

KOAH Akut Alevlenmesinde Oksidatif Stres ve Tedavinin Oksidan-Antioksidan Denge Üzerine Etkisi

Zeynep ORHAN*, Nurhan KÖKSAL*, Münire GÖKIRMAK*, S. Savaş HACIEVLYAGİL*, H. Canan HASANOĞLU*, Nihayet MEHMET**, Zeki YILDIRIM*

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, MALATYA

ÖZET

Çalışmamız, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) akut alevlenme dönemindeki hastalarda, oksidatif stresi ve tedaviyle ortaya çıkan değişiklikleri incelemek amacıyla düzenlendi.

Çalışmaya alınan 52 hastadan 36'sı çalışmayı tamamladı. Tüm hastalara yedi gün süreyle inhaler ipratropium bromid ve salbutamol, oral teofilin, ampicilin-sulbaktam ve N-asetil sisteinin yanı sıra 2 L/dakika oksijen verildi. Tedaviden önce ve tedavinin yedinci gününde olguların arter kan gazı analizleri ve solunum fonksiyon testleri değerlendirildi. Serumda malondialdehid (MDA), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve süperoksit dismutaz (SOD) düzeyleri ölçüldü.

Tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla MDA düzeyleri 2.96 ± 1.40 $\mu\text{mol/L}$ ve 1.93 ± 0.63 $\mu\text{mol/L}$; SOD düzeyleri 32.34 ± 7.58 U/g protein ve 38.95 ± 6.47 U/g protein ve GSH-Px düzeyleri 4.69 ± 3.58 U/g protein ve 16.20 ± 6.46 U/g protein olarak bulundu. Tedavi sonrası MDA düzeylerindeki azalma ve SOD ile GSH-Px düzeylerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Çalışmamızın sonuçları, KOAH akut alevlenmesinde oksidatif stresin arttığını; oksijen tedavisi, bronkodilatör, N-asetil sistein ve antibiyotik tedavisi ile oksidatif stresin azaldığını göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELER: KOAH, akut alevlenme, oksidatif stres, MDA, SOD, GSH-Px

SUMMARY

OXIDATIVE STRESS IN ACUTE EXACERBATIONS OF COPD AND THE EFFECT OF THERAPY ON OXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE

Our study was designed to investigate the role of oxidative stress, and the effects of treatment on oxidative stress in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Of the 52 patients who were included in the trial, 36 completed the study. All patients were treated with ipratropium bromide inhaler, salbutamol inhaler, theophylline orally, ampicilline-sulbactam orally, N-acetylcysteine orally and oxygen with a flow rate of 2 L/minute. Arterial blood gases, pulmonary function parameters and serum levels of MDA, GSH-Px, and SOD were measured in all patients before and on the seventh day of therapy.

The pre and posttreatment MDA levels were 2.96 ± 1.40 $\mu\text{mol/L}$ and 1.93 ± 0.63 $\mu\text{mol/L}$; SOD levels were 32.34 ± 7.58 U/g protein and 38.95 ± 6.47 U/g protein and GSH-Px levels were 4.69 ± 3.58 U/g protein and 16.20 ± 6.46 U/g protein, respectively. Decrement in MDA levels and increase in SOD and GSH-Px levels were statistically significant ($p < 0.05$).

As a conclusion; oxidative stress was found to be increased in acute exacerbations of COPD and it was decreased after oxygen therapy, bronchodilator, N-acetylcysteine and antibiotic therapy.

KEY WORDS: COPD, acute exacerbation, oxidative stress, MDA, SOD, GSH-Px

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), dünyada ve ülkemizde sık görülen hastalıklardan birisidir. KOAH prevalans ve mortalitesi gittikçe artan bir sağlık problemidir. Bugün Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yaklaşık 14 milyon kişinin KOAH'lı olduğu tahmin edilmektedir (1-3). ABD'de ölüm nedenleri arasında KOAH dördüncü sıradadır ve tüm ölümlerin yaklaşık %4.5'inden sorumludur (1,4-6). Son yıllarda birçok hastalıkta olduğu gibi KOAH patogenezinde de oksidatif stresin önemi tartışılmaktadır.

Oksidatif stres, oksidanlara karşı antioksidan kapasitenin azalması ve/veya oksidanların artması olarak tarif edilmektedir. Biyolojik sistemlerde elektron alan moleküllere oksidan veya serbest radikal denir. Hidroksil radikali, süperoksit radikali ve hidrojen peroksit serbest radikallere örnek olarak verilebilir. Hedef moleküllerden elektron alarak o molekülün yapısını ve fonksiyonunu bozarlar. Akciğer, oksidanlardan en çok etkilenen organdır. Oksidan maddeler, hücre dışı matriksin yapısını, biyolojik membranları, DNA hasarı yaparak hücrenin genetik yapısını ve silyer fonksiyonu bozar. Enzimatik olayları etkiler, sürfaktan aktivitesini azaltır, mukus yapımını, sitokinlerin ve proteazların etkinliğini artırır (7,8). KOAH'ta oksidatif strese yol açabilecek birden fazla mekanizma söz konusudur. İnflamasyon, infeksiyonlar, hipoksi, sigara içimi, antioksidan cevap azlığı bunların başlıcalarıdır (9-11).

Çalışmamızda, KOAH akut alevlenme dönemindeki olguların tedavi öncesi ve sonrası oksidatif stres ile antioksidan göstergelerindeki değişimleri belirlemeyi amaçladık. Oksidatif stres göstergesi olarak malondialdehid (MDA), antioksidan kapasitenin göstergesi olarak da enzimatik antioksidanlardan süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) düzeylerini inceledik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma prospektif olarak Kasım 1999-Mart 2000 tarihleri arasında, Amerikan Toraks Derneği (ATS) kriterlerine göre KOAH tanısıyla hastaneye yatırılarak tedavi edilen 52 hastada yapıldı (4). Çalışmaya alınan hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve sözlü onay alındı. Hastaların başka sistemik bir hastalığı ve KOAH dışı nedenlerle ilaç kullanımı olmasına dikkat edildi. Sigarayı bırakmamış olan ve

çalışmaya alınan KOAH'lı hastaların çalışma süresince sigara içmemelerine dikkat edildi. Çalışmaya katılan hastaların bazıları tedavi değişikliği olması, yapılan ekokardiyografik incelemelerinde kalp yetmezliği saptanması ve ek tedavilerin uygulanması, düzenli oksijen tedavisi almamaları nedenleriyle çalışma dışı bırakıldı ve 36 hasta çalışmayı tamamladı. Arter kan gazı (AKG) ölçümlerine göre, parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) 50 mmHg'nin üstünde olan orta derecede hipoksemili, akut alevlenme dönemindeki hastalar çalışmaya dahil edildi (12). Hastalar, teofilin 2 x 1 (Teokap SR 200 mg kapsül), ipratropium bromid inhaler 20 µg 4 x 2 puff (Atrovent inhaler), salbutamol inhaler 200 µg 4 x 2 puff (Ventolin inhaler), ampisilin-sulbaktam tablet 3 x 1 (Duocid 375 mg tablet), N-asetil sistein tablet 1 x 1 (Mentopin 600 mg efervesan tablet) ve 2 L/dakika nazal oksijen ile tedavi edildi.

Olgulara rutin tetkiklere ilaveten, tedavi öncesi ve tedavinin yedinci gününde arteryel kan gazları ve solunum fonksiyon testleri (SFT) yapıldı; serumda SOD, MDA, GSH-Px düzeyleri ölçüldü. Tüm hastaların sigara içme alışkanlığı ayrıntılı olarak sorgulandı.

Solunum Fonksiyon Testleri

SFT'leri, birinci ve yedinci gün aynı teknisyen tarafından, oturma pozisyonunda, akım duyarlı SV max 20 C Series (Sensormedics P/N: 770362, S/N: 70920CX00181 Yorba Linda 1995, California-USA) marka sabit spirometri cihazıyla, ATS'nin kurallarına uygun olarak yapıldı. Zorlu ekspiratuar manevra üç kez üst üste tekrarlandı ve içlerinden en iyi değerler seçildi. Bu çalışmada Avrupa Kömür ve Maden İşçileri Komitesi'nin verileri normal değerler için referans olarak kullanıldı. Spirometrik testlerden özellikle zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁), FEV₁/FVC değerleri kullanıldı.

Arteryel Kan Gazları

AKG örnekleri, heparinize edilmiş enjektörle radial arterden alındı. AKG değerleri, Nova (Biomedical Sat Profile Ultra C,Q.11895060, USA) aletiyle çalışıldı.

Serum Parametreleri

MDA, SOD, GSH-Px analizi için 10 cc venöz kan alındı, serumu ayrıldı ve analiz gününe kadar -70°C'de saklanarak İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışıldı.

MDA analizi: MDA'nın 96°C'de tiobarbitürik asit ile reaksiyonu sonucu oluşan pembe renkli pigment kompleksi, ekstinksiyon: 525 nm, emisyon: 547 nm'ye ayarlı bir floresan spektrofotometre ile tespit edildi. Okunan değer 1,1,3,3 tetrametoksi-propan standardı ile hazırlanan konsantrasyon ekstinksiyon grafiğinden okundu (13,14).

SOD analizi: Bu metotta SOD aktivitesi, ksantinsantın oksidaz sistemi ile üretilen süperoksitin, nitroblue tetrazoliumu (NBT) indirgemesi esasına dayanır. Oluşan süperoksit radikalleri NBT'yi indirgererek renkli formazan boyayı oluşturur. Bu kompleks 560 nm'de maksimum absorbans verir (15).

GSH-Px analizi: Deney ortamında bulunan GSH-Px enziminin kataliziyle H₂O₂'nin H₂O ve "singlet" oksijene çevrilmesi ve bunun da redükte glutatyonu okside glutatyona çevirmesinin hızı prensibine dayanmaktadır. Okside glutatyonun oluşum hızı, deney ortamındaki NADPH'nin NADP'ye çevrilmesi ile optik dansitede meydana gelen azalmanın 340 nm'de takibiyle hesaplandı (16).

İstatistiksel Değerlendirme

Tedavi öncesi ve sonrası ölçülen parametrelerin istatistiksel değerlendirilmesinde Wilcoxon testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, sigara içimi ve çalışma başlangıcında alınan kan gazı analizi sonuçları Tablo 1'de görülmektedir.

Hastaların ortalama AKG değerleri Tablo 2'de izlenmektedir. Tedavi sonrası PaO₂, SaO₂ düzeylerinde anlamlı yükselme olurken (p< 0.05), pH ve PaCO₂ değerlerindeki değişiklikler anlamlı bulunmadı.

Tablo 1. Olguların genel özellikleri ve PaO₂ ve SaO₂ değerleri.

Olgu sayısı (n)	36
Yaş ortalaması (yıl) (X ± SD)	63.50 ± 6.34
Cinsiyet (n)	35 E, 1 K
Sigara içen (n)	36
PaO ₂ (mmHg) (X ± SD)	50.66 ± 1.94
SaO ₂ (%) (X ± SD)	88.81 ± 2.36

X: Aritmetik ortalama, SD: Standart sapma.

Olguların tedavi öncesi-sonrası SFT ortalama değerleri Tablo 3'te izlenmektedir. Tedavi sonrasında FVC (% ve L) ile FEV₁ (% ve L) değerleri anlamlı olarak yükselirken, FEV₁/FVC oranında anlamlı değişiklik olmadı.

Olguların ortalama MDA, SOD, GSH-Px düzeyleri Tablo 4'te izlenmektedir. Tedavi sonrasında MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p= 0.011). SOD ve GSH-Px düzeylerinin ise tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı bulundu (sırasıyla p= 0.016 ve p= 0.001).

TARTIŞMA

KOAHA patogeneğinde sigara, hava kirliliği, düşük sosyoekonomik düzey, mesleki maruziyet, α₁-antitripsin eksikliği, alkol kullanımı, çocukluk çağı solunum yolu hastalıkları ve genetik yatkınlığın rol oynadığı bilinmektedir (2,17,18). Oksidatif stresin patogeneğinde oynadığı rolün önemi de yapılan çalışmaların katkısı ile artmaktadır.

Akciğerlerde oksidanlar, hücre yapısını, siliya fonksiyonunu bozar, sürfaktan aktivitesini azaltır ve mukus yapımını arttırırlar. Olgularımızın serumlarında ölçülen MDA, organizmada lipid peroksidasyonunun en önemli göstergelerinden biridir ve yükselmesi oksidatif stresin arttığını gösterir. Taylor ve arkadaşları, 1986 yılında plazma antioksidan aktivitesindeki azalma ile FEV₁/FVC oranındaki düşüş arasında güçlü bir ilişki saptamışlardır (19). SOD enzimi, süperoksit radikalinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlayarak hücre içindeki süperoksit düzeylerini azaltır ve böylece antioksidan özellik gösterir. SOD, katalaz ve glutatyon, redoks sistemi ile birlikte organizmadaki en önemli antioksidan enzim sistemidir. GSH, bir antioksidan olup serbest radikallere karşı savunma sisteminin önemli bir bileşenidir. Bu enzim oksidan hasara karşı hücreyi korumaya yardım eder ve arşidonik asit metabolizmasında lipooksijenaz yolunu düzenler (7,20).

KOAHA'ta oksidatif stresin başlıca sebepleri sigara, inflamasyon ve infeksiyonlardır. Di Silvestro sigara içenlerin bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısındaki SOD düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuştur (21). Başka bir çalışmada, sigara içenlerde kontrol grubuna göre yüksek MDA düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, düşük SOD düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulunma-

Tablo 2. Hastaların birinci ve yedinci gün pH, PaO₂, PaCO₂ ve SaO₂ değerleri.

	Birinci gün (X ± SD)	Yedinci gün (X ± SD)	p
pH	7.44 ± 0.04	7.45 ± 0.03	0.462
PaO ₂ (mmHg)	50.66 ± 1.94	54.36 ± 2.33	< 0.001
PaCO ₂ (mmHg)	38.66 ± 5.68	39.74 ± 6.23	0.408
SaO ₂ (%)	88.81 ± 2.36	91.54 ± 2.08	0.001

Tablo 3. Hastaların birinci ve yedinci gün FVC, FEV₁ ve FEV₁/FVC değerlerinin karşılaştırılması.

	Birinci gün (X ± SD)	Yedinci gün (X ± SD)	p
FVC (%)	68.33 ± 15.01	78.83 ± 18.14	0.002
FVC (L)	2.38 ± 0.76	2.74 ± 0.85	0.03
FEV ₁ (%)	38.11 ± 13.44	45.77 ± 16.06	0.003
FEV ₁ (L)	1.01 ± 0.39	1.23 ± 0.49	0.003
FEV ₁ /FVC (%)	43.44 ± 10.00	44.77 ± 10.07	0.422

Tablo 4. Hastaların tedaviden önce ve tedavinin yedinci gününde bakılan MDA, SOD ve GSH-Px değerleri.

	Birinci gün (X ± SD)	Yedinci gün (X ± SD)	p
MDA (µmol/L)	2.96 ± 1.40	1.93 ± 0.63	0.011
SOD (U/g protein)	32.34 ± 7.58	38.95 ± 6.47	0.016
GSH-Px (U/g protein)	4.69 ± 3.58	16.20 ± 6.46	0.001

mıştır (22). Sigara içen KOAH'lı hastaların sigarayı bırakmaları halinde akciğer fonksiyonlarında gerilemenin azalması beklenmektedir. Sigarayı bıraktıktan altı ay sonra alveoler makrofaj ve polimorfonükleer lökositler (PNL) akciğer lavajında sayıca azalır (9). Bu nedenle hastalarımızda ortaya çıkan oksidatif stres ve antioksidan sistem göstergelerindeki iyileşmelerin, sigara içiminin yedi günlük kesilmesinden çok diğer tedavilerin sonucu olduğu düşünülmüştür.

KOAH akut alevlenmesinin en sık nedeni infeksiyonlardır (4,5,23,24). Akut alevlenme döneminde nötrofillerden süperoksit salınımının arttığı ve in-

feksiyon sonrası bunun önceki değerine gerilediği gösterilmiştir (24). Ayrıca yapılan çalışmalarda, akut alevlenme dönemindeki KOAH'lı hastalarda MDA düzeyleri stabil döneme göre daha yüksek bulunmuştur (25-27). Bizim çalışmamızda da KOAH akut alevlenme dönemindeki olgularda tedavi sonrası MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır (p< 0.05).

Yapılan bir çalışmada, SOD düzeyleri hem akut hem de stabil KOAH'lı olgularda normal değerlerden düşük bulunmuştur. KOAH akut atağındaki olgularda SOD düzeyleri, stabil olgulardan hafif yüksek bulunsada, aradaki fark istatistiksel olarak an-

lamli bulunmamıştır (25). Akut alevlenme tedavisinde kullanılan antibiyotikler, KOAH'ta infeksiyonun sebep olduğu inflamasyonu tedavi ederek oksidatif stresi azaltır (9,23). Çalışmamızda da, tedavi sonrası SOD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p < 0.05$).

Lipid peroksidasyon ürünleri, sigara içen sağlıklı bireylerde, amfizem, kronik bronşit ile astımlı hastalarda plazma ve bronş lavajında artar. Bir çalışmada aspirin ve yiyeceklere bağlı olarak gelişen astımda tam kanda GSH-Px düzeyinin düştüğü rapor edilmiştir (28). Bir başka çalışmada, glutasyon düzeyleri hem akut hem stabil KOAH olgularında normalden yüksek bulunmuş; akut alevlenme dönemindeki KOAH'lılarda glutasyon düzeyleri stabil olgulara göre yüksek saptanmışsa da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (25). Bu çalışmada akut ve stabil KOAH'lı olgular ayrı olgular olarak değerlendirilirken; çalışmamızda ise, akut alevlenme dönemindeki KOAH olgularında tedaviden sonra, GSH-Px değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p < 0.05$).

KOAH tedavisinde kullanılan β_2 semptomimetikler ve metilksantinler hava yolunu genişletirken aynı zamanda antioksidan etkinliğe de sahip olabilirler (9). Bu amaçla kullanılan ajanlardan biri olan terbutalin ile tedavi edilen KOAH'lı hastalarda alveoler makrofajlarda süperoksit üretimi in vitro olarak azalmıştır. Metilksantinlerden olan teofilin ise PNL'den oksijen radikali üretimini engellemektedir (29).

Çalışmaya alınan hastaların MDA düzeylerinde tedavi sonrasında başlangıç düzeylerine göre düşme saptanması, SOD ve GSH-Px aktivitelerinde tedavi ile yükselme olması; antibiyotik tedavisi ile infeksiyonun iyileşmesine ve mevcut hipoksi düzeylerindeki iyileşme sonucunda oksidatif stresin azaltılmasına veya teofilin ve β_2 mimetik ilaçların antioksidan etkilerine bağlı olabilir.

Çalışmaya alınan hastalarda orta derecede hipoksemi olup, tedavide 2 L/dakika nazal oksijen uygulanmıştır. Hipoksi, mitokondriyal fonksiyonları etkileyerek veya harabiyet yaparak oksidatif strese yol açabilmektedir (10,11,30). Normal oksijen konsantrasyonlarında antioksidan sistemler serbest radikalleri etkisiz hale getirebilmektedir. Hiperoksik koşullarda ise antioksidan sistemler yetersiz kalmakta ve bu nedenle hiperbarik oksijen tedavisinin oksidatif strese yol açtığı bilinmektedir (29,31,32).

Çalışmamızda hastalara uygulanan düşük akımdaki oksijen tedavisinin hipoksiyi düzelterek oksidatif stresin azalmasına katkı sağladığı düşünülmüştür.

N-asetil sistein, KOAH'lı hastalarda kullanıma uygunluğu klinik ve deneysel çalışmalarla kanıtlanmış, antioksidan özelliği olan bir ilaçtır (5,17). Tedavi sonrasında oksidan-antioksidan denge üzerinde ortaya çıkan olumlu değişiklikler kısmen bu ilacın kullanımına da bağlanabilir.

Çalışmamızın sonucunda; orta derecede hipoksemi olan ve akut alevlenme ile kliniğimize başvuran KOAH'lı hastalarda antibiyotik, bronkodilatör, mukolitik ve nazal oksijen tedavisi ile SaO₂, PaO₂ ve FEV₁, FVC'deki anlamlı düzelmeye paralel olarak MDA düzeylerinde düşme ve SOD, GSH-Px aktivitelerinde artış tespit edilmiştir. Oksidan-antioksidan dengedeki bu olumlu iyileşmenin infeksiyonun kontrol altına alınmasıyla nötrofillerden salınan serbest radikallerin azalmasına ya da teofilin, salbutamol ve N-asetil sisteinin antiinflamatuvar etkilerine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Senior MR, Shapiro SD. Chronic obstructive pulmonary disease: Epidemiology, pathophysiology and pathogenesis. In: Fishman AP, ed. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 3rd ed. New York: McGraw Hill Company, 1998;659-96.
2. Celli B, Benditt J, Albert RK. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Albert R, Spiro S, Jett J, eds. Comprehensive respiratory medicine. London: Mosby Harcourt Brace and Company Limited, 1999;1-24.
3. Gülbaran Z. Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları epidemiyolojisi. Galenos 1998;15:4-6.
4. ATS Statement. Standarts for the diagnosis and care of patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:77-120.
5. Saraçođlu İ. Kronik bronşit. In: Özyardımcı N, ed. Nonspesifik akciğer hastalıkları. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1999;360-73.
6. Feinlieb M, Rosenberg HM, Collins JG et al. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. Am Rev Respir Dis 1989;140:106-7.
7. Umut S. KOAH patogenezinde oksidatif stress. In: Umut S, ed. KOAH seminer notları. İstanbul: Küre Basım, 1997.
8. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. Am J Med 1991;Suppl 3c:23-9.
9. Repine EJ, Bast A, Lankhorst I et al. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:341-57.

10. Chandel NS, Maltepe E, Goldwasser E et al. Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:11715-20.
11. Yang W, Block ER. Effect of hypoxia and reoxygenation on the formation and release of reactive oxygen species by porcine pulmonary artery endothelial cells. *J Cell Physiol* 1995;164:414-23.
12. Saryal S. Arter kan gazları. In: Numanoğlu N, ed. *Klinik solunum sistemi ve hastalıkları*. Ankara: Antip A.Ş., 1997;201-17.
13. Sinnuber RO, Yut C, Chang YT. Characterization of the red pigment formed in the thiobarbituric acid determination of oxidative rancidity. *Food Res* 1958;23:626-32.
14. Wasowicz W, Neve J, Peretz A. Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid-reactive substance in serum: Importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. *Clin Chem* 1993;39:2522-6.
15. Oberly LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988;34:497-500.
16. Paglia DE, Valentine W. Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967;70:158-69.
17. Çelik G, Erdem F, Alper D. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. In: Numanoğlu N, ed. *Klinik solunum sistemi ve hastalıkları*. Ankara: Antip A.Ş., 1997;379-400.
18. Tutluoğlu B. KOAH epidemiyolojisi. In: Umüt S, ed. *Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları*. Seminer notları. İstanbul: Küre Basım, 1997.
19. Taylor JC, Madison R, Kosinka D. Is antioxidant deficiency related to chronic obstructive pulmonary disease? *Am Rev Respir Dis* 1986;134:285-9.
20. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza Basım, 1995;1-73.
21. Di Silvestro R, Pacht DB, Jorjour N et al. BAL fluid contains detectable superoxide dismutase activity. *Chest* 1998;113:401-4.
22. Çimen F, Ulubaş B, Eryılmaz T ve ark. Sigara kullananlarda lipid peroksidasyonu antioksidan aktivite ve solunum fonksiyonları. *Toraks Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi*. Bildiri özet kitabı. Antalya, 2000;46.
23. George BR, San Pedro SG. Chronic obstructive pulmonary disease: Clinical course and management. In: Fishman AP, ed. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 3rd ed. New York: McGraw Hill Company, 1998; 683-96.
24. Mutlu B. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında akut alevlenme nedenleri. *Galenos Tıp Dergisi* 1998;15:18-20.
25. Demir T, Aydemir A, Güler S ve ark. Akut ve stabil KOAH olgularında oksidatif stres. *Solunum* 1999;1:43-7.
26. Rahman I, Skwarska E, Macnee W. Attenuation of oxidant/antioxidant imbalance during treatment of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;52:565-8.
27. Rahman I, Morrison D, Donaldson K et al. Systemic oxidative stress in asthma, COPD and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1055-66.
28. Powell CVE, Nash AA, Powers HJ et al. Antioxidant status in asthma. *Pediatric Pulmonology* 1994;18:34-8.
29. Easton PA, Jadue C, Dhingra S et al. A comparison of the bronchodilating effects of a beta-2 adrenergic agent (albuterol) and an anticholinergic agent (ipratropium bromide) given aerosol alone or in sequence. *N Engl J Med* 1986;315:735-9.
30. Chandel NS, Mc Cilntock DS, Feliciano CE et al. Reactive oxygen species generated at mitochondrial Complex III stabilize HIF-1 alpha during hypoxia: A mechanism of O₂ sensing. *J Biol Chem* 2000;275:25130-8.
31. Ege E, Bayraktar TC. Oksijen tedavisi ve toksisitesi. In: Özyardımcı N, ed. *Nonspesifik akciğer hastalıkları*. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1999;1132-46.
32. Erk M. Oksijen tedavisinde kullanılan araçlar. KOAH seminer notları. İstanbul: Küre Basım, 1997.

Yazışma Adresi

Münire GÖKIRMAK

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

44069, MALATYA

e-mail: mgokirmak@hotmail.com