

Ampiyemde Serum Malondialdehit ve Askorbik Asidin Önemi

Dr. Tevfik NOYAN¹, Dr. Ragıp BALAHAROĞLU¹, Dr. Vedat BAKAN²

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya¹ ve Çocuk Cerrahisi² Anabilim Dalları, VAN

- ✓ Plevra hastalarında oksidan ve antioksidan sistemlerin önemini araştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmakla birlikte, bu hastalıklarda serbest radikallerin önemi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu çalışmada, ampiyemli çocuklarda lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA) ve endojen antioksidan olan askorbik asit (AA), ürik asit (ÜA) ve total bilirubin (TB)'in ampiyem tanısındaki önemini araştırmak amaçlandı. Bu amaçla, 17 hasta ve kontrol grubu olarak 22 sağlıklı çocukta serum MDA, AA, ÜA ve TB düzeyleri ölçüldü. Hasta grubunda serum MDA değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p < 0.05$), AA, ÜA ve TB düzeyleri gruplar arasında anlamlı olarak değişiklik göstermemiştir ($p > 0.05$). Çalışmamızın sonuçları, MDA düzeyindeki artışın ampiyemde artmış oksidatif hasarın bir sonucu olarak gelişmiş olabileceğini ve antioksidan olarak AA, ÜA ve TB düzeylerinin ampiyemli hastalarda tanısız öneme sahip olmayacağını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Ampiyem, malondialdehit, askorbik asit.

- ✓ **The Importance Of Serum Malondialdehyde And Ascorbic Acid In Empyema**
Although, there were various studies investigating importance of oxidant and antioxidant systems in pleural diseases, the role of free radicals in these diseases have not yet been clarified. In this study, it was aimed to investigate diagnostic importance of malondialdehyde (MDA) an end product of lipid peroxidation and ascorbic acid (AA), uric acid (UA) and total bilirubin (TB) as an endogenous antioxidants in children with empyema. For this reason, serum MDA, AA, UA and TB levels were obtained in 17 patients with empyema and 22 healthy children as control group. While the serum MDA levels were higher in patient group as compared to control group ($p < 0.05$), AA, UA and TB levels were not significantly different between patient and control group ($p > 0.05$). These results suggest that while an increased MDA levels could be developed as a result of increased oxidative damage, AA, UA and TB levels as an antioxidant could not have diagnostic value in patients with empyema.

Key words: Empyema, malondialdehyd, ascorbic acid.

GİRİŞ

Genellikle altta yatan bir hastalığa bağlı olarak, plevral boşlukta sıvı birikimine plevral efüzyon denir. Plevral efüzyon transuda veya eksuda niteliğinde olabilir. Plevral efüzyon etyolojisinde; pnömoni, ekstrapulmoner enfeksiyon, malignansi, kollagen doku hastalıkları, plevraya yönelik girişimler sonucu plevral boşluğun mikrobiyolojik olarak kontaminasyonu sık karşılaşılan etkenlerdir. Enfeksiyona bağlı nedenlerle oluşan plevral efüzyon, predispo-

zan faktörlerle veya yetersiz tedavi sonucu ampiyeme dönüşmektedir. Ampiyem en sıklıkla pnömoniye sekonder görülmektedir^(1,2).

Süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH^-) gibi aktif oksijen türleri, oksijenin kısmi indirgenmesi sonucu oluşmaktadır ve yüksek derecede instabil ve reaktiftirler. Bu oksijen türlerinin birçoğu kısa yarı ömre sahip olmaları nedeniyle dokulara karşı oldukça toksiktir^(3,4). Aktif oksijen türlerinin oluşumu lipid peroksidasyonu ve re-

aktif ürünlerin oluşumuna yol açarak hücre molekülleri ve yapılarının şiddetli hasarına neden olmaktadır. Serbest radikaller ve peroksitler çeşitli inflamatuvar hastalıkların patogenezinde yer almaktadır⁽⁵⁻⁷⁾. Plazma membranı, organlar ve hücre membranları gibi lipid içeren biyolojik sistemlerin bir çoğunda oksidatif stresin sonucu olarak lipid hasarının değerlendirilmesinde malondialdehit (MDA) miktarının ölçümünden yararlanılmaktadır⁽⁸⁾.

Oluşan serbest radikaller dokularda bulunan enzimatik ve non-enzimatik anti-oksidan sistemler tarafından ortamdan uzaklaştırılmaktadır. A, C ve E vitaminleri, glutatyon, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz genel olarak bilinen antioksidanlardır⁽⁹⁾. C vitamini (askorbik asit, AA), biyosentetik veya antioksidan reaksiyonlarda elektron kaybederek kısa yarı ömre sahip askorbil radikali ve dehidro askorbik aside (DHA) okside olur⁽¹⁰⁾. İndirgeyici ve antioksidan bir ajan olarak AA çeşitli lipid hidroperoksitlerle direk olarak reaksiyona girerek, hücre membran komponentlerini oksidatif hasardan korumaktadır⁽¹¹⁾.

Bu çalışmada, ampiyemli hastaların serumlarında oksidatif hasarın göstergesi olan malondialdehit ve enzimatik olmayan antioksidan sistemlerden olan askorbik asit, ürik asit ve bilirubin düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Cerrahi

servisinde, Aralık 2001 ve Mayıs 2002 tarihleri arasında ampiyem tanısıyla yatırılarak tedavi edilen, yaşları 4-12 arasında değişen 17 hasta (11 erkek, 6 kız) ve kontrol grubu olarak yaşları 2,5-11 arasında değişen 22 sağlıklı çocukta (14 erkek, 6 kız) gerçekleştirildi.

Kan Numuneleri

Çalışmaya katılan her iki gruptan sabah aç karnına (yaklaşık 10 saat açlıktan sonra) 5 ml venöz kan numunesi alındı ve 2500 rpm'de santrifüj edildi. Elde edilen serumdan MDA, AA, ürik asit (ÜA) ve total bilirubin (TB) düzeyleri ölçüldü. Serum lipid peroksidasyonu ürünü olan MDA düzeyi, MDA'nın tiobarbitürik asit (TBA) ile yapmış olduğu pembe renkli kompleksin 412 nm'de spektrofotometrede ölçülmesiyle gerçekleştirildi⁽¹²⁾. AA düzeyi, askorbik asidin dehidroaskorbik aside oksidasyonundan sonra asidik 2,4 dinitrofenilhidrazin'le reaksiyona girerek kırmızı renkli bis-hidrazin oluşturması ve bu bileşiğin 520 nm'de spektrofotometrede ölçülmesiyle gerçekleştirildi⁽¹³⁾. ÜA ve TB düzeyleri Roche marka kitler kullanılarak İntegra 800 otoanalizöründe gerçekleştirildi.

Sonuçlar ortalama (\bar{X}) \pm standart hata (S.H) olarak verildi. İstatistiksel karşılaştırma için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan grupların karakteristik özellikleri Tablo'da verilmiştir. Tablo'dan da anlaşılacağı gibi hasta grubunda serum

Tablo. Hasta ve Kontrol Grubunun Karakteristik Özellikleri.

Parametreler	Hasta grubu (\bar{X} \pm SH)	Kontrol grubu (\bar{X} \pm SH)	p
Yaş (yıl)	8.42 \pm 0.94	7.87 \pm 1.89	0.770
Lökosit/ μ l	19.20 \pm 1.60	9.80 \pm 0.70	0.004
MDA (mol/ml)	11.82 \pm 1.04	8.40 \pm 0.73	0.013
Askorbik asit (mg/dl)	1.14 \pm 0.13	1.42 \pm 0.27	0.541
Ürik asit (mg/dl)	3.18 \pm 0.36	3.08 \pm 0.48	0.724
T. Bilirubin (mg/dl)	0.53 \pm 0.06	0.50 \pm 0.04	0.888

MDA değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p < 0.05$), C vitamini, ürik asit ve total bilirubin düzeyleri gruplar arasında anlamlı olarak değişiklik göstermemiştir ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen ampiyem olgularında lipid peroksidasyon olayının son ürünü olan serum MDA düzeyinin hasta grubunda kontrollere göre artış gösterdiği tespit edildi. Plevra hastalıklarında serbest radikallerin önemini ortaya çıkarmak amacıyla yapılan çeşitli çalışmalarda, serbest radikallerin plevra hastalıklarında rolü tam olarak ortaya konulamamıştır. Hammouda ve ark.⁽¹⁴⁾ plevra sıvısı MDA düzeyini ölçtükleri bir çalışmada, eksüdatif sıvılarda, transüdatif sıvılara göre belirgin derecede yükselmiş MDA düzeyinin olduğunu rapor etmişlerdir. Buna karşın, Pal ve ark.⁽¹⁵⁾ ise benign plevra sıvılarında, eksüdatif sıvılara göre yüksek MDA düzeyinin olduğunu tespit etmişlerdir. İnflamatuvar süreçte artmış lipid peroksidasyonunun plevra boşluğunda sıvı eksüdasyonundan sorumlu olduğuna inanılmakta ve plevra sıvısı MDA'nın kaynaklarından birisinin inflame kapiller yoluyla plevral boşluk içine artmış oranda kaçan plazma proteinlerinin, ikincisinin ise inflamatuvar hücrelerde artmış lipid peroksidasyon yoluyla oluşan lokal üretimin olduğu ileri sürülmektedir^(14,16). Çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde Güneş ve ark.⁽¹⁷⁾ eksüdatif ve transüdatif plevral sıvıları bulunan hastaların serum MDA düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu bulmuşlardır. Serum MDA'sındaki yükselmenin hastalığın temelinde yatan inflamasyonun oluşturduğu serbest radikal artışının bir sonucu olabileceğini düşünmekteyiz. Bilindiği gibi oksijen radikalleri hücre membranında bulunan çoklu doymamış yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girerek hücre membranında lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır. Dolaylı yoldan ise radikaller, etkilenen dokuda inflamatuvar süreci başlatan nötrofillerin birikimine neden olmaktadır.

Çeşitli uyarılara bağlı olarak nötrofiller aktive olduğu zaman, hücrelerden diğer doku hasar verici maddelerle birlikte myeloperoksidaz enzimi de salınmaktadır. Myeloperoksidaz nötrofiller tarafından oksidan madde üretiminde önemli rol üstlenmektedir. Çeşitli inflamatuvar hastalıklarda oluşan doku hasarında nötrofillerin en önemli düzenleyici hücreler olduğu düşünülmektedir⁽¹⁸⁾.

Bilirubin, α -tokoferol, β -karoten gibi kanda bulunan diğer antioksidanlara göre oransal olarak yüksek konsantrasyonda bulunmalarından dolayı albumin, ürik asit (ÜA) ve askorbik asit (AA) insan plazmasında görev yapan total antioksidan kapasitenin yaklaşık %85'den daha fazlasını karşılamaktadır⁽¹⁹⁾. Düşük konsantrasyonda bulunmasına rağmen bilirubin, albumine göre daha güçlü antioksidan özellik göstermektedir⁽²⁰⁾. Çalışmamızda AA, ÜA ve total bilirubin (TB) düzeylerinin, hasta ve kontrol grubu arasında birbirine benzer olduğu tespit edildi. Antioksidan olarak AA ve ÜA düzeyinin araştırıldığı çeşitli çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar ortaya konulmuştur. Örneğin, akciğer transplantlı⁽²¹⁾ veya akciğer kanserli hastalarda⁽²²⁾ hem AA hem de ÜA düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Preeklampsi ve Behçet hastaları üzerinde yaptığımız iki farklı çalışmada ise, Behçet hastalığında serum AA düzeylerinin azaldığı, ÜA düzeyinde ise bir değişiklik olmadığı⁽¹⁹⁾, preeklampside ise ÜA düzeyinin artış gösterdiği tespit edildi⁽²³⁾. AA, plazma lipoproteinleri ve diğer oksidasyona maruz kalan molekülleri peroksidasyondan koruyucu etki göstermektedir. AA, çeşitli lipid hidroperoksitlerle direkt olarak reaksiyona girerek hücrenin hem membran hem de stoplazmasında bulunan komponentlerini oksidatif hasara karşı koruyucu etki göstermektedir. Hücre membranında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu, membran hasarı ve sonuçta hücre ölümüyle sonuçlanmaktadır. İnsanlarda ÜA, pürin nükleotidlerinin katabolizması sonucunda oluşan son üründür ve lipid faz hariç olmak üzere bütün doku bölümlerinde bulunabilir. Doku oksijenlenmesinin azaldığı

durumlarda ürik asit üretiminin arttığı bildirilmiştir^(11,24). Kanda bulunan AA ve ÜA miktarları özellikle beslenme alışkanlıklarına ve yaşa bağlı olarak önemli oranda değişiklik göstermektedir. Genellikle AA ve ÜA'nın antioksidan olarak değişimlerini araştıran çalışmalar yetişkin döneminde ve kronik hastalık durumlarında yapılmıştır. Bu nedenlerle, artan oksidatif hasarı dengeleyici özellikte olan AA, ÜA ve TB'in ampiyemde önemini araştırmak için daha kapsamlı çalışmalarla değerlendirilmesine ihtiyaç olduğu düşüncesini taşımaktayız.

Sonuç olarak, bu çalışmada ampiyemde oksidatif hasara bağlı olarak oluşan lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA düzeyinin yükseldiği, ancak enzimatik olmayan antioksidanlardan olan askorbik asit, ürik asit ve total bilirubin düzeylerinin değişmediği tespit edildi. Ampiyemde oksidatif hasarın derecesinin önemli olabileceği ve askorbik asit, ürik asit ve total bilirubinin hastalıkta önemini ortaya koyabilmek amacıyla sonuçların daha geniş çalışma grupları ile desteklenmesinin yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

Geliş Tarihi : 12.01.2004

Yayına kabul tarihi : 06.05.2004

Yazışma adresi:

Dr. Tevfik NOYAN

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Biyokimya Anabilim Dalı

VAN

KAYNAKLAR

- Laughlin FJM, Goldman DA, Rosenbaum DM, et al. Empyema in children: Clinical course and long-term follow-up. *Pediatr* 1984; 587-593.
- Krugman S, Gershon AA, Hotez PJ. *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 10th Ed. Missouri, Mosby, 1988; 580-581.
- Kaul N, Sieveski-Illiskovic N, Hill M, et al. Free radicals and the heart. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1993; 30: 55-67.
- Singal PK, Beamish RE, Dhalla NS. Potential oxidative pathways of catecholamines in the formation of lipid peroxides and genesis of heart disease. *Adv Exp Med Biol* 1983; 161: 391-401.
- Niwa Y, Kasama T, Miyachi Y, et al. Neutrophil chemotaxis, phagocytosis and parameters of reactive oxygen species in human aging. *Life Sci* 1989; 44: 1655-1664.
- Yagi K. Increased lipid peroxides initiate atherogenesis. *Bio Essays* 1984; 1: 58-60.
- Noyan T, Önem Ö, Şekeroğlu MR, et al. Effects of erythropoietin and pentoxifylline on the oxidant and antioxidant systems in the experimental short bowel syndrome. *Cell Biochem Func* 2003; 21: 49-54.
- Tourel DB, Guerin MC, Torrelles J. Is malondialdehyde a valuable indicator of lipid peroxidation? *Biochem Pharmacol* 1992; 44: 985-988.
- Singal PK, Petkau A, Gerrard JM, et al. Free radicals in health and disease. *Mol Cell Biochem* 1988; 84: 121-122.
- Wilson JX. The physiological role of dehydroascorbic acid. *FEBS Lett*. 2002; 527: 5-9.
- Frei B, Stocker R, Ames BN. Antioxidant defences and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 9748-9752.
- Valenzuela A: The biological significance of malondialdehyde determination in the assessment of tissue oxidative stress. *Life Sci* 1990; 48: 301-309.
- McCormick DB, Greene HL, Vitamins. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3rd ed. Philadelphia: W.B Saunders Company, 1999; 1023-1025.
- Hammouda MA, Magdy MM. Lipid peroxidation products in pleural fluid for separation of transudates and exudates. *Clinical Chemistry* 1995; 41: 1314-1315.
- Pal A, Fekete B, Forrail I. Potential diagnostic value of malondialdehyde levels in pleural effusions. *Chest* 1982; 81: 772-773.
- Kinnula VL, Everitt JL, Magnum JB et al. Antioxidant defense mechanisms in cultured pleural mesothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 7: 95-103.
- Güneş Ö, Erbaycu AE, Çakan A, ark. Plevra sıvılarında malondialdehit düzeylerinin tanısal değeri. *Solum* 2003; 5: 213-219.
- Hillegass LM, Griswold DE, Brickson B, et al. Assessment of myeloperoxidase in whole rat kidney. *J. Pharmacol. Method* 1990; 24: 285-295.
- Noyan T, Şahin İ, Şekeroğlu MR, et al. The serum vitamin C levels in Behçet's disease. *Yonsei Med J* 2003; 5: 771-778.

20. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, et al. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci (Lond)* 1993; 84: 407-412.
21. Williams A, Riise GC, Anderson BA, et al. Compromised antioxidant status and persistent oxidative stress in lung transplant recipients *Free Radic Res* 1999; 30: 383-393.
22. Bozkır A, Şimşek B, Gungort A, et al. Ascorbic acid and uric acid levels in lung cancer patients. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 43-47.
23. Noyan T, Şekeroğlu MR, Dülger H, ark. Preeklampsi ve sağlıklı gebelikte lipid peroksidasyonu ve antioksidan durum. *Tıp Bilimleri* 2002; 22: 461-465.
24. Ji LL. Antioxidant enzyme response to exercise and aging. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25: 225-231.