

BRONŞİYAL ASTİM VE KOAH'DA AKUT FAZ REAKTANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Uğur GÖNLÜGÜR, Ertürk ERDİNÇ, Münevver ERDİNÇ.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR.

ÖZET

Bronşiyal astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) havayollarının en bilinen enflamatuar hastalıklarındandır. Bronşiyal astma eozinofilik enflamasyon ile karakterize iken KOAH olan olgularda nötrofilik enflamasyon ön plandadır. Bu lokalize enflamatuar süreçlerin sistemik bazı yansımaları olabilir. Biz bu çalışmada havayolu enflamasyonunun olası bir belirteci olarak akut faz reaktanlarına baktık. Akut faz reaksiyonundaki olası farklılıkların daha belirgin olabilmesi için astımda atak dönemi KOAH 'da ise stabil dönem tercih edildi. Laboratuar tetkiklerinde C-reaktif protein, C3, C4, transferrin, seruloplazmin, fibrinojen, albümin, globulin düzeyleri, eritrosit çökme hızı ve protein elektroforezine bakıldı. İncelenen biyokimyasal testler içinde tüm parametrelerde astımlı olgularla KOAH 'lı olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Biz obstrüktif havayolu hastalıklarında akut faz reaktanlarının sınırlı bir faydası olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Bronşiyal astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akut faz reaksiyonu .

(Solunum 2003:5:5-9)

SUMMARY

THE COMPARISON OF ACUTE PHASE REACTANTS IN ASTHMA AND COPD

Bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are common inflammatory diseases of the airways. Bronchial asthma is characterised with eosinophilic inflammation; whereas, neutrophilic inflammation is prominent in patients with COPD. These localized processes may develop some systemic effects. In this study we investigated acute phase reactants as the possible markers of airway inflammation. Acute exacerbation period of asthma and stable state of COPD were preferred to detect the manifest difference in acute phase reaction. Laboratory investigations of C-reactive protein, C3, C4, transferrin, ceruloplasmin, fibrinogen, albumin, globulin levels, erythrocyte sedimentation rate and protein electrophoresis were performed. The parameters of the biochemical tests showed no statistically significant difference between the asthmatic and the COPD patients. We consider that acute phase reactants have limited value in the evaluation of obstructive airway diseases.

Key words: Bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, acute phase reaction.

(Solunum 2003:5:5-9)

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve astımın her ikisi de havayolu enflamasyonu yapmakla beraber havayolundaki dominant enflamatuvar hücre ve havayolu lezyonlarının anatomik lokalizasyonları yönünden farklılık sergilemektedirler. İki enflamatuvar süreç aynı zamanda etiyolojileri ve patogenezi açısından da farklılık sergilemektedirler. Atopi astımın, sigara ise KOAH'ın etiyopatogenezinde yer almaktadır. Astım reversibl havayolu obstrüksiyonu ve bronşiyal hiperreaktivite ile karakterize bir hastalık iken irreversibl havayolu obstrüksiyonu ve mukus gland genişlemesi ise kronik bronşitin karakteristiklerindedir. Bununla beraber Goblet hücre hiperplazisinin hem astım hem KOAH'da görülebileceği unutulmamalıdır (1). Reversibl havayolu obstrüksiyonu her ne kadar astıma özgü bir bulgu olsa da KOAH'lıların bir subgrubu da havayolu reversibilitesi gösterebilmektedir. Astımda enflamatuvar süreç havayollarında persiste olursa reversibl olan bu havayolu obstrüksiyonuna irreversibl bir komponent de eklenebilmektedir. Diğer yandan yaşlı astımlılardaki reversibl havayolu obstrüksiyonu biraz daha fikse olma eğilimindedir. KOAH'ta amfizem komponenti varken astımda bu ya yoktur ya da minimaldir. Dolayısıyla alveoler tutuluş astımda beklenmeyen bir bulgudur. Bronşiyal düz kas kitlesindeki artış astımda primer olarak büyük havayollarını, KOAH'ta ise küçük havayollarını tutmaktadır (1). Enflamatuvar uyarılar, yeterince güçlü olmak kaydıyla, birtakım sistemik değişikliklere yol açmaktadırlar. Buna akut faz reaksiyonu denilmektedir. Bakteriyel enfeksiyonlar, travmalar, yanık, kanserler, enfarktüs hatta ağır egzersizler bile akut faz reaksiyonuna yol açmaktadır. Akut faz reaksiyonu klinik olarak ateş, halsizlik, iştahsızlık, depresyon hali ile karakterize iken biyokimyasal olarak plazma proteinlerindeki değişiklikler ile karakterizedir. Akut faz reaksiyonunda plazmada artan faktörlere pozitif, azalanlara ise negatif akut faz reaktanı denilmektedir. Eritrosit sedimentasyon hızı, lökosit ve trombosit düzeyleri pozitif akut faz reaktanları olup gerek akut gerekse kronik enflamasyonlarda artabilmektedir. CRP, C3, C4, alfa-1 antitripsin, seruloplazmin, fibrinojen pozitif akut faz reaktanları iken transferrin negatif akut faz reaktandır. Kronik hastalıklarda görülen aneminin en önemli nedeni plazma transferrin düzeyinin düşmesine bağlı olarak kemik iliğine taşınan demirin azalmasıdır (2).

Akut faz reaksiyonu değişik hastalıklarda farklı özellik sergileyebilmektedir. Mesela sistemik lupus eritematosus 'da eritrosit sedimentasyon hızının arttığı fakat CRP 'nin artmadığı; böbrek transplantlarında serum amiloid

A 'nın arttığı ancak CRP 'nin artmadığı bildirilmiştir (2). Biz de bu çalışmada astım ile KOAH'da akut faz reaksiyonu paterninde kan biyokimyası düzeyinde farklılık olup olmadığına baktık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Gerek astım gerekse KOAH akciğere lokalize hastalık olmakla beraber her ikisi de enflamatuvar havayolu hastalığıdır. Çalışmamızda bu lokalize hastalıkların olası sistemik yansımalarını araştırmayı amaçladığımızdan muhtemel farklılıkların daha belirgin olabilmesi için astımlı hastalarda enflamasyonun en şiddetli olduğu atak dönemi seçilirken KOAH 'lı olgular stabil dönemde iken çalışmaya alınmıştır.

Mayıs-1993 ile Mayıs-1996 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalına astım atağı tanısıyla yatırılan ve stabil dönemde poliklinikçe takip edilen KOAH olguları dahil edilmiştir. Her iki olgu grubunda solunum yetmezliği ($PaO_2 < 60$ mmHg) bulunan, yandaş hastalığı olan veya son iki ay içinde cerrahi bir prosedür uygulananlar dışlanmıştır. $FEV_1/FVC < \% 70$ ve $V_{max25} < \% 60$ olan astımlılar çalışmaya dahil edilmişlerdir. KOAH grubunda balgam pürülansı tanımlayanlar, 30 ml/gün 'ün üzerinde balgam çıkarımlar, fizik muayenelerinde siyanozun gözlemlendiği, akciğer grafisinde hiperinflasyonun bulunduğu, laboratuvar incelemelerinde polisitemisi ($Htc > \% 55$) olanlar dışlanmıştır. Geriye kalan 32 astım ve 14 KOAH'lı hastanın kanları sabah saat 09.00- 10.00 arasında alınmıştır.

CRP, C3, C4 düzeyleri immünoloji laboratuvarında nefelometrik yöntemle, transferrin düzeyi immünotürbidimetrik yöntemle Hitachi-704 otoanalizöründe, seruloplazmin düzeyi Rabin 'in kolorimetrik yöntemiyle, fibrinojen düzeyi ise "Diagnostica Stago" firmasına ait fibri-prest kantitatif fibrinojen kitiyle ölçülmüştür. Albümin ve globulin düzeyleri Hitachi-705 otoanalizöründe hesaplanırken protein elektroforezine Gelman cihazı ve dansitometrisinde bakılmıştır.

İki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmış ve $\% 95$ 'lik güvenlik sınırında $p < 0.05$ 'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bakılan akut faz reaktanları içinde astım ve KOAH grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir

(Tablo 1). Tablodan anlaşılacağı üzere bazı parametrelerde anlamlılığa yakın değerler (CRP, C3, alfa-1 globulin bandı) gözlenmiştir. Bizim yöntemimizde CRP düzeyi 5 mg/dL 'yi aşarsa patolojik kabul edilmektedir. Bununla beraber astım grubumuzda sadece iki olguda CRP düzeyi 20 mg/dL 'yi geçmişti (23 ve 26 mg/dL). Ancak KOAH olgularının % 41.6'sında 20 mg/dL 'nin üzerinde CRP değerleri mevcuttu. C3 düzeyi normal sınırları 50-90 mg/dl olarak kabul edilmektedir. KOAH grubunun ortalaması normal sınırlar içinde kalırken astım atak grubunun ortalaması normal düzeylerin üstünde kalmıştır. Protein elektroforezi alfa-1 globulin bandı değerleri bizim çalışmamızda KOAH grubunda astım ataklılara göre daha yüksek seyretmekteydi.

TABLO 1: İki grubun akut faz reaktanlarının karşılaştırılması

Parametre	Astım grubu	KOAH grubu	p değeri
Eritrosit sedimentasyonu (mm/saat)	25.3±18.3	26.8±18.3	0.83
C-reaktif protein (mg/dL)	4.3±28.3	26.0±26.9	0.09
C 3 (mg/dL)	92.3±19.4	80.0±19.1	0.09
C 4 (mg/dL)	36.1±11.4	27.2±9.3	0.34
Transferrin (mg/dL)	323.2±56.9	257.4±61.1	.054
Seruloplazmin (mg/dL)	47.7±23.4	51.9±20.0	0.56
Fibrinojen (mg/dL)	240.7±113.2	252.0±130.0	0.78
Albumin (g/dL)	4.3±0.3	4.1±0.6	0.12
Globulin (g/dL)	2.9±0.5	2.7±0.4	0.25
Alfa-1 globulin bandı (%)	3.9±0.8	4.4±1.0	0.06
Alfa-2 globulin bandı (%)	12.8±2.1	13.2±2.2	0.60
Beta globulin bandı (%)	13.7±1.8	13.9±1.6	0.80
Gama globulin bandı (%)	17.3±3.7	16.8±3.0	0.67

TARTIŞMA

Akut faz reaktanlarının kontrolünde majör rolü IL-6'nin oynadığı ve IL-1'in de bu sürece katkıda bulunduğu bilinmektedir (2). Diğer yandan insan bronşiyal epitel hücrelerinin enflamatuvar uyarılara IL-1 ve IL-6 salgısıyla yanıt verebileceği de gösterilmiştir (3). De Luca ve arkadaşları (4) astımlı çocuklarda enflamasyon mediyatörleri olarak bronkoalveoler lavajda IL-1 beta, IL-6 ve IL-8 'e bakmış ve her üç mediyatörün de artmış düzeyde eksprese edildiğini bildirmişlerdir. Bu amaçla havayolu enflamasyonunun klinik takibinde akut faz reaktanlarının rolü olabileceği

düşünülmesi ve birtakım araştırmalar yapılmıştır. Astım olgularında akut faz reaktanlarına bakılması fikri ilk kez 1975 yılında atopik astmatik olgularda transferrin, haptoglobin ve alfa-1 antitripsin düzeylerinin normal bireylere göre farklılık göstermesinden sonra ortaya çıkmıştır (5). Bu araştırmalardan birinde tüm astım olgularında IgA, IgG 'nin arttığı, kompleman sisteminin aktive olduğu ve akut faz proteinlerinde yükselmeler meydana geldiği bildirilmiştir (6).

Kompleman sistemi, enflamatuvar reaksiyonların gelişiminde önemli bir yere sahiptir ve bronşlarda da lokalize olduğu için astımda en çok dikkati çeken enflamasyon parametrelerindedir. İmmün kompleksler ve CRP, komplemanın klasik yoldan aktivasyonunda yer alırlarken endotoksinler komplemanın alternatif yolunu aktiflerler. Astımlı olgularda kompleman düzeyleri üzerinde yapılmış çalışmalar farklı sonuçlar vermektedir. Bauer ve arkadaşları (7) astımda C4 düzeylerinin arttığını belirtirken başka bir çalışmada bunun tersi bir sonuç bulunmuştur (8). Diğer bir çalışmada ise normal bireyler ile astımlılar arasında kompleman düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (9).

Michel ve arkadaşları (10) astım olgularında atak ve stabil dönemler arasında kompleman düzeyleri açısından bir fark olmadığını ve ayrıca bronkomotor tonüs ile komplemanlar arasında anlamlı bir ilişkinin de görülmediğini bildirmişlerdir. Yine Pleskow ve arkadaşları (11) aspirine maruz bırakılan aspirin-sensitif astımlılarda anlamlı bir kompleman aktivasyonu görmediklerini belirtmişlerdir. Bu olumsuz yayınlara karşın bir grup araştırmacı astım atağı ve bakteriyel enfeksiyonu olan olguları kıyasladığında astım olgularında C3 düzeylerinde anlamlı artış, fakat C4 düzeylerinde anlamlı azalma saptamışlardır. Artmış C3d (C3 'ün bir yıkım ürünü) ve azalmış C4 düzeyleri en azından bir grup astımlıda atak sırasında komplemanın klasik yolunun aktiflendiğini göstermektedir (12). Bizim çalışmamızda astım grubunun ortalama C3 düzeyinin, normalin üst sınırını (90 mg/dL) geçmesi de bu savı desteklemektedir. Bizim çalışmamızda lökositöz parametresi incelenmemiştir. Lökositöz çoğu zaman bir enfeksiyon parametresi olarak kullanılmakla beraber her enfeksiyonda görülmemekte, diğer yandan enfeksiyon dışı süreçlerde de (yanık, toksik gaz inhalasyonu) ortaya çıkabilmektedir (2). Kaldı ki pnömoni gibi bir enfeksiyöz süreçte CRP 'nin lökositözden daha duyarlı ve güvenilir bir parametre olduğu gösterilmiştir (13). Pnömoni olgularında CRP düzeylerinin sıklıkla anlamlı derecede yükselmesine karşılık akut bronşit, kronik bronşit egzaserbasyonları ve astım atağı olgularında

anlamli bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (14). Bununla beraber bizim çalışmamızda sadece 3 astım olgusunda CRP 10 mg/dl'nin üzerindeydi. Bu olgularda CRP sırasıyla 12-23-26 mg/dL bulunmuştur. Oysa KOAH grubunda en yoksek CRP düzeyleri 56-61 ve 76 mg/dL idi. Ancak iki grup arasındaki istatistiki analiz anlamli çıkmadı (p=0.09).

Astım olgularında seruloplazmin ile ilgili çalışmalar birbiriyle uyumlu değildir. Bir grup araştırmacı astımlılarda plazma seruloplazmin düzeyinin duşuk olduğunu (15,16) belirtirken bir kısmı astımlı ve atopik dermatitli çocuklarda yoksek bulunmuştur (17). Out ve arkadaşları (18) akut pnömoni ve astım olgularında hem kan hem de bronkoalveoler lavaj sıvısında seruloplazmin, albumin ve alfa-2 makroglobulin düzeylerine bakmışlardır. Albuminin kan ve bronkoalveoler lavaj sıvısı düzeyleri arasında anlamli bir farklılık bulunamamış iken seruloplazmin ve alfa-2 makroglobulin 'in bronkoalveoler lavaj sıvısında plazmaya göre daha yoksek konsantrasyonlara ulaştıkları gorlmuştur. Bu veri ise her iki akut faz reaktanının lokal olarak sentezlendiğini düşündürmektedir. Buna karşın bizim çalışmamızda seruloplazmin, transferrin veya fibrinojen serum düzeylerinde KOAH ile astım olguları arasında anlamli farklılık bulunamamıştır.

Alfa-1 globulin bandı değerleri astım grubunda KOAH grubuna göre daha duşuk olmakla beraber bu fark, istatistiksel olarak anlamli çıkmamıştır (p=0.06). Alfa-1 bandının % 90 'ndan fazlasını alfa-1 antitripsin oluşturmaktadır. Astımlı olguların atakta, KOAH'lı olguların ise stabil dönemde olması nedeniyle biz bu duşkl oksidatif strese bağlı alfa-1 antitripsin tüketimine bağladık.

Kronik enflamatuvar süreçlerin anemi, albümin/globulin oranının değerleşiyle seyredebileceği bilinmekle beraber gerek astım gerekse KOAH gibi havayollarının kronik enflamatuvar hastalıklarında fibrinojen, transferrin veya kan proteinleri ile yapılmış çalışmalara rastlayamadık. Ne yazık ki literatürde astım ve KOAH'da akut faz reaksiyonları hakkında sınırlı sayıda yayın bulabildik. Bizim alışmamızda gerek astımlı gerekse KOAH'lı olguların hastalıklarının ağırlığına göre alt gruplara ayırıp bir karşılaştırma yapılabilirdi. Ancak olgu sayısının azlığı buna izin vermemiştir. İki hasta grubunun kullandığı ilaçlar da sonuçlarımızı etkileyebilir. Burada özellikle astım atağı olgularında kullanılan sistemik kortikoterapinin önemi büyüktür. Yalnız kortikosteroidler akut faz yanıtını sanılanın aksine stimüle etmektedirler (2). Ancak buna rağmen iki grup arasında anlamli farklılık çıkmamış olması nedeniyle obstrüktif havayolu hastalıklarında akut faz reaktanlarının sınırlı bir faydası olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Jeffery PK. Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma. *Thorax* 1998;53:129-136.
2. Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response: General aspects. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:513-530.
3. Busse WW, Coffman RL, Gelfand EW, Kay AB, Rosenwasser LJ. Mechanisms of persistent airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:388-393.
4. De Luca L, Mazzarella G, Natale A, Chiummariello S. The correlations between chemical mediators and interleukins in the bronchoalveolar lavage fluid in 6 asthmatic children. *Pediatr Med Chir* 1993;15:183-187.
5. Mano K, Harada S, Miyahara H, Miyamoto T, Horiuchi Y. The distribution of polymorphic traits in atopic asthmatic patients. *Acta Allergol* 1975;30:80-88.
6. Petrov D. Criteria for the active inflammatory process in patients with infectious-allergic bronchial asthma. *Vutr Boles* 1985;24:80-86.
7. Bauer X, Borsch W, Becker T. Levels of complement factors in human serum during immediate and late asthmatic reactions and during acute hypersensitivity pneumonitis. *Allergy* 1980; 35: 383-389.
8. Srivastava N, Srivastava LM, Gupta SP. Studies on serum complement and IgE in bronchial asthma. *Clin Allergy* 1982; 12: 569
9. Hutchcroft BJ, Guz A. Levels of complement components during allergen induced asthma. *Clin Allergy* 1978;8:59.
10. Michel O, Sergysels R, Duchateau J. Asthma and complement. *Rev Mal Respir* 1988;5:37-41.
11. Pleskow WW, Chenoweth DE, Simon RA. The absence of detectable complement activation in aspirin-sensitive asthmatic patients during aspirin challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:462-468.
12. Lin RY, Caveliere LF, Lorenzana FG, Go EF, Altman KA. Pattern of C3, C3b and C3d in patients hospitalized for acute asthma. *Ann Allergy* 1992;68:324-330.
13. Buess T, Ludwig C. Diagnostic value of C-reactive protein in comparison with erythrocyte sedimentation as routine admission diagnostic test. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;125:120-124.
14. Ritland N, Melbye H. CRP, SR and white blood cell count in acute lower respiratory tract diseases. The usefulness of blood tests in diagnosis of pneumonia. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1991; 111:2249-2252.
15. Zhikarev SS, Subbotibna TF, Petrova MA, Alenikova TD, Monakhov NK. Decreased ceruloplasmin levels in the blood serum – an index of atopy in bronchial asthma. *Ter Arkh*1984; 56:23-26.
16. Zak-Nejmark T, Malolepszy J, Liebhart J, Liebhart E, Szeliga W. Histamin binding proteins identified in healthy subjects and asthmatic patients. *Arch Immunol Ther Exp* 1986;34:

- 547-552.
17. El-Kholy MS, Gas Allah MA, El-Shimi S, El-Baz F, El-Tayeb H, Abdel-Hamid MS. Zinc and copper status in children with bronchial asthma and atopic dermatitis. *J Egypt Public Health Assoc* 1990; 65: 657-668.
18. Out TA, Jansen HM, Van Steenwijk RP, De Nooijer MJ, Van de Graaf EA, Zuijderhoudt FM. ELISA of ceruloplasmin and alpha-2 macroglobulin in paired bronchoalveolar lavage fluid and serum samples. *Clin Chim Acta* 1987;165:277-288.