

# Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Olgularda Atak Şiddeti ile Kompleman C3 ve C4 Seviyeleri Arasındaki İlişki

Gamze Kırkıl\*, Mehmet Hamdi Muz\*, Teyfik Turgut\*, Figen Deveci\*, Fulya İlhan\*\*

\*Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

\*\*Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı

## Özet

Bakteriyel veya viral solunum yolu hastalıklarına cevap olarak kompleman sisteminin aktive olduğu ve aktivasyon sonucu kompleman tüketiminin arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmanın amacı; kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan olgularda C3 ve C4 seviyelerini ölçmek ve kompleman seviyesi ile atak şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne akut atak nedeni ile yatırılan 50 KOAH'lı olgu alındı. Sigara içen, sağlıklı 20 olgu da kontrol grubu olarak belirlendi. Tüm olguların serum C3 ve C4 seviyeleri, KOAH'lı olguların arteriyel kan gazları ve solunum fonksiyon testleri değerlendirildi.

7'si bayan, 43'ü erkek olan KOAH'lı olguların yaş ortalaması  $65.22 \pm 5.23$  idi. Hastalık süreleri ortalama  $7.74 \pm 5.84$  yıldır. Sigara içme süreleri ise  $43.38 \pm 23.29$  paket/yıl idi. Evre II, evre III ve evre IV KOAH'lı olguların C3, C4 seviyelerinin, evre I KOAH'lı olguların ise C4 seviyesinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu, ancak evre I KOAH'lı olguların C3 seviyesinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı saptandı. KOAH'lı olguların C3 seviyeleri ile PaO<sub>2</sub> ve FEV<sub>1</sub> değerleri arasında herhangi bir korelasyon gözlenmezken, C4 seviyelerinin hem PaO<sub>2</sub> hem de FEV<sub>1</sub> değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği izlendi.

Sonuç olarak, KOAH'lı olgularda C4 kompleman seviyesi ölçümünün KOAH alevlenmesinin göstergesi olarak kullanılabileceğini ve hastalığın ağırlık derecesini saptamakta yararlı olabileceğini düşünüyoruz.

**Akciğer Arşivi:** 2005; 6: 102-105

**Anahtar Kelimeler:** KOAH, C3, C4, atak

## Summary

### The Relation Between Severity of Disease and Complement C3, C4 Levels in COPD Cases

It is determined that complement system is activated response to the bacterial and viral infections and its consumption increases after activation. In this study we aimed to measure the serum levels of C3 and C4 in COPD patients, and to investigate whether the relation between complement levels and severity of attack.

Fifty COPD patients who admitted to Chest Department of Fırat University Fırat Medical Center because of an attack, and 20 cases, who were current smoker and healthy (control group) were enrolled to the study. Serum C3, C4 levels of all groups, and arterial blood analyses, pulmonary function tests of COPD patients were estimated.

The mean age of COPD patients was  $65.22 \pm 5.23$ . 7 of them were female, and 43 of them were male. Disease period was  $7.74 \pm 5.84$  years. Time of smoking was  $43.38 \pm 23.29$  packet/year. Serum C3, C4 levels in stage II, III, and IV, and serum C4 levels in stage I COPD patients were statistically lower than control group, but serum C3 level showed no difference between stage I COPD patients and control group. Although serum C4 levels correlated with PaO<sub>2</sub>, and FEV<sub>1</sub> levels in COPD patients, serum C3 levels did not correlate with PaO<sub>2</sub>, and FEV<sub>1</sub> levels.

In conclusion, we think that evaluation of serum C4 levels in COPD patients may be useful for determining the disease severity, and can be a useful marker of COPD attack.

**Archives of Lung:** 2005; 6: 102-105

**Key Words:** COPD, C3, C4, attack

## Giriş

Kompleman sistemi elektroforetik olarak  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  globülinler içinde yer alan ve molekül ağırlıkları 25 ile 500 kDa ara-

sında değişen, birbiri ile reaksiyona girebilen 20'den fazla plazma proteini içermektedir. Bunlar bir seri proteolitik olayda karşılıklı olarak etkileşime girerler ve inflamatuvar peptidlerin (C3a, C5a), opsoninlerin (C3b, iC3b, C3d, C4b, C4d)

yüzeyle kovalan bağlanmasına ve membran saldırı kompleksinin (C5b-9) oluşmasına yol açarlar. Kompleman komponentlerinin organizmada değişik organ ve hücrelerde yapıldıkları gösterilmiştir. Monositler, makrofajlar, böbreğin tubular ve glomerular hücreleri ve diğer çeşitli epitelyal hücreler ile hepatositler başlıca yapım yerleridir. Bu sistemin asıl görevi, immün ve inflamatuvar reaksiyonlara katılmak ve bu reaksiyonları güçlendirmektir (1).

Otoimmün hastalık geliştirilen hayvan modellerinde kompleman aktivasyonunun doku hasarı oluşumunda başlangıç basamağını oluşturduğu bildirilmiştir (2). Akut akciğer hasarı oluşturulan hayvan modellerinde de kompleman sisteminin patogeneizde hayati rol oynadığı belirtilmiştir (3).

Kemotaktik kompleman bileşenlerine cevap olarak inflamatuvar hücrelerde agregasyon geliştiği ve bu inflamatuvar hücrelerin distal havayollarında, pulmoner mikrovasküler alanda fagosit şeklinde davrandığı bilinmektedir. Sonuçta da pulmoner amfizem patogenezinde önemli rol oynadığı bilinen elastaz ve oksijen radikallerinin ortama salınması gerçekleşmektedir (4).

Bakteriyel veya viral solunum yolu hastalıklarına cevap olarak kompleman sisteminin aktive olduğu ve C3, C4 gibi spesifik kompleman bileşenlerinin seviyelerinin düştüğü gözlenmiş ve aktivasyon sonucu kompleman tüketiminin arttığı tespit edilmiştir (5).

KOAH'lı olan olgularda en sık atak nedeninin rekürren solunum yolu infeksiyonları olduğu bilinmektedir (6, 7). Bu enfeksiyonlar nedeni ile KOAH'da kompleman sisteminin aktive olacağı ve serum C3 ve C4 seviyelerinin azalabileceği düşünülebilir. Bu çalışma KOAH'lı hastalarda C3 ve C4 seviyelerini ölçmek ve bunların atak şiddeti ile ilişkisini araştırmak amacıyla planlandı.

## Materyal ve Metod

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne akut atak nedeni ile yatırılan ve halen sigara içen 50 KOAH'lı olgu alındı. KOAH tanısı GOLD kılavuzuna göre semptomlar, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve solunum fonksiyon testi parametreleri göz önüne alınarak konuldu (8). Olguların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, sigara öyküsü ve semptomları sorgulandı.

Sistemik, allerjik, neoplastik veya immunolojik hastalık varlığı, solunum fonksiyonlarında reverzibilite saptanması,  $\alpha_1$ -antitripsin eksikliğine bağlı büllöz amfizem veya eşlik eden diğer akciğer hastalığı varlığı çalışmaya alınmama kriterleri olarak belirlendi.

KOAH'lı olgular ile aynı yaş grubunda ve cinsiyette, herhangi bir akciğer ve sistemik hastalığı bulunmayan, akciğer fonksiyonu spirometrik olarak normal olan, son 1 ay içerisinde herhangi bir enfeksiyon öyküsü ve düzenli ilaç kullanma öyküsü olmayan, halen sigara içen 20 olgu rastgele seçilerek kontrol grubu olarak belirlendi.

Tüm çalışma olgularından serum C3 ve C4 seviyelerinin ölçümü için 10 ml venöz kan alındı. Ayrıca KOAH'lı olgulardan atak şiddetini belirlemek için 5 ml arteriyel kan örneği alındı ve solunum fonksiyon testleri uygulandı.

KOAH'lı olgulara spirometri laboratuvarında Superspiro (Micromedical Limited, Rochester, England) cihazı ile solunum fonksiyon testleri yapılarak FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri ölçüldü. Ölçüm, oda ısısında, burun kısıkaçla kapatılarak, istirahatte en az üç kez yapıldı ve en iyi değerler alındı.

Serum C3 ve C4 seviyeleri İmmunoloji laboratuvarında turbidimetrik metod (Alfa Wasserman Diagnostics, Italy) ile, arteriyel kan gazı ölçümleri Biyokimya Laboratuvarında (Nova Biomedical, Stat Profile M) yapıldı.

Verileri değerlendirmede SPSS bilgisayar programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırma için Kruskal-Wallis varyans analizi, iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, parametreler arasındaki bağıntıyı araştırmak için de Spearman korelasyon analizi kullanıldı. p<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

KOAH'lı olguların yaş ortalaması 65.22±5.23 idi. Olguların 7'si kadın, 43'ü erkekti. Hastalık süreleri ortalama 7.74±5.84 yıldır. Sigara içme süreleri ise 43.38±23.29 paket/yıl idi.

Olgular FEV<sub>1</sub> değerleri göz önüne alınarak GOLD raporuna göre sınıflandırıldığında; 4 olgu evre I (hafif; FEV<sub>1</sub>≥%80), 12 olgu evre II (orta; %50≤FEV<sub>1</sub><80), 23 olgu evre III (ağır; %30≤FEV<sub>1</sub><%50) ve 11 olgu evre IV (çok ağır, FEV<sub>1</sub><%30) olarak gruplandırıldı.

Çalışma ve kontrol grubunun serum C3 ve C4 seviyeleri karşılaştırıldığında; evre II, evre III ve evre IV KOAH'lı olguların C3, C4 seviyelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi (evre II olan olgularda C3 için p<0.001, C4 için p=0.001, evre III olan olgularda C3 ve C4 için p<0.001, evre IV olan olgularda C3 için p=0.002, C4 için p<0.001). Evre I KOAH'lı olgularda da bu değerler düşüktü, ancak C4 seviyesinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilirken (p<0.05) C3 seviyesinde anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların C3 ve C4 seviyeleri Tablo I'de sunulmuştur.

KOAH'lı olgularda hastalık şiddetinin C3 ve C4 seviyeleri ile ilişkisi olup olmadığını değerlendirmek için olguların PaO<sub>2</sub> ve FEV<sub>1</sub> değerleri ile C3, C4 arasında korelasyon varlığı araştırıldı. KOAH'lı olguların C3 seviyeleri ile PaO<sub>2</sub> ve FEV<sub>1</sub> değerleri arasında herhangi bir korelasyon gözlenmezken, C4 seviyeleri hem PaO<sub>2</sub> hem de FEV<sub>1</sub> değerleri

**Tablo I: Çalışma ve kontrol grubundaki olguların C3 ve C4 seviyeleri.**

Olgular	C3 (g/lt)	C4(g/lt)
Evre I	1.95±0.28	0.47±0.15
Evre II	1.62±0.49	0.46±0.13
Evre III	1.54±0.38	0.39±0.17
Evre IV	1.55±0.65	0.37±0.12
Kontrol olguları	2.36±0.44	0.78±0.26

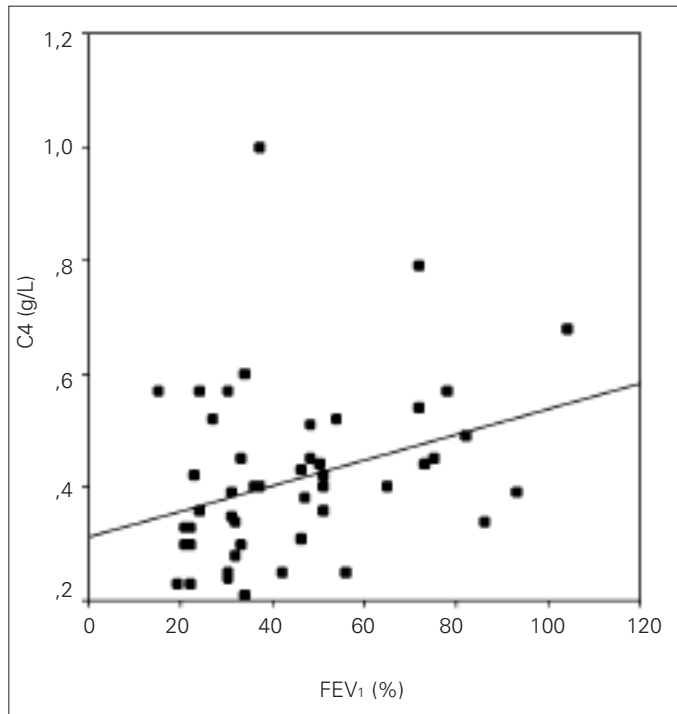
ile pozitif korelasyon gösterdi (PaO<sub>2</sub> için  $r=0.313$ ,  $p=0.027$ , FEV<sub>1</sub> için  $r=0.371$ ,  $p=0.008$ ). C4 ile PaO<sub>2</sub> ve FEV<sub>1</sub> değerleri arasındaki korelasyon şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir. Olguların PaO<sub>2</sub> ve FEV<sub>1</sub> değerleri ise Tablo II'de sunulmuştur.

## Tartışma

Kompleman sistemi normal serumda düşük konsantrasyonlarda bulunan son derece karmaşık bir grup proteinden oluşur. Total serum proteininin %4-5'ini oluşturan komplemanların 2/3'ü C3 ve C4'tür. Humoral savunma sisteminin bir parçası olan komplemanlar, klasik yolda antijen-antikor komplekslerinin oluşumu ile, alternatif yolda ise bakteriyel ve fungal mukopolisakaridler ile aktive olabilir (9). Kompleman sisteminin temel görevi immün ve inflamatuvar reaksiyonlara katılarak bunları güçlendirmektir. Kompleman komponentlerinin her biri aktive olduğunda proenzim olarak görev yaparlar ve kompleman kaskadında güçlü bir amplifikasyon olur. Vücutta kronik bir inflamasyonun varlığı kompleman aktivasyonunu tetiklerken kompleman proteinlerinin tükenmesine neden olabileceği gibi hipokomplementemi halinde enfeksiyonlara cevabın arttığı bilinmektedir (10).

Tablo II: KOAH'lı olguların PaO<sub>2</sub> ve FEV<sub>1</sub> değerleri.

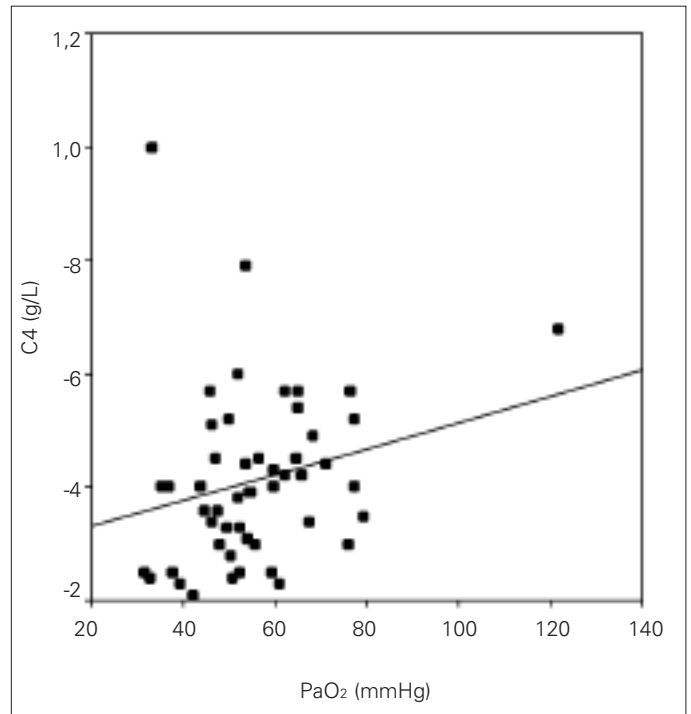
Olgular	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	FEV <sub>1</sub> (%pred)
Evre I	72.62±33.78	91.25±9.63
Evre II	59.69±12.08	61.45±11.21
Evre III	50.97±13.06	36.73±6.47
Evre IV	54.85±10.59	21.81±3.06



Şekil 1: C4 düzeyleri ile FEV<sub>1</sub> arasındaki korelasyon.

Sigara içen KOAH'lı olgular ile sigara içen kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada, Chauhan ve arkadaşları serum C3 ve C4 seviyelerinin KOAH'lı grupta kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (11). KOAH gibi kompleks multifaktöriyel hastalıklarda, konak faktörlerinin araştırıldığı bir diğer çalışmada da FEV<sub>1</sub> değerleri <%70 olan olgular ile FEV<sub>1</sub> değerleri >%85 olan olgular karşılaştırıldığında, FEV<sub>1</sub> değerleri düşük olan grupta serum C3 ve C4 seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Ayrıca düşük C3 ve C4 seviyeleri ile kronik öksürük ve balgam çıkarma arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiş ve kompleman düzeyinin daha düşük olduğu grupta enfeksiyonların daha ağır ve daha sık olduğu bildirilmiştir (12). Bizim çalışmamızda da KOAH'lı olguların serum C3 ve C4 seviyelerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğunu gördük. Ancak zıt sonuçların bildirildiği çalışmalar da mevcuttur (13, 14, 15). Karadağ ve ark. yaptıkları çalışmada KOAH alevlenmesinde ve stabil dönemde serum kompleman düzeylerinde farklılık tespit edilmemiştir (15). Bakteriyel veya viral solunum yolu enfeksiyonlarına yanıt olarak kompleman sisteminin aktive olacağı düşünüldüğünde serum düzeylerinin düşmesi beklenir. Bazı çalışmalarda kontrol grubu ile fark tespit edilmemesinin nedeni; hasta yaşlarının farklılığı (Miller (12) ve ark. 45-60 yaş arasındaki hastalar üzerinde çalışırken, Kosmas (16) ve ark. 60-75 yaş arasındaki hastaları almışlardır), çalışmaya alınma kriterlerinin farklılığı ve kompleman seviye ölçümündeki metod farklılığı olabilir.

Kosmas ve ark. serum C4 düzeyi ile solunumsal enfeksiyonların sıklığı, solunum fonksiyon testi parametreleri ve radyolojik amfizem skoru arasında ilişki bulmuşlardır. Serum C4 düzeyi düşük olan KOAH'lıların daha sık solunum yolu enfeksiyonu geçiren, akciğer grafisinde amfizemle



Şekil 2: C4 düzeyleri ile PaO<sub>2</sub> arasındaki korelasyon.

uyumlu bulguları daha fazla, küçük hava yolu disfonksiyonu ve hava hapsi daha belirgin olgular olduğunu bildirmişlerdir, ancak serum C3 seviyesi ile amfizem profilinin belirgin bir korelasyon göstermediği belirtilmiştir (16). Bizim çalışmamızda da KOAH'lı olgularda FEV<sub>1</sub> ve PaO<sub>2</sub> değerleri azaldıkça, hastalık şiddeti arttıkça C4 düzeyinin azaldığını gördük. Ancak C3 seviyesi bu parametrelerle anlamlı korelasyon göstermedi. Kompleman C3 seviyeleri ile korelasyon gözlenmemesinin nedeni, C3'ün anahtar komponent olarak hem klasik hem de alternatif yolda görev yapması ve C3a fragmanının önemli bir kemotaktik olarak biyolojik etkinlik göstermesi olabilir.

Sonuç olarak, KOAH'lı olgularda C4 kompleman düzeyi ölçümünün KOAH alevlenmesi göstergesi olarak kullanılabilirliğini ya da hastalığın ağırlık derecesini saptamakta yararlı olabileceğini düşünüyoruz.

## Kaynaklar

1. Kılıçturgay K. İmmunoloji. 3.baskı. İstanbul; Nobel ve Güneş Kitabevi. 2003: 153-63.
2. Weisman HF, Bartow T, Leppo MK, Marsh HC Jr, Carson GR, Concino MF, Boyle MP, Roux KH, Weisfeldt ML, Fearon DT: Soluble human complement receptor type 1: In vivo inhibitor of complement suppressing post ischemic myocardial inflammation and necrosis. *Science* 1990; 249: 146-51.
3. Vaporciyan AA, Mulligan MS, Warren JS, Barton PA, Miyasaka M, Ward PA: Up-regulation of lung vascular ICAM-1 in rats is complement dependent. *J Immunol* 1995; 155: 1442-49.
4. Snider GL. Emphysema: the first two centuries-and beyond (part 2). *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1615-22.
5. 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.
6. Wilson R. The role of infection in COPD. *Chest* 1998; 113: 242-8.
7. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638-45.
8. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD NHLBI/WHO Workshop report 2003.
9. Weir DM. *Immunology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1979:16-20.
10. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*. Sixth Ed. London; Mosby. 2001:54-61.
11. Chauhan S, Gupta MK, Goyal A, Dasgupta DJ. Alterations in immunoglobulin and complement levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Med Res* 1990; 92: 241-5.
12. 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(2): 266-71.
13. Marinov Kh, Balanova A, Nikolov K, Baleva M, Terzieva Ts. Immunological changes in the exacerbated form of chronic obstructive pulmonary disease. *Vutr Boles* 1986; 25(2): 60-3.
14. Fietta A, Bersani C, De Rose V, Grassi FA, Mangiaratti P, Uccelli M, Grassi C. Evaluation of systemic host defence mechanisms in chronic bronchitis. *Respiration* 1988; 53: 37-43.
15. Karadağ F, Polatlı M, Çildağ O, Aydın N. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında serum kompleman ve immünglobülin düzeyleri. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2000; 1(2): 13-6.
16. Kosmas EN, Zorpidou D, Vassilareas V, Rousseu T, Michalides S. Decreased C4 complement serum levels correlate with the degree of emphysema in patients with chronic bronchitis. *Chest* 1997; 112: 341-7.