	6DYT	FEV ₁	VAS
SOD (U/gHb)	p=0.730 r=0.050	p=0.583 r=-0.079	p=0.439 r=-0.111
GSH-Px (uM NADPH oxidized/min/g/Hb)	p=0.431 r=0.113	p=0.942 r=-0.010	p=0.119 r=0.221
MDA (uM)	p=0.864 r=-0.025	p=0.847 r=-0.028	p=0.754 r=-0.045
NO (uM)	p=0.148 r=0.205	p=0.796 r=-0.037	p=0.729 r=-0.050

SOD: süperoksit dismutaz, GSH-Px: glutatyon peroksidaz, MDA: malonil dealdehid, NO: nitrik oksit

GSH-Px, SOD, MDA ve NO ile havayolu obstrüksiyonu şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmamış [23]. Bizim çalışmamızda da, benzer şekilde okidanlar ve antioksidanlar ile FEV₁ değeri arasında ilişki bulunmadı.

KOAH akut alevlenme dönemindeki hastalarda, oksidatif stresi ve tedaviyle ortaya çıkan değişiklikleri incelemeyi amaçlayan başka bir çalışmada Orhan ve arkadaşları tedavi sonrası MDA düzeylerinde azalma ve SOD ile GSH-Px düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemiştir. KOAH akut alevlenmesinde oksidatif stresin arttığı, oksijen tedavisi, bronkodilatör, N-asetil sistein ve antibiyotik tedavisi ile azaltılabildiği gösterilmiştir [30].

Tüm bu çalışmalar bir arada değerlendirildiğinde, KOAH'lı hastalarda oksidan ve antioksidan belirteçlerin düzeylerinin periferik kanda, kasta veya eritrositlerde olmak üzere değişik bölgelerde araştırılabileceği ve sağlıklı kontrol grubuna göre farklılıklar gösterdiği sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda serumda bakılan NO ve MDA; eritrositlerde araştırılan GSH-Px düzeyleri kontrol grubunda daha yüksekti, yaşı da göz önüne aldığımızda ise sadece MDA yüksekliği anlamlıydı. Eritrositlerde araştırılan SOD ise anlamlı olmamakla beraber KOAH grubunda daha yüksekti. Bu sonuç, oksidatif strese karşı antioksidanların koruyucu bir mekanizma olarak KOAH'ta arttığını ve bir denge oluşturmaya çalıştığını düşündürmektedir. Öte yandan, FEV₁, 6DYT ve VAS gibi fonksiyonel parametrelerle oksidan veya antioksidanlar arasında çalışmamızda istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. FEV₁'in istatistiksel olarak anlamlı olmasa da NO, SOD, MDA ve GSH-Px ile negatif yönde ilişkisinin bulunması, hastalık progresyonuyla KOAH'lılarda hem oksidan hem de antioksidanların arttığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda KOAH'ta beklediğimiz oksidan ve antioksidan denge bozukluğunu ve fonksiyonel parametrelere bu durumun yansımalarını saptayamadık. Bu durum, lokal bulguların sistemik olarak tam yansımaması yanında KOAH'ta antioksidanların sağlıklı kişilerdekine benzer bir denge oluşturmaya çalışmasına bağlı olabilir. Bu ilişkilerin ortaya konulabilmesi için daha çok sayıda hasta ve sağlıklı üzerinde ve hedef organları içeren çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PloS Med* 2006;3:442. [CrossRef]
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2006. www.goldcopd.org.
3. Agustí AG. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med* 2005;99:670-82. [CrossRef]
4. Decramer M, De Benedetto F, Del Ponte A, Marinari S. Systemic effects of COPD. *Respir Med* 2005;99:3-10.
5. Agustí A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A systemic disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:478-81. [CrossRef]
6. van Eeden SF, Hogg JC. The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking. *Eur Respir J* 2000;15:915-21. [CrossRef]

7. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347-60. [CrossRef]
8. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:S1-40.
9. MacNee W, Wiggs B, Belzberg AS, Hogg JC. The effect of cigarette smoking on neutrophil kinetics in human lungs. *N Engl J Med* 1989;321:924-8. [CrossRef]
10. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005;128:1995-2004. [CrossRef]
11. Nadeem A, Raj HG, Chhabra SK. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease. *Inflammation* 2005;29:23-32. [CrossRef]
12. Kluchova Z, Petrasova D, Joppa P, Dorková Z, Tkáčová R. The association between oxidative stress and obstructive lung impairment in patients with COPD. *Physiol Res* 2007;56:51-6. [CrossRef]
13. Redington AE. Modulation of nitric oxide pathways: Therapeutic potential in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Pharmacol* 2006;8:263-76. [CrossRef]
14. Kılıçturgay K. Sitokinler. In: Kılıçturgay (ed). *Immunolojiye Giriş*. Bursa: Nobel Tıp Kitabevi 1994:72-83.
15. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002-12. [CrossRef]
16. Kobzik L, Reid MB, Bredt DS, Stamler JS. Nitric oxide in skeletal muscle. *Nature* 1994;372:546-8. [CrossRef]
17. Williams G, Brown T, Becker L, Prager M, Giroir BP. Cytokine-induced expression of nitric oxide synthase in C2C12 skeletal muscle myocytes. *Am J Physiol* 1994;267:1020-5. [CrossRef]
18. Lanone S, Mebazaa A, Heymes C, et al. Muscular contractile failure in septic patients: role of the inducible nitric oxide synthase pathway. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2308-15.
19. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:341-57.
20. Demir T, Aydemir A, Güler S, ve ark. Akut ve stabil KOAH olgularında oksidatif stres. *Solunum* 1999;1:43-7.
21. 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.
22. Umut S. KOAH patogeneğinde oksidatif stres. In: Umut S, ed. *KOA H seminer Notları*. İstanbul: Küre Basım, 1997.
23. Nadeem A, Raj GH, Chhabra SK. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Inflammation* 2005;29:23-32. [CrossRef]
24. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Konya: Mimoza Basım*, 1995;1-73.
25. Agustí AG. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med* 2005;99:670-82. [CrossRef]
26. Oudjik EJ, Lammers JW, Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2003;46:5-13. [CrossRef]
27. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347-60. [CrossRef]
28. Barreiro E, Gea J, Corominas JM, Hussain SN. Nitric oxide synthases and protein oxidation in the quadriceps femoris of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29:771-8. [CrossRef]
29. Gosker HR, Bast A, Haenen GR, et al. Altered antioxidant status in peripheral skeletal muscle of patients with COPD. *Respir Med* 2005;99:118-25. [CrossRef]
30. Orhan Z, Köksal N, Gökırmak M, ve ark. KOAH akut alevlenmesinde oksidatif stres ve tedavinin oksidan-antioksidan denge üzerine etkisi. *Solunum Hastalıkları* 2003;14:5-10.