

Stabil Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında İnflamatuvar Belirteçler ve Hastalık Ağırlığı ile Karotis Arter İntima-Media Kalınlığının İlişkisi

Engin Aynacı¹, Birsen Pınar Yıldız¹, Aysun Aynacı¹, Gönenç Ortaköylü¹, Fırat Çetinkaya², Emel Çağlar¹

¹Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

²Colormed Görüntüleme Merkezi, Radyoloji, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) olgularında inflamatuvar markerlar ve hastalığın şiddeti ile karotis arter intima-media kalınlaşması (İMK) arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya stabil durumda KOAH'ı olan 53 (38erkek/15kadın) hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 56,9±54 idi. Hastaların sağ ve sol karotis arterleri duplex scanner ile incelendi. Karotis İMK'nin ölçümleri; hastaların sigara içme alışkanlığı, KOAH'ın evresi, CRP ve fibrinojen seviyeleri, lökosit sayısı, BMI ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda KOAH evresi ile CRP düzeyi arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü (p=0.01). Fakat İMK ile CRP de dahil olmak üzere diğer parametreler arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: KOAH'lı hastalarda vasküler sistem üzerine sistemik inflamatuvar hastalık olan KOAH'ın etkisini belirlemek üzere daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: İnflamasyon, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, intima-media kalınlaşması, karotis arter

THE COMPARISON OF CAROTID ARTERY INTIMA MEDIA THICKNESS AND INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH COPD

ABSTRACT

Aim: The aim of the study was to evaluate the relationship between intima-media thickness of carotid artery and inflammatory markers and severity of disease in patients with COPD.

Materials and method: Fifty-three stable COPD patients (38males/15females) with median age 56,9±54 years old were included. Right and left carotid arteries were examined with a duplex scanner. Intima-media thickness (IMT) measurements of the carotid artery are compared to levels of CRP, fibrinogen, leucocyte counts, BMI, and stage of the disease.

Results: There is significant relationship between the stage of COPD and the levels of CRP elevation (p=0.01). But no relationship was found between intima media thickness and the parameters we have investigated, including CRP.

Conclusion: There have to be made new extended studies, to examine the effects of COPD, as a systemic inflammatory disease, on vasculer system.

Key words: Inflammation, Chronic obstructive lung disease, intima media thickness, Carotid artery

Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) patogenezinde kronik inflamasyonun rolü çok önemlidir (1,2,3). Çalışmaların sonuçları, KOAH'ın kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü oluşturduğunu düşündürmektedir (4). Artmış kardiyovasküler risk FEV1'deki azalma ile paralel görünmektedir (5). Fakat bunun klinik sonuçları tam olarak bilinmemektedir. Bunun yanı sıra, inflamasyon veya hipoksi ile ilişkili diğer faktörlerin rolü de açık değildir.

Gönderilme Tarihi: 12 Haziran 2011 • **Revizyon Tarihi:** 12 Haziran 2011 • **Kabul Tarihi:** 07 Temmuz 2011
İletişim: Engin Aynacı • **E-Posta:** enginaynaci@gmail.com

Erken ateroskleroz için kullanışlı bir marker olan karotis-intima media kalınlaşmasının (İMK), kardiyovasküler riskin erken dönemde değerlendirilmesi için kullanılması öne sürülmüştür (6,7). Diğer yandan, IL-6, TNF- α , CRP ve fibrinojen gibi inflamatuvar belirteçler ile koroner arter hastalığı (KAH), kardiyovasküler hastalık (KVH) ve bu hastalıktan ölümler arasında ilişki kurulmuştur (8). KOAH'daki inflamasyon şiddetinin kardiyovasküler risk ile ilişkisinin değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Çalışmamızda; stabil dönem KOAH olgularında inflamatuvar belirteçlerin hastalık

evresi ile ilişkisinin ve karotis arter İMK'sı üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bunun yanı sıra, KOAH'lı olgularda karotis arter İMK'na yol açan faktörlerin analizi de yapılmıştır.

Materyal ve metod

Çalışmamıza 38 erkek ve 15 kadın olmak üzere toplam 53 stabil KOAH hastası alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; GOLD'da tanımlanan kriterlere göre KOAH tanısı almış olmak, Stabil dönemde olmak, son 6 hafta içerisinde alevlenme ve enfeksiyon bulgularının olmaması. Dışlanma kriterleri; hastanın son 6 hafta içinde akut atak geçirmesi, İnflamatuvar ek hastalık varlığı, Düzenli sistemik antiinflamatuvar ilaç kullanımı, Diabetes mellitus ve hiperkolesterolemi varlığı, Karotis arter doppler USG'de plak saptanması idi.

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 biyokimyasal testler (hemogram, CRP, fibrinojen, kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, glukoz, HBA1C), AKG, SFT, DLCO, karotis arter doppler ultrasonografi incelemeleri yapıldı. Solunum fonksiyon testi, 90° dik oturur konumda iken, spirometric V plus spirometre cihazı kullanılarak ATS (99) kriterlerine uygun olarak yapıldı.

Difüzyon kapasitesi ölçümü sensormedics Vmax spectra DLCO cihazı kullanılarak yapıldı. DLCO ölçümü ATS kriterlerine uygun olarak tek soluk yöntemiyle yapıldı. Fibrinojen ölçümü Dade Behring cihazında Dade Thrombin Reagent kiti kullanılarak yapıldı. Fibrinojen düzeyi; plazmanın 1:10'de Dade Owren's Veronal tampon ile seyreltilmesiyle otomatik olarak ölçüldü. CRP düzeyi; BioSystems CRP latex kiti kullanılarak test protokolünde yer alan reagent A&B ile otomatik olarak ölçüldü. AKG değerleri heparinli enjektörle radyal arterden alınan yaklaşık 2 ml kanın Medica Easystat cihazı ile protokole uygun şekilde ölçülmesiyle saptandı.

Olguların vücut kitle indeksleri kilo/boy² (kg/m²) formülü ile hesaplandı. Sigara kullanımı paket/yıl olarak değerlendirildi. Karotis arter doppler USG Phillips 4000 HDI marka cihazla 7-12mhz'lik lineer probe ile, boynu kalın ve kısa hastalarda ise 4-7mhz'lik lineer probe ile bilateral karotis arter doppler USG incelemesi yapıldı. Hastalar sırt üstü pozisyonda yatırılarak, her iki İCA'nın bifürkasyonundan 1cm sonraki, hemodinaminin en az etkilendiği noktadan ölçüm yapıldı. İşlem transvers düzlemde ve diyastolik evrede; İCA'nın intima-media kalınlığı ve lümen çapı

ölçülerek yapıldı. Ölçümler B mod USG ile yapıldı. Renkli doppler USG incelemesi sadece hipoekoik ve kalsifik plakları dışlamak amacı ile kullanıldı. Hipoekoik ve kalsifik plagi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yapılan işlemde plaksız hastalarda intima-media kalınlığının üst sınırı 0,08cm (0,80mm) olarak kabul edildi.

İstatistik

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.

Sonuçlar

Çalışmaya 38 (%71.7) erkek ve 15 (%28.3) kadın olmak üzere toplam 53 stabil KOAH hastası (yaş ortalaması 56,19±9,87 yıl; min 34 max 75) alındı. Hastalar GOLD kriterlerine 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, Grup2 (evre III-IV) 22 hasta olarak ayrıldı ve her 2 gruptaki hastaların demografik özellikleri, sigara kullanma alışkanlıkları, hastalık süreleri karşılaştırıldı. KOAH evre grupları arasında yaş, boy, kilo ve BMI bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05). KOAH evre grupları arasında pH ve O2 satürasyon değerleri bakımından da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05). Grup 2'de PaCO2 ve HCO3 değerleri Grup 1'deki daha erken evre olgularına göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p<0.05). Grup 1 grubunda PaO2 değerleri Evre III- IV olgularına göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p<0.05).

Grup 2'de CRP ortalaması Grup 1 olgulara göre anlamlı derecede daha fazla bulundu (p<0.01). Gruplar arasında ortalama fibrinojen değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05). KOAH evresi ile CRP ilişkisi değerlendirildiğinde Grup 1'de CRP düzeyi yüksek olan hasta sayısı 4 (%12,9), Grup-2'de (evre -III ve IV) ise 10 (%45,5) olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,01). Grup 1'de (evre -I ve II) CRP ortalaması 0,6548 mg/L, Grup 2'de (evre -III ve IV) CRP ortalaması 2,5682 mg/L idi. Grup 2 KOAH olguların lökosit sayısı (ortalama 9.193±3.313 mm³)

Tablo 1. KOAH'lı hastaların Karotis arter doppler USG inceleme bulguları.

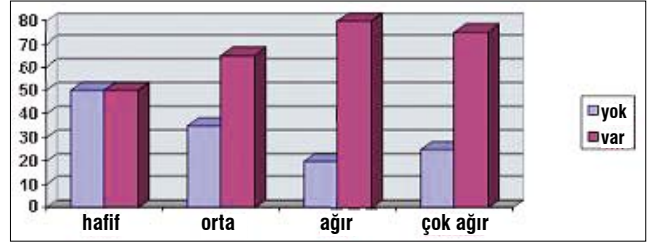
Karotis arter n %		
Sağ anterior İMK		
Yok	6	15,0
Var	34	85,0
Sol anterior İMK		
Yok	6	15,0
Var	34	85,0
Sağ posterior İMK		
Yok	6	15,0
Var	34	85,0
Sol posterior İMK		
Yok	8	20,0
Var	32	80,0
Sağ veya sol karotis arter İMK		
Yok	13	32,5
Var	27	67,5

Grup 1 ($7.555 \pm 1.648 \text{ mm}^3$) olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$). Grup 2'de fibrinojen düzeyi ($259,03 \text{ mg/dL}$) Grup 1'e ($229,63 \text{ mg/dL}$) göre daha yüksek olmasına rağmen aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Çalışmaya alınan 53 hastaya karotis arter doppler USG'si yapıldı. Hastaların 13'ünde karotis arterde plak saptandı. Plaklar 8 hastada bilateral, 5 hastada tek taraflı idi. Plak saptanan 13 olgu karotis arter intima-media kalınlığı ölçümü dışında bırakıldı. Bunun nedeni inflamatuvar belirteçlerin erken ateroskleroz açısından etkinliğini göstermek ve sadece İMK'nı değerlendirmek içindi. Kalan 40 hastanın ise 27'sinde (27/40; %67,5) karotis arterde İMK'ı saptandı. Hastaların doppler USG ile karotis arter incelemesi bulguları Tablo 1'de görülmektedir.

Karotis arter doppler USG ile İMK'ı saptanan ve saptanmayan olguların KOAH evrelerine göre dağılımı incelendiğinde Evre 1 (hafif) KOAH'lı 6 olgunun 3'ünde (%50), Evre 2 (orta) KOAH'lı 20 olgunun 13'ünde (%65), Evre 3 (ağır) KOAH'lı 10 olgunun 8'inde (%80), Evre 4 (çok ağır) KOAH'lı 4 olgunun 3'ünde (%75) karotis arter İMK'ı saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, KOAH evresi ilerledikçe karotis arter İMK görülme sıklığı artıyordu (Şekil 1).

Karotis arterde İMK olan ve olmayan olgular sigara içme alışkanlıklarına göre karşılaştırıldığında; hiç sigara içmemiş



Şekil 1. İMK'ı olan ve olmayan hastaların KOAH'ın evrelerine göre grafiği.

3 olgunun 3'ünde de İMK'ı gözlemlendi. Sigara içen 37 olgu sigara içme süreleri açısından 20 paket/yıldan az ve fazla olmak üzere sınıflandırıldığında; 20 paket/yılın altında sigara içmiş 13 olgunun 8'inde (%61,5), 20 paket/yıl üzerinde sigara içmiş 24 olgunun 17'sinde (%70,8) İMK'ı saptandı. 20 paket/yıl üzerinde sigara içmiş olgularda İMK'ı daha fazla görülmüş olmakla beraber (%70,8'e karşın %61,5) aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Karotis arter doppler USG ile İMK saptanan 27 olgu ile İMK saptanmayan 13 stabil KOAH olgusunda karotis arter İMK'ı ile CRP, lökosit ve fibrinojen düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmamızda; Karotis arter İMK'sı saptanan olguların CRP düzeyleri ortalaması ($1.86 \pm 5.38 \text{ mg/L}$) kalınlaşma saptanmayan olgulara göre ($0.80 \pm 0.61 \text{ mg/L}$) yüksek bulundu. Karotis arter İMK'sı saptanan olguların ortalama lökosit ($8.470 \pm 2.470 \text{ mm}^3$) ve fibrinojen ($251.73 \pm 84.49 \text{ mg/dl}$) değeri kalınlaşma saptanmayan olgulara göre (sırasıyla $7.820 \pm 1.850 \text{ mm}^3$ ve $206,79 \pm 34,69 \text{ mg/dl}$) daha yüksekti.

Tartışma

Gerek alevlenmeler gerekse stabil dönemde CRP, fibrinojen ve lökosit gibi inflamatuvar mediyatörlerin artışı, sistemik inflamasyonun stabil dönemde de devam ettiği bundan önceki çalışmalarda gösterilmiştir (9,10,11,12,13,14,15). Stabil KOAH hastalarında CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin daha yüksek olduğu olgularda KVH'ların daha sık görüldüğü ve İMK'nın arttığı öne sürülmektedir (16). Çalışmamızda; KOAH'taki inflamatuvar sürecin sistemik etkilerini değerlendirmek amacıyla stabil dönem KOAH olgularında inflamatuvar belirteçlerin hastalığın evresi ile ilişkisini ve bunların karotis arter İMK'sı üzerine etkisini araştırdık. Aynı zamanda karotis arter İMK'na yol açan faktörleri analiz ettik.

Stabil KOAH'lı olgularda serumda ölçülen CRP, fibrinojen gibi inflamatuvar markerlar ile azalmış akciğer fonksiyonları, satürasyon düşüklüğü ve 6 dakika yürüme mesafesinde kısalma arasında ilişki gösterilmiştir (13,17,18). Diğer

yandan yaş ve sigara, fibrinojen düzeyini etkileyen önemli iki faktördür ve yüksek fibrinojen düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (11,19,20,21,22,23).

Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak, çalışmamızda KOAH evresi ilerledikçe CRP düzeyinde ve lökosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselme saptadık. Fibrinojen düzeyinde de aynı eğilim mevcut olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgular KOAH'lı hastalarda sistemik inflamasyonun hastalık ağırlığı arttıkça şiddetlendiğini kanıtlar niteliktedir.

İMK'sı olan ve olmayan olgular KOAH'ın evresine göre karşılaştırıldığında ileri evrelerde İMK daha yüksek düzeyde saptandı (%77.5'e karşın % 57.5). Dolayısı ile hastalık ağırlığına paralel olarak İMK saptanma oranı da artmaktadır.

Kronik inflamatuvar cevabın aterosklerozda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Son yıllarda CRP'nin hem bir inflamasyon markeri olduğu hem de endotel hücrelerini ve düz kas hücrelerini aktive ederek aterosklerozun patogenezinde önemli bir faktör olduğu öne sürülmüştür. İnflamatuvar markerlardan özellikle CRP'nin karotis arter İMK'ı ile ilişkili olduğu bulunmuş, CRP yüksekliğinin kardiyovasküler hastalıkların ve bununla ilişkili subklinik aterosklerozun habercisi olduğu sonucuna varılmıştır (14). Ridker ve arkadaşlarının 28000 kişide yaptığı 8 yıllık bir çalışmada; CRP seviyesi LDL kolesterole göre miyokard infarktüsü, iskemik inme, koroner hastalık, KVH'a bağlı ölümlerde daha güçlü bir belirleyici olarak saptanmıştır (16). Sin ve arkadaşlarının 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 Kardiyak İnfarkt Hasar Skoru 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 (24).

Çalışmamızda KOAH evresi ile CRP ilişkisi değerlendirildiğinde Grup -1'de CRP düzeyi yüksek olan hasta sayısı 4 (%12,9), grup-2'de (evre -III ve IV) ise 10 (%45,5) olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). Aynı şekilde CRP ortalama düzeyi de ileri evrede anlamlı olarak artmıştı. Dolayısı ile KOAH evresi ilerledikçe CRP düzeyi artmakta idi.

Hiroyasu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; pasif sigara içici grubun, sigara içmeyen gruba göre fibrinojen düzeyi yüksek bulunmuştur. Pasif içiciliğin neden olduğu fibrinojen yüksekliğinin kalp hastalığı riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır (15). Magyar ve arkadaşları karotis arter hastalığı saptanmış 60 olgunun CRP, lökosit ve fibrinojen düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında; CRP, lökosit ve fibrinojen düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulduklarını bildirmişlerdir (25).

Çalışmamızda ileri evre KOAH olguların lökosit sayısı ortalaması orta ve hafif KOAH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Aynı şekilde Grup 2'de fibrinojen düzeyi (259,03 mg/dL) grup 1'e (229,63 mg/dL) göre daha yüksek olmasına rağmen aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Karotis arter doppler USG ile İMK saptanan 27 olgu ile İMK saptanmayan 13 stabil KOAH olgusunda, İMK'sı saptanan olguların CRP düzeyleri ortalaması (1.86 ± 5.38 mg/L) kalınlaşma saptanmayan olgulara göre (0.80 ± 0.61 mg/L) yüksek bulundu. Karotis arter İMK'sı saptanan olguların ortalama lökosit sayısı (8.470 ± 2.470 mm³) ve fibrinojen (251.73 ± 84.49 mg/dl) düzeyi, kalınlaşma saptanmayan olgulara göre (sırasıyla 7.820 ± 1.850 mm³ ve $206,79\pm 34,69$ mg/dl), daha yüksekti. Çalışmamızda CRP, lökosit, fibrinojen ortalama değerleri karotis arter İMK'ı saptanan olgularda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Bu, olgu sayımızın az olmasından kaynaklanabilir.

Hipoksi ve inflamasyonun ateroskleroz gelişimi üzerine etkisi çalışmalarda incelenmiştir. Hipoksinin nükleer faktör B'nin aktivasyonu ile İL-6 üretimini arttırdığı ve bunun da karaciğerden CRP üretimini arttırabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur (13). Mario Cazzola ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; KOAH'ın sistemik etkilerini incelemişler ve meydana gelen aterosklerozun patogenezinde inflamasyon, oksidatif stres ve hipoksiyi bulmuşlardır (26). 2008'de yayımlanan Kenji ve arkadaşlarının OSAS'lı hastalarda karotis arter İMK'nın aterosklerozun erken bulgusu olup olmadığını ve inflamatuvar markerlarla ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında İMK'nı etkileyen primer faktörün uykudaki hipoksi süresi olduğunu saptamışlardır. Karotis arter İMK'sı CRP, İL-6 ve İL-18 serum seviyeleri ile korele bulunmuştur (13). Suzuki ve arkadaşları serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalığı olmayan 167 OSAS'lı hastada yaptıkları çalışmada hipoksinin bağımsız olarak tek başına ateroskleroz ile ilişkisini göstermişlerdir (27). Baguet ve arkadaşları

KVH'ı olmayan 83 OSAS'lı hastada çalışma yapmışlardır. Sonuçta; OSAS'lı hastalarda meydana gelen oksijen desatürasyonunu İMK ve plak oluşumunun önemli bir sebebi olarak ve dolayısıyla KVH'ın önceden habercisi olarak göstermişlerdir (28).

Çalışmamızda; KOAH olgularının %67,5'de karotis arter İMK'ı saptandı. Hafif-orta KOAH grubunda %57,5, ağır-çok ağır grupta %77,5 olguda İMK'sı mevcuttu. Ağır ve çok ağır KOAH'lı olgularda İMK'sı daha fazla saptanmasına rağmen (%77,5'e karşın %57,5) aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sigara içmeyen KOAH'lılarda bile düşük derecede sistemik inflamasyonun olduğu gösterilmiştir (17). Bunun yanı sıra aktif ve pasif sigara içiciliğinin karotis arter İMK'nı artırdığı gösterilmiştir (29,30). Eickhoff ve arkadaşlarının yapmış olduğu 60 stabil KOAH hastası ve 20 sağlıklı sigara içen ile 20 sağlıklı sigara içmeyen kişiyi inceledikleri bir çalışmada; KOAH'ın endotel üzerine etkilerini araştırmak için karotis arter İMK'nı değerlendirmişlerdir. Aynı zamanda sistemik inflamatuvar markerlardan CRP ve İL-6 düzeylerine bakmışlardır. Sonuçta; stabil KOAH hastalarında sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişilere göre daha yüksek İMK'ı ölçüp, İMK'ı ile beklenen FEV1 %'si arasında ters korelasyon saptamışlardır. Ek olarak İMK ile CRP ve IL-6 arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Çalışmanın sonucunda İMK'ya sigaranın etkisinden ziyade, KOAH'taki inflamatuvar belirteçlerin etkili olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda, İMK olan ve olmayan olgular sigara içme alışkanlıklarına göre karşılaştırıldığında; hiç sigara içmemiş 3 olgunun 3'ünde de İMK'sı gözlemlendi. 20 paket/yıl'dan daha fazla sigara içmiş olgularda İMK'sı daha fazla görülmüş olmakla beraber (%70,8'e karşın %61,5) aralarındaki fark istatistiksel olarak

anlamlı değildi. Bu durum KOAH'ın bir sonucu mu yoksa sigaranın her iki süreçte etkisi midir halen tartışmalıdır.

Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler tüm arteriyel yatakta görülen endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığında artmadır (31). Karotid arter intima ve medianın kombine kalınlığı kardiyovasküler hastalıkların prevalansı ile ilişkilidir (32). Karotis arter sistemi periferik arter sisteminin incelenmesi için mükemmel yakın özelliklere sahiptir. Bu yüzden non-invazif yöntemlerle artışı tespit edilen karotis arter intima-media kalınlığı (İMK), bir çok çalışmada koroner arter hastalığının (KAH) varlığı veya yokluğunu öngörmüştür (33,34). Ayrıca karotis arter İMK'ı koroner arter hastalığı açısından yüksek riskli bireyleri belirleyebilir (35).

Sonuç olarak KOAH'lı olgularda karotis arter İMK'da artış ve dolayısı ile ateroskleroz riskinde artış olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda hipertansiyon, DM, hiperlipidemi gibi karotis arter İMK'ı arttıracak durumları hariç tutarak sadece KOAH'ın İMK üzerine etkisini araştırmayı planladık. Bu nedenle istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile karotis arter İMK'sı olan grupta saptamış olduğumuz CRP, lökosit, fibrinojen yükseklikleri önemlidir ve KOAH'taki sistemik inflamasyonun bir yansıması olarak kabul edilebilir. KOAH'ta sistemik inflamasyon ve bunun sonucu olarak artmış karotis arter İMK'nın saptanması kardiyovasküler hastalık riski açısından erken bulgu olarak kabul edilmeli ve bundan dolayı KOAH'lı hastalarda karotis arter doppler USG yapılarak karotis arter patolojisinin erken saptanabileceğini önermekteyiz. Stabil dönemde devam eden sistemik inflamasyonun karotis arter İMK'da artışa yol açabileceği ve dolayısıyla aterosklerozun etiyolojisinde rol oynayabileceği sonucuna varıldı.

Kaynaklar

1. Bartu Saryal S, Acican T. (eds) Epidemiyoloji ve risk faktörleri. In: Güncel Bilgiler Işığında KOAH, Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara 2003;s:12-32.
2. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1256 -1276.
3. In: Fishman AP, Elias JA et al. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. 3.ED, McGraw-Hill, 1998.
4. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality. Chest 2005; 127: 1952-9.
5. Sin DD, Man SF. Proc. Am. Thorac. Soc. 2005; 2: 8-11.
6. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis. Am. J. Cardiol 2002; 90:18-21.
7. Raggi P, Bellasi A, Ratti C. Diabetes Care 2005; 28: 2787-2794.
8. Türk toraks derneği 6. kış okulu kitabı sayfa:77; 2007.
9. 73-Gavin C. Donaldson, Terence A. R. Seemungal, İrem S. Airway and Systemic Inflammation and Decline in Lung Function in Patients with COPD.
10. 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;84:210-15.
11. Folsom AR. Epidemiology of fibrinogen. Eur Heart J 1995;16(suppl A):21-24.

12. 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.
13. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Vol 172. pp. 625-630, 2005. Kenji Minoguchi, Takuya Yokoe, Toshiyuki Tazaki. Increased Carotid Intima-Media Thickness and Serum Inflammatory Markers in Obstructive Sleep Apnea.
14. *Am J Cardiol* . 2007 Jun 1 ; 99 (11) : 1598-602.Epub 2007m Apr 18.
15. Hiroyasu I, Shimamoto T, Sato S. Passive Smoking and Plasma Fibrinogen Concentrations. *Am J Epidemiol* 1996;144:1151-4.
16. Ridker PM, Rifai N, Rose LL, Buring JE, Cook NR. Comparison of C reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347:1557-1565.
17. Gan Wq, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2004; 59:574-580.
18. 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.
19. Nascetti S, Elosua R, Pena A, et al. Variables associated with fibrinogen in a population-based study: Interaction between smoking and age on fibrinogen concentration. *European Journal of Epidemiology* 2001;17:953-58.
20. Scarabin PY, Bara L, Ricard S, et al. Genetic variation at the b-fibrinogen locus in relation to plasma concentrations and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis Thromb* 1993;13:886-91.
21. Taylor HD, Jacobs DR, Schucker b, et al. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Disease* 1978;31:741-55.
22. Cooper J, Douglas AS. Fibrinogen level as a predictor of mortality infarction. *Fibrinolysis* 1991;5:105-8.
23. Cook NS, Ubben D. Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease. *Trends Pharmacol Sci*. 1990;11:444-51.
24. Sin Don D, Man SF. Why Are Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases? *Circulation* 2000;107:1514.
25. *Cytokine*. 2007 Jan;37(1): 44-50. Epub 2007 Mar 26.
26. *Trends in Pharmacological sciences* volume 28, issue 10, october 2007, pages 544-550.
27. Suzuki T, Nakano H, Maekawa J, Okomato Y, Ohnishi Y, Yamauchi M, Kimura H. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness. *Sleep* .2004 Feb 1;27(1):129-33.
28. Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Launois S, Mallion JM, Pepin JL. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* . 2005 Nov;128(5):3407-12.
29. Diez-Roux AV, Nieto FJ, Comstock GW, Howard G, Szklo m. The relationship of active and passive smoking to carotid atherosclerosis 12-14 years later. *Prev Med*. 1995 Jan ; 24 (1):48-55.
30. Howard G, Burke GL, Szklo M, Tell GS, Eckfeldt J, Evans G, Heiss. Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness. The atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med*. 1994Jun13;154(11):1277-82.
31. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987; 316:1371-1375.
32. O'Leary DH et al. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *New Engl J Med* 1999;340:14-22.
33. Gostomzyk JG, Heller WD, Gerhardt et al. B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population (MONICA Project Augsburg). *Klin Wochenschr*. 1988;66(suppl 11):58-65.
34. Geroulakos G, O'Gorman D, Nicolaidis A, et al. Carotid intima-media thickness: correlation with the British regional heart study risk score. *J Intern Med*. 1994;235:431-433.
35. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994;236:567-573.