

# Stabil Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Hastalık Ağırlığı ile C-Reaktif Protein Düzeyi Arasındaki İlişki

Aysun Aynacı, Engin Aynacı, Birsen Pınar Yıldız, Gönenç Ortaköylü, Emel Çağlar

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) olan hastalarda hastalığın ağırlığı ile C-reaktif protein (CRP) düzeyi arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

**Yöntemler:** Stabil durumda KOAH'ı olan 53 hasta (38 erkek-15 kadın), yaş ortalaması 56.19±9.87 olan çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar Grup 1 (Evre I-II 31 hasta), Grup 2 (Evre III-IV 22 hasta) olarak 2 gruba ayrıldı. Grup 1 ve Grup 2'deki hastalar CRP düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** KOAH evresi ile CRP düzeyi arasında anlamlı ilişki saptandı. Grup 2 (Evre III-IV) KOAH grubunda CRP düzeyi, Grup 1 (Evre I-II) olgularına göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p<0.01$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda; stabil KOAH olgularındaki sistemik inflamasyonun hastalık evresi ile ilişkili olduğu gösterildi. Artmış CRP düzeylerinin hastalık evresi artışı ile birlikte olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, inflamasyon, C-reaktif protein

## GİRİŞ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) yalnızca lokal pulmoner inflamasyonla değil sistemik inflamasyonla da seyreden kronik kompleks bir hastalıktır <sup>(1)</sup>. C-reaktif protein (CRP), sistemik inflamasyon yükünü gösteren bir akut faz reaktanıdır <sup>(2)</sup>. KOAH'lı olgularında hem stabil hem de akut atak döneminde

## SUMMARY

**The Association Between C-Reactive Protein Levels and Severity of the Disease in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients**

**Objective:** The aim of the study was to evaluate the relationship between C-Reactive Protein (CRP) levels and severity of disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Methods:** Fifty-three stable COPD patients (38 males-15 females) with median age of 56.19±9.87 years were included in the study. Patients were divided as a Group 1 (Stage I-II) with 31 patients and Group 2 (Stage III-IV) with 22 patients. Group 1 and 2 were compared according to CRP levels detected in the stable period.

**Results:** There was a significant correlation between the stage of COPD and the levels of CRP. CRP levels were significantly higher in Group 2 (Stage III-IV) COPD patients than Group 1 ( $p<0.01$ ).

**Conclusion:** In our study, the relationship between systemic inflammation and stage of the disease in stable COPD patients has been shown. It was concluded that higher levels of CRP were associated with higher stage of the disease.

**Key words:** Chronic obstructive lung disease, inflammation, C-reactive protein

arttığı gösterilmiştir <sup>(2,3)</sup>.

Sağlıklı bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1 mg/L'dir. CRP kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksektir. Sağlıklı bireylerin % 90'ında CRP<3,0 mg/L olarak saptanır <sup>(4)</sup>. CRP inflamasyonu çok iyi kantite eder. Dolaşımdaki CRP'nin hemen tamamı hepatositlerden salgılanır. İnfamasyondan kısa bir süre sonra yükselmeye

**Alındığı Tarih:** 11.10.2011

**Kabul Tarihi:** 19.01.2012

**Yazışma adresi:** Ass. Dr. Aysun Aynacı, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Zeytinburnu-İstanbul

**e-posta:** enginaynaci@gmail.com

başlayıp, 6 saat sonra CRP düzeyi  $>5$  mg/L olur, 48 saatte maksimuma ulaşır. CRP'nin yarı ömrü 19 saat kadardır <sup>(5)</sup>.

Bu çalışmada; KOAH'ın sistemik inflamatuvar bir hastalık olmasından dolayı inflamatuvar süreci gösteren CRP düzeyindeki değişikliği ve bu değişiklik ile hastalığın ağırlığı arasında bir ilişkinin olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza 38 erkek ve 15 kadın olmak üzere toplam 53 stabil KOAH hastası alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)'de tanımlanan kriterlere göre KOAH tanısı almış olmak, stabil dönemde olmak ve son 6 hafta içerisinde alevlenme ve infeksiyon bulgularının olmaması idi. Dışlanma kriterleri ise; hastanın son 6 hafta içinde akut atak geçirmesi, inflamatuvar ek hastalık varlığı ve düzenli sistemik antiinflamatuvar ilaç kullanımı idi.

GOLD 2006 KOAH tanım kriterleri; KOAH tanısı için; bronkodilatatör sonrası FEV1/FVC  $< \% 70$  olması ve,  
Hafif KOAH (Evre I): FEV1  $\geq \% 80$  (Kronik öksürük olsun veya olmasın)  
Orta KOAH (Evre II):  $\% 50 \leq FEV1 < \% 80$  (Kronik öksürük, balgam olsun veya olmasın)  
Ağır KOAH (Evre III):  $\% 30 \leq FEV1 < \% 50$  (Kronik öksürük, balgam, nefes darlığı)  
Çok Ağır KOAH (Evre IV): FEV1  $< \% 30$  veya FEV1  $< \% 50$  + solunum yetersizliği şeklindedir.

Hastalardan bu seçim kriterlerine uygun olanlar çalışma hakkında bilgilendirildi ve onamları alındıktan sonra gerekli testler yapıldı ve verileri analiz edildi. Olguların yaş, boy, kilo, sigara kullanım süreleri, son 1 yılda akut atakla hastaneye başvuru sayısı, son 1 yılda servise ve yoğun bakıma yatış sayıları sorgulandı. Olgulara CRP düzeyi ölçümü ve solunum fonksiyon testi (SFT) yapıldı. SFT 90° dik oturur konumda iken, spirometric V plus spirometre cihazı kullanılarak American Thoracic Society (ATS) (99)

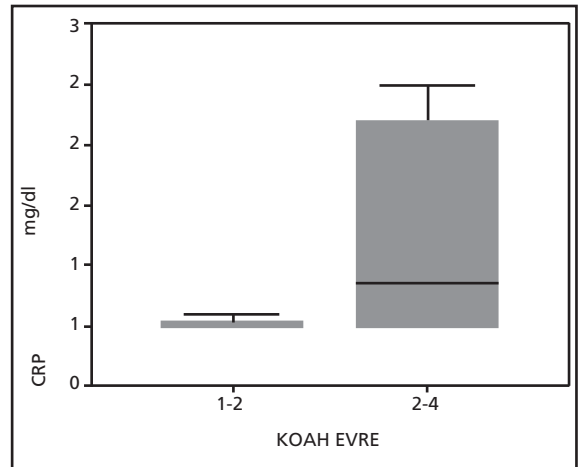
kriterlerine uygun olarak yapıldı. CRP düzeyi; BioSystems CRP latex kiti kullanılarak test protokolünde yer alan reagent A&B ile otomatik olarak ölçüldü.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student's t, Mann Whitney u, Fisher test ve ki-kare testleri kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson korelasyon test kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 38 (% 71.7) erkek ve 15 (% 28.3) kadın olmak üzere toplam 53 stabil KOAH hastası dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $56.19 \pm 9.87$  (34-75) dir. Hastalar GOLD kriterlerine (FEV1 yüzdesi göz önüne alınarak yapılan evreleme sistemi) göre sınıflandırıldığında 6'sı (% 11.3) evre I, 25'i (% 47.2) evre II, 18'i (% 34.0) evre III, 4'ü (% 7.5) evre IV idi. Çalışmaya alınan hastalar Grup1 (Evre I-II 31 hasta), Grup 2 (Evre III-IV 22 hasta) olarak ayrıldı.



Şekil 1. Grup 1 ve grup 2'nin CRP düzeylerine ortalama.

Tablo 1. Grup 1 ve grup 2 hastaların CRP'ye göre karşılaştırılması.

KOAŞ Evre	I-II		III-IV		ki-kare	P
	n	%	n	%		
CRP						
Normal (0-1 mg/L)	27	87,1	12	54,5		
Yüksek (>1 mg/L)	4	12,9	10	45,5	7,01	0,008*

Grup 1'de (Evre I-II) CRP ortalaması 0.6548 mg/L, Grup 2'de (Evre III-IV) CRP ortalaması 2.5682 mg/L idi (Şekil 1). KOAŞ evresi ile CRP ilişkisi değerlendirildiğinde Grup 1'de CRP düzeyi yüksek olan hasta sayısı 4 (% 12.9), Grup 2'de ise 10 (% 45.5) olarak saptandı (Tablo 1). Evre III-IV KOAŞ grubunda CRP yüksekliği Evre I-II olgularına göre anlamlı derecede daha fazla bulundu ( $p<0.01$ ).

## TARTIŞMA

KOAŞ yalnızca lokal pulmoner inflamasyonla değil sistemik inflamasyonla da seyreden kronik kompleks bir hastalıktır. Kalp ve damarlar gibi değişik ekstrapulmoner organlar üzerinde de sistemik inflamasyonun etkileri vardır. KOAŞ'ta hava yollarında, parankimde ve pulmoner dolaşımda yoğun inflamasyon gösterilmiştir. Bazı olgularda bu inflamasyon sistemik dolaşıma yayılabilir ve yaygın inflamatuvar bir reaksiyon başlatabilir <sup>(1)</sup>. Gerek alevlenmeler gerekse stabil dönemde CRP, fibrinojen ve lökosit gibi inflamatuvar mediyatörlerin arttığı, sistemik inflamasyonun stabil dönemde de devam ettiği bundan önceki çalışmalarda gösterilmiştir <sup>(6-12)</sup>.

Çalışmamızda; KOAŞ'taki inflamatuvar sürecin sistemik etkilerini değerlendirmek amacıyla stabil dönem KOAŞ olgularında CRP düzeyi ile hastalığın ağırlığı arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Mannino ve ark.'nın <sup>(13)</sup> NHANES III (Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Anketi) verilerini kullanarak "KOAŞ hastalarında artmış CRP prevalansı" çalışmasında; orta evre KOAŞ'lı (FEV1 > beklenenin % 50-80) hastaların % 41'inde CRP düzeyleri 3 mg/L'den yüksek, % 6'sında ise 10 mg/L'den yüksek bu-

lunmuş, ağır evre KOAŞ'lı (FEV1 < beklenenin % 50) hastaların % 52'sinde CRP düzeyleri 3 mg/L'den fazla ve % 23'ünde ise 10 mg/L'den fazla bulunmuş. Bu çalışma ile CRP düzeyi ve FEV1 arasında ters orantılı bir değişim olduğu gösterilmiştir <sup>(13)</sup>. Gan WQ ve ark.'nın <sup>(14)</sup> stabil KOAŞ'lı hastalarda CRP, fibrinojen, lökosit gibi inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılarak sistemik inflamasyon varlığının araştırıldığı 14 çalışmayı inceledikleri meta-analizde; azalmış akciğer fonksiyonu CRP, fibrinojen, lökosit düzeyindeki artışla ilişkili bulunmuştur. Torres ve ark. <sup>(15)</sup> yaptığı çalışmada, 130 stabil KOAŞ'lı hastada CRP ile FEV1, FEV1%, FVC, FVC%, PaO<sub>2</sub> ve 6 dk.'lık yürüme testi arasında ters orantılı bir değişim olduğunu göstermişlerdir. Wu ve ark.'nın <sup>(16)</sup> yaptığı bir çalışmada ise, 30 KOAŞ hastasının balgam/serum CRP değerleri ve solunum fonksiyonları kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve FEV1 ve FEV1/FVC ile serum/balgam CRP seviyeleri arasında ters orantılı bir değişim olduğu gösterilmiştir. CRP'nin lokal olarak solunum yollarından da salındığı ve CRP seviyesinin KOAŞ hastalarında akciğer fonksiyonlarındaki hasar ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır <sup>(16)</sup>.

Çalışmamızda Grup-1'de (Evre I ve II) CRP düzeyi yüksek olan hasta sayısı 4 (%12.9), grup-2'de (Evre III ve IV) 10 (%45.5) olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.01$ ). Grup 1'de CRP ortalaması 0.6548 mg/L, Grup 2'de CRP ise 2.5682 mg/L idi. Yukarıdaki çalışmalarda olduğu gibi biz de çalışmamızda KOAŞ evresi ilerledikçe CRP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselme saptadık. Bu bulgular KOAŞ'lı hastalardaki sistemik inflamasyon varlığını kanıtlamaktadır.

Sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte ortalama CRP düzeyleri literatürlere göre daha düşük düzeylerde saptanmıştır. Bu sonucu CRP ölçümünde kullanılan teknik farklılıklara, çalışmaya alınan toplam hasta sayısının azlığına ve özellikle Grup 2'de (Evre III-IV) çalışmaya alınan hasta sayısının düşüklüğüne bağlamaktayız. Hasta sayısının artırıldığı ve sağlıklı kontrol grubunun eklendiği daha ge-

niş çaplı çalışmalarda ortalama CRP düzeyinin literatürlere benzer şekilde daha yüksek çıkacağı düşünmekteyiz.

KOAH ile sistemik inflamasyonun birlikteliğini inceleyen 14 çalışmanın incelendiği meta analizde; KOAH'lı olgularda sigara içmeyenlerde bile düşük derecede sistemik inflamasyonun olduğunu, bunda bir kez KOAH geliştiğinde sigara kesilse bile inflamasyonun tam olarak iyileşmeyeceğini düşündüğü belirtilmiştir <sup>(14)</sup>.

Yapılan çalışmalarda kronik inflamatuvar yanıtın aterosklerozda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Yeni çalışmalarda CRP'nin hem bir inflamasyon belirteci olduğu hem de endotel hücrelerini ve düz kas hücrelerini aktive ederek aterosklerozun patogenezinde önemli bir faktör olduğu gösterilmektedir. CRP; ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve monosit kemoattractan protein-1'in üretimini indükleyen bir proksidandır <sup>(15)</sup>.

Sin ve ark.'nın <sup>(17)</sup> 50 yaşından büyük 6629 olguyla yaptıkları çalışmada, CRP ve diğer sistemik inflamatuvar mediyatörlerin KOAH hastalarındaki düzeyi ve bu durumun kalp hasarıyla ilişkisi sorgulanmıştır. KOAH'lı hastaların lökosit, CRP, trombosit ve fibrinojen düzeyleri hava yolu kısıtlılığı olmayan sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanmıştır. Orta ve ileri evre KOAH hastalarında CRP belirgin yüksek ve Cardiac Infarction Injury Score sırasıyla 2.6 U ve 5.8 U bulunmuştur. Bu çalışma ile ileri evre KOAH olgularında CRP düzeyinin yüksek olduğu ve kalp hastalıklarının sık görüldüğü vurgulanmıştır <sup>(17)</sup>. Hipoksinin nükleer faktör B'nin aktivasyonu ile İL-6 üretimini arttırdığı ve bunda karaciğerden CRP üretimini arttırabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur <sup>(15)</sup>.

Sonuç olarak, çalışmamızda KOAH'daki sistemik inflamasyonun hastalığın stabil döneminde de devam ettiğini, hastalık evresi artışına paralel olarak sistemik inflamasyon parametresi olarak kullanılan CRP düzeylerinin artış gösterdiğini belirledik.

## KAYNAKLAR

1. Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, Schols AMWJ. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006;61(1):17-22. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.041996> PMID:16055618 PMCID:2080712
2. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein. A critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-1812. PMID:12813013 PMCID:161431
3. Malo O, Saulea J, Busquets X, et al. Systemic inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol* 2002;38:172-176. PMID:11953269
4. Hutchinson WL, Koe GW, Frochlich M, et al. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: Age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000;46:34-38.
5. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein, in health and disease. *J Clin Invest* 1993;91:1351-1357. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI116336> PMID:8473487 PMCID:288106
6. Donaldson GC, Seemungal TAPatel IS, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005;128(4):1995-2004. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.4.1995> PMID:16236847
7. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000;84:210-215. PMID:10959691
8. Folsom AR. Epidemiology of fibrinogen. *Eur Heart J* 1995;16(suppl A):21-24.
9. De Maat MP, Pietersma A, Kofflard M, et al. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis* 1996;121:185-191. [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150\(95\)05716-1](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150(95)05716-1)
10. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(5):625-630. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200412-1652OC> PMID:16120716
11. Thakore AH, Guo CY, Larson MG, et al. Association of multiple inflammatory markers with carotid intimal medial thickness and stenosis (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2007;99(11):1598-1602. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.01.036> PMID:17531588
12. Hiroyasu I, Shimamoto T, Sato S. Passive Smoking and Plasma Fibrinogen Concentrations. *Am J Epidemiol* 1996;144:1151-1154. <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008893>

- PMid:8956627
13. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med* 2003;114:758-762.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(03\)00185-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(03)00185-2)
  14. Gan Wq, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574-580.  
<http://dx.doi.org/10.1136/thx.2003.019588>  
PMid:15223864 PMCID:1747070
  15. Kenji Minoguchi, Takuya Yokoe, Toshiyuki Tazaki, et al. Increased Carotid Intima-Media Thickness and Serum Inflammatory Markers in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:625-630.  
<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200412-1652OC>  
PMid:16120716
  16. Wu SJ, Chen P, Jiang XN, Liu ZG. C-reactive protein level and the correlation between lung function and CRP levels in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2005;30 (4):444-446.  
PMid:16190395
  17. Sin Don D, Man SF. Why Are Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases *Circulation* 2000;107:1514.