

Kronik Bronşitli Olgularda Serum Kompleman ve İmmünglobülin Düzeylerinin Amfizem Derecesi ile İlişkisi

Serpil Karadağ Polat, Gülru Polat, Melih Büyüksirin, Sabri Kalenci, Gültekin Tibet

İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz, İzmir, Türkiye

ÖZET

Kronik Bronşitli Olgularda Serum Kompleman ve İmmünglobülin Düzeylerinin Amfizem Derecesi ile İlişkisi

Kronik bronşit tanı kriterlerine uyarak KOAH tanısı almış hastalarda, serum C3 ve C4 düzeyi sağlıklı kişilerden daha düşük olduğu gösterilmiş ve bu tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları sebebiyle uzamış serum kompleman aktivasyonuna bağlanmıştır. Kompleman tüketimi ile elastik doku hasarı derecesinin ilişkili olabileceğini düşünerek, çalışmamızda, kronik hava yolu obstrüksiyonu olan kronik bronşitli hastalarda serum C3 ve C4 seviyesi ile immünglobülin düzeylerinin amfizem derecesi ile ilişkilerini araştırdık. Çalışmaya, hastanemiz KOAH polikliniğine başvuran, kronik hava yolu obstrüksiyonu olan hastalardan, kronik bronşit tanı kriterlerine uyan 50 erkek hasta ve kontrol grubu olarak 40 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışma ve kontrol grubundaki hastalarda serumda C3, C4, IgG, IgA, IgM ve IgE seviyeleri ölçüldü. Amfizem derecesi Toraks YRBT ile değerlendirilip skorlandı. Kontrol grubunun serum C3 ve C4 düzeyi sırasıyla $127,4 \pm 21,41$ ve $36,31 \pm 11,21$ mg/dL idi. Çalışma grubunun ölçülen serum C3 düzeyi $126,92 \pm 24,5$ ve C4 düzeyi $29,42 \pm 6,88$ mg/dL değerleri ile kontrol grubuna göre daha düşüktü. Çalışma grubundaki olguların serum IgA ve IgE düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, IgM düzeyi anlamlı düşük idi. Serum C4 düzeyi ile; enfeksiyonla atak sayısı, total amfizem skoru (TAS) ve total serum IgE düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı. Kronik hava yolu obstrüksiyonu olan, sık solunum yolu enfeksiyonu atakları geçiren kronik bronşitli hastalarda, serum C4 düzeyinin düşük olduğu ve bunun da amfizemin göstergesi olabileceği sonucuna vardık.

Anahtar sözcükler: kronik bronşit, amfizem, kompleman, immünglobülin

Geliş tarihi: 13.05.2005

Kabul tarihi: 17.08.2005

ABSTRACT

Serum Levels of Complement Component and Immunoglobulins Correlate with the Degree of Emphysema in Cases with Chronic Bronchitis

Cases with COPD who fulfill the diagnostic criteria of chronic bronchitis have been shown to exhibit lower serum levels of complement components C3 and C4 than healthy subjects, and this may indicate sustained complement activation as a result of recurrent respiratory tract infections. In this study, we aimed to investigate the possible correlations between serum levels of C3, C4, immunoglobulins and degree of emphysema among the cases with COPD of the bronchitic type. We studied 50 male cases admitted to COPD outpatient clinic who had chronic airway obstruction of the bronchitic type. 40 control cases taken in the study with similar ages and smoking habits. C3, C4, IgG, IgA, IgM, IgE levels were measured in case and control groups. Lung function tests and thorax HRCT investigations performed in case group. Degree of emphysema evaluated with thorax HRCT. Measured C3 and C4 serum levels were 126.92 ± 24.5 and 29.42 ± 6.88 mg/dL respective levels in control subjects 127.4 ± 21.41 and 36.31 ± 11.21 respectively. Significant correlations were observed between levels of C4 and incidence of respiratory tract infections, total emphysema score (TES), level of serum total IgE. There was positive correlation between incidence of infective exacerbations and TES. In conclusion, cases with chronic bronchitis who had lower levels of C4 were experiencing more frequent respiratory infections, tend to have more signs of indicative of emphysema in their thorax HRCT.

Keywords: chronic bronchitis, emphysema, complement, immunoglobuline

Received: 13.05.2005

Accepted: 17.08.2005

GİRİŞ

KOAH tam olarak reversibl olmayan hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalıktır. Hava akım kısıtlaması genellikle ilerleyicidir, aynı zamanda akciğerlerin zararlı partiküllere ve gazlara karşı anormal inflamatuvar yanıtı ile ilişkilidir [1]. Genetik olarak duyarlı kişilerin bu risk faktörleri ile uzun süre ve yüksek dozda karşılaşmaları sonucu kronik inflamasyon gelişerek kronik bronşit ve/veya amfizemin klinik, fizyolojik ve patolojik değişiklikleri ortaya çıkar ve bazı olgularda bu patolojilerden birinin öne geçebildiği, bunun da kliniğe yansıdığı gözlenir [2].

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Serpil Karadağ Polat, Erzincan Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi 24030 Erzincan-Türkiye, Tel: +90 446 2241224/1220, e-posta: skaradagpolat@yahoo.com

Kronik bronşit; akciğer tüberkülozu, bronşektazi, akciğer absesi gibi başka bir hastalığa bağlanamayan, birbirini izleyen en az iki yıl boyunca her yıl en az üç ay süren öksürük ve balgam ile karakterize bir solunum sistemi hastalığıdır. Bu tanı kriterlerine uyarak KOAH tanısı almış hastalarda, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı olarak uzamış serum kompleman aktivasyonu sebebiyle serum C3 ve C4 düzeyi sağlıklı kişilerden düşüktür. Kompleman aktivasyonu inflamatuvar hücrelerin akciğer parankimine göçüne sebep olur ve bu da elastaz ve oksidazların elastik akciğer dokusunda hasarına yol açar [3,4]. Bu durumda da kronik bronşit kliniğinin dominant olmasına rağmen, radyolojik olarak amfizemin olabileceği öne sürülmüştür [5].

Tablo I. Çalışma ve kontrol grubunun serum kompleman ve immünglobülin düzeyleri

| | Kronik bronşit (n=50) | Sağlıklı (n=40) | P değeri |
|-------------|--------------------------|--------------------|----------|
| C3 (mg/dL) | 126,92 ± 24,5 | 127,4 ± 21,41 | 0,718 |
| C4 (mg/dL) | 29,42 ± 6,88 | 36,31 ± 11,21 | 0,001 |
| IgA (mg/dL) | 364,51 ± 218,03 | 207,37 ± 70,55 | 0,000 |
| IgE (IU/mL) | 232,98 ± 260,054 | 80,52 ± 34,53 | 0,042 |
| IgG (mg/dL) | 1385,68 ± 465,01 | 1349,32 ± 632,04 | 0,431 |
| IgM (mg/dL) | 106,27 ± 73,69 | 133,14 ± 69,84 | 0,005 |

Solunum yolu mukozası ya da vücuttaki lenfoid dokuda immünglobülin yapımının yetersiz olmasının da KOAH'a predispozan bir faktör olduğu düşünülmüştür [6,7].

Bu çalışmamızda kronik bronşitli olgularda serum C3-C4 düzeyi ve immünglobülin düzeylerinin amfizem derecesi ile ilişkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Mart 2004–Ağustos 2004 tarihleri arasında, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi KOAH polikliniğine başvuran, kronik hava yolu obstrüksiyonu olan (postbronkodilatör FEV₁/FVC<%70 ve FEV₁<%80) ve aşağıdaki kriterleri taşıyan 50 erkek hasta alındı.

- ✓ 60-80 yaş
- ✓ Sigara içme öyküsü 20 paket yılın üzerinde ancak en az son 1 yıldır sigara içmemiş
- ✓ Kronik bronşit tanı kriterlerine uyan klinik değerlendirme ve anamnez
- ✓ FEV₁'deki reversibilitenin %12'nin altında olması
- ✓ Son 3 yılda, yılda en az 3 kez enfeksiyonla atak olması
- ✓ Çalışmaya alınmadan önce en az 3 ay süreyle stabil olması
- ✓ Büllöz veya AAT eksikliğine bağlı amfizem ve diğer akciğer hastalıklarının eşlik etmemesi
- ✓ Sistemik allerji, neoplastik hastalık veya immünolojik bozukluğunun olmaması
- ✓ 1 ay ara ile bakılan C3 ve C4 değerleri arasında % 10 veya üzerinde fark olmaması

Çalışma grubuna alınan 50 hastanın sabah açlık venöz kanında C3, C4, IgG, IgA, IgM ve IgE seviyeleri ölçüldü. 1 ay sonra serum C3, C4 düzeyine tekrar bakıldı ve iki değerlerin ortalaması alınarak C3, C4 düzeyi belirlendi. Eş zamanlı arteriyel kan gazı (AKG) analizi, SFT ve Toraks YRBT incelemeleri yapıldı.

Tablo II. Kronik bronşitli hastalarda TAS, SFT ve AKG değerleri

| | n | Ortalama ± Standart sapma | Beklenenin yüzdesi |
|----------------------------|----|------------------------------|-----------------------|
| TAS | 50 | 29,96 ± 12,19 | |
| FEV ₁ , L | 50 | 1,17 ± 0,38 | 43,96 ± 14,57 |
| FVC _{ex} , L | 50 | 2,46 ± 0,63 | 70,98 ± 17,36 |
| FEV ₁ /FVC, % | 50 | 48,32 ± 11,35 | |
| PEF, L/s | 50 | 2,88 ± 1,1 | 39,04 ± 15,65 |
| MEF ₂₅₋₇₅ , L/s | 50 | 0,53 ± 0,25 | 18,02 ± 8,67 |
| TLC, L | 50 | 6,84 ± 1,6 | 110,02 ± 20,74 |
| RV, L | 50 | 4,38 ± 1,64 | 181,9 ± 72,53 |
| RV/TLC, L | 50 | 62,94 ± 10,74 | 156,22 ± 27,71 |
| Raw, kPa/(L/s) | 50 | 0,685 ± 0,261 | 228,56 ± 87,11 |
| sRaw, kPa*s | 50 | 3,33 ± 1,41 | 478,94 ± 207,59 |
| DLCO mmol/kPa/min | 46 | 5,63 ± 1,7 | 70,5 ± 22,17 |
| KCO mmol/kPa/min/L | 46 | 1,58 ± 0,386 | 122,48 ± 28,86 |
| PH | 50 | 7,39 ± 0,03 | |
| PaO ₂ | 50 | 77,64 ± 10,88 | |
| PaCO ₂ | 50 | 39,13 ± 4,53 | |
| O ₂ sat % | 50 | 94,46 ± 2 | |

Kontrol grubu olarak, benzer yaş ve sigara içme özellikleri olan ve KOAH'a ait semptom sorgulaması yapılarak hiçbir semptomu olmayan sağlıklı gönüllüler alınıp, C3, C4, IgG, IgA, IgM ve IgE düzeyleri ölçüldü.

Olguların kompleman ve immünglobülin düzeyleri hastanemiz bakteriyoloji laboratuvarında nefelometrik yöntemle (Beckman Array® 360 System, USA) analiz edildi. AKG analizi için oda havasında radyal arterden kan alınıp, AVL Compact 3 Blood Gas Analyzer cihazı ile ölçüldü ve pH, arteriyel oksijen parsiyel basıncı (PaO₂), arteriyel karbondioksit parsiyel basıncı (PaCO₂), arteriyel oksihemoglobin saturasyonu (O₂ sat %) değerlendirmeye alındı.

Hastaların solunum fonksiyon testleri ZAN-530 Body Plethysmograph ile yapıldı. FEV₁, FVC_{ex}, FEV₁/FVC, MEF₂₅, MEF₅₀, MEF₇₅, MEF₂₅₋₇₅, PEF, FVC_{in}, VC, RAW_{tot}, sRAW_{tot}, ERV, TLC, RV, VA, RV/TLC, DLCO, KCO parametreleri ölçüldü.

Olguların Toraks YRBT'leri Siemens Somatom Emotion Spiral BT cihazı ile çekildi. Toraks girişinden diyafragma düzeyine kadar kesit kalınlığı 1 mm, kesit aralığı 10 mm olacak şekilde kesitler alındı.

Toraks YRBT değerlendirilirken amfizem derecesi skorum ile belirlendi. Goddard ve ark. ile, Kuwano ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalar esas alınarak amfizem skorları değerlendirildi [8,9]. Diyafragma düzeyinden yukarıya doğru bütün kesitler incelendi. Her kesit ayrı ayrı değerlendirildi. Sağ ve sol akciğerde amfizem düşündürülen

Tablo III. Serum C3 ve C4 düzeyi ile son 3 yıldaki enfeksiyonla atak sayısı, TAS, SFT ve serum immünglobülin düzeyleri arasındaki korelasyon

| Korelasyon | r değeri | p değeri |
|--------------------------|----------|----------|
| C3 | | |
| Enfeksiyonla atak sayısı | -0,541 | 0,000 |
| TAS | -0,202 | 0,160 |
| FEV ₁ % | -0,058 | 0,690 |
| MEF ₂₅₋₇₅ % | -0,012 | 0,937 |
| RV/TLC % | -0,088 | 0,545 |
| DLCO % | -0,036 | 0,814 |
| IgA | 0,366 | 0,000 |
| IgE | 0,229 | 0,030 |
| IgG | 0,204 | 0,053 |
| IgM | 0,047 | 0,659 |
| C4 | | |
| Enfeksiyonla atak sayısı | -0,709 | 0,000 |
| TAS | -0,370 | 0,008 |
| FEV ₁ % | -0,030 | 0,836 |
| MEF ₂₅₋₇₅ % | 0,005 | 0,971 |
| RV/TLC % | -0,253 | 0,076 |
| DLCO % | 0,173 | 0,250 |
| IgA | -0,195 | 0,065 |
| IgE | -0,279 | 0,008 |
| IgG | 0,133 | 0,210 |
| IgM | -0,048 | 0,650 |

değişikliklerin (düşük attenuasyon alanları, harabolmuş akciğer alanları ve vasküler düzensizlik alanları) bulunduğu bölgelerin yüzdesine göre sınıflama yapıldı. Karina düzeyinin üstündeki kesitlerin bulunduğu alan üst zon, karina düzeyinin altındaki kesitlerin bulunduğu alan alt zon bölgesi olarak belirlendi. Her kesit için anormallik yoksa skor 0, anormal olduğu düşünülen kesitte izlenen amfizem alanı parankim alanının % 25'inden azsa skor 1, % 25-50 arasındaysa skor 2, % 51-75 arasındaysa skor 3, % 76-100 arasındaysa skor 4 olarak değerlendirildi. Bu şekilde olası en yüksek skor solda 4, sağda 4 olmak üzere her kesit için toplam 8 olarak belirlendi. Daha sonra her kesit için belirlenen maksimum skor kesit sayısı ile çarpıldı. Toplam skor sayısı 0-20 arasındaysa hafif, 21-50 ise orta, 51 ve üstünde ağır dereceli amfizem olarak değerlendirildi.

Çalışmanın istatistiksel analizi nonparametrik "Mann-Whitney" ve "Spearman korelasyon" testleri ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan kronik hava yolu obstrüksiyonu bulunan ve kronik bronşitli 50 olgunun (tümü erkek) yaş

Tablo IV. Serum immünglobülin düzeyleri ile enfeksiyonla atak sayısı, TAS ve sigara arasındaki korelasyon

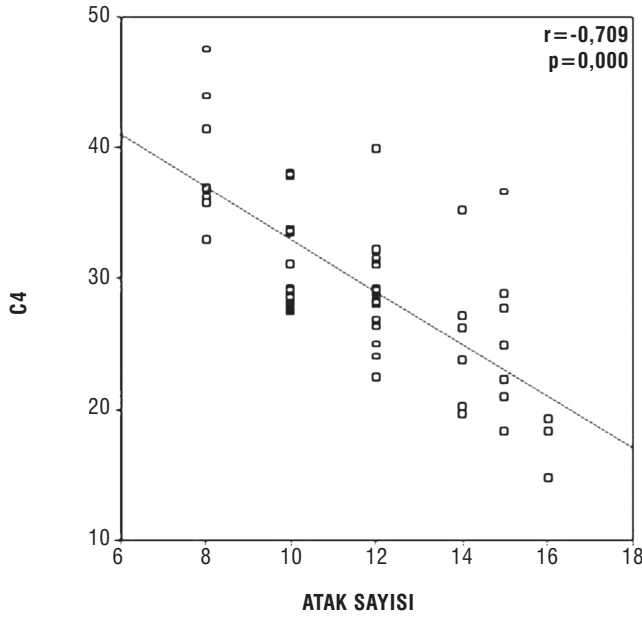
| | | Enfeksiyonla atak | TAS | Sigara |
|-----|----------|-------------------|--------|--------|
| IgA | r değeri | -0,111 | -0,102 | 0,098 |
| | p değeri | 0,445 | 0,481 | 0,497 |
| IgE | r değeri | 0,087 | 0,144 | 0,076 |
| | p değeri | 0,548 | 0,317 | 0,600 |
| IgG | r değeri | -0,152 | -0,159 | 0,152 |
| | p değeri | 0,293 | 0,271 | 0,294 |
| IgM | r değeri | -0,165 | -0,126 | -0,272 |
| | p değeri | 0,253 | 0,384 | 0,056 |

ortalaması 68.36±5,33 ve son 3 yılda enfeksiyona bağlı olarak ortalama 11,78±2,47 kez atak geçirmişlerdi. Hastalık süreleri ortalama 9,48±6,09 ve sigara kullanımları ise 64,96 ± 44,6 paket/yıldı. Çalışma grubunun serum C3 ve C4 düzeyi sırayla 126,92±24,5 ve 29,42±6,88 mg/dL idi. Kontrol grubunun serum C3 ve C4 düzeyi sırayla 127,4±21,41 (daha yüksek ancak fark anlamsız) ve 36,31±11,21 (anlamli yüksek p=0,001) mg/dL idi. Çalışma grubundaki olguların serum IgA ve IgE düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, IgM düzeyi anlamlı düşük, IgG düzeyi ise yüksek ancak anlamlı değildi (Tablo I).

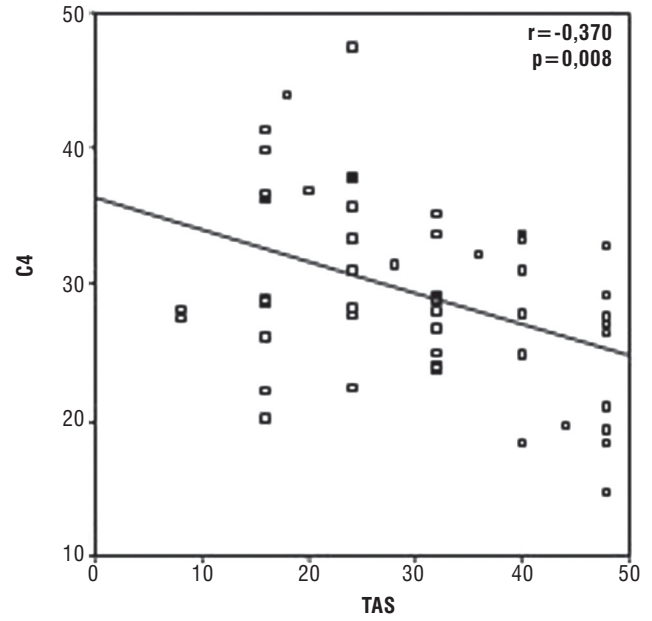
Olguların Toraks YRBT ile değerlendirilen toplam amfizem skoru (TAS), dinamik ve statik volümleri, ekspiratuar akımları, havayolu rezistansı, CO difüzyon kapasitesi, arteriyel kan gazı değerlerinin ortalamaları standart sapma ve beklenen değerlerin yüzdesi şeklinde Tablo IIde verilmiştir.

Serum C3 ve C4 düzeyi ile son 3 yıldaki enfeksiyonla atak sayısı, TAS, SFT ve serum immünglobülin düzeyleri arasındaki korelasyon Tablo III'de, serum immünglobülin düzeyleri ile enfeksiyonla atak sayısı, TAS ve sigara arasındaki korelasyon ise Tablo IV' de verilmiştir.

Serum C4 düzeyi ile; enfeksiyonla atak sayısı (r= -0.7-09, p= 0.000) (Şekil 1), TAS (r=-0.370, p=0.008) (Şekil 2) ve total IgE düzeyi (r= -0.279, p=0.008) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı. Yine atak sayısı ile TAS arasında anlamlı pozitif korelasyon (r= 0.324, p=0.022), serum C3 düzeyi ile enfeksiyonla atak sayısı arasında negatif anlamlı korelasyon (r=-0.541, p=0.000) izlendi. İmmünglobülin değerleri ile sigara düzeyi arasında ilişki bulunmazken, PaCO₂ ile FEV₁ % değerleri arasında saptanan negatif (r= -0.323, p= 0.022) PaO₂ ile FEV₁/FVC (r=0.298, p= 0.036) ve MEF₂₅₋₇₅% (r=0.336, p=0.017) arasında saptanan pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı.



Şekil 1. Serum C4 düzeyi son 3 yıldaki enfeksiyonla atak sayısı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.



Şekil 2. Serum C4 düzeyi ile Toraks YRBT ile değerlendirilen TAS arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda kronik hava yolu obstrüksiyonu olan kronik bronşitli hastalarda, kontrol grubuna göre serum C3 ve C4 düzeyi düşük bulundu ve sadece C4 düzeyinin düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıydı. Düşük serum C4 düzeyi ile respiratuar enfeksiyon sıklığı, TAS ve serum total IgE arasında negatif korelasyon saptandı. TAS'ın artmış respiratuar enfeksiyon sıklığı ile ilişkili olduğu görüldü. Serum IgA ve IgE düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek, IgM düzeyi ise düşüktü, IgG'nin yüksekliği ise istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sigara ile serum immünglobülin düzeyleri arasında ilişki olmadığı görüldü. Serum C4 düzeyi ile FEV₁ %, MEF₂₅₋₇₅ %, RV/TLC, DLCO % arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı. Yüksek PaCO₂ düşük FEV₁ % ile, yüksek PaO₂ ise artmış FEV₁/FVC ve MEF₂₅₋₇₅ ile ilişkiliydi.

Kompleman proteinleri hümmoral immünitenin bir parçasıdır ve antijenle bir kez kombine olduktan sonra antikor gibi etki etme özelliğine sahiptir. Dolaşımda inaktif formda bulunan C1, C3 ve C4 ile enzimatik kaskat sistemi tetiklenir. Bu kompleman fraksiyonları öncülleri ile aktif forma dönüşürler. Komplemanların hepsi aynı hücre tipi tarafından sentezlenmezler ve genellikle büyük proteinlerdir. Büyük çoğunluğunu C3 oluşturur, C4'le beraber kompleman sisteminin üçte ikisini oluştururlar [10].

Klasik kompleman yolu antijen-antikor kompleksiyle aktive olurken alternatif yol direkt bakteriyel polisakaridlerle aktive olur. Aktive C3b bakteriyeye bağlanır ve fagositlerin yüzeyinde bulunan C3b reseptörlerine tutunur.

Alternatif yolda C1, C4 ve C2 atlanıp C3 basamağı ile başlar [10]. Alternatif yolda yer alan C3-C9 gibi kompleman fragmanları bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısından elde edilebilmektedir. Mikrobik ürünler, spesifik antikor yokluğunda alternatif yoldan komplemanı aktive edebilirler. Bunun sonucunda nonspesifik opsoninler, nötrofiller için kemotaktik faktörler ve bakteri parçalayan "membrane attack complex" oluşmaktadır. Akciğerlerdeki kompleman plazmadan transüstasyonla geçtiği gibi, alveoler makrofajlar ve epitel hücrelerinden de sentez edilmektedir. Özellikle fagositlerden kendini koruyan *H. influenzae* ve *S. pneumoniae* gibi kapsüllü solunumsal patojenlere karşı savunmada önemli rol üstlenmektedir. Spesifik antikor varlığında, makrofaj ve nötrofillerce bu mikroorganizmaların fagositoz ve öldürülmesi kompleman tarafından arttırılmaktadır. Kompleman eksikliğinde tekrarlayan bronkopulmoner enfeksiyonlar görülmektedir [11]. Komplemanların aktivasyonu ve dolayısıyla tüketimi C3 ve C4 gibi spesifik kompleman komponentlerinin düşük seviyesi ile gösterilebilir [12].

İmmünglobülinler, serumda ve doku sıvılarında bulunan bir grup glikoproteindir. Bazıları B-hücre yüzeyinde yer alır ve B-hücrelerinin yüzey reseptörleri olarak davranır. Diğerleri (antikorlar) kan ve lenfte serbest olarak bulunur. B-hücrelerinin antikor üreten plazma hücreleri haline dönüşebilmesi için antijen ile temas etmesi gerekir. İnsanlarda esas olarak 5 immünglobülin sınıfı vardır: IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE. Her immünglobülin molekülü iki işlevlidir: Molekülün bir bölgesi antijene bağlanırken bir başka bölgesi konakçı do-

kularına, immün sistemin çeşitli hücrelerine bazı fagositik hücrelere ve komplemanın birinci komponentine (C1q) bağlanma gibi efektör işlevler görür [13].

IgM, IgG, IgE ve IgA solunumsal sekresyonlardan izole edilebilmektedir. IgA üst solunum yolları ve iletilici hava yollarında hakim iken IgG bronş ağacının daha aşağı kısımlarında ve alveollerde belirgindir. Sekretuar IgA spesifik olarak mikroorganizmanın epiteli yapışmasını önlemektedir. Böylece mikroorganizma mukosilyer transportla atılır halde kalmaktadır. İzole IgA eksikliği çok rastlanan bir primer immün yetmezlik olmasına karşılık, çoğu olguda asemptomatik olup, bazen tekrarlayan bronkopulmoner enfeksiyonlarla birliktedir. BAL sıvısında IgM eser miktarda iken etkin olan immünglobülin ise IgG'dir. Plazmadan eksüdasyonla geçtiği gibi mukozal veya lüminal lenfositlerce de üretilmektedir. IgM ve IgG ile bağlanmış mikroorganizmalar klasik yoldan komplemanı aktive ederek fagositlerce lizise gider. IgG alveoler makrofaj ve nötrofiller için komplemandan daha efektif bir opsonindir. IgG, IgM de IgA gibi antiviral reaksiyonlarda rol alırlar. IgE Fc reseptör taşıyan doğal katil hücrelerce, infekte hücrelerin destrüksiyonunu artırır (antijen aracılı hücresele immünite). *H. Influenzae*, *S. Pneumoniae*, gram negatif basiller ve *Neisseria* grubu mikroorganizmaların eliminasyonunda hümmoral immünite asıl savunma yoludur. Doğumsal veya edinsel defekt durumlarında bu tip patojenlere bağlı ağır solunumsal enfeksiyonlara sık rastlanmaktadır [11].

Daha önce bildirilen yayınlarda KOAH'lılarda ve özellikle kronik bronşitlilerde C3 ve C4'ün azaldığı gösterilmiştir [3-5]. Miller ve ark. 45-60 yaşlarında, FEV₁ ≤% 70 olan 111 KOAH'lı hastada benzer özellikleri olan 111 sağlıklı olguya göre serum C3 ve C4 düzeylerini düşük bulmuşlardır. Serum C3 ve C4 seviyesi sırasıyla hastalarda 123±44 ve 30±8 mg/dL, kontrol grubunda 142±38 ve 34±14 mg/dL bulunmuştur. Serum C3 ve C4 düşüklüğü ile kronik öksürük ve balgam çıkarma miktarı arasında anlamlı ilişki saptanmış, ancak solunum yolu enfeksiyon sıklığı ve ciddiyeti birbirini etkileyen faktörler olmasına rağmen, aralarında anlamlı ilişki gösterilememiştir [4]. Bu çalışmadaki hasta grubunda serum C3 düzeyinin düşüklüğü daha belirgin olsa da, serum C3 ve C4 düzeyinin hasta grubunda düşük bulunması bizim çalışmamızla benzer sonuçlardı. Biz çalışmamızda farklı olarak serum C3 ve C4 düzeyi ile geçirilmiş enfeksiyon sıklığı arasında belirgin negatif korelasyon saptadık.

Yirmi kronik bronşitli hasta ile yapılan bir başka çalışmada, benzer yaş ve sigara içme özellikleri olan 20 sağlıklı kontrol grubuna kıyasla serum C3 ve C4 düzeyi düşük bulunmuş, ancak sadece C4 düzeyinin düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıymiş. Serum C4 seviyesi ile solunumsal en-

feksiyonların sıklığı, solunum fonksiyon parametreleri ve radyolojik amfizem skoru arasında belirgin korelasyon bulunmuşlardır. Sonuçta düşük serum C4 düzeyinin bozulmuş hava yolu patensi, hava hapsi ve kayda değer elastik recoil kaybı ve akciğer fonksiyon profilinde azalmaya yol açarak pulmoner amfizeme neden olduğunu belirtmişlerdir [5]. Biz de çalışmamızda da benzer olarak düşük serum C4 düzeyinin, artmış son 3 yıldaki enfeksiyonla atak sıklığı ve TAS arasında anlamlı ilişki saptadık. Solunum fonksiyon parametrelerinden RV/TLC% ile serum C4 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif korelasyon vardı. Yine bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak amfizem skorlaması PA ve lateral göğüs radyogramı ile belirlenmiştir. Biz hastaların amfizem derecesini Toraks YRBT ile değerlendirip skorladık.

Ülkemizden bildirilen bir çalışmada da, KOAH'lı 24 hasta alevlenme ve stabil dönem olarak farklı iki grupta ele alınıp 20 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında serum C3, C4 ve immünglobülin düzeylerinin farklı olmadığı, kompleman düzeylerinin KOAH alevlenmesi ve sigara içimi ile ilişkili olmadığı, IgE düzeyinin ise KOAH alevlenmesinde yüksek olduğu belirlenmiştir [14]. Bu çalışma Marinov ve arkadaşlarının 42, Fietta ve arkadaşlarının ise 66 KOAH'lı olgunun serum kompleman düzeylerini normal erişkinlerle karşılaştırıp fark bulamadıkları çalışmalarla benzerdir [15,16]. Bizim çalışmamızla benzer olarak serum kompleman düzeyi ile olguların SFT parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda, serum C4 ve IgM düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük, IgA ve IgE düzeyi ise yüksek bulundu. Bu durum bizim çalışmaya dahil edilme kriterlerimizin farklı olmasından kaynaklanabilir.

Nash'ın solunum yolu enfeksiyonları olan hastalarda serum İmmünglobülin düzeylerini değerlendirmiş olduğu çalışmada, serum IgA ve IgG düzeyleri anlamlı yüksek bulunurken, IgM düzeyinin yüksekliği anlamlı bulunmamıştır. Daha belirgin yüksek olan serum IgA düzeyi için hastalıklı akciğerdeki bronşiyal ilişkili lenfoid dokunun önemli bir kaynak olduğu savunulmuştur [17].

KOAH'lı olguların serum ve nazal yıkama sıvılarında immünglobülin seviyelerinin bakıldığı bir diğer çalışmada, serum IgA, IgG, IgM ve IgE seviyelerinin hasta ve kontrol gruplarında farklı olmadığı, nazal yıkama sıvılarında ise IgG ve IgA'nın hasta grubunda yüksek olduğu görülmüştür. Solunum yolu sekresyonlarında oldukça yüksek konsantrasyonda bulunan IgA'nın KOAH'lı hastalarda solunum yolu epitelden aktif olarak salgılandığının göstergesi olarak kabul edilmiştir [18].

Yamamoto ve ark. ise korpulmonale, amfizem, astım ve kontrol grubunun serum immünglobülin düzeylerini karşılaştırdıklarında; korpulmonaleli hasta grubunda serum IgG düzeyini, korpulmonaleli ve amfizemli hastalarda ise serum IgA düzeyini yüksek bulmuşlardır. Kronik korpulmonaleli olgulardaki serum IgG düzeyinin yüksek olmasını kardiyak dokuya karşı anti kardiyak antikorların üretilmesine bağlı olduğunu bildirmişlerdir [19].

Ağır KOAH'lı olgularda yapılan bir diğer çalışmada, serum immünglobülin seviyelerine bakıldığında, IgA'nın belirgin yükseldiğini, IgG'nin anlamlı azaldığını, IgM konsantrasyonunda ise değişiklik olmadığını izlemişlerdir. IgA yüksekliğini bronş duvarının kronik spesifik olmayan enfeksiyonuna bağlamışlar. IgG düşüklüğünü ise kronik hipoksiye bağlı immünglobülin üretiminin azalmasının bir göstergesi olabilir şeklinde yorumlamışlardır [20].

Görüldüğü gibi KOAH'lı hastalarda serum immünglobülin düzeyleri ile yapılan çalışmalarda sonuçlar arasında farklılıklar olmakla birlikte ortak yönler de vardır. [15-20]. Büyük bir çoğunluğunda ortak olan serum IgA düzeyinin yüksekliği [17-20]. Biz de çalışmamızda serum IgA düzeyini yüksek bulduk. Farklılıklar ise hastaların tanı kriterlerinin farklı olmasından, stabil ya da alevlenme döneminde olmalarından ya da çalışmalara dahil edilme kriterlerinin farklılığından kaynaklanabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalara göre kronik bronşit ve amfizem arasındaki ilişki bronş ve bronşiyol duvarındaki inflamatuvar sürecin amfizem patogenezi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür [20,21]. Yabancı madde ve bakteri fagositozu sırasında nötrofil ve alveolar makrofajlar elastaz ve metalloproteinazların salınımından sorumlu tutulmaktadır [22]. Elastolitik enzimlerin salınımı elastolizise ve elastik akciğer dokusunda hasara sebep olur [22,23]. Yine, nötrofil, makrofaj veya sigara kaynaklı oksidanlar koruyucu antiproteazları inaktive edebilir ve akciğer matrisinin onarımına engel olabilirler.

Sonuç olarak, kronik hava yolu obstrüksiyonu olan, sık solunum yolu enfeksiyonu atakları geçiren kronik bronşitli hastalarda, serum C3 ve özellikle C4 düzeyini kontrol grubuna göre düşük bulduk. Bu diğer kompleman sisteminin ardışık olarak tüketiminin göstergesidir. Konak savunma mekanizması olarak gelişen kronik kompleman aktivasyonu ile intrapulmoner nötrofil ve makrofaj aktivasyonu olur, bu da elastolitik enzim salınımı ile amfizem gelişiminden sorumlu olabilir. Düşüncemize uygun olarak düşük serum C4 düzeyinin artmış TAS ile korele olduğunu gördük. Bununla birlikte serum C3 seviyesi ile TAS ve solunum fonksiyon testleri arasında anlamlı korelasyon saptamadık.. Hastaların düşük serum C3 seviyesi esas olarak respiratuvar

enfeksiyonla ilişkilidir. C3 komponenti C4 komponentinden daha komplike bir yolla etkilenir. C3 hem klasik, hem de alternatif yolda yer alır ve aynı zamanda lökosit elastaz gibi diğer faktörlerle de parçalandığı bilinmektedir. Amfizem derecesi ile serum C3 düzeyi arasında anlamlı korelasyon olmaması bununla açıklanabilir. Serum immünglobülinlerinden; IgA, IgG, IgE düzeylerini kontrol grubuna kıyasla yüksek, IgM düzeyini ise düşük bulduk ancak TAS, C3, C4 ya da solunum fonksiyon testleri ile arasında ilişki yoktu. Bu çalışmada düşük kompleman düzeyi ile amfizem skoru arasında korelasyon bulunmakla birlikte kronik bronşitte kompleman aktivasyonu amfizeme neden olmaktadır şeklinde bir yargıya varamayız. Bununla birlikte kompleman aktivasyonu, amfizeme olan etkisi, hümmoral immün cevap ilişkileri sorgulanmaya değerdir.

KAYNAKLAR

1. Calverley PM. The GOLD classification has advanced understanding of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:211-2; discussion 214.
2. Samurkaşoğlu B. Epidemiyoloji ve risk faktörleri. In: Saryal SB, Acıcan T; eds. Güncel bilgiler ışığında kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003:9-20.
3. Chauhan S, Gupta MK, Goyal A et al. Alterations in immunoglobulins and complement levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Med Res* 1990;92:241-5.
4. Miller RD, Kueppers F, Offord KP. Serum concentrations of C3 and C4 of the complement system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Lab Clin Med* 1980;95:266-71.
5. Kosmas EN, Zorpidou D, Vassilareas V et al. Decreased C4 complement serum levels correlate with the degree of emphysema in patient with chronic bronchitis. *Chest* 1997;112:341-7.
6. Burnett D. Immunoglobulins in the lung. *Thorax* 1986;41:337-44.
7. Falk GA, Siskind GW, Smith JP. Immunoglobulin elevations in the serum of patients with chronic bronchitis and emphysema. *J Immunol* 1970;105:1559-62.
8. Goddard PR, Nicholson EM, Laszlo G, Watt I. Computed Tomography in pulmonary emphysema. *Clin Radiol* 1982;33:379-87.
9. Kuwano K, Matsuba K, Ikeda T et al. The diagnosis of mild emphysema. Corelation of computed tomography and pathology scores. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:169-78.
10. Vidinel İ. Akciğer hastalıkları. İzmir 1989:101-11.
11. Özlü T. Solunum sisteminin savunma mekanizmaları. In: Ekim N; ed. Solunum sistemi enfeksiyonları. I. baskı. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2001:1-10.
12. Rich EA. The role of immune abnormalities and inflammation in causing and perpetuating COPD. In: Cherniack NS; ed. Chronic obstructive pulmonary disease. Philadelphia: WB Saunders; 1991:235-48.
13. Uzun Ö. Bitmeyen savaş: Mikroorganizmaya karşı konakçı. In: Uzun Ö, Ünal S; eds. Güncel bilgiler ışığında enfeksiyon hastalıkları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2001:15-21.
14. Karadağ F, Polatlı M, Çildağ O, Aydın N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında serum kompleman ve immünglobülin düzeyleri. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2000;1:13-6.

15. Marinov KH, Balanova A, Nikolov K et al. Immunological changes in the exacerbated form of chronic obstructive pulmonary disease. *Vutr Boles* 1986;25:60-3.
16. Fietta A, Bersani C, De Rose V et al. Evaluation of systemic host defence mechanisms in chronic bronchitis. *Respiration* 1988;53:37-43.
17. Nash DR. Serum immunoglobulin abnormalities in patients with respiratory tract disease. *Ann Clin Res* 1979;11:49-52.
18. Miller RD, Gleich GJ, Offord KP, Dunnette SL. Immunoglobulin concentrations in serum and nasal secretion in chronic obstructive pulmonary disease. A matched-pair study. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:229-38.
19. Yamamoto T, Fukuta S, Iwamoto S et al. Quantitative determination of serum immunoglobulins in chronic obstructive pulmonary diseases with special reference to cor pulmonale. *Jpn Circ J* 1976;40:103-7.
20. Thurlbeck WM. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary diseases. *Clin Chest Med* 1990;11:389-404.
21. Snider GL. Chronic obstructive pulmonary disease: a definition and implications of structural determinants of airflow obstruction for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:3-8.
22. Travis J, Pike R, Imamura T, Potempa J. The role of proteolytic enzymes in the development of pulmonary emphysema and periodontal disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:143-6.
23. Shapiro SD. Elastolytic metalloproteinases produced by human mononuclear phagocytes: potential roles in destructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:160-4.