

## STABİL KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALARINDA İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER; C-REAKTİF PROTEİN, FİBRİNOJEN ve LÖKOSİT

### INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE; C-REACTIVE PROTEIN, FIBRINOGEN, LEUKOCYTE

Yasemin TORAMAN<sup>1</sup> Esin YENTÜRK<sup>2</sup> Dilek KANMAZ<sup>2</sup> Sema ALTUN<sup>3</sup>  
Barış YILMAZ<sup>3</sup> Yasemin BAHAR<sup>4</sup> Esin TUNCAY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, İstanbul

<sup>2</sup>Ahi Evran Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Trabzon

<sup>3</sup>Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, İzmir

<sup>4</sup>Erdemli Devlet Hastanesi, Göğüs hastalıkları, Mersin

**Anahtar sözcükler:** KOAH, lökosit, CRP, fibrinojen, FEV<sub>1</sub>

**Key words:** COPD, leukocyte, CRP, fibrinogen, FEV<sub>1</sub>

Geliş tarihi: 09 / 07 / 2011

Kabul tarihi: 26 / 10 / 2011

#### ÖZET

KOAH hastalarında stabil evrede inflamatuvar sürecin devam edip etmediğini ve inflamatuvar mediyatörlerin hava akımı kısıtlılığı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Olgularımız, hastanemiz polikliniğine başvuran stabil KOAH tanısı almış 48 hastadan, kontrol grubu ise aktif sigara içicisi olmayan 21 sağlıklı gönüllüden seçildi. Her iki grubun da yaş, boy, kilo, sigara kullanım süreleri sorgulandı, solunum fonksiyon testleri, hemogram, CRP ve fibrinojen değerlerine bakıldı. KOAH grubunda arter kan gazları, kontrol grubunda satürasyon değerleri tetkik edildi.

Çalışmamızda, KOAH grubunun yaş ortalaması 60±9, kontrol grubunun ise 34±9 idi. KOAH grubundaki olgularda lökosit (p:0.00) ve CRP (p:0.02) düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu, ancak fibrinojen (p:0.149)

#### SUMMARY

In this study we aimed to investigate, if the inflammatory process is going on or not at stable phase of COPD patients and relation of inflammatory mediators with airflow obstruction.

We selected our cases from our outpatient clinic patients among the ones diagnosed as stable COPD and healthy volunteers who weren't active smokers. Both groups were classified for age, height, weight, smoking duration and checked for pulmonary function test, hemogram, CRP, fibrinogen levels respectively. We checked arterial blood gas in COPD group and saturation levels in control group.

In our study, average age of patients in COPD and control groups were 60±9 and 34±9 respectively. We revealed that CRP (p:0.02) and leukocyte levels (p:0.00) at COPD patients were higher than control group and this was statistically significant. But there wasn't any significant difference between

düzeyinde gruplar arasında farklılık bulunmadığı tespit edildi. Stabil KOAH evreleri arasında, CRP (p:0.9) ve lökosit (p:0.7) düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edilmedi. İleri evre KOAH olgularında fibrinojen ortalaması diğer evrelere göre yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p:0.228).

Sonuç olarak stabil KOAH olgularında CRP ve lökosit gibi inflamatuvar belirteçlerin yüksek olduğu, stabil KOAH ve kontrol grubunun fibrinojen düzeyleri arasında ilişki olmasa da, fibrinojen ile FEV<sub>1</sub> arasında ters orantılı ve anlamlı bir ilişki olduğu (p:0.047), ayrıca fibrinojenin yaşla paralel olarak arttığı sonucuna varıldı (p:0.013).

### GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tüm dünyada önemli bir kronik morbidite ve mortalite nedenidir. KOAH tam olarak geri dönüşü olmayan hava akımı sınırlaması ile karakterize bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir (1). KOAH ataklarında inflamatuvar mediyatörlerin yüksekliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Biz de bu çalışmamızda, özellikle stabil KOAH hastalarında inflamatuvar sürecin devam edip etmediğini, inflamatuvar mediyatörlerin stabil dönemdeki durumunu ve hava akımı kısıtlılığı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde KOAH tanısı alan, son 6 hafta içinde infeksiyon atağı geçirmemiş olan stabil dönemdeki 56 erkek ve 16 kadın olmak üzere toplam 72 olgu çalışmaya alındı. KOAH atak geçirenler, inflamatuvar ek hastalıkları olanlar, anti inflamatuvar ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı. KOAH'lı olguların yaş, boy, kilo, sigara kullanım süreleri sorgulandı. Olgulara hemogram, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen tetkikleriyle solunum fonksiyon testi (SFT), arter kangazı analizi yapıldı.

two groups according to fibrinogen levels (p:0.149). There wasn't a significant difference between CRP (p:0.9) and leukocyte (p:0.7) levels at stable COPD phases. Average of fibrinogen levels were higher at patients with severe disease than other phases but this wasn't statistically significant (p:0.228).

In conclusion, we revealed that CRP and leukocyte levels were higher at stable COPD patients. Although there was not a relation between fibrinogen levels of stable COPD and control groups, there was an inversely proportional and significant relation between fibrinogen and FEV<sub>1</sub> (p:0.047). In addition we found that fibrinogen levels were increasing with age (p:0.013).

Kontrol grubu olarak ise aktif sigara içicisi olmayan 14'ü kadın 7'si erkek toplam 21 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Kontrol grubunun yaş, boy, kilo, hemogram, CRP, fibrinojen, SFT incelemeleri ve pulse oksimetre ile oksijen saturasyon ölçümleri yapıldı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizleri için SPSS programı, Kruskal Wallis, Man-Whitney U, Ki-Kare, Pearson korelasyon testleri kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

### BULGULAR

Çalışmaya alınan KOAH hastalarının ve kontrol grubunun yaş, boy, vücut kitle indeksi (BMI), kilo değerleri Tablo 1'de; CRP, lökosit (WBC), fibrinojen değerleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Stabil KOAH grubundaki olguların lökosit ve CRP değerleri kontrol grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p<0.05). Ancak fibrinojen değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). Lökosit, CRP ve fibrinojen düzeylerine göre evreler arasında fark olup olmadığı araştırıldı. Bulgular Tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** KOAH ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	Yaş (yıl)	Boy (cm)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Kilo (kg)
Kontrol	34 ± 9	163 ± 6	22 ± 3	61 ± 6
KOAH	60 ± 9	167 ± 8	25 ± 4	72 ± 12

**Tablo 2.** KOAH ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri.

	CRP (mg/L)	WBC (mm <sup>3</sup> )	Fibrinojen (mg/dl)
Kontrol	0.9 ± 1	6700 ± 1300	270 ± 72
KOAH	2 ± 3	8900 ± 2400	298 ± 92
Mann Whitney U Testi	t:434 p:0.02	t:317 p:0.000	t:599 p:0.149

**Tablo 3.** Evrelere göre WBC, fibrinojen ortalamaları ve CRP'nin cutt-off değerine göre dağılımı.

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Test ist.;p
WBC ortalaması	7900	9400	8800	9000	$\chi^2=1.381$ , p=0.710
Fibrinojen ortalaması	268	293	301	370	$\chi^2:4.327$ , p=0.228
CRP ≤ 1	3 %30	21 %58	14 %52	2 %50	$\chi^2=0.35$ , p=0.9
CRP > 1	2 %40	15 %42	13 %48	2 %50	$\chi^2=0.35$ , p=0.9

KOAH evreleri arasında lökosit ve CRP değerlerine göre anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). İleri evre KOAH olgularında fibrinojen ortalaması erken evre KOAH olgularına göre yüksekti. Ancak fibrinojen değerlerine göre evreler arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05).

Stabil KOAH grubunda CRP düzeyleri ile sigara, BMI, zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde atılan volüm (FEV<sub>1</sub>), zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde atılan volümün zorlu vital kapasiteye oranı (FEV<sub>1</sub>/FVC), parsiyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (p>0.05). Bulgular Tablo 4'de özetlenmiştir.

Stabil KOAH grubunda lökosit düzeyleri ile sigara, BMI, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, PaO<sub>2</sub> arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (p>0.05). Bulgular Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 6'da belirtildiği gibi stabil KOAH grubunda fibrinojen düzeyleri ile FEV<sub>1</sub> ve yaş

**Tablo 4.** CRP düzeyleri ile sigara, BMI, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, PaO<sub>2</sub> ilişkisi.

	Anova testi		
	Mean square	F	p
Sigara (pkt/yıl)	534.374	1.033	0.451
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	17.707	0.789	0.738
FEV <sub>1</sub> (L)	0.304	0.971	0.522
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	96.802	01.143	0.339
pO <sub>2</sub> (mmHg)	174.607	0.838	0.680

**Tablo 5.** Lökosit düzeyleri ile sigara, BMI, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, PaO<sub>2</sub> ilişkisi.

	Anova testi		
	Mean square	F	p
Sigara (pkt/yıl)	592	1.462	0.151
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19.79	0.887	0.646
FEV <sub>1</sub> (L)	0.259	0.649	0.900
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	88.914	0.994	0.519
pO <sub>2</sub> (mmHg)	191.528	0.940	0.582

**Tablo 6.** Fibrinojen düzeyleri ile sigara, BMI, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, PaO<sub>2</sub> ilişkisi. \*p<0.05

	Anova testi		
	Mean square	F	p
Yaş (yıl)	104.396	2.380	0.013*
Sigara (pkt/yıl)	543.563	1.128	0.387
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18.915	0.773	0.777
FEV <sub>1</sub> (L)	0.366	1.911	0.047*
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	96.802	01.143	0.339
pO <sub>2</sub> (mmHg)	174.607	0.838	0.680

arasında anlamlı ilişki bulundu (p<0,05). Olguların fibrinojen düzeyinin FEV<sub>1</sub> ile ters, yaş ile doğru orantılı arttığı saptandı. Ancak sigara, BMI, FEV<sub>1</sub>/FVC, PaO<sub>2</sub> arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p>0.05).

#### TARTIŞMA

Stabil KOAH'lı hastalarda sistemik inflamasyon varlığının araştırıldığı benzer çalışmalar vardır. Gavin C. Donaldson ve ark.'nın yaptığı çalışmada havayolu ve sistemik inflamatuvar belirteçlerin zamanla arttığı ve seviyelerinin akciğer fonksiyonları ile ters orantılı olduğu sonucuna varılmıştır (2). J.P. de Torres ve ark.'nın yaptığı çalışmada CRP düzeyi, KOAH grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Stabil KOAH'lı hastalarda CRP ile FEV<sub>1</sub>, zorlu vital kapasite (FVC), FEV<sub>1</sub>/FVC ve PaO<sub>2</sub> arasında ters orantılı bir değişim olduğunu göstermişlerdir (3). Ancak bizim çalışmamızda CRP ile FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, PaO<sub>2</sub> arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Wu SJ ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada CRP'nin lokal olarak solunum yollarından da salındığı ve CRP seviyesinin KOAH hastalarında akciğer fonksiyonlarındaki hasar ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (4). Mannino ve ark.'nın çalışmalarında CRP düzeyi ile FEV<sub>1</sub> arasında ters orantılı bir değişim olduğu gösterilmiştir (5). Wen Qi Gan ve ark.'nın 19 çalışmayı inceledikleri

meta-analizde; azalmış akciğer fonksiyonunun, CRP düzeyindeki artışla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (6). Wen Qi Gan ve ark.'nın yaptıkları diğer çalışmada aktif sigara içimi ve FEV<sub>1</sub>'deki düşüş ile CRP, lökosit ve fibrinojen düzeyindeki artış arasında anlamlı ilişki olduğu belirlenmiş ve aktif sigara içimi ve FEV<sub>1</sub>'deki düşüşün artmış sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (7). Wu, Mannino, Gan ve ark.'nın çalışmalarında FEV<sub>1</sub> düşüşü ile CRP artışı arasında anlamlı ilişki olmasına rağmen bizim çalışmamızda herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Sin ve ark.'nın çalışmasında stabil KOAH'lı hastalarda lökosit ve CRP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (8). Bizim çalışmamızda olduğu gibi Yasuda (9), Kelly ve ark.'nın (10) yaptığı çalışmada; KOAH hastalarında CRP ile hastalığın ciddiyeti arasında anlamlı ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır. Pinto-Plata'nın yaptığı çalışmada ise; CRP düzeyinin KOAH'lı grupta iskemik kalp hastalığı ve sigara içiminden bağımsız olarak yüksek olduğu, inhale kortikosteroid kullanan KOAH'lılarda ise daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi FEV<sub>1</sub> değeri ve CRP düzeyleri arasında ilişki görülmemiştir (11). Bizim çalışmamızda da KOAH grubundaki hastalarımızın hemen hepsi inhale kortikosteroid kullanmaktadır ve ileri evrelerde bu kullanım yoğunlaşmaktadır. Kortikosteroid kullanımının CRP düzeyine etkisi, KOAH olgularında CRP düzeyinin evreler arası olası farkını maskeleyebilir.

Yapılan çalışmalarda fibrinojenin düzeyi yaş, kadın cinsiyet, sigara içimi, BMI, lipoprotein (a)'dan doğru orantılı, alkol tüketimi ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyinden ise ters orantılı etkilendiği gösterilmiştir. Nascetti ve ark.'nın yaptıkları çalışmada; fibrinojen düzeyinin yaş, BMI, sigara içimi, kadın cinsiyet ile doğru orantılı, alkol

kullanımı ve orta-ağır fiziksel aktivite ile ters orantılı bir değişim gösterdiğini vurgulamışlardır. Yaşın fibrinojen düzeyini etkileyen en önemli faktör olduğu sonucuna varılmıştır (12). Sigara içimi fibrinojen düzeyini etkileyen ikinci önemli faktördür (13). Genel olarak sigaranın fibrinojen düzeyini artırmada inflamatuvar reaksiyonu indükleyici etkisi olduğu kabul edilsede, yapılan çalışmalarda epitelyal hasarın, fibrin yıkımının azalmasının, trombosit aktivasyonun da katkısı olduğu gösterilmiştir (14). Davis ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise sigara içimi ile fibrinojen düzeyi arasında ilişki bulunmamış olup olguların hepsinin cinsiyeti kadındır (15). Fruzetti ve ark.'nın çalışmasında sigara içen ve oral kontraseptif kullanan kadınlarda fibrinojen yüksek bulunmuştur (16).

Çalışmamızın sonucunda fibrinojen düzeyi açısından stabil KOAH grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. KOAH grubunda evrelere göre fibrinojen düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Morten Dahl ve ark.'nın çalışması da fibrinojen düzeyi artışının FEV<sub>1</sub>'deki azalmayla sigaradan bağımsız olarak ilişkili olduğu ve fibrinojenin potansiyel KOAH hastalarının tahmininde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (17). Hiroyasu ve ark.'nın yaptığı çalışmada; pasif sigara içici grubun, sigara içmeyen gruba göre fibrinojen düzeyi yüksek bulunmuştur (18). Mennen ile Eliasson ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda sadece erkeklerde sigara içimi ile fibrinojen düzeyi yüksekliği arasında ilişki saptanmıştır (19,20). Bizim çalışmamızda da Dahl, Donaldson ve ark.'nın çalışmalarında olduğu gibi fibrinojen düzeyleri ile FEV<sub>1</sub> arasında ters orantılı anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca Nascetti ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi biz de yaş ile fibrinojen düzeyleri arasında doğru orantılı anlamlı bir ilişki bulduk. Ancak sigara ile fibrinojen arasında anlamlı ilişki

bulmadık. Çalışmamızda fibrinojen düzeyine göre stabil KOAH olguları ile kontrol grubu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. KOAH ve kontrol grubu arasında fibrinojen düzeyleri bakımında istatistiksel olarak anlamlı fark olmayışının olası nedenlerini irdeleyecek olursak; çalışmamızda stabil KOAH grubunda aktif sigara içen olgumuz yoktu. Hunter ve ark.'nın yaptıkları çalışmaya göre sigarayı bıraktıktan yaklaşık 15 gün sonra fibrinojen düzeyi düşmeye başlamaktadır (21), ki bu durum KOAH grubunun fibrinojen düzeyi düşüklüğünün muhtemel nedeni olabilir. Kontrol grubumuzdaki olgular ise aktif sigara içici olmasalarda yaklaşık %30'u hayatlarında bir dönem sigara içmişlerdir ve yaklaşık yarısı evinde ya da ev dışındaki sosyal hayatlarında pasif içicidir. Hirayasu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fibrinojen düzeyi pasif içicilerde yüksektir (18). Sigarayı bırakanların her ne kadar 15 gün sonra fibrinojen düzeyi düşmeye başlasa da Sinha ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ancak 15 yıl sonra hiç sigara içmeyen kişilerin düzeyine indiği gösterilmiştir (22). Bu durum kontrol grubumuzun fibrinojen düzeyi yüksekliğinin nedeni olabilir. Bu veriler ışığında stabil KOAH grubumuz ile kontrol grubumuz arasındaki fibrinojen düzeyi farkının az olmasını açıklayabiliriz. Ayrıca çalışmamızda KOAH süresi ile fibrinojen artışı arasında doğru orantılı bir ilişki vardır, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir (p: 0.08). Olgu sayısı fazla olan çalışmalarda bu bulgunun anlamlı çıkacağını tahmin etmekteyiz.

Arslan S ve ark.'larının yaptığı çalışmada stabil dönemlerde ve ataktaki hastalarda serum CRP ve fibrinojenin inflamasyon belirteci olarak kullanılabilirliği ve KOAH komorbidite ilişkisini göstermeyi amaçlamışlardır. KOAH'lı bireylerin ataktaki CRP düzeyleri stabil dönemden yüksek bulunmakla birlikte,

fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı fark görülmemiştir (23).

Çalışmamızda lökosit düzeyleri KOAH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Ancak FEV<sub>1</sub> değerleri ile lökosit düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. KOAH grubumuzda evrelere göre lökosit düzeyleri karşılaştırıldığında, anlamlı ilişki bulunmadı. Kelly ve ark.'nın yaptığı çalışmada; steroid kullanan stabil KOAH grubunda kullanmayan gruba göre lökosit düzeyi yüksek bulunmuştur. Ayrıca steroid kullanmayan stabil KOAH grubunun lökosit düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre yüksektir (10). Benzer sonuçlar Naguera ve ark.'nın yaptığı çalışmada da tespit edilmiştir (24). Çalışmamızdaki stabil KOAH olgularımızın hemen hepsinin inhaler steroid kullanıyor olmasının, evreler arası lökosit düzeyi farkını maskeleymiş olabileceğini düşündük. Ganveark'ın çalışmasında FEV<sub>1</sub>'deki düşüş ile lökosit düzeyindeki artış arasında anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmalarıyla ilgili yaptıkları özeleştiri; olguların aktif enfeksiyon ya da son 4 haftada geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, eşlik eden diğer hastalıklar, medikasyon durum-

ları gibi sistemik inflamatuvar mediyatörlerin düzeyini etkileyecek durumların sorgulanmamasını bu çalışmanın defekti olarak belirtilmiştir. Biz çalışmamızda bu kriterlere önem verdik ve bu kriterlere sahip hastaları çalışma dışı bıraktık.

KOAH patogenezinde kronik inflamasyonun rolü çok önemlidir (25,26). KOAH alevlenmelerinde CRP, fibrinojen ve lökosit gibi inflamatuvar mediyatörlerin arttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Stabil KOAH olgularında da sistemik inflamasyonun devam ettiğine dair çalışmalar mevcuttur. Yaptığımız çalışmada stabil KOAH olgularında CRP ve lökosit gibi inflamatuvar belirteçlerin yüksek olduğu tespit edildi. KOAH ve kontrol grubunun fibrinojen düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da, fibrinojen ile FEV<sub>1</sub> arasında ters orantılı ve anlamlı bir ilişki olduğu ayrıca fibrinojenin yaşla paralel olarak arttığı sonucuna varıldı.

Sonuç olarak; fibrinojenin hava yolu kısıtlılığı ile ilişkili bir belirteç olduğu, KOAH'ın sadece ataklarda değil stabil dönemlerde de inflamasyonun devam ettiği sistemik bir hastalık olduğu sonucuna varıldı.

### KAYNAKLAR

1. 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: 1256-76.
2. Gavin C. Donaldson, Terence A.R. Seemungal, Irem S. Airway and Systemic Inflammation and Decline in Lung Function in Patients with COPD. *Chest* 2005; 128(4): 1995-2004.
3. J.P. de Torres, E. Cordoba-Lanus, C.Lopez-Aguilar. C-reaktive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006 Feb 2; published online ahead of print as doi: 10.1183/09031936.06.00109605.
4. 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): 444-6.
5. 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: 758-62.
6. 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: 574-80.
7. Wen Qi Gan, MD; S.F. Paul Man, MD, FCCP and Don D. Sin, MD, FCCP. The Interactions Between Cigarette Smoking and Reduced Lung Function on Systemic Inflammation. *Chest* 2005; 127: 558-64.
  8. Sin Don D, Man SF. Why Are Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases ? *Circulation* 2003; 107: 1514-9.
  9. Yasuda N, Gotoh K, Minatoguchi S, et al. An increase of soluble Fas, an inhibitor of apoptosis, associated with progression of COPD. *Respir Med* 1998; 92: 993-9.
  10. Kelly M, Dentener MA, Creutzberg EC, et al. Pathophysiology of COPD. *Thorax* 2002; 57: 563-4.
  11. Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, Celli BR. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and nonsmokers. *Thorax* 2006; 61(1): 23-8.
  12. 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: 953-8.
  13. Folsom AR. Epidemiology of fibrinogen. *Eur Heart J* 1995; 16(suppl A): 21-4.
  14. 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: 185-91.
  15. Davis MC. Oral contraceptive use and hemodynamic, lipid, and fibrinogen responses to smoking and stress in woman. *Health Psychol* 1999; 18: 122-30.
  16. Fruzetti F, Ricci C, Fioretti P. Hemostasis profile in smoking and nonsmoking women taking low-dose oral contraceptives. *Contraception* 1994; 49: 579-92.
  17. Dahl M, Tybjerg-Hansen A, Vestbo J, et al. Elevated Plasma Fibrinogen with Reduced Pulmonary Function and Increased Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1008-11.
  18. Hiroyasu I, Shimamoto T, Sato S. Passive Smoking and Plasma Fibrinogen Concentrations. *Am J Epidemiol* 1996;144: 1151-4.
  19. Mennen LI, Balkau B, Charles MA, D'Hour A, et al. Gender differences in the relation between fibrinogen, tissue-type plasminogen activator antigen and markers of insulin resistance: effects of smoking: DESIR Study Group. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1106-11.
  20. Eliasson M, Asplund K, Evrin PE, Lundbland D. Relationship of cigarette smoking and snuff dipping to plasma fibrinogen, fibrinolytic variables and serum insulin: the Northern Sweden MONICA Study. *Atherosclerosis* 1995; 113: 41-53.
  21. Hunter KA, Garlick PJ, Broom L, et al. Effect of smoking and abstinence from smoking on fibrinogen synthesis in humans. *Clinical Science* 2001; 100: 459-65.
  22. Sinha S, Luben RN, Welch A, et al. Fibrinogen and cigarette smoking in men and women in the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population. *European Journal of Cardiovascular Prevention and rehabilitation* 2005; 12(2): 144-50.
  23. Arslan S, Yıldız F, Argun Barış S ve ark. Stabil ve Ataktaki Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanılı Bireylerde Sistemik İnflamasyon ve Komorbiditeler. Türk Toraks Derneği 14. yıllık kongresi sözlü bildiri. SS302.
  24. Noguera A, Busquets X, Sauleda J, et al. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1664-8.
  25. Bartu Saryal S, Acıcan T. (eds) Epidemiyoloji ve risk faktörleri. In: Güncel Bilgiler Işığında KOAH, Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara 2003; s:12-32.

26. In: Fishman AP, Elias JA, et al. Pathogenetic Processes. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. 4. Ed, McGraw-Hill, 2008; 715-717.

---

**Yazışma Adresi:**

Dr. Yasemin TORAMAN  
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi,  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Göğüs Hastalıkları, İSTANBUL  
e-posta: yasemin-toraman@hotmail.com

---