

Acil Servise Başvuran Yüksek D-dimer Düzeyli Hastalarda Tanı Dağılımı ve D-dimer Düzeylerinin Hastaneye Yatış ve Ölüm Oranları ile İlişkisi

The Distribution of Diagnosis and The Relation of D-dimer Levels with Hospitalization and Mortality Rates in Emergency Department Patients with High D-dimer Levels

Akbaş SH, Can M, Kılıçaslan İ,
Özdem S, Çete Y, Gültekin M

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı

Dr. S. Halide AKBAŞ
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
ANTALYA
halideakbas@akdeniz.edu.tr

ÖZET:

Amaç: Plazmadaki fibrinolitik aktivitenin bir göstergesi olan D-Dimer düzeyleri birçok klinik durumda artabilir. Acil servise başvuran hastalarda plazma D-Dimer düzeylerinin yatış oranları ve morbidite ile ilişkisi tam olarak ortaya konmamıştır. Bu çalışmada amaç, acil servise başvuran ve plazma D-Dimer düzeyleri normalin üstünde bulunan hastalarda tanı dağılımını ve D-Dimer düzeyleri ile yatış ve ölüm oranları arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Acil servis hasta kayıt ve laboratuvar sonuç verilerinden geriye dönük, gözlemsel olarak yapılan bu çalışmada, hastaların demografik verileri, triaj değerlendirme, lateks-enhanced immuniturbidimetrik yöntemle ölçülen plazma D-Dimer düzeyleri ve acil servis tanıları incelendi. Hastalar acil serviste belirlenen tanılarına göre gruplandırıldı.

Bulgular: Plazma D-Dimer düzeyleri 246 µg/L'nin üzerinde olan ve çalışma kapsamına alınan 671 hastanın 408'i (%60.8) kadın, 263'ü (%39.2) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 57±17 yıldı. D-Dimer düzeylerinin ortalaması pulmoner emboli tanısı alan hasta grubunda en yüksekti. Pulmoner emboli tanısı alan hasta grubunun D-Dimer ortalamasının, kalp ve dolaşım bozukluğu, infeksiyon, travma, atipik göğüs ağrısı ve non-spesifik hastalık tanısı alan hasta gruplarından anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu (p<0.001). Hastanın yaşı (p<0.05), sonuç tanısı (p<0.05) ve triaj kategorisi (p<0.001) ile hastaneye yatış oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanırken, D-Dimer düzeyleri ile hem yatış hem de ölüm oranları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p>0.05).

Sonuç: İmmuniturbidimetrik D-Dimer analizleri, hızlı ve güvenilir sonuç verebildiklerinden acil tıpta kullanım açısından uygun bir tanı yöntemidir. D-Dimer testi için net istem ölçütlerinin tanımlanması sonrasında, her bir klinik koşul için eşik değerlerinin prospektif çok merkezli çalışmalar sonucunda belirlenmesi, D-Dimer testinin acil tıpta tanı koymadaki yerini sağlamlaştıracaktır.

Anahtar Kelimeler: D-Dimer; Acil Servis; Tromboembolizm; Pulmoner emboli

SUMMARY

Study Objective: D-Dimer, an indicator of the fibrinolytic activity in plasma, may increase in many clinical conditions. The relationship between the plasma D-Dimer levels, hospitalization and mortality rates in emergency patients have not been fully elucidated yet. In this study, our aim was to investigate the distribution of patients with high D-dimer levels and the relationship between the high plasma D-dimer levels and patients' outcome, hospitalization and mortality.

Methods: In this retrospective and observational study, the data were obtained from the emergency department records, laboratory results, the

patients' demographic findings, triage scoring, diagnosis and plasma D-Dimer levels measured by latex-enhanced immunoturbidimetric assay were evaluated. Patients were classified according to their diagnosis in the emergency department. The differences between the groups were determined by Student's t-test and Mann-Whitney U- test.

Results: A total of 671 patients [408 female (60.8 %) and 263 male (39.2 %)] who were admitted to the Emergency Department of Akdeniz University Hospital having a plasma D-Dimer level above 246 µg/L were included in this study. The mean age of the patients was 57.0 ± 17 years. Patients with the diagnosis of pulmonary embolism had the highest mean D-Dimer levels that was significantly higher than the mean D-Dimer levels of the patients with the following diagnosis: cardiac and circulatory disorder, infection, trauma, atypical chest pain and non-specific disease ($p < 0.001$ for all). There were significant correlations between patient age ($p < 0.05$), final diagnosis ($p < 0.05$), triage scoring ($p < 0.001$) and hospitalization; however neither the hospitalization nor the mortality rates significantly correlated with plasma D-Dimer levels ($p > 0.05$).

Conclusion: Plasma D-Dimer levels may help to the diagnosis of various clinical conditions in emergency medicine. Since immunoturbidimetric assays can be used to get rapid and reliable D-Dimer measurements, they are suitable for routine use in emergency medicine. Prospective multicenter studies to determine the cut off values for D-Dimer after defining certain ordering criterion in different clinical conditions are required for using D-Dimer test more precisely in diagnosis in emergency medicine.

Key Words: D-Dimer, emergency department, thromboembolism, pulmonary embolism.

GİRİŞ

D-Dimer, çapraz bağlı fibrinin plazmin aracılığı ile enzimatik yıkımının bir ürünüdür (1,2). Fibrin, trombüsün ana komponentidir ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu ile oluşmaktadır (2). Normal fizyolojik koşullarda fibrin oluşumu ve fibrinin plazmin aracılı yıkımı bir denge halindedir ve hemostazda anahtar rolü taşır (3-5). Monomerik ve çapraz bağlanmış fibrinin (XL-Fg) plazminojen aracılığı ile çözünmesi, D-Dimer'i de içeren spesifik yıkım ürünlerinin oluşumuna sebep olmaktadır (6). D-Dimer tam kan ve plazmada, D-Dimer fragmanına lokalize epitoplara karşı oluşturulmuş monoklonal antikorlar kullanılarak ölçülmektedir (2). D-Dimer ölçümü için, manuel latex immunoaglutinasyon, manuel immunokromatografik, ELISA, latex-enhanced türbidimetrik immunoassay, immunofiltrasyon gibi yöntemler kullanılmaktadır (2). XL-Fg'nin yıkımının derecesine bağlı olarak D-Dimer'i de içeren farklı moleküler ağırlıktaki fibrin yıkım ürünlerinin heterojen bir karışımı oluşur. Farklı D-Dimer monoklonal antikorlarının reaktiviteleri bu heterojen karışımdaki farklı moleküler ağırlıklı türlere göre değişmektedir. Bu da farklı yöntemlerle aynı hastada değişken D-Dimer sonuçlarına yol açmaktadır. Ayrıca bazı yöntemlerde kullanılan monoklonal

antikorlar, fibrin ve fibrinojenin çapraz bağlı olmayan yıkım ürünleriyle de reaksiyon vermektedir. D-Dimer'in sistemik değerleri dolaşımdaki fibrin döngüsünün bir indeksidir ve tek bir ölçüm fibrinolitik durumu göstermekte yeterlidir (4). D-Dimer birçok akut klinik durumda artabilir ve D-Dimer testinin kullanımı, etkin bir maliyetle tanıya ulaşmakta yardımcı olur (7). D-Dimer ölçüm yöntemi olarak ELISA gold-standard olarak kabul edilse de, türbidimetrik immunoassayler acil servis hastalarında ELISA ile eşit duyarlılık ve hatta bir miktar daha iyi seçicilik göstermektedir (8). Ayrıca türbidimetrik yöntemler ELISA'ya göre daha hızlıdır ve daha az karmaşıktır. Bu nedenle acil tıpta kullanımı en uygun olan yöntemdir. D-Dimer ölçümünün pulmoner emboli ve venöz tromboembolizm şüphesinde tanı koydurucu yeri iyi bilinmektedir (9). Ancak fibrin oluşumu ile ilgili birçok klinik koşul olabileceğinden D-Dimer testinin de seçiciliğinin sınırlı olduğu bildirilmiştir (10). Lokal fibrin oluşumu ve lizis, inflamatuvar yanıtın bir parçasıdır ve D-Dimer gibi fibrin yıkım ürünleri, akut faz yanıtını ve sistemik inflamatuvar mediatörlerin üretimini düzenlemektedir (10). D-Dimer düzeylerini non-patolojik olarak artıran bazı sebepler; sigara içimi, yaş, ırk, gebelik ve post-operatif dönemdir (2). Patolojik sebeplerden bazıları ise travma, pre-eklampsi, malignite, infeksiyon, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), orak hücreli anemi, arteriyel veya venöz tromboembolizm, atrial fibrilasyon, akut koroner sendromlar, inme ve akut üst gastrointestinal sistem kanamalarıdır (2,11,12). Semi-kantitatif ölçüm yöntemleriyle yapılmış bazı çalışmalarda, septik hastalarda plazma D-Dimer düzeyleri ve organ yetmezliğinin sebep olduğu mortalite arasındaki ilişki gösterilmiştir. Ayrıca spesifik organ disfonksiyonu ve hastalık şiddeti ile D-Dimer düzeyleri arasındaki korelasyon bildirilmiştir (14). Bununla beraber acil serviste istenen D-Dimer düzeyleri ile tanı grupları ve hastaneye yatış oranları ile ilgili çalışma sayısı son derece azdır. Bu nedenle biz, bu çalışmada 2002-2004 yılları arasında acil servise başvuran ve D-Dimer düzeyleri normalden yüksek bulunan hastalarda tanı dağılımını ve D-Dimer düzeyleri ile hastaneye yatış ve ölüm oranları arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2002-Ağustos 2004 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran ve plazma D-Dimer düzeyleri 246µg/L'den yüksek bulunan 671 hasta çalışma kapsamına alındı. Acil servise başvuran hastaların demografik özellikleri, başvuru şikâyeti, triaj skoru, acil servisten çıkış tanısı, International Classification of Disease (ICD-10) kodu gibi veriler bilgisayar ortamında kaydedilmişti. Hastaneye yatışı yapılan hastalara ait dosya verileri ve kesin tanıları da kaydedilmişti. Bu geriye dönük çalışma, D-Dimer test sonuçları ile ilgili ek bir müdahaleye yol açmadı ve hastalardan ek bir kan örneği alınmadı. Tüm hastalar

klirik tanularına yönelik gerekli tedaviyi aldılar.

Hastaların Sınıflandırılması

Hastalar başvuruda belirlenen tanularına göre gruplandırıldılar; 1-kalp ve dolaşım bozuklukları, 2-enfeksiyon, 3-pulmoner emboli, 4-böbrek yetmezliği, 5-arteryel veya venöz tromboembolizm, 6-hematolojik hastalık, 7-pankreatit, 8-karaciğer yetmezliği, 9-nörolojik hastalık, 10-gastrointestinal sistem kanaması, 11-malignite, 12-travma, 13-atipik göğüs ağrısı, 14- aort anevrizması ve diseksiyonu, 15-non-spesifik.

Kalp ve dolaşım bozukluğu grubu; akut kardiyak ritim bozukluğu, akut koroner sendrom, kalp yetmezliği olan veya kardiyopulmoner resusitasyon uygulanan hastalardan oluştu. Enfeksiyonlara; klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik gözlem ile tanı kondu. Pulmoner emboli vakaları, arteryel ve venöz tromboembolizm grubundan ayrı sınıflandırıldı, çünkü bozulmuş akciğer fonksiyonları ve eşlik eden bozulmuş sağ kalp fonksiyonları, klinik, radyolojik ve ekokardiografik olarak gösterildi. Pulmoner emboli tanısı her seferinde akciğer ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi veya bilgisayarlı tomografi ile doğrulandı. Venöz tromboz grubundaki hastaların tanıları; klinik şüphenin Dopler ultrasonografi ile doğrulanması sonucunda konuldu. Hematolojik hastalıklar grubu; purpura ve diğer hemorajik durumları olan, hemolitik kriz geçiren ve diğer koagülasyon bozukluğu olan hastalardan oluştu. Karaciğer yetmezliği; intoksikasyon, ilaç toksisitesi, alkolik steatoz, viral veya otoimmün hepatit, resusitasyon sonrası karaciğer şoku ve hepatorenal sendromdan oluştu. Gastrointestinal kanamalı ve alta yatan bir karaciğer hastalığı olmayan hastalar gastrointestinal kanamalar grubu olarak sınıflandırıldı. Tanı üst gastrointestinal sistem endoskopisi ile doğrulandı. Göğüs ağrısı ile başvuran ve plazma D-Dimer düzeyleri yüksek olan hastalarda ileri tetkikler yapıldı ve pulmoner emboli ve akut kardiyak olayların dışlandığı hastalar atipik göğüs ağrısı olarak sınıflandırıldı. Triaj sınıflaması, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nın uygulamakta olduğu sistem kapsamında, hastaların başvuru şikâyetlerine, hayati bulgularına ve genel durumlarına göre "1- çok acil", "2- acil" ve "3- acil olmayan" şeklinde yapıldı (13).

D-Dimer Analizi

Kan örnekleri 0.106 M trisodium citrate (9,1) içeren tüplere alındı. Örnekler santrifüj edildi ve plazma D-Dimer düzeyleri en geç 45 dakika içerisinde belirlendi. Kantitatif D-dimer düzeyleri D-Dimer Plus kitleri kullanılarak BCT koagülasyon analizöründe, geniş bir ölçüm aralığında analiz olanağı sağlayan, lateks-enhanced turbidimetrik immünassay yöntemle ölçüldü (Dade Behring, Marburg, Germany). Internal kalite kontrol için her gün, üretici firmanın hazırlamış olduğu kontrol örnekleri (D-Dimer control plazma I, Dade Behring, Marburg, Germany) çalışıldı. Kontrol örneklerine ait interassay CV'ler %4 ile %8 arasında idi. Testin ölçüm aralığı 50-800µg/L, deteksiyon limiti 50µg/L olarak bulundu.

800µg/L'den yüksek olan plazma örneklerinde dilüsyon yapılarak tekrar çalışıldı. Normal referans aralıkları 63-246µg/L olarak belirlendi. 20 mg/dl düzeyine kadar bilirubin, 500 mg/dl hemoglobine dek hemoliz veya 1500 mg/dl trigliserid düzeyine kadar lipemi, 2.5 IU/mL'ye dek heparin, 100 IU/mL'ye dek Romatoid Faktör düzeyleri ölçümler üzerinde herhangi bir interferans yaratmadı.

İstatistiksel Analiz

SPSS istatistik programı kullanıldı (SPSS, Chicago, IL, USA, versiyon 11.0). Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda, birey sayısının 20'nin altında olduğu ve normal dağılımın gözlenmediği gruplarda Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Diğer grupların karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (Student's t- test) kullanıldı. Hastaneye yatış ve ölüm oranlarını etkileyen değişkenleri saptamak için lojistik regresyon analizi yapıldı. Kullanılan testler için, p<0.05 değeri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

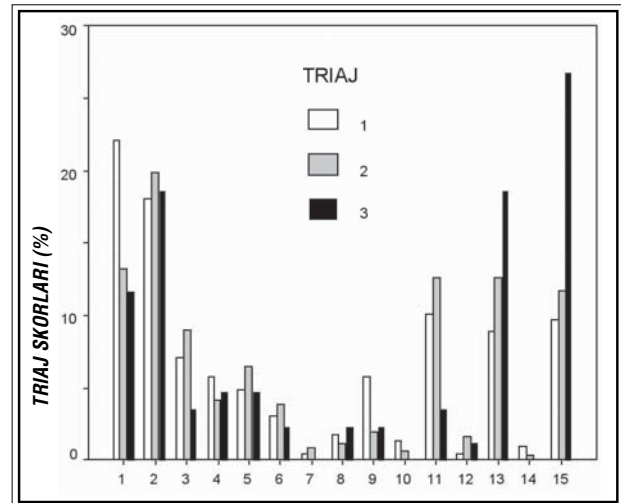
BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 671 hastanın 408'i (%60.8) kadın, 263'ü (%39.2) erkekti. Tüm hastaların yaş ortalamasının 57±17 (minimum:8, maksimum:94 yıl) yıldı. Kadın hastaların yaş ortalaması 55±18yıl iken, erkek hastaların 58±16yıl idi. Yaş ortalamaları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0.05).

Hastalar triaj skorlamasına göre değerlendirildiğinde 227'si (%33.8) çok acil, 357'si (%53.2) acil ve 86'sı (%12.8) acil olmayan olarak bulundu. Acil servise başvuran hastaların öncelik sıralamasını gösteren bir gösterge olan triaj skorunun, tüm hastalık gruplarındaki değerleri yüzde (%) olarak Şekil 1'de görülmektedir. Buna göre

Şekil 1:

Farklı tanı gruplarındaki hastaların triaj sınıflaması dağılımları



kalp ve dolaşım bozuklukları, böbrek yetmezliği ve nörolojik hastalıklar grubunda, triaj skoru 1 olan hastalar daha fazlaydı. Pulmoner emboli, infeksiyonlar, arteryel-venöz tromboembolizm, hematolojik hastalıklar ve malignite grubunda triaj skoru 2 olan hastalar daha çoktu. Atipik göğüs ağrısı ve non-spesifik hastalıklar grubunda ise triaj skoru 3 olan hastalar çoğunlukta idi. Tüm hasta örneklerinde plazma D-dimer düzeyleri $246\mu\text{g/L}$ 'nin üzerindeydi. D-dimer konsantrasyonu ortancası $495\pm 501\mu\text{g/L}$ iken, ortalamasının 717.5 ± 19.7 olduğu saptandı (%95 Güven Aralığı: $678.7-756.3\mu\text{g/L}$). Minimum D-Dimer düzeyi 246.15

$\mu\text{g/L}$, maksimum D-Dimer düzeyi $3195\mu\text{g/L}$ olarak bulundu. D-Dimer sonuçları 166 hastada (%24.7) $1000\mu\text{g/L}$ nin üzerinde iken, 17 hastada (%2.53) $2000\mu\text{g/L}$ 'nin üzerinde bulundu.

D-Dimer Düzeyleri ve Alttan Yatan Hastalık

Analizi yapılan hasta grupları arasında, pulmoner emboli olduğu doğrulanan hasta grubunun, en yüksek ortanca ($887\pm 538.3\mu\text{g/L}$) ve ortalama ($1038.4\pm 75.3\mu\text{g/L}$) plazma D-Dimer düzeylerine sahip olduğu bulundu (Tablo 1). Verilerin geniş bir dağılım göstermesi nedeniyle, pulmoner emboli ile arteryel ve venöz tromboembolizm grubu arasında D-Dimer düzeyleri açısından istatistiksel olarak

Tablo 1:

Hastaların tanılarına göre sayıları, %dağılımları ve D-Dimer düzeyleri

Tanı Grupları	(%)	D-Dimer ($\mu\text{g/L}$)		
		Ortalama \pm SS	Minimum değer	Maksimum değer
1. Kalp ve Dolaşım Hastalıkları	107 (15.9)	645.869 ± 45.94	247.51	2311.54
2. İnfeksiyon	128 (19.0)	650.56 ± 40.46	249.00	2420.39
3. Pulmoner Emboli	51 (7.6)	1038.44 ± 75.38	373.41	2848.54
4. Akut ve Kronik Böbrek Yetmezliği	32 (4.7)	847.27 ± 97.79	249.61	2788.35
5. Arteriyel ve Venöz Tromboembolizm	38 (5.6)	914.80 ± 77.22	262.32	2080.11
6. Hematolojik Hastalıklar	23 (3.4)	978.30 ± 137.78	248.03	2711.42
7. Pankreatit	4 (0.6)	923.87 ± 160.40	464.04	1196.89
8. Karaciğer Yetmezliği	10 (1.5)	974.23 ± 129.19	405.35	1613.31
9. Nörolojik Hastalıklar	22 (3.2)	898.21 ± 120.75	260.33	2079.25
10. GIS Kanaması	5 (0.7)	749.32 ± 203.77	348.55	1401.00
11. Malignite	72 (10.7)	935.99 ± 77.11	251.32	3195.00
12. Travma	8 (1.2)	658.12 ± 152.09	251.12	1441.56
13. Atipik Göğüs Ağrısı	81 (12.0)	426.37 ± 24.29	248.45	1522.23
14. Aort Anevrizması ve Disseksiyon	3 (0.4)	807.73 ± 342.46	380.69	1485.01
15. Non-spesifik hastalıklar	87 (12.9)	519.47 ± 39.65	246.15	1684.91

anlamli bir fark bulunamadı ve bu nedenle bu iki grup arasında kesin bir ayırımı sağlayacak eşik değeri belirlemek mümkün olmadı. Maksimum D-Dimer düzeyi ise pulmoner emboli grubunda değil, malignite grubundaki bir hastada 3195µg/L olarak bulundu. Akut kardiak ritim bozukluğu gösteren hastalarda D-Dimer düzeyleri ortalama 383.8±175.5µg/L olarak bulundu. Akut miyokard enfarktüsü veya şok olmaksızın akut koroner sendromu olan hastalarda da D-Dimer düzeylerinde aşırı bir artış gözlenmedi (grup ortalaması: 442.5±194.4µg/L). Ancak bu grup içindeki şoklu hastalarda ve yeniden canlandırma sonrasında D-Dimer değerlerinin, pulmoner embolili hastalara yakın düzeyde olduğu tespit edildi (maksimum: 2311.5µg/L).

Spesifik tek organla ilgili disfonksiyonu olan hastalarda, organ disfonksiyonu tanısı BUN, kreatinin, bilirubin, albumin, ALT, AST, GGT, PO2/FiO2 oranı, Glasgow koma skalası skoru gibi spesifik parametreler yardımı ile konulmuş hasta gruplarında (grup 3, 4, 7, 8, 9) ortalama D-Dimer düzeyleri diğer bazı gruplardan (1, 2, 13, 15) anlamli olarak yüksek bulundu (p< 0.05).

D-Dimer Düzeyleri ile Hastaneye Yatış ve Ölüm Oranları

Çalışmaya alınan hastaların 283'ünün (%42.2) hastaneye yatırıldığı ve 8'inin (%1.2) ise öldüğü saptandı. Çalışmaya alınan ve yatırılan hastaların D-Dimer ortalaması 853.7±567 iken, taburcu olanların D-dimer ortalamasının 558.76±393 olduğu saptandı. Ölen hastaların D-Dimer ortalaması 977.37±503 bulunurken, hayatta kalanlarda D-Dimer ortalamasının 696.72±504 olduğu saptandı. Çalışmanın değişkenlerinden hastanın yaşı (p<0.05), triaj sınıflandırması (p<0.001) ve tanı grupları (p<0.05) ile hastaneye yatış arasında anlamli bir ilişki saptanırken, ölüm ile ilişkili herhangi bir değişken bulunmadı. D-Dimer değerlerinin hem hastaneye yatış hem de ölüm oranlarını tahmin etmede etkin olmadığı saptandı.

TARTIŞMA

Plazma D-Dimer düzeyleri, normal fizyolojik koşullarda sağlıklı kişilerde dahi, fibrinojen-fibrin döngüsünün durumunu göstermekte kullanılabilir. D-Dimer analizinin hedefi yüksek oranda duyarlılık olduğundan, normal bir D-Dimer düzeyi damar içi fibrin oluşumu ve yıkımının varlığı için yüksek negatif tahmin değerine sahiptir (14). D-Dimer epitopu içeren plazmada yıkım ürünlerinin kantitatif ölçümü sonucunda, yüksek bir doğrulukla tromboembolik hastalık dışlanabilir. Derin ven trombozu tanısında, semi-kantitatif lateks yöntemler (%61-77) bizim bu çalışmada kullanmış olduğumuz kantitatif lateks-enhanced turbidimetrik immunoassay yönteme (%93-100) göre nispeten düşük duyarlılığa sahiptirler (14).

Bizim çalışma kapsamına aldığımız hastaların tümünde D-Dimer düzeyleri, normalden yüksek olmasına rağmen, ortalama normalin 2 katı, ekstrem vakalarda ise normalin 10 katı gibi değişen

değerlerin gözleendiği geniş bir aralık içinde idi ve çoklu yetmezlik, spesifik organ disfonksiyonu, vasküler olaylar, malignite, infeksiyon ve travma ile ilişkili artmış bir fibrinojen döngüsünü yansıttı. Damardışı fibrin oluşumu olan hastalarda (travmaya bağlı hematoma, gastrointestinal kanama) veya karaciğer yetmezliğinde de D-Dimer düzeyleri yaklaşık olarak normalin 3-4 katı artmış olarak bulundu. Karaciğer yetmezliğindeki yükseklik ile ilgili olarak şunlar söylenebilir; örneğin hepatik sirozda koagulan potansiyel azalmakta ve bu durum hastalarda yüksek kanama eğilimine sebep olmaktadır. Koagulan potansiyeldeki bu azalma, koagulasyon faktörlerinin sentezinin azalmasının yanısıra aynı zamanda tüketim koagulopatisine de bağlıdır. Antikoagulan aktivitenin de kaybı, hemostazi aktive edebilir ve D-Dimer düzeyleri yüksek bulunabilir (15). İlerlemiş karaciğer hastalıklarında hem aşırı fibrin yıkımı hem de asit oluşumu söz konusudur. Asit sıvısının fibrinolitik aktivitesi vardır ve asit sıvısı torasik kanal aracılığı ile sistemik dolaşıma geri dönerek doğal bir peritoneovenöz şant oluşturur. Böylece asit sıvısı, asiti olan hastaların pek çoğunda mevcut olan fibrinolitik durumla etkileşen patolojik bir sıvı olarak kabul edilir (16). Böbrek yetmezliği grubunda bulduğumuz yüksek D-Dimer düzeyleri; bize prokoagulan ve inflamatuvar belirteçlerdeki yükseklikle böbrek yetmezliğinin ilişkili olduğunu düşündürdü. Akut veya kronik böbrek yetmezliği hastalarında yapılmış çalışmalarda inflamatuvar ve tromboz yollarının aktive olduğu gösterilmiştir. C-reaktif protein, interlökin-6, fibrinojen, platelet aktive edici faktör, Faktör VII, Faktör VIII ve D-Dimer gibi belirteçlerle böbrek yetmezliği arasındaki ilişki ya artmış üretim, ya azalmış klirens ya da her iki mekanizmanın birlikte çalışmasından kaynaklanır (17). Şiddetli infeksiyonu olan hastalarda D-Dimer düzeylerinin yüksek bulunmasının sebebi akut faz yanıtının plazma D-Dimer düzeyleri üzerinde yarattığı etki ile açıklanabilir. Akut inflamatuvar yanıt ve mikrovasküler koagulasyonun kontrolünde Protein C yolağının büyük yeri vardır. Sepsiste Protein C aktivasyonunun azalması, D-Dimer düzeylerini artırmaktadır (17). Tek taraflı akut periferel vestibulopatinin en sık bilinen nedeni, viral enfeksiyonlar olmasına rağmen, diğer olası bir sebep de labirent bölgesinde hemostaz değişiklikleri ile ilişkili vasküler bir bozukluktur (18). Bizim çalışmamızda da akut periferel vestibulopati saptanan ve kalp ve dolaşım bozukluğu grubunda sınıflandırılan 3 hastanın D-Dimer düzeyleri ortalama 400µg/L bulunmuştur.

Aort anevrizması ve diseksiyonu acil cerrahi gerektiren çok önemli bir akut durumdur. Akut aort diseksiyonunun tanısı kliniğe ve görüntüleme yöntemlerine dayanır. Ancak hastaların %30-40'ı otopsiye dek tanı alamaz. Son yıllarda yapılan çalışmalarda diseksiyonu tanımlayacak yeni bir gösterge olarak artmış plazma D-Dimer düzeyleri öne sürülmektedir. Hasarlı aortik duvardan çok fazla salgılanan doku faktörünün, koagulasyon kaskadının ekstresek yolağını aktive etmesi ile D-Dimer düzeylerinin

yüksekliği açıklanmıştır (19). Bizim çalışmamızda da aort anevrizması diseksiyonu tanısı alan 3 hastanın D-Dimer düzeyleri yüksek bulundu ($807.7 \pm 342.4 \mu\text{g/L}$). Serebral infarktlarda da D-Dimer düzeyleri etiyoloji açısından yol göstericidir. Kardiyembolik ve arotrombotik kökenli inme, anlamlı yüksek D-Dimer düzeyleri ile ilişkili iken, laküner infarktlarda D-Dimer düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmez (2).

Bu kadar geniş bir tanı dağılımında irdelenebilen bir parametre olan D-Dimer'in daha etkin bir şekilde kullanılabilmesi için, aynı hasta grubundan elde edilmiş çok sayıda veri ile belirlenmiş eşik değerlerine gereksinim vardır. Bizim çalışmamızda hasta seçiminin, önceden belirlenmiş hasta grubu ya da D-Dimer istem ölçütlerine göre yapılmamış olması nedeniyle bazı kısıtlamalar mevcuttur. Bu durumda hekimden hekime ya da hastaneler arası farklılık gösterebilecek test istem kriterlerinin sonuçları etkileyeceği olasıdır. D-Dimer testinin acil servislerde tanısal klinik modellerde tam anlamıyla kullanılması için, öncelikle net D-Dimer istem kriterlerinin belirlenmesi, ardından bizim çalışmamıza benzer çok merkezli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Yöntemlerin ve referans aralıklarının standardizasyonu ile çok sayıda verinin bir arada değerlendirilmesi sonucunda da her bir hastalık grubu için etkin bir eşik değeri belirlemek mümkün olacaktır. Ayrıca bu çalışmada sadece D-Dimer seviyesi yüksek olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Gruplar arasındaki istatistiksel analizle normal D-Dimer düzeylerinin de analize dahil edilmesi daha güvenilir bir yaklaşımdır. İleride yapılacak prospektif çalışmalarla daha doğru sonuçlara ulaşılabilir.

KAYNAKLAR

1. Sadosty AT, Goyal DG, Bole ET, et al. Emergency department D-Dimer testing. *J Emerg Med* 2001; 21 (4): 423-29.
2. Wakai A, Gleeson A, Winter D. Role of fibrin D-Dimer testing in emergency medicine. *Emerg Med J* 2003; 20:319-25.
3. Kroneman R, Nieuwenhuizen W, Knot EAR. Monoclonal antibody-based plasma assays for fibrinogen and derivatives, and their clinical relevance. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1990;1:91-111.
4. Rao KMK, Pieper C, Currie MS, et al. Variability of plasma IL-6 and crosslinked fibrin dimers over time in community dwelling elderly subjects. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 802-5.
5. E.V. Lugovskoy, I.N. Kolesnikova, P.G. Gritsenko, et al. A neoantigenic determinant in the D-dimer fragment of fibrin. *Thromb. Res.* 2002;107:151-56.
6. Marder VJ, Francis CW. Plasmin degradation of cross-linked fibrin. *Ann NY Acad Sci.* 1983;408:397-406.
7. Michel BC, Seerden RJ, Rutten FH. The cost-effectiveness of diagnostic strategies in patients with suspected pulmonary embolism. *Health Econ* 1996;5:307-18.
8. Shitrit D, Heyd J, Raveh D, et al. Diagnostic value of the D-Dimer test in deep vein thrombosis: improved results by a new assay method and by using discriminate levels. *Thromb Res.* 2001;102:125-31.
9. Lennox AF, Delis KT, Serunkuma S, et al. Combination of a clinical risk assessment score and rapid whole blood d-dimer testing in the diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic patients. *J Vasc Surg* 1999;30:794-803.
10. Edgington TS, Curtiss LK, Plow EG. A linkage between the haemostatic and immune systems

- embodied in the fibrinolytic release of lymphocyte suppressive peptides. *J Immunol* 1985;134:471-7.
11. Freyburger G, Trillaud H, Labrousse S, et al. Rapid ELISA D-dimer testing in the exclusion of venous thromboembolism in hospitalised patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2000;6:77-81.
12. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-Dimer testing. *Ann Intern Med* 2001;135:108-11.
13. Çete Y, Göksu E, Ertan C, ve ark. Acil servise başvuran karın ağrılı hastaların özellikleri ve triaj sınıflamasının rolü. *Türkiye Acil Tıp Dergisi* 2004;4 (1):12-8.
14. Angstwurm WAM, Reininger AJ, Spannagl M. D-Dimer as marker for microcirculatory failure: correlation with LOD and APACHE II scores. *Thromb. Res.* 2004;113:353-59.
15. Vukovich T, Teufelsbauer H, Fritzer M, et al. Hemostasis activation in patients with liver cirrhosis. *Thromb Res.* 1995 Feb 1;77(3):271-8.
16. Agarwal S, Joyner KA Jr, Swaim MW. Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3218-24.
17. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Elevations of Inflammatory and Procoagulant Biomarkers in Elderly Persons With Renal Insufficiency. *Circulation.* 2003 Jan 7;107(1):87-92.
18. Fattori B, Nacci A, Ghilardi PL, et al. Acute peripheral vertigo: involvement of the hemostatic system. *Int Tinnitus J.* 2003;9(2):124-9
19. Eggebrecht H, Naber CK, Bruch C, et al. Value of plasma fibrin D-dimers for detection of acute aortic dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:804-9.