

KOAH Akut Atak Tedavisinde Antioksidan Olarak N-Asetilsistein'in Etkinliği

Haluk Dülger*, Ahmet Durmuş**, Cengizhan Sezgi***, Kürşat Uzun***, Bülent Özbay***

Özet:

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında oksidatif stresin rolü çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Son yıllarda oksidatif stresin rol aldığı hastalıklarda antioksidan özelliği olan N-asetilsistein (NAS)'in kullanılması ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmada tek kör randomize NAS'ın KOAH akut atak ile gelen hastalarda tedavideki etkinliğini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 60 KOAH'lı hasta ve 20 sağlıklı kişi alındı. Çalışmamızda rutin tedaviye alınan KOAH'lı hastalar N-asetilsistein tedavisi alan ve almayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Olguların tedavi öncesi ve sonrası solunum fonksiyonları, kan gazı değerleri ve malondialdehid (MDA) değerleri kendi aralarında karşılaştırıldı.

N-asetilsistein kullanan olgularda tedavi sonrası FEV₁, PO₂ ve Sat O₂ ortalama değerleri tedavi öncesi değerlerden anlamlı olarak yüksekti (p<0.001). Ortalama MDA değeri ise NAS kullananlarda tedavi sonrası, öncesine göre anlamlı olarak düşmüştü (p<0.001). NAS kullanmayanlarda ise tedavi öncesi ve sonrası çalışılan tüm parametreler açısından anlamlı bir farklılık yoktu. N-asetilsistein'in KOAH tedavisinde faydalı olabileceği ve olgu sayısının daha fazla olduğu büyük randomize çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: N-Asetil sistein, KOAH

KOAH günümüzde en önemli sağlık problemlerinden biri ve tüm dünyada yaygın mortalite ve morbidite sebebidir. Sigara içimi KOAH'ın en önemli risk faktörlerindedir(1). Son yıllarda KOAH patogenezinde serbest oksijen radikallerinin rol oynadığını çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir(2-4). Bu nedenle serbest oksijen radikallerin patogenezdaki rolü nedeniyle, antioksidanlar KOAH tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle antioksidan olarak N-asetilsistein (NAS)'in atak sıklığını azalttığı ve atak tedavisinde kullanılabileceği gösterilmiştir (5,6). NAS hücre içinde sistein için bir kaynaktır ve hücre içi sistein, glutatyon redoks sistem üretimini sağlar. NAS hidrojen peroksit ile gelişen epitel hücre hasarını ve sigaranın neden olduğu inflamatuvar hücre artışı azaltır(7). KOAH'lı hastalarda yapılan çalışmalarda NAS'ın balgam viskozitesinde azalma, balgam hacminde artma, ekspektorasyonda kolaylık, öksürük, nefes darlığı ve alevlenme sayısında azalma gibi etkilerinin olduğunu göstermektedir (8). Bu çalışmada antioksidan özelliği olan N-asetilsistein'in KOAH akut atak ile gelen hastalarda tedavide etkinliği olup olmadığını araştırdık.

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya*, İç Hastalıkları** ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, VAN

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr.Haluk Dülger

YYÜTF Araştırma Hastanesi Biyokimya AD.VAN

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya KOAH tanısı konulan 60 olgu ve sağlıklı 20 kişi alındı. Çalışma tek kör randomize çalışma olarak planlandı. KOAH'lı olguların yaş ortalaması 55.5±15.6 olup 49 erkek ve 11 kadından oluşmaktaydı. Sağlıklı kişilerin yaş ortalaması 49.2±11.3 olup 13 erkek 7 kadından oluşmaktaydı. Hasta grubunun 47'si (%78) sigara içmekteydi. Çalışmaya alınan olgulara KOAH tanısı ATS kriterlerine göre konuldu(9).

Çalışmamızda tüm hastalara intravenöz teofilin, sistemik steroid, beta-laktam antibiyotik, inhale antikolinerjik ve inhale steroid verildi. KOAH'lı hastalar N-asetilsistein tedavisi alan ve almayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. NAS alan gruba yukarıdaki tedaviye ek olarak oral efervesan tablet 600 mg NAS verildi (Acetylcystein-600 Trom®). Her iki gruptaki olguların anamnez, fizik muayeneleri yapıldıktan sonra tedavi öncesi, sonrası ve sağlıklı kişilerden 10cc venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 20-30 dk oda sıcaklığında bekletildikten sonra 2500 devirde santrifüj edilerek serum kısmı ayrıştırıldı. Aynı gün serum örneklerinden TBARS yöntemiyle lipid peroksidasyon son ürünlerinden olan MDA çalışıldı. Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS paket programı kullanılarak "student-t testi" ile yapıldı. Kontrol grubu ile tedavi öncesi, kontrol grubu ile tedavi sonrası unpaired t testi,

Tablo I: Tedavide NAS kullanan ve kullanmayan KOAH'lı hastaların tedavi öncesi ve sonrası MDA, solunum fonksiyon ve kan gazı ortalama değerleri (Ort±SD).

	NAS alan KOAH		NAS almayan KOAH		Sağlıklı kont.
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
FEV ₁	1.467±0.271 ^a	2.102±0.288	1.021±0.202	1.477±0.295	-
FEV ₁ /FVC	63.43±4.1 ^a	70.56±4.7	67.25±7.017	73.5±6.477	-
PO ₂	56.281±2.982 ^a	61.668±2.284	51.26±2.71	55.01±4.62	-
PCO ₂	43.118±1.765 ^a	38.718±1.509	45.56±2.54	41.8±2.18	-
Sat O ₂	84.631±2.009 ^a	89.581±1.223	79.71±2.58	82.77±4.16	-
MDA	8.029±1.202 ^a	4.95±1.063	7.90±2.13	10.11±4.13	1.25±0.3 ^b

a: NAS alanlarda tedavi öncesi ve sonrası; p<0.001, b : Sağlıklı kontrol ile NAS alan ve almayanlarda tedavi sonrası; p<0.001

tedavi öncesi sonrası ise paired t testi ile değerlendirildi.

Bulgular

KOAH'lı NAS verilen ve verilmeyen hastaların tedavi öncesi, sonrası ve sağlıklı kişilerin değerleri Tablo 1'de görülmektedir. Sağlıklı kişilerin ortalama MDA değeri 1.25±0.3 idi. KOAH'lı hastaların tedavi öncesi ortalama MDA değerleri sağlıklı kişilerden anlamlı olarak yüksekti (p<0.001). Ortalama MDA değeri NAS kullananlarda tedavi sonrası, öncesine göre anlamlı olarak düştü (p<0.001). KOAH'lı hastalarda NAS kullanan olgularda tedavi sonrası FEV₁, PO₂ ve Sat O₂ gibi parametreler tedavi öncesi değerlerden anlamlı olarak yüksekti (p<0.001). PCO₂ değerinde ise tedavi sonrasında anlamlı olarak düşüklük gözlemlendi (p<0.001). NAS kullanmayan grupta ise tedavi öncesi ve sonrası çalışılan MDA ve diğer parametreler açısından anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05). Her iki grubun tedavi sonrası MDA değerleri sağlıklı kişilerden anlamlı olarak yüksekti (p<0.01).

Tartışma

KOAH patogeneğinde oksidan-antioksidan dengesizliğini gösteren bulgular son yıllarda artmaktadır. Oksidatif stres çeşitli yollar ile KOAH patogeneğine katkıda bulunur. Oksidanlar protein, lipid ve nükleik asitler gibi çeşitli moleküller ile reaksiyona girer ve harabiyet meydana getirir. Bu olay akciğer ekstraselüler matriksinde harabiyet ile birlikte hücrel disfonksiyon ve ölüm meydana getirir. Akciğerlere direk hasarın yanında, proteinaz-antiproteinaz dengesizliğine yol açarakta KOAH patogeneğine katkıda bulunur. Aynı zamanda oksidanlar KOAH'da inflamasyonda önemli olan IL-8 ve TNF-alfa'nın salınmasını yöneten transkripsiyon faktör NF-κB aktivasyonuna neden

olarak inflamasyonun artmasına neden olurlar. Yapılan çalışmalarda stabil ve akut atak ile gelen KOAH'lı hastaların soluk havasında hidrojen peroksit ve nitrik oksit'in arttığı gösterilmiştir (10-12).

Daha önce yaptığımız çalışmada KOAH'lı hastalarda artmış oksidatif stresin bir göstergesi olan MDA'nın sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olduğunu göstermiştik (2). Çolak ve ark (13). da KOAH'lı hastalarda MDA'nın sağlıklı insanlara göre arttığı ve antioksidan enzimlerin düşük olduğunu göstermişlerdir. Demir ve ark (4). Akut KOAH'lı hastalarda MDA'nın stabil KOAH'lı hastalara göre arttığını, bununla birlikte bir antioksidan enzim olan süperoksit dismutazın düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çalikoğlu ve ark (14).da akut atak KOAH'lı hastalarda MDA'nın stabil KOAH'lı hastalardan yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Şahin ve ark (15).nın çalışmasında tedavinin oksidan-antioksidan metabolizmasına etkisi araştırılmış, tedavi ile MDA'nın düştüğünü, antioksidan enzimlerin yükseldiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda akut ataklı hastalarda NAS tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. Oksidatif stres göstergesi olan MDA'nın NAS alan grupta tedavi sonrası tedavi öncesine göre anlamlı olarak düştü. Yılmaz ve ark (16) nın yapmış oldukları çalışmada NAS kullanan KOAH'lı hastalarda FEV₁ ve FVC'nin tedavi öncesine göre artış gösterdiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda NAS kullanan hastaların tedavi sonrası FEV₁ ve kan gazı parametrelerinde tedavi öncesine göre anlamlı olarak düzelme gözlemlenmişti. Bu parametreler ile birlikte oksidatif stres göstergesi olan MDA'nında anlamlı olarak düştüğü görüldü.

NAS ile yapılan diğer çalışmalarda tedavi ile FEV₁'de artmaya neden olduğu ve yıllık FEV₁'de düşmeyi azalttığı bildirilmiştir (17-19). Grandjean ve ark. (20) uzun süreli NAS

tedavisinin atak sayısını azalttığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda sadece akut atak ile gelen hastalara atak tedavi sırasında NAS verilmiş olup NAS'ın atak tedavisine etkisi araştırılmıştır. Tedaviye NAS ilave edilen grupta tedavi sonrası FEV1 ve kan gazı parametrelerinde anlamlı olarak düzelme gözlemlendi.

Sonuç olarak oral NAS'ın KOAH'lı hastalarda kısa süreli olarak etkisini hem oksidatif stres göstergesi olan MDA düzeylerinde azalmaya neden olarak hem de FEV1 ve kan gazı parametreleri üzerine olan artırıcı etkisini gözlemledik. KOAH'ta NAS'ın gerek mukolitik gerekse antioksidan olarak faydalı etkileri araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Fakat NAS'ın KOAH'lı hastalarda etkisini daha net olarak ortaya koyabilmek için daha uzun süreli çift kör çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

The Effect Of N-Acetylcysteine As Antioxidant In COPD Treatment With Acute Exacerbation

Abstract:

The role of oxidative stres in chronic obstructive pulmonary disease was showed by studies. Recently, N-acetylcysteine (NAC) was used in various diseases as a antioxidant. We investigated 60 patients with COPD and 20 normal healthy subjects. The patients with COPD divided into two groups with or without NAC treatment along with routine treatment. Pre and post treatment parameters of pulmonary functions, blood gases and malondialdehyd values were assesed. In patients with NAC treatment the mean posttreatment levels of FEV₁, pO₂ and satO₂ were significantly higher when compared with pretreatment values. Mean MDA level significantly reduced after treatment in patients with NAC treatment, for all parameters, there is no significant change before and after routine treatment. In conclusions, NAC may be beneficial in acute exacerbation of COPD due to its antioxidant effect. These findings should be supported by large randomised clinical trials.

Key words: N-Acetylsysteine, copd

Kaynaklar

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health 2001
2. Uzun K, Özbay B, Ceylan E, Avcı E ve Tarakçıoğlu M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında oksidatif stres. Genel Tıp Dergisi 8(3): 145-8,1998.
3. Rahman I, Macnee W. Oxidant/antioxidant imbalance in smokers and chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 51: 348-51,1996.
4. Demir T, Aydemir A, Güler S, Serdaroğlu E, Kurutepe M, Donma O, Yıldırım N. Akut ve stabil KOAH olgularında oksidatif stres. Solunum 1: 43-47,1999.
5. Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, Balslov S, Evald T, Matbaek N, et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. Respir Med 88: 531-5,1994.
6. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-Acetylsysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. Thorax 40: 832-5,1985.
7. Herwaarden C.L.A., Bast A., Dekhuijzen P.N.R. The role of N-Acetylcysteine in the treatment of COPD. In: Herwaarden C.L.A., Repine J.E.; eds. COPD: diagnosis and treatment. Amsterdam 118-122,1996.
8. Türker H. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında mukolitikler ve antioksidanlar. In: Umut S ve Erdinç E; eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı İstanbul: 2:124-127,2000.
9. American Thoracic Society. Standarts for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 152: S77-S120,1995.
10. Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, Aarts LP, Wielders PL, van Herwaarden CL, et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 154: 813-6,1996.
11. Maziak W, Loukides S, Culpitt S, Sullivan P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 157: 998-1002,1998.
12. Kawikova I, Barnes PJ, Takahashi T, Tadjkarimi S, Yacoub MH, Belvisi MG. 8-Epi-PGF2 alpha, a novel noncyclooxygenase-derived prostaglandin, constricts airways in vitro. Am J Respir Crit Care Med 153: 590-6,1996.
13. Çolak Ö, Alatai Ö, Akyüz F, Kanbak G, İnal M. Antioxidant status in chronic obstructive pulmonary disease. Tr J Med Sci 24:305-7,1995.
14. Çalikoğlu M, Tamer L, Çalikoğlu İ, Atış S, Ulubaş B, Ercan B. Oxidative stres and products of nitric oxide metabolism in chronic obstructive pulmonary disease and in healthy smokers. Turkish Respiratory J 3(1): 24-7,2002.
15. Şahin Ü, Ünlü M, Sütçü R, Delibaş N, Akaya A. Akut KOAH alevlenmesiyle başvuran hastalarda tedavinin oksidan/antioksidan sistem üzerine olan etkisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 48(4): 317-324,2000.
16. Yılmaz M, Durak H, Arı G, Uçan ES, Çapa G, Altın R. The effects of ambroxol, N-acetylcysteine and hydration on mucociliary clearance in chronic bronchitis: Evaluation with

- radioaerosol inhalation scintigraphy. *Solunum Hastalıkları* 10(2): 131-139,1999.
17. Aylward M, Maddock J, Dewland P. Clinical evaluation of acetylcysteine in the treatment of patients with chronic obstructive bronchitis : a balanced double blind trial with placebo control. *Eur J Respir Dis* 1980;61 (Suppl 111): 81-89
 18. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stres in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 341-357,1997.
 19. Lundback B, Lindstrom M, Anderson S, et al. Possible effect of acetylcysteine on lung function. *Eur Respir J* 1992; 5 (Suppl 15): 895
 20. Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann 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 Therapeutics* 22(2): 209-21,2000.