

KOAH'LI HASTALARDA YÜKSELMİŞ SERUM SERULOPLAZMIN DÜZEYLERİ

Tülin YILMAZ*, Bülent TUTLUOĞLU*, Ahmet SALTIK**, H. Murat TUĞRUL***,
Ömer GÜZEL****

ÖZET

Akut enfeksiyonu bulunan, belirgin hava yolu obstrüksiyonu olan 20 KOAH'lı hasta ve 11 sağlıklı denekte serum seruloplazmin düzeyleri incelendi. KOAH'lı hastalarda serum seruloplazmin seviyesi kontrol değerlerine göre % 36.5 daha yüksek bulundu. Hasta grubunda, sigara içen ($n=11$) ve içmeyenler ($n=9$) arasında serum seruloplazminin değerlerinde fark saptanmadı. Bulgularımıza göre; KOAH'lı hastalarda yükselen serum seruloplazminin düzeylerinin, sigara içiminden bağımsız olarak gelişen antioksidan aktivitenin bir ölçütü olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: seruloplazmin, KOAH-seruloplazmin, KOAH, antioksidanlar, akut faz reaktanları.

SUMMARY

INCREASED SERUM CERULOPLASMIN LEVELS IN THE PATIENT WITH COPD

20 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients with severe airway obstruction were evaluated. No acute exacerbation was present in patients and 11 healthy outpatients served as control. An average increase of 36.5 % was detected compared to control values. Serum ceruloplasmin levels of smoker and non-smoker COPD patients showed no significant difference. Relatively increased serum ceruloplasmin levels in COPD patients might be an indicator of antioxidant activity developed independently from smoking.

Key Words: Ceruloplasmin, COPD-seruloplasmin, COPD, antioxidant, acute phase reactants.

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve α_1 -antitripsin'in (α_1 -AT, α_1 -proteinaz inhibitörü) herediter eksikliği arasındaki ilişki, ilk kez 1963'te Laurel ve Eriksson tarafından tanımlandı. Ancak bu kalıtsal eğilimin,

* Trakya Univ. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı.

** Trakya Univ. Tıp Fak. Halk Sağlığı Anabilim Dalı.

*** Trakya Univ. Tıp Fak. Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hast. Anabilim D.

**** Biruni Laboratuvarı, Mecidiyeköy, İstanbul.

amfizemli hastaların yaklaşık % 2'sinde gösterilmesi üzerine, akkiz amfizem gelişiminde α_1 -AT'in oksidatif inaktivasyonu konusunda çalışmalar yoğunlaştırıldı.

Günümüzde, KOAH patogenezinde proteolitik enzimler ve onların inhibitörleri (proteaz-antiproteaz) arasındaki dengenin önemi bilinmektedir. Nötrofil kaynaklı elastaz'ın alveol duvarındaki elastin'i yıkarak amfizem gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (1, 2, 3). Nötrofil elastazının major inhibitörü olan α_1 -AT'in yapısındaki methionin-358'in oksidasyonu ile, bu molekülün anti-elastaz kapasitesinin 2000 kez azaldığı gösterilmiştir (4). Böylece; patolojik doku hasarında, nötrofil proteazlardan çok, sigara dumanı gibi eksojen ve enfiamatuvar hücrelerde oluşturulan endojen oksidanların önemli ve direkt bir meditör olarak rol aldıkları sonucuna varılmıştır (1-3, 5-8).

Sigara içenlerde, hem sigara dumanında bulunan, hem de terminal bronşiyollerde toplanan alveolar makrofaj ve nötrofiller (9, 10); süperoksit anyon, hidroksil radikal ve hidrojen peroksit gibi toksik metabolitleri oluşturma ve salma yeteneğine sahiptir. Bu metabolitlerin, her iki hücre tipinde spesifik granüllerde bulunan oksidatif bir protein olan myeloperoksidaz ile etkileşimi, çok toksik olan hipoklorik asit'in (hipohalid radikal) oluşumuna neden olabilir (6, 7, 11-15).

Aşağı solunum yollarında bulunan bu oksidanzlar, süperoksit distmutaz (SOD), katalaz, glutatyon gibi hücre içi; seruloplazmin, α_1 -AT, vit-A, vit-E, vit-C, methionin, transferrin, ürat ve bilirubin gibi hücre dışı antioksidanlar ile etkisiz hale getirilirler. Yeterli antioksidan kapasite, sigara dumanı ve enfiamatuvar hücre kaynaklı oksidanzların α_1 -AT üzerine etkilerini karşılayarak dengeyi sağlar. Ancak oksidan yükü, antiproteaz miktarına göre çok ise; moleküller, hücre ve doku düzeyinde hasar oluşabilir (3, 6, 12-16).

Sigara içenlerde, serumun ve Bronkoalveoler Lavaj (BAL) in temel antioksidanı olarak seruloplazminin düzeylerinin sigara içmeyenlere göre daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (16-19). Yüksekmiş serum seruloplazmin düzeyleri ile antioksidan aktivite (AOA) arasında bir ilişki olduğu da tanımlanmıştır (18, 19). KOAH'lı hastaları içeren yalnızca bir çalışmada, sağlıklı bireylere göre daha yüksek serum seruloplazmin düzeyleri saptanmıştır (20).

Bu çalışmada; KOAH'lı hastalarda ve benzer özellikteki kontrol deneklerinde serum seruloplazmin seviyeleri tayin edilerek, KOAH ile antioksidanlar arasındaki etkileşimin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM, ARAÇ-GEREÇ

Klinik, radyolojik ve solunum fonksiyon testlerine (SFT) dayanılarak KOAH tanısı konmuş 20 hasta ile; 11 sağlıklı kontrol deneği çalışmaya katıldı. Deneklerde son 1 ay içinde akut bir enfeksiyon geçirmemiş olma; ateş ve pürülen balgam çıkarmama koşulu arandı. Brondodilatator tedaviye devam eden hastaların kortikosteroid kullanmıyor olmalarına özen gösterildi.

Her 2 gruba ilişkin parametreler, karşılaştırmalı olarak TABLO 1'de sunulmaktadır. Yaş, cinsiyet ve sigara içme davranışı gibi bağımsız değişkenler açısından grupların benzer olduğu görülmektedir.

SFT için Gould Pulmograph (Model no. 12050, 12060) kullanılarak; FVC, FEV₁, FEV₁ / FVC ve MMEF ölçümleri beklenilenin % si olarak ifade edildi.

SFT ile aynı gün alınan kan örneklerinde sayım ve sedimentasyon çalışmaları yapılp serumları ayrılarak -20 C'de saklandı. Her olguda lökosit, eritrosit sedimentasyon hızı, Hb, Htc, seruloplazmin, C-Reaktif Protein, α_1 -AT, kompleman C₃, fibrinojen ve protein elektroforezi çalışıldı.

Seruloplazmin ve C-Reaktif Protein kantitatif; α_1 -AT, kompleman C₃ ise radyal immündiffüzyon (RID) yöntemi ile analiz edildi*. RID ile yapılan testler için Behring firması Nor-Partigen Gen plakları kullanıldı. Fibrinojen, Diagnostica Stago firmasının fibri-prest kiti; protein elektroforezi, sellüloz asetat yöntemi ile Sartorius aletinde çalışıldı.

Veriler NCSS programı ile bilgisayarda Fisher kesin χ^2 testi, t testi ve korrelasyon analizi teknikleri kullanılarak analiz edildi.

BULGULAR

KOAH tanısı olan 20 olguda; FVC % 69.6 ± 25.4 (20–121), FEV₁ % 48.7 ± 21.6 (15–87), FEV₁ / FVC % 70.65 ± 17.17 (43–120), MMEF % 24.8 ± 20.8 (6–101) olarak saptandı.

Tablo 1'de sunulduğu gibi; seruloplazmin için KOAH'lı hastalarda saptanan ortalama 0.389 ± 0.140 g / l düzeyi, kontrol değerlerinden % 36.5 daha yüksek bulundu (0.285 ± 0.047, p = 0.025).

KOAH ve kontrol grubundaki sigara içen denekler, en az 10 yıldır ve günde 1 paketten fazla olmak üzere ağır içiciydi. Bu nokta hem çalışma gruplarının bir karakteristiği; hem de 2 grup arasındaki benzeştirmede özen

* Seruloplazmin, α_1 -AT, C-Reaktif Protein analizleri Biruni Laboratuvarında yapıldı.

gösterilen bir husustur. KOAH grubunu oluşturanlardan sigara içen ve içmeyenlerin seruloplazmin düzeyleri karşılaştırılmasında; 0.426 ± 0.180 g / l ($n=11$) ve 0.343 ± 0.053 g / l ($n=9$) ortalamaları hesaplandı ve istatistiksel olmayan bir fark gözlandı ($p=0.195$). Ayrıca bu iki altgrubun seruloplazmin düzeyleri arasında bir korrelasyon da yoktu ($r=-0.130$, $0=0.739$).

Tablo 1. 20 KOAH'lı ve 11 kontrol deneginden oluşan çalışma grubunun karşılaştırmalı parametreleri

Karşılaştırılan Parametreler	KOAH (n=20)	Kontrol grubu (n=11)	Karşılaştırma
Yaş	50.2 ± 13.2	47.4 ± 12.0	$t=0.589$, $p=0.561$ (n.s)
Cinsiyet (%)	Kadın 10 (n=2)	18.2 (n=2)	Fisher kesin χ^2 testi
	Erkek 90 (n=18)	81.8 (n=9)	$p=0.447$ (n.s)
Sigara %	İçenler 55.0 (n=11)	72.7 (n=8)	Fisher kesin χ^2 testi
	İçmeyenler 45.0 (n=9)	27.3 (n=8)	$p=0.282$ (n.s)
C-RP (kalitatif)	Pozitif 30.0 (n=6)	9.1 (n=1)	Fisher kesin χ^2 testi
	Negatif 70.0 (n=14)	90.9 (n=10)	$p=0.192$ (n.s)
C-RP (kantitatif) (0.6–10.0 g / dl)	1.458 ± 0.605	1.032 ± 0.106	$t=2.296$, $p=0.029$ (sig)
Seruloplazmin (0.07–1.06 g / l)	0.389 ± 0.140	0.285 ± 0.047	$t=2.362$, $p=0.025$ (sig)
α_1 -antitripsin (0.52–7.85 g / l)	2.625 ± 0.679	2.468 ± 0.296	$t=0.725$, $p=0.474$ (n.s)
C_s (0.55–1.20 g / l)	0.805 ± 0.170	0.743 ± 0.142	$t=1.019$, $p=0.316$ (n.s)
Fibrinojen (122–420 ng / ml)	364.9 ± 187.2	276.4 ± 84.3	$t=1.479$, $p=0.150$ (n.s)
Sedimentasyon hızı (1 h sonu, mm)	12.85 ± 8.64	5.91 ± 2.98	$t=2.565$, $p=0.016$ (sig)
(Hemoglobin g / dl)	14.20 ± 1.64	13.64 ± 1.73	$t=0.897$, $p=0.377$ (n.s)
Htc %	46.0 ± 7.1	43.64 ± 2.94	$t=1.052$, $p=0.301$ (n.s)
Lökosit (mm ³ 'te)	5830 ± 1687	6472 ± 1838	$t=0.984$, $p=0.333$ (n.s)
Serum protein elektroforezi			
Albumin % 55–70	61.75 ± 5.82	61.49 ± 3.15	$t=0.134$, $p=0.894$ (n.s)
α_1 % 1.8–4.5	4.01 ± 2.40	2.74 ± 0.31	$t=1.729$, $p=0.094$ (n.s)
α_2 % 5–11	10.23 ± 2.03	10.40 ± 1.74	$t=0.234$, $p=0.817$ (n.s)
β % 8–12	10.29 ± 1.90	9.51 ± 1.19	$t=1.222$, $p=0.232$ (n.s)
γ % 11–22	15.16 ± 2.44	15.86 ± 2.97	$t=0.712$, $p=0.482$ (n.s)

n.s.: non — signifikan

sig.: signifikan

KOAH'lı hastalarda kayda değer düşmeler gösteren FEV₁ ile seruloplazmin düzeyleri arasında korrelasyon bulunmadı ($r = -0.505$, $p = 0.023$).

KOAH'lı ve kontrol grupları için kalitatif C-Reaktif Protein, α_1 AT, kompleman C₃, fibrinojen ve protein elektroforezi non-signifikan; kantitatif C-Reaktif Protein ise signifikan sonuç verdi.

İRDELEME

Seruloplazmin, karaciğerde sentezlenen ve serum bakırının % 90-95'ini taşıyan α_2 globulin fraksiyonunda bir proteindir. Cu taşıma özelliği ile ilişkili olarak Wilson hastlığında düşük seviyeleri, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomada, hastlığın aktivitesi ile değişen serum düzeyleri bilinir. Organizmanın enfeksiyona yanıtındaki rolü ile bir akut faz proteini olarak tanımlanmıştır (21, 22). Son yıllarda, serum süperoksit anyonunu etkisiz hale getirerek sınırlı SOD aktivite gösterdiği; nötrofil myeloperoxidaz'ın inhibisyonu; α_1 -AT'in oksidatif inhibisyonunun baskılanması ve ferroksidaz aktivite olarak tanımlanan, Fe⁺⁺'nin Fe⁺⁺⁺'e oksidasyonunun ve bunun transferrin'e bağlanması sağladığı; böylece Fe⁺⁺ tarafından katalize edilen lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği bildirilmektedir (16, 18, 19, 23, 25, 26). Bu etkileri ile seruloplazmin, serum ve BAL'ın önemli bir antioksidanı olarak değerlendirilmektedir.

Seruloplazmin'in, antioksidan özelliklerine ait çalışmalar sigara içenlerde yoğunlaştırılmıştır. Patch ve ark. (19) sigara içenlerde içmeyenlere göre seruloplazmin düzeyini % 16 daha yüksek buldular. Bu yazarlar ayrıca, istatistiksel anlamlılık göstermeden serum AOA azalması ile paralellik gösteren ferroksidaz aktivitesi düşmesinden söz etmektedir. Galdston ve ark. (18), sigara içenlerde içmeyenlere göre % 7-9'luk serum AOA azalması ile birlikte; aralarında lineer bir ilişki göstererek, seruloplazmin'in % 14-15 daha yüksek olduğunu bildirdiler. Galdston ve ark. (16) daha sonra yaptıkları bir çalışmada; sigara içenlerde yükselen serum seruloplazmin düzeyleri ile ilişkisiz AOA azalması saptadılar.

Downing, Bridges, Davidoff ve ark. (27-29) çalışmalarında, sigara içenlerde seruloplazmin'in yükseldiğini, ancak bu artışın sigara dumanına karşı özgül bir yanıt olmadığını; sigara içenlerde bulunabilen bronşiolite bağlanabileceği yorumunu yapmışlardır.

Bu konudaki in vitro çalışmalarında hep sigara içen denekler seçilirken; ilk kez Taylor ve ark. araştırmalarına, ailelerinde KOAH öyküsü olan hastaları kattılar. Seruloplazmin düzeyi ve serum elastaz inhibitör kapasitesinin azlığı gösterilen bu hastaların FEV₁/FVC değerlerinin, belirgin derecede düşük olduğunu bildirdiler (26).

Sadece KOAH'lı hastaları içeren, sigara içen ve içmeyen kontrol denekleri ile karşılaşmalıdır bir çalışma da Pederson ve Franch tarafından gerçekleştirildi. Sigara içen KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre % 30 daha yüksek serum seruloplazmin düzeylerine karşın; akut faz reaktanları olan haptoglobulin ve orozomukoid'te değişim izlemediklerini belirttiler. Sigara içimi ile serum seruloplazmin düzeyleri arasında ise korelasyon olmadığını bildirdiler (20).

Bizim çalışmamızın hasta grubunu oluşturan 11'i ağır sigara içicisi, son 1 aydır akut enfeksiyonu olmayan 20 KOAH'lı; benzer yaşı, cins ve sigara içme öyküsü olan kontrollar ile karşılaşıldığında, % 36.5 daha yüksek serum seruloplazmin düzeyleri bulundu. Hasta grubunda sigara içen ve içmeyen ayırımı yapılarak seruloplazmin düzeyleri kıyaslandığında bir fark saptanmadı.

Çalışmalarda serum seruloplazmin düzeyinin sigara içenlerde yaklaşık % 15 civarında yükseldiği de hesaba katılırsa; Pederson ve Franch'ın (20) verileriyle bizim çalışmamızın sonunda; KOAH'lı hastalarda serum seruloplazmin'in artışının, KOAH gelişikten sonra sigara içiminden bağımsız olarak da yükselmeyi sürdürdüğü düşünülebilir.

Das ile Downing ve ark. (29, 30) C-Reaktif Protein'i sigara içenlerde yüksek bulduklarını bildirdiler. Bizim çalışmamızda KOAH'lı hastalarda kontrole göre daha yüksek değerlerde kaydedilen kantitatif C-Reaktif Protein'in, bir akut faz reaktanı olarak tanımlanabilecek düzeylerde yükselmemiş olması; yine özgül sayılmayan bir akut faz reaktanı olması nedeniyle (31) fazla önem taşımayacağı kanısına varıldı.

Akut enfeksiyon belirtileri olmayan hastalarda, değerlendirilen diğer akut faz reaktanlarının da signifikan değişim göstermemiş olması göz önüne alınırsa; artmış seruloplazmin seviyelerinin akut faz reaksiyonu şeklinde gelişmediği varsayılabılır.

KOAH'lı hastalarda önemli düşmeler gösteren FEV₁ ile artmış seruloplazmin düzeyleri arasında bir korelasyon bulunmadı.

Bulgularımıza göre; sigara içenlerde olduğu gibi KOAH'da da yükselen seruloplazmin düzeylerinin antioksidan etkisinin sınırlı kaldığı, doku hasarı olmasını engelleyemediği varsayılabılır. Taylor ve ark.'nın (26), serum AOA'sının % 20'den azının seruloplazmin tarafından karşılandığını belirtmesi, bu düşünceyi doğrular görünümektedir.

Sonuç olarak: KOAH'lı hastalarda sigara alışkanlığından çok hava yolu obstrüksiyonunun gelişmesine sebep olan harabiyet ile birlikte serum seru-

loplazmin düzeylerinin yükseldiği saptandı. Bu yükselmenin nedeninin, bir akut faz reaksiyonu olmadığı; antioksidan aktivitenin kısmen bir ölçütü olabileceği kanısına varıldı. Artan serum seruloplazmin'inin, akciğerleri hasardan koruyamadığı düşünüldü.

KOAH patogenezinin irdelenmesinde ve hastalığa karşı organizmanın antioksidan aktivitesini güçlendirmeye önem taşıyan bu konuda; sınırlı bilgilerin bulunduğu diğer hücre dışı antioksidanları da içeren, serum ve BAL'da AOA tayinine dayanan geniş ve kontrollü araştırmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Centis A., Crystal R.G.: *Oxidants, antioxidants and the pathogenesis of emphysema*. Eur J Respir Dis 66: 7-17, 1985.
2. Flenley D.C., Whyte K.F.: *Topics in chronic bronchitis and emphysema*. In *Recent Advances in Respiratory Medicine*, Ed. Flenley D C and Petty T I, Number four, Churchill Livingstone, 1986, p. 195-198.
3. Hubbard R.C., Crystal R.G.: *Antiproteases and antioxidants: Strategies for the pharmacologic prevention of lung destruction*. Respiration 50: 56-73, 1986.
4. Travis J., Beatty K., Wong P.S., Matherson N.R.: *Oxidation of alpha proteinase inhibitor as a major contributing factor in the development of pulmonary emphysema*. Bull Eur Physiopathol Respir 16: 341-345, 1980.
5. Cox D.W., Billingsley G.D.: *Oxidation of plasma alpha₁-antitrypsin in smokers and nonsmokers and by an oxidizing agent*. Am Rev Respir Dis 130: 594-599, 1984.
6. Idell S., Garcia J. G.N.: *Mechanisms of smoking-induced lung injury*. Seminars in Respiratory Medicine 10: 345-352, 1989.
7. Shock A., Baum H.: *Inactivation of alpha 1-proteinase inhibitor in serum by stimulated human polymorphonuclear leucocytes*. Evidence for a myeloperoxidase-dependent mechanism. Cell Biochem and Function 6: 13-23, 1988.
8. Weiss S.J.: *Nötrofillerin oluşturduğu doku harabiyeti*. Literatür 60: 290-300, 1989.
9. Hunninghake G.W., Crystal R.G.: *Cigarette smoking and Lung destruction: accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers*. Am Rev Respir Dis 128: 833-838, 1983.
10. Ludwig P.W., Schwartz B.A., Hoidal J.R., Niewoehner D.E.: *Cigarette smoking causes accumulation of PMN leucocytes in alveolar septum*. Am Rev. Respir Dis 128: 833-838, 1983.
11. Biemond P., Eijk H.G., Swaak A.J.G., Koster J.F.: *Iron mobilisation from ferritin by superoxide derived from stimulated polymorphonuclear leucocytes*. J Clin Invest 73: 1576-1579, 1984.
12. Davis Conference: *Oxygen radicals and human disease*. Ann Intern Med 107: 526-545, 1987.
13. Fantone J.C., Ward P.A.: *Polymorphonuclear leucocyte-mediated cell and tissue injury: Oxygen metabolites and their relations to human disease*. Hum Path 16: 973-978, 1985.
14. Jenkinson S.G.: *Free radical effects on lung metabolism*. Clinics in Chest Medicine 10: 37-47, 1989.

15. Lewis D.A.: *Endogenous anti-inflammatory factor*. Biochem pharma 33: 1705-1711, 1984.
16. Goldston M., Feldman J.G., Levystka V., Magnusson B.: *Antioxidant activity of serum ceruloplasmin and transferrin available iron binding capacity in smokers and nonsmokers*. Am Rev Respir Dis 135: 783-787, 1987.
17. Bell D.Y., Haseman J.A., Spock A et al.: *Plasma proteins of the bronkoalveolar surface of the lungs of smokers and nonsmokers*. Am Rev Respir Dis 124: 72-79, 1981.
18. Goldston M., Levytska V., Schwartz M.S., Magnusson B.: *Increased serum concentration and impaired antioxidant activity in cigarette smokers and ability to prevent suppression of elastase inhibitory capacity of alpha₁-proteinase inhibitor*. Am Rev Respir Dis 129: 258-263, 1984.
19. Paeth E.R., Davis B.: *Decreased ceruloplasmin ferroxidase activity in cigarette smokers*. J Lab Clin Med 111: 661-668, 1988.
20. Pedersen J.Z., Franck C.: *Increased serum levels of ceruloplasmin in severe chronic airflow obstruction*. Eur J Respir Dis 70:140-144, 1987.
21. Denko C.W.: *Protective role of ceruloplasmin in inflammation*. Agents and Action 9: 323-336, 1979.
22. Roitte I.M.: *Acut phase proteins*. In *Essential Immunology*, Sixth Edition, Blackwell Scientific Publications, 1988, p. 11-12.
23. Goldstein I.M., Kaplan H.M., Edelson H.S., Weissmann G.: *Ceruloplasmin: A scavenger of superoxide anion radicals*. J Biol Chem 254: 4040, 1979.
24. Paeth E.R. and Davis B.: *Role of transferrin and ceruloplasmin in antioxidant activity of lung epithelial lining fluid*. J Appl Physiol 64: 2092-2099, 1988.
25. Taylor J.C., Oey L.: *Ceruloplasmin: Plasma inhibitor of the oxidative inactivation of alpha₁-protease inhibitor*. Am Rev Respir Dis 126: 476-482, 1982.
26. Taylor J.C., Madison R., Kosinska D.: *Is antioxidant deficiency related to chronic obstructive pulmonary disease?* Am Rev Respir Dis 134: 285-289, 1986.
27. Bridges R., Wyatt R.J., Rehm S.R.: *Effect of smoking on inflammatory mediators and their relationship to pulmonary dysfunction*. Eur J Respir Dis 69: 145-152, 1986.
28. Davidoff G.N., Votaw M.L., Coon W.W. et al.: *Elevations in serum copper, erythrocytic copper and ceruloplasmin concentrations in smokers*. Am J Clin Pathol 70: 790-792, 1978.
29. Downing I., Wood N.E., Ryle A.P. et al.: *Ceruloplasmin elevation in cigarette smokers: An acute phase phenomenon?* Clin Sci 68:7, 1985.
30. Das I.: *Raised C-reactive protein levels in serum from smokers*. Clin Chim Acta 153: 9-13, 1985.
31. McCabe R.E., Remington J.S.: *C-Reactive protein in patients with bacteremia*. J Clin Microbiology 20: 317-319, 1984.