

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Alevlenmesinde İnterlökin-6 ve C-reaktif Proteinin Pulmoner Tromboembolide Tanısal Değeri

The Diagnostic value of Interleukin-6 and C-reactive Protein to Detect Pulmonary Thromboembolism in Patients with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Derya Hoşgün¹, Nihal Başay², Mehmet Bahadır Berktaş², Hülya Bayız², Neslihan Mutluay², Sebahat Aksaray³, Mine Berkoglu²

¹ *Ufuk Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara*

² *Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara*

³ *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul*

ÖZET

Amaç: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olgularında, genetik ve çevresel etkenlerin neden olduğu kronik bir inflamasyon söz konusudur. İnterlökin 6 (IL-6), C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojenin akut alevlenme sırasında arttığı ve iyileşme sırasında azaldığı gösterilmiştir. Aktive makrofajlardan salgılanan IL-6, karaciğerden fibrinojen ve CRP sentezini artırmaktadır. Fibrinojen, fibrin oluşturması ve trombosit agregasyonunu desteklemesi dolayısıyla trombus oluşumunda iki ayrı role sahiptir. Buradan yola çıkarak çalışmamızda KOA akut ataklı olgularda dinamik toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ile pulmoner tromboemboli (PTE) saptanan ve saptanmayan gruplar arasında, IL-6 ve CRP düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya KOA akut atak tanısıyla kabul edilen ve yatırılarak izlenen, yaşları 38-80 (ortalama 67,04 ± 9,06) arasında değişen 52 hasta (9'u kadın, 43'ü erkek) alındı. Hastaların serum IL-6, CRP, D-dimer tayinleri yapıldı ve dinamik BT anjiyografileri çekildi. Serum IL-6 düzeyi Biosource Immunoassay kit ile ELISA yöntemi, serum CRP düzeyi Dade Behring marka (Almanya) kit ile nefelometrik yöntem kullanılarak ölçüldü. Serum D-dimer ölçümü Amax Auto D-Dimer TM (polistiren, mikropartikül aglutinasyon asay) yöntemi kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Elli iki KOA akut atak olgusunun 12'sinde (%23) PTE saptandı. KOA akut ataktaki hastalar için hematokrit, trombo-

ABSTRACT

Aim: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is characterised by a chronic inflammation caused by genetic and environmental factors. Serum interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) and fibrinogen levels have been shown to increase during the acute inflammatory phase and to fall during remission. IL-6 secreted by active macrophages stimulates the hepatic synthesis of fibrinogen and of CRP. In forming fibrin and in supporting thrombocyte aggregation, fibrinogen bears two separate roles in thrombus formation. On this basis we aimed to compare the IL-6 and CRP levels in COPD cases with and without pulmonary thromboembolism (PTE) determined by dynamic computed tomography (CT) of the thorax.

Materials and Methods: Included in this study were 52 patients (9 females and 43 males) of age range 38-80 (mean 67.04 ± 9.06) years diagnosed with acute COPD attack. Serum IL-6, CRP, D-dimer levels were estimated and dynamic CT angiographies were carried out. Serum IL-6 was measured by ELISA method using the Biosource Immunoassay kit. Serum CRP was measured nephelometrically using the Dade Behring (Germany) kit. Serum D-dimer was estimated using the Amax Auto D-dimer TM- polystyrene (microparticle agglutination assay).

Results: PTE was observed in 12 (23%) of the 52 acute COPD attack patients. While a statistically significant relationship be-

Bu çalışma 2008 TÜSAD kongresinde 28 Ekim 2008 tarihinde SS-29 numarası ile sözlü sunum olarak sunulmuştur.

Alındığı tarih: 4 Eylül 2012; Revizyon sonrası alınma: 31 Ekim 2012; Kabul tarihi: 3 Kasım 2012

Yazışma adresi (Address for correspondence): Derya Hoşgün, Mevlana Bulvarı Konya Yolu No;86-88 06520 Balgat 06520 Ankara;

E-posta: deryahosgun@gmail.com

© 2012 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2012;14(3):164-168 doi: 10.5505/solunum.2012.83798

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

sit ve lökosit değerleri ile trombüs saptanıp saptanmaması arasında istatistiksel bakımdan anlamlı korelasyon saptanmazken D-dimer değeri ile anlamlı korelasyon saptandı ($p:0,003$, $r 0,4$). Tüm olguların CRP değerleri dağılımı $7,33\pm 6,66$ mg/l idi. Trombüs olan ve olmayan olguların CRP değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,77$). Olguların 31'inde (%59,6) IL-6 saptanmadı. Trombüs saptanan ve saptanmayan olguların IL-6 değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: IL-6 ve CRP değerlerinin trombüs olan ile olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması, kısa yarı ömürleri sebebiyle kanda yüksek olduğu dönemde kan alınmamasına bağlandı. Çalışmamızın sonunda, KOAH alevlenmesinde IL-6 ve CRP'nin PTE tanısındaki rollerinin belirlenmesinde tek bir ölçümden çok seri ölçümlerinin daha yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: C-reaktif protein, interlökin-6, KOAH, pulmoner tromboemboli, ELISA

tween haematocrit, thrombocyte and white blood cell levels and thrombus formation could not be established, a significant correlation between thrombus formation and D-dimer levels was shown ($p:0.003$, $r:0.4$). The mean CRP level of all cases, 7.33 ± 6.66 mg/l, did not differ significantly in groups with and without PTE ($p=0.77$). In 31 (59.6%) of the cases IL-6 could not be determined, and the levels were not significantly different in cases with and without PTE.

Conclusion: The lack of statistically significant differences in the IL-6 and CRP levels of cases with and without PTE was attributed to the short half lives of these parameters and not having taken blood samples when the levels were raised. Given the results of our study, we believe that IL-6 and CRP levels should be estimated not singly but serially in time to establish a relationship to the diagnosis of PTE in COPD inflammatory attacks

Keywords: C-reactive protein, interleukin-6, COPD, pulmonary thromboembolism, ELISA

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAHA), genetik ve çevresel etkenlerin neden olduğu kronik bir inflamasyon söz konusudur. KOAH'ta hastalığın seyri boyunca gözlenen alevlenmeler önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Olguların yaklaşık %50-70'inde etken infeksiyon, %10'unda çevreselken %30'unda neden saptanamaz. KOAH, pulmoner tromboemboli (PTE) için risk faktörüdür.¹ Bu inflamasyonun majör hücreleri makrofajlar, nötrofiller ve CD8+ T-lenfositlerdir. Stabil KOAH da düşük derecede sistemik inflamasyonla ilişkili olup kan lökosit, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve inflamatuvar sitokinlerde artış saptanmıştır.² Akut ataklarda ise, var olan inflamasyon daha da artmaktadır. İnterlökin-6 (IL-6), CRP ve fibrinojenin akut alevlenme sırasında arttığı, iyileşme sırasında ise azaldığı gösterilmiştir. IL-6 karaciğerden fibrinojen ve CRP sentezini artırmaktadır.³ CRP monositlerde koagülasyon mekanizmasının başlamasında önemli bir role sahip olan doku faktörünü indükler.⁴

Biz çalışmamızda, IL-6'nın karaciğerden fibrinojen ile CRP salınımını artırması ve doğrudan trombosit aktivasyonuna neden olmasından ve hemostaz inhibitörlerini azaltmasından yola çıkarak, KOAH akut ataklı olgularda dinamik toraks BT'yle PTE saptanan ve saptanmayan gruplar arasında IL-6 ve CRP düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz acil servisine, Haziran 2005-Haziran 2006 tarihleri arasında KOAH akut atak tanısıyla kabul edilen ve yatırılarak izlenen 52 hasta çalışmaya alındı. Çalışma etik kurul tarafından onaylandı ve çalışmaya başlamadan önce tüm hastalardan yazılı izin alındı. GOLD 2006 kılavuzuna göre stabil durumun bozulması, balgam miktarı ile pürülansının artması, nefes darlığının artması, göğüste sıkışma hissi ve hırıltılı solunumun eşlik etmesiyle gelişen epizodik kötüleşme gibi semptomların bir ya

da birkaçının bulunması, akut atak olarak kabul edildi. IL-6 ve CRP inflamatuvar cevap mediyatörü olduğu için, çalışmaya alınan hastaların akciğer grafiplerinde pnömoniye ve/veya başka bir hastalığı düşündüren herhangi bir radyolojik görünüm yoktu. Tüm olgularda alt ekstremite venöz Doppler ultrasonografisi yapıldı. PTE olmadan sadece derin ven trombozu bulunan KOAH akut ataklı hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalar HIV negatifti. Tüm olgulardan ilk 24 saat içinde hemogram, serum D-dimer, IL-6 ve CRP düzeyi için kan alındı. On cc kanın serumu bekletilmeden ayrıldı. Serum IL-6 ve CRP çalışılmak üzere -70°C 'de saklandı. Serum IL-6 Biosource Immunoassay kit ile ELISA yöntemi, serum CRP düzeyi Dade Behring marka kit ile nefelometrik yöntem, D-dimer Amax Auto D-dimer yöntemi ile çalışıldı. Bu uygulamayı izleyen bir hafta içinde tüm hastalarda, spiral bilgisayarlı tomografi cihazı ile 150 cc intravenöz opak madde verildikten sonra aksiyel alanda 5 mm kalınlığında 5 mm aralıklarla uygun FOV (Field Of View) kullanılarak dinamik toraks BT tetkiki yapıldı. İstatistiksel analiz için Windows SPSS 12.0 paket programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırma için Mann Whitney U testi, korelasyon analizlerinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. İki yönlü $p<0,05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya, KOAH akut atak tanısıyla kabul edilen, yaşları 38-80 (ortalama $67,04\pm 9,06$) arasında değişen 52 hasta alındı. Olguların 9'u (%17,3) kadın, 43'ü (%82,7) erkekti. Kadın sayısı az olduğu için cinsiyete göre ayrı değerlendirme yapılmadı. Elli iki KOAH akut ataklı hastanın 12'sinde (%23,1) pulmoner tromboemboli saptandı (Tablo I). KOAH akut ataktaki hastalar için hematokrit, trombosit sayıları ile trombüs saptanıp saptanmaması arasında istatistiksel bakımdan anlamlı korelasyon saptanmazken ($p>0,05$), D-dimer değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,003$, $r=0,4$). Tüm olguların CRP değerleri dağılımı $7,33\pm 6,66$ mg/L idi. Trombüs olan ile olmayan olgula-

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri

	n(%)	Erkek n(%)	Kadın n(%)
Trombüs saptanan	12 (23,1)	9 (21,0)	3 (33,9)
Trombüs saptanmayan	40 (76,9)	34 (79,0)	6 (66,1)
Toplam	52 (100)	43 (100)	9 (100)

rın CRP değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,77$) (**Şekil 1**). IL-6 tüm olguların 31'inde (%59,6) 0 bulundu. Trombüs saptanan olgularda IL-6 değeri en düşük 0,95 pg/ml iken, en yüksek 31,12 pg/ml idi. Trombüs saptanmayan olgularda en düşük 1,33 pg/ml, en yüksek 252,96 pg/ml saptandı. Trombüs saptanan ile saptanmayan olguların IL-6 değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,63$) (**Şekil 2**).

TARTIŞMA

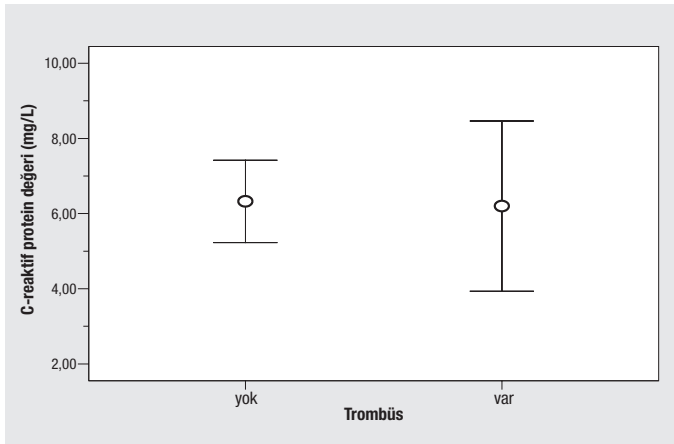
KOAH alevlenmesi birçok nedene bağlı olabilmektedir. Hastaların takibi ve tedavisi için alevlenmenin nedenini bilmek çok önemlidir. KOAH, PTE için bir risk faktörüdür ve PTE alevlenmelerin ayırıcı tanısında ve nedenleri arasında yer almaktadır.⁵ KOAH'lı olgular ileri yaş, sigara içimi, immobilizasyon, ilaç kullanımı, hipoksi ve kardiyak yetmezlik gibi PTE için birçok risk faktörüne sahiptir.^{5,6}

Gunen ve arkadaşlarının KOAH atağında D-dimer, Toraks BT anjiyografi ile PTE riskini araştırdığı çalışmada, %16 oranında PTE saptanmıştır.⁶ Wang ve arkadaşları ise 208 KOAH akut ataklı hastanın etiolojisinde %33 oranında PTE saptamışlardır.⁷ Benzer çalışmalarda KOAH akut ataklı olgularda PTE oranı sırasıyla %8 ve %9'dur.⁸⁻¹⁰ Jaques ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde KOAH atağı nedeniyle yatırılan dört hastanın birinde PTE olabileceği belirtilmiştir.¹ Bizim çalışmamızda ise, akut atakla gelen 52 KOAH'lı olguda dinamik toraks BT ile 12 (%23,1) olguda PTE saptanmıştır. KOAH alevlenmesinde PTE oranının literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. Çalışmamızda

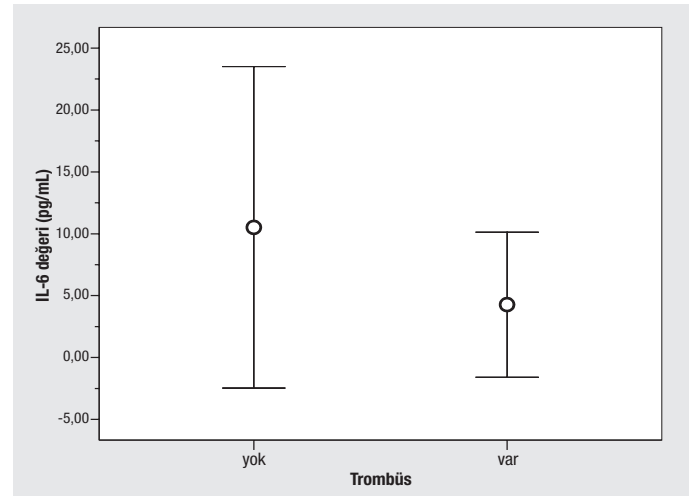
PTE klinik olasılığa göre değerlendirilmemiştir. Çalışmaya alınan her KOAH akut ataklı olguda dinamik toraks BT ile PTE araştırılmıştır.

KOAH'la ilgili otopsi çalışmalarında, pulmoner damarlarda mikrotromboz bulunduğu bildirilmiştir. PTE gelişimi, pulmoner rezervin azalması sonucu fiziksel aktivitenin kısıtlanması veya sağ ventrikül mural trombozuyla birlikte olan kor pulmonale ile ilişkili olabilir.¹¹ KOAH'lı hastalarda protrombotik durumu belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda kronik hava yolu obstrüksiyonu ve hipoksemisi olan hastalarda trombosit volümü ve agregasyonunun artmış olduğu görülmüştür.¹²⁻¹⁵ KOAH'lı hastalarda trombosit yaşam süresi kısalmakta, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu artmaktadır.^{16,17} PTE'de lökositöz saptanabilir ama bu bulgu nonspesifiktir. Bizim çalışmamızda KOAH akut ataktaki hastalar için hematokrit trombosit ve lökosit değerleri ile trombüs saptanıp saptanmaması arasında istatistiksel bakımdan anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$). Sonuçlarımız literatürle uyumsuzdur.

PTE şüphe edilen durumlarda D-dimer testi yaygın olarak kullanılmaktadır. Fibrin yıkım ürünlerinden olan D-dimer testi lateks aglütinasyon veya ELISA testiyle çalışılmaktadır. Lateks aglütinasyon daha çok tarama testi olarak kullanılır ve klinik olasılığı düşük olan hastalarda negatif çıkması PTE tanısını dışlamada yeterlidir.^{18,19} ELISA yöntemiyle bakılan D-dimer'in sensitivitesi son yıllarda yapılan bir metaanalizde %95-96 saptanmıştır.²⁰ Lateks ve "whole blood agglutination" (simpleRED) testlerinin sensitivitesi %85-87'dir.²¹ Çalışmamızda KOAH akut ataktaki hastalar için D-dimer değeri ile trombüs saptanıp



Şekil 1. Trombüs saptanma durumuna göre C-reaktif protein değerlerinin dağılımı



Şekil 2. Trombüs saptanma durumuna göre IL-6 değerleri dağılımı

saptanmaması arasında anlamlı istatistiksel korelasyon saptanmıştır ($p<0,003$, $r=0,4$). Çalışmamızda D-dimer lateks aglutinasyon yöntemi Amax Auto D-Dimer™ (polystyrene, microparticle agglutination assay) yöntemi ile çalışıldığı için, literatürdekilere göre anlamlı istatistiksel korelasyon daha az bulunmuştur.

KOAH olgularında kronik inflamasyon vardır. Bu inflamasyonun majör hücreleri makrofajlar, nötrofiller ve CD8+ T-lenfositlerdir. Stabil dönemde semptomlar ortaya çıkmadan inflamasyon başlamaktadır. Akut atakta ise bu inflamasyon daha da artmaktadır. IL-6, CRP ve fibrinojenin stabil döneme göre akut atakta belirgin derecede arttığı saptanmıştır.^{22,23}

Kronik makrofaj stimülasyonu hiperfibrinojemiye neden olur. Aktive makrofajlardan salgılanan IL-6, karaciğerden fibrinojen, von Willebrand faktör ve CRP sentezini artırır ama antitrombin ve protein S gibi hemostaz inhibitörlerini azaltır.³ Fibrinojen fibrin oluşturması ve trombosit agregasyonunu desteklemesi nedeniyle trombus oluşumunda önemli role sahiptir. IL-6'nın en önemli sistemik etkileri trombosit agregasyonu, lökositöz, megakaryosit matürasyonu, ateş, pıhtılaşma ve kompleman sistemi aktivasyonudur. Ayrıca IL-6'nın akut koroner sendromda kan seviyesi artar. Aynı popülasyonda gelecekteki koroner olay riskinin tahminini sağlar.²⁴ Sonuçta IL-6 koagülasyon kaskadını, trombin oluşumunu aktive eder ve doğrudan trombosit aktivasyonundan sorumludur.

KOAH'lı hastalarda sık eksaserbasyona eğilimi vardır ve bu da hastane başvuruları ile mortalitenin önemli bir sebebidir. KOAH'lı hastalarda zaten mevcut olan hiperfibrinojenemi durumu, eksaserbasyonlarda IL-6 ve fibrinojen düzeyinin artmasıyla daha belirgin hale gelir.

Reitsma ve arkadaşlarının VTE'li hastalarda yaptığı çalışmada, IL-6 ve CRP düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır.²⁵ Rekürren venöz tromboembolisi olan hastalarda Van Aken ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 182 olgunun %25'inde IL-6 yüksek saptanmıştır.²⁶

Conway ve arkadaşları, kronik atriyal fibrilasyonlu hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada CRP, IL-6 gibi inflamatuvar mediyatörler ile doku faktörü, fibrinojen, Htc gibi protrombotik belirteçler arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler ve tek başına atriyal fibrilasyonun varlığından çok, inflamasyon varlığının protrombotik durum ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmalarda kontrol grubuna göre atriyal fibrilasyonlu hastalarda CRP, IL-6, sP-selektin doku faktörü düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.^{27,28} Bir başka çalışmada, IL-6'nın kalp yetmezliğinde tromboembolik komplikasyonlar için bir prediktör olduğu saptanmıştır.²⁹

Bizim çalışmamızda akut atak KOAH'lı olguların 31'inin (%59,6) IL-6 değeri 0 bulunmuştur. Trombus saptanan ile saptanmayan olguların IL-6 değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p=0,63$). KOAH akut atağında PTE saptanan olgularda IL-6 ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmadığından, sonuçlarımız literatür bilgileriyle karşılaştırılamamıştır. Çalışmamızda istatistiksel bakımdan anlamlı fark saptanmama nedenleri, IL-6'nın sağlıklı bireylerde serum normal düzeylerinin bilinmemesi, ancak düşük düzeylerde (<20 pg/ml) saptanması veya hiç saptanamaması, akut doku hasarında en er-

ken 4 saat içinde yükselmesi ve serum düzeyinin 90 dakika - 6 saatte pik yapması yüzünden IL-6 düzeyinin yüksek olduğu dönemde kan örneklerinin alınmaması olabilir.³⁰

CRP trombosit kaynaklı sitotoksitesiteyi artırırken, CRP'nin peptit fragmanları trombosit agregasyonunu inhibe eder ve monositlerden doku faktörü salınımı indükleyerek trombozun gelişiminde önemli rol oynar.^{4,31} Epidemiyolojik çalışmalarda kardiyovasküler hastalıkların tanısında yüksek hassasiyetteki tayin (high sensitivity assay, hs-CRP) yöntemiyle ölçülen CRP'nin önemine dikkat çekilmektedir.³²

Abul ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, akut pulmoner embolili hastalar 36 ay boyunca takip edilmiş, yüksek CRP düzeyi olan hastaların mortalitesinin arttığı görülmüştür.³³

Tsai ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif bir çalışma olan LITE çalışmasında, CRP düzeyinin VTE için risk faktörü olduğu saptanmıştır.³⁴

Vormittag ve arkadaşlarının çalışmasında spontan VTE öyküsü olan hastaların CRP düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.³⁵

Lowe ve arkadaşları ise, hormon replasman tedavisi alan ve spontan VTE'si olan kadınlarda CRP düzeyini, kontrol grubundakinden yüksek saptamışlardır.³⁶

Biz trombus olan ile olmayan grupların CRP değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark bulmadık ($p=0,77$). Sonuçlarımız literatürle uyumsuzdu. Bunun nedeni ise CRP'nin doku hasarından sonra serum düzeyinin en erken 4 saat içinde yükselmesi ve 24-72 saatte pik yapmasından dolayı, yüksek olduğu dönemde kan alınmaması olabilir.⁴

Sonuç olarak, KOAH tüm dünya ülkelerinde önemli mortalite ve morbidite nedeni olan bir hastalıktır. Çalışmamızda literatürlerle uyumlu olarak KOAH alevlenmesinde PTE sıklığının yüksek olduğu görülmektedir. Plazma IL-6 ve CRP konsantrasyonları arasında KOAH alevlenmesinde PTE olan ile olmayan gruplar arasında fark saptanmamıştır. Çalışmamızda acile başvuran KOAH'lı hastalarda ilk 24 saat içinde kan örnekleri alınmıştır ama IL-6 ve CRP için çok yükseldiği kısa zaman aralığında kan örneklerinin alınmamış olması ve bu nedenle düşük düzeyde ölçülmesi çalışmamızın aksayan yönleridir. Bu nedenle IL-6 ve CRP'nin KOAH alevlenmesinde PTE tanısında rollerini belirlemek için tek bir ölçümden çok seri ölçümlerinin daha iyi olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Rizkallah J, Man Paul SF, Sin D. Prevalance of Pulmonary Embolism in Acute Exacerbations of COPD: A Systematic Review and Metaanalysis. *Chest* 2009;135:786-793.
2. Garcia-RE, Miravittles M, Soriano JB, Munoz L, Tauleria ED, Sanchez VS, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respiratory Research* 2010;11:63.
3. Di Minno D, Mancini M, Druggs effecting plasma fibrinojen levels. *Cardiovascular Drugs Ther* 1992;6:25-27.
4. Ayalp K, Aksoy M, Serin K. Periferik Vasküler Hastalıkta High-Sensitivite C-Reaktif Protein'in (HS-CRP) Diagnostik Önemi. *Turkish J Vasc Surg* 2005;14:25-28.
5. Perrier A, Perneger T, Cornuz J, Jounieaux V, Bounameaux H; COPD-

- PE study. The COPD-PE study: Prevalence and prediction of pulmonary embolism in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Mal Respir* 2004;21:71-76.
6. Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacievliyagil SS. Venous thromboembolism and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2010;35:1243-1248.
 7. Wang TS, Mao YM, Sun YM, Lou YJ. Pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations of unknown origin: clinical characteristics and risk factors. *Zhonghua Jie He He Xi Za Zhi* 2012;35:259-263.
 8. Perrier A, Howarth N, Didier D, Loubeyre P, Unger PF, Moerloose P, et al. Performance of Helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2001;135:88-97.
 9. Roy PM, Meyer G, Vielle B, le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006;144:157-164.
 10. Fernandez C, Jimenez D, Miguel JD, Marti D, Diaz G, Sueiro A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Arc Bronconeumol* 2009;45:286-290.
 11. Curtis JR, Hudson LP. Emergent assessment and management of acute respiratory failure in COPD. *Clin Chset Med* 1994;15:481-500.
 12. Wedzicha JA, Cotter FE, Empey PW. Platelet size in patients with chronic airflow obstruction with and without hypoxemia. *Thorax* 1988;43:61-64.
 13. Mitchell RS, Silver GV, Det GA. Clinico-morphologic complications in chronic airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1968;97:54-62.
 14. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Platelet size as a determinant of platelet function. *J Lab Clin Med* 1983;101:205-213.
 15. Cakmak G, Saglam ZD, Saler T, Yenigun M, Ataoglu E, Temiz LU, et al. Platelets: Indicator of inflammation in COPD. *International Journal of Medicine and Medical Sciences* 2009;1:227-229.
 16. Nakstad B, Lyberg T, Skjonsberg OH, Boye N. Local activation of the coagulation and fibrinolysis systems in lung disease. *Thromb Res* 1990;57:827-838.
 17. Konuk N. Pıhtılaşma bozuklukları. *Klinik Hematoloji*. Antip AŞ, Ankara, 1997;243-77.
 18. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society (BTS) Guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Throax* 2003;58:470-484.
 19. Pistolesi M, Miniatri M. Imaging techniques in treatment algorithms of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2002;19:28-39.
 20. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-Dimer fort he exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2004;140:589-602.
 21. Metin K. Venöz Tromboembolizm: Tanı Algoritması. In: Altay Ş, Akın K, eds. *Venöz Tromboembolizm Tanı ve Tedavi*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005:125-139.
 22. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001;18(Supply 34):50-59.
 23. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2011.
 24. Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin 6 and Haemostasis: Review. *British Journal of Haematology* 2001;115:3-12.
 25. Reitsma PH, Rosendaal FR. Activation of innate immunity in patients with venous thrombosis: the Leiden Thrombophilia Study. *J Thromb Haemost* 2004;2:619-622.
 26. van Aken BE, den Heijer M, Bos GM, van Deventer SJ, Reitsma PH. Recurrent venous thrombosis and markers of inflammation. *Thromb Haemost* 2000;83:536-539.
 27. Conway DS, Buggins P, Hughes E. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2075-2082.
 28. Conway DS, Buggins P, Hughes E. Relation of interleukin-6, CRP and the prothrombotic state to transesophageal echocardiographic findings in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;93:1368-1373.
 29. Chin BS, Conway DS, Chung NA, Blann AD, Gibbs CR, Lip GY. Interleukin-6, tissue factor and von Willebrand factor in acute decompensated heart failure: relationship to treatment and prognosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:515-521.
 30. Bauer J, Herrmann F. Interleukin-6 in Clinical Medicine. Review Article. *Ann Hematol* 1991;62:203-210.
 31. Ayalp K, Aksoy M, Serin K, Başar Y, Salmayenli N, Sivas A ve ark. Periferik vasküler hastalıkta high-sensitivite C-reaktif protein'in (HS-CRP) diagnostik önemi. *Turkish J Vasc Surg* 2005;14:25-28.
 32. Habib S. İnflamtuvar yanıtta akut faz proteinleri. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi* 2005;43:55-65.
 33. Abul Y, Karakurt S, Ozben B, Toprak A, Celikel T. C-reactive protein in acute pulmonary embolism. *J Investig Med* 2011;59:8-14.
 34. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Tracy RP, Alek- sic N, et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *Am J Med* 2002;113:636-642.
 35. Vormittag R, Vukovich T, Schönauer V, Lehr S, Minar E, Bialonczyk C, et al. Basal high-sensitivity-C-reactive protein levels in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2005;93:488-493.
 36. Lowe G, Rumley A, Woodward M, Vessey M. C-reactive protein, idiopathic venous thromboembolism and hormone replacement therapy. *Thromb Haemost* 2000;84:730-731.