

Aktif Akciğer Tüberkülozlu Olgularda Plazma D-Dimer Düzeyi

Güliz Ataç¹, Gökay Güngör¹, Emine Aksoy¹, Huriye Berk Takır¹, Yasemin Bölükbaşı¹, Günay Can²

¹Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp Damar Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Aktif akciğer tüberkülozlu hastalarda sitokinlere bağlı inflamasyon ve hemostatik değişiklikler sonucu hiperkoagülabilité geliştiği bildirilmektedir. Buna bağlı olarak bir fibrin yıkım ürünü olan plazma D-dimer düzeyinde yükselme beklenebilir. Bu amaçla, aktif akciğer tüberkülozlu olgularda plazma D-dimer düzeyi prospektif olarak araştırıldı. Akciğer tüberkülozlu (Grup 1) 45, tüberküloz dışında akciğer hastalığı bulunan (Grup 2) 39 ve sağlıklı (Grup 3) 19 olguda kantitatif lateks yöntemiyle plazma D-dimer düzeyi ölçüldü. Plazma D-dimer konsantrasyonları ortalamaları, Grup 1'de $687.58 \pm 1060.64 \mu\text{g/L}$, Grup 2'de $1095.51 \pm 1378.82 \mu\text{g/L}$, Grup 3'te ise $31.95 \pm 22.55 \mu\text{g/L}$ olarak bulundu. Grup 1 ve 2'nin ortalama plazma D-dimer düzeyi, Grup 3'teki olgulardakinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.001$, $p=0.001$). Grup 1 ve 2 arasında ise ortalama plazma D-dimer düzeyi yönünden anlamlı fark bulunmadı ($p=0.127$). Sonuç olarak, akciğer tüberkülozlu olgularda plazma D-dimer düzeyinin sağlıklı kişilerdekine oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yükseldiği, fakat tüberküloz dışındaki akciğer hastalıklarındaki D-dimer yükselişi ile anlamlı fark göstermediği saptandı.

Anahtar sözcükler: D-dimer, akciğer tüberkülozu, hiperkoagülabilité

Toraks Dergisi, 2005;6(1):57-61

ABSTRACT

Plasma D-Dimer Levels in Patients with Active Pulmonary Tuberculosis

In patients with active pulmonary tuberculosis, hypercoagulability due to inflammation and hemostatic changes by cytokines is reported. Increase in plasma levels of D-dimer, a product of fibrin degradation, can be expected in this group. For this aim, plasma D-dimer levels were prospectively evaluated in patients with active pulmonary tuberculosis. The levels of plasma D-dimer were measured by quantitative latex method in 45 patients with pulmonary tuberculosis (Group 1), in 39 patients with lung disease other than tuberculosis (Group 2), and in 19 healthy persons (Group 3). The mean plasma D-dimer concentrations were $687.58 \pm 1060.64 \mu\text{g/L}$ in Group 1, $1095.51 \pm 1378.82 \mu\text{g/L}$ in Group 2 and $31.95 \pm 22.55 \mu\text{g/L}$ in Group 3. The mean plasma D-dimer concentrations of Group 1 and Group 2 were found significantly higher than the concentrations of Group 3 ($p=0.001$, $p=0.001$). No statistical difference was found between the plasma D-dimer concentrations of Group 1 and 2 ($p=0.127$). The results showed that the levels of plasma D-dimer in patients with active pulmonary tuberculosis were significantly higher than that of healthy persons, but no significant differences were found between the patients with pulmonary tuberculosis and patients with lung diseases other than tuberculosis.

Keywords: D-dimer, pulmonary tuberculosis, hypercoagulability

Toraks Dergisi, 2005;6(1):57-61

Geliş tarihi: 17.02.2004

Kabul tarihi: 15.06.2004

Yazışma Adresi: Dr. Güliz Ataç
Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp Damar Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, II. Göğüs Kliniği, B Blok 9. Servis
Maltepe, İstanbul
Tel : (0216) 441 23 50
Faks : (0216) 352 09 54
E-posta : guliza@superonline.com

GİRİŞ

Bir fibrin yıkım ürünü olan D- dimerin plazma düzeyi tayıni organizmadaki koagülasyonun bir göstergesi olarak öncelikle pulmoner tromboemboli tanısında yardımcı bir yöntemdir. Aktif akciğer tüberkülozunda da sitokinlere bağılı inflamasyon ve hemostatik değişiklikler ortaya çıkmaktadır [1,2]. Bu değişiklikler sonucu hiperkoagülabilitenin geliştiğine dair araştırma sonuçları bildirilmiştir [2-5]. Akciğer tüberkülozlu hastalarda görülen derin ven trombozunun da bu duruma bağılı geliştiğini destekleyen veriler yayımlanmıştır [2-4]. Çalışmamızda da bu süreç göz önüne alınarak akciğer tüberkülozlu hastalardaki plazma D-dimer düzeyi araştırılmıştır. Diğer yandan, tüberküloz dışı akciğer hastalıklarında da koagülabilitede artış görülebilmektedir. Pnömonilerde infeksiyon ve yol açtığı inflamasyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOA) hipoksi, hiperkoagülabiliteden sorumlu olduğu düşünölen faktörlerdir [6-9]. Akciğer kanserli hastalarda da tümör anjiyogenezisine bağılı süreçlerde koagülasyonun etkilendiği öne sürölmektedir [10-12]. Bu nedenle, tüberküloz dışı akciğer hastalığı bulunan hastaların plazma D-dimer düzeyi de ölçölerek, tüberküloz hastaları ve kontrol grubundaki kişilerin D-dimer düzeyi ile ilişkisi incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, kliniğimizde yatarak tedavi gören ve 45'i yayma (+) akciğer tüberkülozu (Grup 1), 39'u tüberküloz dışı akciğer hastalığı (Grup 2) bulunan hasta olmak üzere, toplam 84 erkek hasta alındı. Grup 3 ise 19 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Veriler prospektif olarak değerlendirildi. Venöz veya arteriyel tromboz, pulmoner emboli, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi veya travma öyküsü olanlar ve son 2 hafta içinde antikoagölün tedavi alan hastalar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalarda plazma D-dimer düzeyi, hastalıklarına yönelik herhangi bir tedavi başlanmadan önce ölçölüdü. Örnekler antekübital venden enjektörle 10 cc alınarak sodyum sitratlı 1/9 tüplere kondu. Oda ısısında 3000 devirde 10 dakika santrifüjlendikten sonra kantitatif lateks yöntemiyle (Biopoll International, İsveç) değerlendirildi. Sağlıklı bireylerdeki referans değeri <500 µg/L olarak belirlendi.

Akciğer tüberkülozlu olgularda hastalığın radyolojik yaygınlığı posteroanterior (P-A) akciğer grafilerine göre değerlendirildi. Toplam akciğer alanlarının %75 veya daha fazlasında lezyon varlığı ve/veya toplam kavite çapının 15 cm veya üzerinde olması "yaygın hastalık", diğer durumlar "sınırlı hastalık" olarak tanımlandı. "Toplam kavite çapı" iki akciğerdeki kavitelerin P-A akciğer grafisinde ölçölün toplam çapı olarak belirlendi [13].

İstatistiksel değerlendirme Windows-SPSS 10.0 programında yapıldı. Veri analizlerinde ki-kare, Student t, Mann Whitney U testleri kullanıldı.

BULGULAR

Olguların yaş ortalaması Grup 1'de 40.02±14.91 (17-80), Grup 2'de 53.95±15.09 (16-82) Grup 3'te ise 28.11±4.59'dur (23-40).

Grup 1 ve 2'deki hastaların tanılarına göre dağılımı Tablo I'de görölmektedir. Tüberküloz dışındaki akciğer hastalıkları içinde en fazla akciğer kanseri bulunmaktadır.

Olguların plazma D-dimer düzeyleri değerlendirildiğinde kontrol grubundaki (Grup 3) hiçbir olguda pozitiflik (<500 µg/L) saptanmadı. Grup 1 ve 2 arasında ise D-dimer pozitifliği yönünden istatistiksel fark bulunmadı (p=0.16). Tablo II'de pozitiflik oranının gruplar arasındaki dağılımı gösterilmiştir.

Plazma D-dimeri pozitif bulunan olgularda ortalama düzeylerin tanılara göre dağılımına bakıldığında en yüksek ortalama pnömonilerde görölmektedir. Tablo III'te Grup 1 ve 2'deki D-dimer (+) olguların ortalama düzeyleri gösterilmiştir.

Akciğer tüberkülozlu olgularda %48.9 oranındaki plazma D-dimer düzeyi pozitifliğinin ve plazma D-dimer düzeyi değerlerinin posteroanterior akciğer grafisindeki hastalık yaygınlığı ve kavite varlığıyla da ilişkisi araştırıldı (Tablo IV, Tablo V). İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0.218, p=0.51, p=0.431, p=0.795).

Tüm olgular ele alındığında, tüberküloz ve tüberküloz dışı akciğer hastalığı olanlarda, plazma D-dimer düzeyi arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Diğer yandan, iki hasta grubunun plazma D-dimer düzeyi ortalaması da, kontrol grubundaki olgularınkinden istatistiksel anlamlı fark oluşturacak derecede yüksek bulundu (p=0.001, p=0.001). Tablo VI'da gruplar arasındaki plazma D-dimer ortalama düzeylerinin karşılaştırılması görölmektedir.

TARTIŞMA

Akciğer tüberkülozunda sitokinlere bağılı inflamasyon ve hemostatik değişiklikler sonucu hiperkoagülabilite gelişebildiğine dair veriler bulunmaktadır [2-5]. Bu durum tüberküloz basili ve konak-monosit-makrofaj sistemi arasında etkileşimle sentezlenen sitokinlere (TNF-alfa, IL-6) bağılı oluşabilir [2-4]. IL-6 ve TNF-alfa akciğer tüberkülozunda vasküler endotel ve protein C üzerinde etkili süreçlerde rol oynamaktadır [2,1]. D-dimer düzeyinin artışı da herhangi bir nedenle organizmada koagülabilite artışını gösterebilmektedir. Akciğer tüberkülozundaki koagülabiliteyle ilgili araştırmalarda diğer pıhtılaşma faktörleri yanında plazma

D-dimer düzeyinin ölçülmesi yol gösterici olabilir. Türken ve arkadaşları, çalışmalarında aktif tüberküloz olgularında hiperkoagülabilitenin AT III, protein C düzeylerinde azalma, fibrinojen düzeyi ve trombosit agregasyonunda artışla birlikte oluştuğunu göstermişlerdir [5]. Akciğer tüberkülozlu olgularda ortaya çıkan derin ven trombozunun (DVT) da bu mekanizmalara bağlı olabileceği düşünülmektedir [2-4]. Robson ve arkadaşları, akciğer tüberkülozlu olgulardan DVT saptananlarda, fibrin parçalanma ürünleri (FDP) ve

D-dimer düzeyini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır [2]. Bizim serimizde tüberküloz hastalarında çalışma süresi boyunca klinik olarak DVT saptanmamıştır. Bununla birlikte D-dimer %48.9 oranında pozitif bulunmuş ve tüberküloz olgularının plazma D-dimer düzeyi sağlıklı kontrol grubununkinden anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0.001).

Çalışmamızda akciğer tüberkülozlu hastalarda hastalık yaygınlığı ve kavite varlığının D-dimer düzeyi ve pozitiflik oranlarıyla ilişkisi de araştırılmıştır. Yaygın hastalığı olanlarda daha yüksek oranda pozitiflik ve daha yüksek plazma düzeyi ortalamaları saptanmıştır. Plazma düzeyi ortalamaları daha düşük olmakla birlikte, kaviteli olgularda da D-dimer pozitiflik oranı kavitesi olmayanlardan daha yüksektir. Ancak, aradaki fark her iki radyolojik özellik için de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer ilişkiyi akciğer kanserli hastalarda inceleyen çalışmalarda ise, ileri evrede, D-dimer düzeyinin yükseldiği ve prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir [14,15].

D-dimer düzeyindeki artış, pulmoner emboli tanısında yardımcı yöntem olarak anlamlı bulunmakla beraber, çeşitli hastalık ve koşullarda da yükselmesi, özgüllüğünü azaltmaktadır [16,17]. Bu da D-dimer düzeyinin fibrin için özgül olması, fakat fibrinin pulmoner emboli için özgül olmamasıyla açıklanmaktadır [18]. Sistemik lupus eritematozus, cerrahi, travma, gebelik, renal hastalıklar, infeksiyonlar D-dimer düzeyinin yükseldiğinin bilindiği durumlardandır [19]. Tüberküloz dışındaki akciğer hastalarını içeren grubumuzda (Grup 2), plazma D-dimer düzeyi %61.5 oranında pozitif bulunmuştur. Bu grupta da ortalama düzey kontrol grubundakinden anlamlı olarak yüksektir (p=0.001). Gruptaki hastaların en büyük bölümünü oluşturan akciğer kanserli olgularda, plazma D-dimer düzeyi %68.4 oranında pozitifdir. Kanserlerde de koagülabilitede artış görülebilmektedir [20,21]. Biyokimyasal temeli tam

Gruplar	Tanı	Hasta Sayısı (n) (%)
Grup 1	Akciğer tüberkülozu	45 (100)
Grup 2	Tüberküloz dışı akciğer hastalıkları	39 (100)
	Akciğer kanseri	19 (48.7)
	Pnömoni	9 (23)
	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	9 (23)
	Diğer (İPF*, akciğer apsesi)	2 (5.1)

*İdiyopatik pulmoner fibrozis.

Gruplar	Plazma D-dimer (+)* Olgular	
	n	%
Grup 1 (n=45)	22	48.9
Grup 2 (n=39)	24	61.5
Grup 3 (n=19)	-	-

*Plazma düzeyi >500 µg/L.

Gruplar	Tanı	Plazma D-dimer (+) Düzey	
		n (%)	Ortalama (µg/L) (Min-maks. Değerler)
Grup 1 (n=45)	Akciğer tüberkülozu (n=45)	22 (48.9)	1163.12±1293.93 (500-5000)
Grup 2 (n=39)	Akciğer kanseri (n=19)	13 (68.4)	1337.54±1534.44 (508-5000)
	Pnömoni (n=9)	7 (77.8)	2833.14±1023.14 (1412-4460)
	KOAH (n=9)	4 (44.4)	539.75±355.06 (631-1004)

Tablo IV. Akciğer tüberkülozlu olgularda plazma D-dimer pozitifliğinin radyolojik özellikler yönünden karşılaştırılması

Radyolojik Özellikler	Hasta Sayısı (n)	D-dimer (+) n=22 (%)	D-dimer (-) n=23 (%)	χ^2	p
Yaygınlık sınırlı	25	10 (45.4)	15 (65.2)	1.52	0.21
yaygın	20	12 (54.5)	8 (34.7)		
Kavite var	24	13 (59)	11 (47.8)	0.42	0.51
yok	21	9 (40.9)	12 (52.1)		

Tablo V. Akciğer tüberkülozlu olgularda plazma D-dimer düzeyi değerlerinin radyolojik özellikler yönünden karşılaştırılması

Radyolojik Özellikler	Hasta Sayısı (n=45)	Plazma D-dimer Ortalama Düzeyi $\mu\text{g/L}$	p
Yaygınlık sınırlı	25	556.64±757.19	0.431
yaygın	20	682.95±1105.75	
Kavite var	24	715.42±1142.5	0.795
yok	21	829.25±1371.53	

çözülemezle birlikte, trombosit sayısı ve agregasyonunun artışı, kanser hücrelerinin diseminasyonu, tümör anjiyogenezisinin bu duruma neden olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca, akciğer kanserlerinde sıklıkla pıhtılaşma sisteminde sistemik aktivasyon oluşabilmektedir. Bunların sonucunda, akciğer kanserli hastalardaki bazı araştırmalarda plazma fibrinojen, antitrombin III gibi pıhtılaşma faktörleriyle birlikte D-dimer düzeyi de yüksek bulunmuştur [10-12]. Hatta, bir çalışmada, plazmanın yanı sıra tümör dokusundan alınan örneklerde de D-dimer ve pıhtılaşma faktörleri düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir [22]. Özellikle metastatik kanserlerde, daha fazla artan D-dimer düzeyiyle sağkalım arasında da zıt yönde anlamlı ilişki bildirilmiştir [10,11,23]. Unsal ve arkadaşları, çalışmalarında, uzak metastaz saptananlarda, plazma D-dimer düzeyini metastaz bulunmayanlardan daha yüksek bulmuş ve sağkalımı D-dimer düzeyi yüksek olanlarda daha kısa olarak bildirmişlerdir [23]. On yıllık bir dönemde 826 akciğer kanserli hastayı kapsayan çalışmalarında Buccheri ve arkadaşları, inceledikleri parametreler içinde metastaz sayısı, hastalık evresi ve prognozla en anlamlı ilişkiyi plazma D-

Tablo VI. Gruplar arasında plazma D-dimer ortalama düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	Plazma D-dimer Ortalama Düzeyi ($\mu\text{g/L}$)	p
Grup 1	687.58±1060.64	0.127
Grup 2	1095.51±1378.82	
Grup 1	687.58±1060.64	*0.001
Grup 3	31.95±22.55	
Grup 2	1095.51±1378.82	*0.001
Grup 3	31.95±22.55	

*p< 0.05.

dimer düzeyiyle ve ters yönde saptamışlardır [14]. Seitz ve arkadaşları, akciğer kanserli olgularda plazmada D-dimer ve trombin-antitrombin III kompleksi (TAT) düzeyini, ileri evrede olanlarda erken evrelerdekilere ve tedaviye yanıt alınamayanlarda iyi yanıt alınanlardankinden daha yüksek bulmuşlardır [15].

Grup 2'deki pnömoni olgularımızda da %77.8 oranında D-dimer pozitif bulunmuştur. Pnömonilerde D-dimer yüksekliği bildiren [6,7,24] araştırmacıların bir bölümü bu artıştan, infeksiyon ve inflamasyon nedeniyle prokoagülan aktivitenin artarken fibrinolitik sistemin baskılanmış olmasını sorumlu tutmaktadır. Toplumda edinilmiş pnömonili hastalarda yapılan bir çalışmada da, pnömoninin ağırlık derecesi ve prognozu ile plazma D-dimer düzeyi arasında zıt yönde anlamlı bir ilişki bildirilmiştir [25].

Hipoksinin KOAH'lı hastalarda koagülabilité artışına neden olabileceği bildirilmektedir [8,9,26]. KOAH olgularımızın %44.4'ünde plazma D-dimer pozitifdir. Bu konuda yapılan çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir [27,28]. Arslantaş ve arkadaşlarının çalışmasında, KOAH'lı hastaların %24'ünde plazma D-dimer pozitif bulunmuştur [27]. Alessandri ve arkadaşları ise, KOAH'lı olguların fibrinojen düzeyini kontrol grubundakinden yüksek bulmakla birlikte, tümünde D-dimer düzeyini normal değerlerde saptamışlardır [28].

Artışında hastalıklara göre farklı mekanizmalar ileri sürülen plazma D-dimer düzeyi, tüberkülozlu olgularla tüberküloz dışı akciğer hastalıkları olanlar arasında anlamlı fark göstermemiştir (p=0.127).

Sonuç olarak çalışmamızda, aktif akciğer tüberkülozlu olgulardaki plazma D-dimer düzeyi sağlıklı gruptakine göre anlamlı olarak yüksektir. Bu da, akciğer tüberkülozlu hastalarda hiperkoagülabilité geliştiğine dair verileri destekleyen bir bulgudur. Akciğer tüberkülozlu olgularda bu nedenle derin ven trombozu ve/veya pulmoner tromboemboli pre-dispozisyonu bulunabilir.

Diğer yandan, tüberküloz dışında akciğer hastalıkları bulunan olgularımızda da plazma D-dimer düzeyi sağlıklı gruptakinden anlamlı olarak yüksektir.

Tüberküloz ve diğer akciğer hastalığı bulunan olguların plazma D-dimer düzeyi arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır.

Plazma D-dimer düzeyi aktif akciğer tüberkülozu ve birçok akciğer hastalığında yükselebildiğinden, D-dimer pozitifliğine neden olan durumlara ek olarak akciğer tüberkülozu ve bazı akciğer hastalıkları da göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Iseman MD. Klinisyenler için tüberküloz kılavuzu: immünite ve patogenez (çev: Özkara Ş). İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2002:63-91.
- Robson SC, White NW, Aronson I et al. Acute-phase response and the hypercoagulable state in pulmonary tuberculosis. *Br J Haematol* 1996; 93:943-9.
- White NW. Venous thrombosis and rifampicin. *Lancet* 1989;2:434-5.
- Cowie RL, Dansey RD, Hay M. Deep-vein thrombosis and pulmonary tuberculosis (Letter). *Lancet* 1989;2:1397.
- Turken O, Kunter E, Sezer M et al. Hemostatic changes in active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:927-32.
- Gunther A, Mosavi P, Heinemann S et al. Alveolar fibrin formation caused by enhanced procoagulant and depressed fibrinolytic capacities in severe pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:454-62.
- Castro DJ, Perez-Rodriguez E, Montaner L et al. Diagnostic value of D dimer in pulmonary embolism and pneumonia. *Respiration* 2001;68:371-5.
- Cordova C, Musca A, Violi F et al. Platelet hyperfunction in patients with chronic airways obstruction. *Eur J Respir Dis* 1985;66:9-12.
- Rostagno C, Prisco D, Boddi M, Poggesi L. Evidence for local platelet activation in pulmonary vessels in patients with pulmonary hyper-tension secondary to chronic obstructive disease. *Eur Respir J* 1991;4:147-51.
- Ferrigno D, Buccheri G, Ricca I. Prognostic significance of blood coagulation tests in lung cancer. *Eur Respir J* 2001;17:667-73.
- Roselli M, Mineo TC, Basili S et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF-A) plasma levels in nonsmall cell lung cancer:relationship with coagulation and platelet activation markers. *Thromb Haemost* 2003;89:177-84.
- Taguchi O, Gabazza EC, Yasui H et al. Prognostic significance of plasma D-dimer levels in patients with lung cancer. *Thorax* 1997;52:563-5.
- Goble M, Iseman MD, Madsen LA et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993;328:527-32.
- Buccheri G, Torchio P, Ferrigno D. Plasma levels of D-dimer in lung carcinoma. *Cancer* 2003;97:3044-52.
- Seitz R, Rappe N, Kraus M et al. Activation of coagulation and fibrinolysis in patients with lung cancer: relation to tumour stage and prognosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993;2:249-54.
- Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162:747-56.
- Brotman DJ, Segal BJ, Jani JT et al. Limitations of D-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism. *Am J Med* 2003;114:276-82.
- European Society of Cardiology Task Force on Pulmonary Embolism. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000;21:1289-90.
- Palevsky HI, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary thromboembolic disease. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM; eds. *Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1998:1311.
- Matsuyama W, Hashiguchi T, Mizoguchi A et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor dependent on the stage progression of lung cancer. *Chest* 2000;118:948-51.
- Gabazza EC, Taguchi O, Yamakami T et al. Evaluating prethrombotic state in lung cancer using molecular markers. *Chest* 1993;103:196-200.
- Pavey SJ, Hawson GA, Marsh NA. Alterations to the fibrinolytic enzyme system in patients with non-small cell lung carcinoma. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10:261-7.
- Unsal E, Atalay F, Atikcan S, Yilmaz A. Prognostic significance of hemostatic parameters in patients with lung cancer. *Respir Med* 2004;98:93-8.
- Shorr AF, Thomas SJ, Alkins SA et al. D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. *Chest* 2002;121:1262-8.
- Shilon Y, Shitrit AB, Rudensky B et al. Rapid quantitative D-dimer assay at admission correlates with the severity of community acquired pneumonia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:745-8.
- Hartman IJ, Hagen PJ, Melissant CF et al. Diagnosing acute pulmonary embolism: effect of chronic obstructive pulmonary disease on the performance of D-dimer testing, ventilation/perfusion scintigraphy, spiral computed tomographic angiography, and conventional angiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2232-7.
- Arslandaş N, Uğurman F, Üçoluk GÖ, Samurkaşoğlu B. KOAH'lı hastalarda plazma fibrinojen ve D-dimer düzeyleri. *Solunum Hastalıkları* 2000;11:35-40.
- Alessandri C, Basili S, Violi F et al. Hipercoagulability state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb Haemost* 1994;72:343-6.