

## KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA SERUM KOMPLEMAN VE İMMÜNGLOBÜLİN DÜZEYLERİ

*Fisun KARADAĞ<sup>1</sup>, Mehmet POLATLI<sup>1</sup>, Orhan ÇILDAĞ<sup>1</sup>, Neriman AYDIN<sup>2</sup>*

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) serum kompleman ve immünglobülin düzeylerini ve bunların KOAH alevlenmesi ile ilişkisini araştırmaktır.

**Yöntem:** Çalışma yaş ortalaması 64±7.59 olan 24 erkek KOAH'lı hasta ve 20 sigara içicisi sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile gerçekleştirildi. Solunum fonksiyon testleri Amerikan Toraks Derneği (ATS) kriterlerine göre Minato AutoPal kuru spirometre ile yapıldı. Serum kompleman ve immünglobülin düzeyleri nephelometrik teknik ile sabah alınan venöz kan örneğinde çalışıldı. İstatistiksel değerlendirmede 'Mann-Whitney' ve 'Spearman correlation coefficients' testleri kullanıldı.

**Bulgular:** 38±27.42 paketyılı sigara öyküsü olan olgular klinik ve laboratuvar bulguları ile stabil veya alevlenme döneminde olarak değerlendirildi. Olgularda serum C3 düzeyi 126.18±29.70 mg/dl, C4 düzeyi 29.49±8.98 mg/dl, kontrol grubunda ise sırası ile 125.37±22.22 mg/dl ve 29.12±10.55 mg/dl olarak bulundu. Serum kompleman ve immünglobülin düzeyleri her iki grupta farklılık göstermedi. Stabil ve alevlenme dönemindeki KOAH'lı olgularda kompleman düzeylerinde fark saptanmadı. IgG düzeyi ile 1.saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV1) arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu ( $r = -0.4075$ ,  $p = 0.048$ ).

**Tartışma:** Sonuç olarak, ağır KOAH'lı olgularda serum IgG düzeyinin arttığı, bakılan diğer parametreler açısından ise KOAH grubu ile kontrol grubu arasında farklılık olmadığı saptanmıştır. Serum kompleman düzeyi ölçümünün KOAH alevlenmesi göstergesi olarak, ya da hastalığın ağırlık derecesini saptamakta yararlı olmadığını düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** KOAH, kompleman, immünglobulinler

### Serum Complement and Immunoglobulin Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

### SUMMARY

**Aim:** The aim of this study is to investigate the serum level of complements and immunoglobulins in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and their correlation with COPD exacerbations.

**Methods:** The study was performed with 24 male COPD patients (mean age 64±7.59) and 20 healthy smokers as the control group. Pulmonary function tests were done with Minato AutoPal dry spirometry according to American Thoracic Society (ATS) criteria. Serum complement and immunoglobulin levels were determined with the nephelometric technique in morning venous blood sample. Statistical analyses were performed with 'Mann-Whitney' and 'Spearman correlation coefficient tests'.

**Results:** Patients having 38±27.42 pack-years smoking history were evaluated with clinical and laboratory findings for exacerbation of COPD. Mean serum C3 level was 126.18±29.70 mg/dl and C4 was 29.49±8.98 mg/dl in COPD patients whereas they were 125.37±22.22 mg/dl and 29.12±10.55 mg/dl respectively in the control group. Serum complement and Ig levels were similar in both groups. Complement levels were not different in the stable period and acute exacerbation of COPD. There was significant negative correlation between IgG and forced expiratory volume in one second (FEV1) ( $r = -0.4075$ ,  $p = 0.048$ ).

**Discussion:** As a result, while an increased serum IgG level was found in severe COPD patients, there was no difference between COPD and healthy subjects with regards to other study parameters. We conclude that serum complement level is not useful either in determining COPD severity, or as a marker of COPD exacerbation.

**Key Words:** COPD, complement, immunoglobulins

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir.<sup>1-3</sup> Prevalansı kadınlarda daha belirgin olmak üzere giderek artmaktadır.<sup>3,4</sup> KOAH etyolojisinde sigara belirlenmiş en önemli risk faktörü olmakla beraber, hastalık gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin rolleri konusunda yanıtlanmamış birçok soru vardır. KOAH gelişiminde olası etyolojik faktörlere yönelik

araştırmalar halen sürmektedir.<sup>5-7</sup> Sigara dumanı ve diğer iritanları inhale eden kişilerin çoğu değişik konak savunma mekanizmaları ile başarılı bir şekilde korunmakta, böylece sadece bir kısmında KOAH gelişmektedir.<sup>8</sup>

KOAH'ta kompleman düzeylerinin düşük olabileceği hipotezi infeksiyonların kompleman sistemini aktive ederek serum düzeylerini bir süre için

European Respiratory Society (ERS) Yıllık Kongresi'nde sunulmuştur. (9-13 Ekim 1999, İSPANYA)

<sup>1</sup> Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, AYDIN

<sup>2</sup> Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AYDIN.

düşürmesinden kaynaklanmıştır. Bir diğer olası mekanizma da, kronik olarak düşük kompleman düzeylerinin kişilerin enfeksiyona yatkınlığını artırması, böylece solunumsal enfeksiyonlar ve daha fazla akciğer hasarı için bir risk faktörü oluşturmasıdır.<sup>9</sup>

Solunum yolu mukozası ya da vücuttaki lenfoid dokuda immünglobülin (Ig) yapımının yetersiz olmasının da KOAH'a predispozan bir faktör olabileceği düşünülmüştür.<sup>10-12</sup>

Bu çalışmanın amacı KOAH'lı olgularda serum kompleman ve immünglobülin düzeylerini ve bunların KOAH alevlenmesi ile ilişkisini araştırmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Göğüs Hastalıkları polikliniğinde KOAH tanısı ile izlenmekte olan, ek hastalığı olmayan 24 olgu ve 20 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu çalışmaya alındı. Olgular KOAH alevlenmesi açısından semptomlar (artan dispne, ateş, öksürük, pürülan veya mukopürülan balgam çıkarma), fizik bakı bulguları, lökosit sayımı, balgamın Gram incelemesi ve bakteriyolojik kültürü, akciğer radyografisi ve solunum fonksiyon testleri (SFT) ile değerlendirildi.

Solunum fonksiyon testleri Amerikan Toraks Derneği (ATS) kriterlerine göre Minato AutoPal kuru spirometre ile yapıldı.<sup>13</sup> Serum kompleman ve immünglobülin düzeyleri nephelometrik teknik ile (Behring nephelometer 100) sabah alınan venöz kan örneğinde çalışıldı.

İstatiksel analizler SPSS bilgisayar programı kullanılarak 'Mann-Whitney' ve 'Spearman correlation coefficients' testleri ile yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri ve solunum fonksiyon testi sonuçları tablo 1'de izlenmektedir.

**Tablo 1.** Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve solunum fonksiyon testi sonuçları.

	KOAH (n=24)	Sağlıklı (n=20)
Yaş (yıl)	64±7.59	53±8.32
Sigara (paketyıl)	38±27.42	32±11.57
FVC (L)	2.67 ± 0.59 (%73)	4.18±74 (%102)
FEV <sub>1</sub> (L)	1.36 ± 0.50 (%45)	3.18±0.59 (%95)
FEV <sub>1</sub> /FVC%	48.59 ± 10.89	75.95±3.44
FEV <sub>1</sub> /VC%	40.29 ± 12.21	74.85±3.29
FEF <sub>25-75%</sub> (L)	0.61 ± 0.34 (%18)	2.59±0.62 (%66)

Yirmidört olgudan 13'ünde KOAH alevlenmesinin nefes darlığında artış, balgam miktarının artması ve pürülan nitelik alması, SFT'de düşme gibi klinik ve laboratuvar bulguları saptandı ve 11 olgu stabil olarak değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubunun kompleman düzeyleri arasında farklılık yoktu (tablo 2). Serum kompleman düzeyleri halen sigara içen (8 kişi) ve bırakmış olan (16 kişi) KOAH olgularında ve KOAH alevlenmesi ile stabil dönemde farklı değildi (tablo 3).

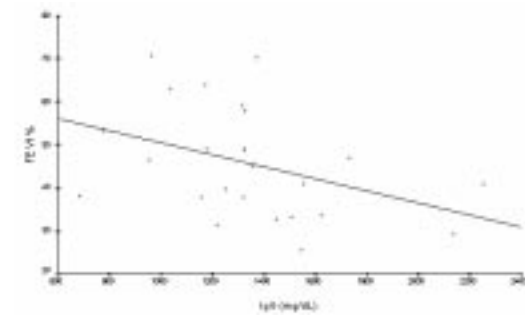
**Tablo 2.** KOAH ve kontrol grubunun serum kompleman ve immünglobülin düzeyleri.

	KOAH (n=24)	Sağlıklı (n=20)	p değeri
C3 (mg/dl)	126.18±29.70	125.37±22.22	0.580
C4 (mg/dl)	29.49±8.98	29.12±10.55	0.888
Ig A (mg/dl)	290.62 ± 107.47	293.29±72.11	0.777
Ig E (IU/ml)	187.87 ± 229.32	83.52±68.79	0.119
Ig G (mg/dl)	1342.45 ± 365.75	1413.17±172.92	0.187
Ig M (mg/dl)	96.28 ± 47.95	119.95±47.69	0.125

**Tablo 3.** Olguların KOAH alevlenmesi ve stabil dönemdeki serum Ig ve kompleman düzeyleri.

	Alevlenme	Stabil	p değeri
C3 (mg/dl)	116.22±23.45	133.07±35.86	0.192
C4 (mg/dl)	29.36±8.34	28.86±11.28	0.728
IgA (mg/dl)	308.66±123.56	269.3±85.53	0.284
IgE (IU/ml)	304.9±284.19	70.83±24.82	0.059
IgG (mg/dl)	1398.19±278.54	1276.57±453.6	0.271
IgM (mg/dl)	100.8±53.01	90.94±43.11	0.776

Her iki grubun serum Ig düzeyi ortalamaları farklı bulunmama ile birlikte KOAH alevlenmesinde IgE düzeyi yüksekti (p=0.06). Ayrıca şekil 1'de izlendiği gibi IgG düzeyi ile FEV<sub>1</sub> arasında belirgin negatif korelasyon bulundu (r= -0.4075, p=0.048).



**Şekil 1.** KOAH'lı olgularda FEV<sub>1</sub> % ile serum IgG düzeyi ilişkisi.

## TARTIŞMA

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. Barsak epiteli, makrofaj, karaciğer ve dalak başlıca kaynaklardır. Humoral savunma sisteminin bir parçası olan komplemanlar, klasik yolda antijen-antikör komplekslerinin oluşumu ile, alternatif yolda ise bakteriyel ve fungal mukopolisakkaridlerle aktive olabilir.<sup>14</sup>

Bakteriyel veya viral solunumsal infeksiyonlara yanıt olarak kompleman sisteminin aktive olması ve kullanımı sonucu serum düzeyi düşebilir. KOAH'ta serum C3 ve C4 düzeyleri sigara içen kontrol grubuna göre düşük bulunmuş ve sık geçirilen solunumsal infeksiyonlar sonucu kompleman sisteminin aktivasyonuna bağlanmıştır.<sup>9,15,16</sup>

Kosmas ve ark. kemotaktik kompleman bileşenlerine yanıt olarak distal havayolları ve pulmoner mikrodolaşımda inflamatuvar hücrelerin agregasyonu sonucu, amfizem patogeneğinde önemli rolü olan elastazlar ve oksijen radikallerinin salınacağı gerçeğinden yola çıkarak düşük serum kompleman düzeyinin elastik doku harabiyeti ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir. Serum C4 düzeyi ile solunumsal infeksiyonların sıklığı, solunum fonksiyon testi parametreleri ve radyolojik amfizem skoru arasında ilişki bulmuşlardır. C4 düzeyi düşük olan KOAH'luların daha sık solunumsal infeksiyon geçiren, akciğer grafisinde amfizemle uyumlu bulguları daha fazla, küçük hava yolu disfonksiyonu ve hava hapsi daha belirgin olgular olduğunu bildirmişlerdir.<sup>16</sup>

Buna karşılık Marinov ve ark. 42, Fietta ve ark. ise 66 KOAH'lı olgunun serum kompleman düzeylerini normal erişkinlerle karşılaştırdıkları çalışmalarında fark bulmamışlardır.<sup>17,18</sup> Bizim çalışmamızda da KOAH grubunun serum kompleman düzeyleri sağlıklı kişilerden düşük değildi. Radyolojik amfizem skoru değerlendirilmemekle beraber serum kompleman düzeyi ile olguların solunum fonksiyon testi parametreleri arasında ilişki saptanmadı.

Sigara içiminin de C3'ü modifiye ederek alternatif kompleman yolunu aktive edebileceği ve böylece amfizem gelişiminde patogenetik bir faktör olabileceği bildirilmiştir.<sup>19,20</sup> Çalışmamızda hiç sigara içmeyen, halen içen ve içip bırakmış olan olguların serum kompleman düzeyleri arasında fark bulunmadı.

Miller ise serum kompleman düzeyi düşüklüğü ile olguların semptomları arasında ilişki kurmuştur. Öksürük ve balgam çıkarma yakınmalarının süresi arttıkça kompleman düzeyinin düştüğünü ve kompleman düzeyinin daha düşük olduğu grupta daha

sık ve ağır solunumsal infeksiyonlar geliştiğini bildirmiştir.<sup>9</sup> Çalışmamızda hastaların solunumsal infeksiyon geçirme sıklığı bilinmemekle beraber, KOAH alevlenmesinde ve stabil dönemde serum kompleman düzeyleri farklı değildi.

Sigara içmeyen olgularda KOAH patogenezinin araştırıldığı bir çalışmada bronkoalveoler lavajda immünglobulin, albümin, alfa-1 antitripsin, transferrin ve kompleman düzeyleri stabil KOAH ile sağlıklı kişilerde karşılaştırılmış ve fark görülmemiştir. Sadece havayolu obstrüksiyonu ile bronşiyal nötrofili arasında belirgin korelasyon saptanmıştır.<sup>21</sup>

KOAH gelişiminde predispozan faktörlerin araştırılmasında serum, nazal yıkama, BAL sıvısında immünglobulin A, E, M düzeyleri genellikle normal bulunmuştur.<sup>19,21,22</sup> Marinov KOAH alevlenmesinde serumda IgG'nin yükseldiğini bildirmiştir.<sup>17</sup> Satinder serum IgG düzeyini bizim çalışmamızda ağır KOAH'lı olgularda saptadığımız gibi yüksek bulmuştur. Sık geçirilen solunumsal infeksiyon ve bakteriyel kolonizasyonun yol açtığı tekrarlayan antijenemi IgG yüksekliğinden sorumlu tutulmuştur.<sup>15</sup>

Sonuç olarak, KOAH'lı olgularda serum IgG düzeyi solunum fonksiyonları ile korelasyon göstermekle birlikte, kompleman düzeyi ölçümünün KOAH alevlenmesi göstergesi olarak, ya da hastalığın ağırlık derecesini saptamakta yararlı olmadığını düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Siafakas NM, Vermeire P, Paoletti P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-420.
2. Feinlieb M, Rosenberg HM, Collins JG, et al. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 9-18.
3. Speizer FE. The rise in chronic obstructive pulmonary disease mortality: overview and summary. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 106-7.
4. Higgins MW, Thomson T. Incidence, prevalence and mortality: intra and inter country differences. In: Hensley MJ and Saunders NA, (eds). *Clinical epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease*, New York: Marcel Dekker, 1990: 23-43.
5. Sherrill DL, Lebowitz MD, Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; 11: 375-88.
6. Davis RM, Novotny TN. The epidemiology of cigarette smoking and its impact on chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 82-4.
7. Redline S, Weiss ST. Genetic and perinatal risk

- factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease. In: Hensley MJ and Saunders NA, (eds). Clinical epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease, New York: Marcel Dekker, 1990; 139-68.
8. Reynold HY, Merrill WW. Airway changes in young smokers that may antedate chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1981; 65: 667-71.
  9. 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.
  10. Editorial. Immunoglobulins in the lung. *Thorax* 1986; 41: 337.
  11. Dasgupta DJ, Singhal SK, Goyal A, et al. Serum immunoglobulin levels in chronic bronchitis. *J Assoc Physicians India* 1986; 34: 503-12.
  12. Falk GA, Siskind GW, Smith JP. Immunoglobulin elevations in the serum of patients with chronic bronchitis and emphysema. *J Immunol* 1970; 105: 1559-69.
  13. American Thoracic Society: Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-36.
  14. Weir DM. Immunology, Edinburgh: Churchill Livingstone, 1979: 16-20.
  15. Satinder C, Gupta MK, Goyal A, Dasgupta DJ. Alterations in immunoglobulin and complement levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Med Res* 1990; 92: 241-245.
  16. Kosmas EN, Zorpidou D, Vassilareas V, Rousseu T, Michaelides S. Decreased C4 complement serum levels correlate with the degree of emphysema in patients with chronic bronchitis. *Chest* 1997; 112: 341-47.
  17. 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: 60-3.
  18. Fietta A, Bersani C, De Rose V, Grassi FA, Mangiarotti P, Uccelli M, Grassi C. Evaluation of systemic host defence mechanisms in chronic bronchitis. *Respiration* 1988; 53: 37-43.
  19. Kew RR, Ghebrehwet B, Janoff A. Cigarette smoke can activate the alternative pathway of complement in vitro by modifying the third component of complement. *J Clin Invest* 1985; 75: 100-107.
  20. Kew RR, Ghebrehwet B, Janoff A. Characterisation of the third component of complement (C3) after activation by cigarette smoke. *Clin Immunopathol* 1987; 44: 248-58.
  21. Lusuardi M, Capelli A, Cerutti CG, Spada EL, Donner CF. Airways inflammation in subjects with chronic bronchitis who have never smoked. *Thorax* 1994; 49: 1211-6.
  22. Miller RD, Gleich GJ, Offord KP, Dunnette SL. Immunoglobulin concentrations in serum and nasal secretions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 229-38.

#### **YAZIŞMA ADRESİ:**

*Yard. Doç. Dr. Fisun Karadağ  
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı AYDIN*

*Tel: 256 212 40 78/151  
Fax: 256 212 01 46  
E-posta: fisunkaradag@yahoo.com*

*Geliş Tarihi : 29.05.2000  
Kabul Tarihi : 17.07.2000*