

Astım Hastalarının Akut Atak ve Stabil Dönemlerindeki Serum Lipid Profili Değişimleri

Y. Banu Çıkrıkçıoğlu, Berna Kömürçüoğlu, Semra Bilaçeroğlu, Müge Akpınar, Emel Çelikten

Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

ÖZET

Astımlı hastalardaki artmış inflamatuvar reaksiyonun, pulmoner surfaktan sentezini etkileyerek, lipid metabolizmasında değişikliklere neden olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda, astım hastalarının akut atak ve stabil dönemlerindeki serum lipid profili değişikliklerinin (total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein [HDL], düşük dansiteli lipoprotein [LDL], çok düşük dansiteli lipoprotein [VLDL]) araştırılması amaçlandı.

Akut atakla başvuran 30 astımlı hastada başvuru günü ile tedavinin 21. gününde olmak üzere iki kez, altı aydır atak görülmeyen stabil dönemdeki 36 astımlı hastada ve sağlıklı 24 kontrol olgusunda ise bir kez serum lipid profili düzeyleri ölçüldü.

Astım akut atağıyla başvuran hastalarda atak sırasında ölçülen HDL düzeyleri (61.6 ± 10.0 mg/dl), atak sonrası 21. güne (51.1 ± 9.4 mg/dl) ve stabil astımlı gruba göre (52.5 ± 15.6 mg/dl) daha yüksek saptandı ($p < 0.05$). Akut atak sırasında ölçülen trigliserid düzeyleri ise (124.1 ± 84.8 mg/dl), atak sonrası 21. gün (142 ± 92 mg/dl) ve stabil gruba (162.9 ± 95.4 mg/dl) göre daha düşük bulundu ($p < 0.05$). Serum total kolesterol, LDL ve VLDL düzeyleri açısından üç grup arasında önemli fark izlenmedi.

Sonuç olarak, astımlı hastaların atak dönemlerinde serum HDL’de yükselme ve trigliserid düzeylerinde düşme izledik. Astımlı hastalarda atak döneminde, stabil dönemlerine göre serum lipid parametrelerinde belirgin değişiklikler ortaya çıktığı görüldü.

Anahtar sözcükler: astım, akut atak, serum lipidleri

Toraks Dergisi, 2003;4(1):7-11

ABSTRACT

Serum Lipid Profile Changes in Asthma Patients During Acute Attack and Stable Period

The increased inflammatory reaction in asthmatic patients is thought to be responsible for the changes in the lipid metabolism by affecting the pulmonary surfactant synthesis. In this study, serum total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein [HDL], low density lipoprotein [LDL], very low density lipoprotein [VLDL] profile changes in asthma patients were investigated during acute attacks and stable periods.

The serum lipid levels of 30 asthmatic patients with an acute attack were measured twice (at the 1st day of the attack and at the 21st day of the asthma therapy), while blood samples of 36 stable asthmatic patients who did not have any attack for the last 6 months and of 24 healthy controls were measured once.

Serum HDL level was found to be significantly higher during the acute attack (61.6 ± 10.0 mg/dl), compared to the post attack period (51.1 ± 9.4 mg/dl) and the levels measured in the stable asthma group (52.5 ± 15.6 mg/dl) ($p < 0.05$). Whereas serum triglyceride levels were found to be lower during the acute attack (124.1 ± 84.8 mg/dl), compared to the post attack period (142 ± 92 mg/dl) and the stable asthma group (162.9 ± 95.4 mg/dl) ($p < 0.05$). There was not any significant difference between the three groups with respect to serum total cholesterol, LDL and VLDL values.

As a result, we observed that there was an increase in serum HDL levels and a decrease in serum triglyceride levels of asthma patients during acute attack. During acute attacks significant changes may occur in the lipid parameters of the asthmatic patients compared with the levels of serum lipid in the stable periods of this disease.

Key words: asthma, acute attack, serum lipids

Yazışma adresi: Dr. Berna Kömürçüoğlu
Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, İzmir
Tel: (0232) 433 33 33/151
Faks: (0232) 458 72 62
e-posta: bernaeren@hotmail.com

GİRİŞ

Son yıllarda kaydedilen birçok önemli gelişmeye rağmen astım patogenezinde halen tam olarak netliğe kavuşmamış noktalar mevcuttur; astım ve lipid metabolizması ilişkisi de bu konulardan biridir. Astımlı hastalardaki artmış inflamatuvar reaksiyonun, pulmoner sürfaktan sentezini etkileyerek lipid metabolizmasında değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir [1,2-6]. Ayrıca astımda gerek efora bağlı gerekse atak sırasında gelişen hipoksiye sekonder olarak lipid oluşumu engellenmekte, lipid rezervleri enerji üretmek için kullanılmaktadır [7-8]. Atak sırasında strese bağlı olarak artan steroid hormon düzeyleri, prostaglandin ve katekolamin düzeyleri de sürfaktan üretimini ve dolayısıyla lipid tüketimini artırmaktadır [8-10].

Uluslararası literatürde gerek stabil astımda gerekse astım atağı döneminde lipid değişimini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur ve kesin mekanizma net olarak ortaya konamamıştır [2-6, 8-11]. Çalışmamızda astımlı olgularda atak döneminde, atak sonrasında stabil döneme ve sağlıklı bireylere göre kan lipid profilinin değişimi incelendi ve lipid profilindeki değişimlerin hava yolu obstrüksiyonu (FEV₁) ile ilişkisi araştırılarak, klinik kullanımının yararlı olup olamayacağı incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak-Haziran 2000 tarihleri arasında İzmir Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Astım Polikliniği ve Servisi'nde 6 aydan uzun süredir bronş astımı tanısı ile izlenen 66 olgu ve 24 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı.

Bronş astımı tanısı, 1995 NHLBI/WHO raporu kriterlerine göre konuldu ve hastalar üç gruba ayrıldı: [1]

Stabil astımlı hastalar: Tedavi altında, son 6 aydır atak görülmeyen hastalar

Astım akut atağı: Astım atağı ile başvuran hastalar

Kontrol grubu: Sağlıklı kontrol grubu

Hastaların boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Astımlı hastaların solunum fonksiyon testleri ve arteriyel kan gazları ölçüldü.

Akut atakla gelen hastalardan, ilk başvuru günü (Astım akut atak, 1. ölçüm) ile ataktan sonra 21. günde (Astım akut atak, 2. ölçüm) olmak üzere iki kez; stabil dönemdeki astım olgularından ve kontrol grubundan ise bir kez kan örneği alındı. Olguların 12 saat açlık sonrası alınan kan örnekleri bekletilip, santrifüje edilerek lipid profilinin değerlendirileceği serumlar elde edildi. Elde edilen serumlardan total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), trigliserid (TG) düzeyleri ölçüldü.

Tablo I. Olgu sayısı, cinsiyet dağılımı, yaş, VKİ, sigara ve alkol kullanımı

	Stabil Astım n=36	Atakta Astım n=30	Kontrol n=24
Erkek/ Kadın	8/28	12/18	9/15
Hastalık süresi (yıl)	10.3±6.5	8.07±7.3	0
Yaş (yıl)	46±9 (27-67)	42±9 (22-64)	39±10 (23-68)
VKİ* (kg/m ²)	28.96±4.28	28.15±5.9	28.12±5.87
Sigara içimi	4 (%11)	5 (%18.8)	10 (%41)
Pasif sigara içimi	3 (%8)	3 (%10)	7 (%29)
Alkol kullanımı	0	3 (%1)	0

* VKİ: vücut kitle indeksi = Ağırlık (kg) / Boy (m²)

Serum kolesterol düzeyi ölçümü enzimatik yöntemle, trigliserid düzeyi enzimatik kolorimetrik (GPO-PAP) yöntemle, HDL düzeyi direkt olarak enzimatik kolorimetrik test (CHOD-PAP) ile Dacos XL-otoanalizatöründe (Coulter electronics, ABD) yapıldı. Serum LDL ve VLDL düzeyleri, Friedwald formülü kullanılarak hesaplandı (Serum LDL düzeyi = Total kolesterol – (HDL+Trigliserid/5; Serum VLDL düzeyi = Serum trigliserid düzeyi /5).

Kan lipid düzeyini etkileyecek ailesel hiperlipidemi, aterosklerotik kalp hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, malnütrisyon gibi ek hastalığı olan ve antihiperlipidemik ilaç kullanan olgular çalışmaya alınmadı.

Olguların yaş, cinsiyet, VKİ (vücut kitle indeksi), aktif ve pasif sigara kullanımları belirlendi. Çalışmada yer alan olgulara ait demografik özellikler Tablo I'de gösterilmiştir.

İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 7.5 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Grupların birbirleri ile karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Student t testi, iki sayısal değişken arasındaki korelasyon için "Pearson korelasyon katsayısı" testi kullanıldı. İstatistiksel olarak testlerin anlamlı olması p<0.05 koşuluna bağlandı.

BULGULAR

Her üç grup arasında cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, aktif ve pasif sigara içimi açısından fark izlenmedi (Tablo I).

Stabil dönemdeki ve atakla gelen astım hastaları (A ve B Grubu) hastalık süreleri ve astım şiddetine göre değerlendirildiğinde gruplar arasında önemli fark saptanmadı (Tablo II).

Hastaların düzenli kullandıkları tedavileri açısından (inhale betamimetik kullanımı ve inhale steroid kullanımı) gruplar arasında istatistiksel fark izlenmedi (Tablo III) (sırasıyla p=0.347 ve p=0.989).

Tablo II. Hasta gruplarının astım şiddetine göre dağılımı

Astım	Hafif n (%)	Orta şiddette n (%)	Şiddetli n (%)	Toplam n (%)
Stabil	16 (%44)	13 (%36)	7 (%20)	36 (%100)
Atak	8 (%27)	13 (%43)	9 (%30)	30 (%100)
Toplam	24 (%36)	26 (%40)	16 (%24)	66 (%100)

Tablo III. Gruplara göre ilaç kullanımı dağılımı

Astım	İnhale steroid kullanan hasta sayısı (%)	İnhale β_2 - agonist kullanan hasta sayısı (%)
Stabil (n=36)	30 (%83)	19 (%52)
Atak (n=30)	26 (%86)	19 (%63)

Olguların serum lipid değerleri Tablo IV'te gösterilmiştir. Total kolesterol, LDL, VLDL değerleri açısından stabil astım, atak ve kontrol grupları arasında istatistiksel farklılık izlenmedi. Astım atağı sırasında (B Grubu, 1. ölçüm) HDL değeri, stabil dönemdekine (A Grubu) ve atak sonrası 21. güne (B Grubu, 2. ölçüm) göre anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.008$ ve $p<0.001$) (Şekil 1), ancak kontrol grubu ile anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Astım atağı sırasında (B Grubu, 1. ölçüm) serum trigliserid düzeyi ise stabil dönemdekine göre ve atak sonrası 21. güne göre anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla $p=0.008$ ve $p=0.012$) (Şekil 2), ancak kontrol grubu ile arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Serum lipid değerlerinden HDL'nin en yüksek, trigliserid ve VLDL'nin en düşük olduğu değer, atak sırasında saptanan değerlerdi. LDL ise kontrol grubunda düşük düzeydeyken atak sonrası 21. günde en yüksek düzeydeydi.

Çalışmamızda atak sırasındaki HDL düzeyindeki artış ve trigliserid düzeyindeki azalma ile FEV₁ ölçümleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

TARTIŞMA

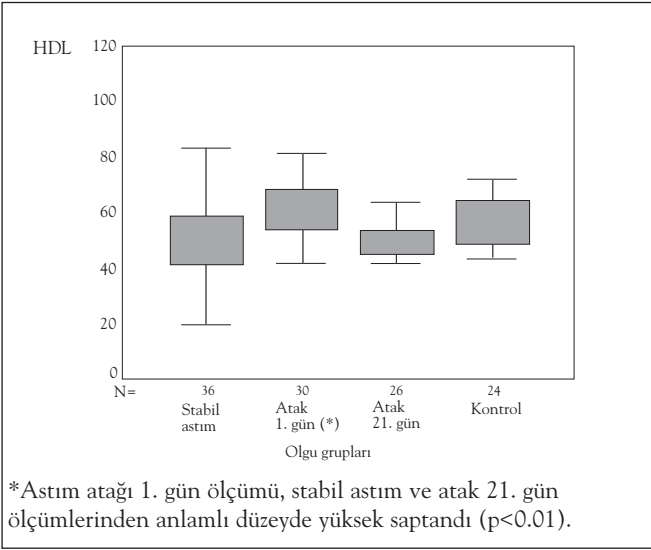
Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda serum lipid düzeylerinin solunum sistemi ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Temelde inflammatuar bir hastalık olarak kabul edilen astımın özellikle pulmoner surfaktan sentezini etkileyerek lipid metabolizmasında değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir [2].

Shenoi ve arkadaşları alerjik rinitli ve astımlı çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmalarında her iki grupta da, kontrol gruplarına göre HDL düzeyinde artış ve total kolesterol düzeyinde düşme saptamışlardır. Olguların stabil dönemlerine göre akut atak döneminde HDL'nin daha yüksek ve total kolesterolün daha düşük olduğunu bildirmişlerdir [11]. Çalışmamızda benzer şekilde astımlı olgularda atağın ilk gününde stabil döneme göre artan HDL düzeyi saptadık. Ancak HDL düzeyinde astım grupları ve kontrol grubu arasında ve total kolesterol düzeyinde Shenoi ve arkadaşlarının tersine anlamlı değişiklik izlemedik. Ancak atak sırasında stabil döneme göre olguların TG değerinde azalma saptadık.

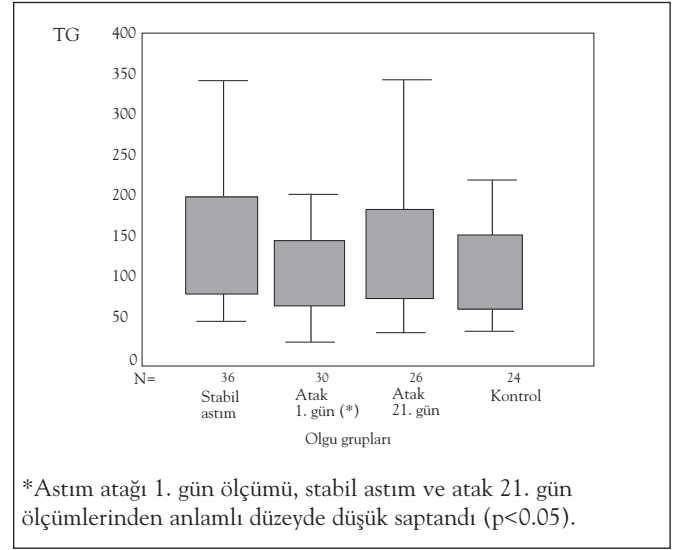
Astım atağında oluşan lipid değişimlerinin mekanizmalarını açıklamak için literatürde birçok hipotez ortaya atılmıştır, ancak kesin mekanizma tanımlanamamıştır. *In vitro* araştırmalarda astım atakları sırasında artan surfaktanın yapımı için serum lipoproteinlerinin tip II alveol hücrelerinde kullanıldığı gösterilmiştir. Ayrıca ortamda bulunan HDL, LDL ve VLDL'nin surfaktan üretimi için tip II alveol hücrelerini stimüle ettiği de ileri sürülmektedir. Bu çalışmalarda surfaktan üretimi sırasında LDL ve özellikle VLDL'nin, HDL'den daha fazla kullanıldığı ve tip II alveol hücrelerini daha fazla uyardığı gösterilmiştir. Sonuç olarak surfaktan üretiminin uyarılması sonucunda LDL ve VLDL'nin kullanımının arttığı ve düzeylerinin daha fazla azaldığı; üretime katkısı en az olan HDL'nin ise ortamda daha fazla kaldığı ve oransal olarak yükseldiği gösterilmiş-

Tablo IV. Tüm grupların lipid profili dağılımı

Astım	Total kolesterol (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	VLDL (mg/dl)	Trigliserid (mg/dl)
Stabil	218.4±34.7	52.5±15.6	131.2±34.2	31.8±19.4	162.9±95.4
Atak 1. ölçüm	220.5±46.7	61.6±10.0*	133±33.6	24.4±16.7	124.1±84.8*
Atak 2. ölçüm	229.2±45.1	51.1±9.4	139±37.4	30.3±20.9	142.0±92
Kontrol	202.5±35.6	56.3±9.2	121.0±34.8	26.2±12.5	127.6±63.1
* $p<0.01$					



Şekil 1. Olgu gruplarında HDL düzeyleri.



Şekil 2. Olgu gruplarında trigliserid düzeyleri.

tir [5,6,12]. Ancak çalışmamızda HDL düzeyindeki artışa LDL ve VLDL'de azalmanın eşlik etmemesi nedeniyle sadece bu mekanizmayla saptadığımız lipid değişikliklerini açıklamada yeterli olmadı.

Astım lipid ilişkisini açıklamaya yönelik diğer hipotez ise astım atağı sırasında artan eforun da HDL artışına neden olabileceğidir. Atak sırasında artan efor, artan enerji gereksinimi ve doku hipoksisi sonucu organizmada anaerobik metabolizma hızlanmaktadır. Anaerobik metabolizma, lipid yapımında kullanılan asetil-KoA ve NADPH gibi maddelerin sentezini azaltarak kolesterol sentezini yavaşlatmakta ve lipid profilinde değişikliklere yol açabilmektedir. Sonuçta atakta artan enerji gereksinimi nedeniyle hem ortamda yeni lipid oluşumu engellenmekte hem de lipidler enerji üretimi için kullanılmaktadır [10,12]. Çalışmamızda gerek stabil astım gerekse astım atağı grubunda kontrol grubuna göre total kolesterol düzeyinde farklılık saptamadık; astım atağı sırasında kolesterol sentezinin baskılandığı görüşü desteklenemedi.

Astımda lipidlerin hipersensitiviteyle yakından ilişkili olduğu ve astım seyrinde diyetin önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Pian ve arkadaşları çalışmalarında ortamda bulunan LDL ve HDL'nin uyarımı ile endotel ve düz kas hücre kültüründe proliferasyonun arttığını göstermişlerdir. Hücre proliferasyonu ile beraber PGI₂ ve PGE₂ sentezi de artmaktadır [6]. HDL'nin hücre kültüründeki stimülasyonu ile PGE₂ artışının, PGE₂/PGF_{2α} oranını artırarak astım nöbetlerinde önemli rol oynadığı öne sürülmektedir [6]. Ayrıca lipoproteinlerin, prostasiklin (PGI₂) sentezini uyarmasının ani reaksiyonu tetikleyen histamin salgılanmasını baskılayarak astımda hipersensitivitenin kontrolünde rol oynadığı da düşünülmektedir [12]. Ayrıca atopik yapıdaki bireylerde diyet-

teki değişimlerin de (özellikle yağ içeriğinin artışı ile) PGE₂ sentezinin artmasına yol açarak astım, egzema ve alerjik rinit bulgularının ortaya çıkmasına neden olabileceği bildirilmektedir. Son yıllarda dünyada astım insidansındaki artışın diyetteki çoklu doymamış yağ artışıyla bağlantılı olduğu bildirilmiştir [13]. Okamata ve arkadaşları çalışmalarında, n-3 ve n-6 yağ asidi verdikleri astımlı hastalarında solunum fonksiyon testlerini takip etmişlerdir. Bu hastalarda solunum fonksiyon testlerinde düzelme sağlanmıştır [14].

Çalışmamızda lipidlerin astım ataklarında efordan etkilenmesi ve prostaglandinlerle yakın ilişkisi olmasından yola çıkılarak, astımlı olgularda atakta hava yolu obstrüksiyonu göstergesi FEV₁ ile lipid değişimleri arasındaki bağlantı araştırıldı, ancak anlamlı ilişki saptanamadı.

Astım hastalarında kullanılan ilaçların da lipid metabolizmasını etkileyebileceği bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda betamimetiklerin hafif derecede HDL düzeyini artırıcı etkileri olduğu bildirilmiştir [15]. Çocuklarda dört hafta yüksek doz verilen inhale budesonidin (1600 µg/gün) total kolesterolde hafif düşme ve HDL düzeyinde yükselme sağladığı, trigliserid düzeyinde ise değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir [16]. Bizim çalışmamızda da stabil astım ve astım atağı gruplarında inhale β₂-agonist ve kortikosteroid kullanım oranları açısından istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmamıştır. Bu nedenle, elde edilen lipid değerlerindeki değişimler ilaçlardan bağımsız kabul edilebilir. Ancak, çalışmamızda ilaç-lipid etkileşiminin kesin değerlendirilmesi için detaylı ilaç dozu-lipid düzeyi ilişkisi araştırılmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda astımlı hastalarda stabil dönemlerine göre atak döneminde, serum lipid parametrelerinde belirgin değişiklikler ortaya çıkabildiğini saptadık. Bu de-

ğişiklikler literatürde bahsedilen mekanizmalar ile tam olarak açıklanamadı. Astımlı hastalarda izlenen lipoprotein düzey değişiminin akut atakla neden-sonuç ilişkisinin, hastalık seyrinde, izleme döneminde ya da tedavide bir gösterge olarak kullanılıp kullanılamayacağı henüz açığa kavuşmamıştır. Ancak astımlı olgularda izlenen HDL düzeyindeki artış aterosklerotik kalp hastalıklarından koruyucu rol oynayabilir. Laboratuvara HDL düzeyinde yükselme ve trigliserid düzeyinde azalma olarak yansıyan bu değişikliklerin mekanizması ve klinik öneminin saptanması amacıyla daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report. National Heart, Lung, and Blood Institute Publication 1995;95:4659.
2. Kurashima K, Fujimura M, Matsuda T, Kobayashi T. Surface activity of sputum from acute asthmatic patient. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1254-9.
3. Hass MA, Longmore WJ. Regulation of lung surfactant cholesterol metabolism by serum lipoproteins. *Lipids* 1980;15:401-6.
4. Voyno-Yasenetskaya T, Dobbs LG, Erickson SK, Hamilton RL. Low density lipoprotein- and high density lipoprotein-mediated signal transduction and exocytosis in alveolar type II cells. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:4256-60.
5. Guthman F, Harrach-Ruprecht B, Looman AC. Interaction of lipoprotein with type II pneumocytes in vitro: morphological studies, uptake kinetics and secretion rate of cholesterol. *Eur J Cell Biol* 1997;74:197-207.
6. Pian MS, Dobbs LG. Lipoprotein-stimulated surfactant secretion in alveolar type II cells: mediation by heterotrimeric G proteins. *Am J Physiol* 1997;273:L634-9.
7. Pasternak CA. İnsan Biyokimyasına Giriş. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 1980:56-67.
8. Hohlfeld J, Fabel H, Hamm H. The role of pulmonary surfactant in obstructive airways disease. *Eur Respir J* 1997;10:482-91.
9. Boggaram V, Smitth JM, Mendelson CR. Posttranscriptional regulation of surfactant protein- a messenger RNA in human fetal lung in vitro by glucocorticoids. *Mol Endocrinol* 1991;5:414-23.
10. Bernhard W, Muller B, Vonwicht P. Beta adrenergic priming of rats in vivo modulates the effect of beta-agonist in vitro on surfactant phospholipid metabolism of isolated lung. *Eur J Clin Invest* 1994;24:393-9.
11. Sheno A, Kumar L, Sarihyar S, Gangully N. High density lipoprotein cholesterol and total cholesterol in children with asthma and allergic rhinitis. *Acta Paediatr* 1992;81:150.
12. Pomerantz KB, Tall AR, Feinmark SJ, Cannon PJ. Stimulation of vascular smooth muscle cell prostacyclin and prostaglandin E₂ synthesis by plasma high and low density lipoproteins. *Circ Res* 1984; 54:554-65.
13. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Respir J* 1997 ;10:6-10.
14. Okamoto M, Mitsunobu F, Ashida K, Mifune T, Hosaki Y, Tsugena H, Harada S, Tanizaki Y. Effect of perilla seed oil supplementation on leukotriene generation by leucocytes in patients with asthma associated with lipometabolism. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;122:137-42.
15. Floren CH, Kjellström T, Bauer CA. Bambuterol raises high-density lipoprotein levels in patients with hyperlipidaemia. *J Intern Med* 1997;242:167-71.
16. Yavuz Ö, Türkteş İ, Çevik C. The effect of high-dose inhaled budesonide on lipid profile in asthmatic patients. *Gen Pharmac* 1996;27: 89-90.