

ASTİM VE KOAH AKUT ATAKLARINDA ELEKTROLİT DENGESİZLİKLERİ

ELECTROLYTE DISTURBANCES IN EXACERBATIONS OF ASTHMA AND COPD

Uğur GÖNLÜĞÜ R¹ İnan ERDOĞA N¹ Levent ÖZDEMİR R²
İbrahim AKKUR T¹ Ahmet AKE R³

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas

¹ Gögüs Hastalıkları Anabilim Dalı

² Halk Sağlığı Anabilim Dalı

³ Biyokimya Laboratuvarı

Anahtar sözcükler: Elektrolit, astım, KOAH

Key words: Electrolyte, asthma, COPD

ÖZET

Obstrüktif akciğer hastalıklarının seyrinde elektrolit dengesizliği meydana gelebilmektedir. Bu dengesizlikler havayolu disfonksiyonuna veya solunum kas zayıflığına neden olabilmektedir. Çalışmamızda astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) akut ataklarında elektrolit profillerini araştırdık. KOAH akut atağı ve solunum yetmezliği olan 35 olgu, astım atağı olan 27 olgu ve pulmoner semptom tanımlamayan enfeksiyon bulgusu olmayan 15 kontrol olgusu çalışmaya dahil edildi. Hastaneye yattıktan sonraki 24 saat içinde sodyum, potasyum, klor, fosfor, magnezyum, arter kanı pH, total ve iyonize kalsiyum, total protein ve albümin düzeyleri ölçüldü. Astım atak olgularının kontrol olgularından daha düşük albümin ve total protein düzeyleri vardı ($p<0.01$). KOAH'lı olgular astımlılardan daha düşük pH ve magnezyum ancak daha yüksek iyonize kalsiyum düzeylerine sahiptiler ($p<0.01$). Tüm grupta pH ile serum magnezyum düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı ($p<0.01$). Astımlı olgulardaki azalmış albumin düzeyi ileri yaşa, akut faz yanıtına veya bronşlardaki artmış vasküler permeabiliteye; KOAH'lı olgulardaki düşük magnezyum, yüksek iyonize kalsiyum düzeyleri ise solunumsal asidoza bağlı olabilir.

SUMMARY

Electrolyte disturbances can occur in the course of obstructive lung diseases. These anomalies can cause airway dysfunction or respiratory muscle weakness. We investigated electrolyte profiles in asthma attacks and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations in our study. 35 patients with COPD exacerbations with respiratory failure, 27 patients with asthma attack, and 15 control patients with no infectious findings and pulmonary symptoms included the study. Sodium, potassium, chloride, phosphorus, magnesium, total and ionized calcium, arterial blood pH, total protein, albumin levels were measured within the 24 hours after hospitalization. The patients with asthma attack had lower total protein and albumin levels than controls ($p<0.01$). The patients with COPD had lower pH and magnesium levels but higher ionized calcium levels than asthmatics ($p<0.01$). There was positive correlation between pH and serum magnesium levels in the entire group ($p<0.01$). Lower levels of albumin in patients with asthma may be due to higher age, acute phase response or increase of vascular permeability in bronchi and lower levels of magnesium and higher levels of ionized calcium to respiratory acidosis in COPD patients.

GİRİŞ

Gerek astımlı gerekse KOAH'lı olgular teofilin, beta 2 agonist ve kortikosteroidler gibi kan elektrolit düzeyini etkileyecek ilaçlar kullanmaktadırlar. Elektrolit dengesizlikleri her iki grup hastada solunum kas zayıflığına ve havayolu fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilmektedir (1,2). Diğer yandan elektrolit dengesizlikleri kullanılan ilaçlardan değil de zemindeki hastalıkların komplikasyonlarından da kaynaklanabilir. Hipoksemi renin-anjiyotensin sistemini aktive ederek aldosteron salınımına neden olabilmekte bu da sıvı-elektrolit dengesi değişikliklerine yol açabilmektedir (3). Biz de bu çalışmada, her iki hastalıkta elektrolit değişikliklerini saptamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya astım atağı nedeniyle yatırılan 27, KOAH alevlenme ve solunum yetmezliği nedeniyle yatırılan 35 olgu alınmıştır. Kontrol grubu olarak psikiyatri servisinde yatan, lityum kullanmayan, enfeksiyon bulguları olmayan ve pulmoner semptom tanımlamayan 15 olgu dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak psikiyatri hastalarının alınmasının nedeni organik hastalık taşımamalarıdır. Bu olgular depresyon, anksiyete, psikoz, bipolar bozukluk gibi tanılarla takip edilmekte veya tıbbi tedavi görmekteydiler. Kontrol grubunda erkek/kadın oranı 8/7, astım grubunda 13/14 ve

KOAH grubunda 21/14 idi. Tüm olgular erişkin yaş grubundaydı. Hastalardan kliniğe yattıkları ilk gün içinde arter kanlarında pH ve venöz kanlarında sodyum, potasyum, klorür, fosfor, magnezyum, total ve iyonize kalsiyum, total protein ve albümin değerleri çalışılmıştır. Biyokimyasal analizler otoanalizörle (Ilab Tm 900/1800, Instrumentation Laboratory, İtalya) yapılmıştır. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında varyans analizi, iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmış ve $p<0.05$ 'in altındaki değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Kontrol grubunun yaş ortalaması 31.3 ± 11.6 , astımlıların yaş ortalaması 47.3 ± 17.9 ve KOAH grubununki 67.5 ± 8.7 idi. Kontroller astımlılardan, astımlılar ise KOAH 'lılardan daha genç idi ($p<0.01$). Grupların elektrolit değerleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Kontrollere göre astımlılarda total protein, albümin ($p<0.01$) ve total kalsiyum ($p<0.05$) düzeyleri düşük bulundu. Ancak iki grup arasında iyonize kalsiyum ve non-albümin protein fraksiyonları arasında anlamlı farklılık yoktu.

KOAH'lı grupta astımlılara göre total protein, albümin ($p<0.05$), magnezyum, pH değerleri düşük ancak iyonize kalsiyum değerleri daha yüksek idi ($p<0.01$). KOAH 'lılarda serum magnezyum

Tablo 1. Grupların biyokimyasal değerleri

Parametre	Astım grubu N=27	KOAH grubu N=35	Kontrol N=15	İstatistiki analiz
Sodyum	140.2 ± 5.3	138.8 ± 4.2	138.2 ± 3.6	Anlamlı değil
Potasyum	4.2 ± 0.6	4.6 ± 0.8	4.1 ± 0.6	Anlamlı değil
Klorür	100.5 ± 4.2	99.2 ± 3.0	100.1 ± 4.7	Anlamlı değil
Fosfor	3.2 ± 0.9	3.0 ± 0.8	3.0 ± 0.7	Anlamlı değil
Kalsiyum	8.7 ± 0.6	8.6 ± 0.8	9.0 ± 0.4	Anlamlı değil
Magnezyum	2.2 ± 0.3	1.9 ± 0.4	2.0 ± 0.2	KOAH-astım $p<0.01$
Albümin	3.9 ± 0.4	3.5 ± 0.5	4.2 ± 0.3	Astım-kontrol $p<0.01$ KOAH-astım $p<0.05$
Total protein	6.5 ± 0.6	6.2 ± 0.5	7.0 ± 0.3	Astım-kontrol $p<0.01$ KOAH-astım $p<0.05$
İyonize kalsiyum	5.5 ± 0.6	6.1 ± 0.7	5.6 ± 0.5	KOAH-astım $p<0.01$
pH	7.43 ± 0.05	7.35 ± 0.1	-	$P<0.01$

ile fosforu arasında pozitif korelasyon (r: 0.515, $p<0.01$), serum fosforu ile pH arasında negatif korelasyon (r: -0.499, $p<0.05$) saptandı.

Tüm grupta yaş arttıkça serum albümin düzeyi (r: -0.371, $p<0.05$) ve total protein düzeyi (r: -0.421, $p<0.01$) düşerken serum potasyum düzeyi artmaktaydı (r: 0.271, $p<0.05$). KOAH ve astım grubu beraberce değerlendirildiğinde pH ile serum magnezyumu arasında pozitif korelasyon (r: 0.44, $p<0.01$) izlendi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, kontroller ile kıyaslandığında astımlılarda total protein düzeyleri düşük çıkmıştır. Bilindiği üzere kan proteinleri, albümin ve non-albümin fraksiyonu diye ikiye ayrılır. Non-albümin fraksiyonu içinde globulinler ve fibrinojen bulunmaktadır. İki grubun kıyaslanmasında, non-albümin protein fraksiyonunda farklılık olmaması astımlılarda total protein düşüklüğünden albümin düşüklüğünün sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Astımlılardaki düşük total kalsiyum düzeyleri de muhtemelen azalmış albümin seviyesine bağlıdır. Bilindiği üzere kandaki kalsiyum; albümine bağlı olan, iyonize, sitrat vb. ile kompleks oluşturmuş kalsiyum olmak üzere 3 fraksiyonda bulunmaktadır. Bir gram albümin 0.8 mg kalsiyumu bağladığından kanda her 1 gr/dl'lik albümin eksikliği total kalsiyum düzeyinde 0.8 mg/dl'lik azalmaya yol açacaktır (4).

KOAH'lı hastalarda astımlılara göre total protein ve albümin düzeyleri düşük çıkmıştır. Ancak astımlıların yaş ortalaması 47.3 iken KOAH'lılarınki 67.5 olup çalışmamızda yaş arttıkça total protein ve albümin düzeylerinin düştüğü saptanmıştır. Dolayısıyla kontrollere göre astımlı olgulardaki düşük total protein ve albümin eksikliğinin bir nedeni ileri yaş olabilir. Diğer olası nedenler astım atağı esnasında bronşiyal sistemde artmış vasküler permeabilite nedeniyle albüminin ekstrasvazasyonu (5) ve astmatik havayolu enflamasyonuna verilen akut faz reaksiyonudur. Akut faz reaksiyonunda en önemli rolü oynayan IL-1, IL-6 ve TNF-alfa adlı sitokinler (6) havayolu epitelince üretilip salgılanabilmektedir (7). Bu sitokinler karaciğer hücrelerinde globulinlerin sentezini uyarırken albümin sentezini baskırlar (6).

Çalışmamızda bulunan bir sonuç da KOAH 'lılarda astımlılara göre artmış iyonize kalsiyum ancak düşük magnezyum düzeyleridir. Bilindiği üzere iyonize kalsiyum ile proteine bağlı kalsiyum arasındaki denge pH tarafından düzenlenmektedir. Asidozis iyonize fraksiyonu artırırken alkalozis azaltmaktadır (4). KOAH'lı olgularımızın ortalama pH değerinin astımlılara göre anlamlı derecede daha asidotik olması (Tablo 1) bu olgularda artmış iyonize kalsiyum düzeylerinin düşük pH ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Kalenci ve arkadaşlarının çalışmasında da bizimki gibi serum magnezyum düzeyleri düşük olarak saptanmıştır (8). Ancak bu düşük lüğün etiyojisi belli değildir. Plazma magnezyumunun %20'si plazma proteinlerine bağlı, %30'u kompleks halinde ve %50'si iyonize formdadır (9). Solunumsal alkalozis magnezyumun hücre içine kaymasına neden olmaktadır (10). Dolayısıyla bizim olgularımızda iyonize magnezyum ve buna bağlı olarak total magnezyumun yüksek çıkması gerekti. Ancak sistemik asidozis süreçleri magnezyumun renal tübüllerden emilimini bozmaktadır. Bilindiği üzere magnezyumun %70-85'i Henle kulpunun çıkan kolundan geri emilmektedir (11).

Solunumsal asidozis ile gelmiş bir KOAH hastasında genellikle kor pulmonale de geliştiğinden bu olgulara diüretik tedavi uygulanmaktadır. Loop ve tiazidli diüretikler $Na^+K^+2Cl^-$ transporter mekanizmasını, dolayısıyla da magnezyumun geri emilebilmesi için gerekli olan lümen-pozitif potansiyel farkını bozarlar (9). Ancak bizim çalışmamızda olguların kaçının diüretik tedavi aldığı kaydedilmemiştir. Beta 2 agonistler de magnezyumun hücre içine kaymasına neden olarak serum magnezyum düzeyini düşürmektedirler. Bunu hem insülini artırarak hem de lipoliz üzerinden intrasellüler yağ asitlerini arttırarak yapmaktadırlar (12). Bununla beraber hem astım atak hem de KOAH grubundaki olgular aynı dozda beta 2 agonist kullandığından iki grup arasındaki farklılığın bundan kaynaklanmadığını düşünüyoruz. Bir kısım araştırmacılar magnezyumun yarısının kemiklerde depolandığını göz önüne alarak respiratuar asidozdaki hipomagnezemi için şu yorumu yapmışlardır. Uzun süreli solunumsal asidozda kemiğin tampon içeriğinin arttığı bilinmektedir. Bu da muhtemelen bikar-

bonat iyonlarının kemiğe daha fazla çökmesinin bir sonucudur. Ancak bu süreç kemikte hidroksiapatit şeklinde depolanmış olan fosfat kristallerinin çevresindeki negatif yükleri arttıracaktır. Bu da magnezyum iyonlarının kristal yüzeye çekilmelelerine neden olacaktır (13).

Çalışmamızda KOAH ve birlikte solunum yetmezliği olan hastalarda fosfor ile pH arasında negatif, fosfor ile magnezyum arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Aynı bulguyu Fiaccadori ve arkadaşları da gözlemiştir (14). Solunumsal asidoz anaerobik glikolizi inhibe ettiğinden serum fosfor düzeylerini ve üriner fosfor atılımını arttırmaktadır (15). Görüldüğü üzere hem serum fosforu hem de serum magnezyumu pH değişikliklerine aynı şekilde yanıt vermektedir.

Beta2 agonistler için tanımlanmış en önemli elektrolit bozukluğu hipokalemidir. Beta 2 agonistler Na⁺/

K⁺ ATPaz'ı uyararak kas, karaciğer ve yağ dokusuna potasyumun girmesini kolaylaştırır. Kortikosteroid kullanımı da bu etkiyi arttırmaktadır. Bununla beraber kontroller ile kıyaslandığında ne KOAH'lı ne de astımlı olgularda hipokalemi görmedik. Bunun nedeni muhtemelen beta 2 agonistlere verilen hipokalemi yanıtına 2 haftalık bir tedaviden sonra tolerans gelişmesidir (16). Dolayısıyla bu grup ilaçların her iki hasta grubunda yaratacakları diğer elektrolit dengesizliklerinin (kalsiyum, magnezyum) ihmal edilebilecek düzeyde olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak astımlı olgulardaki azalmış albumin düzeyi ileri yaşa, akut faz yanıtına veya bronşlardaki artmış vasküler permeabiliteye; KOAH'lı olgulardaki düşük magnezyum yüksek iyonize kalsiyum düzeylerinin ise arteriyel pH düşüklüğü ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Fiaccadori E, Coffrini E, Ronda N, et al. Hypophosphatemia in course of obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97: 857-68.
2. Gustafson T, Boman K, Rosenhall L, et al. Skeletal muscle magnesium and potassium in asthmatics treated with oral beta 2-agonists. *Eur Respir J* 1996; 9: 237-40.
3. Meehan RT. Renin, aldosterone, and vasopressin responses to hypoxia during 6 hours of mild exercise. *Aviat Space Environ Med* 1986; 57: 960-5.
4. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz textbook of clinical chemistry, W.B. Saunders Company, 1986.
5. Fahy JV, Wong H, Liu J, Boushey HA. Comparison of samples collected by sputum induction and bronchoscopy from asthmatic and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 53-8.
6. Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response: General aspects. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1994; 8: 513-30.
7. Gonlugur U. Eozinofil lökositler, Dilek Ofset Matbaacılık, Sivas, 2001, sayfa:212.
8. Kalenci S, Kömürçüoğlu A, Erer OF ve ark. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında plazma ve eritrosit magnezyum düzeyleri. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 1998; 12: 15-8.
9. Ryan MF. The role of magnesium in clinical biochemistry: an overview. *Ann Clin Biochem* 1991; 28: 19-26.
10. Millionis HJ, Alexandrides GE, Liberopoulos EN, et al. Hypomagnesemia and concurrent acid-base and electrolyte abnormalities in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 167-73.
11. Dai LJ, Friedman PA, Quamme GA. Acid-base changes alter Mg²⁺ uptake in mouse distal convoluted tubule cells. *Am J Physiol* 1997; 272: F759-F766.
12. Bos WJW, Postma DS, van Doormaal JJ. Magnesiuric and calciuric effects of terbutaline in man. *Clin Sci* 1988; 74: 595-7.
13. Cohen L, Laor A, Shnaider H, Kitzes R. Bone magnesium in chronic obstructive pulmonary disease with hypercapnia. *Magnesium* 1985; 4: 34-9.
14. Fiaccadori E, Del Canale S, Arduini U, et al. Intracellular acid-base and electrolyte metabolism in skeletal muscle of patients with chronic obstructive lung disease and acute respiratory failure. *Clin Sci* 1986; 71: 703-12.
15. Knochel JP. Pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 1977; 137: 203-20.
16. Haffner CA, Kendall MJ. Metabolic effects of 2-agonists. *J Clin Pharm Ther* 1992; 17: 155-64.

Yazışma Adresi:

Dr. Uğur GÖNLÜGÜR
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, SİVAS
Faks: 0 346 219 12 84
e-mail: gonlugur@e-kolay.net