

Kompieman Sistemi ve Sekonder Kompleman Hastalıkları

COMPLEMENT SYSTEM AND ITS SECONDARY DISORDERS

F Müjgan AYNACI*, Erol ERDURAN**, Yusuf GEDİK'

* Yrd.Doç.Dr.KTÜ Tıp Fakültesi Pediatri ABD,

** Doç.Dr.KTÜ Tıp Fakültesi Pediatri ABD,

— Prof.Dr.KTU Tıp Fakültesi Pediatri ABD, TRABZON

ÖZET

Kompieman sistemi inflamasyonun temel mediatörüdür. Kompieman sisteminin başlıca etkileri; vasoaktif mediatörlerin salınım/, opsonizasyon endotoksinlerin nötralizasyonu, immun komplekslerin solübilizasyonudur. Sekonder kompieman eksikliklerinin çoğu kompieman tüketimi, azalmış sentez veya katabolizma artışına bağlıdır.

Anahtar Kelimeler: Kompieman sistemi, Sekonder bozukluklar

T Klin Pediatri 1995. 5:43-49

Kompieman sistemi kimyasal ve immünolojik olarak farklı yapıda 25 plazma proteininden oluşur (1-3). Bunlar birbirleri ile, antikor veya hücre membranları ile reaksiyona girebilirler. Sistemin aktivasyonu, hücre harabiyetli, bakteri ve virüslerle savaşım ve iltihabı reaksiyon oluşmasına yardım eder. Ayrıca diğer humoral ve hücreli sistemleri etkileyerek, mast hücrelerinden histamin açığa çıkmasına ve lökosit migrasyonu ile fagositozu yardımcı olur. Bu plazma proteinleri normalde dolaşımında inaktif hale bulunurlar.

Kompieman etkisi klasik ve alterne yol olmak üzere iki yolla başlatılır. Komponentler klasik yolda numaralarla (C1, C2, C3 vb), alterne yolda ise harflerle belirlenir (faktör B, faktör D, vb). Enzimatik parçalanma ile oluşan korponentlerise küçük harflerle belirtilir (C3a, C3b vb) (4). Aktif enzim olan komponentler üzerlerine çizgi çekilerek belirtilir (C5b, C6-7 vb).

Klasik ve alterne yol, değişik maddelerle aktive olur ve her iki aktivasyon sisteminde de C5-9 aktivasyonu ortaktır.

Geliş Tarihi: 14.3.1995

Yazışma Adresi: Dr.F.Müjgan AYNACI

LNolu Çömlekçi mah İğri sok. No:5
61100, TRABZON

T Klin J Psdiatr 1995, 4

SUMMARY

The complement system is a principle mediator of inflammation. Effects of the complement system activation are release of vasoactive mediators, opsonisation, neutralization of endotoxin and solubilisation of immun complexes. Most secondary complement deficiencies are due to consumption, decreased synthesis or increased catabolism of the complement

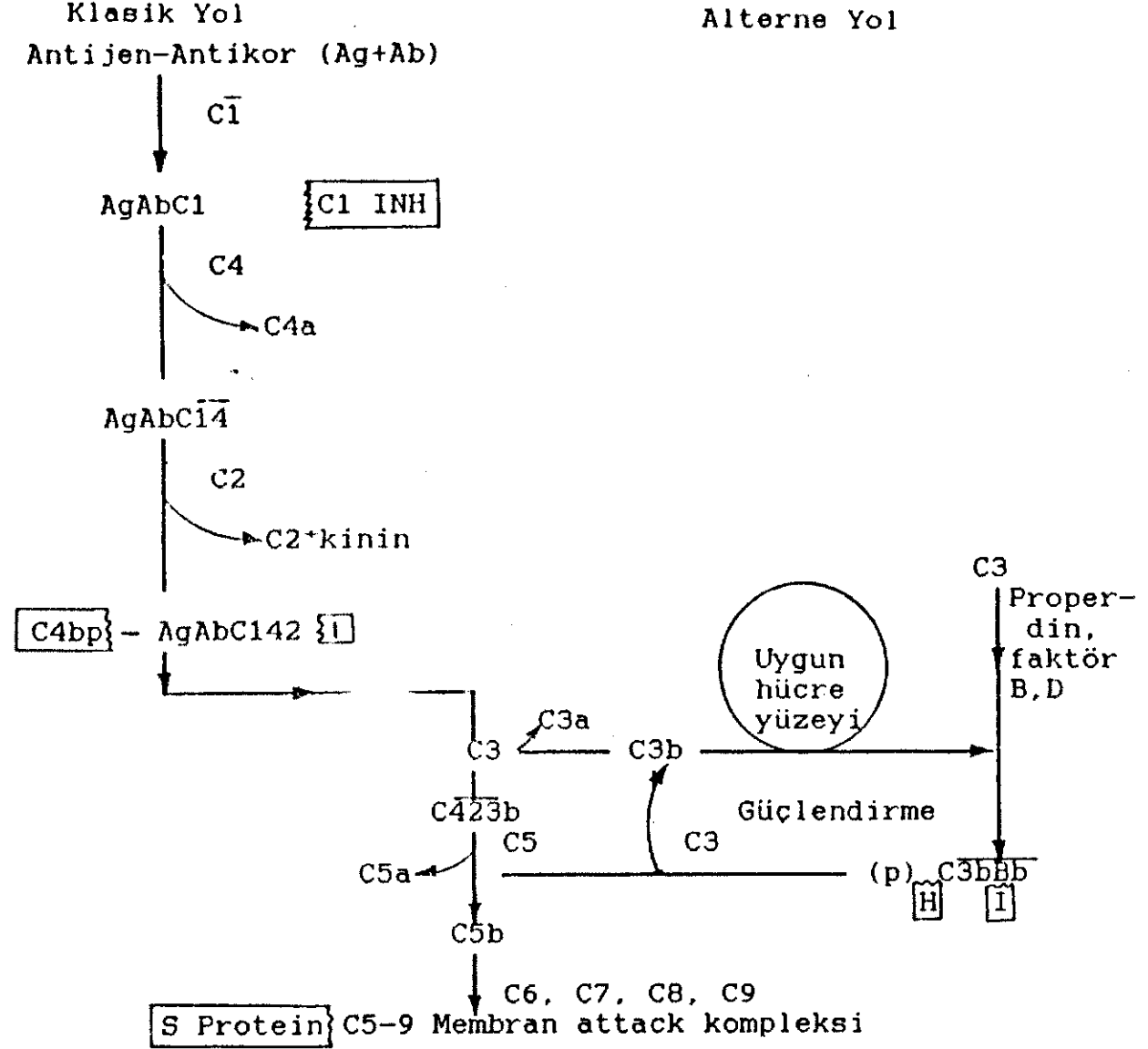
Key Words: Complement system, Secondary disorders

Klasik yoldan kompieman aktivasyonuna, 01 ile C9 arasında yer alan 9 majör komponent katılır. IgM ve IgG ile oluşmuş immün kompleksler ve ayrıca polinükleotidler, CRP, bazı virüsler ve plazran, komplemanı klasik yoldan aktive edebilirler.

Klasik yoldan kompieman aktivasyonu, immünglobulinin Fc parçasının C1 komponentine bağlanması ile başlar (Şekil 1) (4). C1; C1q, C1r ve -01 s olmak üzere üç alt birimden oluşur, C1 kompleksi C1q fraksiyonu aracılığı ile aktivatöre bağlanır. C1r ise Ca** aracılığı ile C1s'i aktive eder. Böylece aktive olan molekül, C4 ve C2'yi C4a, C4b. C2a ve C2b fragmanlarına parçalayarak C4b2a kompleksini oluşturur. C4b2a proteolitik bir enzimdir; C3 tonvertaz adı verilmektedir, 03 konvertaz, C3"ü C3a ve C3b'ye parçalayarak C4b2a3b kompleksini oluşturur, bu komplekse C5 konvertaz denir. C5 konvertaz, C5'i C5a ve C5b'ye parçalar. C5a kernotaktik ve anaflatoksik etki gösterirken, C5b; C6 ve C7 ile birleşir ve C9'a kadar yol tamamlanır. C5'tert C9'a kadar olan komponentlere membran atak kompleksi adı verilir.

ALTERNE YOL

Alterne yol immünolojik olarak bazı insan IgG molekülleri ile, non-immünolojik olarak bazı kompleks polisakaritler, lipopolisakka-itler ve tripsine benzer enzimlerle aktive olur.



Şekil 1. Klasik ve alterne yolda kompleman komponentleri aktivasyon zinciri.

Alterne yoldan kompleman sistemi aktivasyonu C3'ün aktivasyonu ile başlar (Şekil 1) (4). Alterne yolda C3'ün aktivasyonu için C3b gereklidir. C3, faktör B ve D faktörleri ile C3a ve C3b'ye parçalanır. C3b'nin inaktivatörleri faktör I ve faktör H'dir. C3b'nin faktör B ve D ile reaksiyona girmesi sonucu, aktif enzim C3bBb oluşur; bu reaksiyon çok miktarda C3'ün parçalanmasına neden olur. Bu sistemde, Mg^{2+} iyonları ve komplemanla birlikte birçok bakteri ve virus üzerinde tahrip edici etki yapan ve antikor özelliği olmayan bir plazma proteini; properdin (P) komponenti yer alır. Properdin C3bBb kompleksini stabilize eder, yıkılmasını önler. C3bBb membran hasarına giden yolda kilit enzimidir. C5'i parçalayarak C5a ve C5b'ye ayırır ve reaksiyon sona kadar gider (1,2).

C3bBb'ye karşı oluşan bir otoantikor bazı hastalarda C3'ün daha fazla parçalanmasına neden olur. Buna C3 nefritik faktör (C3NeF) adı verilmektedir.

Kompleman sisteminin aktiviteleri Tablo 1'de gösterilmiştir (4).

KOMPLEMAN RESEPTÖRLERİ

Kompleman reseptörleri pek çok hücrenin üzerinde yer almaktadır. C1'in C1q komponent reseptörleri, nötrofil ve monositler üzerinde yer alır. Bu reseptörlere bağlanma sonucu hücrelerin, fagositoz ve oksidatif metabolizma gibi fonksiyonlar için aktive olduğu gösterilmiştir (5).

C3 reseptörleri: Bu reseptörlerin önemli özellikleri dolaşan diğer C3'ü tanınamaları ve plazma proteinleri

Tablo 1. Kompleman komponentlerinin biyolojik aktiviteleri (4)

Kompleman enzimi	Biyolojik aktivite
C14, C1423	Viral nötralizasyon
C3a	Antikor yanıtının baskılanması
C3b	Opsonizasyon, hücrel immünite artırılması, immün komplekslerin çözünürlüğü
C4a, C3a, C5a	Anaflatoksin (vasoaktif mediator salınımı, vasküler permeabilite artışı)
C5a	Kemotaksis, granülosit agregasyonu, antikor cevabının artırılması
C1-5 (? diğerleri)	Endotoksin indüksiyonu
C1-9	Hücre lizisi (viruslarla enfekte hücreler, tümör hücreleri, Mycoplasma, protozoa, spiroketler, bakteriler, konakçı hücreler)

ile bloke olmamalarıdır. CR1 reseptörleri eritrositler, granulositler, monositler, mononükleer fagositler ve B lenfositler üzerinde belirgindir. C3bi reseptörü (CR3) yalnızca fagositler üzerinde bulunur. C3d reseptörü (CR2) ise lenfoblastoid hücreler ve B lenfositler üzerinde yer alır. Bu reseptörler belirtilen fragmanlara bağlıdır (6).

CR1 ve CR3 fagositozda önemli olmakla birlikte, serum enzim faktör I aracılığıyla C3 fragmanlarının sonraki degradasyonu için kofaktör olarak da görev alırlar.

Tablo 2. C3 için hücrel reseptörler (6)

	Tanmlanan kompleman komponenti	Protein yapısı	Hücreler	Fonksiyon
CR1	C4b/C3b, iC3b	1 zincir (MW165000-240000)	Eritrosit, fagosit B lenfosit, bazı glomerüler podosit, eozinofil, Langerhans hücresi	Fagositler tarafından target hücre sindirimine yardım, C3 metabolizmasında kofaktör rol
CR3	iC3b	2 zincir (MW 170000 ve B (MV 95000)	Fagositler	Sindirime yardım, yüzeye hücre yapışmasında önemli, C3b'nin sonraki degradasyonu için kofaktör
CR2	C3d, C3dg	1 zincir, (MV 140000)	B lenfosit, bazı T hücreler, epitelyal hücreler, folliküler dendritik hücreler, NK ve ADCC enfekte lenfosit	B hücreler üzerinde immüno-regülatör etkiye sahip, lenfosit ve epitelyal hücrelere EBV yapışma yeri
CR4	iC3b, C3dg	2 zincir, (MV 150000 ve B (MV 95000)	Kupfer hücreleri, diğer fagositler	İyi çalışılmamış
C3aR	C3a, C4a	?	Nötrofil, T hücresi, goblet hücreleri, monositler, eozinofil	immunoregülasyon, anaflatoksin
C3eR	C3e	?	Nötrofiller	Kemik iliği depolarından PMN salınımına neden olur.

CR3 hücre adezyonunda rol oynar. CR3 "integrinler" adı verilen protein ailesinin bir üyesidir. CR3 protein grubunun diğer üyeleri LFA1 ve p 150/95'tir. p 150/95 C3b ve C3dg'e bağlanan bir proteindir ve CR4 olarak tanımlanır.

CR2, C3d ve C3dg'nin reseptörüdür, B lenfositler üzerinde differansiyasyonu kolaylaştırıcı bir fonksiyon görmektedir.

C3 fragmanlarının hücrel reseptörleri ve bu reseptörlerin fonksiyonları Tablo 2'de belirtilmiştir (6).

REGÜLATÖR PROTEİNLER

Kompleman aktivasyonunu kontrol eden hücrel membran proteinleridir. "Decay accelerating faktör" (DAF) C3 konvertaz decay'ın potent bir aktivatörüdür. Faktör I için kofaktör aktivitesi yoktur. Fonksiyonel olarak membran hasarını sınırlamada rol oynar.

Homolog sınırlama faktörü olarak bilinen "C8 bağlayan protein", membran atak kompleksinin (MAC) membrana bağlanmasını ve kompleman dizisinde diğer basamaklarda hücre lizisini önler.

Membran kofaktör protein (MCP), eritrositler dışındaki diğer kan hücrelerinin çoğunda bulunur, faktör I tarafından C3b ve C3bi'nin bölünmesini kolaylaştırmada kofaktör olarak kullanılır (6).

KOMPLEMAN SİSTEMİNİN SEKONDER HASTALIKLARI

Sekonder kompleman eksikliklerinin çoğu artmış kompleman aktivasyonu, azalmış kompleman sentezi

Tablo 3. Kompleman sisteminin sekonder bozuklukları (4)

- I. Primer olarak kompleman aktivasyonu ve birikimine bağlı bozukluklar
 - İmmün kompleks hastalığı
 - Orak hücre hastalığı
 - Postperfüzyon, dializ ve lökoferez sendromu
 - Enfeksiyon
 - Termal zedelenme
 - Erişkin respiratuar distress sendromu
 - Kronik hipokomplementemik nefrit
 - Akut pankreatit
 - Atheroembolik hastalık
 - Radyografik kontrast maddeye karşı reaksiyon
 - B hücresi lenfoproliferatif bozukluğu ile birlikte C₁ inhibitör eksikliği veya inhibitöre karşı otoantikör
 - Hipokomplementemik vaskülit sendromu
 - Porfiri
- II. Sentez azalmasına bağlı bozukluklar
 - Yenidoğan dönemi
 - Malnutrisyon ve anoreksia nevroza
 - Karaciğer sirozu
 - Reye sendromu
 - Hepatik yetersizlik
- III. Artmış katabolizmaya bağlı bozukluklar
 - Hipogamaglobulinemi ile ilişkili artmış C₁q katabolizması
 - Nefrotik sendromu
- IV. Primer olarak serum kompleman veya membran protein eksikliğine bağlı bozukluklar
 - Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
 - Hipogamaglobulinemi ile birlikte alternatif yol fonksiyonu azalması
 - *p* talasemi majör veya splenektomi

veya artmış kompleman komponent katabolizmasına bağlıdır (4). Kompleman sisteminin sekonder bozukluğunun sözkonusu olduğu hastalıklar Tablo 3'de belirtilmiştir (4).

1. KOMPLEMAN AKTİVASYONU VEYA BİRİKİMİNE BAĞLI BOZUKLUKLAR

I. İmmün Kompleks Hastalıkları

İmmün kompleksler primer olarak, klasik yol boyunca kompleman harcanmasını arttırabilirler. Otoimmün hastalıkların çoğunda dolaşan immün kompleksler önemli rol oynar (4). Otoimmün hastalıklar grubunda en iyi çalışılan hastalık sistemik lupus eritematosus (SLE)'dir. SLE'de kompleman azalması sıklıkla hastalık aktivitesine paraleldir ve aktif böbrek hastalığı olanlarda daha belirgindir (7).

Dokularda, insolubl immün kompleks birikimi, komplemanı klasik ve alterne yol aracılığı ile aktive ederek membran atak kompleksi birikimine neden olur. Bu kompleks glomerüllerde ve deride depolanır (4).

SLE'nin aktif fazında, eritrosit ve lökosit üzerinde C3b reseptörü olan kompleman reseptör 1 (CR1)'de relatif eksiklik olabilir. SLE'li hastalarda CR1s sayısının kısmen azalmasının genetik kökenli olduğu (8), ancak aktif hastalıkta hücre düzeyindeki kompleman artışı ile birlikte CR1 katabolizması artışına ve bazen CR1 otoantikörlerine bağlı da olabileceği gösterilmiştir (9).

II. Orak Hücreli Anemi

Orak hücreli anemisi olan hastalarda klasik kompleman yolu normal olmasına karşın, alterne yolda pnömokok opsonizasyon yeteneğinin azaldığı gösterilmiştir. Orak hücreli anemisi olan bir grup hastada ise pnömokoklar üzerine C3 depolanmasında azalma ve klasik yol opsonizasyon yeteneğinde bozukluk olduğu saptanmıştır (4-9). Ayrıca alterne yolda Salmonella opsonizasyon ve bakteriolizisinde de yetersizlik söz konusudur (10). Orak hücreli anemide kompleman eksikliğinin dokular veya dolaşımdaki kompleman aktivasyonuna bağlı olabileceği gösterilmiştir (4,9). Benzer defektler splenektomi uygulanan kişilerin %10'unda ve b-talasemi majörlü bazı hastalarda da gösterilmiştir.

III. Postperfüzyon-Dializ ve Lökoferez Sendromu

Kardiopulmoner by-pass, dializ ve lökoferez sonrası hemoliz, lökopeni, koagülopati ve postperfüzyon sendromu gibi yan etkilerin bir kısmının membranlar aracılığı ile oluşan kompleman sistem aktivasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir. Postperfüzyon sendromu kapiller frajilite, ateş, şok ve multisistem fonksiyon bozukluğu ile karakterize olan bir tablodur. Kardiopulmoner by-pass sonrası C3a ve C5a oluşumu, granüositlerle birlikte postperfüzyon semptomlarının çoğunu oluşturabilir. By-pass sırasında eritrosit ve granüositler üzerinde C5-9 kompleman komponentleri depolanır. Tüm organlarda intravenöz hemoliz görülür (4).

IV. Enfeksiyon

İnfeksiyonlarda mikroorganizmalara karşı oluşan antikörler ile antijenler bir immün kompleks oluştururlar, immün kompleksler komplemanın klasik yol erken komponentlerini aktive edebilecekleri gibi, gram (-) bakteriyemi ve şokta olduğu gibi bakteri veya endotoksinlerin direkt aracılığıyla alterne yol aktivasyonu da oluşabilir (9,11). Pnömokoksik pnömoni, kriptokoksik septisemi, tifo ve H. Influenza tip b enfeksiyonlarında alterne yol aktivasyonu görülmüştür (4).

AIDS'li hastalarda CH50 ile C3 ve C4 düzeyinin normale yakın olduğu, ancak C3b reseptör (CR1) düzeyinde azalma olduğu belirtilmiştir (4). On altı AIDS'li üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %62.5'unda pekçok kompleman faktöründe azalma ve C3 ve/veya faktör B fragmanları ile ilgili klasik ve alterne yol aktivitesi bozukluğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada AIDS'li hastalarda klasik ve/veya alterne yol boyunca patolojik kompleman aktivasyonu olduğu, ayrıca bu aktivasyonun lenfadenopati sendromu ve ilaç alışkanlığı olanlarda he-

teroseksüellerden daha şiddetli olduğu ileri sürülmüştür (12). HIV, gp41 transmembran proteinine C1g bağlanmasıyla klasik yolu aktive eder. HIV ile enfekte hücrelerin yüzeyinde klasik ve alteme yolun her ikisi de aktive olmaktadır (13).

V. Termal Zedelenme ve Erişkin Respiratuar Distress Sendromu

Yanık sonrası saatler içinde masif kompleman aktivasyonu oluşarak, fazla miktarda C3a ve C5a oluşur (4). C3a ve C5a akciğerlerde nötrofil agregasyonunu ve sekestrasyonunu uyarır. Bu olaylar yanık sonrası erişkin tip respiratuar distress sendromu gelişiminde önemli rol oynar (4). Alteme yol zedelenmiş doku ile direkt olarak aktive edilebilir.

VI. Kronik Hipokomplementemik Nefrit

Akut poststreptokoksik glomerulonefrit iyileştikçe kompleman düzeyi normale dönmekte, ancak membranoproliferatif glomerulonefrit gibi bazı hastalıklarda kompleman düzeyilerindeki düşüklük devam etmektedir. Bu hastaların bazılarında alteme yol C3 konvertazına (C3bBb) karşı, bir IgG antikoru olan ve C3 konvertazın stabilizasyonuna neden olan C3 nefritik faktör tanımlanmıştır (4,10).

Ayrıca akut poststreptokoksik glomerulonefrit ve SLE'li hastalarda C4b2a'ya karşı IgG tipi bir otoantikör tanımlanmıştır (14). Bu nefritik faktör de konvertazın yarı ömrünü uzatmaktadır.

C3 nefritik faktör-oluşumu öncelikle kompleman sistemi aktivasyonunu uzatıp, doku hasarını artırabilir, ikinci olarak C3 düşüklüğü nedeniyle, komplemana bağlı immun kompleks opsonizasyonu bozulur. Bunların yanısıra C3 düşüklüğü nedeniyle konağın enfeksiyonlara duyarlılığı artar (4). C3 düzeyi %10 altına düşünce menenjit de kapsayan çeşitli pyojenik enfeksiyonlar oluşabilir (10). Nefrotik sendromlu hastalarda alteme kompleman yolu proteinlerinden I ve B'nin düzeylerinin düşük olduğu ve bu durumun "minimal change" nefrotik sendromlu hastalarda peritonite eğilimi artırdığı ileri sürülmüştür (15).

VII. Parsiyel Lipodistrofi

Parsiyel lipodistrofi erişkin ve çocuklarda C3 düzeyinin düşük olduğu ve olgularda C3 nefritik faktörün bulunduğu saptanmıştır (4,10).

VIII. Akut Pankreatit-Atheroembolik Hastalık ve Radyografik Kontrast Maddeye Karşı Reaksiyon

Pankreatit seyrinde kompleman aktivasyonu olabilmekte, bunun sonucu oluşan kompleman yıkım ürünleri respiratuar distress sendromu gelişiminde rol oynamaktadır (4).

Atheroembolik hastalıklarda da hipokomplementemi saptanmıştır (4).

Intravenöz radyografik kontrast madde verilmesinin olguların %5-8'inde hızlı ve belirgin şekilde alterne

yol aktivasyonuna ve sonuçta hızlı C3 parçalanmasına neden olduğu bildirilmiştir (4,10).

IX. B Hücre Lenfoproliferatif Bozuklukları ile Birlikte C1 inhibitör Eksikliği

Herediter anjioödem C1 inhibitörün genetik eksikliği sonucu oluşur (4,16). Ancak geç başlayan anjioödem atakları olan birkaç akkiz tip anjioödem tablosu da tanımlanmıştır. Bu hastalarda C1 inhibitör sentezi normal olmasına karşın, katabolizması artmış ve C2 ve C4 düzeyleri azalmıştır (4). Çocukluk yaş grubunda bildirilmemiş olan bu akkiz C1 inhibitör eksikliği B-hücreli lenfoma, kronik lenfositik lösemi, multipl myeloma, makroglobülinemi gibi hastalıklarda da tanımlanmıştır (4). İki olguda glomerulonefrit ile birlikte anjioödem bildirilmiştir (16).

X. Hipokomplementemik Vaskülit Sendromu

Çocuk ve erişkinlerde yineleyen ürtiker ve anjioödem, damar duvarında immünglobülin ve kompleman depolanması ile birlikte vaskülit oluşumu ve C1'den C5'e kadar kompleman komponentlerinin azaldığı bir sendrom tanımlanmış, ancak bu sendromda C1 inhibitör eksikliği gösterilememiştir (4). Ayrıca kronik ürtiker patogeneğinde C3 NeF'in rolü olduğu ileri sürülmektedir (17).

XI. Porfiri

Eritropoetik protoporfiria veya porfiria Cutanea Tarda'lı hastalarda derinin belli dalga boyunda ışığa maruz kalması komplemanı aktive ederek, C5a kemoaktif aktivitesi oluşumuna ve C3 ile C5'in serum düzeyinin azalmasına neden olur (4,10).

2. AZALMIŞ SENTEZE BAĞLI SEKONDER KOMPLEMAN BOZUKLUKLARI

I. Yenidoğan

Klasik yolun göstergesi olan CH50 miyadında doğanlarda normal erişkin değerinin %75'i, prematürelde ise %58 düzeyinde bulunmuştur (4). Alterne yoldaki eksiklik daha fazladır ve normal erişkin değerinin %58'i kadardır. Yenidoğanlarda tüm kompleman komponentlerinin düzeyleri düşüktür (18). C1q dışındaki kompleman düzeyleri normal değerlere 3-6 ayda ulaşırken, C-1q düzeyi ancak 12-18 ayda normale erişir (4). Çalışmalarda miyadında doğan bebeklerin yarısında klasik yolda, grup B streptokok opsonizasyonunun düşük olduğu ve bebeklerin 1/3'ünde alternatif yolda pnömokok, endotoksin veya E. Coli'ye karşı opsonizasyonunun azaldığı gösterilmiştir (19).

II. Malnutrisyon ve Anoreksia Nervosa

Malnutrisyon ve anoreksia nervosada kompleman komponentlerinde veya komplemanın fonksiyonel aktivitesinde azalma olabilir. Klasik ve alterne yol aktivasyonu azalmıştır (4,10).

III. Karaciğer Sirozu, Reye Sendromu ve Hepatik Yetersizlik

Karaciğer sirozu ve fulminan hepatitte özellikle C3 olmak üzere diğer kompleman düzeyleri azalabilir. Kronik karaciğer hastalıklarında C3 sentezinde azalma olduğu gösterilmiştir (4). Alkol ve asetaminofen toksisitesine bağlı karaciğer hastalığı olanlarda total CH50 düzeyinin azaldığı ve regülatör faktör C4d/C4 oranının arttığı gösterilmiştir (20). Bu sonuçlarla hepatic hastalığı olan kişilerde kompleman eksikliğinin multifaktoryal olabileceği belirtilmektedir.

3. KOMPLEMANIN ARTMIŞ KATABOLİZMASINA SEKONDER BOZUKLUKLAR

I. Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendromlu hastalarda C3, C4 ve properdin düzeyi normal veya düşüktür. Faktör B sıklıkla eksiktir ve bu nedenle E. Coli veya Zimozan'ın opsonizasyonunda bozukluk sözkonusudur (4).

II. Hipogamaglobulinemi ile Birlikte C1q Katabolizması Artışı

Hipogamaglobülinemik hastalarda C1q düzeyinde değişik derecelerde azalma vardır. Bu azalma IgG azalmasına paraleldir. IgG normalde serumda C1q'u artmış yıkımdan koruyucu etkiye sahiptir (4).

4. MEMBRAN PROTEİNLERİ EKSİKLİĞİNE SEKONDER KOMPLEMAN ANOMALİLERİ

I. Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH)

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüride esas bozukluk eritrositlerde komplemanın litik etkisine karşı duyarlılığın artmasıdır (4,21). C3 konvertaz enzim aktivitesinin fazlalığı sonucu, eritrosit yüzeyinde fazla miktarda C3 toplanmaktadır. C3 konvertaz etkisiyle fazla miktarda C3b oluşarak C5-9 aktivasyonu ve aşırı hücre lizisi ortaya çıkar (21).

PNH'lı hastaların kan hücreleri, kompleman regülatör proteinler olan "decay accelerating faktör" (DAF) ve CD59 kapsamazlar. DAF ve CD 59, fosfotidil inositol glikan (PIG) bağlanan yüzey molekülleridir (22,23). PIG bağlanan yüzey molekülleri eksikliğinin nedeni glikosil fosfotidil inositol moleküllerinin detektif sentezidir (24,25). Bu mutant gen PIG-A olarak isimlendirilir (fosfotidil inositol glikan class A). PIG-A geni lokalizasyonu X kromozomunun p22.1 'inde bulunur (25).

DAF; eritrosit yüzeyinde komplemanı aktive eden enzim birikimini inhibe ederek, bu hücrelerin otolog komponentler tarafından hasara uğramasını önler. Çalışmalarda DAF'ın yalnızca eritrositlerde değil, granülosit, monosit, lenfosit, trombosit, vasküler ve ekstrasvasküler epitel ve sekretuar hücrelerde de olduğu gösterilmiştir (4).

KOMPLEMAN BOZUKLUKLARININ TANISI

CH50 düzeyinin saptanması kompleman bozukluklarının çoğunda tarama işlemi olarak yararlıdır; C1-C8'e kadar olan komplemanların konjenital eksikliklerde değer "0", C9 eksikliğinde ise normalin %30-50'si düzeyindedir. Akkiz bozukluklarda ise bu değer altta yatan bozukluğa bağlıdır (26). Alterne yolda kontrol proteinleri faktör I ve faktör H'in eksikliği, CH50 değerinde kısmi azalmaya neden olur. Ancak faktör B, D veya properdin eksikliği CH50 ölçümü ile saptanamaz (26).

C4 ve C3'ün her ikisinin serum konsantrasyonlarının azalması immün komplekslerle klasik yol aktivasyonunu, buna karşın C3'ün azalması ve C4 ün normal olması ise alterne yol aktivasyonunu gösterir (10).

TEDAVİ

Primer bozukluklarda spesifik bir tedavi yoktur. Sekonder bozukluklarda altta yatan hastalığa yönelik tedavi yöntemleri uygulanır (10).

KAYNAKLAR

1. Bakkaloğlu A. Kompleman sisteminin biyolojik ve klinik önemi. *Katki Pediatri Dergisi* 1985; 6(7):551-8.
2. Kılıçturgay K. Kompleman sistemi. İn: İmmünolojiye giriş, 2. baskı. Bursa: Güneş Kitabevi, 1991: 92-7.
3. Frank MM. Complement deficiencies. İn: Stiles DP, Terr AI, eds. *Basic and clinical immunology*. Connecticut: Prentice-Hall International Inc, 1991: 362-5.
4. Eichenfield LF, Johnston RB. Secondary disorders of the complement system. *Am J Dis Child* 1989; 143:595-602.
5. Tenner AJ. Functional aspects of the C1q receptors. *Behring Inst Mitt* 1993; 93:241-53.
6. Frank MM. Complement kinin. İn: Stiles DP, Terr AI, eds. *Basic and clinical immunology*. Connecticut: Prentice-Hall International Inc, 1991:161-74.
7. Schur PH. Complement in lupus. *Clin Rheumatol* DD 1975; 1:519-43.
8. Wilson JF, Wong WW, Schur PH, Fearon DT. Mode of inheritance of decreased C3b receptors on erythrocytes of patients with systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med* 1982; 302:981-6.
9. Wilson JG, Jack RM, Wong WW, Fearon DT. Autoantibody to the C3b/C4b receptor and absence of this receptor from erythrocytes of a patient with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1985; 76:182-90.
10. Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC. Complement and associated diseases. İn: *Nelson textbook Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 557-64.
11. Kalter ES, Daha MR, Ten Gate JW, Verhoef J, Boumo BN. Activation and Inhibition of Hageman factor-dependent pathways and the complement system in uncomplicated bacteremia or bacterial shock. *J Infect Dis* 1985; 151:1019-27.

12. Derricone R, Fontona L, de Karolis C, Carini C, Sirianni MC, Aiuti F. Evidence for activation of complement in patients with AIDS related complex (ARC) and/or lymphadenopathy syndrome (LAS). *Clin Exp Immunol* 1987; 70(3):500-7.
13. Marschang P, Ebenbichler CF, Dierich MP. HIV and complement; role of the complement system in HIV infection. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 103(2):113-7.
14. Halbwachs L, Leveille M, Lesavre P et al. Nephritic factor of the classical pathway of complement immunoglobulin G autoantibody directed against the classical pathway C3 convertase enzyme. *J Clin Invest* 1980; 65:1249-56.
15. Matsell DG, Wyott RJ. The role of I and B in peritonitis associated with the nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Res* 1993; 34(1):84-8.
16. Hory B, Haultier JJ. Glomerulonephritis and hereditary angioedema: report of 2 cases. *Clin Nephrol* 1989; 31(5):259-63.
17. Borradori L, Rybojad M, Weiss L, Späth P, Puissant A, Morel P. Chronic urticaria and acquired complement deficiency due to a nephritic factor (C3NeF). *Schweiz Med Wochenschr* 1990; 120(34):1236-41.
18. Yoder MC, Polin RA. Immunotherapy of neonatal septicemia. *The Pediatr Clin North Am* 1986; 33(3):481-502.
19. Johnston RB Jr, Altenburger KM, Atkinson AW Jr, Curry RH. Complement in the newborn infant. *Pediatrics* 1979; 64:781-6.
20. Ellison RT, Horsburgh CR Jr, Curd J. Complement levels in patients with hepatic dysfunction. *Dig Dis Sci* 1990; 35(2):231-5.
21. Schreiber AD, Gill FM, Manno CS. Autoimmune hemolytic anemia. In: Nathan DG, Oski FA eds. *Hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993; 496-528.
22. Kinoshita T. Recent advances in research on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Rinsho Ketsueki* 1993; 34:529-36.
23. Schubert J, Alvarado M, Uciechowski P, et al. Diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using immunophenotyping of peripheral blood cells. *Br J Hematol* 1991; 79:487-92.
24. Mahoney JF, Urahaze M, Hall S, et al. Defective glycosyl phosphatidylinositol anchor synthesis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria granulocytes. *Blood* 1992; 79:1400-03.
25. Miyata T, Yamada N, Iida Y, et al. Abnormalities of PIG-a transcripts in granulocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New Engl J Med* 1994; 330:249-55.
26. Johnson RB. Disorders of the complement system. In: Stiehm ER, ed. *Immunologic disorders in infants and children*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989; 384-400.