

بررسی ارتباط سطح سرمی اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها با شدت آسم*

دکتر تورج روشن ضمیر^۱، دکتر سحر وحدت^۲

خلاصه

مقدمه: آسم یک بیماری با ماهیت التهابی است و نقش استرس اکسیداتیو به صورت سیستمیک و موضعی در پاتوژنز این بیماری مطرح شده است. به هم خوردن تعادل میان اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها در ایجاد و کنترل علائم آسم نقش چشم‌گیری داشته است. هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی ارتباط سطح سرمی اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها با شدت آسم بود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی مشاهده‌ای-تحلیلی و مقطعی، ۵۹ نفر از بیماران شناخته شده‌ی آسم مورد مطالعه قرار گرفتند. شدت آسم در بیماران بر اساس شرح حال، علائم بالینی و تست‌های عملکرد ریه به سه دسته‌ی خفیف، متوسط و شدید تقسیم شد. سطح سرمی سوپر اکسید هیدروژن، فعالیت اختصاصی آنزیم‌های سوپر اکسید دسموتاز و کاتالاز و سطح ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی سرم در نمونه‌ها بررسی گردید.

یافته‌ها: ۲۱ نفر (۳۵/۶ درصد) در گروه آسم خفیف، ۲۲ نفر (۳۷/۳ درصد) در گروه آسم متوسط و ۱۶ نفر (۲۷/۱ درصد) در گروه آسم شدید قرار گرفتند. رابطه‌ی مستقیم و معنی‌داری بین شدت آسم با میزان فعالیت اختصاصی سوپر اکسید دسموتاز ($r = ۰/۲۱$; $P = ۰/۰۴$)، میانگین غلظت سرمی سوپر اکسید هیدروژن ($r = ۰/۲۳$; $P < ۰/۰۱$) و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدان ($r = ۰/۳۱$; $P < ۰/۰۱$) مشاهده شد. بین شدت آسم با فعالیت اختصاصی کاتالاز پلاسما رابطه‌ی معکوس معنی‌دار مشاهده شد ($r = ۰/۲۸$; $P = ۰/۰۱$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج به دست آمده می‌توان نقش بر هم خوردن تعادل اکسیدان/آنتی‌اکسیدان در شدت بیماری آسم را تأیید نمود. در مطالعات آتی می‌توان با بررسی مداخله‌ای تأثیر اصلاح تعادل اکسیدان/آنتی‌اکسیدان بر شدت و کنترل آسم و نیز انجام پژوهش‌های ملکولی، به مکانیسم دقیق‌تر اثر این ترکیبات بر بیماری‌های ریوی، به ویژه آسم، پی برد.

واژگان کلیدی: آسم، سوپر اکسید دسموتاز، سوپر اکسید هیدروژن، کاتالاز، آنتی‌اکسیدان

مقدمه

جوامع صنعتی و هم در کشورهای در حال توسعه

داشته است. (۲)

با توجه ماهیت التهابی آسم، نقش استرس اکسیداتیو به صورت سیستمیک و موضعی در پاتوژنز این بیماری مطرح شده است. در طی آسم پایدار و حمله آسم، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم به طور چشمگیری کاهش می‌یابد. (۳)

آسم یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن در سراسر جهان محسوب می‌گردد. اختلال آسماتیک نوع خاصی از التهاب مجاری هوایی است که موجب می‌شود این مجاری نسبت به مجاری نرمال، به طیف وسیع‌تری از محرک‌ها پاسخ‌های شدیدتری نشان دهند. (۱) شیوع این بیماری در سال‌های اخیر افزایش چشمگیری هم در

* این مقاله حاصل پایان نامه دوره تخصصی داخلی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد
 ۱ استادیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
 ۲ دستیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر تورج روشن ضمیر

با توجه به موارد مطرح شده، در مطالعه حاضر، با تعیین سرمی اکسیدانها و آنتی اکسیدانها در درجات مختلف بیماری آسم، به بررسی ارتباط سطح سرمی اکسیدانها و آنتی اکسیدانها با شدت آسم پرداختیم.

روشها

این مطالعه که یک پژوهش مشاهده‌ای-تحلیلی مقطعی می‌باشد، بر روی ۵۹ نفر از بیماران شناخته شده آسم، مراجعه کننده به درمانگاه بیماریهای تنفسی بیمارستان الزهرا اصفهان انجام گرفته است.

معیار ورود به مطالعه، تأیید تشخیص آسم توسط پزشک متخصص بوده و در صورت تشدید آسم طی یک ماه گذشته، ابتلا به پنومونی و یا سایر بیماریهای عفونی و ابتلا به بیماری مزمن سایر ارگانها، بیماران از مطالعه خارج گردیدند.

شدت آسم در بیماران بر اساس شرح حال، علائم بالینی و تستهای عملکرد ریه به سه دسته خفیف، متوسط و شدید تقسیم شد. بیماران که شروع علائمشان با سرفه، تنگی نفس و ویز به دنبال ورزش سنگین بوده، یک یا دو بار در ماه دچار حملات آسم شده و $FEV1 \geq 80\%$ دارند به عنوان موارد خفیف در نظر گرفته شدند.

در صورت شروع علائم با ورزش سبک، حمله آسم بیش از یک بار در هفته و $FEV1$ بین ۶۰٪ تا ۸۰٪ بیماران در گروه شدت آسم متوسط قرار گرفتند.

بروز علائم با فعالیت بدنی کم که باعث محدود شدن فعالیت فیزیکی شود، تعداد حملات متعدد و $FEV1 < 60\%$ نیز به عنوان آسم شدید لحاظ گردید. (۱)

پس از توضیح مطالعه و اخذ رضایت نامه کتبی از

استرس اکسیداتیو می‌تواند به دلیل اکسیدانهای استنشاقی از محیط خارج و یا افزایش پتولید سطح گونه‌های فعال اکسیژن دار (ROS) در داخل بدن باشد. انفیلتراسیون سلولهای التهابی نظیر ماکروفاژها و ائوزینوفیلها در راههای هوای بیماران مبتلا به آسم می‌تواند باعث تولید مدیاتورهای مختلفی گردد که مسوول ایجاد واکنشهای التهابی در آسم می‌باشند. واکنش پیچیده بین سلولها و مدیاتورها، منجر به افزایش تولید ROS می‌گردد. (۴)

رادیکال سوپراکسیداز، هیدروژن پراکسیداز و رادیکال هیدروکسیل از انواع گونه‌های فعال اکسیژن دار می‌باشند. (۵-۸)

به دلیل ارتباط ROS با تغییرات متعدد پاتوفیزیولوژیک در آسم، این مواد نقشی حیاتی در بروز و شدت علائم آسم ایفا می‌کنند. از جمله تأثیرات ROS در ریه مبتلایان به آسم، می‌توان به افزایش پراکسیداسیون لیپید، افزایش حساسیت و ترشحات در راههای هوایی و افزایش نفوذپذیری عروق اشاره کرد. (۹)

عدم تعادل در میزان ROS می‌تواند باعث محدودیت جریان هوا و افزایش حساسیت راههای هوایی شود. علاوه بر نقش سلولهای التهابی که باعث افزایش تولید ROS می‌گردند، کمبود آنتی اکسیدانها در راههای هوایی بیماران مبتلا به آسم نیز می‌تواند سبب تشدید این عدم تعادل و در نتیجه، افزایش پاسخ التهابی در بیماران گردد. (۱۰)

اهمیت تعادل میان اکسیدانها و آنتی اکسیدانها در ایجاد و کنترل علائم آسم در مطالعات مختلف بررسی شده است و اغلب پژوهشها مویده آن بوده که به هم خوردن این تعادل در بیماریهای ریوی مختلف از جمله آسم نقش چشمگیری داشته است. (۱۱)

بیماران هر سه گروه یک نمونه خون ناشتا گرفته شد و پس از جداسازی سرم، نمونه‌ها تا تکمیل موارد در دما ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شدند.

سطح سوپراکسید هیدروژن (با روش Wolf)، فعالیت اختصاصی آنزیمهای سوپراکسید دسموتاز (با روش Khaper)، کاتالاز (با روش Sinha) و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی سرم (با روش FRAP) در نمونه‌ها بررسی گردید. (۱۲)

اطلاعات دموگرافیک بیماران، گروه بیمار بر اساس شدت بیماری و نیز یافته‌های آزمایشگاهی در فرم پرسشنامه ثبت گردیده و پس از ورود داده‌ها به نرم افزار SPSS، رابطه بین داده‌ها با شدت بیماری توسط آزمون همبستگی اسپیرمن بررسی شد.

در این مطالعه، $p\text{-value} < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

از میان ۵۹ بیمار بررسی شده در این مطالعه، ۲۱ نفر (۳۵.۶٪) در گروه آسم خفیف، ۲۲ نفر (۳۷.۳٪) در گروه آسم متوسط و ۱۶ نفر (۲۷.۱٪) در گروه آسم

شدید قرار گرفتند.

متوسط سن بیماران 42.77 ± 16.30 سال می‌باشد. بر خلاف توزیع جنسیتی در سه گروه که تفاوت معنی‌داری نداشت، مقایسه سن بیماران بیانگر تفاوت معنی‌دار بین این سه گروه می‌باشد ($p=0.000$) جدول شماره ۱ اطلاعات دموگرافیک بیماران را به تفکیک سه گروه نشان داده است.

میانگین فعالیت اختصاصی پلاسمایی سوپراکسید دسموتاز، فعالیت اختصاصی کاتالاز پلازما، غلظت سرمی سوپراکسید هیدروژن و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدان در سه گروه بررسی گردید. (جدول شماره ۲)

نتایج، بیانگر رابطه مستقیم و معنی‌دار بین شدت آسم با میزان فعالیت اختصاصی سوپراکسید دسموتاز ($p=0.04$ و $r:0.21$)، میانگین غلظت سرمی سوپراکسید هیدروژن ($p=0.00$ و $r: 0.23$) و ظرفیت تام آنتی اکسیدان ($p=0.00$ و $r: 0.31$) بود.

بین شدت آسم با فعالیت اختصاصی کاتالاز پلازما، رابطه معکوس معنی‌دار مشاهده شد. ($p=0.01$ و $r:0.28$)

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک بیماران به تفکیک شدت بیماری

p-value	شدت آسم				ویژگی دموگرافیک
	شدید N=16	متوسط N=22	خفیف N=21		
0.000	50.28±15.20	45.14±14.08	29.81±13.10		میانگین سن (سال)
0.08	12 (75%)	12 (54.5%)	8 (38.1%)	مرد	جنس
	4(25%)	10(45.5%)	13 (61.9%)	زن	

سن: انحراف از معیار \pm میانگین / جنس: فراوانی (درصد)

جدول ۲. بررسی رابطه متغیرهای آزمایشگاهی (انحراف از معیار ± میانگین) با شدت آسم

r	p-value	شدت آسم			متغیر
		شدید	متوسط	خفیف	
0.21	0.04	0.93±0.20	0.88±0.24	0.83±0.25	میانگین فعالیت اختصاصی پلاسمایی سوپراکسید دسموتاز (IU)
-0.28	0.01	2.42±2.13	2.88±1.53	3.95±2.35	میانگین فعالیت اختصاصی کاتالاز پلاسمای (IU)
0.32	0.00	15.99±9.08	12.47±9.04	9.21±5.09	میانگین غلظت سرمی سوپراکسید هیدروژن (IU)
0.31	0.00	1.95±0.41	1.65±0.42	1.62±0.49	میانگین ظرفیت تام آنتی اکسیدان (IU)

International Unite:(IU)

بحث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر، ارتباط معنی داری بین پارامترهای اکسیدان/آنتی اکسیدان موجود در سرم بیماران مبتلا به آسم با شدت بیماری نشان داد.

با افزایش شدت آسم، میانگین فعالیت اختصاصی پلاسمایی سوپراکسید دسموتاز، غلظت سرمی سوپراکسید هیدروژن و ظرفیت تام آنتی اکسیدان افزایش معنی داری پیدا کردند در حالیکه افزایش شدت آسم با کاهش معنی دار فعالیت اختصاصی کاتالاز پلاسمای همراه بود.

نتایج مطالعه مارکال و همکاران در بررسی ۴۴ مرد و زن مبتلا به درجات مختلف شدت آسم و مقایسه آنها با گروه کنترل- که همسو با یافته‌های مطالعه ما می باشد- نشاندهنده آن بود که میزان تولید مواد اکسیدان در گرانولوسیت‌های گروه بیمار به طور معنی داری بیش از گروه کنترل بوده است. (۱۳)

مطالعه ای که ۲۷ بیمار مبتلا به آسم را در ۳ گروه خفیف، متوسط و شدید بررسی کرده است، نشاندهنده آن بود که میزان آنیون سوپراکسید در گروه‌های خفیف و کنترل شده آسم، به طور معنی داری کمتر از گروه شدید و کنترل نشده بیماری می باشد. (۳)

در مطالعات دیگر، نتایج مشابهی در مورد میزان

فعالیت سوپراکسید دسموتاز (۱۵، ۱۴) و ظرفیت تام اکسیدان (۱۵-۱۷، ۳) ذکر شده است.

گونه‌های فعال اکسیژن دار (ROS) مانند آنیون سوپراکسید و رادیکال هیدروکسیل، ملکولهای ناپایداری با الکترونهای جفت نشده اند که می توانند آغازگر اکسیداسیون باشند.

این ویژگی می تواند باعث اکسیداسیون پروتئین، DNA و لیپیدها شده و منجر به آسیب مستقیم بافتی گردد. آسیب به بافتها به نوبه خود می تواند باعث تولید گونه های فعال دیگری شود.

بافت ریه که در تماس مداوم با میزان بالای اکسیژن و خون می باشد، به میزان زیادی مستعد آسیب بافتی با واسطه اکسیدانها ست. در نتیجه، بافت ریه برای مقابله با این شرایط، آنتی اکسیدانهای زیادی دارد تا از ایجاد آسیب بافتی جلوگیری کند. (۱۸)

به عنوان مثال آنزیم سوپراکسید دسموتاز با تبدیل آنیون سوپراکسید به فرم پایدار پراکسید هیدروژن و خنثی کردن آن از آسیب بافتی این آنیون جلوگیری می کند. در ادامه چرخه آنتی اکسیدان، پراکسید هیدروژن توسط آنزیمهای مختلفی چون کاتالاز به فرمهای پایدارتر و بی ضرری چون ملکولهای آب تبدیل می گردند.

بر اساس یافته‌های این مطالعه، افزایش شدت آسم،

استرس اکسیداتیو بیشتر در آسم شدید، افزایش فعالیت داشته است، کاهش فعالیت آنزیم کاتالاز، خود عاملی برای ناتوانی در مقابله با استرس اکسیداتیو و در نتیجه افزایش شدت آسم می باشد.

با توجه به نتایج به دست آمده، می توان نقش بر هم خوردن تعادل اکسیدان/آنتی اکسیدان در شدت بیماری آسم را تأیید نمود. در مطالعات آتی می توان با بررسی مداخله ای تأثیر اصلاح تعادل اکسیدان/آنتی اکسیدان بر شدت و کنترل آسم و نیز انجام پژوهشهای ملکولی، به مکانیسم دقیقتر اثر این ترکیبات بر بیماریهای ریوی - به ویژه آسم - پی برد.

با افزایش میزان اکسیدانهای مانند یون سوپراکسید همراه می باشد. بالا رفتن میزان یون سوپر اکسید می توان موجب افزایش ثانویه آنتی اکسیدانها برای مقابله با این استرس اکسیداتیو گردد.

با توجه به موارد فوق، انتظار می رود فعالیت اختصاصی کاتالاز پلاسما نیز در پاسخ به استرس اکسیداتیو افزایش پیدا کند.

کاهش میزان کاتالاز علی رغم افزایش شدت آسم را می توان به عنوان علت اولیه ای برای تشدید آسم (و نه ثانویه به استرس اکسیداتیو) دانست. به بیان دیگر، بر خلاف آنزیم سوپراکسید دسموتاز که در پاسخ به

References

- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59(5): 469-78.
- Woolcock AJ, Peat JK. Evidence for the increase in asthma worldwide. *Ciba Found Symp* 1997; 206: 122-34.
- Nadeem A, Chhabra SK, Masood A, Raj HG. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(1): 72-8.
- MacPherson JC, Comhair SA, Erzurum SC, Klein DF, Lipscomb MF, Kavuru MS, et al. Eosinophils are a major source of nitric oxide-derived oxidants in severe asthma: characterization of pathways available to eosinophils for generating reactive nitrogen species. *J Immunol* 2001; 166(9): 5763-72.
- Chanez P, Dent G, Yukawa T, Barnes PJ, Chung KF. Generation of oxygen free radicals from blood eosinophils from asthma patients after stimulation with PAF or phorbol ester. *Eur Respir J* 1990; 3(9): 1002-7.
- Cluzel M, Damon M, Chanez P, Bousquet J, Crastes de PA, Michel FB, et al. Enhanced alveolar cell luminol-dependent chemiluminescence in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80(2): 195-201.
- Calhoun WJ, Salisbury SM, Bush RK, Busse WW. Increased superoxide release from alveolar macrophages in symptomatic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: A224.
- Vachier I, Damon M, Le DC, de Paulet AC, Chanez P, Michel FB, et al. Increased oxygen species generation in blood monocytes of asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(5 Pt 1): 1161-6.
- Barnes PJ. Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free Radic Biol Med* 1990; 9(3): 235-43.
- Comhair SA, Xu W, Ghosh S, Thunissen FB, Almasan A, Calhoun WJ, et al. Superoxide dismutase inactivation in pathophysiology of asthmatic airway remodeling and reactivity. *Am J Pathol* 2005; 166(3): 663-74.
- Rahman I, Biswas SK, Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *Eur J Pharmacol* 2006; 533(1-3): 222-39.
- Varshavskii BI, Trubnikov GV, Galaktipmpva LP, Koreniak NA, Koledeznai IL, Oberemok AN. [Oxidant-antioxidant status of patients with bronchial asthma during inhalation and systemic glucocorticoid therapy]. *Ter Arkh* 2003; 75(3): 21-4.
- Marcal LE, Rehder J, Newburger PE, Condino-Neto A. Superoxide release and cellular glutathione peroxidase activity in leukocytes from children with persistent asthma. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37(11): 1607-13.
- Majori M, Vachier I, Godard P, Farce M, Bousquet J, Chanez P. Superoxide anion production by monocytes of corticosteroid-treated asthmatic patients. *Eur Respir J* 1998; 11(1): 133-8.
- Mak JC, Leung HC, Ho SP, Law BK, Lam WK, Tsang KW, et al. Systemic oxidative and antioxidative status in Chinese patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(2):

- 260-4.
16. Liao MF, Chen CC, Hsu MH. Evaluation of the serum antioxidant status in asthmatic children. *Acta Paediatr Taiwan* 2004; 45(4): 213-7.
17. Hanta I, Kuleci S, Canacankatan N, Kocabas A. The oxidant-antioxidant balance in mild asthmatic patients. *Lung* 2003; 181(6): 347-52.
18. Kirkham P, Rahman I. Oxidative stress in asthma and COPD: antioxidants as a therapeutic strategy. *Pharmacol Ther* 2006; 111(2): 476-94.

The Relation between Serum Levels of Oxidants and Antioxidants with Asthma Severity*

Touraj Roshanzamir MD¹, Sahar Vahdat MD²

Abstract

Background: Asthma considered as an inflammatory disease and the role of systemic and local oxidative stress in the pathogenesis of the disease has been suggested. The imbalance between oxidants and antioxidants has a significant role in the creation and control of asthma symptoms. The aim of this research was to study the relation between serum levels of oxidants and antioxidants with the severity of asthma.

Methods: In this observational-analytic cross-sectional study, 59 known asthmatic patients were included. The severity of asthma as mild, moderate, and severe was determined in studied patients based on their medical history, clinical symptoms, and pulmonary function tests. Serum levels of hydrogen superoxide, specific activity of superoxide dismutase enzymes and catalase, and total capacity of antioxidant levels in serum samples were evaluated.

Findings: Mild, moderate, and severe asthma was presented among 21 (35.6%), 22 (37.3%), and 16 (27.1%) patients. There was significant positive relationship between the severity of asthma and specific activity of superoxide dismutase ($P = 0.04$; $r = 0.21$), mean of serum superoxide hydrogen ($P < 0.01$; $r = 0.23$), and the total capacity of antioxidants ($P < 0.01$; $r = 0.31$). There was significant negative relationship between the severity of asthma and specific activity of plasma catalase ($P = 0.01$; $r = 0.28$).

Conclusion: The findings of current study confirmed the role of oxidant/antioxidant balance in asthma severity. To determine the more precise mechanisms of these compounds on pulmonary disease, especially asthma, further interventional studies on the effect of balance modification of oxidant/antioxidant on the severity, control, and the molecular basis of the disease is needed.

Keywords: Asthma, Antioxidant, Superoxide dismutase, Catalase, Superoxide hydrogen.

*This paper derived from a medical Speciality thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding author: Touraj Roshanzamir MD, E-mail: roshanzamir@med.mui.ac.ir