

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Vasküler Endotelial Growth Faktör ile İnflamasyon Belirteçlerinin Kan Düzeylerinin Karşılaştırılması ve Fonksiyonel Parametrelerle Arasındaki İlişki

Comparison of Serum Levels for VEGF and Markers of Inflammation in COPD and Their Relationship with Functional Parameters

Nesrin Yöntem Gök, Mediha Gönenç Ortaköylü, Ayşe Bahadır, Figen Alkan, Emel Çağlar

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

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı KOAH'ın stabil ve alevlenme döneminde sistemik enflamasyon belirteçlerinin ve vasküler endotelial growth faktörün (VEGF) kan düzeylerini saptamak ve sistemik inflamasyon belirteçleri, hipoksemi, hiperkarbi ve akciğer fonksiyon testleri ile kan VEGF düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza KOAH alevlenme nedeni ile hastaneye müracaat eden 30 KOAH hastası, 30 stabil KOAH hastası ve 30 sağlıklı kontrol alındı. Tüm çalışma hastalarının akciğer fonksiyon parametreleri, arter kan gazı analizleri ve kanda vasküler growth faktör (VEGF), interleükin-6, C-reaktif protein, fibrinojen seviyeleri, periferik kan nötrofil sayıları bakıldı. Akut alevlenmesi olan hastalarda kandaki sitokin seviyeleri ve diğer laboratuvar testleri altı hafta sonra yeniden ölçüldü.

Bulgular: KOAH atak grubunda fibrinojen düzeyleri, stabil KOAH ve kontrol grubu hastalarına göre yüksek saptandı (sırasıyla 398.8 ± 97.6 , 310.3 ± 11.3 , 236.1 ± 94.3). KOAH hasta grubu IL-6 düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olmasına karşın KOAH atak ve stabil hasta grubu arasında IL-6 düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı. VEGF düzeyleri ise; KOAH atak hasta grubunda, stabil KOAH ve kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. KOAH hasta grubunda, VEGF değerleri ile inflamatuvar ve fonksiyonel parametrelerle ve arter kan gazı PO_2 değerleri arasında bir korelasyon saptanmaz iken, PCO_2 değerleri arasında anlamlı (+) pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda, fibrinojenin KOAH' ta atağı gösteren sistemik inflamatuvar bir belirteç olduğu ve hastalığın şiddeti arttıkça inflamasyon düzeyleriyle korele fibrinojen düzeylerinin arttığı gösterildi. Tüm KOAH hastalarında IL-6 düzeylerinin kontrol gru-

ABSTRACT

Aim: The aim of the present study was to determine circulating levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and markers of systemic inflammation in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to assess the relationship between markers of systemic inflammation, hypoxemia, hypercapnia and lung function parameters with circulating VEGF levels in both stable and exacerbated COPD.

Materials and Methods: Lung function parameters, arterial blood gas analysis and circulating levels of VEGF, interleukin-6, C-reactive protein, fibrinogen and peripheral blood neutrophil cell counts were assessed in 30 patients upon admission to the hospital for an acute exacerbation of COPD, in 30 patients with stable COPD, and in 30 controls with normal lung function. In patients with acute exacerbations of COPD, circulating cytokine concentrations and other laboratory markers were reassessed six weeks later.

Results: Fibrinogen levels in exacerbated COPD patients were higher than in stable COPD and healthy controls (398.8 ± 97.6 , 310.3 ± 11.3 , 236.1 ± 94.3 , respectively). Although IL-6 levels in COPD patients were significantly higher than in the control group, there was no significant difference between stable and exacerbated COPD. VEGF levels in exacerbated COPD patients were higher than in stable COPD and controls, but the difference was not statistically significant. There was no correlation between VEGF levels and inflammation markers, functional parameters or PaO_2 , but there was a positive correlation between $PaCO_2$ and VEGF in COPD patients.

Conclusion: Our study revealed that fibrinogen is a systemic inflammatory marker that reflects exacerbations of COPD and it is correlated with disease severity. We conclude that IL-6 levels are valuable for showing the presence of systemic inflammation in

Alındığı tarih / Received date: 21.09.2012; Kabul tarihi / Accepted date: 29.12.2012

Yazışma adresi / Address for correspondence: Mediha Gönenç Ortaköylü, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, 34760 İstanbul, Türkiye; E-posta: gonencorta@yahoo.com

© Telif hakkı 2013 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) • © Copyright 2013 Turkish Respiratory Society (TRS)

Solunum 2013;15(1):25-31 • DOI: 10.5152/solunum.2013.005

Makalelerin tam metinlerine www.solunum.org.tr/dergi adresinden ulaşabilirsiniz. • Available online at www.solunum.org.tr/dergi

buna göre yüksek saptanması, IL-6'nın KOAH'ta sistemik inflamasyonun varlığını göstermesi açısından anlamlı bulundu. KOAH hasta grubunda saptanan VEGF değerleri ile arter kan gazı PCO₂ değerleri arasındaki (+) korelasyon, VEGF salınımı için hipoksemiden farklı potansiyel uyarıların söz konusu olabileceğini düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, interlökin-6 (IL-6), vasküler endotelial growth faktör (VEGF)

COPD. The positive correlation between VEGF and PaCO₂ levels in COPD patients suggests that VEGF may be released by another potential stimulant in response to hypoxemia.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), C-reactive protein (CRP), fibrinogen, IL-6, vascular endothelial growth factor (VEGF)

GİRİŞ VE AMAÇ

Önceleri sadece hava akımı sınırlanması varlığı ile tarif edilmekte olan KOAH'ın, son yıllarda inflamatuvar bir hastalık olduğu da belirtilmektedir.

Günümüzde tanım ile ilgili başlıca kavram değişikliği; KOAH'ın aynı zamanda sistemik bir hastalık olduğu, eşlik eden ve sık görülen ek hastalıkların KOAH'ın şiddeti ve mortalitesine katkısının olduğudur. KOAH'ta başlıca kas-iskelet sistemi (kas disfonksiyonu ve osteoporoz), kardiyovasküler sistem (ateroskleroz), endokrin ve sinir sistemi etkilenmektedir (1).

KOAH' da inflamasyonda majör rol oynayan inflamatuvar belirteçlerin başında eritosit sedimentasyon hızı(ESR), C-reaktif protein (CRP), İnterlökin-8 (IL-8), İnterlökin-6 (IL-6), Tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) ve Lökotrien B4 (LTB4) gelmektedir. Alevlenme sırasında ve tedavi sonrasında bu belirteçlerde meydana gelen değişikliklerin önemi çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır (2).

Endotel hücreleri için bilinen en spesifik mitojenik faktör olan VEGF (Vasküler Endotel Growth Faktör), vasküler remodeling ve anjiogenezde önemli derecede rol oynar (3, 4). İnflamasyon esnasında vasküler permeabiliteyi artırarak hem inflamasyonun hızlanmasına hem de inflamatuvar yanıtın artmasına yol açan VEGF'ün, KOAH'ın farklı fenotiplerinde (Amfizem, Kronik Bronşit) farklı ekspresyonları olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (5). Yapılan bazı çalışmalarda KOAH hastalarında; alevlenme dönemi veya hastalığın şiddetiyle orantılı, serum VEGF düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (6-8).

Çalışmamızda, KOAH alevlenme ve stabil dönemlerindeki VEGF düzeyleri ile inflamasyon belirteçlerinin (CRP, Sedimentasyon, Fibrinojen, IL-6, lökosit sayısı) kan düzeylerinin karşılaştırılması ve bunların fonksiyonel parametrelerle (BMI, Hipoksemi, Solunum fonksiyon testi, 6DYT, MMRC dispne skalası, BODE indeksi) arasındaki ilişkinin incelenmesi planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, hastanemiz acil ünitesine ve polikliniğine başvuran KOAH tanısı olan hastalardan, çalışmaya alınma kriterlerine uyan 30 stabil KOAH ile 30 alevlenme dönemi KOAH hastası alındı. Kontrol grubu olarak ise 40 yaşın üzerinde, sigara içen,

KOAH semptomları ve inflamasyonu etkileyecek ek hastalığı bulunmayan 30 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi.

Her iki gruptaki hastalara ve kontrol grubuna çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı onamları alındı. Çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirildi.

KOAH tanısı, GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) tarafından önerilen klinik, fizik muayene ve solunum fonksiyon testi kriterlerine göre konuldu. Postbronkodilatatör FEV₁'in beklenen değerlerin %80'inden küçük olması ve eş zamanlı FEV₁/FVC oranının %70'ten küçük olması hava akımı kısıtlamasının göstergesi olarak kabul edildi (9). KOAH hastalarında; nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansında artış alevlenme kriterleri olarak kabul edildi (10). Stabil dönem KOAH hastası için, son 6 hafta içinde alevlenme geçirmemiş, herhangi bir infeksiyon nedeniyle antibiyotik kullanmamış olması şartı arandı.

KOAH ile birlikte bir başka solunumsal hastalığı (Pulmoner emboli, akciğer tüberkülozu, astım bronşiale, bronşektazi, interstisyel akciğer hastalığı, pnömoni, kanser tanısı) olanlar, kalp yetmezliği, diyabetes mellitus, malignite, sepsis, kronik böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı, romatolojik hastalığı, yürümeye engel alt ekstremitte problemi olan ve solunum fonksiyon testine uyum sağlayamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastaların ayrıntılı anamnezi alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, boy(m), kilo (kg), BMI kaydedildi. Olguların BMI'leri kilo/boy² (kg/m²) formülü ile hesaplandı. Sigara kullanımı paket/yıl olarak değerlendirildi. Hastalara solunum fonksiyon testi yapıldı. Egzersiz kapasitesi 6 DYT ile değerlendirildi. Altı DYT sonunda, yürüme mesafesi BODE indeksindeki ölçülere göre skorlandı. Buna göre 350 metre ve daha fazla yürüyebilenler '0', 250-349 metre yürüyebilenler '1', 150-249 metre yürüyebilenler '2', 149 metre ve daha altında yürüyebilenler ise '3' olarak skorlandı. BMI skorlanması için >21 olanlar '0' ve ≤21 olanlar ise '1' olarak skorlandı. BODE indeksi dışında yapılan hesaplamalarda da yürüme mesafesi ve BMI için aynı skorlar kullanıldı. Havayolu obstrüksiyonunu göstermek amacıyla, hastaların FEV₁ (% beklenenin) değerleri alınıp; %65 ve üzeri olanlar '0', %50-64 arasında olanlar '1', %36-49 arasında olanlar '2', %35 ve altında olanlar ise '3' olarak skorlandı. Nefes darlığı derecesi için MMRC dispne ölçeği kullanıldı. Bu ölçekte 0-1 olarak puanlananlar '0', 2 olarak puanlananlar '1', 3 olarak puanlananlar '2', 4 olarak puanlananlar '3' olarak skorlandı. KOAH'ta mortaliteyi belirleyen indeks olan BODE indeksi değerlendirildi. Test sonuçları

skorlarına göre, 0-10 arasında olan BODE indeksi hesaplandı. BODE skoru 0-2 ise 1.Q, BODE skoru 3-4 ise 2. Q, BODE skoru 5-6 ise 3.Q, BODE skoru 7-10 ise 4.Q olarak gruplandırıldı.

Kan örnekleri, 12 saat açlık sonrası alındı. Alınan kan örneklerinden hemogram, biyokimya, C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon, IL-6, fibrinojen ve VEGF testleri çalışıldı. Hastalardan AKG alındı ve arteriyel parsiyel oksijen basıncı ölçüldü. KOAH alevlenme kabul edilen hastalardan tedaviden 6 hafta sonra hemogram, CRP, sedimentasyon, IL-6, fibrinojen ve VEGF kan düzeylerinin tespiti için tekrar kan alındı. Serum fibrinojen, IL-6 ve VEGF düzeylerinin belirlenmesinde, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELİSA) prensibine dayanan ticari kit kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirmede, SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı, karşılaştırmalarda Student's t test, Mann Whitney u test ve Ki-Kare Testleri kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson yöntemi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza, hastanemiz aciline ve polikliniğine başvuran KOAH tanısı olan hastalardan, çalışmaya alınma kriterlerine uyan 30 (27 erkek, 3 kadın) stabil KOAH ile 30 (25 erkek, 5 kadın) KOAH alevlenme hastası alındı. KOAH alevlenme hastalarının 5'i (%16.6) poliklinikten, 25'i (%84.4) hastanemizde yatırılarak takip edildi. KOAH alevlenme hasta grubundan 9'u (%30) uzun süreli oksijen tedavisi kullanmaktaydı. Kontrol grubu olarak 30 (24 erkek ve 6 kadın) sigara içen KOAH semptomları olmayan sağlıklı birey çalışmaya alındı.

KOAH hastaları, GOLD 2006 kriterlerine göre gruplandırıldı. Çalışmaya alınan stabil KOAH hastalarının 17'si (%56.7) evre 1-2, 11'i (%36.7) evre 3, 2'si (%6.6) evre 4 KOAH hastalarından oluşmaktaydı. KOAH alevlenme hastalarının ise 3'ü (%12.9) evre 1-2, 13'ü (%41.9) evre 3, 14'ü (45.2) evre 4 KOAH hastaları idi. Alevlenme grubunda evre 4 hasta sayısı fazla olmakla beraber, KOAH alevlenme ve stabil KOAH hasta gruplarının evrelerine göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Stabil ve alevlenme KOAH grupları arasında yaş ve sigara (p/yıl) açısından aralarında anlamlı farklılık olmamasına rağmen, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (**Tablo 1**).

Tablo 1. Çalışma grubunun özellikleri

	Stabil KOAH Grubu	KOAH Atak Grubu	Kontrol Grubu	P
Yaş	59.10±7.92	62.55±7.23	52.40±6.61	<0.001
Sigara (p/yıl)	62.52±28.54	61.25±37.08	37.24±14.12	<0.001
BMI (kg/m ²)	25.36±4.07	25.58±4.71	27.53±4.23	>0.05
Evre 1-2	17 (%56.7)	3 (%12.9)	-	>0.05
Evre 3	11 (%36.7)	13 (%41.9)	-	>0.05
Evre 4	2 (%6.7)	14 (%45.2)	-	>0.05

BMI: Body mass index

KOAH alevlenme, stabil hasta grubu ve kontrol grubunda ESR, CRP, lökosit, IL-6, fibrinojen, VEGF düzeyleri karşılaştırıldı.

KOAH alevlenme gösteren hasta grubunda ESR, CRP, fibrinojen, lökosit düzeyleri, stabil KOAH hasta grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. IL-6 düzeyleri stabil KOAH hasta grubunda da, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$), (Şekil 1). KOAH alevlenme gösteren hasta grubunda fibrinojen düzeyleri, stabil KOAH hasta grubu ile kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Aynı zamanda stabil KOAH hasta grubu fibrinojen düzeyleri, kontrol grubuna göre daha yüksek düzeydeydi ($p < 0.001$), (Şekil 2). VEGF düzeyleri KOAH alevlenme gösteren grupta, stabil KOAH ve kontrol grubuna göre yüksek saptandı, fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$), (Şekil 3). Sonuçlar **Tablo 2**'de görülmektedir.

KOAH hasta grubunda IL-6, VEGF ve fibrinojen düzeyleri ile diğer parametreler karşılaştırıldığında; fibrinojen değerleri ile FEV₁/FVC ve FEV₁ değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı $r = -0.35$ $p < 0.01$ ve $r = -0.40$ $p < 0.01$. Fibrinojen değerleri ile evre, CRP, ESR, arter kan gazı PCO₂ değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı $r = 0.41$ $p < 0.001$ ve $r = -0.60$ $p < 0.001$ ve $r = 0.40$ $p < 0.001$. Fibrinojen düzeyleri ile MMRC ve BODE indeksi arasında anlamlı pozitif korelasyon ($r = 0.37$ $p < 0.01$), 6DYT ile anlamlı negatif korelasyon saptandı $r = -0.30$ $p < 0.05$. VEGF değerleri ile arter kan gazı PO₂ düzeyleri arasında korelasyon saptanmazken, PCO₂ değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon saptandı $r = 0.29$ $p < 0.001$. KOAH hasta grubunda IL-6 düzeyleri, fonksiyonel parametrelerle karşılaştırıldığında MMRC dispne ölçüğü ile anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü $r = 0.26$ $p < 0.05$. VEGF düzeyleri ile hastalığın evresi, içilen sigara paket/yılı ve diğer parametreler arasında bir korelasyon saptanmadı (**Tablo 3**).

KOAH alevlenme gösteren hasta grubunda alevlenme dönemi (1. ölçüm) ile 6 hafta sonraki (2. ölçüm) iyileşme döneminde ESR, CRP, lökosit, IL-6, VEGF-A, fibrinojen düzeyleri karşılaştırıldı. KOAH akut alevlenme dönemindeki hasta grubunda bakılan; ESR, CRP, lökosit, % nötrofil, IL-6 ve fibrinojen düzeyleri yüksek iken, aynı hasta grubunda 6 hafta sonra bakılan; ESR, CRP, lökosit, fibrinojen, IL-6 ve % nötrofil düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşme görüldü $p < 0.001$. VEGF düzeyleri de alevlenme dönemine (1. ölçüm) göre 6 hafta sonraki iyileşme döneminde (2. ölçüm) daha düşük saptandı.

Tablo 2. KOAH hasta grubu ve kontrol grubunda, ESR, CRP, Fibrinojen, IL-6, VEGF düzeylerinin karşılaştırılması

	Stabil grup		Atak grubu		Kontrol grubu		P
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
ESR	22.00	14.80	42.13	25.72	14.77	9.47	<0.001
CRP	1.17	2.18	5.41	6.03	.41	.59	<0.001
LÖKOSİT	7.36	1.49	10.39	3.94	6.56	1.48	<0.000
IL-6	0.071	0.099	0.0725	0.040	0.032	0.025	<0.05
FİBRİNOJEN	310.31	113.04	398.84	97.63	236.14	94.39	<0.001
VEGF	170.39	115.12	237.67	181.46	171.38	91.79	.089

CRP: C-reaktif protein, ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, IL-6: interlökin-6, VEGF: Vasküler endotelial growth faktör

Tablo 3. KOAH hasta grubunda IL-6, VEGF-A ve Fibrinojen düzeylerinin diğer parametrelerle olan ilişkisi

KOAH Hasta Grubu	IL-6		FİBRİNOJEN		VEGF	
	R	P	r	P	R	P
FİBRİNOJEN	.010	.941				
VEGF	-.064	.622	.098	.454		
FEV ₁ /FVC	.097	.458	-.346	<0,001	-.176	.175
FVC	-.215	.098	-.187	.154	.027	.840
FEV ₁ %	-.161	.215	-.397	<0,001	.010	.941
EVRE	.079	.543	.410	<0,001	.125	.338
ESR	-.025	.849	.603	<0,001	.069	.595
CRP	-.031	.810	.405	<0,001	.090	.490
LÖKOSİT	.039	.768	.192	.137	.092	.481
NÖTROPİL%	.059	.754	-.187	.313	.112	.549
PCO ₂	-.008	.954	.273	<0,05	.288	<0,05
PO ₂	-.188	.146	-.056	.668	-.128	.327
PAKET/YIL	.072	.603	-.157	.251	-.088	.521
YAŞ	.051	.695	.167	.198	.214	.098
BMI	.048	.712	-.021	.870	.130	.316
BODE İ.	-.149	.252	.370	.003	.206	.110
6DYT	-.140	.283	-.300	.019	-.173	.182
MMRC	.257	.045	.326	.010	.027	.834

6DYT: 6 dakika yürüme testi, BMI: Body mass index, CRP: C-reaktif protein, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, FVC: Zorlu vital kapasite, MMRC: Modified medical research council, VEGF: Vasküler endotelial growth faktör

Fakat bu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Sonuçlar **Tablo 4**'te görülmektedir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda VEGF'nin; stabil ve alevlenme gösteren KOAH hastalarında kan düzeyleri bakılarak, sistemik inflamatuvar yanıtta bir belirteç olup olmadığı araştırıldı ve diğer inflamasyon belirteçleri (CRP, ESR, Fibrinojen, IL-6, Lökosit sayı-

mı) ile karşılaştırılması yapıldı. Ayrıca VEGF ile BMI, FEV₁, 6DYT, MMRC dispne skalası, BODE indeksi, hipoksemi ve hiperkarbi arasındaki ilişki araştırıldı.

KOAH'lı hastalarda sistemik inflamasyonun araştırıldığı benzer çalışmalar vardır. Kırdar ve ark. (11), 36 (15'i stabil, 21'i KOAH alevlenme) KOAH hastası üzerinde yaptıkları çalışmada; KOAH alevlenme gösteren grupta serum CRP, ESR düzeylerinin stabil KOAH grubundan önemli derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. Aynı zamanda FEV₁ değerleri azaldıkça CRP ve ESR düzeylerinin arttığını gözlemlemişlerdir. KOAH'ta

Tablo 4. Alevlenme gösteren KOAH hasta grubunda geliş ve 6 hafta sonraki stabil dönemde ESR, CRP, Lökosit, IL-6, VEGF, Fibrinojen düzeyleri

KOAH Atak Grubu	1. ölçüm		2. ölçüm (6 hafta sonra)		P
	ORT	SS	ORT	SS	
ESR	42.13	25.72	21.13	13.82	<0.001
CRP	5.41	6.03	1.17	2.52	<0.001
LÖKOSİT	10.39	3.94	7.53	1.80	<0.001
IL-6	0.0725	0.040	.029	.089	<0.05
FİBRİNOJEN	398.84	97.63	283.42	98.67	<0.001
VEGF	237.67	181.46	176.29	146.76	.172
NÖTROFİL%	79.02	9.54	66.00	9.20	<0.001

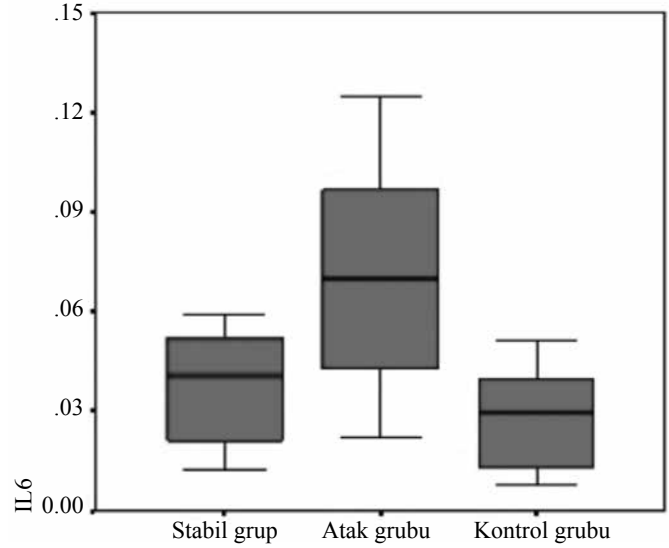
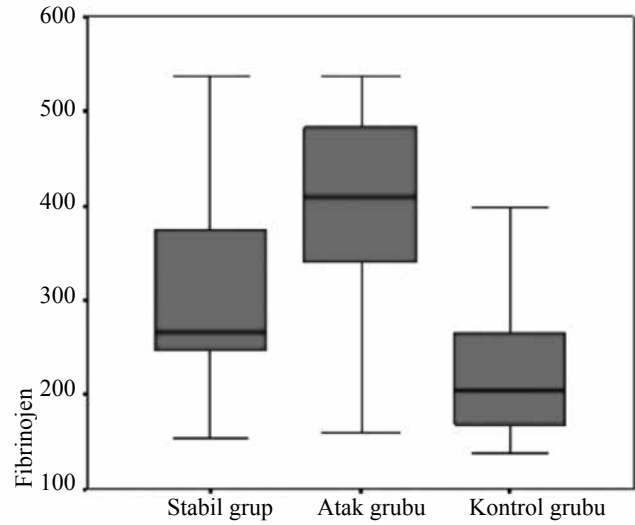
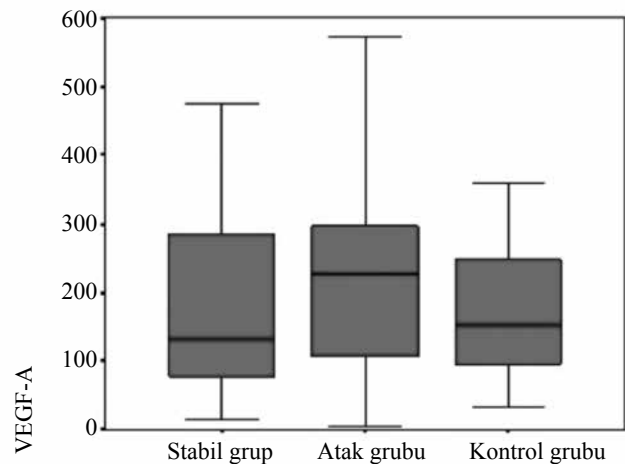
CRP: C-reaktif protein, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, IL-6: interlökin-6, VEGF: Vasküler endotelial growth faktör

klirik evre ile inflamatuvar belirteç düzeyleri arasındaki pozitif korelasyonu göstermişlerdir. Dahl ve ark.'nın (12) çalışmasında da fibrinojen düzeylerindeki artışın FEV₁'deki azalmayla sigaradan bağımsız olarak ilişkili olduğu ve fibrinojenin potansiyel KOAH hastalarının tahmininde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda, fibrinojen düzeyleri ise hem alevlenme gösteren hasta grubu (398.84±97.63) hem de stabil KOAH hasta grubunda (310.31±113.04), kontrol grubuna (236.14±94.39) göre istatistiksel anlamda yüksek saptandı. Tüm KOAH hasta grubunda ise; fibrinojen değerleri ile Evre, CRP, ESR, PCO₂, MMRC, BODE indeksi değerleri arasında anlamlı korelasyon, 6DYT değerleri ile anlamlı negatif korelasyon saptandı. KOAH alevlenme gösteren grubun IL-6 (0.0725±0.040) düzeyleri ile stabil KOAH grubu (0.071±0.099) IL-6 düzeyleri, kontrol grubuna (0.032±0.025) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptandı. Alevlenme gösteren grup (0.0725±0.040) ile stabil KOAH (0.071±0.099) hasta grupları arasında ise IL-6 düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Mittermayer ve ark.'nın (13) yaptıkları bir çalışmada; sağlıklı gönüllülerde deneysel olarak uyarılan sistemik inflamasyon sonrası, dolaşımdaki VEGF konsantrasyonlarında belirgin bir artış gözlemlenmiştir.

Cheng ve ark.'nın (8) yaptıkları çalışmada; stabil KOAH hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunda dolaşımdaki serum VEGF düzeylerine bakılmışlar ve kontrol grubuna göre KOAH hasta grubunda FEV₁ ile ters orantılı olarak VEGF düzeylerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Kiernesniwska ve ark.'nın (7) yaptığı, KOAH'ın şiddeti ile VEGF ve reseptör düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmada ise; orta şiddette KOAH'ı olan 20 hastada ve çok şiddetli KOAH'ı olan 10 hasta ile 10 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunda VEGF ve reseptörlerinin (svegf r1, svegf r2) serum düzeylerine bakılmıştır. Orta şiddette KOAH hasta grubunda VEGF düzeyleri ve şiddetli KOAH'ı olan hasta grubunda Svegf r1 düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmış ve FEV₁ ile VEGF arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür.

KOAH'lı hastalarda proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. De-

**Şekil 1.** Gruplar arası IL-6 düzeyleri**Şekil 2.** Gruplar arası fibrinojen düzeyleri**Şekil 3.** Gruplar arası VEGF düzeyleri

veci ve ark. (14) stabil KOAH'lı hastalarla sağlıklı kontrol grubunda IL-6 düzeylerini karşılaştırmışlar ve KOAH'lı hastalarda anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.

Hurst ve ark.'nın (15) yaptığı çalışmada; 90 KOAH hasta grubunda, alevlenme gösteren ve stabil dönemde IL-6, IL-8, IL-12, fibronektin, TNF-alfa ve VEGF'nin içinde bulunduğu toplam 36 inflamatuvar belirtecin dolaşımdaki düzeylerine bakılmıştır. Alevlenme gösteren ve stabil dönem KOAH hasta grubunda dolaşımdaki VEGF düzeylerinde, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

Valipour ve ark.'nın (6) VEGF'ün KOAH'ta sistemik inflamatuvar belirteçler ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmasında; 60 KOAH (30'u alevlenme gösteren, 30'u stabil) hasta grubu ve 30 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunda, dolaşımdaki VEGF, IL-6, TNF-alfa, ESR, CRP, lökosit, fibrinojen düzeyleri ile SFT, arter kan gazı ve BMI değerleri karşılaştırılmıştır. KOAH alevlenme gösteren hasta grubunda VEGF düzeyleri, stabil KOAH ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanmış; fibrinojen, IL-6 ve CRP düzeyleri ile VEGF arasında (+) pozitif korelasyon bulunmuştur. VEGF düzeyleri ile TNF-alfa, BMI, FEV₁, paket/yıl ve LTOT (uzun dönem O₂ tedavisi) arasında ise, bir korelasyon saptanmamıştır. Aynı çalışmada KOAH alevlenme gösteren hastaların 6 hafta sonra iyileşme döneminde kontrol VEGF, CRP, ESR, IL-6, lökosit, fibrinojen düzeyleri bakılmış ve VEGF ile diğer inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir düşme olduğu saptanmıştır. Korelasyon gösterdiği IL-6, fibrinojen gibi inflamatuvar ve prokoagulan faktörlerin VEGF salınımindaki artışta etkili bir mekanizma olabileceği üzerinde durulmuştur. VEGF'ün KOAH'ta hipoksemi ve arter kan gazı PH, PO₂, PCO₂ düzeyleri ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde ise; dolaşımdaki VEGF düzeyleri ile arter kan gazı değerleri arasındaki ilişkiye bakılmış ve serum VEGF düzeyleri ile PH, PO₂ ve PCO₂ arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda; alevlenme gösteren KOAH grubu hastalarda VEGF değerleri, stabil KOAH ve kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Fakat Valipour ve ark.'nın (6) bulmuş olduğu sonuçlardan farklı olarak, bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı değildi. VEGF düzeyi ile diğer inflamatuvar parametreler (ESR, CRP, IL-6, Fibrinojen ve WBC) arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı. VEGF ile fonksiyonel parametreler arasındaki ilişkiye bakıldığında ise; VEGF değerleri ile BMI, FEV₁, 6DYT, MMRC dispne skalası ve BODE indeksi değerleri arasında bir korelasyon görülmedi.

Çalışmamızda; alevlenme gösteren KOAH hasta grubundaki CRP, ESR, lökosit, IL-6 ve fibrinojen düzeyleri (1. Ölçüm), 6 hafta sonraki (2. Ölçüm) iyileşme döneminde, istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulundu. Bu değerler beklenildiği gibi CRP, ESR ve lökosit gibi fibrinojen ve IL-6 düzeylerinin akut inflamasyon belirteci olduğunu gösterdi. Çalışmamızda KOAH alevlenme gösteren grupta bakılan (1. Ölçüm) VEGF düzeylerine göre, 6 hafta sonraki (2. Ölçüm) iyileşme dönemi VEGF düzeylerindeki düşme saptandı. Valipour ve ark.'nın (6) yaptığı çalışmadan farklı olarak serum VEGF düzeylerindeki bu düşme istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

Seçilen kontrol grubu ile KOAH'lı hasta grubu arasında, sigara kullanımı ve yaş parametreleri farklı bulundu. Bu eşitliği sağlayamamanın nedeni ileri yaşta sigara içicilerde KOAH yada farklı bir ek hastalığın saptanması olmakla beraber bu durum çalışmamızın eksik yönü olarak değerlendirildi.

SONUÇ

Çalışmamızda KOAH hasta grubunda VEGF değerleri ile arter kan gazı PH, PO₂ değerleri arasında bir korelasyon saptanmazken, PCO₂ değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Teorik olarak üretimi için moleküler düzeyde önemli bir uyarıcı olarak kabul edilen hipoksemi ile VEGF düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı. Bu sonuç; kronik hipoksemisi olan veya uzun süreli O₂ tedavisi alan KOAH hastalarında VEGF salınıminin inhibe olabileceğini düşündürdü. Ayrıca, KOAH hasta grubunda saptanan VEGF değerleri ile arter kan gazı PCO₂ değerleri arasındaki pozitif korelasyon, VEGF salınımı için hipoksemiden farklı potansiyel uyarıcıların sözkonusu olabileceğini düşündürdü. Bu açıdan bakıldığında VEGF'ün KOAH patogenezi ve sistemik inflamasyondaki yerinin ve rolünün daha iyi değerlendirilmesi için daha geniş kontrollü çalışmalarla ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Management of COPD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2006: 32-84.
- 2 Barnes PJ, Saphiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22: 672-88. [CrossRef]
- 3 Yazır Y. Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (vegf): Reseptörleri ve Fonksiyonları. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 29: 128-36.
- 4 Gaudry M, Bregerie O, Andrieu V, El Benna J, Pocard MA, Hakim J. Intracellular pool of vascular endothelial growth factor in human neutrophils. *Blood* 1997; 90: 4153-61.
- 5 Kanazawa H, Asai K, Hirata K, Yoshikawa J. Possible effects of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2003; 114: 354-8. [CrossRef]
- 6 Valipour A, Schreder M, Wolz M, Saliba S, Kapiotis S, Eickhoff P, et al. Circulating vascular endothelial growth factor and systemic inflammatory markers in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)* 2008; 115: 225-32. [CrossRef]
- 7 Kierszniewska-Stepien D, Pietras T, Górski P, Stepien H. Serum vascular endothelial growth factor and its receptor level in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 75-9.
- 8 Cheng SL, Wang HC, Yu CJ, Yang PC. Increased expression of placenta growth factor in COPD. *Thorax* 2008; 63: 500-6. [CrossRef]
- 9 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2010. <http://www.goldcopd.org/>.
- 10 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren W, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204. [CrossRef]
- 11 Kırdar S, Serter M, Ceylan E, Sener AG, Kavak T, Karadağ F. Adiponectin as a biomarker of systemic inflammatory response in smoker patients with stable and exacerbation phases of chronic obstructive pulmonary disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2009; 69: 219-24. [CrossRef]

12. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1008-11. [\[CrossRef\]](#)
13. Mittermayer F, Pleiner J, Schaller G, Weltermann A, Kapiotis S, Jilma B, et al. Marked increase in vascular endothelial growth factor concentrations during *Escherichia coli* endotoxin-induced acute inflammation in humans. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 758-61. [\[CrossRef\]](#)
14. Deveci Y, Deveci F, İlhan N, Karaca I, Turgut T, Muz MH. Serum ghrelin, IL-6 and TNF- α levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberk Toraks* 2010; 58: 162-72.
15. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TMA, Bilello JA, Hagan GW, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 867-74. [\[CrossRef\]](#)