

Bir antioksidan olarak N-asetil sisteinin kronik obstrüktif akciğer hastalığında kullanımı

The use of N-acetyl cystein as an antioxidant in chronic obstructive pulmonary disease

Melahat Akdeniz¹, Mehmet Öner², Hakan Yaman³

Özet

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik hastalıklar içerisinde payı giderek artan, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Küratif yönetimi mümkün olmayan, bir noktadan sonra bireyin yaşam kalitesini korumaya yönelik müdahalelerin ön planda olduğu, kronik ilerleyici bir sağlık sorunudur. Başlangıcın asemptomatik seyretmesi, erken evrede tanı zorluklarına neden olmaktadır. KOAH'ın prevalansını bu bağlamda hesaplamak güçtür. Hastalığın patogenezi mukosilyer etkinlikte düşmeye bağlı olarak balgam yapımında artma, solunum yollarında bazı yakınmalar oluşturur. Fazla mukus üretimi ve bunun dışarıya atılmaması bronşlarda daralmaya ve hastalığın şiddetlenmesine neden olur. Obstrüksiyon bakteri kolonizasyonunu kolaylaştırır ve akut bronşit atakları ortaya çıkar. Bu çerçevede mukus yapımını ya da atılımını sağlayan ajanlar bronşiyal bakteri kolonizasyonunu ve akut atakların ortaya çıkmasını engeller. Bazı metaanalizler N-asetil sistein'in (NAS) diğer mukolitiklerle eş oranda KOAH ve kronik bronşit alevlenmelerinin sıklığını azalttığını bildirmektedir. NAS mukus atılımını artırdığı gibi, hidrojen peroksid, hidroksil radikali ve hipoklorik asit gibi oksidanlara karşı bir antioksidan etkiye de sahiptir. NAS kullanımı KOAH alevlenmelerinin önlenmesi ve azaltılmasında, yaşam kalitesinin artırılmasında etkili bir tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar sözcükler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, asetilsistein, hastalık ilerlemesi, antioksidanlar, aile hekimliği, birincil bakım.

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an important reason of morbidity and mortality. It is a chronic, progressive state, which is a steadily increasing entity in chronic conditions. Improvement of quality of life is considered more important than ever. The pathogenesis of this condition is the loss of mucociliary activity and increase in mucus production. Failure of throwing up and increased production of mucus causes obstruction of the bronchial system. Obstruction facilitates the bacterial colonisation in bronches and causes acute exacerbations. Agents which facilitate the mobility of mucus can prevent bacterial colonisation and acute exacerbation. Some metaanalyses have shown that N-acetyl-cystein (NAC) preparates are as effective as mucolytics in exacerbation of COPD and chronic bronchitis. NAC helps to throw up mucus and has antioxidant effects. NAC application in COPD could be an important alternative to prevent acute exacerbations and to increase quality of life in patients with COPD.

Key words: Pulmonary disease, chronic obstructive, acetylcysteine, disease progression, antioxidants, family practice, primary care.

K OAH tüm dünyada kronik morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni olup, prevalans ve mortalitesi gittikçe artmaktadır. Kalıcı ve ilerleyici semptomlarıyla hastaların yaşam kalitelerini önemli ölçüde olumsuz yönde etkileyen bu hastalık, ülkeler için de ciddi bir sağlık sorunu ve ekonomik yük oluşturmaktadır.

ABD'de 15 milyon kişinin KOAH, 12 milyon kişinin kronik bronşit olduğu tahmin edilmektedir.¹

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre KOAH nedeni ile 2005 yılında tüm dünyada üç milyon kişi yaşamını kaybetmiştir.^{1,2} DSÖ; 2001'de beşinci ölüm nedeni olan KOAH'ın 2020 yılında, nüfusun yaşlanması ve siga-

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanı, Yard. Doç. Dr., Antalya

² Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanı, Dr., Antalya

³ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanı, Prof. Dr., Antalya

ra içiminin devam etmesine bağlı olarak, üçüncü sıraya yükseleceğini öngörmektedir.^{3,4} Ülkemizde 2003 yılında yapılan hastalık yükü çalışması KOAH'ın tüm ölümlerin %5.3'ünü oluşturduğunu ve ölüm nedenleri sıralamasında üçüncü sırada yer aldığını göstermektedir.⁵

KOAH 40 yaşın altında nadir görülür. 40 yaşından sonra mukus hipersekresyonuna bağlı yakınmalar giderek artan bir şekilde ortaya çıkar.¹ Erken evrede tanı zorlukları olması nedeniyle KOAH'ın prevalansını hesaplamak zordur. Son yapılan uluslararası BOLD çalışmasında KOAH prevalansı ABD'de %10.1 olarak bulunmuştur. Uluslararası prevalans %7 ile %19 arasında değişmektedir.⁶ Aynı çalışmayı Türkiye'de yürüten Kocabaş ve arkadaşları ülkemizde KOAH prevalansını %19.1 bulmuşlardır.⁷ Günen ve arkadaşlarının çalışmasında ise ülkemizde 40 yaş üzerinde KOAH prevalansı sigara içenler arasında %18.1, genç içiciler arasında %4.5 olarak bulunmuştur.⁸

KOAH özellikle artan öksürük, solunum sıkıntısı ve pürülan olabilen balgam çıkarma semptomları ile karakterize, alevlenme atakları ile seyreden kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Bu akut ataklar hastaların yaşam kalitelerini olumsuz etkilemekte, sağlık bakımı kullanımını ve hastaneye yatışı artırmakta, bazen de ölümle sonuçlanmaktadır.

KOAH'ın patogenezinde sigara dumanı, hava kirliliği, genetik etmenler, yaşlanma ve tekrarlayan pulmoner infeksiyonların neden olduğu inflamasyon, hücre gelişmesinde değişiklikler, hücre apoptozis, anormal hücre onarımı, ekstrasellüler matriks yıkımı ve oksidatif stres rol oynamaktadır. En önemli etken sigara içimidir. Sigara içenlerin en az yarısında kronik bronşit ve %15'inde KOAH gelişmektedir.⁹ Tüm KOAH hastalarının %90'ında sigara kullanımı öyküsü vardır.^{10,11} Sigara içimi oksidatif stresi indükler ve KOAH ilerlemesi ve alevlenmesiyle yakından ilişkilidir.¹⁰ Alfa 1 antitripsin eksikliği, hava yolu hiperreaktivitesi, düşük sosyoekonomik durum, düşük doğum ağırlığı, çocukluk çağında şiddetli solunum yolu infeksiyonu öyküsü KOAH için diğer risk etmenleridir.¹¹ Ülkemizde kırsal bölgedeki kadınlar arasında ısınma ve yemek pişirme amacı ile yakılan odun ve tezek gibi biyomas yakıt dumanına maruziyet de önemli bir KOAH nedenidir.⁸ KOAH'ın patogenezinde genetik yatkınlığın da rolü olduğu gösterilmiştir. Genetik olarak alfa-1 antitripsin salınımında defekt ve proteaz-antiproteaz

dengesizliği diğer risk etmenlerinin varlığında KOAH gelişimine neden olmaktadır.¹² Oksidan – antioksidan dengesizliği ile ilişkili genler de KOAH gelişimine katkı yaparlar.¹¹

KOAH'lı hastalarda mukosilier etkinlikte azalma, balgam yapımında artma semptomlarının nedenini oluşturur. Aşırı mukus üretimi ve bunu dışarı atacak mukosilier etkinliğin olmaması bronşlarda daralmaya ve hastalığın şiddetinin artmasına neden olmaktadır. KOAH'da kronik mukus hipersekresyonu hem FEV1'de azalma hem de mortalitede artışla ilişkili bulunmuştur.¹ Hava yolunun mukusla tıkanması bakteriyel kolonizasyonu kolaylaştırarak akut bronşit ataklarına neden olmaktadır.^{1,11} Mukus yapımını ya da atılımını sağlayan ilaçlar bronşiyal bakteri kolonizasyonunu ve akut atakları önleyebilmektedir.^{1,9} Kronik bronşit KOAH'ın en sık görülen özelliğidir ve en az iki ardışık yılda, bir yılda en az üç ay balgam çıkarmaya neden olabilen inatçı ve tekrarlayıcı bronşiyal hipersekresyonla karakterizedir. Kronik bronşitin patolojisi net değildir, ancak büyük havayollarında mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve inflamasyon varlığı gösterilmiştir.¹¹

Kronik bronşit ya da KOAH balgam miktar ve pürülanlığında artma ve semptomlarda kötüleşme ile karakterize tekrarlayan alevlenmeler ile seyreder. Alevlenmeler kişinin sağlığını etkiler ve morbiditeye neden olurken; aynı zamanda hastalığın mali yükünü de artırırlar. Bu alevlenmeler genellikle antibiyotik ve steroidlerle tedavi edilir. Akut alevlenmeler tedavi edilse bile akciğer dokusu eski durumuna tam dönemez ve alevlenme sürelerine bağlı olarak hastalığın ilerlemesine neden olur. Bu nedenle KOAH'ta en önemli tedavi hedefi; akut alevlenmeleri önlemek ve hastalık ataklarını çabuk iyileştirmektir. Bu nedenle akut alevlenmelerin süre ve sıklığını azaltan tedavilere gereksinim vardır. Mukusun aşırı salınımı da akut alevlenmelerde rol oynamaktadır. Bu nedenle mukusun atılımını ve sterillliğini sürdürmek çok önemlidir. Bu amaçla kullanılan pek çok ilaç vardır. Mukolitikler viskozitesini ve sekresyonunu azaltarak balgam atılımında yardımcı olurlar. Mukolitik ajanların etkinliğine dair yapılan çalışmalarda ve metaanalizlerde; bu ajanların KOAH'lı ve kronik bronşitli hastalarda alevlenmelerin azaltılmasında orta derecede ama önemli etkinliği olduğu görülmüş-

tür.^{9,10,13} Bazı meta-analizlerde N-asetil sisteinle (NAS) ilgili çalışmalar gözden geçirilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları derlendiğinde NAS'ın de diğer mukolitiklerle eş oranda KOAH ve kronik bronşit alevlenmelerinin oranını azalttığı görülmüştür.^{9,10,13} NAS'ın potansiyel etki mekanizması mukus viskozitesini ve sekresyonunu azaltmak, atılımı artırmaktır. NAS aynı zamanda hidrojen peroksid, hidroksil radikali ve hipoklorik asit gibi oksidanlara karşı bir antioksidan olarak etki göstermektedir.¹⁴

Oksidatif stres; antioksidanlara maruziyetin artması ve/veya antioksidan kapasitesinin azalmasına verilen addır. Vücutta hücrelerin yaşaması ve işlevlerini yapabilmesi için gerekli rutin biyokimyasal reaksiyonlar, oksijenin kullanılması ile olmaktadır. Oksijenin kullanılması sırasında ortaya çıkan yan ürünlere oksijen radikalleri (oksidan) ya da serbest radikal denir. Oksidanlar ya da serbest radikaller genellikle lökositlerin uyarılması ile ortaya çıkarlar ve hedef hücrede biyokimyasal değişiklikler yaparlar. Hidroksil radikali, süperoksit radikali ve hidrojen peroksit serbest radikallere örnek olarak verilebilir. Oksidanların lehine antioksidan ve oksidan arasındaki dengenin bozulması oksidatif stresin ortaya çıkmasına neden olur. Oksidan yükünün artması ya da antioksidanların azalması ya da sigara dumanına maruziyet ve hava kirliliğinde olduğu gibi her ikisi birlikte olabilir. Oksidatif stres, KOAH ve ateroskleroz gibi pek çok hastalığın gelişiminde temel mekanizmadır.¹⁴

Akciğer, oksidanlardan en çok etkilenen organdır. Havayollarında üretilen reaktif oksijen türünde artış hava yollarında oksidatif stresin arttığını gösterir.¹⁵ Kronik inflamasyon ve oksidatif stres KOAH patogenezinin önemli özellikleridir. KOAH'lı hastalarda oksidatif stresin nedeni çeşitli inflamasyonlar, hava yollarındaki immün hücreler ve epitel hücrelerinde ortaya çıkan reaktif oksijen türlerinin ve inhale edilen oksidan yükünün artmasıdır.¹⁵ KOAH'da; akciğerlerde oksidatif strese bağlı olarak antiproteaz ve sürfaktanlar inaktive olur, mukus sekresyonu artar, hücre zarı lipidlerinde peroksidasyon, alveol epitelinde hasar, ekstrasellüler matriksde yeniden yapılanma ve apoptozis olur. Oksidan maddeler, hücre dışı matriksin yapısını, biyolojik membranları, DNA hasarı yaparak hücrenin genetik yapısını, siliyer işlevini bozar, enzimatik olayları etkiler, sürfaktan aktivitesini azal-

tır, mukus yapımını, sitokinlerin ve proteazların etkinliğini arttırırlar.^{15,16} Akciğerin sigara dumanında bulunan serbest radikallere ve reaktif nitrojenlere kronik maruziyeti sigaranın KOAH gelişimindeki rolünü açıklamaktadır.¹⁷ KOAH ve oksidatif stres arasındaki ilişkiye dair önemli kanıtlar vardır.¹⁰ Pulmoner oksidan - antioksidan dengesizliğinin derecesi KOAH'ın şiddeti ile doğru orantılıdır. Akciğerlerin bu stresi karşılayabilme yeterliliği, KOAH için duyarlılık ve direncin önemli belirleyicisidir. Bu nedenle KOAH tedavisinde antioksidanlar veya endojen antioksidanların arttırılmasının yararlı olma olasılığı yüksektir.¹⁵ Çeşitli antioksidanlar arasında şimdye kadar güvenilir olanlar, tiyol antioksidanlar ve mukolitik ajanlar, NAS, n-asistein, fudosteine, erdosteine ve karbosistein gibi ajanlardır.¹⁷ Antioksidan olarak NAS'ın, KOAH'da kullanılmasının yararına ve alevlenmeyi azalttığına dair pek çok çalışma vardır.^{14,17,18-20} Tattersall AB ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NAS ile tedaviye başlandıktan iki ay sonra balgamın viskozitesinin %80, atılımının %71 oranında arttığı; öksürük şiddetinin de %74 oranında azaldığı bulunmuştur. Tedaviden bir- iki ay sonra akciğer seslerinde düzelme, dispne, siyanoz ve eşlik eden kalp yetersizliğinde iyileşme görülmüştür.¹⁸ Bir başka çalışmada, Lundback B ve arkadaşları NAS'ın kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 50 yaş üzeri hastalarda akciğer fonksiyonlarının bozulmasını %50 oranında azalttığını göstermişlerdir.¹⁹

Poole ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da ayaktan tedavi edilen KOAH ve kronik bronşitle ilişkili çalışmaların tarandığı sistemik gözden geçirmede 400'den fazla çalışmayla karşılaşılmıştır.⁹ Bu araştırmalardan 23 tanesi seçilerek değerlendirilmiştir. İki ay süreyle oral mukolitik verilen KOAH'lı hastalarda akut atak sayısının anlamlı oranda azaldığı ve hastalık gün sayısında da düşme olduğu görülmüştür. Hastaneye yatış oranlarında da azalma olmuştur. Yine aynı araştırmada FEV1 değerleri plasebo ile karşılaştırılmış ancak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.⁹ Ancak bazı araştırmalarda ise düzenli ve etkin dozda NAS kullanan hastalarda FEV1'in de arttığı görülmüştür.¹⁴

N-asetilsistein, L-sistein'in bir varyantıdır ve asetaminofenin toksikozunda antidot olarak kullanılır. KOAH alevlenmelerinin önlenmesi, kontrast madde ile görüntü-

leme girişimlerine bağlı böbrek yaralanmalarının önlenmesi, infeksiyondan önce başlanırsa influenza virusundan kaynaklanan hastalıkların önlenmesi, pulmoner fibrozis tedavisi, klomifene dirençli polikistik over sendromlu (PKOS) hastalarda infertilite tedavisi dahil pek çok durumda kullanım alanı vardır.²¹ Sınırlı çalışmalar NAS'ın kanser kemoprevansiyonunda rol oynayabileceğini göstermektedir. *Helicobacter pylori* eradikasyonunda yardımcıdır, renal diyaliz hastalarında gentamisine bağlı iştih kaybılarının profilaksisinde de etkili olduğu gösterilmiştir.²²

Birçok araştırmada gösterildiği gibi bu klinik etkiler NAS'ın bir antioksidan olmasından kaynaklanmaktadır. İnfeksiyon, toksik maddelere maruziyet, inflamasyonlar ve stres sırasında nitrik oksid sistemleri aktive olmaktadır. NAS desteğinin vücudun majör antioksidanı olan glutasyon düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. Glutasyon toksik maddelerin ve serbest radikallerin uzaklaştırılmasında yaşamsal rol oynar, hücreleri koruyucu etkisi vardır.²³ NAS hücre içinde sistein için bir kaynaktır ve hücre içi sistein, glutasyon redoks sistem üretimini sağlar. NAS hidrojen peroksit ile gelişen epitel hücre hasarını ve sigaranın neden olduğu inflamatuvar hücre artışını azaltır.²³ Glutasyon 3 amino asitten oluşur: glutamat, glisin ve sistein. Oksidatif stres sırasında glutasyonun sentez hızı sistein varlığına bağlıdır.

NAS'ın antioksidan etkisine bağlı olarak KOAH, influenza infeksiyonu ve idiyopatik pulmoner fibrozis gibi durumlarda oluşan inflamasyon iyileşebilir. Antioksidan etkisine ek olarak nitrik oksidin etkinliğini ve üretimini kolaylaştırarak bir vazodilatör gibi de etki eder.^{22,23}

Yapılan bir çalışmada gebe farelerde sigara dumanından etkilenen ceninlerin NAS kullanımı ile akciğerlerindeki peroksidatif değişimler incelenmiş, sigara dumanının cenin akciğerlerinde oksidatif hasara neden olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda NAS verilen anne farelerin ceninlerindeki oksidatif değişim kontrol grubuna yakın bulunmuştur. Sonuç olarak NAS kullanımı ile sigara dumanına maruz kalan ceninin akciğerlerindeki hasar önlenbilir bulunmuştur.²⁴ Amfizemli ve amfizemi olmayan sigara içicilerini kapsayan bir çalışmada ise sigara içenlerde, daha amfizem gelişmeden önce iltihap hücre sayısında artış olduğu ve NAS kullanımının bu inflamatuvar hücre artışını azalttığı gösterilmiştir.²⁵

NAS genellikle iyi tolere edilir. KOAH alevlenmelerine karşı etkili doz günde iki kez 600-1200 mg'dir ve bu dozda yan etkiler enderdir. Yan etki olarak kusma, ishal, bulantı, geçici deri döküntüleri, kızarıklık, karın ağrısı ve kabızlık görülebilir. Yüksek dozlarda baş ağrısı, kulak çınlaması, ürtiker, döküntü, titreme, ateş ve anafilaktoid reaksiyonlar psödöanafilaksi gibi yan etkiler görülebilir. Nitrogliserin ve benzeri ilaçların etkisini arttırabileceğinden bu tür ilaç kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır.²²

Sonuç olarak NAS kullanımı kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmelerinin önlenmesi ve azaltılmasında, yaşam kalitesinin artırılmasında etkili bulunmuştur (Tablo 1). KOAH küratif tedavisi olmayan bir hastalık olmakla birlikte, etkili tedavilerle hastanın yaşam kalitesi ve yaşam süresinde artış olabileceği gösterilmiştir. Birincil bakımda çalışan hekimlerin genellikle KOAH'ın etkili tedavisi olmadığı yönündeki düşünceleri bu hastala-

Tablo 1. NAS uygulaması için kanıta dayalı öneriler²²

NAS'in kullanımı*	Kanıt düzeyi
• KOAH'da akciğer fonksiyonlarını koruma	C
• KOAH'da akut alevlenmeyi önleme	B
• Kontrast madde nefropatisini önleme	B
• Grip hastalığında seyri hafifletirme	B
• İdiyopatik pulmoner fibrozisde akciğer fonksiyonlarının korunmasında	C
• Klomifen dirençli PCOS hastalığı olan kadınlarda infertilite tedavisinde	B
Kanıt düzeyi A: Tutarlı, iyi kalite, hasta yönelimli kanıt	
Kanıt düzeyi B: Tutarlı ya da sınırlı kalitede hasta yönelimli kanıt	
Kanıt düzeyi C: Konsensus, hastalık yönelimli kanıt. Günlük uygulama, uzman görüşü ya da olgu serileri	

rın yeterli tedavi almalarını önleyebilmektedir. Bu konuyla ilgili çıkarılmış olan rehberlerin kullanılmaması da bakımın niteliğini olumsuz etkileyebilmektedir.²⁶ NAS yan etkisinin çok az olması ve toksisite riskinin olmaması nedeni ile birincil bakımda KOAH hastalarında hastalığın seyrini yavaşlatmak ve hastanın yaşam kalitesini artırmak için güvenle kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Miravittles M. Debate: Is there a place for oral mucolytics in the prevention of LRTI-CON. European Respiratory Society, PGI-EU GRACE Network Full-day Course: Vaccination and Preventive Measures for LRTIs in Community: What's new? ERS Vienna 2009 Congress.
2. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005; 294: 1255-9.
3. Kocabaş, A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile ilgili gerçekler, Dünya KOAH Günü 2002. <http://www.goldcopd.com>. adresinden 26.05.2010 tarihinde erişilmiştir.
4. World Health Organization 2007. Burden of COPD. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en> adresinden 26.05.2010 tarihinde erişilmiştir.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı RSHMB Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü Ulusal Hastalık Yüklü Çalışması 2004. Ankara, Aydoğdu Ofset Matbaacılık. 2007: 434-5.
6. Buist AS, McBurnia MA, Vollmer WM ve ark. BOLD collaborative research Group. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study). A population based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741-50.
7. Kocabaş A, Hancıoğlu A, Turkyılmaz S ve ark. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: A543.
8. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, Pehlivan E. Prevalence of COPD: First epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Int Med* 2008; 19: 499-504.
9. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322: 1-4.
10. Grandjean EM, Berthet P, Ruffman R, Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2000; 22: 209-21.
11. Viegi G, Pistelli F, Sherill DL, Maio S, Baldacci S, Carozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J* 2007; 30: 993-1013.
12. Teramoto S. 1. COPD pathogenesis from the viewpoint of risk factors. *Intern Med* 2007; 46: 77-9.
13. Stey C, Steurer J, Bachmann S, Medici TC, Tramer MR. The effects of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J* 2000; 16: 253-62.
14. Repine JE, Bast A, Lankhorst I ve The Oxidative Stress Study Group. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341-57.
15. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med* 1991; 91; 3: 23-30.
16. Rahman I. The role of oxidative stress in the pathogenesis of COPD: implications for therapy. *Treat Respir Med* 2005; 4: 175-200.
17. Dekhuijzen PN, van Beurden WJ. The role for N-acetylcysteine in the management of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006; 1: 99-106.
18. Tattersall AB, Bridgman KM, Huitson A. Acetylcysteine (Fabrol) in chronic bronchitis - a study in general practice. *J Int Med Res* 1983; 11: 279-84.
19. Lundbäck B, Lindström M, Andersson S, Nyström L, Rosenhall L, Stjernberg N. Possible effect of acetylcysteine on lung function. *Eur Respir J* 1992; 5: 289-95.
20. Rahman I. Antioxidant therapeutic advances in COPD. *Thorax* 2008; 2; 351-74.
21. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985; 40: 832-5.
22. Millea PJ. N-Acetylcysteine: Multiple clinical applications. *Am Fam Physician* 2009; 80: 265-9.
23. Singh A, Rangasamy T, Thimmulappa RK ve ark. Glutathione peroxidase 2, the major cigarette smoke-inducible isoform of GPX in lungs, is regulated by Nrf2. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 35: 639-50.
24. Basyigit, M Tugay, Dilioglugil MO ve ark. Protective effects of N-acetylcysteine on peroxidative changes of the fetal rat lungs whose mothers were exposed to cigarette smoke. *Hum Exp Tox* 2007; 26: 99-103.
25. Campbell EJ, Campbell MA, Boukedes SS, Owen CA. Quantum proteolysis by neutrophils: Implications for pulmonary emphysema in α 1-antitrypsin deficiency. *Chest* 2000; 117: 303.
26. Yaman H, Akdeniz M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve birinci basamakta rehberlerin kullanımı. *Sindrom* 2010; 22: 17-21.

Geliş tarihi: 10.06.2010

Kabul tarihi: 09.07.2010

Çıkar çakışması:

Yazarlardan Dr. Hakan Yaman Bilim İlaç Firmasının karşılıksız bilimsel desteği ile eğitim etkinliklerinde bulunmuştur.

İletişim adresi:

Prof. Dr. Hakan Yaman
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı
Antalya
Tel: (0242) 249 68 60
e-posta: ailehekimligi@akdeniz.edu.tr