

DERLEME

D-dimer ve Tanısal Önemi

İsminur SAKA KARAGÖZ, Zehra SERDAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

D-dimer çapraz bağlı fibrinin en küçük yıkım ürünüdür. Koagülasyon ve fibrinolizin global bir aktivasyonunu yansıtır ve bu nedenle trombotik aktivitenin indirekt bir belirtecidir. D-dimer; venöz tromboembolizm (VTE) tanısı, ilk trombotik olay (arteriyel ve venöz) ve tekrarlayan VTE riski artmış bireylerin tesbiti, gebelik ve yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) takibi gibi bir dizi trombozla ilişkili klinik tablonun tanı ve takibinde en değerli laboratuvar testi olarak kabul edilebilir. D-dimer ölçümünün klinik yararı üzerine kurulmuş senaryoların en önemlisi, VTE dışlanmasıdır. Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizm (PE) geleneksel olarak VTE şeklinde ifade edilen benzer klinik tablolardır. Gecikmiş veya yanlış tanımlar, ölüm veya uzun dönem komplikasyonlarla sonuçlanabileceği için zamanında ve doğru tanı önemlidir. Bu nedenle, DVT veya PE şüphesi olan hastalar klinik olasılık ön testleri, D-dimer testi ve görüntülemeyi içeren bir tanısal strateji ile değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: D-dimer. Fibrin yıkım ürünü. Venöz tromboembolizm.

D-dimer and Diagnostic Significance

ABSTRACT

D-dimer is the smallest degradation product of cross-linked fibrin. It reflects a global activation of blood coagulation and fibrinolysis and, therefore, an indirect marker of thrombotic activity. D-dimer can be regarded as a most valuable laboratory tool to diagnose and manage a vast array of thrombosis-related clinical conditions, including; diagnosis of venous thromboembolism (VTE), identification of individuals at increased risk of first thrombotic event (both arterial and venous), identification of individuals at increased risk of recurrent VTE, pregnancy monitoring, and diagnosis/monitoring of disseminated intravascular coagulation. The clinical utility of D-dimer measurement has been established in some scenarios, most notably for the exclusion of VTE. Deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) represent two expressions of a similar clinical pathological process traditionally referred to as venous thromboembolism. Timely and accurate diagnosis of both is essential as delayed or missed diagnoses can result in death or longer term complications. Therefore, patients with suspected DVT or PE should be managed with a diagnostic strategy that includes clinical pretest probability assessment, D-dimer test, and imaging.

Key Words: D-dimer. Fibrin degradation product. Venous thromboembolism.

D-dimer, koagülasyon sisteminin herhangi bir nedenle aktivasyonu ile oluşan çapraz bağlı fibrin pıhtısının, plazmin tarafından yıkılmasıyla oluşan bir fibrin yıkım ürünüdür (FYÜ)¹. 1973 yılında bulunan bu protein iki D fragmanından oluştuğu için D-dimer olarak adlandırılmıştır². Fibrin pıhtılarına özgü bir yıkım ürünü olup, fibrin birikimi ve kararlılığının duyarlı ve güvenilir bir belirtecidir. D-dimer yara iyileşme süreci ve pıhtı oluşumunun bir parçası olarak üretilir. Bunun-

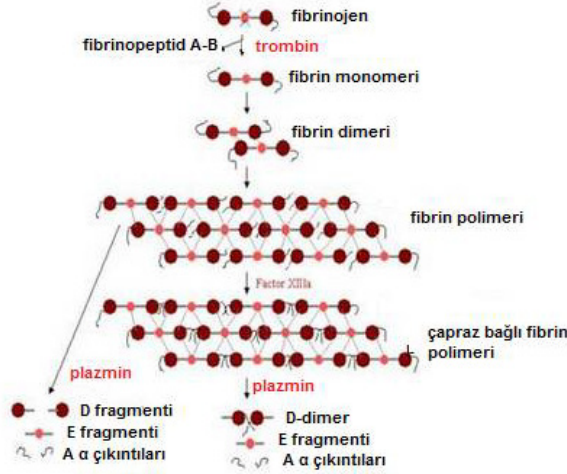
la birlikte, pıhtılaşma patolojik olarak oluştuğunda veya altta yatan bazı hastalıkların bir sonucu olarak meydana geldiğinde, D-dimer istenmeyen trombotik olayların varlığını gösteren değerli bir belirteç haline gelir¹.

D-dimer Oluşumu

Fibrinojen 340 kDa ağırlığında olup, uçlarda D ve merkezinde E fragmanından oluşan 6 polipeptid molekülü içerir. Trombin, fibrinojenin fibrinopeptid E zincirinden, fibrinopeptid A ve B'yi ayırarak çözünür fibrin monomerlerini oluşturur. Bu monomerler daha sonra uç uca ve yan yana bir araya gelerek kovalent bağlı olmayan fibrin polimerlerini oluşturur. Trombin tarafından aktive edilen faktör XIII ise fibrin monomerleri arasında kararlı kovalent bağların oluşumunu sağlar. Faktör XIIIa bitişik monomerlerin D zincirinde

Geliş Tarihi: 05 Ağustos 2013
Kabul Tarihi: 22 Ekim 2013Dr. İsminur SAKA KARAGÖZ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0224 2953915
e-posta: isminur@uludag.edu.tr

bulunan lizin ve glutamin aminoasidleri arasında izopeptid bağlar kurarak çapraz bağlı fibrin polimerini oluşturur⁴. Plazmin, fibrin yıkımını sonlandıran enzimdir ve özellikle fibrinin lizin içeren karboksi terminal kısmına bağlanarak fibrini yıkar ve bazı FYÜ'leri açığa çıkarır⁵. Bu ürünlerden biri de yaklaşık olarak 180 kDa moleküler ağırlığa sahip olan D-dimerdir⁶.



Şekil 1:

*Fibrin polimerizasyonu ve yıkım yolu*³

Plazma fibrinojeninin % 2-3'lük kısmı fizyolojik olarak çapraz bağlı fibrin ve FYÜ'ne dönüşüp daha sonra yıkıldığı için, sağlıklı bireylerde plazmada çok az miktarda D-dimer bulunmaktadır. Bu miktar yaşa ve cinsiyete göre değişmekle beraber, normal değeri 200-500 ng/ml'dir⁷. Yarılanma ömrü yaklaşık olarak 8 saattir ve vücuttan atılımı böbrekler, karaciğer ve retikuloendotelial sistem tarafından gerçekleştirilir⁸.

Ölçüm Prensipleri ve Yöntemleri

Günümüz D-dimer testlerinin ortak noktası, D-dimer fragmanları üzerindeki epitoplara karşı monoklonal antikorların kullanılması prensibine dayanmasıdır⁹.

Bazı monoklonal antikorların epitoplari tanımlanmıştır ve bu tanımlanan antijenik determinantların, D-domainindeki polipeptidlerin bir bölümü olduğu görülmüştür¹⁰. Fibrinin yıkımı sırasında oluşan değişik boyutlarda ve değişik moleküler ağırlıktaki yıkım ürünlerine karşı kullanılan D-dimer monoklonal antikorlarının spesifitesi ve reaktivitesi farklıdır. Bu yüzden aynı kişide aynı zamanda değişik kitlerle farklı sonuçlar alınabilir^{7,11}. Ancak ölçümlerin standardize edilmesi şu ana kadar başarılı olamamıştır⁷.

İlk D-dimer ölçümleri, plazmada DD-3B6 antikoruna kaplı latex çubuklarla yapılmış ve bu ölçümlerde, D-dimer epitopu tanımlanmıştır¹². Ardından monoklonal antikorların kullanıldığı diğer ölçüm belirleme metod-

ları [latex aglutinasyon, ELISA, ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay), immunofiltrasyon, immunoturbidimetri, tam kan aglutinasyon] geliştirilmiştir¹³.

Başlangıçta araştırma amacıyla geliştirilen ELISA metodu oldukça hassas olması nedeniyle altın standart kabul edilmiştir. Ancak yapılmasının zaman alması ve kolay otomatize edilemeyişi gibi kısıtlayıcı nedenlerle, klinik laboratuvarlarda ölçüm yöntemi olarak çok yaygın kullanılmamaktadır¹⁴.

ELISA temelli olup işaretleyici olarak floresans verici maddelerin kullanıldığı ELFA ise; eşdeğer miktarda sensitivite ve spesifiteye sahipken, ek olarak hız avantajına ve D-dimer seviyelerini 0 ile 10⁶ ng/ml arasında geniş bir aralıkta saptayabilme avantajlarına da sahiptir¹⁵.

Ardından immunofiltrasyonu kullanan testler geliştirilmiştir. Bu testler ELISA'yla kıyaslandığında sensitivite ve spesifiteleri daha iyidir ve test süreleri de daha kısadır¹⁶. Latex temelli immunoturbidimetrik okuma yapan otomatize teknikler de ELISA kadar duyarlıdır. ELISA ya göre üstünlükleri ise daha hızlı olmalarıdır. ELISA ve latex immunoturbidimetrik metodların ikisi de ABD Besin ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından venöz tromboembolinin (VTE) dışlanmasında kullanılmak üzere onaylanmıştır ve özellikle dünya çapında bu amaçla kullanılmaktadır⁷. Ardından, gelişmiş laboratuvar cihazlarına fazla ihtiyaç duyulmayan, klinik kararların hızlı alınmasını sağlayan ve özel araç gereçler gerektirmeyen tam kan aglutinasyon testleri geliştirilmiştir. Bu ölçümler daha az sensitif olmalarına ve düşük D-dimer düzeylerini saptayamamalarına rağmen, uygun klinik durumlarda VTE'nin tanısının dışlanmasına izin veren yeterli spesifiteyi göstermektedirler¹⁷.

Çeşitli D-dimer ölçüm yöntemleri arasında tanıl duyarlılık ve özgüllüğü yüksek olan, hızlı sonuç veren ve tekrarlanabilirliği iyi olan bir testin seçilmesi önemlidir¹⁸.

Kullanılan yöntemle ilgili olarak değişmekle birlikte, D-dimer testinin derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) için tanıl duyarlılığı %94-%98, özgüllüğü ise %50-%60 arasında değişmektedir¹⁹.

Test metodunun seçim i kadar sonuçlarının değerlendirilmesi de önemlidir. Bu nedenle klinisyen D-dimer sonuçlarını değerlendirirken, monoklonal antikorların farklı epitoplari tanıdığıını, yöntemin performansını, kalibrasyon standartlarını ve ölçümün farklı cihazlarla yapıldığıını da göz önünde bulundurmalıdır²⁰.

Klinik Kullanımı

Fizyolojik koşullarda fibrin oluşumu ve fibrinin plazmin aracılı yıkımı bir denge halindedir ve hemostazda anahtar rol oynar. D-dimer'in sistemik değerleri dolaşımdaki fibrin döngüsünün bir indeksidir ve tek bir

D-dimer ve Tanısal Önemi

ölçüm bile fibrinolitik durumu göstermek için yeterlidir. D-dimer artışının görüldüğü birçok hastalık bulunmaktadır (Tablo I). Ancak D-dimer düzeyinin tanıda yol gösterici olduğu sadece birkaç klinik tablo vardır. Bunlar; venöz tromboembolizm [derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE)] ve yaygın damar içi pıhtılaşmadır(DIC).

Tablo I- D-dimerin arttığı patolojik ve fizyolojik durumlar²¹

| PATOLOJİK | FİZYOLOJİK |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Venöz tromboemboli (derin ven trombozu, pulmoner emboli)• DIC (yaygın damar içi pıhtılaşma)• Malignite• Atriyal fibrilasyon• Aort diseksiyonu• Orak hücreli anemi• İnfeksiyon• Hepatik-renal yetmezlikler• Konjestif kalp yetmezliği | <ul style="list-style-type: none">• İleri yaş(özellikle 65 yaş üstü)• Neonatal dönem• Gebelik• Sigara kullanımı• Kısa süre önce geçirilmiş travma-operasyon• Hematom• Siyah ırk |

Son yıllarda kanser ve D-dimer düzeyi ilişkisini inceleyen çalışmalar da yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmaların bazılarında yüksek D-dimer düzeyi ile kötü prognoz arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir²²⁻²⁴. Ayrıca orak hücreli anemi, aort diseksiyonu ve talasemi gibi komplikasyon olarak trombozun geliştiği hastalıklarda da D-dimer ölçümünün takipte yararlı olacağı ileri sürülmektedir^{25,26}.

Venöz Tromboemboli (VTE)

Venöz tromboemboli, özellikle cerrahi ve travma hastalarında mortalite ve morbiditeyi arttıran önemli bir nedendir. En sık karşılaşılan klinik formları DVT ve major komplikasyonu olan PE'dir. Epidemiyolojik çalışmalarda yıllık DVT sıklığı 160/100.000, PE sıklığı ise 60/100.000 olarak bildirilmiştir²⁷.

Klinik olarak VTE belirtisi ile hastane acil servisine başvuranların büyük bir çoğunluğu hasta değildir. VTE tanısında altın standart kabul edilen görüntüleme metodları zaman alıcı ve pahalıdır. Bu nedenle VTE'yi kısa sürede dışlamak için hızlı, noninvasif, duyarlılığı yüksek ve maliyeti de uygun olan D-dimer testi hastanın klinik tablosu ile kombine edilerek yardımcı bir tanı aracı olarak kullanılmaya başlanmıştır²⁸.

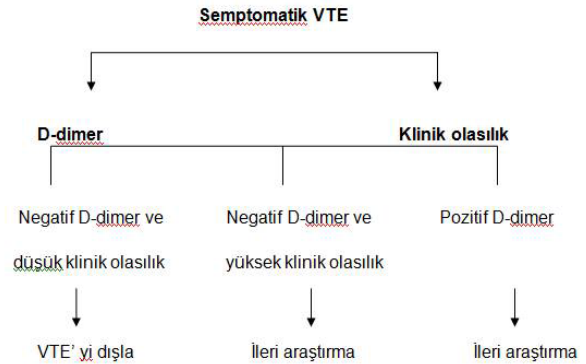
Günümüzde hastanın klinik tablosunu değerlendirmek amacıyla Wells'in klinik olasılık skorlama sistemi "Pretest clinical probability score" kullanılmakta ve D-dimer ölçümü ile birlikte değerlendirilmektedir.

Wells'in geliştirdiği bu skorlama sistemi ile VTE için düşük riskli bulunan hastalarda D-dimer'in negatif bulunması durumunda inceleme sonlandırılmaktadır²⁹. Böylece şüpheli hastaların yaklaşık üçte birinde VTE'nin güvenli bir şekilde dışlanması sağlanmaktadır³⁰. Bu yaklaşım yapılan klinik çalışmalarla da destek bulmuş ve DVT ile PE tanısına yönelik güncel algoritmaların oluşturulmasına yol açmıştır.

Tablo II- VTE tanısında Wells skorlama sistemi³¹

| SEPTOMLAR SKOR | SEPTOMLAR SKOR |
|--|---|
| Aktif kanser varlığı 1 | DVT klinik işaret ve semptomları 3 |
| Paralizi veya geçirilmiş dizaltı cerrahisi 1 | PE ye özgü klinik bulgular 3 |
| Geçirilmiş major cerrahi veya 3 günden uzun süren yatak istirahati 1 | Nabız > 100/dk 1,5 |
| Ayakta şişlik 1 | Son 4 hafta içinde geçirilmiş cerrahi veya immobilizasyon 1,5 |
| Baldırda şişlik 1 | Geçirilmiş DVT veya PE 1,5 |
| Ödem 1 | Hemoptizi 1 |
| Kollateral venler 1 | Malignite 1 |
| Geçirilmiş VTE 1 | |
| Lokalize güçsüzlük 1 | |
| Alternatif tanılar 2 | |

DVT olasılığı: <1 Düşük; 1-2 Orta; >2 Yüksek risk
PE olasılığı: <2 Düşük; 2-6 Orta; >6 Yüksek risk



Şekil 2:
VTE tanısında D-dimer ve klinik olasılığın birlikte değerlendirilmesi³²

Ancak, günümüzde D-dimerin VTE tanısında kullanılmasına ilişkin farklı görüşler de vardır. Arnason ve ark.³³ D-dimer ölçümlerinin VTE yi dışlamak için yeterli olmadığını ileri sürmüşlerdir. Stein ve ark.³⁴ ise bilgisayarlı tomografi (BT) ve ultrasonografi (USG) ile VTE tanısına yönelik negatif sonuç alındıktan sonra D-dimer testinin yapılması gerektiğini ve bu sonucun da negatif olması halinde tanının dışlanabileceğini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise, tanısal açıdan 500 µg/L üzerindeki D-dimer test sonuçlarının,

PE tanısını güçlendirdiği bildirilmiştir³⁵. D-dimer düzeyinin, PE şiddetiyle doğrudan ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarda vardır^{36,37}. Bu çalışmalardan birinde, D-dimer düzeyleri 4000 µg/L'nin üzerinde olan hastalarda akciğerlerin %50'sinden fazlasını kapsayan bir pulmoner emboli tablosu geliştiği bildirilmiştir³⁷.

D-dimer düzeyi ile trombüs lokalizasyonu ve büyüklüğü arasında güçlü bir ilişkinin olduğunu ileri süren çalışmalar da yapılmıştır. Proksimal yerleşimli ve daha büyük trombüslerin varlığında D-dimer düzeyindeki artışın da daha fazla olduğu bildirilmiştir³⁸. Benzer şekilde Ghanima ve ark.da³⁷ yaptıkları çalışmada proksimal yerleşim gösteren trombüs ile D-dimer düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

VTE dışında çeşitli etkenlere bağlı olarak da D-dimer değerleri yükselbileceği gibi, aksine klinik olarak VTE olmasına rağmen D-dimer testinin yanlış negatif sonuç verdiği durumlar da olabilir. Yanlış negatif sonuçlar; testin duyarlılığının düşük olmasına ve eşik değerinin yanlış hesaplanmasına bağlı olabileceği gibi, VTE semptomlarının 7-10 günden daha uzun süre devam etmesi ve fibrin yıkımının azalmasına yada başlanmış anti-trombotik tedaviye de bağlı olabilir³¹.

D-dimer düzeylerinin VTE gelişme riskini ve nüks olasılığını belirlemek amacıyla kullanılabileceğini ileri süren çalışmalar da yapılmıştır. Curshman ve ark.³⁹ ABD'de yaklaşık 22000 sağlıklı katılımcının yer aldığı bir çalışmada, VTE gelişme riski ile D-dimer düzeyleri arasında güçlü-pozitif bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Palareti ve ark.⁴⁰ ise idyopatik VTE sonrası nüks olasılığının D-dimer düzeyiyle ilişkisini araştıran bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada uygulanan antikoagulan tedavi sonrası eşik değerinden daha yüksek D-dimere sahip hastalarda nüks olasılığının da daha yüksek olduğu, yeniden antikoagulan tedaviye başlananlarda ise bu olasılığın azaldığı bildirilmiştir.

Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma

“Dissemine intravasküler coagulation” -DIC

D-dimerin önemli kullanım alanlarından bir diğeri de yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC)'dir. DIC, altta yatan primer bir hastalığın varlığında; koagülasyon sisteminin aşırı ve kontrolsüz aktivasyonu ve oluşan bu aktivasyonun doğal antikoagulan sistemler tarafından durdurulamaması nedeni ile damar içinde yaygın pıhtı oluşumu ile kendini gösteren klinik bir tablodur. Bu hastalarda pıhtılaşma sistemlerinin aşırı aktivasyonuna bağlı olarak hemostatik hücre ve faktörlerin hızlı tüketimi (tüketim koagülopatisi) söz konusudur^{41,42}. DIC tanısı sadece anormal laboratuvar testlerinin varlığı ile konulmamalı, altta yatan bir hastalığın varlığı ve uygun klinik tablo da aranmalıdır. Hiç bir test

tek başına DIC tanısı için özgül değildir, bu nedenle tanıda “trombin oluşumunu gösteren testler”le (protrombin zamanı, fibrinojen düzeyi ve trombosit sayısı) birlikte “tüketimi gösteren testler”in (D-dimer) beraber kullanılması önemlidir. Bu amaçla, DIC şüphesi olan hastalarda bu **laboratuvar** testlerinin birlikte değerlendirildiği skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunların içinde ISTH “International Society of Thrombosis and Hemostasis” skorlama sistemi kullanılan testlerin kolay olması ve yaygın kullanımı nedeniyle özellikle tercih edilmektedir (Tablo-III). Bu sınıflamada D-dimer düzeyinin artışı puanlamada en önemli laboratuvar kriteri olup DIC tanısında oldukça önemlidir⁴³. D-dimer düzeyinin normal olması ise DIC tanısını dışlamaktadır⁴².

Tablo III- DIC için ISTH tanısal skorlama sistemi⁴²

| PARAMETRE | SKOR |
|--|---|
| DIC'e yol açabilecek bir hastalığın varlığı* | |
| Trombosit (x10 ⁹ /L) | >100= 0 <100= 1 <50= 2 |
| D-dimer | Artış yok=0 Orta artış=2 Belirgin artış=3 |
| Uzamış PT(sn) | <3 =0 3-6=1 >6= 2 |
| Fibrinojen (mg/dl) | >100=0 <100=1 |
| Skor 5 ve üzeri: Aşık DIC - Skor 5'den küçük: Aşık olmayan DIC | |

* Enfeksiyon, Obstetrik komplikasyonlar, Malign hastalıklar, Doku ve organ hasarı, Yanıklar, Sıcak çarpması, Toksik ve immünolojik nedenler

Aort Diseksiyonu

Aort diseksiyonu, tüm ileri tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen mortalite ve morbidite oranı yüksek olan kardiovasküler acil bir tablodur. Kesin tanı yöntemleri zaman alıcı ve her zaman ulaşılabilir değildir. Laboratuvar tetkiklerinin ise tanıya katkısı sınırlı olup, yapılan bazı çalışmalar D-dimerin aort diseksiyonu tanısında kullanılabilmesini desteklerken^{44,46}, bazı çalışmalar da tanıyı dışlamak için kullanılabilmesini ileri sürmektedir^{47,48}.

Bununla birlikte, aort diseksiyonu mortalitesi yüksek bir klinik tablo olduğu için, tanıda D-dimer ölçümünün diagnostik görüntüleme yöntemleriyle birlikte kullanılması önerilmektedir⁴⁶.

Kanser

Kanser VTE nin yaygın bir nedenidir ve yapılan çalışmalarda kanser hastalarında VTE prevalansının 1,5 kat daha fazla olduğu bulunmuştur⁴⁹⁻⁵². Ancak yapılan bazı çalışmalarda kanserli hastalarda tromboz olmadığı halde D-dimer yüksekliği saptandığı için, bu hastalarda D-dimer testinin VTE'yi dışlamada yetersiz olduğu bildirilmiştir^{53,54}. Yapılan geniş katılımlı başka bir çalışmada da D-dimer testi negatif olan kanser hastalarının % 7,8'de VTE saptanmıştır⁴⁹.

D-dimer ve Tanısal Önemi

Son yıllarda ise kanser prognozu ile D-dimer düzeyi ilişkisini araştıran çalışmalar yoğunluk kazanmıştır^{50,51,55}. Bu çalışmaların bazılarında yüksek D-dimer düzeyi ile kötü prognoz arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir²²⁻²⁴. Blackwell ve ark.²³ yaptıkları böyle bir çalışmada kolorektal kanserli hastalarda artmış D-dimer düzeyinin kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Gastrik kanserli hastalarda aynı amaçla yapılan başka bir çalışmada da benzer sonuçlar alınmıştır⁵⁶. Kanser tedavisinde kullanılan çeşitli sitotoksik, kemoterapötik ve immunoterapötik ajanların da bu hastalarda tromboz riskini arttırabileceği bildirilmiştir⁵⁷. D-dimer ölçümlerinin, bu ajanları kullanan hastalarda tromboz riskini saptamada önemli bir belirteç olarak kullanılabilceğini uygun gören çeşitli araştırmalar vardır^{57,58}.

Hematopoetik Büyüme Faktörleri ve Rekombinant Eritropoetin

Sitopenileri tedavi etmekte kullanılan hematopoetik büyüme faktörlerinin tromboz riskini arttırması nedeniyle, bu hastalarda D-dimer düzeylerinin takibi önerilmektedir⁵⁹. Hemodiyaliz hastalarında gelişen sekonder anemi tedavisinde kullanılan rekombinant eritropoetin de komplikasyon olarak tromboz gelişimine neden olabildiğinden, benzer şekilde bu hastalarda da D-dimer düzeylerinin takibi önerilmektedir^{59,60}.

Gebelik

Normal bir gebeliğin ilk trimesterinde D-dimer düzeyleri genel olarak normaldir. İkinci trimesterde yükselmeye başlayıp postpartum 4.-6. haftada normal düzeylere dönmektedir^{61,62}. Ancak D-dimer düzeylerinin preeklampsi gibi gebelikle ilişkili bazı komplikasyonlarda da yükseldiği gösterilmiştir⁶³. Bu amaçla preeklampsi gebelerde yapılan bir çalışmada, yüksek D-dimer düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir⁶⁴. Preeklampsi tromboza yatkınlık yaratan bir tablo olduğundan PE gelişme riski hastalık şiddetiyle orantılı olarak artmaktadır. PE gebelik ve loğusalık dönemindeki maternal ölümlerin de en önemli nedenlerinden biridir ve gebe olmayan kadınlara göre gebelerde beş kat daha fazla rastlanmaktadır. Gebeliğin pıhtılaşmaya eğilimi artırması ve büyüyen uterusun venlere basısı tromboemboli riskinin yükselmesine neden olmaktadır⁶⁵. Gebelikte, PE'nin bazı semptomları gebelik semptomlarıyla karıştığından, PE tanısı koymak daha zordur. Gebelerde PE tanısı için görüntüleme yöntemlerinin radyasyon nedeniyle etkin bir şekilde kullanılamaması, D-dimer ölçümünün önem kazanmasına neden olmuştur. Ancak bu gebe kadınlarda da D-dimer düzeyleri Wells'in klinik olası-

lık skorlama sistemi "Pretest clinical probability score" ile birlikte değerlendirilmelidir⁶⁶.

Sonuç olarak, D-dimer düzeyi pek çok klinik tablonun tanı ve takibinde önemliyken, günümüzde özellikle venöz tromboemboli dışlanmasında ve tekrar riskinin değerlendirilmesinde sık olarak kullanılan güvenilir bir laboratuvar testidir.

Kaynaklar

1. Blomback B, Hessel B, Hogg D, Therkildsen L. A two-step fibrinogen-fibrin transition in blood coagulation. *Nature* 1993;275:501-5.
2. Tripodi A. D-dimer Testing in Laboratory Practice. *Clin Chem* 2011; 57(9):1256-62
3. Jennifer McDowall. Protein of the month: fibrinogen. *Interpro* 2006:205-7.
4. Solak ZA, Telli CG, Kabaroğlu C, Doğan B, Bayındır Ü, Erdener D. Pulmoner Emboli Tanısında D-dimer Testinin Yeri. *Solunum Hastalıkları* 2003;14:11-6.
5. Wakai A, Gleeson A, Winter D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine. *Emerg Med J* 2003; 20(4): 319-25.
6. Becker DM, Philbrick JT, Bachhuber TL, Humphries JE. D-dimer testing and acute venous thromboembolism: A short cut to accurate diagnosis. *Arch Intern Med* 1996; 156(9):939-46.
7. Dempfle CE. Validation, calibration, and specificity of quantitative D-dimer assays. *Semin Vasc Med* 2005;5:315-20.
8. Hargett CW, Tapson VF. Clinical probability and D-dimer testing: How should we use them in clinical practice? *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29(1):15-24.
9. Rylatt DB, Blake AS, Cottis LE, et al. An immunassay for human D dimer using monoclonal antibodies. *Thromb Res* 1983;31:767-78.
10. Gaffney PJ, Edgell T, Creighton-Kempsford LJ, Wheeler S, Tarelli E. Fibrin degradation product (FnDP) assays ,analysis of standadization issues and target antigens in plasma. *Br J Haematol* 1995;90:187-94.
11. Greenberg CS, Devine DV, McCrae KM. Measurement of plasma fibrin D-dimer levels with the use of a monoclonal antibody coupled to latex beads. *Am J Clin Pathol* 1987;87:94-100.
12. Devine DV, Greenberg CS. Monoclonal antibody to fibrin D-dimer (DD-3B6) recognizes an epitope on the gamma-chain of fragment D. *Clin Pathol* 1988;89 (5):663-6.
13. Elms MJ, Bunce IH, Bundesen PG, et al. Rapid detection of cross-linked fibrin degradation products in plasma using monoclonal antibody-coated latex particles. *Am J Clin Pathol* 1986;85:360-4.
14. Perrier A. Review: The Wells clinical prediction guide and D-dimer testing predict deep vein thrombosis. *Evid Based Med* 2006;11(4):119.
15. Pittet JL, de Moerloose P, Reber G et al. VIDAS D-dimer: fast quantitative ELISA for measuring D-dimer in plasma. *Clin Chem* 1996;42:410-5.
16. Scarano L, Bernardi E, Prandoni P, et al. Accuracy of two newly described D-dimer tests in patients with suspected deep venous thrombosis. *Thromb Res* 1997;86:93-9.
17. Groot MR, vanMarwijk Kooy M, Pouwels JG, Engelage AH, Kuipers BF, Buller HR. The use of a rapid D-dimer blood test in the diagnostic work-up for pulmonary embolism: a management study. *Thromb Haemost* 1999;82:1588-92.
18. Maat MP, Meijer P, Nieuwenhuizen W, Haverkate F, Kluit C. Performance of semiquantitative and quantitative D-dimer as-

- says in the ECAT external quality assessment program. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:625-30.
19. Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Miron MJ. D-dimer testing in suspected venous thrombo-embolism: an update. *QJM* 1997; 90(7):437-42.
 20. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen current concepts and future prospects. *Blood* 2009;113(13):2878-87.
 21. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem* 2011 ;57(9):1256-62.
 22. Yılmaz HH, Yazihan N, Tunca D, et al. Cancer trends and incidence and mortality patterns in Turkey. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41(1):10-6.
 23. Blackwell K, Hurwitz H, Lieberman G, et al. Circulating D-dimer levels are better predictors of overall survival and disease progression than carcinoembryonic antigen levels in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2004;101:77-82.
 24. Oya M, Akiyama Y, Okuyama T, Ishikawa H. High preoperative plasma D-dimer level is associated with advanced tumor stage and short survival after curative resection in patients with colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31:388-94.
 25. Austin H, Key NS, Benson JM, et al. Sickle cell trait and the risk of venous thromboembolism among blacks. *Blood* 2007;110:908-12.
 26. Gillis S, Cappellini MD, Goldfarb A, et al. Pulmonary thromboembolism in thalassemia intermedia patients. *Haematologica* 1999; 84(10): 959-60.
 27. Kepenekçi İ, Celasin H, Mahmoud H. Venöz Tromboembolide Etiyolojisi Nasıl Aramalıyız? Klinik Değerlendirme, Laboratuvar ve Tanı Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Surgery* 2003;8(2):93-8.
 28. Bounameaux H, Perrier A. Diagnostic approaches to suspected deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Hematol J* 2003;4:97-103.
 29. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345(8961):1326-30.
 30. Ten Cate-Hoek AJ, Prins MH. Management studies using a combination of D-dimer test result and clinical probability to rule out venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2005;3:2465-70.
 31. Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2007;5:41-50.
 32. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295(2):172-9.
 33. Arnason T, Wells PS, Forster AJ. Appropriateness of diagnostic strategies for evaluating suspected venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2007;97(2):195-201.
 34. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for exclusion acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann intern. Med* 2004;140(8):589-602.
 35. Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, et al. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *Lancet* 1991;337 (8735):196-200.
 36. Galle C, Papazyan JP, Miron MJ, et al. Prediction of pulmonary embolism extent by clinical findings, D-dimer level and deep vein thrombosis shown by ultrasound. *Thromb Haemost* 2001;86(5):1156-60.
 37. Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, et al. D-dimer level is associated with the extent of pulmonary embolism. *Thromb Res* 2007;120(2):281-8.
 38. De Monye W, Sanson BJ, Mac Gillavry MR. ANTELOPE Study Group. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:345-8.
 39. Cushman M, Folsom AR, Wang L, et al. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. *Blood* 2003;101:1243-8.
 40. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *Engl Med* 2006;355:1780-9.
 41. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86(5):1327-30.
 42. Türk Hematoloji Derneği Ulusal tedavi rehberi. Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma Sendromu Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2011;63-72.
 43. Wada H, Gabazza EC, Asakura H, et al. Comparison of diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation (DIC): diagnostic criteria of the International Society of Thrombosis and Hemostasis and of the Japanese Ministry of Health and Welfare for overt DIC. *Am J Hematol* 2003;74:17-22.
 44. Ohlmann P, Morel O, Radulesco B, et al. D-dimer in ruling out acute aortic dissection: sensitivity is not %100. *Eur Heart J* 2008;29:828-9.
 45. Lippi G, Franchini M, Targher G, Favaloro EJ. Help me Doctor! My D-dimer is raised. *Ann Med* 2008;40:594-605.
 46. Wiegand J, Koller M, Bingisser R. Does a negative D-dimer test rule out aortic dissection? *Swiss Med Wkly* 2007;137(31-32):462.
 47. Sodeck G, Domanovits H, Schillinger M, et al. D-dimer in ruling out acute aortic dissection: a systematic review and prospective cohort study. *Eur heart J* 2007; 28:3067-75.
 48. Marill KA. Serum D-dimer is a sensitive test for the detection of acute aortic dissection: a pooled meta-analysis. *J Emerg Med* 2008;34:367-76.
 49. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, et al. Clinical usefulness of DD testing in cancer patients with suspected PE. *Thromb Haemost* 2006;95:715-9.
 50. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1+2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2009;27:4124-9.
 51. Ay C, Pabinger I. Tests predictive of thrombosis in cancer. *Thromb Res* 2010; 125:12-5.
 52. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166:458-64.
 53. Lee AY, Julian JA, Levine MN, et al. Clinical utility of a rapid whole-blood D-dimer assay in patients with cancer who present with suspected acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1999;131(6):417-23.
 54. Ay C, Dunkler D, Pirker R, et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica* 2012;97(8):1158-64.
 55. Jain S, Harris J, Ware J. Platelets: linking hemostasis and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(12):2362-7.
 56. Kwon H, Oh SY, Lee S, et al. Plasma levels of prothrombin fragment F112, D-dimer and prothrombin time correlate with clinical stage and lymph node metastasis in operable gastric cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2008;8:2-7.
 57. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006; 118:555-68.
 58. Winkler U, Jensen M, Manzke O, et al. A Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood* 1999; 94:2217-24.
 59. Nadir Y, Hoffman R, Brenner B. Drug-related thrombosis in hematologic malignancies. *Rev Clin Exp Hematol* 2004;8:E4.

D-dimer ve Tanısal Önemi

60. Christensson AG, Danielson BG, Lethagen SR. Normalization of haemoglobin concentration with recombinant erythropoietin has minimal effect on blood haemostasis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:313-9.
61. Eichinger S. D-dimer testing in pregnancy. *Semin Vasc Med* 2005;5:375-8.
62. Kline JA, Williams GW, Hernande-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds needed. *Clin Chem* 2005;51:825-9.
63. Epiney M, Boehlen F, Boulvain M, et al. D-dimer levels during delivery and the postpartum. *J Thromb Haemost* 2005;3:268-71.
64. Güvenal T, Güvenal F, Aral H. Preeklampsi, Erken Doğum Eylemi ve Normal Gebelikte D-dimer Seviyeleri. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 1999;9(4):244-9.
65. Pabinger I, Grafenhofer H. Thrombosis during pregnancy: risk factors, diagnosis and treatment: *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:322-4.
66. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58:470-84.

