

70141

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**OKSİDAN – ANTİOKSİDAN DENGİ BOZUKLUĞUNUN
KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI
PATOGENEZİNDEKİ ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Arzu BALKAN
Dz.Tbp.Kd.Ütğm.

ANKARA – 1998

ÖNSÖZ

Bu tez konusu, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 02 Haziran 1997 gün ve 0530-145/97 sayılı emri ile bildirilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı giderek artan prevalans ve mortalite oranına sahip, önemli bir halk sağlığı problemidir. Avrupa ülkelerinde astma ve pnömoni ile birlikte ölümlerin en sık nedenlerinden biri olup, A.B.D.'de ise ölüm nedeni olarak 4. sırada yer almaktadır.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının patogenezinde oksidatif hasarın rolü son yılların araştırma konusu olmuştur. Oksidatif hasarın Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına yol açtığına dair birçok ipucu bulunmaktadır. Oksidatif hasar oksidanlara aşırı maruziyet ve/veya antioksidan kapasitenin azlığı olarak tanımlanmaktadır. Biz de bu çalışmada akut alevlenme dönemindeki Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında oksidan – antioksidan dengesizliğini incelemek üzere serbest oksijen radikali olarak “Malondialdehit” ve serbest radikal hasarına karşı koruyucu olarak “Glutatyon Peroksidaz” ve “Süperoksid Dismutaz” aktivitelerini araştırdık.

Gerek bu çalışmanın yapılışı gerekse tüm uzmanlık eğitimim sırasında her zaman bilgi ve deneyimlerinden yararlanma şansına sahip olduğum başta Anabilim Dalı Başkanımız ve tez hocam Sayın Prof. Dr. Olgaç SEBER olmak üzere değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Necmettin DEMİRCİ'ye, Sayın Prof. Dr. Kudret EKİZ'e, Sayın Prof. Dr. Hayati BİLGİÇ'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. İsmail YÜKSEKOL'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Metin ÖZKAN'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Yücel TAŞAN'a, Uzm. Dr. Serdar AKIN'a, laboratuvar çalışmasında büyük destek veren Eczacılık Bilimleri Merkez Başkanı Sayın Prof. Dr. Ecz. Aşkın IŞIMER'e, Sayın Doç. Dr. Ecz. Ahmet SAYAL'a, Sayın Uzm. Dr. Ecz. Ahmet AYDIN'a, Sayın Uzm. Ecz. Savaş SAYIN'a, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği tüm asistan, hemşire, sağlık personeline ve ihtisasım süresince büyük bir özveri ve sabırla bana hep destek olan eşim Yrd. Doç. Dr. Müjdat BALKAN'a, oğlum Doruk BALKAN'a, ARI ve BALKAN ailelerine teşekkür ve saygılarımı bildirmeyi bir borç bilirim.

Dr. Arzu BALKAN

İÇİNDEKİLER

I – GİRİŞ	1
II – GENEL BİLGİLER	3
A. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI	3
1 – TANIM	3
2 – EPİDEMİYOLOJİ	4
3 - RİSK FAKTÖRLERİ	4
4 – TANI	6
5 – PATOGENEZ	12
B. SERBEST RADİKALLER VE ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ	24
1 – SERBEST RADİKALİN TANIMI	24
2 – SERBEST RADİKAL ÇEŞİTLERİ VE KAYNAKLARI	25
3 – SERBEST RADİKALLERİN OLUŞUM MEKANİZMASI	26
4 – SERBEST RADİKALLERİN ZARARLI ETKİLERİ	28
5 – ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMİ	29
6 – SERBEST RADİKALLERİN NEDEN OLDUĞU HASTALIKLAR	31
III – GEREÇ VE YÖNTEM	32
IV – BULGULAR	37
V – TARTIŞMA VE SONUÇ	48
VI – ÖZET	53
VII – İNGİLİZCE ÖZET	54
VIII – KAYNAKLAR	55

GİRİŞ

Günümüzde, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) mortalite ve morbiditesi yüksek hastalıklardan birisidir. Kronik ve progresif bir bronş obstrüksiyonu ile seyreden ve sonunda kronik solunum yetmezliğine neden olan bu hastalık, fonksiyonel performansı bozmakta, yaşam kalitesini düşürmektedir. Yılda 1-4 kez alevlenme dönemi meydana gelip, hastanelerin acil servisine en yaygın başvurma nedenini oluşturmakta ve sağlık harcamalarında önemli bir yer işgal etmektedir (5,9,32,45,49).

KOAH patogenizinde suçlanan teori proteaz – antiproteaz denge bozukluğudur. Akciğer başlıca α_1 Antitripsin (α_1 AT) olmak üzere antiproteazlarla korunmaktadır. Proteaz – antiproteaz teorisi α_1 Antitripsini inaktivite edebilecek ve fonksiyonel defekt oluşturabilecek nedenlerle izah edilmeye çalışılmıştır (9,20,22,48,51). Bu koruyucu proteinin fonksiyonunu azaltan nedenlerin oksidatif etkenler olduğu, bu nedenle akciğer dokusu harabiyetinde proteaz – antiproteaz teorisinin oksidanlarla bağ dokusu arasındaki etkileşimin dikkate alınması ile açıklanmasının gerektiği ileri sürülmüştür (17,53).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına neden olan oksidan kaynakları sigara içimi, inflamasyon ve enfeksiyonlardır. Sigara dumanının gaz fazı 1 pafında 10^{14} den fazla serbest oksijen radikali içermektedir (7,36). İnflamasyonda rol alan nötrofiller, alveoler makrofajlar, eozinofiller, ksantin oksidaz, artmış lenfositler, epitel hücreleri ve mast hücreleri, KOAH'lı hastaların akciğerlerinde oksidan – antioksidan balansı değiştirilebilen O_2 radikalleri salgırlar (10,18,28). Enfeksiyonlar ise KOAH'lı hastalarda fagositik hücreleri aktive ederek oksidan hasara yardımcı olurlar (15,44,54).

Oksidan hasara karşı koruyucu olan antioksidan cevap, KOAH'da normal şahıslara göre azalmış veya artmış olarak karşımıza çıkmıştır. Antioksidan düşüklüğü saptananlarda denge oksidanlar yönüne kaydığı için; antioksidan yüksekliği saptananlarda ise bu yükselmenin oksidan dengeyi antioksidan lehine çevirmeye yetmediği için Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına neden olduğu savunulmuştur (3,6,18,25,30,39,40,41,55,57).

Son yıllarda KOAH patogenezinin aydınlatılmasında oldukça önem kazanan oksidan hasarını irdelemek için, biz de; KOAH tanısı almış hastalarımızda, önde gelen bir oksidan belirteci olan “Malondialdehid”in, antioksidan olarak da “Glutasyon Peroksidaz” ve “Süperoksid Dismutaz”ın düzeylerini saptayarak, ortaya çıkan denge bozukluğunun hastalığın patogenezinde ne derece rol oynadığını araştırmayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER

A. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI

TANIM:

KOAH terimi, kronik bronşit ve/veya amfizem zemininde gelişen ve kronik hava akımı sınırlandırılması veya obstrüksiyonu ile karakterize olan klinik durum olarak tanımlanmaktadır. Hava akımı obstrüksiyonu genellikle yavaş bir ilerleme gösterir ve çoğu kez irreversibldir. Bazen klinik tabloya hava yolu aşırı cevaplılığı da eklenebilir. Hastalık genellikle orta-ileri yaştaki sigara içicilerde görülür. Kronik nitelikteki öksürük, dispne, balgam ve hırıltılı solunum gibi semptomlarla karakterizedir. Bu semptomlar hastalığın genellikle kış aylarında gösterdiği akut alevlenmeler sırasında şiddetlenir (9,12,13,24).

KOAH'da hava yolu hastalığı (kronik bronşit) ve akciğer parankim hastalığı (amfizem) % 80-90 vakada bir arada bulunur. Fakat hava akımı obstrüksiyonunun gelişiminde hangisinin belirleyici rol oynadığını saptamak her zaman mümkün değildir. Kronik bronşiti veya amfizemi bulunan fakat hava akımı obstrüksiyonu gelişmemiş olan hastalarda KOAH varlığından söz edilemez.

KOAH solunum fonksiyon testlerinde hava akımı obstrüksiyonunun varlığı gibi fizyolojik kavramlarla tanımlanırken, kronik bronşit klinik terimlerle, amfizem ise anatomik terimlerle tanımlanmaktadır.

Kronik bronşit; birbirini izleyen en az iki yıl boyunca, her yıl birbirini izleyen en az üç ayın çoğu günlerinde öksürük ve balgam varlığı ile karakterize klinik durum olarak tanımlanmaktadır. Fakat öksürük ve balgam çıkarmayı açıklayabilecek bir başka patoloji (tüberküloz, bronşektazi, kronik sinüzit) bulunmamalıdır. Kronik bronşitli hastaların çoğunda hava akımı obstrüksiyonu bulunmaz.

Amfizem; terminal bronşiol distalindeki hava boşluklarında kalıcı genişleme ve alveol duvarlarında fibrozis olmaksızın gelişen harabiyet olarak tanımlanmaktadır. Amfizem patolojik bir tanıdır. Tanı genellikle klinik özelliklere dayanılarak konulmaktadır. Amfizemin temel klinik özellikleri şiddetli hava akımı obstrüksiyonu ile birlikte ilerleyici dispne, hava tutulması ve difüzyon kapasitesindeki azalmadır (9,12,13,24).

EPİDEMİYOLOJİ:

Mortalite: A.B.D. için hazırlanan veriler KOAH hastalarının son yıllardaki artışını göstermektedir. İstatistik verileri 1997 yılı için A.B.D.'de 14 milyon KOAH'lı insan bulunduğu, bu sayının 1982'ye göre %41,5 oranında arttığı gerçeğini ortaya koymaktadır (9,12,13,24,45).

Morbidite: Hastalık erkekler arasında daha yaygındır ve yaşla birlikte artmaktadır. Cinsiyet farklılığı erkeklerin daha çok sigara içmeleri ve mesleki toksik ajanlarla daha çok karşılaşmaları ile açıklanmaktadır. Genç kadınlar arasında sigara içme alışkanlığının yaygınlaşması, gelecekte hastalık prevalansının bu cinsiyet grubunda da artacağını düşündürmektedir (9,12,24,45).

RİSK FAKTÖRLERİ:

KOAH hastalarında risk faktörlerinin saptanması patogeneze zemin hazırlanması ve çevresel faktörlere karşı önlem alınması açısından önemlidir. Söz konusu risk faktörleri tabloda özetlenmiştir (Tablo-I) (9,45).

Tablo- I : KOAH Risk Faktörleri

Kesinlik derecesi	Çevresel faktörler	Konjenital faktörler
Kesin	Sigara, mesleksi maruziyet (Kadmiyum, silika) Hava kirliliği (Özellikle SO ₂) Düşük sosyoekonomik durum	α_1 Antitripsin eksikliği Düşük doğum ağırlığı Yüksek IgE
Yüksek olasılık	Alkol Çocukluk çağında pasif içicilik Bazı meslekler	Aşırı havayolu duyarlılığı Aile hikayesi
Düşük olasılık	Adenovirüs enfeksiyonları Vitamin C eksikliği	Genetik yatkınlık (A kan grubu ve sekretuar olmayan IgA)

Aktif ve pasif sigara içimi: Günümüzde KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü sigara içimidir. Gelişmiş ülkelerde KOAH gelişimine %80-90 oranında sigara içiminin neden olduğu, sigara içmeyenlere göre sigara içenlerde KOAH gelişme riskinin 9,7-30 kat arttığı, KOAH nedeniyle gerçekleşen ölümlerin erkeklerde %85'inden, kadınlarda %69'undan sigara içiminin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Sigara içiminin bu etkileri sigara içiminin yoğunluğu ve süresi ile yakından ilişkilidir. KOAH'ın derecesini saptamada kullanılan fonksiyonel

parametreler FEV_1 , FEV_1 / FVC ve FEV in düşme hızıdır. Sigara içimi yaşa bağlı FEV_1 düşme hızını %20 artırır. Sigara içenlerin yaklaşık yarısında öksürük ve/veya balgam çıkarma yakınması varken ancak %15 inde fonksiyonel bozukluk oluşur. Sigaranın bırakılması solunumsal yakınmaların azalmasını sağladığı gibi artmış FEV_1 düşme hızını da yavaşlatır (9,12,24,45).

Hava kirliliği: Gerek atmosferik gerekse ev içi hava kirliliği de sigaradan daha az olmak üzere KOAH'da risk faktörüdür. KOAH büyük şehirlerde ve endüstri merkezlerinde yaşayanlarda, kırsal kesimde yaşayanlardan daha fazla görülmektedir. Atmosferik hava kirliliğini oluşturan etkenler çeşitli ve değişkendir. Kentsel bölgedeki atmosferin başlıca zararlı komponentleri nitrojen ve sülfürdür. Atmosferik hava kirliliğinin komponentleri arasında CO, hidrokarbonlar, fotokimyasal oksidanlar (ozon), katı partiküller bulunur. Meslek olarak; tozlu, dumanlı ortamlarda çalışanlarda fiziksel ve kimyasal iritan maddelerle karşılaşarlarda Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı gelişme riski diğer meslek çalışanlarına göre daha fazladır. Özellikle sigara içimi de mevcutsa hastalığın gelişme riskini arttırmaktadır. Ev içi hava kirliliği ise ısınma ve pişirme amacı ile hayvansal ve bitkisel kaynaklı yakıtların kullanılmasından ve ortamın yeterli ventilasyonunun sağlanamamasından kaynaklanmaktadır. Bu yakıtların yanma ürünleri olarak ortama amonyum, siyanid, aldehid, akrolein, nitrojen oksit gibi gazlar ve partiküller verilir. Bu yanma ürünlerinin solunum sistemi üzerine zararlı etkileri vardır. Sigara içmeyen kadınlarda görülen KOAH'ın etyolojisinde biomass'ı düşünmek gerekir ve özellikle ülkemizin de içinde bulunduğu gelişmekte olan ülkeler için önemlidir (9,12,24,45).

Mesleki karşılaşma: İşyeri ortamında organik-inorganik tozlarla ve zehirli gazlarla karşılaşan işçilerde KOAH daha sık görülmektedir. Mesleki riskler arasında kadmiyum ve silika ile karşılaşmanın KOAH gelişimine neden olduğu konusunda güvenilir kanıtlar bulunmaktadır. Kömür madenlerinde, inşaatlarda, çimento işinde çalışan işçilerde, fırınlarda ısı ile karşılaşan metal işçilerinde, ulaşım sektöründe çalışan işçilerde, hububatla uğraşarlarda, pamuk işçilerinde ve kağıt fabrikalarında çalışan işçilerde KOAH gelişme riski yüksektir (9,12,24,45).

Kalıtsal risk faktörleri: KOAH'a sebep olduğu bilinen tek kalıtsal bozukluk alfa 1 antitripsin (α_1 AT) yetersizliğidir. Ancak bu genetik patoloji Amerika'da KOAH gelişme riskinin %10 undan daha azında etkindir. Normal serum α_1 AT düzeyi (150-350 mg / dl) olan

Pi MM fenotipine sahip kişiler Avrupa'da toplumun %90'ını oluşturmaktadır. Serum α_1 AT düzeyleri normalin ancak %16 sı kadar olan Pi ZZ fenotipine sahip bireylerde ise amfizem gelişir. İnsanda koruyucu etkiyi sağlayan düzey (80 mg / dl) normal serum α_1 AT düzeyinin %35'idir. Bu nedenle Pi SZ heterozigotlarda olduğu gibi, α_1 AT yetmezliği ara düzeylerde ise bugünkü bilgilerimize göre KOAH gelişiminde önemli bir risk faktörü değildir. α_1 AT eksikliğini araştırma endikasyonu olan durumlar tabloda görülmektedir (Tablo-II) (45).

Tablo- II : α_1 AT Eksikliğini Araştırma Endikasyonları

-
- Sigara içmeyen bir kişide hava-yolu obstrüksiyonu ile birlikte olan kronik bronşitin varlığı
 - Risk faktörü olmaksızın bronşektazinin varlığı
 - 50 yaşından önce başlayan KOAH
 - Bazal amfizem olması
 - Özellikle 50 yaş altında düzelmeyen astma
 - α_1 AT yetmezliği ve 50 yaş altında başlayan KOAH aile öyküsü
 - Risk faktörü olmaksızın siroz
-

Cins ve sosyo-ekonomik faktörler: Sosyoekonomik koşulların KOAH oluşmasında bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür. Düşük sosyoekonomik koşulları olan kişiler arasında KOAH sıklığı daha fazladır. Kalabalık ortamda yaşama, enfeksiyonlar, sigara içimi ve biomass düşük sosyoekonomik koşulların KOAH gelişimini etkileyen komponentleridir (9,12,24,45).

Solunum yolu enfeksiyonları: Özellikle çocuklukta sık geçirilen üst ve alt solunum yolu viral enfeksiyonlarının KOAH oluşmasında rolü vardır (45).

Havayolu aşırı cevaplılığı (HAC): Yapılan birçok çalışmada erken dönemde hava akımı obstrüksiyonuna sahip sigara içiciler arasında, HAC insidansı oldukça yüksek bulunmuştur (erkek sigara içicilerin %59, kadın sigara içicilerin %85 inde). Bazı çalışmalarda, daha büyük HAC'a sahip hastalarda, akciğer fonksiyonlarında daha hızlı azalma görüldüğü bildirilmiştir. Fakat HAC ile KOAH gelişimi arasındaki ilişkinin önemi henüz aydınlatılamamıştır. Çünkü havayolu aşırı cevaplılığı hava yolu obstrüksiyonunun gelişiminde bir nedensel faktör olmaktan çok sigara içimi ile ilgili inflamasyonun bir göstergesi de olabilir (24,45).

TANI:

Semptomlar: KOAH'da en sık görülen semptomlar öksürük ve nefes darlığıdır. Bazı hastalarda buna ek olarak hırıltılı solunum (wheezing) ve balgam görülebilir. Hastaların çoğu uzun süre sigara içmiş (ortalama 20 paket x yıl) orta ileri yaştaki kişilerdir ve sıklıkla erkektir.

Öykülerinde özellikle kış aylarında tekrarlayıcı solunum sistemi infeksiyonları bulunur. Hastalık basit kronik bronşitten, solunum yetmezliğine kadar değişen çok farklı klinik tablolarla kendini gösterebilir. Bazı hastalar asemptomatiktir ve taramalar sırasında anormal spirometrik testlere sahip olmalarıyla saptanırlar. Fakat çoğu hastada belirli düzeyde kronik semptomlar vardır ve hastalık araya giren akut alevlenme dönemleriyle karakterizedir (9,24,32).

Genellikle nefes darlığı 40 yaşından sonra başlar ve ilk hekime başvurdıklarında FEV₁ 1-1,5 lt / sn arasında bulunur. FEV₁ değeri bir litrenin altında olan hastalar ise günlük aktivitelerini dispne nedeniyle sürdüremez hale gelirler. Çevresel faktörler de (soğuk, tütün dumanı, mesleki tozlar ve dumanlar) hastalarda dispneyi arttırabilir.

Başlangıçta çoğu hastada sabahları daha belirgin olan öksürük ve balgam görülür. Çoğu kişi bu semptomları “sigara öksürüğü” şeklinde yorumlar ve önemsemez. Fakat genellikle kış aylarında gözlenen bu kronik semptomlar, daha sonraki yıllarda günün diğer saatlerinde ve yılın diğer aylarında da görülmeye başlar.

Bazı kişilerde şişmanlık nefes darlığı gelişimine katkıda bulunabilir. Buna karşılık ilerlemiş KOAH’lı hastalarda iştahsızlık ve kilo kaybı sık görülür. Kilo kaybı genellikle akciğer fonksiyonları ileri derecede bozulmuş hastalarda saptanır. KOAH’lı ve özellikle de şişman hastalarda uyku ile ilgili semptomların bulunması (şiddetli horlama, gündüzleri uyuklama) hastalığa uyku-apne sendromunun eşlik ettiğini düşündürülebilir (9,24).

KOAH’ın yaklaşık %40’ında gastroözofageal reflü saptanır. Bazı hastalarda hipoksi, hiperkapni (asidoz) veya kullanmış oldukları teofiline bağlı peptik ülser şikayetleri olabilir. Hastaların %50 sinde öksürüğe bağlı inguinal herni gelişmektedir. KOAH’lı bir hastada ani başlayan göğüs ağrısı ve nefes darlığında artış olması pnömotoraks ya da tromboemboli düşündürmelidir (9).

Hastalık ilerledikçe akut alevlenme araları kısalır, solunum yetmezliği ve kor pulmonale ile başvuran hastalarda uyuklama ve ödem şikayetleri vardır.

Hastalardan öykü alırken sigara içme özellikleri, aile öyküleri (özellikle genç KOAH’lı hastalarda α_1 AT enzim eksikliği yönünden) mesleki öyküleri, biomass maruziyeti sorgulanmalıdır.

Fizik Muayene: KOAH’lı hastalardan elde edilen fizik muayene bulguları, hava akımı

obstrüksiyonunun derecesi, akciğerdeki aşırı havalanmanın şiddeti ve vücut yapısı ile yakından ilişkilidir. Fakat orta şiddetli bir KOAH'lı hastanın tanısında fizik muayenenin duyarlılığı oldukça sınırlıdır.

Diğer solunum sistemi hastalıklarından farklı olarak KOAH'lı hastaların inspeksiyonundan oldukça değerli bilgiler elde edilir. Bu bulgular, öykü ve laboratuvar incelemeleri ile sağlanan KOAH tanısını destekler, fakat hastalığa özgül değildir. Hastaların çoğunda çok az bir egzersizle solunumsal sıkıntı gelişir ve istirahatte takipne görülür. Parmaklarda sigaradaki katranın oluşturduğu merkezi siyanoz bulguları görülebilir. Beslenme yetersizliği, kas kitlesinde azalma şeklinde kendini gösterebilir. Fakat çomak parmak varlığı, bronşektazi veya bir akciğer tümörünü düşündürür. Semptomatik hastalarda genellikle ekspiryum uzamıştır (5 saniyeden fazla) ve bazı hastalar ekspiryumda dudaklarını büzerler. Eğer hastalar istirahatte de dudaklarını büzerek solunum yapıyorlarsa (çorba içer gibi nefes alma, ısılk çalar gibi nefes verme) bu durum genellikle FEV₁ deki ciddi bir azalmayı, aşırı akciğer havalanmasını ve FRC'deki artmayı gösterir. Hastalar dudaklarını büzerek, ekspiryumda hava yolları kollapsını önlemeye veya solunum frekansını azaltmaya çalışmaktadırlar. Hastaların istirahatte yardımcı solunum kaslarını (özellikle sternomastoid) kullanmaları, ilerlemiş bir hastalığı veya klinik alevlenmeyi gösterir. Hastalar ortopneik pozisyonda olabilirler. Böylece omuzlarını sabitleştirerek solunum kaslarının göğüs kafesini daha iyi hareket ettirmesine olanak sağlamaya çalışırlar. Solunum sayısı istirahatte bile 16'dan fazladır ve egzersizde yüzeysel ve hızlı hale gelir. Bazı hastalarda ise birbirini izleyen göğüs kafesi ve diyafragma solunumlarının yol açtığı solunumsal alternans görülebilir.

İlerlemiş KOAH'lı hastalarda akciğer havalanmasının ileri derecede artması (hiperinflasyon) nedeniyle göğüs ön-arka çapı artar, göğüs ekspansiyonu ve diyafragma hareketleri azalır, perküsyonda hipersonorite alınır. Akciğer volümlerindeki artma nedeniyle, kostalar ve diyafragma daha horizontal hale gelir. Diyafragmanın daha horizontal hale gelmesiyle, göğüs kafesinin alt kısmı inspirasyonda içe doğru çekilir (Hoover belirtisi). Diyafragmanın aşağıya doğru yer değiştirmesi ise, karaciğerin kosta yayının altından ele gelmesine yol açar.

Büyük hava yollarında oluşan türbülant akımının, akciğer ve göğüs duvarının doğal filtrasyonu nedeniyle zayıflaması sonucu, göğüs duvarında düşük frekanslı veziküler ses duyulur. İlerlemiş KOAH'lı hastalarda solunum sesinin şiddeti ileri derecede azalır ve "sessiz göğüs"

oluşur. Bazen wheezing ve akciğer tabanlarında seyrek raller duyulabilir. Hastalarda periferik ödem, juguler venöz basınçta artma, hepatomegali ve pulmoner hipertansiyon bulguları saptanırsa, kor pulmonaleden kuşkulandır. Ödem, böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı ve/veya hiperkapni-hipoksemi varlığını yansıtabilir (9,24).

Laboratuvar Bulguları: Rutin kan tetkikleri normaldir. Hipoksik hastalarda eritrositoz (polistemi) görülebilir. Polistemi ile birlikte ya da polistemisiz hipoksik olguların izlenmesinde kan eritropoetin düzeyinde bir fark saptanmamıştır. Hipoksemi olmasına rağmen polisteminin olmaması enfeksiyon ya da eritrosit yaşam süresinin kısalığından olabilir. Hemogloblin ve hematokrit değerleri, KOAH'lı hastalarda plazma volümündeki değişiklikler nedeni ile hipoksemiye eritrositlerin yanıtını değerlendirmede kesin bir belirleyici değildir. Tek bir kan oksijenasyon ölçümü hastaların günlük ortalama oksijen saturasyonunu göstermez. Aralıklı hipoksemi eritropoetin için etkili bir uyarıcıdır ve KOAH'lı hastalarda uyku ve egzersizde aralıklı hipoksemi oluşabilir.

Uykuda oksijen saturasyonunun %80'nin altına düşmesi halinde polistemi gelişir. Sigara içenlerde karboksihemoglobinin devamlı yüksek düzeyde bulunduğu da polistemi saptanır (9).

Balgam İncelemeleri: Balgam miktarı ve görünümü KOAH alevlenmesinin değerlendirilmesinde önemlidir. Ateş ve lökositöz olması şart değildir. Stabil KOAH olgularında balgam mukoid görünümündedir ve mikroskopik incelemede makrofajlar hakim olup bakteri çok azdır. Alevlenme olduğunda balgam pürülandır ve mikroskopik incelemede nötrofiller hakimdir. Balgam kültüründe S. Pnömoni, Hemofilus İnfluenza daha fazla görülür ve Moraksella Kataralis de bulunabilir.

Kültür ve antibiyograma, kısa bir süre önce antibiyotik verilmiş KOAH'lılarda yeniden alevlenme olduğunda gereksinim vardır (9).

Solunum Fonksiyon Testleri: KOAH'ın temel özelliği hava akımı obstrüksiyonudur. Fakat, hava akımı obstrüksiyonunun derecesi, semptom ve fizik muayene bulguları ile önceden belirlenemez. Buna karşılık solunum fonksiyon testleri, KOAH'ın tanısında, hastalığın şiddetini, seyrini ve prognozunu tayinde oldukça yararlıdır.

Hastalık ilerledikçe, spirometrik değerler düşmeye ve ekspiratuvar volümler artmaya başlar. Hava akımında sınırlanma FEV₁/VC veya FEV₁/FVC oranı ile belirlenir. Hafif KOAH'lı hastalarda FEV₁/VC tayini göreceli olarak duyarlı bir ölçümdür. Ölçülen FEV₁/VC oranı,

beklenen değerin erkeklerde %88'inin, kadınlarda ise %89'unun altında ise, bu durum hava akımı obstrüksiyonunun varlığını gösterir. Orta-ağır KOAH'lı hastalarda hava akımı sınırlamasının en iyi göstergesi beklenene göre ifade edilen (%)FEV₁ değeridir. Hastalığın şiddeti, bu değere göre belirlenir. Hastada ölçülen FEV₁ değeri, beklenin %70'i veya daha fazlası ise hafif KOAH, %50-69'u ise orta şiddetli KOAH, %50'sinin altında ise şiddetli KOAH'dan söz edilebilir.

KOAH'da akciğer fonksiyonları ile ilgili çalışmaların çoğu, çok az değişkenlik gösterdiği için FEV₁ ölçümüne göre yapılmaktadır. Buna karşılık, zorlu ekspirasyon manevrasından elde edilen diğer ölçümler (FEF 25-75, V maks) ise, gerek aynı kişide, gerekse kişiler arasında büyük değişkenlik göstermektedir.

KOAH'lı hastaların çoğunda bronkodilatör ilaç inhalasyonundan sonra FEV₁ değerinde, tedavi öncesi değerlere göre %15'den az düzelme gözlenmektedir (geri döndürülemez, irreversible, hava akımı obstrüksiyonu). Buna karşılık hastaların %15-20'sinde bu düzelme %25'den daha yüksek oranlarda gerçekleşmektedir.

KOAH'lı hastalarda, FCR, RV ve RV/TLC değerleri akciğerlerin aşırı havalanması nedeniyle artar. Şiddetli amfizemli hastalarda özellikle TLC artmaktadır. Amfizemli hastalarda tipik olarak statik pulmoner kompliyans artmakta, akciğer geri çekilme basıncı azalmakta ve statik basınç-volum eğrisinin şeklinde değişiklik olmaktadır. Fakat bu ölçümler klinik pratikte yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Birçok KOAH'lı hastada maksimum inspiratuvar ve ekspiratuvar (Pi maks ve Pe maks) basınçlar azalmaktadır. İnspiratuvar kasların aşırı havalanma nedeniyle kısılması, Pi maks değerini etkilerken, Pe maks değerleri solunum mekaniğindeki değişikliklerden daha az etkilenmektedir. Pe maks'daki azalma, ilerlemiş KOAH'lı hastalarda yaygın olarak gözlenen kas zayıflığına bağlanmaktadır. Eğer yetersiz beslenme veya steroid miyopatisinden kuşkulanıyorsa, dispne veya hiperkapninin düzeyi FEV₁ ile uyumsuz ise, maksimal solunum basınçları ölçülmelidir.

Semptomatik KOAH'lı hastalarda tek soluk karbonmonoksit transfer faktör (TL CO) değeri azalmıştır. Amfizemin varlığı ve şiddetini tayinde ise en iyi fonksiyonel gösterge transfer katsayısıdır (KCO).

FEV₁ ile arteriyel kan gazı değerleri arasında zayıf bir ilişki vardır. Fakat orta ve şiddetli stabil KOAH'lı hastaların tayininde, oda havası solurken kan gazı tayinlerinin

yapılması önerilmektedir. Eğer pulse oksimetre varsa ve orta şiddetli KOAH'a sahip bir hastada arteriyal kan oksijen saturasyonu (Sa O₂) %92 ve altında bir değere sahipse, kan gazı ölçümleri yapılmalıdır. Gaz değişimindeki bozulmanın izlenmesinde seri kan gazı ölçümlerinin yapılması gereklilik göstermekte, solunum yetmezliğinin izlenmesinde de bu inceleme büyük önem taşımaktadır (24).

Radyolojik İncelemeler: Düz akciğer grafisi KOAH tanısında duyarlı bir yöntem olmamakla birlikte, hastalığın değerlendirilmesinde büyük katkılar sağlar. Grafide, KOAH'a özgü bazı radyolojik özelliklerin saptanması, buna karşılık semptomları açıklayabilecek diğer patolojilerin (akciğer ödemi, pnömoni, plörezi vb) bulunmaması, KOAH tanısını destekler.

Arka-ön (PA) grafilerde diyafragmanın düzleşmesi, aşağıya doğru yer değiştirmesi, kosto-frenik açının düzleşmesi ve yan grafilerde retrosternal hava boşluğunun genişlemesi amfizemdeki aşırı havalanmayı yansıtan bulgulardır. Buna ek olarak, amfizemli hastalarda buller ve/veya düzensiz radiolüsen akciğer alanları görülebilir. Akciğerin dış yarısında pulmoner arter periferik dallarının sayısı ve çapının azaldığı izlenebilir. Bu bulguların değerlendirimi subjektif nitelikte ve filmin kalitesine bağlı olmakla birlikte, amfizem için tipik olduğu kabul edilmektedir.

Eğer kronik bronşit tek başına bulunuyorsa, akciğer grafisi tümüyle normal olabilir. Fakat, aşırı havalanma bulguları, kalınlaşmış bronş duvarlarının oluşturduğu birbirine paralel çizgi gölgeleri (tram lines), özellikle akciğer tabanlarında bronko-vasküler dallanmada yaygın artış gibi bulgular izlenebilir (kirli akciğer).

Düz grafilerde kardiyomegali varlığı kor pulmonaleyi, sağ inen pulmoner arter maksimum genişliğinin 16 mm.yi geçmesi ise pulmoner hipertansiyonu düşündürülebilir. Akut alevlenmelerde pnömoni ve pnömotoraks gibi komplikasyonların varlığı da düz grafilere saptanabilir. Yüksek çözünürlükteki bilgisayarlı tomografi (HRCT) incelemesinin, normal akciğer grafisine sahip hastalarda amfizem tanısında yüksek duyarlılığa sahip olduğu, bu inceleme ile amfizemin tipinin belirlenebildiği, bullerin büyüklüğü ve tipinin saptanabildiği bildirilmiştir. Fakat, klinik değerlendirmede rutin kullanımı önerilmemektedir (24).

KOAH'DA AKUT ALEVLENME: Kronik obstrüktif akciğer hastaları yılda ortalama 2-4 kez akut alevlenme geçirmektedir. Geçirilen her atak kişinin yaşam kalitesini ve yaşam süresini olumsuz yönde etkilemektedir.

Öksürük ve nefes darlığında artma, balgamda renk, miktar ve vizkozite değişiklikleri,

wheezing'in ortaya çıkması veya şiddetlenmesi, göğüste sıkışma hissi, yorgunluk, efora tahammülsüzlük başlıca akut alevlenme semptomlarıdır. Akut atak bulguları Tablo-III'de gösterilmiştir (32).

Tablo-III : KOAH'DA Akut Alevlenme Bulguları

Ateş > 38,5°C	PEF < 100 L / dk
Ödem	FEV ₁ < 1000 ml
Solunum frekansı > 25 / dk	PaO ₂ < 60 mm Hg
Nabız > 110 / dk	SaO ₂ < %90 (oda havası solurken)
Siyanozda artma	PaCO ₂ > 45 mm Hg
Yardımcı Solunum Kaslarının Kullanımı	Lökosit ≥ 12.000 / mm ³
Uyuklama	

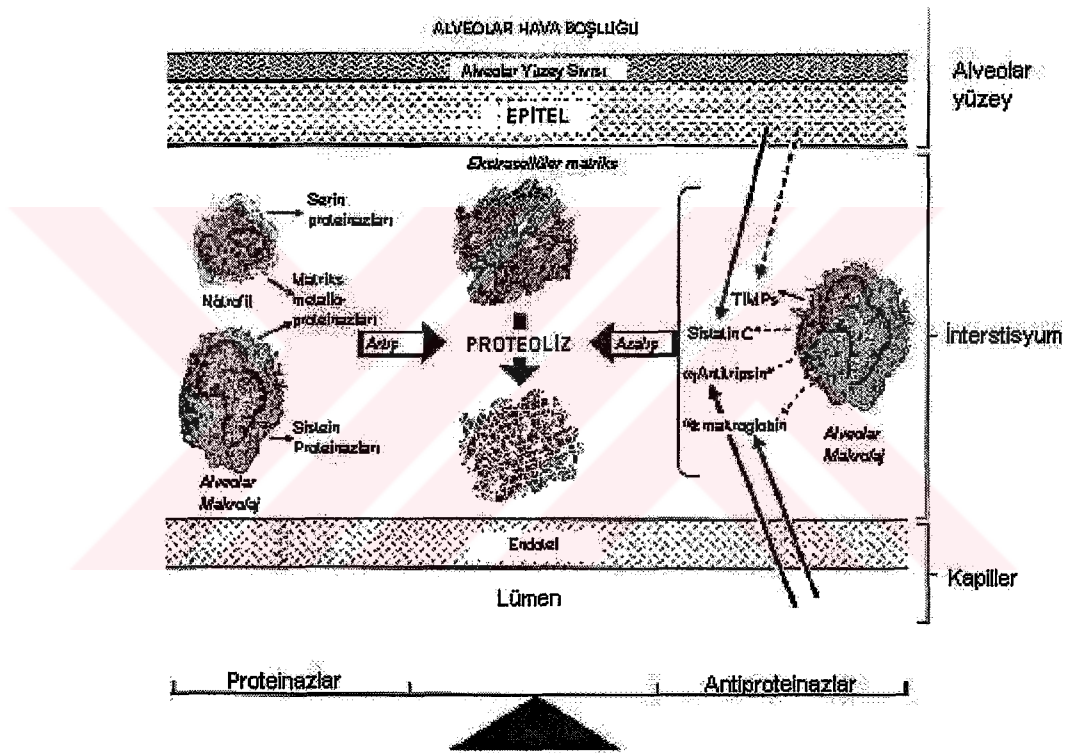
KOAH'da Akut alevlenme : 1- Enfeksiyona bağlı akut alevlenme ve 2- Enfeksiyon dışı nedenlerle oluşan akut alevlenme olmak üzere 2 ye ayrılır. Balgam miktarının artması pürülans göstermesi yani sarı-yeşil renk alması enfeksiyona bağlı akut alevlenme için değerli bir bulgudur. Enfeksiyon dışında akut alevlenme nedenleri sol ve sağ kalp yetmezliği, pulmoner emboli, akut inflamasyon, pnömotoraks, nöromusküler anomaliler ve malnütrisyondur.

PATOGENEZ:

19. yüzyılın ilk yarısında hava boşluklarının genişlemesi ve yıkımının mekanik açıklamaları amfizem patogenezi üzerindeki düşüncelerde yoğunlaşmıştır. 1963'de Laurel ve Eriksson serum α_1 Antitripsin eksikliği ile, kronik havayolu obstrüksiyonu ve amfizem arasındaki ilişkiyi açıklamışlar ve 1964'te Gross ve arkadaşları deney hayvanlarının akciğerlerine bitki proteazı olan papaini injekte ederek amfizemin ilk deneysel modelini tanımlamışlardır. Bu iki gözlem birlikte; amfizemin, akciğerin ekstrasellüler matriksinin proteolitik hasarı ile indüklenebileceğini göstermiştir. Sonuç olarak amfizem patogenezinde geçerlikte olan "amfizemin proteinaz-antiproteinaz hipotezi" ortaya atılmıştır (20,22,48,51,53,58).

Proteinaz-Antiproteinaz Hipotezi : Proteinaz-antiproteinaz hipotezine göre akciğer parankimi içine proteolitik enzimlerin devamlı surette veya epizodik bir salınımı sözkonusudur (Şekil 1) (48). Normal olarak plazma proteinaz inhibitörleri, özellikle α_1 -AT, akciğer dokusuna geçer ve akciğerin yapısal proteinlerinin proteolitik enzimlerce sindirilmesini önler. Proteinaz inhibitörleri plazmada antiproteinaz aktiviteye katkıda

bulundukları gibi akciğerde lokal olarak da sentez edilebilirler. Amfizem akciğerlerde proteinaz salınımında artış, antiproteaz savunmasında azalma veya her ikisinin kombinasyonu sonucu ortaya çıkabilir. Buna göre amfizem proteinaz ve antiproteinazların arasında proteinazlar lehine bir dengesizlik durumunda ortaya çıkar. İnflamatuvar hücrelerin, ekstrasellüler matriksi bozan birçok proteinaz içeriğinin bilinmesinden beri, proteinaz yükünün inflamatuvar hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ek olarak, sigara içenlerin akciğerlerinde periferik hava yolları ve gaz alış-veriş bölgelerinde çok fazla artmış bir inflamatuvar hücre popülasyonu bulunmaktadır.



Şekil – 1. Akciğer Parankiminde Proteinaz-Antiproteinaz Dengesi

Proteinaz-antiproteinaz hipotezi 30 yıldır bozulmamış olmakla birlikte birçok temel soru hala cevaplandırılmamıştır. İnflamatuvar hücreler harap edici proteinazların kaynağı varsayılsa da özellikle hangi hücreler suçludur? Akciğerlerin mevcut hücrelerinden olan fibroblastlar gibi hücreler de acaba alveoler septal hasara yol açabilirler mi? Amfizem gelişimi esnasında akciğerlerde inflamasyonu başlatan ve devam ettiren sinyaller nelerdir? Hangi enzimler akciğer destrüksiyonunda aktiftir ve akciğer ekstrasellüler matriksi ile nasıl ilişki kuruyor ve proteinaz inhibitörü artışı varlığında nasıl katalitik aktivitelerini sürdürüyorlar?

Bu soruların araştırılması esnasındaki değerlendirmeler, akciğer ekstrasellüler matriksine yönelik proteolitik hasarı kontrol eden olayların inflamatuvar hücrelerin hücre membranı üzerinde veya hemen yanında meydana geldiğini göstermiştir. Böylece proteinaz-antiproteinaz hipotezi inflamatuvar hücrelerin hemen çevresindeki mikroçevrede proteinaz ve onların inhibitörlerinin arasındaki dengesizliği açıklamaya yönelik modifiye edilmiştir.

Akciğer Elastini: α_1 Antitripsin eksikliği ve sadece elastolitik enzimlerle hayvanlarda amfizemin üretilmesi üzerine yeni ufuklar açan gözlemler, akciğer parankiminde elastinin destrüksiyonunun amfizem gelişiminde anahtar rolü oynadığı görüşüne yol açmıştır. Elastin akciğer ekstrasellüler matriksinin önemli bir parçası olan elastik liflerin başlıca elemanıdır.

Yapısal olarak akciğerin ekstrasellüler matriksi aralarında bağlantı bulunan 3 kablo sistemine ayrılır:

- 1) Santral hava yollarından, periferik hava yolları boyunca, alveoler duktuslara kadar uzanan bir aksiyal sistem.
- 2) Alveoler septa matriksini de kapsayan bir parankimal sistem
- 3) Visseral plevradan kalkan ve interlobuler septalara uzanıp, akciğer etrafında fibröz bir kese oluşturan periferik sistem.

Respiratuvar bronşioollerin distalinde aksiyal sistem, alveoler duktusları çevreleyen bir heliks oluşturur ve alveoler septaların intertisyumuna kadar uzanır. Elastik lifler alveoler duktusların ağzında halkalar oluşturur ve alveoler septaların içine doğru demetler şeklinde uzanır. Elastik lifler lastik gibi reversibl esneme özelliklerine sahiptir. Solunum siklusu boyunca basınç altına girerler ve elastik bir geri çekilme gücü sağlarlar. Alveoler septalardaki interstisyel kollajen lifler ise elastik liflerin tersine gerilemez ve yüksek bir gerilme gücüne sahiptir. Yani bunlar inspirasyon esnasında düzgünleşen gevşek ipler olarak düşünülebilir ve total akciğer kapasitesinde sıkı hale gelirler.

Elastin tropoelastin adı verilen 60-70 kDa'luk çözülebilir bir protein şeklinde salgılanır. İnsanda kromozom 7'deki bir gen tarafından kodlanmıştır. Ekstrasellüler boşluklarda depolanan tropoelastin molekülleri fibrillin, mikrofibril ilişkili proteinler gibi birçok proteinden oluşmuş mikrofibriller bir yapı iskeleti üzerine dizilmiştir. Ekstrasellüler boşlukta liziloksidaz, tropoelastin monomerlerindeki lizin rezidülerinin çoğunu değiştirerek onların çapraz bağlar yapmalarını ve elastini oluşturmalarını sağlar. Lizin kaynaklı çapraz bağlar elastinde desmosinler olarak bilinir. Desmosinler elastine özgün olduğundan

dokulardaki elastin miktarının ölçülmesi için vücut sıvılarında elastin salınım markırı olarak kullanılabilir. Elastin birçok proteinaza en çok da interstisyel kollajenleri ayıran kollajenazlara karşı dirençlidir. Bununla beraber bazı enzimler akciğerlerde elastin ile temasa geçebilir ve elastini yıkabilir (Tablo - IV) (48).

Tablo – IV: Akciğer Parankiminde Bulunan Elastazlar.

Elastazlar	Kaynaklandığı Hücre	Elastolitik Kapasite (pH 7.5)
Nötrofil elastaz	Nötrofil (Monosit)	%100
Proteinaz 3	Nötrofil (Monosit)	%40
Katepsin G	Nötrofil (Monosit) (Mast hücresi)	%20
92 kDa jelatinaz	Makrofaj, Nötrofil, eozinofil	%30
Metalloelastaz	Makrofaj	%35
Katepsin L	Makrofaj	%0
Katepsi S	Makrofaj	%80

Normal şartlar altında elastin sentezi geç fetal peryodda başlar, erken postnatal gelişimde pik yapar ve adolesana kadar daha düşük bir düzeyde devam eder ve erişkin hayatta durur. Tropoelastin geninin daima transkripsiyonel olarak aktif kaldığına dair bazı deliller vardır ama hızlı m RNA düşüşü proteinin boşalmasını önler. Akciğerler ve ilişkili yapılarda elastin sentezinden çeşitli hücre tipleri sorumludur. Kondroblastlar kartilajinöz hava yollarında elastin üretir. Damar yapılarında, düz kas hücreleri ve plevrada mezotelyal hücreler elastin kaynaklarıdır. Akciğer parankiminde elastin yapan hücrelerin kimlikleri kesin değildir. Alveolar septalar oluştukça kapiller yanındaki miyofibroblastlar elastin üretirler. Elastik lifler akciğerde normal insan hayatı boyunca varolmasına ve normal adult akciğerinde elastin sentezi olmamasına rağmen hayvan çalışmaları elastin sentezinin erişkin akciğerinde yeniden başlatılabileceğini göstermektedir.

Sigara içmeye bağlı amfizem gelişiminde, akciğer elastin destrüksiyonu gerekli gibi görünmekle birlikte elastin yıkımının amfizem olarak bilinen deformiteye nasıl dönüştüğü hala bilinmemektedir. Elastin yönünden eksik amfizematöz akciğerin yeniden yapılandırması çok zordur. Elastin azalması akciğerin tamamına yayılmaktan ziyade amfizem bölgesine sınırlandırılmıştır.

Amfizematöz akciğerde elastin azalmasının gösterilmesinin zorluğu kadar elastinin aktif yıkılımının da gösterilmesi oldukça zordur. KOAH'lı hastaların bazılarında kanda ve idrarda elastin peptidlerinin ve desmosinin yükselmesi muhtemelen akciğerlerde elastin yıkılımından kaynaklanmaktadır ve sigara içicilerinin bronkoalveoller lavaj (BAL) sıvılarında elastin peptidlerinin artmış düzeylerinin verileri gibi fikir verici olduğu kabul edilmektedir.

İnflamatuvar tamir hipotezi: Elastazlar ve elastin destrüksiyonu amfizem patogenezi hakkındaki düşüncelerimizde önemli bir yer tutsa da, geçen on yılda sunulan verilerde alveoler septal kollajen destrüksiyonu ve kollajen tamiri de patogeneze katkıda bulunmaktadır. Bu raporlar “inflamatuvar tamir hipotezine” yol açmıştır. Akciğerlerinde insan kollajenaz geni salgılayan bir farenin genişlemiş hava boşluklarına sahip olduğu bulunmuştur. Bu hayvanlardaki alveoler hastalığın matür akciğerdeki kollajenin destrüksiyonuna mı bağlı olduğu yoksa gelişim esnasında transgenin ekspresyonunun mu normal elastik liflerin birleşmesini engellediği, kesin olarak bilinmemektedir. Ayrıca Gine domuzunda, subnormal kollajen içeriğinin olduğu başlangıç peryodundan 12 ay sonra, sigara maruziyetini takiben, alveoler septalarda kollajenin hacim kısmında ilerleyici bir artış ile karakterize sigara ile indüklenen amfizem gösterilmiştir. Hiperoksiye maruz kalan sıçanlarda akciğer elastin yıkımı gösterilmeksizin hava yolu genişlemesi ve artmış komplians gösterilmiştir. İnsan amfizemindeki son gözlemler, artmış alveoler septal kollajen ve fokal olarak kalınlaşmış alveoler duvarlardır ki bunlar lokalize fibrozisi gösterir, bunlar hayvan deneyleriyle uyumludur.

Parankimal Tamir: Elastin önceden de bahsedildiği gibi insan akciğerinde tesbit edilemeyen bir sıklusa sahiptir. Normal elastik liflerin gelişme ve büyüme peryodundan sonra akciğerde oluşup oluşmadığı bilinmemektedir. KOAH'dan etkilenmiş akciğerlerde, diğer ekstrasellüler matriks komponentlerinin de siklusu hakkında hiçbir şey bilinmemektedir. Kollajen siklusu fokal fibrozis alanlarına neden oluyor gibi görünmektedir.

Elastolitik proteinazlara yanıt olarak gelişen akciğer tamiri hakkında bilinen çok az şey de hayvan araştırmalarından kaynaklanmaktadır. Bir deney hayvanına intratekal olarak insan nötrofil elastazı enjeksiyonu yapıldığında akut elastin azalması ardından da ekstrasellüler matriks sentezi patlaması tesbit edilmiştir. Bundan birkaç hafta sonra akciğerlerde amfizem gelişmesine rağmen akciğerin elastin içeriği normale döner fakat yeni sentezlenen elastik liflerin insan amfizemindeki elastik lifler gibi bozuk yapıda oldukları

görülmektedir. Günümüze kadar erişkin insan akciğer parankiminde elastogenezis hakkında hiçbir bilgi yoktur.

İnflamatuvar hücreler ve akciğerlerdeki proteinazları: Sigara içiciliği pulmoner mikrosirkülasyonda nötrofil retansiyonuna ve nötrofilin akciğer parankiminde birikimine yol açar. Sigara içiciliği alveoler ve interstisyel makrofajların belirgin akümülayonuna ve aktivasyonuna da yol açar. Bu hücreler ekstrasellüler matriksin bütün komponentlerini hasarlayabilen çeşitli metallo ve sistein proteinazlarını üretme yeteneğine sahiptir. Eozinofiller, T lenfositleri ve mast hücreleri gibi diğer immün ve inflamatuvar hücreler de akciğer destrüksiyonuna katkıda bulunabilir. Fibroblastlar ve alveoler tip II hücreler gibi akciğer içindeki hücreler de sigara içimine yanıt olarak proteolitik enzimlerin sentezi için indüklenebilir.

Sigara ile ilişkili olan akciğer ekstrasellüler matriksi yıkımından sorumlu hücreleri ve proteinazları tanımlamak, KOAH tedavisinde gelecekte uygulanabilecek uygun proteinaz inhibitörlerinin gelişimi için kritik bir öneme sahiptir. Örneğin makrofajlar bazı serin proteinazları çeşitli metallo ve sistein proteinazları salgılamak, nötrofiller özellikle belirgin olarak serin proteinazları salgılamak. Bir serin proteinaz olan nötrofil elastaz, α_1 AT eksikliği ile ilişkili olan panasiner amfizem patogenezinde çok kritik bir enzimdir. Serin proteaz dışındaki diğer elastolitik enzimler nötrofillerden kaynaklanmayabilir ve α_1 antitripsin seviyesi normal olan sigara içenlerin amfizeminin patogenezinin sorumlu olabilir.

Bu hücre tipleri arasında sadece proteinaz çeşitleri farklılık göstermez aynı zamanda, proteinaz salınımı regülasyonu da oldukça farklıdır. Nötrofillerin yaşam süresi kısadır, damar dışına çıkmak için hazırırlar ve granüllerindeki aktif proteinazlar çabuk salınır. Halbuki makrofajlardan metalloproteinaz salınımı inflamatuvar sitokinler, matriks fragmanları ve diğer organlar tarafından düzenlenir ve çok daha yavaş ama devamlı sentezi sağlanır.

Nötrofiller: Sigara, pulmoner vasküler endotele nötrofillerin tutunmasını artırarak nötrofillerin akciğerde retansiyonuna yol açar. Sigara içmek nötrofillerin sertliğini artırarak da pulmoner kapillerden ilerleyebilecek kadar deforme olmalarını önler, böylelikle de nötrofiller akciğere geçer. Sigara içicilerin bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvılarının, sigara içmeyenlerin lavaj sıvılarından daha fazla nötrofil içerdiği görülmüştür, yani bu da sigaranın nötrofillerin akciğer dokusuna çağırılmasına yol açtığını göstermektedir. Bu bulgular α_1 AT nin esas fonksiyonunun nötrofil elastazı inhibisyon olduğuna dair delillerle birlikte, nötrofilin

amfizem patogenezinde önemli bir role sahip olduğunu düşündürse de, yakın veriler amfizematöz akciğerde alveoler makrofaj ve T lenfositleri de göze çarpan hücre olarak işaret etmektedir.

Nötrofil serin proteazların 7,4 gibi optimal PH ya sahip olmaları, bu enzimlerin nötrofillerden salındığı taktirde akciğer dokusuna zarar verebilecekleri fikrini akla getirmektedir. Ayrıca aktive nötrofiller plazma yüzeylerinde aktif nötrofil elastazı ve katepsin G yi konsantre edebildikleri için, bu enzimler α_1 AT ve diğer inhibitörlerin büyük artışlarına karşın bile ekstrasellüler çevrede fonksiyon görebilirler.

Nötrofil Serin Proteinaz: Enzimler grubudur. Bunlardan bazıları ekstrasellüler matriks proteinini yıkar kimisi de amfizemde bir öneme sahiptir.

Nötrofil elastaz: İnsan nötrofil elastazı (İNE) içinde elastinin de bulunduğu geniş bir ekstrasellüler matriks protein çeşidine karşı aktiviteye sahiptir. α_1 AT eksikliğinin keşfi ve İNE'nin deney hayvanlarında amfizeme yol açabildiğinin keşfini takiben, İNE pulmoner amfizem patogenezinde primer önemli gibi düşünölmeye başlanmıştır. İNE'nin bu özelliğini destekleyen ileri deliller içinde 1- Bazı çalışmalarda amfizemli hastaların BAL ve akciğer dokusunda nötrofil ve İNE'nin varlığı 2- Sigara içimi ile fibrinojen üzerine İNE'nin etkisi ile spesifik peptid salınımında akut artış 3- Sigara içimi ile α_1 AT'in reaktif merkezinde methionin artıklarının oksidasyonu ki α_1 AT'nin inaktivasyonu ve İNE- α_1 -AT dengesinin değişmesi ile sonuçlanan çalışmalar vardır. Bu inaktivasyonun invivo olup olmadığı kesin değildir.

Proteinaz 3: Proteinaze 3 (PR3) elastine karşı İNE'nin sahip olduğu etkinin %40'ı kadar potenttir. PR3'ün, deney hayvanlarında amfizeme neden olduğu gösterilmiştir.

Katepsin G: Katepsin G (KG) nötrofil primer granüllerinde ve az miktarda da mast hücre ve periferel kan monositlerinin bir alt grubunda depolanır. KG, kimotriptiktir. Matriks yıkan aktivitesi de vardır, hemen hemen İNE'nin elastolitik kapasitesinin %20'sine sahiptir. Dahası, KG'nin, İNE'nin elastolitik aktivitesini arttırdığı rapor edilmiştir, ayrıca epitel ve endotel bariyerlerin permeabilitelerini arttırarak nötrofilin penetrasyonunu kolaylaştırmaktadır.

Nötrofil Metalloproteinazları: Nötrofiller iki çeşit Matriksmetalloproteinleri (MMP) içerirler, bunlar 92 kDa lık jelatinaz (jelatinaz b) ve nötrofil kollajenazdır. Nötrofilde bu MMP'ler spesifik granüllerde depolanır. Nötrofil kollajenazı interstisyel kollajeni yıkabilir, ama diğer

ekstrasellüler matriks içeriğine karşı rölatif olarak inaktiftir. Jelatinaz B denatüre kollajen (jelatinler), bazal membran komponentleri ve elastinin de içinde bulunduğu bir dizi substrata karşı aktiftir.

Monositler: Kan monositleri, nötrofillerin azurofil granüllerine benzer şekilde, peroksidaz pozitif granüllerde KG ve İNE içermeleriyle nötrofillere benzerler. Monositler makrofajlara dokularda farklılaştıkça, İNE ve KG lerini kaybederler ama metalloproteinaz sentez ve sekrete etme yeteneklerini kazanırlar.

Makrofajlar: Alveolar makrofajlar normal şartlarda ve özellikle kronik inflamasyon durumlarında akciğerlerde en fazla artmış savunma hücresidir. Alveolar makrofajlar sigara içenlerin respiratuvar bronşiollerinde belirgindir. Zaten buralar amfizematöz değişikliklerin ilk gözlendiği yerlerdir. Hem ekstrasellüler matriksin yıkımını arttıran hem matriksi yıkıma karşı koruyan ürünler salgılayabildiğinden, makrofajların amfizem patogeneğinde kompleks bir role sahip olduğu görülmektedir. Açıkça, alveoler makrofajlar birkaç proteolitik enzim yardımıyla elastini harab edebilme kapasitesine sahiptir.

Makrofaj Sistein (Tiyol) Proteinazları : İnsan alveoler makrofajları lizozomal tiyol proteinazları ve Katepsin B, HL ve S üretirler. Bu enzimler maksimum etkilerini asidik PH da gösterirler, ama Katepsin S nötral PH da elastolitik kapasitesinin %25 ini elinde bulundurur bu da onu nötrofil elastaza yaklaşık eşit yapar. Bundan dolayı bu enzimler açıkça ekstrasellüler boşluğa veya hücre yüzeyine hedeflendiklerinde akciğer destrüksiyonuna neden olma kapasitesine sahip olurlar (özellikle de eğer makrofajlar kendi mikro çevrelerini asidifiye ederlerse).

Makrofaj Matriks Metaloproteinazları : Makrofaj MMP'ler, normal gelişim ve fizyolojik doku tamirinde önemli olduğuna inanılan matriks yıkıcı enzimler ailesini oluşturur. MMP ailesinin üyeleri, matriks yıkma kapasitesine göre gruplara bölünmüşlerdir. Bir bütün olarak, tüm ekstrasellüler matriks içeriğini ayrıştırma yeteneklerine sahiptirler. Kollajenazlar, üçlü helikal interstisyel kollajenlerini ayrıştırma gibi benzersiz bir yeteneğe sahiptirler ama elastin veya bazal membran moleküllerini yıkamazlar. 2 jelatinaz vardır, jelatinleri (denatüre kollajenler), tip IV kollajen, elastin ve diğer matriks proteinlerini yıkabilme kapasitesini paylaşırlar.

Alveolar makrofajlar çeşitli MMPlar üretirler, bunlar içinde önemli miktarda metalloelastazlar, interstisyel kollajenaz, 92 kDa lık jelatinaz az miktarda da stromelizin-1 ve

matrilizin vardır. Bazal şartlarda, örneğin normal adult akciğer dokusunda, MMP'ler esasen salınmazlar. Normal tamir ve yeniden yapılanma işlemleri esnasında üretimleri ve aktiviteleri uyarılabilir ve dikkatlice kontrol edilir. Metalloelastazların ve bir dereceye kadar da Matrilizinin salınımının sigara içenlerde, alveolar makrofajlarda, artış yönünde ayarlandığına dair deliller vardır.

Diğer Akciğer Hücreleri Tarafından Matriks Metalloproteinazlarının Salınımı: Akciğerdeki çoğu hücre MMPLeri üretebilir. Eosinofiller önemli miktarda 92 kDa jelatinaz üretirler. T Lenfositleri , 72 kDa lık jelatinaz üretmek için uyarılabilir. Çeşitli akciğer hücreleri de, fibroblastlar dahil, MMPLeri üretebilirler. Bunlar interstisyel kollajenaz, stromelizin, 72 kDa jelatinazın potansiyel bir kaynağıdır. Tip II alveoler epitel hücreler matrilizin üretirler ve çeşitli akciğer hücrelerinin MMPLeri üretebildiği farzedilirse, MMPLerin amfizemle sonuçlanan akciğer destrüksiyonuna katkıda bulunduğu görülecektir.

Plazmadaki Proteinaz İnhibitörleri: İnsan plazması proteinaz inhibitörü olarak en az 6 protein içerir (Tablo-V) (48).

Tablo – V: Akciğer Parankiminde Bulunan Proteinaz İnhibitörleri

Proteinaz İnhibitörleri	Kaynaklandığı Hücre	İnhibe Ettiği Proteinaz
α_1 AT	Hepatosit (Makrofaj)	Serin Proteinazlar
SLPI	Büyük hava yolları epitel hücreleri Tip II pnömositler	Serin Proteinazlar
Elafin	Büyük hava yolları epitel hücreleri	Serin Proteinazlar
α_2 -makroglobulin	Hepatositler Akciğer fibroblastları (makrofajlar)	Serin Proteinazlar MMPLer Sistein Proteinazlar
TIMP-1	Makrofajlar Akciğer parankim hücreleri	MMPLer
Sistatin C	Bronş epitel hücreleri (makrofajlar)	Sistein Proteinazlar

Birlikte, toplam plazma proteininin %10'nunu oluştururlar. α_1 AT tüm plazma inhibitörleri içinde en yüksek konsantrasyonda bulunur. α_1 AT serpins olarak adlandırılan serin proteinaz inhibitör ailesine aittir. Diğer bir majör inhibitör ise α_2 makroglobulindir. Kütlesinden dolayı genellikle dolaşımı sınırlanmış geniş bir proteindir. α_2 Makroglobulin çeşitli sınıfların proteinazlarını inhibe eder.

α_1 Antitripsin: α_1 AT, primer olarak karaciğerde sentezlenen 52 KDa luk bir glikoproteindir. Kromozom 14 de α_1 antikemotripsin için olan genin yanında yerleşmiştir.

α_1 AT bir akut faz reaktanıdır, plazma düzeyi travma, östrojen tedavisi ve doğum kontrol hapı kullanıldığında ve hamilelikte yükselir.

Kompleksin yapılanması proteinazı inaktif kılar, ve kompleks oldukça stabil olduğundan inaktivasyon esasen kalıcıdır. α_1 -AT, çoğu serin proteinazı inhibe eder. Nötrofil elastazlar ile, diğer tripsin veya serin proteinazlar ile olandan çok daha hızlı birleşir. Öyle ki nötrofil elastazın inhibisyonu α_1 AT nin primer fonksiyonuymuş gibi görünmektedir. Ne zaman α_1 AT proteinaz ile kompleks yapar, kompleks hepatosit ve monosit üzerindeki serpin-enzim kompleksi reseptörlerine bağlanır.

α_1 AT nin genetik yönleri detaylı halde açıklanmıştır. α_1 AT kodominant bir tarzda aktarılır. 75'ten fazla farklı α_1 AT aleli bilinmektedir.

Normal fenotip , Pi M, popülasyonun % 90'dan fazlasında mevcuttur, 2. sıklıkta MS ve MZ fenotipleri gelir. MS, MZ ve SS fenotipleri α_1 ATnin yalnız orta derecedeki eksikliği ile ilişkilidir (yaklaşık normal serum konsantrasyonunun yarısı). KOAH'lı bazı hastaların incelenmesinde Pi MZ fenotipi artmış insidansı olsa da, amfizemin artmış bir riskini göstermez. Pi MS fenotipli kişiler havayolu hiperaktivitesinin artmış sıklığına sahiptirler. α_1 AT normal serum konsantrasyonunun ortalama %37 sine sahip olan Pi SZ'li kişilerde nadiren amfizem gelişirken, α_1 ATnin normalin %35'inden fazla serum seviyesine sahip olmasının koruma sağladığı düşünülmektedir.

Önceden de bahsedildiği gibi, sigara içiciliği α_1 AT'nin reaktif merkezindeki methionin artığını okside edebilir, bu şekilde de proteinaz inhibitörü olarak kapasitesini inaktive eder.

Doku Kaynaklı Proteinaz İnhibitörleri: Akciğer hastalıklarında proteinaz inhibisyon çalışmaları α_1 AT üzerine odaklanma eğilimindelerse de (α_1 AT esasen karaciğerde sentezlenen dolaşımda bulunan bir proteinaz inhibitörüdür) bir grup proteinaz inhibitörleri akciğerlerden kaynak alır ve akciğer dokusunda önemli fonksiyonlar sunar.

Serin Proteinaz İnhibitörleri: Düşük moleküler ağırlıklı serin proteinaz inhibitörleri havayolu sıvısında artmıştır, öyle ki proteinaz aracılı havayolu hasarına karşı primer savunmayı temsil

ettiği düşünülmektedir. Sekretuvar lökoproteaz inhibitörleri (SLPI), İNE ve KG'i ve diğer serin proteinazları inhibe ederken, PR3'ü inhibe etmez.

Havayolu mukusu İNE yi kısmen inhibe eden çeşitli maddeleri içerir. Bunlar içinde müsin gibi polianyonik moleküller; diğer glikozaminoglikanlar ve yağ asitleri vardır.

Doku Metalloproteinaz İnhibitörleri:

Sistatinler: Sistatinler, sistein proteinaz inhibitörleri ailesini temsil eder, bunlardan bazıları kesinlikle intrasellülerken sistatin C gibi diğeri sinyal peptidine sahiptir ve çeşitli hücreler tarafından ekstrasellüler sıvıya sekrete edilir. Sistatin C, aynı anda her yerde bulunan sistatindir. Tüm insan dokularında ve vücut sıvılarında bulunur ve ölen hücrelerden salınan hücresel katepsin enzimleri yoluyla olan doku destrüksiyonuna genel bir koruma sağlar. Ayrıca alveoler makrofajların da ürünüdür.

α_1 Antitripsin Eksikliği İle İlişkili Amfizem: Proteinaz ve antiproteinaz dengesizliği ile amfizem arasındaki en bariz ilişki, kalıtsal α_1 AT eksikliği ile ortaya çıkar. Çeşitli α_1 AT fenotipleri, düşük serum α_1 AT konsantrasyonu ve amfizem ile birliktedir. Bunların Pi Z fenotipi en sık olup %95 inden fazlasından sorumludur. Diğer kısmı da Pi SZ, Pi null-null, veya Pi null-Z fenotiplerinden oluşur. Pi Z bireyler α_1 AT'nin normal serum konsantrasyonunun %15'inden sorumludur. ABD de Pi Z fenotipi prevalansı yaklaşık 3000 kişide birdir. Z aleli Asyalı ve Afrika-Amerikalılarında nadirdir.

Pi Z fenotipli kişilerin çoğu neticede KOAH ile semptomatik hale gelir, ama belirgin varyasyon vardır. Bazı kişiler minimal semptomlarla ileri yaşlara ulaşmışlardır. Pi Z fenotipli bireyler ve ailelerinden oluşan bir grupta, Silverman ve arkadaşları bireyler arasında pulmoner fonksiyonlardaki geniş farklılıkları doğruladılar. Sigara içme, nefes darlığının görüldüğü yaş üzerine belirgin şekilde etkilidir. Pi Z fenotiplilerin sigara içenlerinde, 40 yaşla birlikte, sigara içmeyenlerden 15 yıl önce, semptomlar ortaya çıkmakta, KOAH'ın temeli, akciğer bazalinde ilerlemiş durumda olan panasiner amfizem şeklinde karşımıza çıkmaktadır.

KOAH ve α_1 AT eksikliği arasındaki ilişkiye ilaveten eksiklikle beraber olmayan α_1 AT gen polimorfizmi de KOAH ile ilişkilidir. Stress zamanlarında rölatif olarak eksik olur.

α_1 AT eksikliğin tanısı, protein elektroforezi ile klinik laboratuvarlarda yapılabilir. Protein elektroforezinde α_1 globulin bölgesinde normal küçük pik yerine, alçak düz bir seviye görülür.

Pi Z fenotipine yolaçan anomali, kodon 342 deki tek bir nükleotiddeki nokta mutasyonudur, mutasyon glutamik asid yerine lizin kodlanmasıyla oluşur. Aminoasid yer değişikliği α_1 AT de 342 ve 290 pozisyonlarındaki aminoasidlerde normalde varolan yük çekimi kuvvetini değiştirir ve molekülde kıvrımların oluşmasına engel olur. Tersiyer yapıdaki bu değişiklik ile, molekül bir başka α_1 AT molekülü ile dimerizasyona yatkın hale gelir. Dimerizasyon proteinlerin hücre dışına sekresyonunu engelleyen α_1 AT agregasyonuna yol açar. Hepatositlerden α_1 AT nin sekrete edilememesi plazma ve diğer vücut sıvılarındaki proteinin düşük seviyesini açıklar.

Pi Z fenotipli kişiler sadece α_1 AT eksikliğine sahip olmakla kalmayıp, sahip oldukları α_1 AT, nötrofil elastaz inhibitörü olarak normal α_1 AT den daha az etkilidir.

Z varyantının aksine, α_1 ATnin varyantı karaciğerde birikmez, bunda glutamik asidin valin ile yer değiştirmesi sözkonusudur.

Sigara İçmeye Bağlı Akciğer Harabiyetinin Diğer Mekanizmaları: Yukarıda belirtildiği gibi, sigara içimi bir inflamatuvar yanıt ve de inflamatuvar hücre ürünleri ve sonra da inflamasyonu arttıran faktörlerin salınımına yol açar ve bir dizi zararlı etkiye neden olur. İnflamatuvar hücre yoluyla indirekt olarak akciğer hasarı oluşturmalarının yanısıra, sigara içimi akciğerleri direkt olarak da etkiler.

Oksidanlar : Sigara içimiyle oluşmuş veya bu yolla akciğere çağrılmış aktive lökositlerden üretilmiş oksidanlar, akciğerlerin direkt ve indirekt hasarına yol açar. Sigara içenlerin sigara başına akciğerlerinde 20 mg kadar tar (katran) birikir. Sigara katranı gram başına 10^{17} den fazla stabil, uzun süreli radikaller içerir. Tütün dumanının gaz fazı sigaranın her nefesi başına 10^{14} organik radikal içerir, bu küçük oksijen ve karbon merkezli türler partikül fazındaki radikallerden daha reaktif ve kısa süreli olurlar. Topluca, tütün dumanının her iki fazındaki oksidanlar ile lökositler tarafından üretilenler, α_1 AT nin methionin artıklarını okside ederek bu antiproteazı inaktif hale getirebilirler.

Oksidanlar, ekstrasellüler matriksin proteinaz aracılı yıkımını kolaylaştırır. Elastin, kollajen veya sağlam bazal membranların oksidanlara önceden maruziyeti, hemen ardından gelecek proteinaz yollu hasarlanmayı kolaylaştırır. Oksidanlar, proteaz ya da proteaz aktivitesini arttıran ajanların interstisyuma geçmesini kolaylaştırırlar (1,43,46,53,58).

Antioksidanlar : Tıpkı antiproteazların lokal ve dolaşımdaki proteazlara karşı etkili bir koruma sağlaması gibi, bir antioksidan enzim sistemi, intrasellüler ve bir miktar da ekstrasellüler çevreyi oksidatif hasardan korur (16,17).

KOAH patogeneğinde çok önemli rol üstlenen oksidan-antioksidanları şimdi daha geniş olarak görelim.

B-SERBEST RADİKALLER VE ANTİOKSIDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

SERBEST RADİKALIN TANIMI:

Normalde bir atomda negatif yüklü elektron sayısı nükleusdaki pozitif yüklü proton sayısı ile eşittir. Nükleusu çevreleyen yörüngelerde çift sayıda elektron bulunur. Eğer atom (ya da molekül) en dış yörüngedeki çift sayıdaki elektronlarından bir tanesini kaybederse veya eklenirse o atom (ya da molekül) serbest radikal olur. Serbest radikal pozitif yüklü, negatif yüklü ya da elektriksel olarak nötral olabilir. Serbest radikaller stabil değildir ve yüksek oranda reaktiftirler. Stabil hale gelebilmeleri için elektron konfigürasyonlarını pozitif yük ile dengelemeleri gerekir. Eşleşmemiş elektron fazlası olan bir serbest radikal serbest elektronunu eşleştirmek için bağlanabileceği başka bir molekül arayacaktır. Bu nedenle serbest radikal hemen yakınındaki molekülle etkileşime girer. Bu hemen yakınındaki molekül, hücre yapısı olan proteinler, membranlar ya da nükleik asitler olabilirler. Ne yazık ki olay tek bir reaksiyonla durmaz çünkü serbest radikalın etkilediği ve serbest radikalın hemen yakınındaki bu molekül de serbest radikale döner ve bu molekül de hemen yakınındaki başka bir atom ya da molekülle yeni bir reaksiyonu başlatır ve bu olay bu şekilde zincir reaksiyonu şeklinde yıllarca sürüp gidebilir.

Teorik olarak tek bir serbest radikal sonsuz sayıda reaksiyona yol açabilir. Bu zincir reaksiyonu serbest radikal başka bir serbest radikale ya da bir antioksidanla etkileşime girene kadar devam eder. Ne mutlu ki sağlıklı insanlarda serbest radikal zararından korunmak için pek çok enzim sistemleri geliştirilmiştir ve bu enzim sistemleri ek antioksidan ihtiyacını azaltmaktadır.

Bazı radikaller de faydalıdır. Gaz şeklindeki serbest radikal olan nitrik oksit örnek olarak verilebilir. Nitrik oksit hemen hemen her dokuda yapılır. Örneğin kan damarı duvarlarında yapılan nitrik oksit kan basıncını kontrol altında tutar, beyindeki bazı hücrelerde

yapılan nitrik oksit hafıza ile ilgilidir, lökositlerde yapılan nitrik oksit yabancı organizmaları öldürmeye yardım eder. Yine faydalı bir serbest radikal olan süperoksid radikalini örnek verebiliriz çünkü lökositler tarafından üretilerek yabancı mikroorganizmayı öldürmeye yarar, böylece immün sisteme katkıda bulunur. Ancak bu radikaller ne kadar faydalı olurlarsa olsunlar düzeyleri belli bir seviyede tutulmalıdır aksi taktirde zararlı olabilirler. Bu nedenle serbest radikallerin bu gibi zararlı etkilerinden korunabilmek için antioksidanlara ihtiyaç duymaktayız (1,2,11,29,50).

SERBEST RADİKAL ÇEŞİTLERİ VE KAYNAKLARI:

Aerobik organizmalar için serbest radikallerin başlıca kaynağı moleküler oksijendir. Canlılar için oksijenin yapısal ve işlevsel olmak üzere iki görevi vardır. Oksijenin yapısal görevi bütün canlılar için geçerlidir. Organizmayı oluşturan moleküllerin yapısında bulunur. Her canlının yapısındaki 100 atomdan 25'i oksijen atomudur. İkinci temel görevi işlevsel niteliktedir ve bu görev aerobik canlılar için geçerlidir. Oksijen, aerobik canlılarda meydana gelen oksidasyon tepkimeleri ile solunum sisteminde rol alır. Aerobik canlılarda oksijen, elektron transport sisteminde son elektron alıcısı olarak görev görür. Ancak oksijenin yeraldığı biyokimyasal tepkimelerde bazı toksik ürünler açığa çıkar. Bu toksik ürünler oksijenin tam olmayan indirgenmesi veya elektromanyetik dalgaların etkisi ile açığa çıkan oksijen radikalleridir. Moleküler oksijene bir elektron eklenmesiyle negatif yüklü bir ara ürün olan **Süperoksid ($O_2^{\cdot -}$) radikali** açığa çıkar. Bu radikale spontan ya da enzimatik yol ile bir elektronun daha katılmasıyla ikinci bir ara ürün olan **Hidrojen peroksit (H_2O_2)** oluşur. Hidrojen peroksit aslında serbest radikal değildir çünkü tek sayıda elektron içermez ancak çok güçlü oksitleyici bir ajan olduğundan serbest oksijen radikalleri içinde sayılır. Yine süperoksid radikali bir dizi reaksiyonla hidrojen peroksit ile etkileşime girerse üçüncü oksijen radikali olan **Hidroksil ($OH^{\cdot}$) radikali** oluşur.

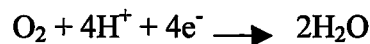
İnvivo olarak hücrede normal metabolizmanın ürünü olan serbest radikaller açığa çıkar. Bunun yanı sıra hiperoksi, inflamasyon ve radyasyonla artan oksijen metabolizması süperoksid, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali oluşumunu artırır. Organizmanın gerek elektromanyetik radyasyona (X ışınları, gama ışınları) gerekse de partiküllü radyasyona (elektronlar, protonlar, nötronlar, alfa ve beta partikülleri) maruz kalması sonucu sudaki kovalent bağlar parçalanır ve yüksek oranda reaktif hidroksil radikali açığa çıkar. Buna

ilaveten fotokimyasal hava kirliliği, sigara dumanı, bazı çözücüler, anestezikler gibi çevresel ajanlar da serbest radikallerin meydana gelmesine yolaçarlar. Klinik uygulamalarda kullanılan birçok preparat özellikle antineoplastik ajanlar örneğin adriamisin, daunorubisin gibi antrasiklinler oksijenin serbest radikallerini açığa çıkarabilirler.

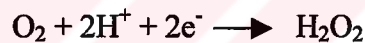
Canlılığın devamının zorunlu bir parçası olan oksijen radikalleri sayısız enzimatik reaksiyon ve biyolojik fonksiyonlar için gereklidir. Ancak her bir radikalın yapısı ve etkili olduğu yere göre hücresel hedefler risk altındadır (1,2,11,50,58).

SERBEST RADİKALLERİN OLUŞUM MEKANİZMASI:

Vücuda giren oksijenin çoğu karbondioksit'e dönüşerek atılır. Bir miktar moleküler oksijen ise mitokondrilerde ardarda dört elektron eklenmesiyle suya indirgenir.



Fakat metabolik olarak kullanılan oksijenin az bir kısmı parsiyel redüksiyona uğrayarak (yani oksijen iki elektron alarak) hidrojen peroksit oluşur.



Bu reaksiyon ürat oksidaz ve aminoasit oksidaz tarafından katalize edilir. Hidrojen peroksit moleküler oksijenden daha toksik ve reaktiftir. Hidrojen peroksit gerçekte serbest radikal değildir çünkü dış orbitinde tek sayıda elektron bulunmaz. Ancak özellikle metal iyonlarının varlığında hidrojen peroksit kolaylıkla en reaktif ve zedeleyici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşumuna neden olur ve bu reaksiyon Haber-Weiss reaksiyonu olarak bilinir :



Normalde hidrojen peroksit hücre içinde **katalaz** enzimi ile su ve moleküler oksijene dönüşür.

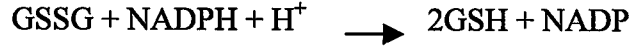


Katalazın hidrojen peroksit'e afinitesi düşüktür. Hidrojen peroksiti suya dönüştüren daha etkili bir mekanizma **glutasyon peroksidaz (GSH-Px)** aktivitesidir. Bunu yaparken redükte glutasyon kullanılır.

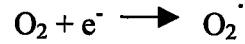


GSH : redükte glutatyon, GSSG : okside glutatyon

GSSG, glutatyon redüktaz vasıtasıyla NADPH'ı da kullanarak tekrar GSH'a dönüşebilir.

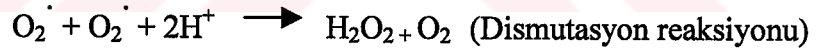


Oksijenin redüksiyonu ile yani sadece tek elektronun moleküler oksijene transferi ile (aerobik metabolizmada total oksijen tüketiminin % 1-2'si) superoksid anyonu oluşur :

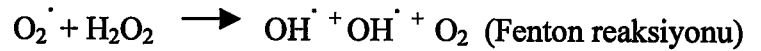


Bu reaksiyon ksantin oksidaz ve respiratuar zincir komponentleri tarafından katalize edilir. Süperoksid, hidrojen peroksitten daha reaktiftir ve hem çevresel etkenler hem de organizmadaki enzimatik ve nonenzimatik tepkimelerle en çok ve en kolay oluşan oksijen radikalidir.

Normalde süperoksid ve hidrojen peroksid yapımı mitokondrial oksijen tüketiminin yaklaşık % 1-2'sini oluşturur. Bu da yaklaşık olarak her yıl iki kilogramdan fazla süperoksid yaptığımız anlamına gelir. Hiperoksik şartlarda bu oran artar. Süperoksidin yarılanma ömrü nispeten uzundur ve süperoksid lipofilik bir maddedir. Dolayısıyla oluştuğu yerden uzaklara diffüze olabilir. Hücre kendini süperoksida karşı süperoksid dismutazın varlığı ile koruyabilir:



Yukarıdaki reaksiyon **Süperoksid Dismutaz (SOD)** tarafından katalize edilebileceği gibi kendiliğinden de olabilir. Fakat bazen süperoksid özellikle mitokondri içinde, daha toksik bir radikal olan Hidroksil radikali oluşumuna neden olur :



Yukarıdaki reaksiyon muhtemelen demir ve bakır ihtiva eden bileşikler tarafından katalize edilir. Hidroksil radikali keza iyonize radyasyon tarafından da üretilir. Hidroksil çok etkili bir radikal olup yarı ömrünün kısa olması nedeniyle etrafa fazla yayılamaz, ancak üretim bölgesinde önemli zedelenmeye neden olur. Hidrojen peroksitin aksine direkt hücre DNA'sına zarar verebilir.

SERBEST RADİKALLERİN ZARARLI ETKİLERİ:

Bu zararı iki başlık altında inceleyebiliriz:

İntrasellüler etkiler:

1-Proteinler : Proteinler ve nükleik asitler serbest radikallerden poliansatüre yağ asidlerine (PAYA) göre daha az etkilenirler. Proteinler üzerine serbest radikallerin etkisi genellikle hücrenin yaşamsal fonksiyonunu etkileyecek derecede değildir. Doymamış yağ ve sülfür içeren aminoasitlerin serbest radikallerle reaktivitesi yüksek olduğu için triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metionin, sistein gibi aminoasitleri içeren proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Glutasyon Redüktaz ve gliseraldehid 3 fosfat dehidrojenaz gibi reaktiviteleri için yukarıdaki aminoasitlere bağımlı olan enzimler serbest radikallerle kolaylıkla inhibe edilirler. Bu amino asitleri içeren proteinlerde peptid bağı kopmaları ve bunun sonucunda denatürasyon olur. Proteinlerin oksidasyonu ile peroksitler ve karboniller ortaya çıkabilir. Karbonillerin ölçülmesi ile proteinler üzerine olan oksidatif zedelenme gösterilebilir.

2-Nükleik asitler ve DNA : DNA, radikal reaksiyonlarından etkilenebilir ve önemli bir hedefdir. Hidroksil radikali, pürin ve pirimidin bazlarını okside etmek suretiyle DNA hasarına yolaçar. Oksidatif zedelenme sonrası DNA tamiri sırasında önemli mutasyonlar meydana gelebilir ve böylece bazı proteinlerin sentezi inhibe olabilir. Özellikle iyonize edici radyasyonla olmak üzere çeşitli etkilerle oluşan serbest radikaller mutasyonlara ve hücre ölümüne yolaçabilir.

3-Membran lipidleri : Biyomoleküllerin pek çoğu serbest radikaller tarafından etkilenirse de, en çok etkilenenlerden birisi lipidlerdir. Hücre membranları, serbest radikallerden etkilenen PAYA'larından çok zengindir. PAYA'larının lipid peroksidasyonuna uğraması hücre için zedeleyicidir. Lipid peroksidasyonu organizmada oluşan kuvvetli yükseltgen bir radikalin membran yapısında da bulunan poliansatüre yağ asidi zincirindeki metilen gruplarından bir hidrojen atomunu uzaklaştırması ile başlamaktadır. Bu suretle yani PAYA'nın oksitlenmesi ile yağ asidi radikali (L^0) ortaya çıkar. Biyolojik sistemlerde bu radikalin süperoksid radikali ile hidroksil radikali olduğu kabul edilmektedir. Süperoksid radikali de hidroksil radikale dönüşerek etkili olmaktadır. Benzer şekilde hidrojen peroksidin de hidroksil radikale dönüştüğü bilinmektedir. Bu nedenle lipid peroksidasyonuna başlatan başlıca radikalin hidroksil radikali olduğu görüşü benimsenmektedir. Serbest radikalin etkisiyle yağ asidi

zincirinden bir H atomunun uzaklaştırılması sonucu yağ asidi radikal niteliğini kazanır. Bu şekilde oluşan lipid radikali (L^0), dayanıksız bir bileşiktir. Lipid radikalini moleküler oksijenle etkileşmesi sonucu lipid peroksit radikali (LOO^0) meydana gelir. Bu lipid peroksit radikalleri, zarın yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumunu sağlamakta kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid peroksitlerine ($LOOH$) dönüşmektedirler. Böylece olay kendi kendine katalizlenerek yürümektedir. Lipid peroksidasyonu lipid peroksitlerinin aldehid ve diğer karbonil bileşiklerine yıkılmasıyla sona ermektedir. Ancak aldehitler hücredeki zedelenmenin daha da yayılmasına neden olurlar. Aldehitler serbest radikallerden farklı olarak uzun ömürlüdürler ve difüzyon yoluyla olayın olduğu bölgeden diğer yerlere gidebilirler, hücre içi veya hücre dışı çeşitli yapıları etkileyebilirler. Lipid peroksidasyonu sırasında ortaya çıkan çeşitli aldehidlerin en iyi bilinenlerinden biri olan **Malondialdehid (MDA)** miktarı tiyobarbitürik asit testiyle ölçülmekte ve bu yöntem lipid peroksit düzeylerinin saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır.

4-Beyindeki nörotransmitterler : Serbest radikaller beyindeki nörotransmitterlere de zarar vermektedir.

5-Sitozolik moleküller : Sitozol proteinleri sitoplazmik serbest radikaller nedeniyle etkilenerek değişime uğrarlar. Hemoproteinler örneğin oksihemoglobin, Süperoksit radikallerinin ya da hidrojen peroksidin demirle reaksiyonu sonucu methemoglobine dönüşür.

Ekstrasellüler etkiler:

İnflamasyona bağlı olarak oluşan serbest radikallerin oluşturduğu hasardan en çok etkilenen ekstrasellüler doku komponentleri kollajen ve hyalüronik asittir. Süperoksit radikalının kollajenin jelasyonunu engellemesi sonucu kollajen harap olur. Süperoksit Dismutaz enzimi, kollajeni süperoksit radikalının jelasyonu inhibe edici etkilerinden korur. Eklemde, sinoviyal sıvının viskozitesini sağlayan hyalüronik asit, Süperoksit radikali tarafından depolimerize edilebilir. Radikalleri ortadan kaldırıcı enzimler söz konusu depolimerizasyona engel olur (1,2,11,29,50).

ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMİ:

Serbest radikallerin zedeleyici etkisine karşı organizmada düzenleyici mekanizmalar vardır. Bu mekanizmalardan bir kısmı serbest radikallerin oluşumunu, bir kısmı ise oluşan radikalın zararlı etkisini önler (16,17).

Serbest radikallerin oluşumunu engelleyenler:

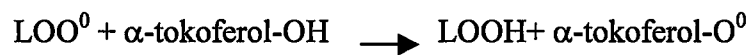
1-Metal iyonlarını bağlayanlar : Antioksidan mekanizmalardan bazıları metal iyonlarına bağlanarak elektron transferini engellerler: Örneğin **ferritin** veya **transferrin** demire sıkıca bağlanarak metal iyonlarına elektron transferini engeller (Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonunda hidroksil radikali oluşumunun önlenmesi örneği). Benzer şekilde **serüloplazmin**, **hemopeksin** ve **haptoglobulin** de metal iyonlarını bağlayarak antioksidan etki gösterirler.

2-Peroksitleri ortadan kaldıranlar : **Hidrojen Peroksit** ve **Lipid Peroksitler**, **Katalaz** ve **Glutasyon Peroksidaz** enzimleri tarafından ayrıştırılır. Katalaz, peroksizomlarda bulunur ve hidrojen peroksit üzerine etkilidir : $2H_2O_2 \longrightarrow 2H_2O + O_2$ Glutasyon peroksidaz pekçok hücrede sitozolde bulunur, sitozol veya mitokondride SOD tarafından yapılan hidrojen peroksidi ve lipid peroksitlerini ortadan kaldırır : $ROOH + 2GSH \longrightarrow ROH + GSSG$.

Oluşan serbest radikali ortadan kaldıranlar:

1-Enzimler : Bu alandaki en önemli enzim **Süperoksit Dismutaz**dır. SOD, substrat olarak serbest radikalleri kullanır ve süperoksidi hidrojen perokside çevirir. Aerobik canlıların bütün hücreleri SOD ve katalaz içerir. SOD enzimi, yüksek yapılı bütün canlılarda oksijen ve süperoksidin toksisitesine karşı koruyucu bir enzimdir. SOD enzimi kofaktör olarak içerdiği metal iyonuna göre; bakır ve çinko içeren dismutazlar, mangan içeren dismutazlar ve demir içeren dismutazlar olarak üç sınıfta toplanır.

2-Enzim olmayanlar : Antioksidanlardan birçoğu enzim değildir. Bunlardan biri olan **α tokoferol** hücre zarında bulunur. α tokoferol, lipid peroksidasyon zincirini kırdığından zincir kırıcı antioksidan olarak tanımlanır.



Sonuçta ortaya çıkan tokoferol radikali nispeten stabildir ve normal şartlarda lipid peroksidasyonunu başlatacak kadar reaktif değildir.

Antioksidan olarak davranan diğer bileşiklerden biri olan **askorbik asidin**, in vitro olarak tokoferol radikalinden tekrar α tokoferol oluşumunu sağladığı gösterilmiştir. Ancak invivo olarak bu etki kanıtlanamamıştır.

Plazmada **ürük asit** ve hücre sitolojünde **Glutatyon**, antioksidan olarak etki gösterirler. Ürik asit, ksantin oksidazı inhibe ederek Süperoksid ve Hidrojen Peroksit yapımını azaltır.

Bilirubin, lipid peroksidasyonunda zincirleme gelişen reaksiyonu engelleyici antioksidan olarak en az α tokoferol kadar etkilidir.

Antioksidan enzimlerin başlıca görev yeri hücre içidir. Buna karşılık bu enzimler, ekstrasellüler sıvılarda ve serumda da çok düşük aktivitelere bulunurlar.

Serbest radikallerin etkisi ile ortaya çıkan biyomoleküllerin ortadan kaldırılması:

Doğal antioksidanların serbest radikalın oluşumunu önleme, oluşan radikalın toksik etkisini önleme dışında, üçüncü fonksiyonu serbest radikallerin etkisi ile ortaya çıkan zedelenmiş biyomoleküllerin birikmesini engelleyip, hücre metabolizmasını ve canlılığını etkilemeden, ortadan kaldırmaktır. Oksidatif olarak zedelenen nükleik asitler, spesifik enzimler tarafından tamir edilir, okside proteinler proteolitik enzimler tarafından ortadan kaldırılır, okside membran lipid lipazları peroksidazlar ve açıl transferazlar tarafından ortadan kaldırılır.

SERBEST RADİKALLERİN NEDEN OLDUĞU HASTALIKLAR :

Serbest radikallerin neden olduğu hastalıklar Tablo-VI da görülmektedir.

Tablo-VI: Serbest radikallerin neden olduğu hastalıklar

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Atheroskleroz
İskemi / Reperfüzyon hasarı
Sirkülatuar şok
Kardiak aritmi
Kalp yetmezliği

SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

Nörodejeneratif hastalıklar
Parkinson hastalığı
Alzheimer hastalığı
SSS iskemi ve ödemi
Yaşlılık
Epilepsi
Şizofreni

AKCİĞER HASTALIKLARI

Oksijen toksisitesi
İnterstisyel hastalıklar
KOAİ

Atipik pnömoniler

DİĞER HASTALIKLAR

İnflamatuvar hastalıklar
Kanser
Artrit
Retrolental fibroplazi
Alkolizm
Radyasyon hasarı
Katarakt
Diabetes Mellitus
Müsküler distrofi
Granülomatöz hastalık

III – GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Haziran 1997 ile Haziran 1998 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı (AD.) Kliniğine akut alevlenme ile başvuran daha önce KOAH tanısı almış 20 hasta ile aynı yaş, aynı cinsten 20 sağlıklı sigara içen ve 20 sağlıklı sigara içmeyen bireyler üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Olguların klinik, radyolojik, laboratuvar ve solunum fonksiyon testi incelemeleri GATA Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD.'da, olgu ve kontrol vakalarının "Glutasyon Peroksidaz" (GSH-Px), "Süperoksid Dismutaz" (SOD), ve "Malondialdehid" (MDA) seviyeleri ise GATA Eczacılık Bilimleri Merkezi Farmasötik Toksikoloji AD.'da gerçekleştirilmiştir.

20 KOAH'lı hastanın 7'si kadın 13'ü erkek olup, hastaların ortalama yaşı; ($63,85 \pm 8,47$), ortalama FEV₁'i ; ($\%45,22 \pm 11,55$) dir. Bu hastalar akut alevlenme döneminde ve 10 günlük tedavi sonrasında stabil duruma geçtikten sonraki dönemde olmak üzere iki kez değerlendirmeye alınmışlardır.

Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı sigara içen bireylerin yaş ortalaması ($60,85 \pm 10,5$), sağlıklı sigara içmeyen bireylerin ise ($63,00 \pm 7,76$) olup her iki grupta da 7'si kadın 13'ü erkek 20'şer kişi bulunmaktadır.

GEREÇLER

1- Kullanılan Kimyasal Maddeler

- | | |
|-------------------------------|----------------|
| • Ksantin sodyum | Sigma, A.B.D. |
| • Ksantin oksidaz | Sigma, A.B.D. |
| • Nitroblue tetrazolium (NBT) | Sigma, A.B.D. |
| • Sodyum karbonat | Merck, Almanya |
| • Bovin serum albumin | Sigma, A.B.D. |
| • CuZn Süperoksid Dismutaz | Sigma, A.B.D. |
| • NADPH | Sigma, A.B.D. |

• Disodyum hidrojen fosfat	Merck, Almanya
• Potasyum dihidrojen fosfat	Merck, Almanya
• Trikloro asetik asid	Sigma, A.B.D.
• Etilendiamin tetraasetik asid disodyum	Sigma, A.B.D.
• Sodyum hidroksid	Merck, Almanya
• Tiyobarbittirik asid	Sigma, A.B.D.
• Tetrametoksipropan (TMP)	Sigma, A.B.D.
• Trizma base	Sigma, A.B.D.
• İndirgenmiş glutatyon (GSH)	Sigma, A.B.D.
• Sodyum azid	Sigma, A.B.D.
• Glutatyon redüktaz	Sigma, A.B.D.
• Perklorik asid	Merck, Almanya
• N-Nutanol	Merck, Almanya

2. Kullanılan Gereçler ve Malzemeler

• Uv/Vis Spektrofotometre	Shimadzu, Japonya
• Spektroflorometre	Hitachi, Japonya
• Soğutmalı Santrifüj	IEC, A.B.D.
• Derin dondurucu	Bosch, Almanya
• Ultrasonik banyo	Branson, Almanya
• Su banyosu	Nüve, Türkiye
• Hassas terazi	Mettler, İsviçre
• PH metre	Philips PW 9422, Hollanda
• Vorteks	Nüve NM 110, Türkiye
• Otomatik pipetler	Gilson, Fransa

- Kuvars spektrofotometre küveti Sigma, A.B.D.
- Manyetik karıştırıcı çubuklar Sigma, A.B.D.
- Polipropilen tüpler Grainer, Almanya
- Polipropilen otomatik pipet uçları Grainer, Almanya
- Cam malzeme Pyraz, Klimax, A.B.D.

Hastaların Solunum Fonksiyon Testi incelemeleri ise Godart marka mekanik çift çanlı sulu spirometre ile yapılmıştır.

YÖNTEM

1- Hastaların Seçimi ve Kan Örneklerinin Hazırlanması

Hastaların KOAH tanıları; anamnez, fizik muayene, laboratuvar incelemeleri, (solunum fonksiyon testi, radyoloji, rutin kan) sonucu daha önce kliniğimizce konularak kesinlik kazanmıştır. KOAH dışında oksidan – antioksidanları etkileyecek nitelikte hastalığı olanlar çalışma dışına alınmıştır. Bu hastalar sigara içimini bırakmış ya da halen içmekte olan, orta-ağır ve büyük oranda irreversibl hava yolu obstrüksiyonu olan hastalardır (FEV₁ değişimi β_2 agonist inhalasyonu ile %15'in altında olan). Nefes darlığında, öksürükde, balgam çıkarmada ve balgam pürülansında artış, akut alevlenme olarak kabul edilmiş olup kan örneği hastanın yatışını izleyen yarım saat içinde medikal tedaviye başlamadan alınmıştır (Dönem-I KOAH). 5-10 günlük medikal tedavi sonucu hastalardan tekrar ikinci kez kan örneği alınmıştır (Dönem-II KOAH). Medikal tedavi olarak, hastaların tamamına β_2 agonist ve ipratropiyum bromür nebülizasyon, parenteral teofilin, parenteral steroid, antibiyotik ve devamlı nazal oksijen tedavisi uygulanmıştır.

Kontrol grupları, serbest oksijen radikalleri ve antioksidan enzim düzeylerini etkilemesi olası olan; kanser, diabetes, koroner kalb hastalığı, hipertansiyon, katarakt, romatizmal hastalığı ile herhangi bir akciğer hastalığı öyküsü bulunmayan hastane personeli, düşkünler yurdu sakinleri ve hastaneye kontrol için başvuran sağlıklı kişiler arasından seçilmiştir. Bir grubu hasta grubuyla aynı yaş ve cinsiyette sağlıklı sigara içen, diğer grubu da yine hasta grubuyla aynı yaş ve cinsiyette sağlıklı sigara içmeyen bireyler oluşturmuştur.

1. ve 2. dönem hastalar ile kontrol gruplarından alınan 10 ml. venöz kan örnekleri tripotasyum EDTA'lı tüplere konmuş ve bekletilmeden GATA Eczacılık Bilimleri Merkezi

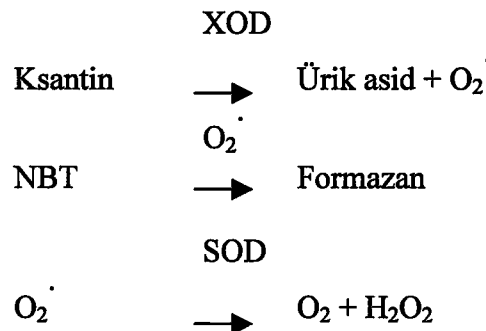
Farmasötik Toksikoloji AD.'na ulaştırılmıştır. Burada kan örnekleri, 4°C de 4000 rpm'de 6 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrılmış ve polipropilen tüplerde -25°C'de derin dondurucuda analiz yapılncaya dek saklanmıştır. Arta kalan şekilli elemanlara, hacimlerinin 3 misli kadar %0,9 luk NaCl solüsyonu ilave edilerek hafifçe ters yüz edilmiş ve 4°C de 6 dakika santrifüj edilerek üstteki sıvı kısım atılmıştır. Bu işlem 2 kez daha tekrar edilerek sonunda 1 ml eritrosit kısmı alınmış ve üzerine 4 ml. soğuk distile su koyularak hemoliz edilmiş ve vortekslenmiştir. Elde edilen materyal yine polipropilen tüplere aktararak ölçüm yapılana dek -25°C de derin dondurucuda saklanmıştır.

GSH-Px Aktivite Saptama Yöntemi

GSH-Px aktivite saptama yönteminin özü, H₂O₂ varlığında GSH'un GSH-Px tarafından GSSG'ye oksidlenmesi ve oksidlenen GSSG'nin glutatyon redüktaz enzimi aracılığıyla tekrar GSH'a dönüştürülmesi sırasında ortamda bulunan NADPH'in kullanılması ve kullanılan bu NADPH miktarındaki (dolayısıyla absorbandsdaki) azalmanın 340 nm dalga boyunda izlenmesi esasına dayanmaktadır. GSH-Px aktivite saptanması hem plazmada hem de zarından temizlenmiş eritrosit içeriğinde ayrı ayrı ölçülmüştür.

SOD Aktivite Saptama Yöntemi

Bu yöntemde Ksantinden, Ksantin Oksidaz (KOD) katalizörlüğünde süperoksit radikali üretilmekte ve oluşan süperoksit radikali de Nitroblue Terazolium (NBT) ile reaksiyon vererek viyole renkli formazan boyası oluşturmakta ve oluşan bu renk, şiddeti 560 nm dalga boyunda ölçülmektedir. Ortamdaki SOD ise, aktivitesine bağlı olarak bu reaksiyonu önlemekte, buna göre inhibisyon yüzdesi hesaplanmaktadır. Reaksiyonlar aşağıdaki şekildedir:



Bu test sadece zarından temizlenmiş eritrosit içeriğinde yapılmıştır.

Malondialdehid Saptama Yöntemi (TBARS)

Lipid peroksidasyon ürünlerinden olan “Malondialdehid” (MDA) saptanması, Tiyoarbitürük asid (TBA) ile MDA’nın reaksiyon vererek 532 nm dalga boyunda ölçülebilen renkli bir bileşik vermesi esasına dayanmaktadır. Bu ölçümle Tiyoarbitürük asid ile reaksiyon veren maddeler miktarı saptanmaktadır ve ilgili kaynaklarda TBARS olarak yer almaktadır. Bu test zarından temizlenmiş eritrosit içeriğinde ve plazmada gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçların değerlendirilmesinde Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı “Statistical Package for the Social Sciences Program” (SPSS) kullanılmıştır. Dönem-I KOAH ve Dönem-II KOAH arasındaki farkların incelenmesinde “İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi”; üç grup arasındaki (Dönem-I KOAH, sağlıklı sigara içen, sağlıklı sigara içmeyen), (Dönem-II KOAH, sağlıklı sigara içen, sağlıklı sigara içmeyen) ilişkisinin incelenmesinde “Tek Yönlü Varyans Analizi (Oneway ANOVA)” ve üç grup arasında istatistiksel açıdan fark bulunduğunda hangi grupların farklı olduğunu göstermek için “TUKEY HSA Testi” kullanılmıştır. Hasta grupta GSH-Px, SOD ve MDA ile FEV₁ parametresinin ilişkisinin analizinde ise “Pearson Korelasyon Katsayı Analizi” yönteminden yararlanılmıştır.

IV – BULGULAR

Akut alevlenme ile başvuran KOAH'lı hastaların başlangıçtaki değerleri (Dönem-I KOAH), 10 günlük tedavi sonrasında elde edilen değerleri (Dönem-II KOAH) ile Eritrosit Glutasyon Peroksidaz (E-GSH-Px), Plazma Glutasyon Peroksidaz (P-GSH-Px), Eritrosit Süperoksid Dismutaz (E-SOD), Eritrosit Malondialdehid (E-MDA) ve Plazma Malondialdehid (P-MDA) aktiviteleri yönünden karşılaştırıldı. Ayrıca bu her iki grup tek tek, sağlıklı sigara içenler ve sağlıklı sigara içmeyenlerle yine aynı aktiviteler yönünden kıyaslandı.

Akut alevlenme ile başvuran KOAH'lı bireylerden elde edilen değerler:

Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir.

1. Eritrosit GSH-Px aktivite değerleri	3,10-6,14	U/ml	(4,78 $\pm$ 0,17)
2. Plazma GSH-Px aktivite değerleri	0,34-0,90	U/ml	(0,63 $\pm$ 0,03)
3. Eritrosit SOD aktivite değerleri	416-715	U/ml	(592,20 $\pm$ 21,57)
4. Eritrosit MDA aktivite değerleri	22-62	nmol/ml	(34,50 $\pm$ 2,61)
5. Plazma MDA aktivite değerleri	1,60-3,70	nmol/ml	(2,60 $\pm$ 0,13)

Bu gruptaki hastalara ait özellikler ve çalışma sonuçları Tablo VII'de toplu halde sunulmuştur.

Akut alevlenme ile başvuran KOAH'lıların 10 günlük tedavi sonrası stabil döneme geçtikten sonraki değerleri:

1. Eritrosit GSH-Px aktivite değerleri	2,18-3,36	U/ml	(2,79 $\pm$ 0,09))
2. Plazma GSH-Px aktivite değerleri	0,27-0,83	U/ml	(0,55 $\pm$ 0,03)
3. Eritrosit SOD aktivite değerleri	295-710	U/ml	(456,75 $\pm$ 27,30))
4. Eritrosit MDA aktivite değerleri	22-92	nmol/ml	(45,20 $\pm$ 3,75)
5. Plazma MDA aktivite değerleri	1,70-4,80	nmol/ml	(3,15 $\pm$ 0,18)

Bu gruba ait değerler toplu halde Tablo VIII'de görülmektedir.

Tablo VII : Akut alevlenme ile başvuran KOAH'lı gruba ait değerler

No	İsim	Cins	Yaş	E-GSH-Px U/ml	P-GSH-Px U/ml	E-SOD U/ml	E-MDA Nmol/ml	P-MDA nmol/ml	% FEV ₁
1	H.K.	E	63	4.92	0.48	540	42	2.50	0.69
2	T.D.	E	85	6.14	0.50	416	22	2.30	0.45
3	H.A.	E	63	5.48	0.48	655	22	3.30	0.35
4	S.E.	E	66	3.76	0.86	595	34	2.70	0.38
5	H.S.	E	57	5.66	0.65	625	44	1.60	0.35
6	M.U.	E	62	3.94	0.34	698	24	2.40	0.30
7	S.K.	E	64	4.36	0.75	665	53	2.80	0.45
8	H.A.	E	57	4.80	0.47	545	36	2.80	0.36
9	S.O.	E	54	3.10	0.75	675	24	3.50	0.25
10	E.S.	K	68	5.04	0.75	457	28	2.30	0.64
11	O.Ö.	E	77	5.12	0.54	715	29	2.44	0.48
12	M.K.	K	44	4.26	0.80	468	42	3.70	0.38
13	H.Y.	E	67	5.30	0.69	497	28	1.80	0.55
14	H.D.	K	71	4,78	0,63	592	34	2,60	0.45
15	H.B.	K	67	5.62	0.90	475	32	1.80	0.45
16	G.K.	K	66	4.14	0.64	685	29	3.30	0.37
17	A.K.	E	60	4.24	0.55	606	24	2.80	0.44
18	R.O.	K	58	4.10	0.57	675	55	2.50	0.49
19	F.B.	K	62	4.86	0.57	699	62	2.50	0.55
20	H.K.	E	66	5.66	0.79	658	34	3.30	0.56

Tablo VIII : Akut alevlenme ile başvuran KOAH'lıların 10 günlük tedavi sonrası stabil döneme geçtikten sonraki değerleri

No	İsim	Cins	Yaş	E-GSH-Px U/ml	P-GSH-Px U/ml	E-SOD U/ml	E-MDA Nmol/ml	P-MDA Nmol/ml
1	H.K.	E	63	3.12	0.38	705	34	2.40
2	T.D.	E	85	2.22	0.50	295	41	1.80
3	H.A.	E	63	3.36	0.46	515	49	2.80
4	S.E.	E	66	3.12	0.46	438	50	3.60
5	H.S.	E	57	3.22	0.56	425	66	4.10
6	M.U.	E	62	2.28	0.55	436	44	3.10
7	S.K.	E	64	3.06	0.27	489	45	4.80
8	H.A.	E	57	2.18	0.59	398	22	3.50
9	S.O.	E	54	2.28	0.56	398	50	3.60
10	E.S.	K	68	2.70	0.60	456	45	3.15
11	O.Ö.	E	77	2.64	0.59	515	55	2.90
12	M.K.	K	44	2.88	0.55	456	45	3.15
13	H.Y.	E	67	2.52	0.70	395	30	3.60
14	H.D.	K	71	2.77	0.50	456	45	3.15
15	H.B.	K	67	3.03	0.43	410	36	3.00
16	G.K.	K	66	2.81	0.55	456	45	3.15
17	A.K.	E	60	2.40	0.33	425	92	3.70
18	R.O.	K	58	2.94	0.73	415	54	3.90
19	F.B.	K	62	3.21	0.38	425	71	3.60
20	H.K.	E	66	3.26	0.83	710	33	1.98

Sağlıklı Sigara İçen Bireylerden elde edilen değerler:

1. Eritrosit GSH-Px aktivite değerleri 2,02-4.43 U/ml (2,98±0,17)
2. Plazma GSH-Px aktivite değerleri 0,29-0,85 U/ml (0,58±0,04)
3. Eritrosit SOD aktivite değerleri 170-465 U/ml (298,20±0,21)
4. Eritrosit MDA aktivite değerleri 20-60 nmol/ml (34,65±2,80))
5. Plazma MDA aktivite değerleri 1,70-4,80 nmol/ml (3,15±0,18)

Bu gruba ait değerler Tablo IX'da verilmiştir.

Tablo IX. Sağlıklı Sigara İçen Bireylere ait değerler:

No	İsim	Cins	Yaş	E-GSH-Px U/ml	P-GSH- pX U/ml	E-SOD U/ml	E-MDA Nmol/ml	P-MDA Nmol/ml
1	Z.E.	K	40	2.18	0.29	461	60	1.80
2	P.Ş.	K	52	2.02	0.48	215	27	2.80
3	H.Ö.	K	63	4.34	0.75	361	37	2.18
4	S.G.	K	62	4.23	0.85	360	21	2.18
5	G.N.	K	55	3.81	0.58	196	20	2.50
6	H.A.	K	47	3.39	0.68	189	43	1.74
7	N.Y.	K	47	3.09	0.54	365	28	1.04
8	E.Ü.	E	75	2.10	0.79	215	21	2.50
9	K.E.	E	59	3.43	0.31	170	23	2.00
10	K.E.	E	58	2.18	0.37	285	54	1.90
11	H.B.	E	66	3.03	0.61	237	36	1.55
12	O.D.	E	81	2.38	0.81	388	39	2.60
13	H.D.	E	54	3.51	0.47	247	35	1.80
14	M.B.	E	73	2.73	0.62	300	52	1.80
15	M.A.	E	73	2.02	0.73	299	22	2.80
16	B.Ü.	E	66	2.72	0.84	328	25	2.90
17	O.K.	E	65	3.12	0.29	178	29	3.40
18	A.Y.	E	70	2.38	0.56	361	48	1.70
19	Y.Ü.	E	55	2.58	0.58	344	25	1.80
20	A.Y.	E	56	4.43	0.59	465	48	1.90

Sağlıklı Sigara İçmeyen Bireylerden elde edilen değerler:

1. Eritrosit GSH-Px aktivite değerleri 2,0-6,26 U/ml (3,43±0,25)
2. Plazma GSH-Px aktivite değerleri 0,20-0,97 U/ml (0,57±0,04)
3. Eritrosit SOD aktivite değerleri 134-638 U/ml (333,60±27,87)
4. Eritrosit MDA aktivite değerleri 21-57 nmol/ml (36,8±2,74))
5. Plazma MDA aktivite değerleri 1,20-3,40 nmol/ml (2,35±0,10)

Bu gruba ait değerler Tablo X’da görülmektedir..

Tablo X. Sağlıklı Sigara İçmeyen Bireylere ait değerler

No	İsim	Cins	Yaş	E-GSH-Px U/ml	P-GSH-pX U/ml	E-SOD U/ml	E-MDA nmol/ml	P-MDA Nmol/ml
1	G.A.	K	61	3.99	0.63	402	43	2.40
2	M.T.	K	77	3.54	0.55	237	39	2.08
3	N.B.	K	64	3.36	0.36	236	47	2.30
4	H.E.	K	63	2.91	0.64	327	55	1.20
5	P.B.	K	62	3.46	0.58	285	57	2.30
6	T.K.	K	65	2.88	0.22	134	22	2.10
7	M.S.	K	38	3.45	0.50	361	32	1.73
8	M.K.	E	76	2.94	0.67	248	49	1.90
9	İ.İ.	E	64	4.92	0.76	361	21	2.30
10	N.E.	E	65	4.11	0.65	225	38	2.10
11	E.K.	E	66	6.26	0.54	595	27	1.90
12	M.D.	E	61	2.00	0.97	455	54	2.40
13	K.K.	E	68	2.14	0.46	302	49	2.80
14	Ş.M.	E	63	2.08	0.20	378	24	1.85
15	A.B.	E	67	3.68	0.57	285	44	3.01
16	İ.Ç.	E	60	2.04	0.43	328	25	2.40
17	F.T.	E	64	3.12	0.72	344	28	3.40
18	G.Y.	E	61	3.76	0.59	170	25	2.50
19	S.T.	E	55	5.60	0.70	638	22	2.70
20	T.B.	E	60	2.38	0.71	361	35	2.70

Sonuçların Karşılaştırılması:

- 1- KOAH'lı hastaların akut alevlenmede ve 10 günlük tedavi sonrası stabil dönemdeki sonuçları karşılaştırıldığında E-GSH-Px*, E-SOD*, E-MDA**, P-MDA** aktiviteleri yönünden fark istatistiksel yönden anlamlı idi (*p<0.001, **p<0.05). P-GSH-Px aktivitesi yönünden iki grup arasında fark olmakla birlikte istatistiksel yönden anlamlı değildi (p<0.10).

Sonuçlar Tablo-XI de görülmektedir.

Tablo-XI: KOAH'lı hastaların akut alevlenme (Dönem-I KOAH) ve 10 günlük tedavi sonrası (Dönem-II KOAH) sonuçlarının “İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi” ile karşılaştırılması.

Değişkenler	Dönem-I KOAH x ± SH	Dönem- II KOAH X ± SH	Fark x ± SH	T	p
E-GSH-Px	4.78±0.17	2.79±0.09	1.98±0.17	11.247	0.000 (<0.001)
P-GSH-Px	0.63±0.03	0.55±0.03	0.08±0.04	1.94	0.067 (<0.10)
E-SOD	592.20±21.57	456.75±27.30	135.5±25.22	5.37	0.000 (<0.001)
E-MDA	34.50±11.68	45.20±2.61	-10.70±4.10	-2.6	0.017 (<0.05)
P-MDA	2.60±0.13	3.15±0.18	0.55±0.23	-2.33	0.031 (<0.05)

- 2- Akut alevlenme dönemindeki KOAH'lılar, sağlıklı sigara içenler ve sağlıklı sigara içmeyenlerin sonuçları karşılaştırıldığında E-GSH-Px*, E-SOD* ve P-MDA** yönünden fark istatistiksel olarak anlamlı (*p<0.001 **p<0.05), P-GSH-Px ve E-MDA için ise fark anlamlı değildi .

Sonuçlar Tablo XII de görülmektedir.

Tablo XII: Akut alevlenme dönemindeki KOAH'lılar, sağlıklı sigara içenler ve sağlıklı sigara içmeyenlerin sonuçlarının “Tek Yönlü Varyans Analizi”(ANOVA) ile karşılaştırılması.

Değişkenler	Dönem-I KOAH x ± SH	Sağlıklı Sigara İçen x ± SH	Sağlıklı Sigara İçmeyen x ± SH	p
E-GSH-Px	4.78±0.17	2.98±0.17	3.43±0.25	0.000 (<0.001)
P-GSH-Px	0.63±0.03	0.58±0.04	0.57±0.04	0.447 (>0.05)
E-SOD	592.20±21.57	298.20±20.21	333.60±27.87	0.000 (<0.001)
E-MDA	34.50±11.68	34.65±2.80	36.8±2.74	0.800 (>0.05)
P-MDA	2.60±0.13	2.14±0.12	2.30±0.10	0.037 (<0.05)

- 3- Stabil dönemdeki KOAH'lılar, sağlıklı sigara içen ve sağlıklı sigara içmeyenlerin sonuçları karşılaştırıldığında ise E-SOD*, P-MDA* için fark istatistiksel yönden anlamlı (*p<0.001), E-GSH-Px ve P-GSH-Px için ise fark anlamsız olarak bulunmuştur.

Sonuçlar Tablo XIII de görülmektedir.

Tablo XIII: Stabil dönemdeki KOAH'lılar, sağlıklı sigara içen ve sağlıklı sigara içmeyenlerin sonuçlarının “Tek Yönlü Varyans Analizi” (ANOVA) ile karşılaştırılması.

Değişkenler	Dönem-II KOAH X ± SH	Sağlıklı Sigara İçen x ± SH	Sağlıklı Sigara İçmeyen x ± SH	p
E-GSH-Px	2.79±0.09	2.98±0.17	3.43±0.25	0.059 (<0.10)
P-GSH-Px	0.55±0.03	0.58±0.04	0.57±0.04	0.796 (>0.05)
E-SOD	456.75±27.30	298.20±20.21	333.60±27.87	0.000 (<0.001)
E-MDA	45.20±3.75	34.65±2.80	36.8±2.74	0.059 (>0.05)
P-MDA	3.15±0.18	2.14±0.12	2.30±0.10	0.000 (<0.001)

- 4- 3'lü gruplar arasındaki farkın hangi gruplardan kaynaklandığı incelendiğinde;

E-GSH-Px için:

- Akut alevlenme dönemindeki KOAH – Sağlıklı Sigara içen*
 - Akut alevlenme dönemindeki KOAH – Sağlıklı Sigara içmeyen*
- arasındaki fark istatistiksel yönden anlamlı idi. (*P<0.001)

Sonuçlar Tablo XIV de görülmektedir.

Tablo XIV: E-GSH-Px için 3 lü grup arasındaki farkın hangi ikili grup tarafından oluşturulduğunun TUKEY testi ile karşılaştırılması.

İki Gruplar	Ortalama St. Hata Farkı	p
Dönem I-KOAH-Sağlıklı Sigara İçen	1.802	0.292 0.000 (<0.001)
Dönem I-KOAH-Sağlıklı Sigara İçmeyen	1.354	0.292 0.000 (<0.001)
Sağlıklı Sigara İçen-Sağlıklı Sigara İçmeyen	-0.4477	0.292 0.283 (>0.05)

E-SOD için;

- Akut alevlenme dönemindeki KOAH – Sağlıklı Sigara içen*
 - Akut alevlenme dönemindeki KOAH – Sağlıklı Sigara içmeyen*
 - Stabil dönemdeki KOAH – Sağlıklı Sigara içen*
 - Stabil dönemdeki KOAH – Sağlıklı Sigara içmeyen**
- arasındaki fark istatistiksel yönden anlamlı idi (*p<0.001, **p<0.05).

Sonuçlar Tablo XV de görülmektedir.

Tablo XV: E-SOD için 3 lü gruplar arasındaki farkın hangi ikili grup tarafından oluşturulduğunun TUKEY testi ile karşılaştırılması.

İkili Gruplar	Ortalama Farkı	St. Hata	p
Dönem I-KOAH-Sağlıklı Sigara İçmeyen	258.6	33.169	0.000 (<0.001)
Dönem I-KOAH-Sağlıklı Sigara İçen	294	33.169	0.000 (<0.001)
Sağlıklı Sigara İçen-Sağlıklı Sigara İçmeyen	-35.40	33.169	0.538 (>0.05)
Dönem II-KOAH-Sağlıklı Sigara İçen	159	35.871	0.000 (<0.001)
Dönem II-KOAH-Sağlıklı Sigara İçmeyen	123	35.871	0.003 (<0.05)

P-MDA için;

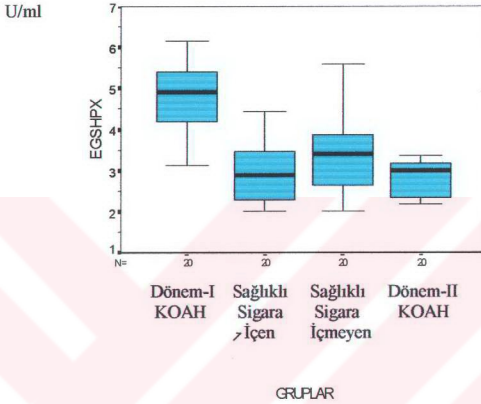
- Akut alevlenme dönemindeki KOAH – Sağlıklı Sigara içen**
 - Stabil dönemdeki KOAH – Sağlıklı Sigara içen*
 - Stabil dönemdeki KOAH – Sağlıklı Sigara içmeyen*
- arasındaki fark istatistiksel yönden anlamlı idi (*p<0.001, **p<0.05)

Sonuçlar Tablo XVI da görülmektedir.

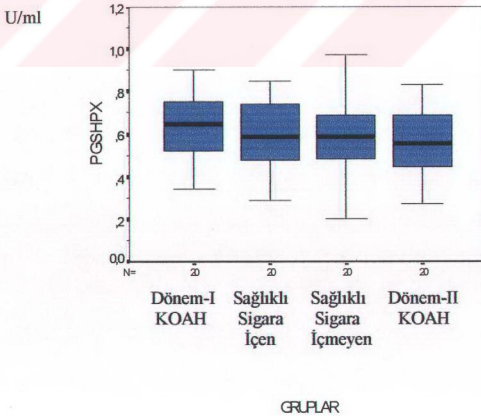
Tablo XVI: P-MDA için 3 lü grup arasındaki farkın hangi ikili grup tarafından oluşturulduğunun TUKEY testi ile karşılaştırılması.

İkili Gruplar	Ortalama Farkı	St. Hata	P
Dönem I-KOAH-Sağlıklı Sigara İçen	0.4575	0.175	0.031 (<0.05)
Dönem I-KOAH-Sağlıklı Sigara İçmeyen	0.2985	0.175	0.213 (>0.05)
Sağlıklı Sigara İçen-Sağlıklı Sigara İçmeyen	-0.1590	0.175	0.639 (>0.05)
Dönem II-KOAH-Sağlıklı Sigara İçen	1.01	0.205	0.000 (<0.001)
Dönem II-KOAH-Sağlıklı Sigara İçmeyen	0.8535	0.205	0.000 (<0.001)

Akut alevlenme dönemindeki KOAH , stabil dönemdeki KOAH, sağlıklı sigara içen ve sağlıklı sigara içmeyen bireylerin E-GSH-Px, P-GSH-Px, E-SOD, E-MDA, P-MDA değerlerinin ortalamalarını, minimum ve maksimum değerlerini gösteren “Boxplot grafikleri” Şekil 2,3,4,5,6 da verilmiştir.

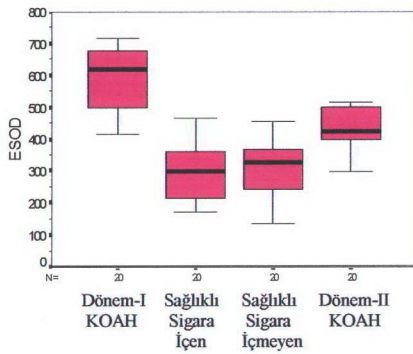


Şekil-2. E-GSH-Px aktivitesinin değerlendirilmesi



Şekil-3. P-GSH-Px aktivitesinin değerlendirilmesi

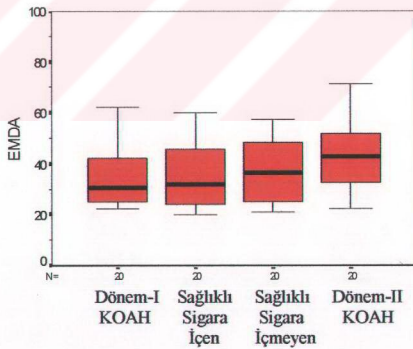
U/ml



GRUPLAR

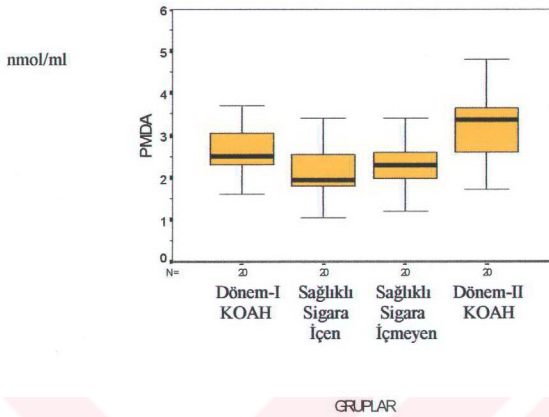
Şekil-4. E-SOD aktivitesinin değerlendirilmesi

nmol/ml



GRUPLAR

Şekil-5. E-MDA aktivitesinin değerlendirilmesi



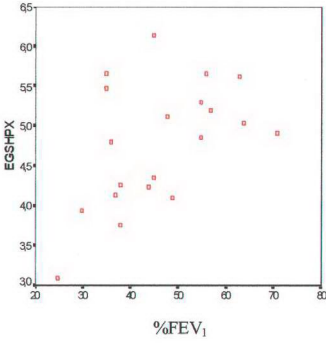
Şekil-6. P-MDA aktivitesinin değerlendirilmesi

- 5- Akut alevlenme ile başvuran KOAH'lıların bu esnada ölçülen FEV₁'leri ile E-GSH-Px* ve P-MDA* arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunurken (*P<0.05), FEV₁ ile P-GSH-Px, E-SOD, E-MDA arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Sonuçlar Tablo XVII de görülmektedir.

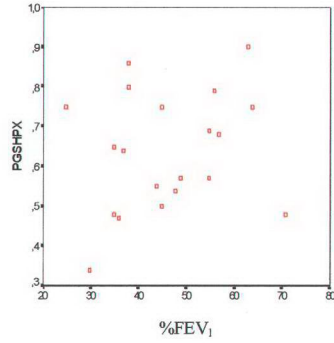
Tablo XVII. Akut alevlenme dönemindeki KOAH'lıların FEV₁'leri ile oksidan-antioksidan sistem arasındaki ilişkinin "Pearson Korelasyon Katsayı Analizi" ile değerlendirilmesi

Değişkenler	P
E-GSH-Px	0.028 (<0.05)
P-GSH-Px	0.412 (>0.05)
E-SOD	0.070 (<0.10)
E-MDA	0.366 (>0.05)
P-MDA	0.047 (>0.05)

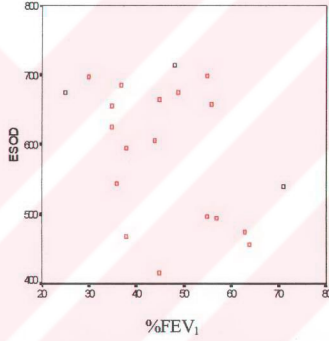
FEV₁ ile gruplar arasındaki korelasyonu gösteren saçılım grafikleri ise şekil 8,9,10,11,12 de görülmektedir.



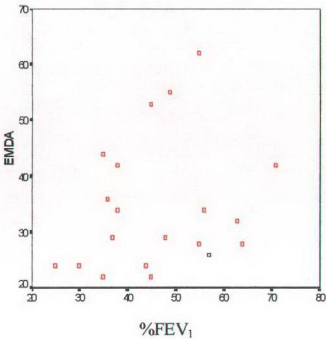
Şekil-7. E-GSH-Px ile FEV_1 ilişkisini gösteren saçılım grafiği



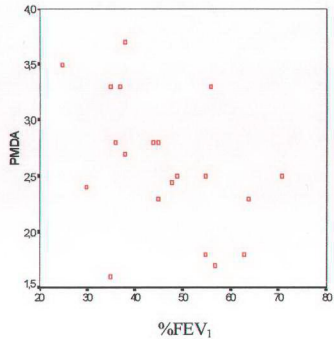
Şekil-8. P-GSH-Px ile FEV_1 ilişkisini gösteren saçılım grafiği



Şekil-9. E-SOD ile FEV_1 ilişkisini gösteren saçılım grafiği



Şekil-10. E-MDA ile FEV_1 ilişkisini gösteren saçılım grafiği



Şekil-11. P-MDA ile FEV_1 ilişkisini gösteren saçılım grafiği

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı gelişiminde en önde gelen risk faktörü sigaradır. Sigara içiminin hangi mekanizmalarla KOAH'a neden olduğu kesinlik kazanmamış olmakla birlikte, günümüzde kabul edilen görüş, sigaranın etkisiyle oluşan proteaz-antiproteaz denge bozukluğunun ortaya çıkmasıdır. Bu denge; amfizemin kalıtsal formunda olduğu gibi akciğer bağ dokusu matriksinin devamlılığını sağlayan başlıca antielastaz " α_1 antitripsin" eksikliğinde olduğu kadar, bu koruyucu proteinin fonksiyonunu azaltan oksidan etkenlere bağlı olarak da bozulabilmektedir. Bu nedenle günümüzde oksidanlarla akciğer matriksi arasındaki dinamik etkileşimi göz önüne almadan KOAH patogeneğinde proteaz-antiproteazın rolünü düşünmek imkansız gibidir(53,56).

KOAH'ın patogeneğinde proteaz-antiproteaz teorii irdeleyen birçok araştırma yapılmış olmakla birlikte, bu konuda oksidan/antioksidan dengesizliğine daha az önem verilmiştir (39,46). Halbuki KOAH'ın gelişiminde en önemli risk faktörü olan sigara her pafında 10^{14} serbest oksijen radikali içermektedir (34). Oksidanların toksisitesi ve intrasellüler, ekstrasellüler antioksidan savunma sistemlerinin koruyucu etkisi arasında pulmoner hücresel fonksiyonların devamını sağlayan çok hassas bir denge vardır (38,39).

Biz de bu çalışmamızda akut alevlenme ile başvuran KOAH'lı hastalar ile, bu hastaların stabil döneme geçtikten sonraki oksidan/antioksidan dengelerini araştırmak için oksidan belirteci olarak MDA ve antioksidan olarak da GSH-Px ve SOD aktivitelerini inceledik ve bunları aynı yaş, aynı cinste sağlıklı sigara içen ve içmeyenlerden elde edilen değerlerle karşılaştırdık.

Sigara içiminin gaz fazı ve katran fazı olmak üzere her iki fazında da reaktif oksijen türevleri, serbest radikaller, aldehitler, peroksitler ve nitrojenoksitleri içeren organik ve inorganik oksidanlar bulunmaktadır. Gaz fazı radikalleri kısa yaşam süreli, katran fazı radikalleri ise daha çok organik ve stabildirler (7,8,36,53). Katran fazında en önemli radikal Hidroksikinnondur. Bu radikal moleküler oksijeni Süperoksid radikali ve Hidrojen perokside indirgeyebilmektedir (26). Katran çok fazla demir içerdiğinden H_2O_2 den Hidroksil radikali oluşumunu katalize edebilmektedir. Sigara içenlerin parankiminde daha fazla demir saptanmıştır (52). Sigara içiminin başlıca etkisi akciğerdeki antiproteazlar ve α_1 antitripsini direk olarak inaktive etmesidir. Sigara içmeyenlerin bronş lavajındaki α_1 antitripsin tamamen

aktifken, sigara içenlerin ki yarı aktiftir ve okside metiyonin artıkları içermektedir. Mukusla kaplı havayollarını lökosit proteazın etkisine karşı koruyan en önemli antiproteaz (Antilökoproteinaz) da sigara ve polimorfonükleer lökosit (PMNL) oksidanlarıyla inaktive olabilmektedir. Sigara içiminin neden olduğu bir diğer etki; oksidanların hasar oluşturmaman miktarıyla çok az temas, nötrofil elastazın yapacağı hasara duyarlılığı artırmıştır. Tersine oksidan maruziyeti olmadıkça nötrofil elastaz dikkate değer bir toksisite göstermemektedir (19,38,43).

Kronik havayolu kısıtlılığı olan semptomatik birçok hastada havayolu ve parankimal inflamasyonun birarada bulunuşu, KOAH ile inflamasyonu birbirine bağlamaktadır. İnflamasyon sadece hafif havayolu darlığı ve bronşioleer konstrüksiyon yapmamakta ayrıca fibrozise, gland hipertrofisine ve kronik olarak artmış yumuşak kas tonüsüne neden olmaktadır. Bunların yanısıra inflamasyon konnektif dokuda depolanmayı artırarak ve küçük havayollarının dışındaki alveoler yapı desteğini azaltarak havayolu lümenini daraltmaktadır (43). Normal akciğerlerde her alveolde 50-70 dolayında inflamatuvar hücre bulunmaktadır. Bunların %80'den fazlası alveoler makrofaj ve %1'den azı nötrofillerdir. Sigara içenlerde alveoler makrofajlar 2-4 kat, nötrofiller ise 10 kat artmıştır (47). Bu alveoler makrofaj ve nötrofillerin sigara içenlerde içmeyenlere göre daha fazla miktarda oksidan salgıladığı gözlenmiştir (21,39). Sigara içenlerde lökosit miktarının arttığı gösterilmiş (4), ayrıca periferik lökosit miktarı fazla olan sigara içenlerin kanından elde edilen PMNL'lerin, sigara içmeyenlerden elde edilen PMNL'lerden ve normal lökosit sayısı içeren sigara içenlerden elde edilen lökositlerden daha fazla Süperoksid radikali oluşturduğu gösterilmiştir (28).

Stratejik yerleşimi ve güçlü etki kabiliyeti nedeniyle alveolar makrofajlar da KOAH gelişiminde esas olabilir. Sağlıklı genç sigara içenlerden alınan bronş lavajındaki alveoler makrofajlar, sigara içmeyen kontrol vakalardan elde edilen alveoler makrofajlardan daha fazla Süperoksid salgılamaktadırlar (18).

Ciddi havayolu obstrüksiyonu ve amfizemi olan hastalarda bronşiyal eozinofili ile havayolu obstrüksiyonu reverzibilitesinin korele olması eozinofillerin de pulmoner oksidatif strese yardımcı olduğunu göstermektedir. Bu bulgu invitro olarak eozinofillerin, PMNL ve alveoler makrofajlardan daha fazla süperoksid radikali yapması gözlemlenmiştir.

Sigara dumanına maruz kalan sıçan akciğerlerinde Süperoksid radikali ve H_2O_2 'den oluşan Ksantinoksidaz da artmış olarak bulunmuştur. Sigara içenlerin artmış Ksantinoksidaz

aktivitesiyle bu kişilerin ekspiryum havasından elde edilen H_2O_2 seviyesi ilişkili bulunmuştur.

İnflamasyonun yanı sıra enfeksiyonlar da KOAH'lı hastalarda akciğerde fagositik hücreleri aktive ederek oksidatif strese yardımcı olabilirler. KOAH'ın remisyonu ve akut alevlenmesi sırasında S.Pnömonia ve H.İnfluenza ortaya çıkmış ve KOAH'lı hastaların akut alevlenmeleri sırasında nötrofillerde Süperoksid üretimi artmıştır. Hatta klinik olarak stabil KOAH'lılar bakteriyel kolonizedir ve bu hastalarda fagositik hücre, oksidan üretimini stimüle edebilir. KOAH'lı hastaların %50'sinin bronşu normal orofarengeal floraya ait olan bakteri ile kolonizedir (15,44).

KOAH'da sigara içimi, enflamasyon ve enfeksiyonların etkisi altında oluşan oksidan stresi incelemek için yapılan çalışmalarda ise tutarsız sonuçlar ortaya çıkmıştır:

1981'de Hoidal ve arkadaşları sigara içenlerin alveoler makrofajlarından, sigara içmeyenlere göre artmış Süperoksid anyon radikali oluşumunu saptamışlardır. Aynı çalışmada sigara içenlerde SOD'nin de içmeyenlere göre arttığı gösterilmiştir (18). 1982'de Ludwig ve arkadaşları da sigara içenlerde artmış oksidan salınımı olduğunu göstermişlerdir (28). 1987'de Nadiger ve arkadaşları ise serum MDA seviyesinin 10 yıldan az sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre artmış olduğunu ancak 10 yıldan fazla sigara içenlerde herhangi bir artış gözlenmediğini göstermişlerdir (33). 1989'da Pre ve arkadaşları (35) 1991'de Kalra ve arkadaşları da sigara içenlerde artmış lipid peroksidasyonunun varlığını gözlemişlerdir. 1991'de Frei ve arkadaşları sigaranın gaz fazının lipid peroksidasyonunu arttırdığını ve bir antioksidan olan C vitamini seviyesini düşürdüğünü bulmuşlardır (14). 1996'da Dekhuijzen ve arkadaşları stabil KOAH'da H_2O_2 ekshalasyonunun kontrol grubuna göre arttığını, akut alevlenmede bu artışın daha da yükseldiğini göstermişlerdir (10). 1997'de Rahman ve arkadaşları da akut alevlenmede MDA'nın arttığını stabil dönemde düşüşe geçtiğini, stabil dönemde kontrol grubu ile arasında önemli bir fark olmadığını göstermişlerdir (41).

Diğer taraftan lipid peroksidasyon ürün seviyelerinde sigara içenlerde içmeyenlere göre azalma 1989'da Kawakami ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Yine Srivastava ve arkadaşları 1989'da sigara bileşenleri olan nikotin ve kotininle, nötrofillerden salgılanan serbest oksijen radikali miktarının azaldığını göstermiştir. 1989'da Harats ve arkadaşları sigara içen ve içmeyenler arasında MDA seviyelerinde fark olmadığını bildirmişler, 1983'te

Niewoehner ve arkadaşları da E vitamini ve selenyum eksikliği olan sıçanlarda sigaranın inflamasyonu arttırmadığını göstermişlerdir (6).

Bizim çalışmamızda akut alevlenme döneminde başvuran KOAH'lılarda, eritrosit ve plazma MDA seviyeleri stabil döneme göre istatistiksel yönden anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Akut alevlenme dönemindeki P-MDA seviyesi, sağlıklı sigara içenlere göre yüksek saptanırken ($p<0.05$), stabil dönemdeki plazma MDA'sı, sağlıklı sigara içen ve içmeyenlere göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Sağlıklı sigara içen ve içmeyenler arasında MDA aktivitesi yönünden anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Kaynaklarda oksidan çalışmalarında uyumsuzluklar olduğu gibi antioksidanlarla ilgili çalışmalarda da uyumsuzluklar dikkatimizi çekmiş bulunmaktadır :

1986'da Toth ve arkadaşları sigara içenlerin eritrositlerinde, sigara içmeyenlere göre daha çok glutatyon ve katalaz bulurken, GSH-Px aktivitesinde fark elde edememişlerdir (57). 1990 yılında McCusker ve arkadaşları sigara içenlerin alveoler makrofajlarında SOD, katalaz aktivitelerini sigara içmeyenlerin iki katı fazla olarak saptamışlar ancak GSH-Px aktivitesinde fark saptayamamışlardır (30).

Diğer taraftan 1986'da Taylor ve arkadaşları düşük antioksidan aktivitesi ile akciğer hastalığı aile öyküsü arasında ilişki bulmuşlar (55), 1991'de Anderson sigara içenlerde birer antioksidan olan E vitamini, C vitamini ve β -karotenin seviyesini düşük olarak tespit etmiş (3), 1994'de Kondo ve arkadaşları sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük SOD, glutatyon ve GSH-Px aktivitesi saptamışlardır (25). Yine 1996 ve 1997'de Rahman ve arkadaşları Troloks Ekvaleant Antioksidan kapasite ölçtükleri iki ayrı çalışmalarında akut alevlenme dönemindeki KOAH'lılarda antioksidan kapasitenin düşük olduğunu, stabil dönemde yükselişe geçtiğini fakat sağlıklı sigara içmeyenlere göre yine de bu değerlerin düşük kaldığını göstermişlerdir (40,41).

Bizim çalışmamızda, akut alevlenme döneminde başvuran KOAH'lılarda E-GSH- Px ve E-SOD değerleri stabil döneme göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). P-GSH-Px aktivitesi de akut alevlenme döneminde stabil döneme göre artış göstermiş ancak istatistiksel anlamlılığı zayıf olarak bulunmuştur ($p=0.067$). Akut alevlenme dönemindeki E-GSH-Px ve E-SOD değerleri, sağlıklı sigara içenlerden anlamlı olarak yüksek iken ($p<0.001$), stabil dönemdeki E-SOD değerleri, sağlıklı sigara içen ve içmeyenlere göre artmış

olarak tespit edilmiştir (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.001$). Sağlıklı sigara içen ve içmeyenler ile antioksidanlar arasında ilişki gösterilememiştir.

1993'te Linden ve arkadaşları havayolu obstrüksiyonunda düşmüş FEV₁ ile bronkoalveoler lavajda baktıkları glutatyon, miyeloperoksidaz ve eozinofilik katyonik protein arasında kuvvetli ilişki bulmuşlardır (27). Biz de akut alevlenme ile başvuran KOAH'lıların, bu esnada ölçülen FEV₁ leri ile oksidan/antioksidanlar arasında ilişki olup olmadığını araştırdık. Eritrosit GSH-Px ve plazma MDA ile FEV₁ arasında anlamlı ilişki bulunduğunu gözledik ($p<0.05$).

Bu konuda yapılan çalışmalar ile bizim çalışmamızda elde ettiğimiz değerlerdeki farklılıkların ; çalışmalarda kullanılan yöntemlere, araştırılan oksidan ve antioksidan çeşitlerine ve çalışma kapsamındaki deneklerin yaşlarının farklılıklarına bağlanabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca TBARS ile lipid peroksidasyon ölçümünün spesifik olmadığı ve hatalı olabileceğinin de bilincindeyiz (14). Antioksidan değerlendirilmesinde Troloks Ekvivalent Antioksidan kapasite ölçen Rahman ve arkadaşlarının, bu ölçümlerinde bizim test ettiğimiz GSH-Px ve SOD'ye %10'luk bir kısım içinde yer verdikleri, %90'lık oranın diğer antioksidanlardan kaynaklandığı bilinmektedir (31,32).

Benzer çalışmalardan ve çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerin ışığında sonuç olarak diyebiliriz ki; KOAH'lı olgularda akut alevlenme sonucu organizma antioksidan mekanizmalarını aşırı derecede aktive ederek oksidanları baskılamakta, uygun tedavi sonrasında ise antioksidan yanıt ortadan kalkarak serbest radikaller ortaya çıkmakta ve hastalığın temelinde yatan oksidan hasar başlayabilmektedir. Ancak bu konuda daha kesin ve daha net konuşabilmek için daha geniş hasta gruplarında daha ileri çalışmaların yapılması gereğine inanıyoruz.

ÖZET

Oksidan-antioksidan denge bozukluğunun Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada KOAH patogenezinde oksidan-antioksidan denge bozukluğunu değerlendirmek için oksidan belirteci olarak lipid peroksidasyon ürünü olan Malondialdehid, antioksidan olarak da Glutasyon Peroksidaz ve Süperoksid Dismutaz aktiviteleri araştırılmıştır.

Çalışma daha önce KOAH tanısı konmuş, akut alevlenme ile başvuran 20 hasta ile aynı yaş-aynı cinsten 20 sağlıklı sigara içen ve 20 sağlıklı sigara içmeyen birey üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hasta grubu akut alevlenmeyi izleyen, 10 günlük tedavi sonrasında stabil dönemde tekrar değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmamızda akut alevlenme dönemindeki KOAH'lı grupta E-GSH-Px ve E-SOD stabil döneme göre istatistiksel yönden anlamlı olarak yüksek iken ($p<0.001$) E-MDA ve P-MDA anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Akut alevlenme dönemindeki KOAH'lılar, sağlıklı sigara içenler ve sağlıklı sigara içmeyenlerin sonuçları karşılaştırıldığında E-GSH-Px, E-SOD ve P-MDA için farkın anlamlı olduğu bulunmuştur (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.05$). Stabil dönemdeki KOAH'lılar, sağlıklı sigara içenler ve sigara içmeyenlerin sonuçları karşılaştırıldığında ise E-SOD ve P-MDA için fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Üçlü gruplar arasındaki farkın hangi ikili gruptan kaynaklandığı incelendiğinde; E-GSH-Px aktivitesi akut alevlenme döneminde, sağlıklı sigara içen ve içmeyenlere göre yüksek iken ($p<0.001$), E-SOD aktivitesi hem akut alevlenme döneminde hem de stabil dönemde sağlıklı sigara içen ve içmeyenlere göre yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). P-MDA aktivitesi ise akut alevlenme döneminde sağlıklı sigara içenden, stabil dönemde de hem sağlıklı sigara içen hem de sağlıklı sigara içmeyenden yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca akut alevlenme ile başvuran KOAH'lıların bu esnada ölçülen FEV₁ leri ile E-GSH-Px ve P-MDA seviyeleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$).

Stabil dönemdeki KOAH'da oksidanların artıp, antioksidanların düşmesiyle hastalığın patogenezinde rol alan oksidan-antioksidan dengesizliğinin varolduğunu çalışmamızla gördük. Akut alevlenme döneminde ise vücudun tüm savunma mekanizmalarının devreye girdiğini, geçici bir süre için antioksidanların aşırı artarak, oksidanları baskıladığını düşünüyoruz. Bu konuda geniş hasta grupları üzerinde çalışmalar yapılmasının da gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

SUMMARY

Oxidant-antioxidant imbalance has an important effect on chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis.

In this study, for evaluation of oxidant-antioxidant imbalance at chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis, oxidant marker lipid peroxidation product of Malondialdehyd and Superoxide Dismutase activation was investigate.

In this study, we divide patients three groups. Each group has 20 patients diagnosis of first group patients is chronic obstructive pulmonary disease in acute period, other two groups of persons are divided same age and same sex and smoker, nonsmoker. After ten days treatment the first group patients were evaluated again in clinically stable period.

In our study we found first group's E-GSH-Px and E-SOD levels are statistically meaningful higher than stable period ($p<0.001$), E-MDA and P-MDA levels are meaningful lower than stable period ($p<0.05$). E-GSH-Px, E-SOD and P-MDA levels are meaningful high when acute phase COPD patients compared healthy smoker and healthy nonsmokers ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.05$). E-SOD and P-MDA levels are meaningful high when stable COPD patients compared healthy smoker and healthy nonsmokers ($p<0.001$). When the difference between triple groups investigated which originating from binary groups; E-SOD activation during acute period and stable period was found higher than the healthy smokers and non-smokers ($p<0.05$). While E-GSH-Px activation was found high during acute period of smokers and non-smokers ($p<0.001$) P-MDA activation was found higher than healthy smokers during acute period, at stable period was found higher than healthy smokers and non-smokers ($p<0.05$). Also acute period COPD patients' FEV₁ measurements are meaningful statistically between E-GSH-Px and P-MDA levels ($p<0.05$).

We observed in our study, oxidants increase during stable period of COPD and, antioxidants decrease due to oxidant-antioxidant imbalance also has a role pathogenesis of the disease. We think during acute exacerbation period whole defense mechanisms of body works, antioxidants increase temporarily also depress oxidants. At this point there must be more study on large patient groups.

KAYNAKLAR

1. Akkaya, E.: Serbest Oksijen Radikalleri ve Akciğer Metabolizmasındaki Yerleri. *Solunum Hastalıkları*, 3 : 113-123, 1992.
2. Akkuş, İ.: Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya, Mimoza Basım Yayım ve Dağıtım A.Ş. 1995.
3. Anderson, R.: Assesment of the Roles of Vitamin C, Vitamin E, and β -Carotene in the Modulation of Oxidant Stress Mediated by Cigarette Smoke-Activated Phagocytes. *Am.J.Clin.Nutr.*, 53 : 358S-361S, 1991.
4. Antwerpen, L.V., Theron, A.J., Myer, M.S., Richards, G.A., Wolmarans, L., Booysen, U., Van Der Merwe, C.A., Sluis-cremer, G.K., Anderson, R.: Cigarette Smoke-Mediated Oxidant Stress, Phagocytes, Vitamin C, Vitamin E, Tissue Injury. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 686 : 53-65, 1993.
5. ATS Statement: Standards for the Diagnosis and Care of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, 152 (Suppl.) : 77-121, 1995.
6. Chow, C.K.: Cigarette Smoking and Oxidative Damage in the Lung. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 686 : 289-298, 1993.
7. Church, F., Pryor, W.A.: Free-Radical Chemistry of Cigarette Smoke and Its Toxicological Implications. *Environmental Health Perspectives*, 64 : 111-126, 1985.
8. Cross, C.E., O'Neill, C.A., Reznick, A.Z., Hu, M., Marcocci, L., Packer, L. Frei, B. : Cigarette Smoke Oxidation of Human Plasma Constituents. *Ann. N.Y.Acad.Sci.*, 686 : 72-90, 1993.
9. Çelik, G., Erdem, F., Alper, D.: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları*, (Derleyen) Numanoglu, N. Ankara, Antip A.Ş. 1997, 379-400.
10. Dekhuijzen, P.N.R., Aben, K.K.A., Dekker, I., Aarts, L.P.H.J., Wielders, P.L.M.L., Herwaarden, C.L.A.V., Bast, A.: Increased Exhalation of Hydrogen Peroxide in Patients with Stable and Unstable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, 154 : 813-816, 1996.
11. Erden, M.: Serbest radikaller. *T.Klin.Tıp Bilimleri Dergisi*, 12 : 201-207, 1992.
12. Erturan, S.: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Etiyolojik Faktörler. *Galenos Aylık Tıp Dergisi*, (Derleyen) Erk, M. İstanbul, Birikim. 1998, 7-8.
13. Fletcher, C.M., Pride, N.B.: Definitions of Emphysema, Chronic Bronchitis, Asthma, and Airflow Obstruction: 25 Years on from the Ciba Symposium. *Thorax*, 39 : 81-85, 1984.
14. Frei, B., Forte, T.M., Ames, B.N., Cross, C.E.: Gas Phase Oxidants of Cigarette Smoke Induce Lipid Peroxidation and Changes in Lipoprotein Properties in Human Blood Plasma. *Biochem. J.*, 277 : 133-138, 1991.
15. Gump, D.W., Phillips, C.A., Forsyth, B.R., McIntosh, K., Lamborn, K.R., Stouch, W.H.: Role of Infection in Chronic Bronchitis. *Am.Rev.Respir.Dis.*, 113 : 465-474, 1976.

16. Halliwell, B.: Antioxidants in Human Health and Disease. *Ann.Rev.Nutr.*, 16 : 33-50, 1996.
17. Heffner, J.E., Repine, J.E.: Pulmonary Strategies of Antioxidant Defense. *Am.Rev.Respir.Dis.*, 140 : 531-554, 1989.
18. Hoidal J.R., Fox, R.B., LeMarbe, P.A., Perri, R., Repine, J.E.: Altered Oxidative Metabolic Responses in Vitro Alveolar Macrophages from Asymptomatic Cigarette Smokers. *Am.Rev.Respir.Dis.*, 123 : 85-89, 1981.
19. Hubbard, R.C., Ogushi, F., Fells, G.A., Cantin, A.M., Jallat, S., Courtney, M., Crystal, R.G.: Oxidants Spontaneously Released by Alveolar Macrophages of Cigarette Smokers can Inactivate the Active Site of α -1 Antitrypsin, Rendering It Ineffective as an Inhibitor of Neutrophil Elastase. *The J.Clin.Invest.*, 80 : 1289-1295, 1987.
20. Janoff, A.: Elastase and Emphysema. *Am.Rev.Respir.Dis.*, 132 : 417-433, 1985.
21. Kalra, J., Chaudhary, A.K., Prasad, K.: Increased Production of Oxygen Free Radicals in Cigarette Smokers. *Int.J.Exp.Path.*, 72 : 1-7, 1991.
22. Kalyoncu, F.: Patoloji ve Patogenez. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, (Derleyen) Tatlıcıoğlu, T. Ankara, 1996, 8-11.
23. Knight, J.A.: Diseases Related to Oxygen-Derived Free Radicals. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 25 : 111-121, 1995.
24. Kocabaş, A., Hastürk, S.: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Temel İç Hastalıkları, (Derleyenler) İlçin, G., Ünal, S., Biberoglu, K., Akalın, S., Süleymanlar, G. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 1996, 496-511.
25. Kondo, T., Tagami, S., Yoshioka, A., Nishimura, M., Kawakami, Y.: Current Smoking of Elderly Men Reduces Antioxidants in Alveolar Macrophages. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, 149 : 178-182, 1994.
26. Lapenna, D., Gioia, S., Mezzetti, A., Ciofani, G., Consoli, A., Marzio, L., Cuccurullo, F.: Cigarette Smoke, Ferritin, and Lipid Peroxidation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 151 : 431-435, 1995.
27. Linden, M., Rasmussen, J.B., Pitulainen E., Tunek, A., Larson, M., Tegner, H., Venge, P., Laitinen, L.A., Brattsand, R.: Airway Inflammation in Smokers with Nonobstructive and Obstructive Chronic Bronchitis. *Am.Rev.Respir.Dis.*, 148 : 1226-1232, 1993.
28. Ludwig, P.W., Hoidal, J.R.: Alterations in Leukocyte Oxidative Metabolisms in Cigarette Smokers. *Am.Rev.Respir.Dis.*, 126 : 977-980, 1982.
29. McCord, J.M.: Human Disease, Free Radicals, and the Oxidant/Antioxidant Balance. *Clin. Biochem.*, 26 : 351-357, 1993.
30. McCusker, K., Hoidal, J.: Selective Increase of Antioxidant Enzyme Activity in the Alveolar Macrophages from Cigarette Smokers and Smoke-Exposed Hamsters. *Am.Rev.Respir.Dis.*, 141 : 678 – 682, 1990.

31. Miller, N.J., Rice-Evans, C., Davies, M.J., Gopinathan, V., Milner, A.: A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clinical Science*, 84 : 407-412, 1993.
32. Mutlu B.: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Akut Alevlenme Nedenleri. *Galenos Aylık Tıp Dergisi*, (Derleyen) Erk, M. İstanbul, Birikim 1998, 18-20.
33. Nadiger, H.A., Mathew, C.A., Sadasivudu. B.: Serum Malanodialdehyde (TBA Reactive Substance) Levels in Cigarette Smokers. *Atherosclerosis*, 64 : 71-73, 1987.
34. Petruzzelli, S., Hietanen, E., Bartsch, H., Camus, A.M., Mussi, A., Angeletti, C.A., Saracci R., Giuntini, C.: Pulmonary Lipid Peroxidation in Cigarette Smokers and Lung Cancer Patients. *Chest*, 98 : 930-935, 1990.
35. Pre, J., Floch, A.L., Vassy. R., Noble, C.L.: Increased Plasma Level of Fluorescent Lipid-Peroxidation Products in Cigarette Smokers. *Med.Sci.Res.*, 17 : 1029-1030, 1989.
36. Pryor, W.A, Stone, K.: Oxidants in Cigarette Smoke; Radicals Hydrogen Peroxide, Peroxynitrate and Peroxynitrite. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 686 : 12-28, 1993.
37. Pryor, W.A., Godber, S.S.; Noninvasive Measures of Oxidative Stress Status in Humans. *Free Radical Biology & Medicine*, 10 : 177-184, 1991.
38. Rahman, I. MacNee, W.: Role of Oxidants/Antioxidants in Smoking Induced Lung Diseases. *Free Radic.Biol.Med.*, 21 : 669-681, 1996.
39. Rahman, I., MacNee, W.: Oxidant / Antioxidant Imbalance in Smokers and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax*, 51 : 348-350, 1996.
40. Rahman, I., Morrison, D., Donaldson, K., MacNee, W.: Systemic Oxidative Stress in Asthma, COPD, and Smokers. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, 154 : 1055-1060, 1996.
41. Rahman, I., Skwarska, E., MacNee, W.: Attenuation of Oxidant/Antioxidant Imbalance During Treatment of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax*, 52 : 565-568, 1997.
42. Renkema, T.E.J., Postma, D.S., Noordhoek, L.A., Sluiter, H.J., Kauffman, H.F. : Influence of in Vivo Prednisolone on Increased in Vitro O_2^- Generation by Neutrophils in Empyema. *Eur. Respir. J.*, 6 : 90-95, 1993.
43. Repine, J.E., Bast, A., Lankhorst, I., The Oxidative Stress Study Group, : Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, 156 : 341-357, 1997.
44. Riise, G.C., Larsson, S., Andersson, B.A. : Bacterial Adhesion to Oropharyngeal and Bronchial Epithelial Cells in Smokers with Chronic Bronchitis and in Healthy Nonsmokers. *Eur. Respir. J.*, 7 : 1759-1764, 1994.
45. Samurkaşoğlu B.: Epidemiyoloji. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, (Derleyen) Tatlıcıoğlu, T. Ankara 1996, 4-7.
46. Sanguinetti, C.M.: Oxidant/Antioxidant Imbalance: Role in Smoking Induced Lung Diseases. *Respiration*, 59 (Suppl 1) : 20-23, 1992.

47. Selby, C., Drost, E., Lannan, S., Wraith, P.K., MacNee, W.: Neutrophil Retention in the Lungs of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am.Rev.Respir.Dis.*,143: 1359-1364, 1991.
48. Senior, R.M., Shapiro, S.D.: Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Pathogenesis. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, (Eds) Fishman, A.P., Elias, J.A., Fishman, J.A., Grippi, M.A., Kaiser, L.R., Senior, R.M.. 3 th Edition Vol 1. USA, McGraw Hill Companies. 1998, 659-680.
49. Siafakos, N.M., Vermiere, P., Pride, N.B., Paoletti, P., Gibson, J., Howard, P., Yernaoult J.C., DeCramer, M., Higgenbottom, T., Pastma, D.S., Rees, J.: Optimal Assessment and Managment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Consensus statement of the European Respiratory Society (ERS). *Eur.Respir.J.*, 8 : 1398-1420, 1995.
50. Sinclair, A.J., Barnett, A.H., Lunec, J.: Free Radicals and Antioxidant Systems in Health and Disease. *British Journal of Hospital Medicine*, 43 : 334-344, 1990.
51. Snider, G.L.: Chronic Obstructive Pulmonary Disease : Risk Factors, Pathophysiology and Pathogenesis. *Ann. Rev. Med.*, 40 : 411-429, 1989.
52. Stites, S.W., Nelson, M.E., Wesseliuss, L.J.: Transferrin Concentrations in Serum and Lower Respiratory Tract Fluid of Mechanically Ventilated Patients with COPD or ARDS. *Chest*, 107 : 1681-1685, 1995.
53. Tatlıcıoğlu, T.: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Patogenizinde hücressel mekanizmalar. *Solunum Hastalıkları*, 7 : 637-647, 1996.
54. Tager, I., Speizer, F.E.: Role of Infection in Chronic Bronchitis. *N.Engl.J.Med.*, 292 : 563-569, 1975.
55. Taylor, J.C., Madison, R.,Kosinska, D.: Is Antioxidant Deficiency Related to Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Am.Rev.Respir.Dis.*, 134 : 285-289, 1986.
56. Terade, S.L. Repine, J.E.: Oxygen Radicals and Lung Disease. Update: *Pulmonary Diseases and Disorders*, (Ed) Fishman, A.P. U.S.A., McGraw-Hill, Inc. 1992, 159-174.
57. Toth, K.M., Berger E.M., Beehler, C.J., Repine, J.E.: Erythrocytes from Cigarette Smokers Contain More Glutathione and Catalase and Protect Endothelial Cells from Hydrogen Peroxide Better than Do Erythrocytes from Nonsmokers. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 134 : 281-284, 1986.
58. Yıldırım, N.: KOAH'ta Proteaz-Antiproteazların Rolü. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Seminer Notları*, (Derleyen) Umut, S. İstanbul, Küre Basım. 1997.