

AKUT ATAĞ VE STABİL DÖNEMDEKİ ASTIMLI HASTALARDA LİPİD PEROKSİDASYONU VE ERİTOSİT KATALAZ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tuncer TUĞ *, Selim Murat TERZİ *, Necati SARI *, Necmi ÖZDEMİR **

* Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ELAZIĞ

** Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Son yıllarda, serbest radikallerin bronş astımı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kistik fibrozis gibi birçok akciğer hastalığının patogeneğinde rol oynayabilecekleri ileri sürülmektedir. Bu çalışmada, atak ve stabil dönemlerdeki bronş astımlı hastalarda serbest radikal aktiviteyi plazma malondialdehid (MDA) düzeyi ile, antioksidan aktiviteyi ise eritrosit katalaz düzeyi ile saptayarak değerlendirmeyi amaçladık.

Akut atak ve stabil dönemdeki 10' ar astımlı hasta ile 12 sağlıklı kontrol grubuna ait serum örneklerinden, MDA düzeyleri "thiobarbitüric acid reactive substance" (TBARS) metodu kullanılarak, katalaz enzim düzeyleri ise Beutler metodu ile ölçülmüştür. MDA düzeyleri, kontrol grubuna (ortalama \pm SD=1.88 \pm 0.2 nmol/mL) göre, hem atak döneminde (3.83 \pm 0.54 nmol/mL) hem de stabil dönemdeki (3.98 \pm 0.50 nmol/mL) astımlı hastalarda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Atak ve stabil dönemdeki astımlı hastaların MDA düzeyleri arasında ise anlamlı fark saptanamadı ($p>0.05$). Katalaz enzim düzeyleri kontrol grubunda $46.28 \times 10^4 \pm 12.6 \times 10^4$ U/gHb iken; atak dönemindeki hastalarda $107.34 \times 10^4 \pm 10.15 \times 10^4$ U/gHb, stabil dönemdeki hastalarda ise $101.34 \times 10^4 \pm 7.99 \times 10^4$ U/gHb olarak saptandı. Katalaz enzim düzeyi, atak ve stabil dönemdeki astımlı hastalarda kontrol değerlerinden anlamlı düzeyde yüksekken (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p<0.001$), atak ve stabil dönemdeki hastalar arasında anlamlı fark saptanamadı ($p>0.05$). Sonuçlarımıza göre astımlı kişilerin atak ve ataklar arasındaki stabil dönemlerinde inflamatuvar sürecin göstergesi de olabilen serbest oksijen radikallerinde ve antioksidan aktivitede anlamlı artışlar oluşmaktadır. Stabil astımlılarda da oksidan stresdeki anlamlı artış, kronik subklinik inflamasyonla açıklanabilir. Bu bulgular serbest radikal artışının astım patogeneğinde önemli rolleri olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: antioksidan sistem, bronş astımı, MDA, serbest radikaller

SUMMARY

Evaluation of Lipid Peroxidation and Erythrocyte Catalase Levels of Asthmatic Patients in Acute Attack and Stable State

In the last years, it is suggested that free radicals may play an important role in the pathogenesis of many lung diseases such as asthma, chronic obstructive lung disease and pulmonary fibrosis. We aimed to evaluate the oxidant stress and free radical activity by plasma level of malondialdehyde (MDA), the end product of lipid peroxidation and also antioxidant activity by plasma catalase

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Tuncer TUĞ. Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ELAZIĞ

Tel: (0424) 233 35 55 Fax: (0424) 238 76 88

e-mail: tugtuncer@hotmail.com

Alındığı tarih: 13.11.2003, kabul tarihi: 14.07.2004

level in acute attack and stable state of asthmatic patients. Blood samples were drawn from 10 asthmatic patients in acute attack, 10 patients in stable state and 12 healthy controls. MDA levels were determined by thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) and catalase levels were determined by Beutler method. MDA levels were 1.88 ± 0.2 nmol/mL in controls; 3.83 ± 0.54 nmol/mL and 3.98 ± 0.50 nmol/mL in asthmatic patients in acute attack and in stable state, respectively. There was no significant difference between MDA levels detected in acute attack and stable state ($p > 0.05$). However, significant increases in MDA levels were determined in asthmatics in both states when compared with controls ($p < 0.001$). Erythrocyte catalase levels were $46.28 \times 10^4 \pm 12.6 \times 10^4$ U/gHb in controls, $107.34 \times 10^4 \pm 10.15 \times 10^4$ U/gHb and $101.34 \times 10^4 \pm 7.99 \times 10^4$ U/gHb in asthmatic patients in acute attack and stable state, respectively. There was no significant difference between erythrocyte catalase levels measured in acute attack and stable state ($p > 0.05$). However, significant increases in erythrocyte catalase levels were detected in asthmatics in both states when compared with controls ($p < 0.001$).

According to our results, free oxygen radical levels and antioxidant activity significantly increased in asthmatic patients both in acute attack and stable state. This increase in stable state may be a cause for chronic subclinical inflammation. These findings suggest that increased free radical activity may play an important role in asthma pathogenesis.

Key words: antioxidant system, bronchial asthma, free radicals, MDA,

GİRİŞ

Astım kronik havayolu inflamasyonuna eşlik eden havayolu aşırı duyarlılığı ve reverzibl hava yolu obstrüksiyonu gibi temel bulgularıyla kronik bir akciğer hastalığıdır⁽¹⁾. Serbest radikallerin (SR: Oksidanlar veya reaktif oksijen (RO) türevleri) ve oksidan / antioksidan dengesizliğinin KOAH, bronkopulmoner displazi, pnömokonyozis, akut sıkıntılı solunum sendromu, idiopatik pümoner fibrozis ve bronş astımı gibi birçok akciğer hastalığının patogenezinde rol aldıkları ileri sürülmektedir⁽²⁻⁴⁾.

Oksidanlar lehine bir oksidan / antioksidan dengesizliği, havayolu epitel hücrelerinde direkt hasara yol açabilir. Ayrıca bu tip bir hasar anti proteazların oksidatif inaktivasyonu yoluyla dolaylı olarak da proteolitik etkide bir artış sonucu gelişebilecek akciğer bağ dokusu hasarıyla sonuçlanabilir^(2,4,6).

Astım patogenezi ile reaktif oksijen türevlerinin ilişkisi konusundaki bulgu ve raporların çoğu direkt yöntemlerle elde edilmemiştir. Bununla beraber astımlı bireylerde oksidatif yükün arttığına ilişkin sağlam deliller de vardır. Astımlı bireylerde periferik kandan izole edilen nötrofiller, eozinofiller ve alveolar makrofajlar normal kişilerden daha fazla reaktif oksijen türevleri üretirler; ve onların bu yeteneklerinin, metakolin inhalasyonuna havayolu aşırı cevabının derecesiyle korele olduğu bildirilmiştir⁽⁴⁾.

Hipokloritin invitro kobay trakea dokusunda metakolin

hiperreaktivitesine yol açtığı gösterilmiştir⁽⁵⁾. Lipid peroksidasyonu serbest radikaller tarafından başlatılan ve zar yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren biyokimyasal bir olaydır. Lipid peroksidasyonu, lipid hidroperoksidlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesi ile sona ermektedir. Bunlar malonildialdehid (MDA), alkoller, etan ve pentan gibi ürünlerdir. MDA lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak kullanılan parametrelerden biridir⁽⁷⁾. Endojen antioksidan sistemde yer alan ve oksidan hasardan organizmayı koruyucu rol oynayan süperoksitdizmutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi enzimlerin hücre seviyelerinin, SR'lerdeki artışla birlikte arttığı gösterilmiştir. Katalaz enzimi peroksizomlarda ve subsellüler organellerde bulunur ve hidrojen peroksidi detoksifiye eden önemli bir antioksidandır⁽⁸⁾.

Çalışmamızda, astım tanısı almış akut alevlenme ve stabil dönemdeki bireylerde oksidan-antioksidan dengesindeki değişimleri belirlemek amacıyla, oksidan stres göstergesi olarak serum MDA ve antioksidan kapasitesinin göstergesi olarak da eritrosit katalaz düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu konuda yapılan benzer çalışmalarda genel olarak atak ve stabil dönemde bağımlı gruplar arası değişimler araştırılmıştır. Bu nedenle biz, her iki dönemi bağımsız gruplarda araştırmayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu, 1999-2000 yıllarında Elazığ'da Fırat Tıp Merkezi ve Sigorta hastanesi göğüs hastalıkları polikliniklerine akut astım semptomlarıyla veya adı geçen kliniklerin gözetiminde olup kontrol amacıyla başvuran hastalardan başvuru sırasına göre seçildi. Uluslararası astım uzlaşma raporundaki öneriler doğrultusunda, hastaların klinik semptomları ve laboratuvar bulguları (PaO₂, solunum fonksiyon testleri, vb.) bir göğüs hastalıkları uzmanınca değerlendirilerek hastaların stabil veya akut atak döneminde olup olmadıklarına karar verildi.

Astımlı hasta grubu, atak döneminde bulunan (ortalama yaş \pm SD: 47 \pm 12.8) 8'i kadın, 2'si erkek ve stabil dönemde de (ortalama yaş \pm SD: 43 \pm 11.7) 9'u kadın 1'i erkek olmak üzere toplam 20 hastadan oluşturuldu. Çalışma sırasında, astım dışında serbest radikal oluşumunu etkileyebilecek herhangi bir akut veya kronik hastalığa sahip olan hastalar, ilgili uzmanlık biriminin değerlendirme sonucuna göre çalışma dışında tutuldu. Kontrol grubu, sosyal durumları hasta grubuna benzer (Fırat Tıp Merkezi personeli ile hasta eş ve yakınlarından oluşan) ve aynı yaş grubundaki 12 sağlıklı kişiden (9 kadın, 3 erkek: ortalama yaş \pm SD: 45 \pm 13.3) oluşturuldu. Kontrol grubu ve hasta gruplarının yaşları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Hasta ve kontroller son 5 yıl içerisinde sigara ve alkol kullanmayan kişilerden oluşuyordu. Hasta ve kontrol grubu çalışma öncesi çalışma hakkında bilgilendirilerek rızaları alındı. Tüm hasta ve kontrollere ait total IgE düzeyleri, merkezimizin immünoloji laboratuvarının normal referans sınırları olan "0" ile "150" U/L değerleri içerisinde ve düşük düzeylerde idi. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Ataktaki hasta grubu	Stabil dönem hastaları	Kontrol
Hasta (kadın/erkek)	10 (8/2)	10 (9/1)	12 (9/3)
Yaş	47 \pm 12.8 §	43 \pm 11.7 §	45 \pm 13.3 §
FEV1 (L)	1.21 \pm 0.12	2.90 \pm 0.73	3.36 \pm 0.78
FEV1 (%)	48.70 \pm 4.58	88.20 \pm 12.40	94.80 \pm 11.23
Total IgE (IU/L)	46 \pm 16	25 \pm 12	42 \pm 8

§ : anlamlı fark olmadığını göstermektedir, $p>0.05$.

Atak döneminde başvuran hastalara uluslararası astım uzlaşma raporunda belirtilen rutin astım atağı tedavi protokolüne uygun olarak nebulizer cihazı ile inhaler beta-2 mimetik ajan ve inhaler steroidlere ek olarak gerekiyorsa nazal oksijen ve/veya nazal steroidler dışında sistemik steroidleri de kapsayan bir başka ilaç kombinasyonu uygulanmadı. Hastaların hiçbirinde ateş ve lökositoz gibi enfeksiyon bulguları saptanmadı. Stabil dönemdeki tüm hastalar, aynı göğüs hastalıkları uzmanınca en az son bir ay, en fazla son 3 ay süresince stabil olarak değerlendirilen ve bu dönemde sadece uzun etkili inhaler beta-2 mimetik ve inhaler steroid kombinasyonu kullanan hastalardı.

Astıma yönelik rutin tedavileri devam ederken atak ve stabil dönemdeki astımlı hastalardan ve sağlıklı kontrollerden yaklaşık 10-12 saatlik açlık döneminden sonra sabah saat 06-08 arasında venöz kan örnekleri alındı. Serumlar ayrıldıktan sonra -20°C' de saklanarak gruplar halinde çalışıldı.

Serbest radikal artışı (oksidan stres), lipid peroksidasyonu ürünlerinin artışının tiobarbitürik asit reaktif substans (TBARS) metodu⁽⁹⁾ ile saptanması yoluyla ve antioksidan aktivite ise eritrositer katalaz enzim düzeyinin Beutler metodu⁽¹⁰⁾ ile ölçülmesi yoluyla saptandı.

TBARS metodu, yağ asitlerinin peroksidasyonunda bir son ürün olan malondialdehit (MDA)'in tiobarbitürik asit ile reaksiyona girerek 532 nm dalga boyunda maksimum absorbans vermesi esasına dayanmaktadır⁽⁹⁾. Beutler metodu ise, H₂O₂'in 230 nm'de ışığı absorbe etmesinden yararlanılarak yapılan spektrofotometrik bir yöntemdir⁽¹⁰⁾.

İstatistiksel analizler

Ortalamalar SD'lar ile hesaplandı. İstatistiksel değerlendirme, Windows tabanlı SPSS bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Her üç gruba ait bağımsız değişkenlerin karşılaştırılmasında tek-yönlü varyans analizi kullanıldı. Her bir değişken için grupların ikişerli olarak karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında, atak dönemindeki astımlı hastaların serum MDA ($p<0.001$) ve katalaz seviyeleri ($p<0.001$) kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Aynı şekilde stabil dönemdeki astımlı hastaların da serum MDA ($p<0.001$) ve katalaz seviyeleri ($p<0.001$) kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Atak arası (stabil) dönemdeki astımlı hastalar ile atak dönemindeki astımlı hastaların serum MDA ($p>0.05$) ve katalaz ($p>0.05$) düzeyleri arasında ise anlamlı fark yoktu (Tablo 2).

Tablo II: Kontrol grubu ile atak ve stabil dönemdeki astımlı hastalara ait serum MDA ve eritrosit katalaz enzim düzeyleri

	Serum MDA düzeyi (nmol / mL plazma)	Eritrosit katalaz düzeyi (U / g Hb)
Kontrol grubu (n=12)	1.88 ± 0.2	46.28 ± 12.60 x 104
Atak Dönemindeki Hastalar (n=10)	3.83 ± 0.54	107.0 ± 10.15 x 104
Stabil Dönemdeki Hastalar (n=10)	3.98 ± 0.50	101.34 ± 7.99 x 104
p ¹	$p>0.05$	$p>0.05$
p ²	$p<0.001$	$p<0.001$
p ³	$p<0.001$	$p<0.001$

P¹: Atak ve stabil döneme ait ortalamaların istatistiksel karşılaştırılmasını ifade eder. P²: Kontrol grubu ve atak dönemine ait ortalamaların istatistiksel karşılaştırılmasını ifade eder. P³: Kontrol grubu ve stabil döneme ait ortalamaların istatistiksel karşılaştırılmasını ifade eder.

TARTIŞMA

Organizmadaki normal metabolik olaylarda oksijenin kullanımı sonucu serbest radikaller oluşmaktadır. Reaktif oksijen (RO) türevleri olarak da adlandırılan bu moleküller, inaktif şekle dönüştürülemezse veya savunma sistemlerinin kapasitesini aşacak düzeylerde üretilirlerse organizma için toksik etkiler oluşturabilirler⁽¹¹⁾. RO türevlerinin yol açtığı lipid peroksidasyonu nedeniyle doku ve organlarda membran fonksiyonlarında bozulma, membrana bağlı reseptör ve enzimlerde aktivite kaybı ve membran geçirgenliğinde artış sonucu birçok hastalığın patogenezinde önemli etkiler olduğu vurgulanmaktadır⁽¹²⁾. Ortaya çıkan bu duruma "Oksidan Stres", sonuçta oluşan hasara da oksidan hasar denir. Normalde organizma bu zararlı etkileri antioksidan

mekanizma ile yok etmekte, ancak bu denge bozulduğunda oksidan hasar oluşmaktadır⁽⁶⁾. RO türevlerinin, organ, doku hasarı ve değişik hastalıkların etyopatogenezindeki rolü, son yıllarda tıbbın giderek artan ilgi alanını oluşturmaktadır⁽¹²⁾.

Astım gibi havayollarının inflamatuvar hastalıklarında, oksidan stresin artan oksidan ve/veya azalan antioksidan sistem etkinliğine bağlı olarak geliştiği belirtilmektedir^(1-11,13). Akciğerler devamlı olarak sigara dumanı, ozon gibi gaz ve aerosol halinde toksik dış etkenler veya hava boşluklarındaki inflamatuvar lökositlerin oluşturduğu oksidan maddelere maruz kalmaktadır⁽¹⁴⁾. Özellikle eozinofiller olmak üzere, astımlı kişilerin makrofaj ve lökosit gibi inflamatuvar hücrelerinden önemli miktarda RO ve nitrojen derivelere salındığı belirlenmiştir^(3,15). Reaktif oksijen türevleri doğrudan havayolu düz kaslarında kontraksiyon oluşturmakla birlikte, astımın önemli özellikleri olan epitelyal hasar ve inflamasyona da neden olurlar. Ayrıca karakteristik olarak, astımlı vakalarda mast hücrelerinden histamin salınımı ve havayolu epitel hücrelerinden mukus sekresyonu artışı meydana getirdikleri bildirilmiştir⁽⁴⁾.

Havayolu epitelini hasara uğratabilen ve interstisyuma zarar verebilen oksidan maddeler, yüksek derecede reaktif etkileriyle direkt olarak antiproteazları inaktif hale getirirler ve hava yollarındaki lökositlere de direkt etki ederler^(1,14).

Orta ve şiddetli astımda ve atopik bireylerde antijen stimülasyonunu takiben RO metabolitlerinin üretiminde artış olduğu gösterilmiştir⁽¹⁶⁾.

Bizim çalışmamızda, hem atak halinde hem de ataklar arası devredeki astımlı hastalarda serum MDA seviyeleri kontrol grubu değerlerinden anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu sonuçlara göre, inflamasyonun bir göstergesi de olabilen SR'ler ve bunlara bağlı gelişen lipid peroksidasyonu artışı, stabil astımlılarda da inflamasyonun sürdüğünü gösteren bir bulgu olarak kabul edilebilir. Astımlı hastaların atak ve atak dışı dönemlerinde lipid peroksidasyonu veya başka bir anlatımla SR artışı ciddi seviyelere ulaşarak, önemli oksidan hasara neden olabilir.

Astımlı hastalarda, lipid peroksidasyonunun nonspesifik ürünleri olan pentan ve etan gibi hidrokarbonlar, araşidonik asidin peroksidasyon ürünü ve bir prostaglandin analogu olan 8-isoproston seviyelerinde

de artış gösterilmiştir^(14,17,18,19). Astımlı hastaların bronkoalveolar lavaj sıvılarında serbest radikal düzeylerinde artış belirlenmekle birlikte⁽²⁰⁾, inhalasyon allerjenlerine bağlı gelişen orta derecedeki atopik astımlı hastalarda lipid peroksidasyonu ürünlerinin üriner atılımında da artış olduğu gösterilmiştir⁽²¹⁾. Çalışmamızdaki her iki hasta grubumuzda da atopinin tanımlayıcı bulgusu olan total IgE seviyeleri düşük düzeylerde idi. Sonuçlarımız, atopik astımlı olgulara ait benzer çalışma sonuçlarıyla karşılaştırıldığında non-atopik vakaların da lipid peroksidasyonu üzerinde benzer etkiler oluşturduğu öngörüsünü desteklemektedir. Ancak hassas istatistik ve methodsal yaklaşıma rağmen her iki grubumuzdaki vaka sayısının düşük olması sonuçlarımızın duyarlılığını düşürüyor olabilir. Lipid peroksidasyonu ürünlerinin, astımın şiddetiyle ilişkili olarak arttığını gösterir sistemik deliller vardır. MDA seviyesinin astımlı hastaların plazmalarında artmış olduğu gösterilmekle birlikte; bu artışın FEV₁'deki değişim ile negatif korele olduğu da bildirilmektedir⁽²²⁾. Rahman ve arkadaşları yaptıkları iki farklı çalışmada⁽²⁾ KOAH ve astım akut alevlenme döneminde MDA düzeylerini stabil döneme göre daha yüksek bulmuşlardır. Jöbss ve arkadaşları⁽²³⁾ stabil astımlı çocuklarda, antiinflamatuvar tedavi ile RO türevleri düzeylerinin düştüğünü saptamışlardır. Lipid peroksidasyonunun göstergesi olan soluk havasındaki pentan düzeyinin, akut astmalılarda yüksek olduğu, atak sonrasında ise normal düzeye döndüğü saptanmıştır⁽¹⁹⁾. Mohan ve arkadaşları⁽²⁴⁾ ise bronş astımlı hastalarda lipid peroksidasyon ürünlerinin plazma konsantrasyonlarının, değişik antioksidanlar ve serbest radikal üretiminin bir göstergesi olduğunu bildirmişlerdir.

Astımlı hastalarda hastalığa bağlı inflamasyonun şiddetlenmesiyle SR oluşumundaki artış arasındaki doğrusal ilişki nedeniyle, klinik düzelme ve inflamasyonun azalması sonucu MDA düzeyinin de kontrol değerlerine gerilemesi beklenir. Oysa, hem stabil dönemde hem de atak dönemindeki astımlı hasta gruplarımızda benzer MDA seviyeleri saptanması bir çelişki gibi görünmektedir. Stabil dönemdeki astımlı hasta grubumuz klinik olarak hastaneye yatışı gerekmeyen ancak seyrek ve hafif de olsa zaman zaman semptomatik yakınmaları olan fakat sürdürülen tedaviyle klinik durumları stabil seyreden hastalardı. Bu nedenle

tedavi ile klinik semptomlar baskılanmasına rağmen, inflamasyonun ve buna bağlı olarak SR artışının sürdüğü de düşünülebilir.

Atak dönemindeki hiçbir hastaya sistemik steroid kullanılmadı. Ayrıca hem atak hem de stabil dönemdeki tüm vakalar inhaler formdaki steroidleri düzenli olarak almaktaydılar. Her iki grubun benzer tedavi özelliklerinin çalışma sonuçlarını etkileyebilecek değişime yol açamayacağını düşünmekteyiz. Astımlı hasta gruplarını bağımsız örneklerden seçmemizdeki yaklaşım, bağımlı grupların kullanıldığı benzer çalışma örneklerine göre farklılığın ortaya konulabilmesi amacıyla da taşımaktaydı. Süperoksit dizmutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz organizmadaki en önemli antioksidan enzimlerdir⁽²⁵⁾. Organizmada oksidan hasarın engellenmesine yönelik antioksidan savunma sistemleri içerisinde katalaz enzimi önemli yer tutar. Katalaz enzim düzeyinin saptanması antioksidan sistemin değerlendirilmesi hakkında önemli bilgiler sağlar. Katalaz enzimi peroksidomlarda ve subelüler organellerde bulunur ve hidrojen peroksiti detoksifiye eder ($2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$). Oksidan hasar sırasında hücreleri korumak için diğer anti-oksidan enzimler gibi hücre seviyelerinin arttığı gösterilmiştir^(2,8,26).

Rahman ve arkadaşları⁽²⁾ KOAH ve astım olgularında TEAC (Plasma Trolox Equivalent Antioxidant Capacity) düzeylerini normalden düşük bulmuşlardır. Akut ataktaki KOAH ve astımlılarda ise bu düşüşün çok daha belirgin olduğu bildirilmiştir.

Bizim atak ve stabil dönemlerdeki hasta gruplarımızın katalaz düzeyleri, benzer seviyelerde olmakla birlikte, kontrol değerlerinden anlamlı düzeyde yüksek değerlerdeydi. Bu sonuç, oksidan hasar artışına karşı koruyucu bir sistem olarak antioksidan enzim düzeylerinin arttığını vurgulayan çalışmalarını destekler niteliktedir.

Sonuç olarak çeşitli dokularda ve hücrelerde sürekli olarak oluşan serbest radikaller temel makro moleküllere (lipitler, proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitler) hasar verirler. Serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı etkili ve güçlü bir endojen savunma sistemi bulunmaktadır. Bu sistemin sağlıklı işlemesi ve SR'lerle antioksidanlar arasındaki hassas dengenin korunması organizmanın canlılığını sürdürmesi açısından çok önemlidir. Bu bakımdan organizmanın antioksidan

kapasitesinin ve karşı karşıya olduğu oksidan stresin belirlenmesi önem kazanmaktadır.

Sonuçlarımıza göre, atak ve ataklar arasındaki stabil dönemlerde astımlı kişilerde inflamatuvar sürecin ve oksidatif stresin göstergesi olabilen lipid peroksidasyon ürünü MDA düzeylerinde belirgin artışla birlikte antioksidan aktivitede de artış oluşmaktadır. Stabil dönemde de oksidan yükteki artışın sürmesi, kronik subklinik inflamasyonun anlamlı bir göstergesi olabilir. Bu bulgular, inflamatuvar bir havayolu hastalığı olan astımda serbest radikal artışının ve bunun sonucu gelişme olasılığı yüksek olan oksidatif hasarın astım patogeneğinde önemli rolleri olabileceği görüşünü desteklemektedir.

KAYNAKLAR

- Ganas K, Loukides S, Papatheodorou G, ve ark. Total nitrite/nitrate in expired breath condensate of patients with asthma. *Respir Med* 2001;95:649-654.
- Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Sistemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1055-1060.
- Kumar KV, Das UN. Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension. *Free Radical Res Commun* 1993;19:59-66.
- MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacology* 2001;429:195-207.
- Heffner JE, Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:531-537.
- Rhodes P, Leone AM, Francis PL, ve ark. The L-arginine: nitric oxide pathway is the major source of plasma nitrite in fasted humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;209:590-596.
- Demir T, Aydemir A, Güler S, ve ark. Akut ve stabil KOAH olgularında oksidatif stres. *Solunum* 1999;1:43-47.
- Demircin G, Öner A. Serbest radikaller, reaktif oksijen molekülleri ve oksijen hasar. *Klinik Bilimler* 1998;4:439-445.
- Yagi K. Lipid peroxides and human diseases. *Chem Phys Lipids* 1987;45:337-351.
- Beutler E. Red cell metabolism and hemolysis. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1987;50:1453-1460.
- Fırat İH, Fırat S, Ekim N. Oksidan stres ve akciğerler. *Heybeli Ada Tıp Bülteni* 1997;3:80-88.
- Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Oxidative stress studs group. Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:341-357.
- Dohlman AW, Black HR, Royal JA. Expired breath hydrogen peroxide is a marker of acute airway inflammation in paediatric patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;148: 955-960
- MacNee W, Bridgeman MME, Marsden M, ve ark. The effects of N-Acetylcysteine and glutathione on smoke-induced changes in lung phagocytes and epithelial cells. *Am J Med* 1991;91 (suppl 30):30s-60s.
- Dworski R. Oxidant stress in asthma. *Thorax* 2000; 55 (suppl2): S51-S53.
- Ünlü M, Akkaya A. Reaktif oksijen metabolitleri ve akciğer hastalıkları. *Solunum Hastalıkları* 1999;10:207-211.
- Antczak A, Nowak D, Shariati B, ve ark. Increased hydrogen peroxide and thibarbituric acid-reactive products in expired breath condensate of asthmatic patients. *Eur Respir J* 1997; 10:1235-1241.
- Montuschi P, Corradi M, Ciabattini G, ve ark. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:216-220.
- Olopade CO, Zakkar M, Swedler WI, Rubinstein I. Exhaled pentane levels in acute asthma. *Chest* 1997;111:862-865.
- Dworski R, Murray JJ, Roberts LJ, ve ark. Allergen-induced synthesis of F(2)-isoprostanes in atopic asthmatics. Evidence for oxidant stress. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1947-1951.
- Dworski R, Roberts LJ, Murray JJ, ve ark. Assessment of oxidant stress in allergic asthma by measurement of the major urinary metabolite of F2-isoprostane, 15 F2t-Isop. *Clin Exp Allergy* 2001;31:387-390.
- Calabrese C, Triggiani M, Marone G, Mazzeola G. Arachidonic acid metabolism in inflammatory cells of patients with bronchial asthma. *Allergy* 2000;55:27-30.
- Jobsis Q, Raatgeep HC, Hermans PWM. Hydrogen peroxide in exhaled air is increased in stable asthmatic children. *Eur Respir J* 1997;10:519-521.
- Mohan K, Dos VN. Oxidant stress, antioxidants, nitric oxide and essential fatty acids in bronchial asthma. *Med Sci Res* 1997;25:307-309.
- Bolzan AD, Bianchi MS, Bianchi NO. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in human blood: Influence of sex, age and cigarette smoking. *Clinical Biochemistry*, 1997;30:449-454.
- Yalçın S. Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi. *Aktüel Tıp Dergisi* 2000;5:27-30.