

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Hiperkoagülabileteyi Etkileyen Risk Faktörleri

Canan Saka, Orhan Çildağ, Fisun Karadağ, Mehmet Polatlı
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Özet

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) trombotik komplikasyonların prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir. Patogenezde enfeksiyonlar, kan gazı bozukluğu ve asit-baz dengesizliği gibi faktörler sorumlu tutulmuştur.

KOAH olgularında hiperkoagülabileteye eğilimi araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmaya 56 hasta alındı. Olgular KOAH akut atağı veya stabil olmak üzere ve arter kan gazı, solunum fonksiyon testi verilerine göre alt gruplara ayrılarak hemogram, protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), fibrinojen, D-dimer, antitrombin III (AT III), aktive protein C rezistansı (APC-R), protein C, protein S değerleri karşılaştırıldı.

Akut atakla başvuran KOAH olgularında D-dimer seviyesi stabil olgulara göre yüksek bulunurken AT III düzeyinde de azalma mevcuttu. SFT parametrelerinden %FEV₁ ve %FEF₂₅₋₇₅ ile PZ arasında negatif korelasyon saptandı. PCO₂ düzeyi ile PZ arasında pozitif korelasyon bulunurken; O₂ satürasyonu ile PZ arasında negatif korelasyon saptandı. Koagülasyon parametreleri KOAH ağırlık derecesine göre değerlendirildiğinde hafif KOAH'tan ağır KOAH'a doğru gidildikçe PZ'de uzama gözlemlendi; aPTZ, fibrinojen, D-dimer, APC-R, AT III, protein C, protein S değerlerinde ise fark saptanmadı.

Bu çalışmanın sonuçları KOAH'ta havayolu obstrüksiyonunun ağırlığına ve hastaların klinik durumuna (akut atak veya stabil hastalık) göre bazı koagülasyon parametrelerinde değişiklikler olduğunu göstermektedir.

Akciğer Arşivi: 2005; 1: 6-9

Anahtar Kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kan koagülasyonu, kan koagülasyon testleri

Summary

Risk Factors Affecting Hypercoagulability in Chronic Obstructive Lung Disease

The prevalence of thrombotic complications were reported to be increased in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Factors such as infections, arterial blood gas and acid-base problems were accused in the pathogenesis.

Fifty-six patients were included in this study in order to assess the tendency to hypercoagulability. The patients were divided into subgroups as COPD exacerbation or stable, and according to the data of arterial blood gas analyses and pulmonary function tests; and compared for hemogram, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), fibrinogen, D-dimer, antithrombin III (AT III), activated protein C resistance (APC-R), protein C and protein S levels.

D-dimer level was higher and AT III was lower in patients with COPD exacerbation compared to stable group. Pulmonary function test parameters FEV₁% and FEF₂₅₋₇₅% was negatively correlated to PT. There was positive correlation between PCO₂ and PT; negative correlation between O₂ saturation and PT. When the coagulation parameters were evaluated according to the severity of COPD, PT was longer in severe disease whereas there was no difference in aPTZ, fibrinogen, D-dimer, APC-R, AT III, protein C and protein S levels.

This study indicates that there are alterations in some coagulation parameters according to the severity of airflow obstruction and the clinical condition of the patients (exacerbation or stable disease).

Archives of Lung: 2005; 1: 6-9

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, blood coagulation, blood coagulation tests

Giriş

Pulmoner embolizm, KOAH'lı hastalarda solunum yetmezliğine yol açan nedenlerden birisidir ve bu hastalarda tanı oldukça güçtür; çünkü bu hastalarda plöretik göğüs

ağrısı ve hemoptizi gibi semptomlar az görülmektedir, dispne ve hipoksemi ise başka nedenlere bağlanmaktadır. KOAH'lı hastalarda klinik ve postmortem çalışmalarda, pulmoner dolaşımda trombotik komplikasyonların prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir (1-3). Pulmoner embo-

li KOAH'ın ciddi bir komplikasyonu olarak özellikle yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalar arasında sık ölüm nedenidir (4). Bu trombotik olaylar özellikle fibrinoliz ve kan koagülasyonundaki anormallikler sonucu gelişir. Ayrıca KOAH'lı hastalarda trombosit yaşam süresi kısalmış, trombosit agregasyonu ve aktivasyonu artmıştır. Pretrombotik değişimlerin patogenezi belirsiz ve multifaktördür. Bunlar; hematolojik faktörler, infeksiyonlar, kan gazı bozukluğu (düşük PaO₂, yüksek PaCO₂) ve asit-baz dengesizliği olabilir (1,3).

Bu çalışmanın amacı, KOAH'lı hasta alt gruplarında hiperkoagülabiliyete neden olabilecek risk faktörlerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran, öykü, fizik muayene, akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri (SFT) ile KOAH tanısı alan (5) hastalar arasından araştırmaya katılmayı kabul eden ardışık 56 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşı 68.3±10.38 olup 51'i erkek (%91.1), 5'i kadın (%8.9) idi.

Böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, pulmoner emboli öyküsü, alkolizm, konjestif kalp yetmezliği, malignite, immünolojik hastalık, venöz ve arteriyel tromboz öyküsü ve son 15 günde antikoagulan ve antiagregan ilaç kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalara SFT Minato Autospiropal spirometri cihazı ile ATS kriterlerine göre yapıldı (6). Hastaların radial arterinden kan alınarak bekletilmeden kan gazı analizi (Eschweiler otomatik analysing sistem, JA080602-Germany) yapıldı. Koagülasyon parametreleri hastaların antekubital veninden turnikesiz %3.2 sodyumsitratlı vakumlu tüplere 4 cc kan alınarak, 3500 devirde 4 dk santrifüj edilip serum ayrıldıktan sonra çalışıldı. Hemen çalışılmayacak parametreler için serum -80C°'de saklandı.

Koagülasyon parametrelerinden; protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), fibrinojen, aktive protein C rezistansı (APC-R), D-dimer, antitrombin III (AT III), protein C, protein S düzeyleri için IL test™ kiti (Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA 02421-3125 USA) kullanıldı. PZ, aPTZ, fibrinojen ve APC-R koagülometrik, D-dimer lateks partikülleri ile güçlendirilmiş immü-

noturbidimetrik analiz, protein S immünolojik, AT III ve protein C kromojenik yöntemle olmak üzere Futura ACL cihazıyla (Instrumentation Laboratory SpA Manza338-20128 Milano/Italy) çalışıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde klinik olarak stabil ve akut atak durumdaki KOAH hastaları koagülasyon parametreleri açısından karşılaştırıldı. Balgam miktarında, pürülansında ve nefes darlığında artış akut atak kriterleri olarak alındı (7). Ayrıca hastalar arter kan gazı analizine göre hiperkapnik ve normokapnik olmak üzere iki gruba ve FEV₁'e göre çok ağır, ağır, orta/hafif KOAH'lı hastalar olmak üzere üç gruba ayrılarak koagülasyon parametreleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler SPSS istatistik programı ile Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test, Spearman's rho, Pearson korelasyon veya ki-kare testlerinden uygun olanı seçilerek yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 56 KOAH olgusu solunum fonksiyonları, arter kan gazı ve koagülasyon parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla gruplandırılmadan değerlendirildiğinde %FEV₁ ile PZ arasında ve %FEF₂₅₋₇₅ ile PZ arasında negatif ilişki bulundu (sırasıyla p=0.042 ve p=0.009). Arter kan gazlarından PCO₂ düzeyi ile PZ arasında pozitif ilişki saptandı (p=0.044). Buna karşılık O₂ satürasyonu ile PZ arasında negatif ilişki mevcuttu (p=0.007).

Hastalar akut atak durumunda 27 hasta (%48.2) ve stabil durumda 29 hasta (%51.8) olarak iki gruba ayrılarak koagülasyon parametreleri açısından karşılaştırıldığında PZ, aPTZ, fibrinojen, aktive protein C rezistansı (APC-R), antitrombin III, protein C ve protein S düzeylerinde fark saptanmadı. Buna karşılık akut atak durumundaki KOAH olgularında stabil olanlara kıyasla D-dimer daha yüksek bulundu (Tablo I).

Çalışmaya alınan hastalar havayolu obstrüksiyonunun ağırlık derecesine göre çok ağır (FEV₁<%30; 15 hasta-%26.8), ağır (FEV₁ %30-50; 19 hasta-%33.9) ve orta/hafif (FEV₁>50; 22 hasta-%39.3) KOAH olarak değerlendirildiğinde hafif KOAH'tan ağır KOAH'a doğru gidildikçe PZ'de uzama gözlemlendi; aPTZ, fibrinojen, D-dimer, APC-R, AT III, protein C, protein S değerleri açısından ise anlamlı fark saptanmadı (Tablo II).

Tablo I: Akut ataktaki ve stabil KOAH olgularının koagülasyon parametrelerinin karşılaştırılması.

| Koagülasyon Parametreleri | Akut atak (n=25) | Stabil (n=29) | P değeri |
|---------------------------|------------------|-----------------|----------|
| PZ (sn) | 12.28 ± 0.95 | 12.25 ± 1.02 | 0.762 |
| aPTZ (sn) | 25.66 ± 3.25 | 25.06 ± 3.48 | 0.482 |
| D-dimer (ng/ml) | 420.42 ± 390.56 | 190.39 ± 126.71 | 0.000* |
| Fibrinojen (mg/dl) | 427.07 ± 219.22 | 372.15 ± 145.98 | 0.551 |
| APC-R | 2.34 ± 0.29 | 2.16 ± 0.56 | 0.683 |
| AT III (%) | 112.24 ± 59.78 | 112.47 ± 37.63 | 0.144 |
| Protein C (%) | 92.09 ± 21.17 | 92.19 ± 26.73 | 0.922 |
| Protein S (%) | 85.65 ± 35.69 | 83.21 ± 36.90 | 0.597 |
| *p<0.05 | | | |

Tartışma

KOAH olgularında klinik ve postmortem çalışmalarda pulmoner dolaşımında trombotik komplikasyonların prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir (1-3). Yoğun bakım ünitesinde tedavi gören KOAH hastaları üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada pulmoner emboli oranı %10.9 ve bu komplikasyondan ölüm oranı da %86.7 olarak saptanmıştır (4). KOAH'lı hastalarda pulmoner emboli gelişimi fiziksel aktivitenin sınırlanması ve kor pulmonale varlığına bağlı olabileceği gibi (8); trombotik olayların özellikle fibrinolitik ve koagülasyondaki anormallikler nedeniyle oluştuğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (1, 3, 9). KOAH'lı hastalarda trombosit yaşam süresi kısaltılmakta, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu artmaktadır (9, 10).

Spesifik bir fibrin yıkım ürünü olan D-dimer artışı fibrinolitik aktivite delilidir ve indirekt olarak fibrin oluşumunun arttığına göstergesidir (11). Çalışmamızda D-dimer stabil KOAH'lı hastalara kıyasla akut ataktaki KOAH'lı hastalarda daha yüksek bulundu. Bu bulgu koagülasyon sisteminde indirekt bir aktivasyon olduğunu ve dolayısıyla akut atak durumundaki KOAH'lı hastalarda koagülasyon sisteminin tetiklendiğini düşündürmektedir. Ancak D-dimer düzeyinin yüksekliği bu grup hastalarda sıkça görülebilen pulmoner infeksiyonların, dolayısı ile enflamasyonun bir göstergesi de olabilir.

Çalışmamızda KOAH olgularında AT III, fibrinojen, protein C, protein S, APC-R, PZ ve aPTZ, klinik duruma göre (stabil ve akut atakta) farklı bulunmamıştır. Buna karşın, Il'chenko ve arkadaşlarının (12) yaptığı çalışmada KOAH'lı olgularda akut atak durumunda AT III aktivitesi düşük bulunmuştur ve bu durumun intravasküler koagülasyon sisteminin aktivasyonunun tayininde kullanılabilmesi ileri sürülmüştür. Çalışmamızda akut ataktaki ve stabil KOAH'lı hastalar arasında AT III yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte akut ataktaki olgularda hastalığın ağırlığının (FEV₁ %) artmasıyla AT III seviyesinde azalma saptanmıştır.

Gazzaniga ve arkadaşlarının (1) 20 stabil KOAH'lı hasta üzerinde yaptığı çalışmada fibrinojen konsantrasyonu yüksek bulunmuştur, fakat ağır hipoksiye ile orta derecede hipoksiye arasında fark olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda hasta gruplarının fibrinojen düzeylerinde fark saptanmadı. Literatür ile olan bu farklılık, çalışmamızda hasta grupları stabil ve akut atak durumundaki KOAH olguların-

dan oluşurken, sözü geçen çalışmada stabil KOAH'lı hastaların sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırılmasından kaynaklanabilir. Öte yandan Arslantaş ve arkadaşlarının (13) yaptıkları çalışmada da KOAH'lı olgular ile kontrol grubu arasında plazma fibrinojen düzeyi açısından anlamlı fark görülmemiştir.

Çalışmamızda hiperkapnik ve normokapnik KOAH grupları arasında PZ, aPTZ, fibrinojen, D-dimer, AT III, APC-R, protein C, protein S yönünden farklılık saptanmadı. Porro ve arkadaşlarının (3) 50 KOAH olgusu ile yaptıkları çalışmada hiperkapnik hastalarda AT III seviyesi azalmış olarak bulunurken, aPTZ, fibrinojen ve F VIII düzeyleri farklı bulunmamıştır. 18 değişik şiddetteki KOAH'lı hasta üzerinde yapılan bir araştırmada ise polistemik ve hiperkapnik grupla, normokapnik grup karşılaştırıldığında ilk grupta daha düşük fibrinojen ve plazminojen değerleri bulunmuştur. Ayrıca fibrin yıkım ürünleri tüm hastalarda normal sınırlarda olmalarına rağmen, hiperkapnik grupta daha yüksek saptanmıştır. Yazarlar bu durumun trombotik-fibrinolitik mekanizmanın artmış aktivasyonundan kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (14).

Hiperkoagülabilete durumunu değerlendirmek üzere yapılan bir başka çalışmada stabil KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek seviyede protrombin fragman 1+2 (F1+2) ve yüksek fibrinojen seviyeleri bulunmuştur. PaO₂ ile plazma fibrinojen konsantrasyonu arasında negatif bir ilişki gözlenmiş ve heparin tedavisi verilen hastalarda PaCO₂'nin azaldığı, PaO₂'nin arttığı ve fibrinojen düzeyinin azaldığı saptanmıştır (15). Yazarlar artmış fibrinojen seviyesinin, Di Minno ve arkadaşlarının (16) çalışmasında da gösterildiği üzere, kronik makrofaj stimülasyonu ile makrofajlardan salınan IL-6'nın karaciğerden fibrinojen sentezini uyarmasına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (15).

In vitro çalışmalar hipoksinin endotel hücrelerinin prokoagülan aktivitesini artırdığını göstermiştir (17). Bir çalışmada endotel hücrelerinin hipoksiye maruz kalması sonucu trombomodulin salınmasının baskılandığı ve FX aktivatörünün yapımının indüklendiği gösterilmiştir (18). Bu bulgular, hipoksinin endotel hücrelerinin fonksiyonunu etkilediğini, endotel aracılığı ile pıhtılaşma sisteminin aktivasyonuna yol açtığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda O₂ satürasyonu ile PZ arasında negatif ve PCO₂ düzeyi ile PZ arasında ise pozitif ilişki saptandı. Bu sonucun kronik hipoksiye bağlı karaciğerdeki pıhtılaşma faktör-

Tablo II: Hastaların KOAH ağırlık derecesine göre koagülasyon parametrelerinin karşılaştırılması.

| Koagülasyon Parametreleri | Hafif ve orta (n=22) | Ağır (n=19) | Çok ağır (n=15) | P değeri |
|---------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|----------|
| PZ (sn) | 12.01 ± 0.78 | 12.12 ± 1.44 | 12.83 ± 0.81 | 0.033* |
| aPTZ (sn) | 25.08 ± 3.45 | 26.15 ± 3.18 | 24.74 ± 3.48 | 0.272 |
| D-dimer (ng/ml) | 216.20 ± 156.59 | 408.31 ± 420.56 | 290.57 ± 277.50 | 0.063 |
| Fibrinojen(mg/dl) | 387.04 ± 191.95 | 418.98 ± 212.99 | 391.01 ± 142.81 | 0.699 |
| APC-R | 2.26 ± 0.35 | 2.29 ± 0.29 | 2.15 ± 0.76 | 0.945 |
| ATIII (%) | 107.53 ± 22.11 | 128.07 ± 77.66 | 99.57 ± 20.90 | 0.584 |
| Protein C (%) | 94.64 ± 24.49 | 95.91 ± 17.63 | 83.73 ± 29.29 | 0.563 |
| Protein S (%) | 70.82 ± 30.18 | 95.19 ± 44.62 | 88.97 ± 25.70 | 0.267 |
| *p<0.05 | | | | |

lerinin oluşumundaki azalmaya, endotel hücre disfonksiyonuna ya da artmış kronik intravasküler koagülasyona sekonder olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda hava yolu obstrüksiyonu derecesi ile PZ arasında ilişki bulunmuş, hafif KOAH'tan ağır KOAH'a doğru gidildikçe PZ'de uzama saptanmıştır. Yine akut atak durumundaki %FEV₁ ile AT III arasında pozitif ilişki görülmüş, KOAH ağırlık derecesi arttıkça AT III düzeyinde azalma saptanmıştır. Bilgilerimize göre KOAH'lı hastalarda akciğer fonksiyonundaki değişiklikler ve koagülasyon sistemi arasındaki ilişkiyi bildiren yeterli sayıda çalışma yoktur. Yakın zamanda yapılan ve KOAH'lı hastalarda koagülasyon sisteminin etkilendiğini gösteren bir çalışmada trombin-AT III kompleksi (TAT), fibrinopeptid A, doku plazminojen aktivatörü (TPA)-doku plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI) ve beta tromboglobulin ve trombomodulin araştırılmış ve trombomodulin dışında diğer parametreler KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Yüksek TAT, TPA-PAI düzeyine sahip KOAH'lı hastalarda 12 aylık takipte %FEV₁'deki azalma hızı daha yüksek bulunmuştur. Yazarlar hiperkoagülatif durum varlığının solunumsal kapasitede bozulma ile sonuçlanabileceğini ancak FEV₁'deki düşüşün hangi mekanizmayla prokoagülatif duruma yol açtığını açıklayamadıklarını bildirmişlerdir (19).

Bu çalışmanın sonuçları KOAH'ta havayolu obstrüksiyonunun ağırlığına ve hastaların klinik durumuna (akut atak veya stabil hastalık) göre bazı koagülasyon parametrelerinde değişiklikler olduğunu göstermektedir. Gerek bizim bulgularımız, gerekse literatürdeki veriler KOAH olgularında koagülasyona eğilimin arttığını vurgulamaktadır. Bu durumun morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkisi olacağı açıktır. KOAH'lı hastalarda pulmoner embolinin tanı zorlukları da göz önüne alınırsa, risk gruplarının belirlenmesini sağlayacak koagülasyon parametrelerinin araştırılması, profilaktik tedavinin hangi hastalarda ve ne kadar süre yapılması gerektiğinin açıklığa kavuşmasına katkıda bulunabilir.

Kaynaklar

1. Gazzaniga PP, Basili S, Ferroni P, et al. Chronic Obstructive Pulmonary disease. A possible correlation between platelet aggregation tests and respiratory indexes. *Clin Ter* 1993; 142 (6): 507-16.
2. Nevhaus A, Bentz RR, Weg JG. Pulmonary embolism in respiratory failure. *Chest* 1978; 4: 73.
3. Porro F, Delu A, Fanelli M, Pastori P. Antithrombin III modifications in respiratory failure due to advanced chronic obstructive lung disease: *Ric Clin Lab* 1984; 14(3): 531-3.
4. Kober J, Kaminski D, Tomkowski W, Filipecki S. Pulmonary embolism as a serious complication of chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol* 1994; 62: 138-42.
5. American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77-120.
6. American Thoracic Society: Standardization of spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-36.
7. Toraks Derneği Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi rehberi. *Toraks dergisi* 2000; 1 (Ek 2): 1-4.
8. Lesser BA, Leeper KV, Stein PD, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992; 102 (1): 17-22.
9. Nakstad B, Lyberg T, Skjonsberg OH, Boye N. Local activation of the coagulation and fibrinolysis systems in lung disease. *Thromb Res* 1990; 57: 827-38.
10. Konuk N. Pıhtılaşma bozuklukları. *Klinik Hematoloji*. Antip AŞ, Ankara, 1997; s:243-77.
11. Cordova C, Musca A, Violi F, et al. Platelet hyperfunction in patients with chronic airways obstruction. *Eur Respir Dis* 1985; 66: 9-12.
12. Il'chenko VA, Levantouskaia OM, Tsarkova LN, Rozanova LA, Paleev NR. Hemostatic system in obstructive lung diseases and its changes in the course of treatment with low heparin doses. *Ter Arkh* 1985; 57(9): 109-12.
13. Arslantaş N, Uğurman F, Üçoluk GE, Samurkaşoğlu B. KOAH'ta plazma fibrinojen ve D-dimer düzeyleri. *Solunum Hastalıkları Dergisi* 2000; 1: 35-40.
14. Kosmas EN, Demetriadov A, Koutsoyianni C, Fotopoulos D. Evidence for hypercoagulability in a subpopulation of patient with chronic obstructive pulmonary disease. In: *World Congress on Lung Health and 10th ERS Annual Congress (Abst)*. Florence ERS Journals Ltd. 2000; pp: 411.
15. Alessandri C, Basili S, Violi F, et al. Hypercoagulability state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tromb Hemost* 1994; 72(3): 343-6.
16. Di Minno G, Mancini M. Drugs affecting plasma fibrinojen levels. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992; 6(1): 25-7.
17. Gertler CP, Weibe DA, Ocasio VH, et al. Hypoxia induces procoagulant activity in cultured human venous endothelium. *J Vasc Surg* 1991; 13: 428-33.
18. Ogava S, Sheenivas R, Brett J, et al. The effect of hypoxia on capillary endothelial cell function: Modulation of barrier and coagulant function. *Br J Haematol* 1990; 75(4): 517-24.
19. Ashitani J, Mukae H, Arimura Y, Matsakura S. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med* 2002; 41(3): 181-5.