

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLGULARININ AKUT ATAK PLAZMA FİBRİNOJEN VE D-DİMER DÜZEYLERİ

Mehmet GÜLPEK, Fevziye TUKSAVUL, Özgür Uslu, Salih GÜÇLÜ
İzmir Dr.Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi

ÖZET

KOAH'lı hastalarda trombozise zemin hazırlayan koagülasyon artışını saptamak amacıyla, 35 KOAH ve 25 kontrol grubu olgu üzerinde, fibrinojen ve D-dimer plazma konsantrasyonlarına bakıldı. Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi sonucunda KOAH'lı olgular ile kontrol grubu arasında, plazma fibrinojen ve D-dimer konsantrasyonu açısından anlamlı fark bulundu. KOAH'lı grup içinde sigara içenler / bırakanlar arasında ve kontrol grubundaki sigara içenler / içmeyenler arasında plazma fibrinojen konsantrasyonları yönünden anlamlı fark bulunmadığı belirlendi. KOAH'lı olgularda, arteriyel kan gazları ile plazma fibrinojen konsantrasyonu arasında istatistiksel düzeyde anlamlı ilişki olduğu izlendi.

Sonuç olarak plazma fibrinojen ve D-dimer konsantrasyonunun KOAH'lı hastalarda anlamlı artış gösterdiği, koagülasyon artışı ve risk gruplarının belirlenmesinde bu parametrelerin yararlı olabileceği sonucuna varıldı.

ANAHTAR KELİMELER: KOAH, Fibrinojen, D-dimer

SUMMARY

PLASMA FIBRINOGEN AND D-DIMER LEVELS IN THE ACUTE EXACERBATIONS OF COPD PATIENTS

Plasma fibrinogen and D-dimer concentrations of 35 COPD and 25 control cases were measured in order to predict the predisposition to coagulation causing thrombosis. Statistical differences were found between the plasma fibrinogen and D-dimer concentrations of COPD and control cases. In the COPD and control group, no statistical significance were found between the plasma fibrinogen concentrations of smokers and ex-smokers. We observed a statistical correlation between arterial blood gases and plasma fibrinogen concentrations of COPD patients. We concluded that plasma fibrinogen and D-dimer concentrations were found to be elevated in

COPD patients and these parameter are useful to determine the risk groups and the coagulation state differences.

KEY WORDS: COPD, Fibrinogen, D-dimer

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tüm dünyada, erişkinler arasında, en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Geçirilen her akut atak, kişinin yaşam kalitesini bozar ve sağ kalımı olumsuz yönde etkiler. Bu nedenle KOAH'ta akut atak nedenlerinin bilinmesi, tedavi ve takip bakımından oldukça önemlidir (1).

Pulmoner emboli, KOAH'lı hastalarda klinik durumun bozulmasına ve solunum yetmezliğine yol açan nedenlerden birisidir. Bu hastalarda pulmoner emboli tanısı güçtür. Çünkü plöretik göğüs ağrısı ve hemoptizi gibi semptomlar bu hastalarda çok az görülür. Dispne ve hipoksemi de genellikle başka bir nedene bağlanır. Akut solunum yetmezliğindeki KOAH'lı hastalarda da pulmoner emboliyi teşhis etmek önemli bir sorundur. Bu tip hastalarda pulmoner emboli gelişme insidansı %30 civarındadır ve hastalar tanı konulamadan kaybedilirler (2). KOAH'lı hastaların otopsilerinde pulmoner damarlarda mikrotrombozisin bulunduğunu (3, 4) ve pulmoner emboli insidansının %50'lere varan oranlarda olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (2).

Bu hastalarda pulmoner emboli gelişimi; pulmoner rezervin azalmasıyla fiziksel aktivitenin sınırlandırılması veya sağ ventrikül mural trombusuyla beraber olan kor pulmonale olasılığının artmasıyla ilişkili olabilir (2).

Ayrıca tromboz, vasküler ve alveolar lezyonu olan hastalarda protrombotik durumun aktivasyonu sonucu da olabilir (3, 5, 6). Bundan dolayı, KOAH'lı hastalarda protrombotik durumu belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda trombosit volümü ve agregasyonu, hipoksemili ve kronik havayolu obstrüksiyonlu hastalarda artmış olarak gösterilmiştir (4,7,8). Volümü ve agregasyon kabiliyeti artan trombositler, hemostatik olarak çok aktiftirler (4,8,9). KOAH'lı hastalarda Fragman 1+2'nin arttığı ve bunun artmış koagülasyonu yansıtabileceği de bildirilmiştir (3). Yine bu hastalarda heparin tedavisinin, klinik durumu ve kan gazı değerini düzeltebileceği iddia edilmektedir (5). Bunlara ek olarak fibrinojen düzeyinin arttığı ve artmış fibrinojen polimerizasyon eğrisi gözlendiği bildirilmiştir (2, 5).

Çapraz bağlanmış fibrin yıkım ürünü olan D-dimer, pulmoner ve derin ven trombozu şüphelenilen durumlarda yaygın olarak çalışılmaktadır (10, 11).

Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda trombozise zemin hazırlayan koagülasyon eğilimi, plazma fibrinojen ve D-dimer düzeyini ölçerek gösterilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Nisan 2001 ile Eylül 2001 tarihleri arasında, İzmir Göğüs Hastalıkları Hastanesi servislerinde akut atak nedeniyle yatarak tedavi gören 35 KOAH'lı olguda yapıldı. Olguların hepsi erkekti ve yaş ortalamaları 64 ± 9.36 (yaş aralığı 32 ile 81) idi.

KOAH tanısı anamnez, fizik muayene, akciğer radyografisi, arter kan gazları, solunum fonksiyon testleri, sağ kalp yetmezliğinin elektrokardiografik bulguları temel alınarak kondu. Solunum fonksiyon testlerinden FEV₁ / FVC oranının beklenenin %70'ten düşük olması (GOLD'a göre) ve hematokrit değerinin %50'nin altında olması çalışmaya alınma kriteri idi.

Dışlama kriterleri; Akut inflamatuvar hastalık, eski pulmoner emboli geçirme öyküsü, metabolik asidoz, immünolojik hastalıklar (kollagen vasküler hastalıklar v.b), kanser, venöz veya arteriyel tromboz anamnezinin olması, hipertansiyon, periferik vasküler hastalıklar, diabetes mellitus, renal hastalık, son 15 gün içinde antiplatelet veya antikoagülan tedavi almış olma olarak belirlenmiştir.

Genellikle kullanılan ilaçlar; salbutamol, ipratropium bromür, sistemik veya inhale kortikosteroid, O₂ tedavisi ve kardiyak glikozitlerdi. O₂ günde 15 saat, 1.5-2 lt/dk olarak nazal kanülle verildi. Hastaların 22'si sigarayı bırakmış, 13'ü halen içmekteydi.

Kontrol grubu olarak, bilinen herhangi bir hastalığı olmayan 25 olgu seçildi. Bu olguların 13'ü kadın, 12'si erkekti. Yaş ortalamaları 42 ± 7.36 olup, yaşları 24 ile 54 arasında değişiyordu. Kontrol grubunda 2 kişi sigarayı bırakmış, 15 kişi hiç içmemiş, 8 kişi halen içmekteydi.

KOAH'lı olgular ve kontrol grubunun plazma fibrinojen ve D-dimer değerleri karşılaştırıldı. Çalışmaya alınma kriterlerine uyan hastalardan sabah iki kan örneği alındı. Sigara içen olgular, kan örneği alınmadan önceki 12 saatte sigara içmediler. İlk örnek radial arterden heparinize enjektör ile alındı ve hemen kan gazı analizine gönderildi. Diğer örnek antekubital venden enjektörle 4cc alındı. Kan direkt olarak

oda ısısında bulunan vakumlu tüplerdeki %3.8 Sodyum sitratlı kısım ile karıştırıldı. Oda ısısında 4000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Plazma örnekleri, fibrinojen ve D-dimer için hemen çalışıldı.

Çalışma için KOAH'lı ve kontrol grubundan sözel olarak izin alındı. Arteriyel kan örnekleri gaz basınçları Nova biomedical stad profiles marka analizatörle ölçüldü. FEV₁ / FVC değeri kuru spirometri ile ölçüldü.

Fibrinojen COAG-MATE RA4 koagülometresinde Organon teknik A'nın kitleri kullanılarak koagülometrik yöntemle ölçüldü (Diagnostico Stago France). Sağlıklı insanlardaki referans değeri 200-400mg/dl idi.

D-dimer lateks yöntemi ile değerlendirildi (Sigma Diagnostica France). Sağlıklı insanlarda referans değeri <250ng/ml idi.

Gruplar arası değerlendirme Tek yönlü varyans analizi (ANOVA), Pearson korelasyon testi, Fischer's exact testleri kullanılarak yapıldı.

SONUÇLAR

Çalışmamızda kontrol ve KOAH'lı hasta gruplarının plazma fibrinojen düzeyleri açısından Tek Yönlü Varyans Analizi ile karşılaştırılması sonucunda, fibrinojen değeri ortalamaları arasında iki grubun birbirinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğu görülmüştür ($F(1,58)=7.243$; $p<0.01$) (Tablo.1).

Kontrol grubunda sigara içen, sigara içmeyi bırakan ve hiç içmemiş olguların plazma fibrinojen konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo.2)

KOAH'lı olgularda sigara içen ve bırakan olguların plazma fibrinojen konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo.3).

KOAH'lı olgularda paO₂ ile plazma D-dimer düzeyleri ve paCO₂ ile D-dimer düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldığında, her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

KOAH'lı olgularda plazma fibrinojen düzeyi ile paO₂ arasında yapılan Pearson Korelasyon analizine göre istatistiksel düzeyde anlamlı ilişki vardır ($r=0.44$; $p<0.001$). Aynı şekilde KOAH'lı olgularda plazma fibrinojen düzeyi ile paCO₂ arasında da

Pearson Korelasyon analizine göre istatistiksel düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=-0.334;p<0.05$) (Tablo.4)

Çalışmamızda Fisher's Exact testi sonucuna göre grupların KOAH'lı olgu yada kontrol olması ile D-dimer değerlerinin 250 ng/ml'nin altında olması ile, 250 ng/ml'nin üstünde olması karşılaştırıldığında olguların dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p< 0,001$). Bu sonuca göre kontrol grubundaki kişilerin %100'ü D-dimer değeri açısından 250 ng/ml'nin altında iken hasta grubunda D-dimer değeri 250 ng/ml'nin altında olan kişilerin oranı %54,3'tür (Tablo.5).

Tablo 1. Plazma Fibrinojen Düzeyi Açısından KOAH'lı Hasta ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

	N	Ort.	Ss.*	Sh.**	Güven Aralığı		Min.	Max.
					Alt Değer	Üst Değer		
Kontrol	25	244,08	40,69	8,14	227,28	260,88	208	383
Hasta	35	315,60	128,06	21,65	271,61	359,59	154	752
Toplam	60	285,80	106,72	13,78	258,23	313,37	154	752

$p<0.01$

Tablo 2. Kontrol Grubunda Plazma Fibrinojen Düzeyi ile Sigara İçme Durumlarının Karşılaştırılması

	N	Ort.	Ss.*	Sh.**	Güven Aralığı		Min.	Max.
					Alt Değer	Üst Değer		
İçen	8	257,38	53,38	18,87	212,75	302,00	208	383
Bırakan	2	285,50	79,90	56,50	-432,40	1003,40	229	342
Hiç içmemiş olan	15	231,47	21,01	5,43	219,83	243,10	210	287
Toplam	25	244,08	40,69	8,14	227,28	260,88	208	383

$p>0.05$

*Standart sapma **Standart hata ***Serbestlik derecesi

Tablo 3. KOAH'lı Olgularda Plazma Fibrinojen Düzeyi ile Sigara İçme Durumlarının Karşılaştırılması

	N	Ort	Ss.*	Sh.**	Güven Aralığı		Min.	Max.
					Alt Değer	Üst Değer		
İçen	13	332,62	160,62	44,5 5	235,55	429,68	168	752
Bırakan	22	305,55	107,35	22,8 9	257,95	353,14	154	562
Toplam	35	315,60	128,06	21,6 5	271,61	359,59	154	752

p>0.05 *Standart sapma,** Standart hat

Tablo 4. Pearson Korelasyon Analizi

N=35	Fibri- nojen	PO2	PCO2	FEV1	FVC
PaO2	,437**				
PaCO2	-,334*	-,626**			
FEV1	-,021	,179	-,064		
FVC	-,004	,230	-,169	,877**	
FEV1/FVC	-,079	-,086	,201	,503**	,055

**p< 0.01

*p< 0.05

Tablo 5. KOAH'lı Olgularla Kontrol Grubunun Plazma D-dimer Düzeylerinin Fisher's Exact Test ile Karşılaştırılması .

		D-Dimer		Toplam
		250 ve altı	251 ve üstü	
Kontrol	Sayı	25		25
	Gruplar %	100,0		100,0
	D-dimer %	56,8		41,7
	Toplam %	41,7		41,7
KOAH	Sayı	19	16	35
	gruplar %	54,3	45,7	100,0
	D-dimer %	43,2	100,0	58,3
	Toplam %	31,7	26,7	58,3
Toplam	Sayı	44	16	60
	gruplar %	73,3	26,7	100,0
	D-dimer %	100,0	100,0	100,0
	Toplam %	73,3	26,7	100,0

TARTIŞMA

KOAH'lı hastalarda meydana gelen trombotik komplikasyonlar koagülasyonun artması ile açıklanabilir (3). Hipoksinin koagülasyonun artmasına neden olabildiği, klinik ve laboratuvar bulguları ile desteklenmiştir. Hipoksiye maruz

kalan sağlıklı insanlarda, pıhtılaşma aktivasyonu ve endotel zararından sorumlu FVIII R Cof / FVIII R antijeni oranı yükselmektedir (12).

İnvitro çalışmalarında hipoksinin endotel hücrelerindeki prokoagülan aktiviteyi arttırdığı saptanmıştır (13).

Ogawa ve arkadaşları, endotel hücrelerinin hipoksiye maruz kalmaları sonucunda trombomodulinin süprese olduğunu ve FXa'nın oluşumuna neden olduğunu göstermiştir (14).

Kober ve arkadaşları yoğun bakım ünitesinde tedavi gören KOAH'lı hastalarda retrospektif olarak yaptıkları çalışmada %10.9 oranında pulmoner emboli saptamışlardır. Bu ciddi komplikasyonun %86.7 oranında ölüme neden olduğunu bildirmişlerdir. Yoğun bakım ünitesinde bulunan KOAH'lı hastalarda gelişen pulmoner embolinin tedavi sonuçlarının yetersiz ve mortalitenin yüksek olması nedeniyle bu tür hastalarda antitromboembolik profilaksinin uygulanması gerektiği bildirilmiştir (15).

Alessandri ve arkadaşları, KOAH'lı olgularda F1+2'nin plazma seviyesinin yükseldiğini ve bunun KOAH'lı hastalarda koagülasyon artışının kanıtı olduğunu rapor etmişlerdir. Pıhtılaşma sisteminin aktivasyonunun artması, hipoksinin endotel hücre fonksiyonunu değiştirmesi sonucu oluşur. Bundan dolayı, KOAH'lı olgularda bulunan artmış F1+2'nin hipoksinin neden olduğu endotel hücre disfonksiyonunu ifade edebileceği bildirilmiştir (3).

Kronik akciğer inflamasyonunun etkilediği hayvanlarda, bronkoalveoler lavaj sıvısında, insanlarda olduğu gibi trombin aktivasyonunun bir belirleyicisi olarak fibrinopeptid A değerinin yükseldiği gösterilmiştir. Pıhtılaşmanın aktive olması, makrofaj aktivasyonu sonucu oluşur ve alveoler fibrin depolanmasında sorumludur (16, 17).

Kronik makrofaj stimülasyonu, hiperfibrinojemiden sorumludur. Aktive makrofajlardan salgılanan IL-6, karaciğerden fibrinojen sentezini arttırmaktadır (18).

Alessandri ve arkadaşları, KOAH'lı olgularda plazma fibrinojen konsantrasyonunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirdiler (3). Ülkemizde Arslantaş ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada KOAH'lı olgular ile kontrol grubu arasında plazma fibrinojen konsantrasyonu açısından anlamlı fark saptamamışlardır (19). Çalışmamızda KOAH'lı olgularla kontrol grubu arasında plazma fibrinojen konsantrasyonu açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.01$).

Bir araştırmada, sigara içen KOAH'lı olgularda içmeyenlere göre plazma fibrinojen konsantrasyonunun anlamlı olarak daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (3). Arslantaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu iki grubun plazma fibrinojen düzeyinde, literatürle uyumsuz olarak anlamlı fark bulunamamıştır (19).

Alessandri ve arkadaşları, sigara içenler ve bırakanlar hariç tutulduğunda KOAH'lı hastalarda plazma fibrinojen konsantrasyonunu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptamışlardır. Arslantaş ve arkadaşları sigara içenler ve bırakanlar hariç tutulduğunda, KOAH'lı hastalar ile kontrol grubunun plazma fibrinojen düzeyi arasında anlamlı fark bulamamışlardır (19). Çalışmamızda hiç sigara içmemiş KOAH'lı olgu olmadığı için sadece sigara içenler ve bırakanlar arasında değerlendirme yapılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0.05$).

Sigara içimi, akciğer makrofajlarının devamlı uyarılmasına yol açar ve makrofajlardan salgılanan IL-6, karaciğerden fibrinojen yapımını arttırır. Sigara içen sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda, fibrinojen düzeyinin yüksek olduğu ve vasküler hastalıklara zemin hazırladığı bildirmiştir (20, 21). Arslantaş ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi çalışmamızda da kontrol grubunda sigara içen ve bırakanlar ile sigara içmeyenlerin plazma fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadığı gibi, sigara içen ve içmeyenler arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Alessandri ve arkadaşları PaO₂ ile plazma fibrinojen konsantrasyonu arasında zıt bir ilişki buldular ve heparin tedavisi verdikleri 6 hastada PaCO₂'nin azaldığını ve PaO₂'nin arttığını saptarken, plazma fibrinojen düzeyinde de azalma olduğunu bildirmişlerdir (3). Cordova ve arkadaşları da subkutan heparin tedavisi uygulanan KOAH'lı hastalarda PaCO₂'de azalma ve PaO₂'de artma saptamışlardır (5). Uğurman ve arkadaşları ise, Cordova ile benzer protokolde uyguladıkları bir çalışmada, KOAH'lı hastaların PaCO₂ ve PaO₂ değerlerinin heparin tedavisi ile değişmediğini bildirmişlerdir (22). Arslantaş ve arkadaşları KOAH'lı hastalarda PaCO₂ ve PaO₂ ile plazma fibrinojen konsantrasyonu arasında bir ilişki saptamamışlar (19) ($p>0.05$). Çalışmamızda ise KOAH'lı hastalarda PaCO₂ ve PaO₂ ile plazma fibrinojen düzeyi arasında istatistiksel düzeyde bir ilişki bulunmuştur. (PaCO₂ için $p<0.05$, PaO₂ için $p<0.01$).

Pulmoner emboliden şüphe edilen durumlarda D-dimer testi yaygın olarak çalışılmaktadır (10, 23, 24). Quinn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, D-dimer

lateks aglütinasyon, pulmoner anjiyografi tanısal son nokta olarak kullanıldığında, karaciğer hastalığı, malignite ve yakın zamanda geçirilmiş cerrahi bir operasyon olmadığında, akut pulmoner embolinin tanısında yararlı bir klinik test olduğu sonucuna varmışlar. Çalışmalarında 5 farklı lateks aglütinasyon testi kullanmışlar ve hassasiyeti %97-100, özgüllüğü %19-29, negatif prediktif değeri %94-100 arasında bulmuşlardır (25).

Lenzofer ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada; lateks d-dimer testi, akciğer sintigrafisinin düşük ve orta olasılıklı olarak değerlendirdiği hasta grubunda %18 olan pozitif prediktif değeri %75 ve akciğer sintigrafisinin yüksek olasılıklı kabul ettiği grupta %58 olan pozitif prediktif değeri %93'e çıkarmıştır. Sonuçta akciğer sintigrafisiyle beraber Lateks D-dimer testini klinik uygulamada kullanmayı tanısal etkinliği kuvvetlendirmesi nedeniyle tavsiye etmişlerdir (26).

Hartman ve arkadaşlarının pulmoner emboliden şüphelenilen 627 hastada yaptıkları çalışmada, 91(%15) hastada KOAH mevcut olup, Pulmoner emboli prevalansı KOAH bulunan ve bulunmayan gruplarda benzer olarak rapor edilmiştir (%29 ve %31). Pulmoner emboli tanısında kullanılan D-dimer, spiral komputarize tomografik anjiyografi ve pulmoner anjiyografinin KOAH'lı grupta tanı değerinde değişiklik olmadığını, sadece V / Q sintigrafisinin tanısal olmama oranının KOAH'lı grupta %46, KOAH'lı olmayan grupta %21 olduğunu saptamışlar. Ancak bu sonuca rağmen KOAH'lı olgularda da değerli bir test olduğu düşünülmektedir (27).

Heit ve arkadaşlarının pulmoner emboliden şüphelenilen ve pulmoner anjiyografiyle tanı alan hastalarda uygulanan Elisa ve Lateks D-dimer testlerinin 250 ng/ml sınır değer kabul edildiğinde, hassasiyetini %94-100 arasında buldular. Belirlenen sınır değer için plazma D-dimer düzeyini hassas fakat özgül olmadığı kanısına varılmıştır (28).

KOAH'lı hastaların otopsilerinde de pulmoner damarlarda mikrotrombozis bulunmuştur (3, 4). Bu hastalarda plazma D-dimer düzeyini araştıran çalışmalar da yapılmıştır. Almanya'da yapılan bir çalışmada kronik solunum yetmezliğinden ölen 34 KOAH'lı hastanın 18' inde subakut veya kronik intravasküler koagülasyon sonucu gelişen tromboembolik komplikasyonların bulunduğu ve bunlarda fibrin yıkım ürünlerinin yükselmesinin en önemli karakteristik özellik olduğu bildirilmiştir (29).

Alessandri ve arkadaşlarının çalışmasında plazma D-dimer seviyesi tüm KOAH'lı hastalarda (<200 ng/ml) normal değerlerde bulunmuştu. Arslantaş ve arkadaşlarının çalışmasında D-dimer KOAH'lı hastaların %76'sında <500 ng/ml idi ve

kontrol grubuna göre anlamlı fark yoktu ve sonuçları Alessandri ve ark. çalışmasıyla uyumluydu (20). Xie ve arkadaşlarının KOAH'lı hastalarda yaptığı çalışmada plazma protrombin F1+2, granule membran faktör-140(GMP-140), Von Willebrand faktör (vWF), Fibrinojen ve D-dimer değerleri aynı anda çalışılan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuş ve KOAH'lı hastalarda, pulmoner damarlarda tromboza neden olabilecek alta yatan pretrombotik bir durum olduğu sonucuna varmışlar (30). Çalışmamızda kontrol grubundaki olguların %100'ü 250 ng/ml ve altında iken, KOAH'lı olgularda D-dimer düzeyi 250 ng/ml ve altında olanların oranı %54.6 idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$).

KOAH'lı hastalarda koagülasyonun arttığı ve bunun mortaliteyi arttırabileceği değişik klinik ve laboratuar çalışmalarıyla ortaya konmuştur. Bu çalışmalar neticesinde koagülasyon artışının ve risk gruplarının tanımlanması ile heparinizasyon gibi yeni tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesi düşünülebilir. Bu konuda yapılmış çok sayıda çalışma yoktur ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Sonuç olarak biz, plazma fibrinojen ve D-dimer konsantrasyonunun KOAH'lı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiğini ve koagülasyon artışı ve risk gruplarının tanımlanmasında bu parametrelerin yararlı olabileceğini ancak D-dimer testinin hassasiyetin yüksek, özgüllüğünün düşük olduğunun gözardı edilmemesinin gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Umut S. Kronik obtrüktif akciğer hastalığı seminer notları. 1997 .
2. Curtis JR, Hudson LP. Emergent assessment and management of acute respiratory failure in COPD. Clin Chest Med 1994; 15: 481-500.
3. Alessandri C, Basili S, Violi P, Gazzaniga P et al. Hipercoagulability state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thoromb Haemos 1994; 72: 343-6.
4. Wedzicha JA, Cotter FE, Empey PW. Platelet size in patients with chronic airflow obstruction with and without hypoxemia. Thorax 1988; 43: 61-4.
5. Cordova C, Violi Palessandri C, Basili S et al. Improvement of blood gas levels after calcium heparin treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Tromb Res 1992;68:435-40.
6. Eisenberg PR, Lucore C, Kaufman L et al. Fibrinopeptid A levels indicative of pulmonary vascular thrombosis in patient with primary pulmonary hypertension. Circulation 1990 ; 82: 841-7.
7. Mitchell RS, Silver GV, Det GA et al. Clinico- morphologic complications in chronic airways obstruction. Am Rev Respir Dis 1968; 97: 54-62.
8. Thompsen CB, Jakubovski SA, Guinn PG et al. Platelet size as a determinant of platelet function. J Lab Clin Med 1983; 101: 205-13
9. Cordova C, Musca A, Violi P et al. Platelet hyperfunction in patients with chronic airway obstruction. Eur J Respir Dis 1985; 66: 9-12.
10. Perier A, Desmarais S, Goehring C et al. D-dimer testing for suspected Pulmonary embolism in outpatients. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 492-6.
11. Goldhaber SZ, Simons GR, Elliot CG et al. Quantitative plasma D-dimer levels among patients undergoing pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism. JAMA 1993; 270: 2819-22.
12. Le roux G, Larmignat P, Marchal M et al . Haemostasis at high altitude. In J Sports Med 1992; 13: 49-51.
13. Gertler CP, Weibe DA, Ocasio VH et al . Hypoxia induces procoagulant

- activity in cultered human venous endothelium. *J Vasc Surg* 1991; 13:428-33.
14. Ogawa S, Sheenivas R, Brett J et al. The effect of hypoxia on capillary endothelial cell fuction: Modulation of barrier and coagulant fuction. *Br J Haematol* 1990; 75: 517-24.
 15. Kober J, Kaminski D et al. Pulmonary embolism as a serious complication of COPD. *Pneumonol Alergol pol.* 1994; 62: 138-42.
 16. Mc Gee MP, Wallin R, Wheeler FB et al. İndication of the extrensic pathway of coagulation by human and rabit alveolar macrophages: A Kinetic study. *Blood* 1989; 74: 1583-90.
 17. Lieberg T, Naxtad B, Hetland O et al. Procogulant activity in human bronchoalveolar lavage fluids derivated from alveolar macrophages. *Eur Resp J* 1990; 3:61-7.
 18. Di Minno D, Mancini M, Druggs effecting plasma fibrinojen levels. *Cardiovascular Drugs Ther* 1992;6:25-7.
 19. Arslantaş N, Uğurman F, Üçoluk GE, Samurkaşoğlu B. KOAH'ta plazma fibrinojen ve D-dimer düzeyleri. *Solunum Hastalıkları Dergisi* 2000 ; 1: 35-40.
 20. Bijnen F, Feskens E, Gianpaoly S et al. Haemostatic parameters and life style factors in elderly men Italy and Netherlands. *Thromb Heamos* 1996;76:411.
 21. Thomas AE, Green FR, Kelleher CH et al. Variation in the promoter region of the beta fibrinogen gene is associated with plasma fibrinogen levels in smokers and in non smokers. *Thoromb Haemos* 1991; 65: 487-90.
 22. Uğurman F, Önde G, Kaya SU et al. Heparine appears to have no significant effect on the blood gas levels in patients with COPD. *Thromb Res* 1996; 84: 295-6.
 23. Bounamaux H, Cirafici P, Le Moerlose P et al. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *Lancet* 1991; 337: 196-200.
 24. Becker DM, Philbrick JT, Bachhuher TL et al. D-dimer testing and acute venous thromboembolism: A short cut to accurate diagnosis? *Arch Intern Med* 1996; 156: 939-46.
 25. Quinn DA, Fogel RB et al. D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 May; 159: 1445-9.
 26. Lenzofer R, Wimmer R, et al. Prospective study of determining the value of D-dimer in diagnosing pulmonary embolism. *Wien Klin Wochenschr* .

- 1993; 105(17): 492-6.
27. Hartmann IJ, Hagen PJ, et al. Diagnosing acute pulmonary embolism : effect of COPD on the performance of d-dimer testing, Ventilation/perfusion scintigraphy, spiral computed tomographic angiography, and conventional angiography. ANTELOPE study group. *AM.J Respir Crit Care Med.* 2000 dec; 162(6): 2232-7.
 28. Heit JA, Minor TA, et al. Determinants of plasma D-dimer sensitivity for acute pulmonary embolism as defined by pulmonary angiography. *Arch Pathol Lab Med* 1999 Mar; 123(3): 235-40.
 29. Angelov A, Zekov C. Thrombotic complications originating in the lung in chronic respiratory insufficiency. *Z Erkr Atmungsorgane* 1984; 162: 256-61.
 30. Xie M, Wang Z, Prethrombotic state in patients with COPD and treatment with heparin. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 1998 Dec; 29(4): 411-4.