
Akut KOAH Alevlenmesiyle Başvuran Hastalarda Tedavinin Oksidan/Antioksidan Sistem Üzerine Olan Etkisi

Ünal ŞAHİN*, Mehmet ÜNLÜ*, Recep SÜTÇÜ**, Namık DELİBAŞ**, Ahmet AKKAYA*

* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, ISPARTA

ÖZET

KOAH'ın patogeneğinde oksidan/antioksidan sistemdeki dengesizliğin önemli rol oynadığı belirtilmektedir. KOAH'lı hastalarda nötrofillerden salınan süperoksit anyonu (O_2^-) ile bronş hiperreaktivitesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır. KOAH'daki artmış bu oksidatif hasara akciğerler antioksidan savunma mekanizmasıyla karşı koyarlar. Son çalışmalarda, sağlıklı bireylere nazaran KOAH'ın akut alevlenmesi dönemindeki hastalarda antioksidan kapasitede azalma, oksidatif hasarın göstergesi olan lipid peroksidasyon ürünlerinde ise artış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı tedavi süresince oksidatif hasarda ve antioksidan sistemde olan değişiklikleri değerlendirmektir. Eritrosit GPx ve serum MDA düzeyleri akut KOAH alevlenmesi olan tümü erkek 18 hasta ve 15 kontrol grubu üzerinde çalışıldı. Hastaların ortalama giriş eritrosit GPx düzeyleri (45.54 ± 9.04 U/gHb) düşüktü ve tedavinin 10. günü (72.77 ± 9.68 U/gHb) sonunda belirgin olarak yükselmesine rağmen hala kontrol grubu değerleriyle (83.13 ± 10.91 U/gHb) aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0.007$). Bununla beraber, giriş serum MDA düzeyleri (2.68 ± 1.28 nmol/mL) kontrol grubundan (1.04 ± 0.36 nmol/mL) anlamlı olarak yüksekti ve tedavinin 10. günü sonunda normal düzeylere inmiş olarak bulundu ($p=0.766$). Ortalama eritrosit GPx düzeyleri aktif sigara içicilerde (39.87 ± 3.82 U/gHb) sigarayı bırakanlardan (49.15 ± 9.67 U/gHb) daha düşük saptanırken ($Z=2.309$, $p=0.021$), serum MDA düzeyleri aktif sigara içicilerde (3.32 ± 1.18 nmol/mL) sigarayı bırakanlardan (1.66 ± 0.60 nmol/mL) daha yüksek saptanmıştır ($Z=2.681$, $p=0.007$). Bu sonuçlar, akut KOAH alevlenmesi olan hastalarda oksidan/antioksidan sistemde bir dengesizlik olduğunu ve bu dengesizliğin tedaviyle büyük oranda düzeldiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: KOAH, oksidan, antioksidan, tedavi.

SUMMARY

The Effect of Treatment of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Oxidant/Antioxidant Imbalance

An imbalance between oxidants and antioxidants has been considered in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It has been shown that there is a correlation between superoxide anion (O_2^-) release by peripheral blood neutrophils and bronchial hyperreactivity in patients with COPD. The injurious effects of the increased oxidant burden in patients with COPD are opposed by the lung antioxidant defences. Recent studies indicate that during exacerbations of COPD the antioxidant capacity is lower and the levels of products of lipid peroxidation are higher than in age matched healthy subjects. The aim of this study is to assess the time course of changes in markers of oxidant stress during the

treatment of exacerbation of COPD. The erythrocyte GPx and products of lipid peroxidation (serum MDA) values were measured in 18 male patients with an acute exacerbation of COPD. Fifteen healthy non-smokers who had no history of lung disease were used as control subjects. The mean erythrocyte GPx values were 45.54 ± 9.04 U/gHb on admission and had increased by 10th day (72.77 ± 9.68 U/gHb) but still remained lower than healthy subjects (83.13 ± 10.91 U/gHb) ($p=0.007$). The serum MDA values were significantly higher (2.68 ± 1.28 nmol/mL) than in control subjects (1.04 ± 0.36 nmol/mL) ($p=0.000$) and returned to normal values by the time of 10th day ($p=0.766$). The erythrocyte GPx values were lower in those patients who were current smokers (39.87 ± 3.82 U/gHb) than in those who were ex-smokers (49.15 ± 9.67 U/gHb) ($Z=2.309$, $p=0.021$). Besides, the serum MDA values were higher in those patients who were current smokers (3.32 ± 1.18 nmol/mL) than in those who were ex-smokers (1.66 ± 0.60 nmol/mL) ($Z=2.681$, $p=0.007$). These results show that there is an oxidant/antioxidant imbalance in patients with acute exacerbations of COPD which comes back to normal values during the course of treatment.

Key Words: COPD, oxidants, antioxidants, treatment.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tüm dünyada prevalansı ve mortalitesi artan önemli bir sağlık problemidir (1,2). KOAH'ın, özellikle amfizemin, patogenezinde proteaz/antiproteaz teori üzerinde oldukça fazla çalışma olmasına rağmen, oksidan/antioksidan sistemler arasındaki dengesizlik hakkında yeterince çalışma yoktur. KOAH'ın sigarayla büyük ilinti içerisinde olması ve her "puff" sigara dumanında da 10^{14} serbest radikal olmasına rağmen, bu konuda yeterince çalışma olmaması dikkat çekicidir (3-6). Sigara içenlerde ve KOAH'lılarda hava yollarındaki aktif nötrofiller ve makrofajların sayısı artmıştır ve bunun sonucu olarak bu hücrelerden sağlıklılara nazaran daha fazla süperoksit ($O_2^{\cdot-}$) radikali salındığı belirtilmektedir (7-10).

Rahman ve arkadaşları 1997'de yaptıkları bir çalışmada, KOAH'ın akut alevlenmesindeki hastaların plazma antioksidan kapasitelerini, sağlıklı bireylerden ve stabil KOAH'lılardan anlamlı olarak düşük bulurlarken; oksidatif hasarı anlamlı olarak yüksek saptamışlardır (11).

Bu çalışmada, KOAH'ın akut alevlenmesiyle yatırılan hastaların tedavi gördükleri süre içerisinde oksidan ve antioksidan sistemlerinde ne gibi değişiklikler olduğunu belirlemeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOD

KOAH'ın akut alevlenmesiyle başvuran, tümü erkek 18 hasta ve sağlıklı olup sigara kullanmayan 15 olguluk kontrol grubu üzerinde çalışma yapıldı. KOAH tanısı Amerikan Toraks Cemiyeti (ATS)'nin standartlarına göre konmuştur (1).

Hastaneye yatırılma kriteri olarak, Avrupa Solunum Derneği (ERS)'nin "KOAH'da şiddetli akut atak kriterleri" esas alınmıştır (12).

Hastaların yatış öncesi kullandıkları ilaçlar; inhale steroidler, inhale β_2 agonistler, mukolitikler ve/veya ipratropium bromide gibi ajanlardı. Hastaların hepsine yatırıldıktan sonra rutin olarak nazal oksijen tedavisi (2-4 L/dk), antibiyotikler (lökositozu olmayanlar hariç), nebülize β_2 agonistler, parenteral veya oral ve daha sonra inhale steroidler, ipratropium bromide ve oral veya parenteral teofilin tedavisi uygulandı. Hastaların 7'si halen aktif sigara içicisiyken, 11'i 6 hafta ile 10 yıl arasında sigara içmeyi bırakan hastalardı.

Kontrol grubu olarak, daha önce herhangi bir akciğer hastalığı geçirmemiş ve sigara kullanmamış olan hasta yakınlarından tümü erkek 15 olgu alındı.

Akut KOAH atağı ile hospitalize edilen hastalardan, tedavi öncesi, tedavi başlangıcından 48 saat ve 10 gün sonra (semptomların kontrol altına alındığı dönem) olmak üzere 3 kez kan alındı. Hastaların hiçbirisi hastanede kaldıkları dönem içerisinde sigara kullanmadı. Kontrol grubundan bir kez kan alındı.

Serum malondialdehit (MDA) tayini, tiyobarbü-türikasit (TBA) reaktivitesi yöntemi ile spektrofotometrik olarak çalışıldı (13). Yağ asidi peroksidasyonunun bir son ürünü olan MDA, TBA ile reaksiyona girerek 532 nm'de maksimum absorban veren renkli bir kompleks oluşturur.

MDA-TBA kompleksinin 532 nm'deki ekstinksiyon katsayısından yararlanılarak nanomol/mL cinsinden MDA değeri bulundu.

Eritrosit glutatyon peroksidaz (GPx) tayini Randox marka ticari kit kullanılarak yapıldı. Deneyin prensibi Paglia ve Valentine'nin yöntemine dayanmaktadır (14). Bu yöntemle bulunan enzim aktivitesi dilüsyon katsayısı olan 41 ile çarpıldıktan sonra hemoglobine bölünerek U/gHb cinsinden hesaplandı.

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi, SPSS bilgisayar programında student's t testi, Mann-Whitney U testi ve Tukey's HSD testi ile yapıldı.

BÜLGÜLAR

Çalışma grubunun (n= 18) yaş ortalaması 59.11 ± 3.10, kontrol grubunun (n= 15) yaş ortalaması ise 59.33 ± 3.02 olarak bulundu ve her iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (t= 0.21, p= 0.84). Hastaların yatışlarındaki ortalama hemoglobin değeri: 15.79 ± 0.85, kan gazı parametrelerinden PaO₂: 54.51 ± 6.52

mmHg, PaO₂ ise 43.26 ± 3.80 mmHg ve FEV₁: 39.24 ± 5.90 (beklenen değerlerin %'si) olarak saptanmıştır (Tablo 1 ve 2).

Akut KOAH alevlenmesiyle başvuran hastaların tedavi öncesi eritrosit GPx değerleri (45.54 ± 9.04 U/gHb) sağlıklı kontrol grubuna (83.13 ± 10.91 U/gHb) göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (t= 10.82, p= 0.000). Bununla birlikte, hastaların tedavi öncesi serum MDA düzeyleri (2.68 ± 1.28 nmol/mL), kontrol grubuna (1.04 ± 0.36 nmol/mL) göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (t= 4.80, p= 0.000) (Tablo 3).

Hastaların tedavi başlangıcından 48. saat ve 10. gün sonra eritrosit GPx değerleri sırasıyla 54.20 ± 10.53 U/gHb ve 72.77 ± 9.68 U/gHb olarak saptandı. GPx değerindeki bu yükselişe rağmen hastaların 10. gün değerleri kontrol grubunun değerlerine ulaşamamıştır (t= 2.89, p= 0.007).

Akut KOAH alevlenmesiyle başvuran hastaların tedavi başlangıcından 48. saat ve 10. gün sonraki serum MDA düzeyleri ise sırasıyla, 1.27 ±

Tablo 1. Hastaların yaş, sigara, eritrosit GPx ve serum MDA düzeyleri.

	Sigara bırakma		MDA _{giriş}	MDA _{48. saat}	MDA _{10. gün}	GPx _{giriş}	GPx _{48. saat}	GPx _{10. gün}
	Yaş	süresi						
ZT	55	6 ay	1.580	1.320	1.280	59.00	66.93	75.93
NT	58	1 yıl	2.350	1.230	0.950	37.59	46.02	80.31
MÇ	65	5 yıl	4.330	1.580	1.095	40.31	44.06	69.05
YK	62	2 yıl	3.380	1.680	1.250	62.27	70.96	84.68
AC	63	6 hafta	3.550	1.670	1.580	38.96	48.42	55.63
AA	63	3 yıl	2.050	0.880	0.820	51.21	68.58	69.67
SA	58	18 ay	4.330	1.780	1.550	41.25	45.85	79.82
MŞ	57	10 yıl	3.180	1.680	1.550	63.89	71.88	87.98
AC	56	6 yıl	4.860	1.970	1.780	53.31	60.48	68.61
ŞB	63	3 yıl	2.100	1.060	1.000	50.56	64.45	65.42
MY	55	4.5 yıl	4.860	1.370	1.070	42.30	52.56	65.86
KB	60	70	1.770	0.990	0.890	40.19	44.67	65.80
FK	59	55	0.970	0.640	0.510	39.93	44.56	53.50
HB	57	66	2.350	0.970	0.840	47.75	58.36	78.12
MA	55	48	1.270	0.980	0.800	39.25	46.09	78.80
SK	60	42	1.970	1.100	0.770	35.67	54.93	67.90
FY	60	50	0.970	0.640	0.510	39.07	43.89	83.48
UŞ	58	36	2.350	1.350	1.100	37.25	42.85	79.31

Tablo 2. Hastaların tedavi öncesi hemogram, kan gazları, fonksiyon testleri ve alevlenme nedenleri.

	Lökosit	Hemoglobin	PaO ₂	PaCO ₂	FEV ₁ (%)	Alevlenme nedeni
ZT	12.700	15.3	48.5	46.1	35	İnfeksiyon
NT	6.500	16.1	58.5	42.5	45	İnfeksiyon
KB*	13.770	14.8	70.0	39.5	50	İnfeksiyon
YK	11.800	17.0	61.3	35.4	38	İnfeksiyon
AC	7.800	15.2	46.9	40.3	42	Saptanamadı
AA	5.700	15.8	50.5	45.0	32	İnfeksiyon
SA	14.300	14.9	57.5	41.0	45	İnfeksiyon
MŞ	10.200	16.2	45.0	48.2	30	İnfeksiyon
MA*	6.700	16.5	49.0	45.0	35	Saptanamadı
SK*	14.500	16.9	57.0	43.0	42	İnfeksiyon
MY	12.800	17.1	60.0	36.5	48	İnfeksiyon
MÇ	13.500	15.8	57.5	43.5	45	İnfeksiyon
FK*	7.800	16.0	50.0	46.0	35	Saptanamadı
FY*	5.700	16.3	51.0	48.0	34	İnfeksiyon
AC	15.600	15.7	55.0	42.5	36	İnfeksiyon
UŞ*	7.200	14.7	60.0	45.0	40	Saptanamadı
HB*	11.700	14.2	49.0	48.0	35	İnfeksiyon
SC	13.500	15.2	50.0	47.5	37	İnfeksiyon

*Aktif sigara kullanan olgular

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun eritrosit GPx ve serum MDA düzeyleri.

	Giriş	48. saat	10. gün	Kontrol
GPx (U/gHb)	45.54 ± 9.04	54.20 ± 10.53	72.77 ± 9.68	83.13 ± 10.91
MDA (nmol/mL)	2.68 ± 1.28	1.27 ± 0.39	1.08 ± 0.36	1.04 ± 0.36

Tablo 4. Gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel dökümü.

	GPx (U/gHb)		MDA (nmol/mL)	
Giriş-kontrol	t= 10.82	p= 0.0000	t= 4.80	p= 0.000
48. saat-kontrol	t= 5.76	p= 0.000	t= 1.76	p= 0.088
10. gün-kontrol	t= 2.89	p= 0.007	t= 0.30	p= 0.76

0.39 nmol/mL ve 1.08 ± 0.36 nmol/mL olarak saptanmıştır. Kontrol grubu MDA değerleriyle 48. saat hasta MDA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık varken (t= 1.76, p= 0.088), 10. gün değerleriyle kontrol grubu arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (t= 0.30, p= 0.766) (Tablo 3 ve 4).

Eritrosit GPx değerleri aktif sigara içen KOAH'lılarda (39.87 ± 3.82 U/gHb), sigarayı bırakanlardan (49.15 ± 9.67 U/gHb) daha düşük bulunurken (Z= 2.309, p= 0.021); serum MDA düzeyleri aktif sigara içicilerde (3.32 ± 1.18 nmol/mL), sigarayı bırakanlardan (1.66 ± 0.60 nmol/mL) daha yüksek saptanmıştır (Z= 2.681, p= 0.007).

Tablo 5. Aktif sigara içicileriyle sigarayı bırakan olgularda tedavi öncesi ve tedavinin 10. günü MDA ve GPx değerleri.

	GPx _{giriş}	GPx _{10. gün}	P	MDA _{giriş}	MDA _{10. gün}	P
Sigara içen (n= 7)	39.87 ± 3.82	72.41 ± 10.52	0.0002	3.71 ± 1.22	1.28 ± 0.32	0.0017
Sigarayı bırakan (n= 11)	50.83 ± 10.76	73.71 ± 9.28	0.0000	1.66 ± 0.60	0.77 ± 0.21	0.0003

Tedavinin aktif sigara kullanan olgularla sigarayı bırakan olgulardaki etkinliğini belirlemek için tedavi öncesi ve sonrası değerlerini kendi içlerinde karşılaştırdık.

Tablodan da anlaşılacağı üzere hem sigara kullanan hem de sigarayı bırakan grupta tedavi sonrası eritrosit GPx ve serum MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır. Buradan yola çıkarak KOAH'ın akut alevlenmesinde uygulanan tedavinin, oksidan/antioksidan sistemdeki dengesizlik üzerine, sigaradan bağımsız olarak olumlu etki yaptığı sonucuna varılabilir.

Akut KOAH alevlenmesinde tedavinin oksidan antioksidan sistem üzerine olan etkisini araştırmak için, hastaların giriş (tedavi öncesi), tedavi başladıktan 48. saat ve 10. gün sonraki MDA ve GPx değerleri arasındaki istatistiksel farklılığı araştırdık. Bu amaçla tek yönlü varyans analizi yapıldı. Her üç MDA ve GPx değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (MDA: F= 21.430, p= 0.0000, GPx: F= 36.500, p= 0.0000). Hangi gruplar arasında fark olduğu Tukey's HSD yöntemiyle araştırıldı. MDA_{giriş}-MDA_{10. gün} ile MDA_{giriş}-MDA_{48. saat} arasındaki ortalama değerler arasında anlamlı fark saptandı. GPx_{giriş}/GPx_{48. saat}, GPx_{giriş}/GPx_{10. gün} ve GPx_{48. saat}/GPx_{10. gün} arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

TARTIŞMA

KOAH'ın patogeneğinde oksidan/antioksidan sistemdeki dengesizliğin önemli rol oynadığı belirtilmektedir (15). Sigara içenlerde ve akut KOAH alevlenmesi olan hastalarda, plazma antioksidan kapasitesi aynı yaş grubundaki sağlıklı kişilerden daha düşük bulunmuştur (16). Akciğerlerdeki oksijen radikali kaynakları arasında sigaranın yanında alveoler makrofajlar ve atmosfer-

den inhalasyonla alınan ozon ve nitrojen dioksit gibi maddeler de yer almaktadır (17,18).

Düşük eritrosit GPx düzeyi kanda oksidan stresin arttığını düşündürür. Oksidan stress sonucu, hücre membranlarında mevcut olan doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna bağlı olarak lipid peroksitler oluşur (19). Çalışmalarda plazma ve bronkoalveoler lavaj mayisinde lipid peroksidasyon düzeylerinin sigara içenlerde ve akut KOAH alevlenmesi dönemindeki hastalarda artmış olduğu saptanmıştır (16,20-22).

Postma ve arkadaşları, KOAH'lı hastalarda periferik kandaki nötrofillerden O₂·⁻ salınımlıyla bronş hiperreaktivitesi arasında bir korelasyon olduğunu göstermiş ve buradan da KOAH'da havayolu hastalığının patogeneğinde oksijen radikallerinin rolü olduğunu belirtmişlerdir (23).

İnfeksiyonlar KOAH'lı hastalarda fagositik hücrelerin akciğerlerde toplanmasını ve aktivasyonunu kolaylaştırarak oksidatif hasara neden olurlar (24). KOAH'ın eksazerbasyon ve remisyon dönemlerinde en çok karşımıza çıkan ajanlar *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*'dir (25,26). Klinik olarak stabil dönemlerde bile akciğerlerde kolonize olan bu bakteriler fagositik hücreye bağımlı oksidatif hasarı uyaramaktadırlar. Bununla birlikte, eksazerbasyon dönemlerinde artan O₂·⁻ üretiminin KOAH'ın stabil olduğu dönemlerde normal düzeylere indiği gösterilmiştir. Rahman ve arkadaşları, akut KOAH alevlenmesi döneminde artmış nötrofil kaynaklı O₂·⁻ salınımlarının hastalar klinik olarak stabil duruma geçtiği zaman normale döndüğünü belirtmişlerdir (11). Bununla benzer olarak, Muns ve arkadaşları stabil KOAH'lı hastalarla sağlıklı olgular arasında nötrofillerden salınan oksijen radikalleri düzeyi yönünden bir farklılık saptamamışlardır (27).

Rahman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, akut KOAH alevlenmesiyle hospitalize edilen hastaların plazma antioksidan kapasiteleri en az 48 saat süreyle düşük düzeylerde kalırken, semptomların kontrol altına alındığı taburculuğa yakın dönemlerde anlamlı olarak yükselme saptanmışlardır. Plazmadaki lipid peroksidasyon ürünlerinin yüksekliği ise başvurudan sonraki 12 saat içerisinde süratle normale dönmüş ve çalışma boyunca bu düzeylerde kalmıştır (11). Aynı çalışmada, plazma antioksidan kapasiteleri başka bir çalışmasıyla uygunluk içerisinde, sigara içenlerde sigarayı bırakanlara göre daha düşük saptanmıştır (16).

Çalışmamızda, akut KOAH alevlenmesiyle başvuran hastaların tedavi öncesi eritrosit GPx değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunurken serum MDA düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Tedaviyle eritrosit GPx düzeyinde artış olmasına rağmen 10. gün eritrosit GPx düzeyi kontrol grubuna göre hala düşük düzeylerde tespit edilmiştir. Bunun yanında, tedavi sonrası serum MDA düzeyinde önemli düşme olmuş ve 10. gün sonu serum MDA düzeyi ile kontrol grubu değerleri arasında anlamlı farklılık kalmamıştır.

Eritrosit GPx değerleri aktif sigara içen KOAH'lılarda, sigarayı bırakanlardan daha düşük bulunurken serum MDA düzeyleri aktif sigara içicilerde sigarayı bırakanlardan daha yüksek saptanmıştır.

Akut KOAH alevlenmesi tedavisi sonunda antioksidan kapasitedeki düzelmeyi kesin nedeni bilinmemektedir. Prednizolonun karaciğerde glutatyon gibi "thiol"lerin sentezini uyararak antioksidan kapasitede artışa neden olduğu bildirilmiştir (28). Bununla birlikte, steroidler nötrofillerin sayısı ile birlikte kemotaktik ve oksidatif yanıtını da azaltarak antioksidan bir etki gösterebilmektedir. Uzun süreli oral steroid kullanımının $O_2^{\cdot-}$ üretimini azalttığı gösterilmiştir (29). Başka bir çalışmada, prednizolon tedavisi alan amfizemli hastalarda, PMN (polimorfonükleer) lökositler tarafından üretilen $O_2^{\cdot-}$ düzeyinde düşme saptanmıştır (30).

β_2 agonistlerin hava yolu düz kaslarında dilatasyon yapmalarının yanında, bazı antioksidan et-

kilerinin olduğu konusunda çeşitli çalışmalar vardır (31,32). Örneğin, formoterol ve terbutaline tedavisi alan kronik bronşitli hastalarda alveolar makrofajlarca üretilen $O_2^{\cdot-}$ düzeyinde azalma saptanmıştır (33,34). Bununla birlikte, teofilin kullanımının PMN lökositler tarafından üretilen oksijen radikalleri üzerine olan etkileri hakkındaki veriler çelişkilidir (35,36). Kan teofilin düzeyi yüksek sağlıklı gönüllülerden alınan inkübe edilmiş PMN lökositlerin doza bağımlı olarak oksijen radikali üretimlerinde azalma saptanmıştır (37,38). Bununla birlikte, başka bazı çalışmalarda teofilin tedavisinin PMN lökositler tarafından üretilen $O_2^{\cdot-}$ düzeyinde artışa neden olduğu belirtilmiştir (39,40).

Çalışma grubumuzun sayısı az olduğu için, eritrosit GPx düzeyindeki yükselmenin ve serum MDA düzeyindeki düşüşün tedavideki hangi ilaçlara bağlı olduğunu belirtmek olanaksızdır. Rahman ve arkadaşları da, antioksidan kapasitenin göstergelerinden olan plazma TEAC (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity) ve protein "thiol"lerindeki yükselmeyi spesifik bir nedene bağlayamamışlardır (11).

Sonuç olarak, akut KOAH alevlenmesi tedavisinin, antioksidan kapasitedeki artışa ve lipid peroksidasyon düzeylerindeki azalmaya, hangi ilaçlarla ve hangi mekanizmalarla neden olduğunu anlamak için büyük serili randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. ATS Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77-121.
2. Siafakas NMP, Vermeire NB, Pride P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-420.
3. Church T, Pryor WA. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect* 1985; 64: 111-26.
4. Pryor WA, Church DF, Evans MD, et al. A comparison of free radical chemistry of tobacco burning cigarettes and cigarettes that only heat tobacco. *Free Radic Biol Med* 1990; 8: 275-9.
5. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke: Radicals, hydrogen peroxides, peroxyoxynitrate, and peroxyoxynitrite. *Ann NY Acad Sci* 1993; 686: 12-28.

6. Zang LY, Stone K, Pryor WA. Detection of free radicals in aqueous extracts of cigarette tar by electron spin resonance. *Free Radic Biol Med* 1995; 19: 161-7.
7. SCHaberg T, Haller H, Rau M, et al. Superoxide anion release induced by platelet-activating factor is increased in human alveolar macrophages from smokers. *Eur Respir J* 1992; 5: 387-93.
8. Ludwig PW, Hoidal JR. Alterations in leucocyte oxidative metabolism in cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 977-80.
9. Chow CK. Cigarette smoking and oxidative damage in the lung. *Ann NY Acad Sci* 1993; 686: 289-98.
10. Linden M, Rasmussen JB, Pitulainen E, et al. Airway inflammation in smokers and nonobstructive and obstructive chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1226-32.
11. Rahman I, Skwarska E, MacNee W. Attenuation of oxidant/antioxidant imbalance during treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52: 565-8.
12. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
13. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1990; 186: 421-31.
14. Paglia D, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of eritrosit glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70: 158-69.
15. Taylor JC, Madison R, Kosinska D. Is antioxidant deficiency related to chronic obstructive disease? *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 285-9.
16. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1055-66.
17. Buckeley RD, Hackney JD, Clark K, Posin C. Ozone and human blood. *Arch Environ Health* 1975; 30: 40-3.
18. Cross CE, Van der Vliet A, O'Neill CA, Eiserich JP. Reactive oxygen species and the lung. *Lancet* 1994; 343: 930-3.
19. Pryor WA, Godber SS. Non-invasive measures of oxidative stress status in humans. *Free Radic Biol Med* 1991; 10: 177-84.
20. Morrison D, Lannan S, Langridge A, et al. Effect of acute cigarette smoking on epithelial permeability, inflammation and oxidant status in the airspaces of chronic smokers. *Thorax* 1994; 49: 1077.
21. Petruzzelli S, Hietanen E, Bartsch H, et al. Pulmonary lipid peroxidation in cigarette smokers and lung patients. *Chest* 1990; 98: 930-5.
22. Bridges AB, Scott NA, Parry GJ, Belch JF. Age, sex, cigarette smoking and indices of free radical activity in healthy humans. *Eur J Med* 1993; 2: 205-8.
23. Postma DS, Renkema TEJ, Noordhoek JA, et al. Association between nonspecific bronchial hyperreactivity and superoxide anion production by polymorphonuclear leukocytes in chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 57-61.
24. Rahman I, MacNee W. Role oxidants/antioxidants in smoking induced lung diseases. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 669-81.
25. Gump DW, Phillips CA, Forsyth BR, et al. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 465-74.
26. Haas H, Morris JF, Samson S, et al. Bacterial flora of the respiratory tract in chronic bronchitis: Comparison of transtracheal, fiberbrochoscopic, and oropharyngeal sampling methods. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 41-7.
27. Muns G, Rubinstein I, Bergmann KC. Phagocytosis and oxidative bursts of blood phagocytes in chronic obstructive airway disease. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 369-73.
28. Speck RF, Schrauz C, Lauterbrugh BH. Prednisolone stimulates hepatic glutathione synthesis in mice. *J Hepatol* 1993; 18: 62-7.
29. Fukushima K, Ando M, Ito K, et al. Stimulus and cumulative dose-dependent inhibition of O₂⁻ production by PML of patients receiving corticosteroids. *J Clin Lab Immunol* 1990; 33: 117-23.
30. Renkema TEJ, Postma DS, Noordhoek JA, et al. Influence of in vivo prednisolone on increased in vitro O₂⁻ generation by neutrophils in emphysema. *Eur Respir J* 1993; 6: 90-5.
31. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. *Chest* 1994; 105: 1411-9.
32. Karpel JP, Pesin J, Greenberg E, Gentry E. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD. *Chest* 1990; 98: 835-9.
33. Llewellyn-Jones CG, Stockley RA. The effects of β₂ agonists and methylxanthines on neutrophil function in vitro. *Eur Respir J* 1994; 73: 1460-6.
34. Llewellyn-Jones CG, Hill SL, Stockley RA. Effect of fluticasone propionate on neutrophil chemotaxis, superoxide generation, and extracellular proteolytic activity in vitro. *Thorax* 1994; 49: 207-12.
35. Nielson CP, Crowley JJ, Cusack BJ, Vestal RE. Therapeutic concentrations of theophylline and enprophylline potentiate catecholamine effects and inhibit leukocyte activation. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 660-7.
36. Nielson CP, Vestal RE, Sturm RJ, Heaslip R. Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on the polymorphonuclear leukocyte respiratory burst. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 801-8.

37. Nielson CP, Crowley JJ, Morgan ME, Vestal RE. Polymorphonuclear leukocyte inhibition by therapeutic concentrations of theophylline is mediated by cyclic-3',5'-adenosine monophosphate. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 25-30.
38. Nielson CP, Vestal RE, Sturm RJ, Heaslip R. Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on the polymorphonuclear leukocyte respiratory burst. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 801-8.
39. Schrier DJ, Imre KM. The effects of adenosine agonists on human neutrophil function. *J Immunol* 1986; 137: 3284-9.
40. Kaneko MK, Suzuki H, Furui K, et al. Comparison of theophylline and enprophylline effects on human neutrophil superoxide production. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1990; 17: 849-59.

Yazışma Adresi:

Dr. Ünal ŞAHİN

Süleyman Demirel Üniversitesi

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

32040, ISPARTA