



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSE BAŞVURAN VE PULMONER EMBOLİ ÖN TANISI İLE  
D-DİMER İSTENEN HASTALARIN PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİ VE  
MEVCUT KOMORBİDİTELERİ İLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
İNCELENMESİ

Dr. Burak KURTOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2021



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSE BAŞVURAN VE PULMONER EMBOLİ ÖN TANISI İLE  
D-DİMER İSTENEN HASTALARIN PROGNOTİK ÖZELLİKLERİ VE  
MEVCUT KOMORBİDİTELERİ İLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
İNCELENMESİ

Dr. Burak KURTOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Halil İbrahim ÇIKRIKLAR

Bursa-2021

## İÇİNDEKİLER

<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>ii</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>iii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>iv</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>v</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>vi</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1 D-dimer Tanımı ve Tarihçesi.....	2
2.2 Hemostaz.....	2
2.3 D-dimer Oluşumu.....	4
2.4 D-dimer Ölçüm Yöntemleri.....	9
2.5 D-dimer Klinik Kullanımı.....	10
2.5.1 Pulmoner Tromboembolizm.....	10
2.5.2 Diğer Kullanım Alanları.....	15
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>19</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>21</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	<b>28</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b> .....	<b>31</b>
<b>7. EKLER</b> .....	<b>37</b>
<b>8. TEŞEKKÜR</b> .....	<b>39</b>
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>40</b>

## KISALTMALAR

- AF:** Atriyal Fibrilasyon  
**AKS:** Akut Koroner Sendrom  
**AT-III:** Antitrombin III  
**BDH:** Beyin Damar Hastalığı  
**DİK:** Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma  
**DM:** Diyabetes Mellitus  
**DMAH:** Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin  
**DVT:** Derin Ven Trombozu  
**ELISA:** Enzim Bağlı İmmun Ölçüm  
**KAH:** Koroner Arter Hastalığı  
**KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı  
**KRY:** Kronik Renal Yetmezlik  
**KVS:** Kardiyovasküler  
**LDL:** Düşük Yoğunluklu Lipoprotein  
**PE:** Pulmoner Emboli  
**PERC:** Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri  
**PTE:** Pulmoner Tromboembolizm  
**RM:** Romatolojik Hastalık  
**TF:** Doku Faktörü  
**t-PA:** Doku Plazminojen Aktivatörü  
**VTE:** Venöz Tromboemboli  
**vWF:** von Willebrand Faktör  
**YBU:** Yoğun Bakım Ünitesi

## TABLO LİSTESİ

- Tablo-1.** Venöz Tromboembolizm İçin Risk Faktörleri
- Tablo-2.** Pulmoner Tromboembolizmde Semptom ve Klinik Bulgular
- Tablo-3.** Wells ve Basitleştirilmiş Wells Skorlaması
- Tablo-4.** Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri
- Tablo-5.** D-dimer Pozitif Hastalarda Yeni Tanıların Dağılımı
- Tablo-6.** D-dimer Pozitif Hastalarda Eşlik Eden Ek Hastalıklar
- Tablo-7.** D-dimer Pozitif Olguların Yatış ve Taburculuk Oranları
- Tablo-8.** D-dimer Negatif Hastalarda Yeni Tanıların Dağılımı
- Tablo-9.** D-dimer Negatif Hastalarda Eşlik Eden Ek Hastalıklar
- Tablo-10.** D-dimer negatif Olguların Sonuçları
- Tablo-11.** D-dimer Pozitif ve D-dimer Negatif Hastaların Sonuçlarının Karşılaştırılması

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil-1.** Fibrinojenin Şematik Gösterimi

**Şekil-2.** Fibrinojenoliz

**Şekil-3.** Trombin Tarafından Fibrinojenin Fibrine Dönüşümü

**Şekil-4.** Çapraz Bağlı Fibrinin Plazmin Aracılığıyla Yıkımı

**Şekil-5.** D-dimer Pozitif ve D-dimer Negatif Hastaların Sonuçlarının Karşılaştırılması

## ÖZET

Çalışmamızın amacı pulmoner emboli ön tanısıyla acil servise başvuran ve D-dimer istenen hastalarda D-dimer belirtecinin etkinliğini araştırmaktır.

Bu çalışma Ocak 2018 ve Aralık 2018 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılmıştır. Acil Servise başvuran hastalar arasında pulmoner emboli ön tanısı düşünülerek D-dimer istenen 18 yaş ve üzerindeki hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışmaya 1961 erkek (%57,6) ve 1446 kadın (%42,4) olmak üzere toplam 3407 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması 59,74 (+/-18,08) olarak hesaplandı. D-dimer (+) olan toplam 1968 hasta incelendiğinde; toplam 74 hastada (%10,54) PE tanısı konulurken en sık konulan diğer tanıların oranı sırayla %33,61 (n=236) pnömoni ve %13,96 (n=98) Akut Koroner Sendrom olmuştur. Yeni tanı konulan 925 hastanın 315'i (% 34,05) Yoğun Bakım Ünitesine, 410'u (% 44,32) kliniğe yatırılırken 188 hasta (% 20,32) taburcu edilmiştir. D-dimer negatif 1443 hastanın dosyası incelendiğinde; 7 (%3,13) hastada pulmoner emboli tanısı konulurken en sık konulan diğer tanıların oranı sırasıyla %44,84 (n=100) Akut Koroner Sendrom ve %24,21 (n=54) pnömoni olmuştur. Hastaların 95'i (%42,6) Yoğun Bakım Ünitesine, 70'i (%31,4) kliniğe yatırılırken 54 hasta (%24,2) taburcu edilmiştir. Her iki grupta da pulmoner emboli en sık konulan tanı değildi. Fakat D-dimer pozitif hasta grubunda yeni tanı konulan, klinik ve yoğun bakım yatış gerektiren hastaların oranının anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak D-dimer pozitif olgularda pulmoner emboli tespit edilmese bile klinik ve yoğun bakım ünitesi yatışı gerektiren ciddi tabloların sıklığı göz önünde bulundurularak bu hastaların ileri tetkik ve tedavisinin gerektiği düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Acil Servis, Pulmoner Emboli, D-dimer

## SUMMARY

### **A RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN D-DIMER LEVELS, PROGNOSTIC FEATURES AND CURRENT COMORBIDITIES OF PATIENTS WHO APPLIED TO THE EMERGENCY DEPARTMENT WITH PRELIMINARY DIAGNOSIS OF PULMONARY EMBOLISM**

The aim of our study is to investigate the efficacy of D-dimer marker in patients who applied to the emergency department with a preliminary diagnosis of pulmonary embolism.

This study was conducted at Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Hospital between January 2018 and December 2018. Patients aged 18 years and above whose D-dimer levels were checked considering the preliminary diagnosis of PE, were included in the study.

A total of 3407 patients, 1961 male (57,6%) and 1446 female (42,4%), were included in the study. The mean age of the patients was calculated as 59,74 (+/-18,08). Upon investigation of 1968 patients with elevated D-dimer levels, PE was diagnosed in a total of 74 patients (10,54%) whereas the most common alternative diagnoses were 33,61% (n=236) pneumonia and 13,96% (n=98) Acute Coronary Syndrome, respectively. 315 (34,05%) out of 925 newly diagnosed patients were transferred to the Intensive Care Unit, 410 (44,32%) were hospitalized to the relevant clinics while 188 (20,32%) patients were discharged. On examination of 1443 patients with negative D-dimer levels, pulmonary embolism was diagnosed in 7 (3,13%) patients whereas the most common other diagnoses were 44,84% (n=100) Acute Coronary Syndrome and 24,21% (n=54) pneumonia, respectively. 95 (42,6%) of these patients were admitted to the Intensive Care Unit, 70 (31,4%) were hospitalized and 54 (24,2%) patients were discharged. Pulmonary embolism was not the most common diagnosis in either group.



However, in the D-dimer positive patient group, the rate of newly diagnosed patients requiring clinical and intensive care hospitalization was found to be significantly higher.

In conclusion, even if pulmonary embolism is not detected in D-dimer positive cases, it is thought that these patients need further investigation and treatment, considering the frequency of serious conditions requiring clinical and intensive care unit admission.

**Keywords:** Emergency Service, Pulmonary Embolism, D-dimer

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

D-dimer bir fibrin parçalanması nihai ürünüdür. Plazma D-dimer seviyesi kan trombozu ve fibrinin parçalanması sırasında artar. Fizyolojik koşullarda fibrin oluşumu ve yıkımı denge halindedir. Bu nedenle plazma D-dimer düzeyi hemostatik anormalliklerin ve trombozun biyolojik bir göstergesi olabilir (1).

Pulmoner Emboli (PE) ve Venöz Tromboembolizm (VTE) gibi trombotik hastalıklarda D-dimer düzeyi yükselebilir. D-dimer PE ve Derin Ven Trombozu (DVT)'nda tanı parametrelerinden biridir (2). Sadece yüksek bir D-dimer düzeyi PE tanısı koymak için yeterli değildir. Ancak düşük veya orta derecede PE olasılığı olan hastalarda PE'yi dışlamak için kullanılabilir (3). D-dimer'in PE ve DVT tanısını doğrulamada özgüllüğü düşüktür (2). Kanser, inflamatuvar hastalıklar, enfeksiyon, aort diseksiyonu, pnömoni, böbrek yetmezliği gibi komorbiditeler D-dimer düzeyini etkileyen patolojik nedenlerdendir. Gebelik ve yaş D-dimer düzeyini etkileyen patolojik olmayan nedenlerdendir (4).

D-dimer konsantrasyonu  $\geq 500$  ng/mL ise pozitif kabul edilir ve  $< 500$  ng/ mL negatif kabul edilir (5). D-dimer seviyeleri yaşla birlikte artar. Bu yüzden yaşlı hastalarda ( $> 50$  yaş) D-dimer testinin özgüllüğü azalır. Birçok çalışma, 50 yaş üstü hastalarda eşik değer için; Yaş x 10 = ng/mL, formülünü önermektedir (6). PE riskinin düşük olduğu düşünülen hastalar için, normal bir D-dimer ( $< 500$  ng / mL) PE'yi etkin bir şekilde dışlar ve tipik olarak başka test gerekmez (3).

Çalışmamızın amacı PE ön tanısı ile acil servise başvuran ve D-dimer istenen hastaların prognostik özellikleri ve mevcut komorbiditeleri ile ilişkisini saptamak ve bu sayede D-dimer belirtecinin etkinliğini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 D-dimer Tanımı ve Tarihçesi

D-dimer çapraz bağlı fibrinin plazmin aracılı yıkımından oluşan son üründür. 1973 yılında iki araştırma grubu eş zamanlı olarak insan ve sığırdaki fibrin üzerine plazminin hidrolitik etkisi sonucunda elde edilmiş özel bir fragman bulduklarını bildirdi (7,8). Bu fragmana D-dimer adı verildi (9). Monoklonal antikor teknolojisindeki gelişmelerle ilk olarak 1987 yılında D-dimerin ölçümü gerçekleştirilmiştir (10). Takip eden yıllarda trombotik riskin arttığı hastalıklardaki D-dimer düzeylerini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır (11). D-dimer oluşumunu daha iyi anlamak için hemostazın iyi bilinmesi gereklidir.

### 2.2 Hemostaz

Hemostaz vücudun kan kaybını önleyen fizyolojik bir savunma mekanizmasıdır. Hemostaz aşırı pıhtı oluşumunu engelleyen ve kanın akışkanlığını yeniden kazandıran sistemleri de içermektedir (12,13). Denge bozulduğunda ise anormal veya istenmeyen koagülasyon ya da aşırı kanama ortaya çıkabilir (14).

Damar hasarından birkaç saniye sonra hemostaz süreci başlar. Normal hemostaz vasküler endotel yanıtı, trombosit tıkaçının oluşması ve koagülasyon olmak üzere üç aşamada gelişir. Hemostazın normal olarak sürdürülebilmesi için bu aşamalar uygun şekilde çalışmalıdır (15,16).

Endotel hem antitrombosit, antikoagülan ve fibrinolitik hem de hasar geliştiğinde prokoagülan özellik gösterir. Endotel hasarına ilk yanıt geçici bir vazospazmdir. Vazospazm, hasarlanan bölgedeki kan akımını dolayısı ile kanamayı azaltarak koagülasyon için gerekli hücreler ve kimyasal maddelerin birikimini teşvik eder. Dokudaki hasar pıhtılaşma sistemini uyarır (12,14).

Endotel hücreleri subendotelial alanda kolajen, fibronektin, vitronektin, trombosit aktive edici faktör, von Willebrand Faktör (vWF) ve fibrinojen gibi pek çok adheziv glikoprotein bulundurur. Endotel bütünlüğünü bozan herhangi bir olayda açığa çıkan bu maddeler kan ile trombosit, koagülasyon faktörleri ve lökositler arasında bağlantı sağlarlar (15,16).

Pıhtının oluşumunda üç temel aşama söz konusudur; trombosit adhezyonu, sekresyonu ve agregasyonu. Endotelden serbestleşen vWF'de trombositlerin hasarlı bölgeye yapışmasını (adhezyon) kolaylaştırır ve sağlamlaştırır. Subendotelial dokuya yapışarak aktive olan trombositlerdeki  $\alpha$  ve  $\delta$  granüller ortama salınır (sekresyon) ve normalde trombosit membran iç yüzeyinde bulunan fosfolipidlerle agregasyon için gerekli olan glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri açığa çıkar. Granüllerden salgılanan tromboksan A<sub>2</sub>, endotelin ile başlayan vazokonstriksiyonun devam etmesini sağlar. Adenozin difosfat trombosit agregasyonunu uyarır, kalsiyum ise faktör XII ile başlayan koagülasyon sistemini aktifleştirir. Trombositler birbirine yapışarak birikir (agregasyon) ve endotel hasarı üzerinde tıkaç oluşturur (13,16).

Koagülasyon faktörlerinin aktivasyonu ise inaktif proenzimlerin aktive enzimlere dönüştüğü bir süreçtir. Her reaksiyon basamağı bir enzim, substrat ve kofaktörden oluşur. Bu komponentler fosfolipid kompleksinde toplanır ve kalsiyum iyonuna gereksinim duyar bu nedenle tüm reaksiyonlar yalnızca etkilenen bölgede lokalize kalır (16,17).

Koagülasyon sistemi pıhtılaşma faktörlerinin birbirini aktive ettiği ardışık reaksiyonlar zinciridir. Koagülasyon olayının klasik olarak ekstrinsik ve intrinsik olmak üzere iki yoldan başlatılır. Sonuçta her iki yol da faktör X'u aktive ederek ortak yoldan stabil pıhtı oluşumunu sağlar. Sistem pek çok noktada birbirini tetikleyerek ve inhibe ederek çalışır. Sistemin bu çalışma şekli daha iyi kontrol edilebilmesini sağlar (12,18,19).

Endotel hasarı veya enflamasyon ile açığa çıkan Doku Faktörü (TF) veya kolajenin aktiflediği faktör XII ile koagülasyon sistemi tetiklenir. TF daha sonra faktör VIIa ile etkileşime girerek faktör IX ve X'u aktive eder. Faktör Xa da protrombinden az miktarda trombin oluşturur. Her seferinde sistemde tekrar tekrar aktiflenen ve çoğalan koagülasyon faktörleri çok fazla miktarda

protrombinden trombin oluşturur. Sonuç olarak trombin plazma proteinlerinden fibrinojeni fibrine dönüştürür. Ayrıca bu sırada trombin faktör XIII'ü aktifleştirerek fibrin lifçikleri ağı ile stabil pıhtıyı oluşturur (20–22).

Hemostatik denge için yeterli koagülasyonun sağlanması kadar sonlandırılması da önemlidir. Kan akışı, karaciğer metabolizması, dolaşımdaki endojen antikoagülanlar ve endotel kökenli moleküller, koagülasyon sisteminin durdurulmasında rol oynar (23). Kan dolaşımı ile ortamdan uzaklaştırılan aktive olmuş faktörler, karaciğer tarafından hızla kandan temizlenir.

Kanda prokoagülanlardan daha fazla endojen antikoagülanlar mevcuttur (24). Sağlam endotel pıhtı oluşumunun durdurulmasını ve endotel tamiri tamamlanmışsa fibrinin fibrinolizis ile yıkılmasını sağlar. Pıhtı oluşumu sağlam endotele ulaştığında endotel yüzeyine çıkan heparan benzeri molekül Antitrombin III (AT-III)'ü aktive eder. AT-III karaciğerde üretilen ve vücut sıvılarında yaygın olarak bulunan güçlü bir antikoagülan maddedir ve koagülasyon sırasında oluşan serin proteazların başlıca inhibitörüdür (25). Böylece tüm aktif ve yardımcı faktörlerin inaktive edilmesi ile koagülasyon sistemi durdurulmuş olur (26,27).

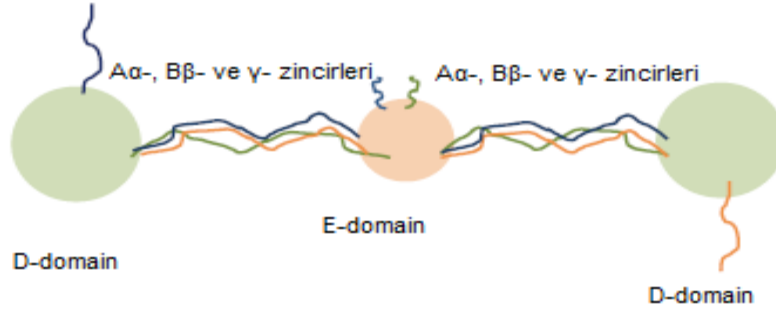
Fibrinoliz olayı plazminojenden oluşan plazmin ile fibrini bir arada tutan fibrin iplikçiklerinin parçalanmasıdır. Plazminojen pıhtı oluşumu sırasında fibrine bağlanan inaktif bir dolaşım proteindir. Plazminojen endotelin ürettiği doku Plazminojen Aktivatörü (t-PA), ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü ve temas faktörleri olan faktör XIa, XIIa, kinin ve kallikrein tarafından aktive edilerek plazmine dönüştürülür. Fibrine bağlı plazminojeni aktive etmede en etkili olan tPA'dır. tPA aynı zamanda fibrinolizin pıhtı oluşum yerinin ötesine geçmesini de önler (28,29). Fibrin fibrinoliz ile fibrin yıkım ürünlerine parçalanır. D-dimer fibrin yıkım ürünlerinden biridir (30).

### **2.3 D-dimer Oluşumu**

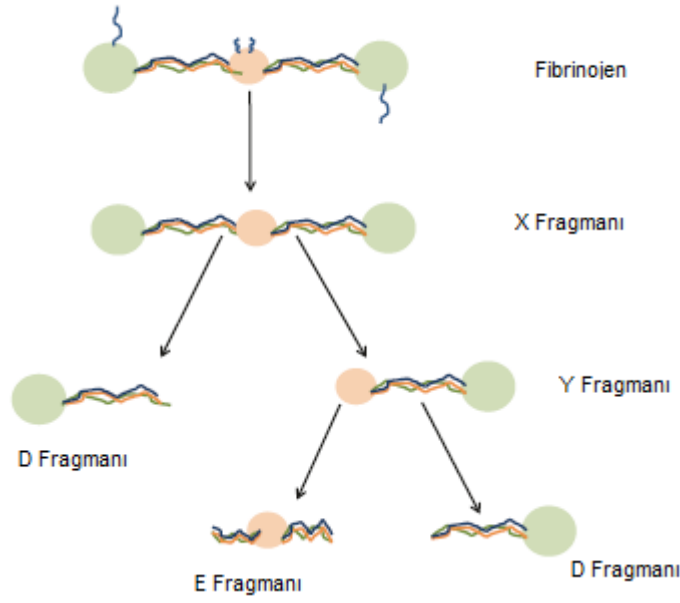
D-dimer çapraz bağlı fibrinin plazmin aracılı yıkımından oluşan son üründür. D-dimer oluşum sürecini anlamak için fibrinojenden fibrin yıkım

ürünlerinin meydana geldiği fibrinolizi incelemek gereklidir. Fibrinojen en çok bulunan pıhtılaşma proteindir (340000 g/mol) ve simetrik bir yapıya sahiptir (31). Fibrinojen disülfid bağlarıyla bir arada tutulan  $A\alpha$ -,  $B\beta$ - ve  $\gamma$ - olmak üzere üç çift polipeptid zincirinden oluşur (31). Bu globüler yapının merkezi kısmı E-domain olarak adlandırılırken, iki dış yapı D-domain olarak adlandırılır (Şekil-1) (32).

Fibrinojenin trombin aktivasyonu birden çok adımda meydana gelir (33,34). İlk adım  $A\alpha$ - zincirin karboksi terminalindeki ve  $B\beta$ - zincirin N terminal bölümündeki ayrılımdır. Bunun sonucunda globüler D ve E etki alanlarını içeren X fragmanı oluşur (33).

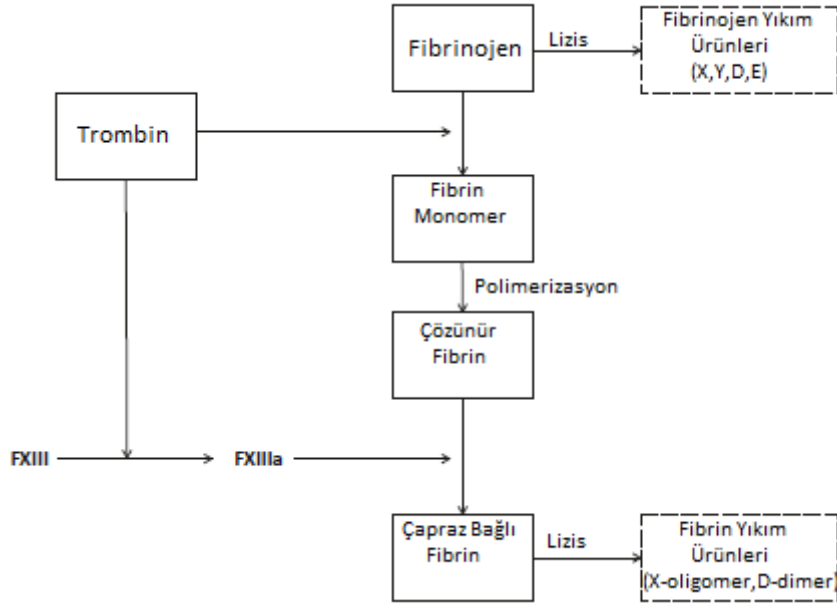


**Şekil-1:** Fibrinojenin şematik gösterimi.  $A\alpha$ -,  $B\beta$ - ve  $\gamma$ - zincirleri fibriller olarak gösterilmektedir. Merkezi nodül E bölgesi olarak adlandırılan 6 zinciri içerir ve her iki yanda distal D nodülü ile çevrilidir (30).



**Şekil-2:** Fibrinojenoliz. Fibrinojen trombin tarafından fibrine dönüşürken, fibrinopeptid A ve B uzaklaştırılır. Bu daha sonra D ve Y fragmanını oluşturacak olan X fragmanını meydana getirir. Daha sonra Y fragmanı da ikinci bir D fragmanını ve E fragmanını oluşturur (30).

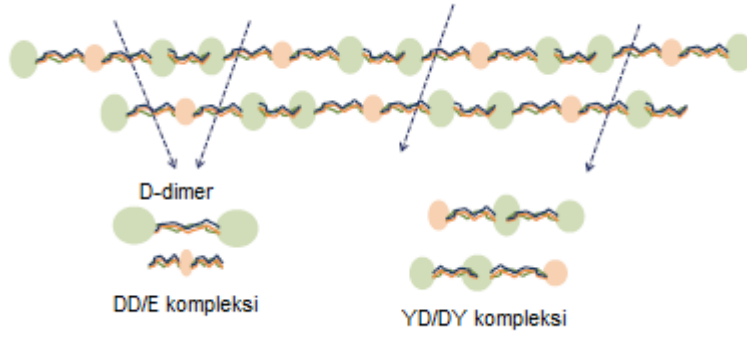
Pıhtı oluşum sürecinde aktive fibrinojen molekülleri fibrin ve fibrinojen molekülleriyle kompleksler oluşturarak çözünür fibrin monomerlerini meydana getirir (35). Faktör 13 ve kalsiyum varlığında devam eden trombin aktivasyonu ile bu çözünür fibrin monomerleri yan yana birleşerek değişen boyutlarda polimerize çapraz bağlı fibrini meydana getirir (Şekil-3) (36).



**Şekil-3:** Trombin tarafından fibrinojenin fibrine dönüşümü. Önce fibrinopeptidler uzaklaştırılır. Oluşan fibrin monomerlerine aktive faktör XIII etki ederek stabil çapraz bağlı fibrin oluşturur (30).

Fibrinoliz sırasında fibrinojenin ve çapraz bağlı olmayan fibrinin plazmin yıkımı farklı fragmanlar oluşturur. Asimetrik X fragmanının polipeptit zincirlerinin ayrılması D ve Y parçalarını oluşturur. Bu aşamada D-domain ile E-domain hala Y parçasında bağlı olarak bulunur (36,37). İlerleyen parçalanmayla ikinci bir D parçasını ve E parçasını oluştur. Bununla birlikte çapraz bağlı fibrinin plazmin ile parçalanması X-oligomerler olarak adlandırılan farklı kombinasyonlarda D ve E fragmanlarını içeren çok sayıda daha kompleks fragmanların oluşumuna da yol açar (Şekil-4) (31). Fibrinolizin erken safhalarında bu fragmanlar daha büyüktür. Devam eden yıkımla iki kovalent bağlı D-etki bölgesine sahip E ve D-dimer meydana gelir (31,36,37).





**Şekil-4:** Çapraz bağlı fibrinin plazmin aracılığıyla yıkımı D-dimer, X-oligomerler ve E fragmanı gibi farklı fragmanları oluşturur. Çapraz bağlı fibrinin ayrılma yerine bağlı olarak farklı fragmanlar oluşur (30).

Hemostatik sistemde koagülasyon ve fibrinoliz arasında bir denge vardır. Koagülasyon yolu fibrin oluşumuyla sonuçlanırken fibrinolitik sistem oluşan trombüsü sınırlar. Normal fizyolojik durumda plazma fibrinojeninin yaklaşık %2-3'ü fibrine dönüşür bu yıkım az miktarda D-dimer meydana getirebilir. Bu nedenle sağlıklı bireylerin kanında ölçülebilir miktarda D-dimer bulunabilir (36). D-dimerin plazma yarı ömrü yaklaşık 8 saattir, dolaşımdaki D-dimer esas olarak renal metabolizma ve retikuloendotelial sistem aracılığıyla kandan uzaklaştırılır (38).

D-dimer üzerindeki özgün epitoplara karşı artış gösteren monoklonal antikorlar yalnızca fibrinle çapraz reaksiyona girer, fibrinojen yıkım ürünleri ya da çapraz bağlı olmayan fibrin yıkım ürünleriyle reaksiyona girmez. Bu özellik D-dimere fibrin oluşumu ve kararlılığının göstergesi bir biyobelirteç olmasını sağlaması açısından yüksek özgüllük katar (39,40).

D-dimer, FXIIIa tarafından başlatılan bir süreç sonucunda oluşan bitişik çapraz bağlı D zincirinde yeni bir epitop içerir. Bu epitop klinik ölçümlerde özgül antisera tarafından tanınmaktadır. Koopman ve ark. (41) D-dimer ölçümünde çapraz bağlı fibrin yıkım ürünlerini tanıyan, çapraz bağlı olmayan fibrin veya fibrinojenle reaksiyona girmeyen, bir fare monoklonal antikorunu kullanmışlardır. Geliştirdikleri solid faz enzim immüno ölçüm tekniği ile ilk olarak 1987 yılında D-dimerin ölçümünü gerçekleştirmişlerdir. İlk nesil D-dimer ölçümü plazmada DD-3B6 antikorla kaplı lateks kaplı bantlar

kullanılarak gerçekleştirilmiştir (10). Daha sonraki süreçte diğer monoklonal antikorlar ve otomatik ölçüm yöntem metotları geliştirilmiştir (42).

## 2.4 D-dimer Ölçüm Yöntemleri

Günümüzde ticari olarak otuzdan daha fazla D-dimer ölçüm yöntemi geliştirilmiştir. Bu ölçüm yöntemlerini kısaca üç temel kategoride sınıflayabiliriz (10,43).

1. Enzim Bağlı İmmün Ölçüm (ELISA): Zaman alıcı ancak kantitatif ve yüksek duyarlı bir yöntemdir.

2. Lateks Temelli İmmün Ölçüm: ELISA yöntemine göre duyarlılığı daha az ancak daha hızlı görsel gözleme dayanan yarı kantitatif bir yöntemdir.

3. Lateks Temelli İmmünoturbidimetrik Okuma Yapan Otomatik Ölçümler: ELISA yöntemi kadar duyarlı kantitatif ve daha hızlı bir yöntemdir. Lateks partikülleriyle kaplanmış D-dimere karşı monoklonal antikorlar test edilecek plazmayla karıştırılır. Plazmada D-dimer yoksa çözeltide bulunan partiküller tek parça olarak bulunur ve koagülometrede yüksek turbidimetrik okuma değerleri elde edilir. Aksine plazmada D-dimer varsa lateks partikülleri çökerek çözeltide net bir görünüm oluşturur ve koagülometrede düşük turbidimetrik okuma değerleri elde edilir (10,43).

Hem ELISA hem de lateks turbidimetrik metot VTE dışlaması amacıyla Amerika Birleşik Devletleri Besin ve İlaç Dairesinden onay almıştır ve tüm dünyada yaygın kullanıma sahiptir. D-dimer ölçümü için lateks aglutinasyon ve ELISA yöntemlerinin karşılaştırıldığı iki çalışmada tam kanda yapılan aglutinasyon testinin duyarlılığı %94 ve %98, negatif öngörü değeri ise %98 ve %100 olarak bulunmuştur (44).

Klinisyenlerin D-dimer sonuçlarını karşılaştırırken günümüzde kullanılan D-dimer ölçümlerinde farklı boyutta olan yıkım ürünleri üzerinde D-dimer antijenleri olduğunu, monoklonal antikorların farklı epitopları tanıdığını ve ölçüm yöntemi, ölçüm kalibrasyon standartları ve farklı cihazlarla ölçüm yapıldığını bilmesinde fayda vardır. Ölçüm yöntemlerini standardize etmeye

yönelik çalışmalarda şimdiye kadar bir başarı elde edilememiştir. Farklı yöntemlerle elde edilen sonuçları birbirine çevirmek için özel matematiksel formüller kullanılmasını ileri süren görüşler olmasına rağmen bu görüş genel rutin kullanımda kabul görmemiştir (45).

D-dimer düzeyini arttıran bazı patolojik sebepler PE, Arteriyel veya Venöz Tromboembolizm, Akut Koroner Sendromlar (AKS), inme, Atriyal Fibrilasyon (AF), malignite, infeksiyon, Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma (DİK), karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, Romatolojik Hastalık (RM)'lar, orak hücreli anemi, talasemi, pre-eklampsi, travma, akut üst gastrointestinal sistem kanamalarıdır. D-dimer düzeyini arttıran patolojik olmayan sebeplerden bazıları ise sigara içimi, yaş, ırk, gebelik ve post-operatif dönemdir (4).

D-dimer klinik pratikte belirli hasta popülasyonlarında PE ve DVT'nun dışlanması, aort diseksiyonunun dışlanması, tekrarlayan trombozu öngörme, DİK'nın tanı ve izlemi, ağır enfeksiyon ve sepsis tablosundaki hastalarda trombotik komplikasyonları gösterme gibi amaçlarla kullanılabilse de tanısız amaçlı doğrulanmış esas kullanımı PE ve DVT'nun ekartasyonu, DİK'nın tanı ve izlemidir (45). PE tanısında D-dimerin kullanımına ilişkin ilk rapor 1991 yılında Bounameax ve ark. (46) tarafından bildirilmiştir.

## **2.5 D-dimer Klinik Kullanımı**

### **2.5.1 Pulmoner Tromboembolizm**

Pulmoner tromboembolizm (PTE) çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması ile gelişir. PTE genellikle DVT'nun bir komplikasyonudur. PTE ve DVT'nun genellikle birlikte olması nedeniyle iki olayı da ifade eden VTE terimi de kullanılabilir (47).

Venöz staz, vasküler endotelial hasar ve hiperkoagülabiliteden oluşan Virchow triadının trombüs oluşumunda ve VTE patogenezinde önemli rolü vardır (48).

VTE'in yıllık ortalama insidansı PE için 69/100000, DVT içinse 48/100000'dir. Myokard infarktüsü ve inmeden sonra en sık görülen 3. KVS ölüm sebebidir (49).

VTE'e yatkınlığı arttıran birçok risk faktörü saptanmıştır. Bunlardan bazıları Tablo-1'de gösterilmiştir.

**Tablo-1:** Venöz Tromboembolizm İçin Risk Faktörleri (50).

Major risk faktörleri (risk oranı >10 kat)	Orta risk faktörleri (risk oranı 2-9 kat)	Orta risk faktörleri (risk oranı 2-9 kat)	Zayıf risk faktörleri (risk oranı <2 kat)
Alt ekstremitede kırık	Artroskopik diz cerrahisi	Kemoterapi	Diabetes mellitus
Son 3 ayda kalp yetersizliği veya atriyal fibrilasyon/flutter nedeniyle hastanede yatmak	Enfeksiyon (özellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve HIV)	Kanser (metastaz varlığında risk yüksek)	Uzun süreli hareketsiz oturmak (uçak veya araba yolculuğu)
	Otoimmün hastalık	Eritropoez uyarıcı ajanlar	Venöz kateterler
Major travma	Kan transfüzyonu	Hormon replasman tedavisi	Obezite
Son 3 ayda geçirilmiş myokard infarktüsü	Konjestif kalp yetersizliği veya solunum yetersizliği	Süperfisyal ven trombozu	Laparoskopik cerrahi (kolesistektomi)
Geçirilmiş VTE	Santral venöz kateter	İn vitro fertilizasyon	İleri yaş
Spinal kord hasarı	İntravenöz kateterler	Oral kontraseptif tedavi	Üç günden fazla yatak istirahati
	Postpartum tedavi	İnflamatuvar bağırsak hastalığı	Arteriyel hipertansiyon
	Paralitik inme	Trombofili	Gebelik
			Variköz venler

VTE: Venöz tromboembolizm

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

PTE'de tanıya giden yol öncelikli olarak hastalığın akla getirilmesi ve klinik kuşku ile başlar. Klinik tablo nonspesifiktir ve asemptomatik bir tabloda ani ölüme kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde yer alabilir. PTE klinik tabloları masif, submasif ve nonmasif olarak sınıflandırılır (51).

PTE'ye ilişkin başlıca semptom ve bulgular Tablo-2' de belirtilmiştir. PE'nin semptom ve bulguları göz önüne alındığında birçok klinik tablonun PE'yi taklit edebileceği görülür. Ayırıcı tanıda pulmoner ödem, pnömoniler, ampiyem, bronşektazi, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), bronş

kanseri, pnömotoraks, senkop etyolojisi, akut solunum sıkıntısı sendromu, kot fraktürleri, aort diseksiyonu, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak tamponad, ventriküler septal rüptür, AKS, akut valvüler disfonksiyon, kardiyomiyopatiler, miyokarditler, perikarditler, kardiyojenik şok, septik şok gibi durumlar düşünülmelidir (52).

**Tablo-2: Pulmoner Tromboembolizmde Semptom ve Klinik Bulgular (53).**

Semptomlar	Klinik Bulgular
<b>Sık görülenler (&gt;%50)</b>	Takipne (>20/dakika)
Dispne	Taşikardi (>100/dakika)
Ani başlayan dispne	Anksiyete
Plöretik göğüs ağrısı	Ateş
<b>Daha az sıklıkta görülenler (%16-49)</b>	Bacakta şişme/hassasiyet
Öksürük	Göğüs duvarında hassasiyet
Baş dönmesi/presenkop	Sibilan ronküsler
Senkop	Sağ ventrikül yetmezliği bulguları (boyun venlerinde dilatasyon, sağ ventriküler S3)
Bacakta şişme, ağrı	
<b>Nadir görülenler (&lt;%15)</b>	
Yavaş başlangıçlı dispne	
Ortopne	
Hemoptizi	
Anjina benzeri göğüs ağrısı	
Palpitasyon	
Wheezing	
Çarpıntı	

PTE kuşkusu olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak sınıflanmaları; ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar (51).

Wells (Kanada) skorlaması ve modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması yaygın olarak kullanılan klinik skorlama yöntemleridir (Tablo-3).

**Tablo-3:** Wells ve basitleştirilmiş Wells Pulmoner Tromboembolizm Klinik Tahmin Skorlaması

Bulgu	Puan	Basitleştirilmiş
Derin ven trombozu semptom ve bulguları varlığı	3	1
Alternatif tanı olasılığı düşük	3	1
Taşikardi (>100/dakika)	1,5	1
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1,5	1
Daha önce derin ven trombozu veya pulmoner emboli öyküsü	1,5	1
Hemoptizi	1	1
Kanser varlığı	1	1
	<b>Wells</b>	<b>Basitleştirilmiş Wells</b>
	<2 puan: Düşük klinik olasılık	0-1 puan: PTE olası değil
	2-6 puan: Orta klinik olasılık	≥ 2 puan: PTE olası
	>6 puan: Yüksek klinik olasılık	
	≤ 4 puan: PTE olası değil	
	> 4 puan: PTE olası	

PTE: Pulmoner tromboemboli

Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (PERC) acil servis hastaları için klinik olarak PE olma olasılığı düşük olan ve tanısal amaçlı ileri araştırma gerekmeyen hastaların seçilmesi amacıyla geliştirilmiştir (51).

**Tablo-4:** Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (PERC)

Yaş<50
Kalp hızı <100 atım/dk
Parmak ucu saturasyonu>%94
OKS kullanımı var mı?
Tek taraflı bacak şişliği var mı?
Hemoptizi var mı?
Geçirilmiş DVT ya da PE öyküsü var mı?
Son 4 haftada geçirilmiş cerrahi ya da hastane yatışı gerektiren travma öyküsü var mı?

DVT: Derin ven trombozu

PE: Pulmoner emboli

OKS: Oral kontraseptif

PTE kuşkusu ile başvuran hastada Wells ve modifiye Geneva kriterleri ile klinik olasılık tahminleri yapılır. Düşük klinik olasılığa sahip olan hastalardan PERC kuralının tüm kriterlerini karşılayanlarda D-dimer testi ve görüntüleme yöntemi kullanılmaksızın PTE %97 duyarlılıkla güvenli bir şekilde dışlanabilir. PERC kriterlerinden en az birini karşılayan hastalardan ise kantitatif D-dimer testi istenir. D-dimer testi <500 ng/ml yaşa göre hesaplanan eşik değerinin altında olan hastalarda PE dışlanır ve PE açısından ileri araştırmaya gerek yoktur. D-dimer seviyesi>499 ng/ml olan düşük ve orta riskli hastalarda ise kreatinin klirensine göre pulmoner BT anjiyografi ya da ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi çekilir. Yüksek riskli grupta ise kesin kontrendikasyon yoksa tanı koymadan Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH) uygulanır. Kreatin klirensine göre pulmoner BT anjiyografi ve ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi planlanır. Yüksek klinik olasılıklı hastalarda noninvaziv tanı yöntemleriyle PTE tanısının dışlanamadığı olgularda pulmoner anjiyografi endikedir.

PE tanısında kullanılan testlerden bazıları hastalığı ortaya koymak için kullanılırken bazıları da olası diğer nedenlerin dışlanmasında kullanılır. Akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi, pulmoner anjiyografi, akciğer sintigrafisi, ekokardiyografi, alt ekstremitte venöz ultrasonografi, manyetik rezonans anjiyografi, pulmoner anjiyografi, konvansiyonel venografi PE tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Arter kan gazı, D-dimer, kardiyak troponin, natriüretik peptidler, laktat, kan sodyum düzeyi, serum kreatinin

seviyeleri ise PE tanısında ve mortalite ile ilişkisini saptamada faydalı labaratuvar testleridir (51).

Antikoagölan tedavide standart heparin, DMAH'ler, fondaparinux, K vitamini antagonistleri, yeni nesil oral antikoagölanlar kullanılır. Reperfüzyon tedavisinde kullanılan trombolitik ilaçlar streptokinaz, ürokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatörüdür (51).

Kanama riski nedeniyle trombolitik tedavi alamayan, trombolitik tedaviye yanıt alınamayan veya kritik durumu sistemik trombolitik tedavinin etkili olma süresini beklemeye izin vermeyen, seçilmiş masif yüksek riskli veya hemodinamisi bozulma eğilimine giren orta-yüksek riskli PTE'li hastalarda eğer yeterli deneyim mevcutsa perkütan kateterle girişimsel tedavi yapılarak reperfüzyon tedavisi denenebilir (51).

Masif yüksek riskli hemodinamik bozukluğu ileri düzeyde olan olgularda kontrendikasyon nedeniyle trombolitik tedavi yapılamıyorsa veya trombolitik tedaviye yanıt alınamamışsa ya da hastanın kritik durumu nedeniyle trombolitik tedaviye alınacak yanıt süresinin dahi beklenmesi mümkün değilse, bu olgulara perkütan kateter ile girişimsel tedavi de uygulanamıyorsa cerrahi embolektomi endikasyonu vardır (51).

Vena kava inferior filtrelerinin tedavi amaçlı mutlak endikasyonları akut proksimal alt ekstremite DVT'u veya akut PTE'si olup antikoagölan tedaviye geçici ya da kalıcı kontrendikasyonu olan hastalar ve etkili antikoagölan tedavi altında erken VTE nüksü (< 3 ay) görülen hastalardır (50).

### **2.5.2 Diğer Kullanım Alanları**

Kanser hastalarında hareketsizlik ve tümöre bağlı bası damar içi staza; kanser hücrelerinin sentezlediği sitokinler ve kemoterapi ilaçları damar hasarına; kanser hücresinden salınan koagülasyonu tetikleyen faktörler pıhtı oluşumunda artışa neden olur (54). Bunun sonucunda D-dimer düzeyi artar.

Böbrek yetmezlikli hastalarda prokoagölan faktörlerde artış, endojen antikoagölanlarda azalma, endotel hasarı, artmış trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, azalmış fibrinolitik aktivite gibi sebepler nedeniyle tromboza yatkınlık artmıştır. Bunun sonucu olarak da D-dimer düzeylerinin artmış olduğu görülür (55). Nefrotik sendromu olan hastalarda ise antikoagölan



proteinlerin özellikle AT-III'ün üriner sistemden kaçmasıyla kazanılan hiperkoagülabilite durumuyla tromboza yatkınlık artmıştır. Bu durum sonucu olarak D-dimer düzeyleri artmış bulunabilir (56).

Hipertansiyon, hiperlipidemi, Diyabetes Mellitus (DM) Kardiyovasküler (KVS) risk faktörlerindedir (57). Bu risk faktörleri endotelin koruyucu fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Gelişen endotelyal değişiklikler damar duvarında inflamasyona yol açarak aterosklerotik lezyonların bağlama ve ilerlemesinde ilk basamak oluşturur (58). Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'in endotelde oksidasyona uğraması aterosklerozun gelişiminde başlatıcı etkindir (59). Subendotel yerleşimli makrofajların okside LDL'i kontrolsüz bir biçimde hücre içine alarak meydana getirdikleri köpük hücreleri, düz kas hücrelerine göç ederek intimanın kalınlaşmasına, arteriyal lümenin daralmasına neden olur (60). Oluşan endotel hasarı sonucunda faktör XII ve trombositler aktive olarak pıhtılaşma başlamış olur (20–22). KVS hastalıklarda D-dimer artışı bu mekanizmayla gerçekleşebilir.

Genişlemiş atriyum, zayıf kasılan genişlemiş sol ventrikül, valvüler kalp hastalıkları ve konjestif kalp yetmezliği AF'lu hastalarda inme ve tromboemboli ile yaygın olarak ilişkilendirilmiştir (61). Kan akımında ve damarlardaki anormallikler yapısal bir kalp hastalığı bulunmasına veya kardiyoversiyon gibi dış etkenlere bağlı olabileceği gibi AF'un hiperkoagülasyon ve tromboza eğilim yaratması nedeniyle de olabilir (62). Bu da D-dimerin yüksek bulunmasına yol açabilir.

D-dimer erken inme progresyonu veya nüksü artan trombin üretimi ve fibrin döngüsü ile ilişkilendirilmiştir. Bu da D-dimer düzeylerinin yüksek riskli hastaları belirlemede kullanılabileceğini düşündürmektedir. D-dimer birçok çalışmada kötü klinik ile ilişkilendirilmiştir (63).

DVT'nda staz ve hiperkoagülabilite mekanizmalarıyla D-dimer düzeyi artmıştır. Wells skoruna göre orta düşük klinik olasılıklı hastalarda negatif D-dimer testi DVT'unu dışlatır ancak pozitif D-dimer tanıyı kesinleştirmez (64).

Pnömonide gelişen vasküler konjesyon, alveoller içerisinde fibrin birikimine neden olabilmektedir. Fibrinolitik sistem aktivasyonu ve alveol boşlukları içerisindeki fibrinin yıkımı ile fibrin yıkım ürünü olan D-dimer'in

serumda yükselebildiği bildirilmiştir (65,66). Ayrıca pnömonili olgularda mikroorganizmaların bakteri duvarı fragmanlarının ya da gram negatif olanların endotoksinlerinin de fibrinolitik sistemin aktivasyonunu tetiklediği düşünülmektedir (67).

DİK'da altta yatan bir nedene bağlı olarak doku faktörü ve kanser prokoagülanı gibi koagülasyon sistemini tetikleyen bazı maddelerin açığa çıkması, dolaşımında fibrin oluşumu, koagülasyon faktörlerinin tüketimi, fibrin yıkımı ve sonuçta da uç organ zedelenmesi görülür. Bu hastalarda da bir fibrin yıkım ürünü olan D-dimer artmıştır (68).

Kalp yetmezliği hastalarında kanın kalp ve bacaklardaki stazı, hiperkoagülasyon ve endotel hasarı tromboza yatkınlığa neden olur (69). D-dimer trombotik olayların bir belirteci olarak artmış bulunabilir.

Gebelikte hormonal değişim sonucu venöz kapasitedeki artış, uterusun venöz yapılara mekanik basısı ve immobilite staza neden olur. Bacaklardaki venöz akım hızında yaklaşık %50 azalma tespit edilmiştir (70). Gebelik sürecinde prokoagülanlar ile antikoagülanlar arasındaki denge prokoagülanlar lehine bozulur. Bunların sonucunda tromboza yatkınlık ve D-dimer artışı görülebilir (71).

Aort anevrizması ve diseksiyonu acil cerrahi gerektiren çok önemli bir akut durumdur. Hasarlı aortik duvardan çok fazla salgılanan doku faktörünün, koagülasyon kaskadının ekstrensek yolağını aktive etmesi ile D-dimer düzeylerinin yüksekliği açıklanmıştır (72).

Şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda D-dimer düzeylerinin yüksek bulunmasının nedeni akut faz yanıtının plazma D-dimer düzeyleri üzerinde yarattığı etki ile açıklanabilir. Akut inflamatuvar yanıt ve mikrovasküler koagülasyonun kontrolünde protein c yolağının büyük yeri vardır. Sepsiste protein c aktivasyonunun azalması D-dimer düzeylerini arttırmaktadır (73).

Karaciğer yetmezliğinde koagülan potansiyel azalmakta ve bu durum hastalarda yüksek kanama eğilimine sebep olmaktadır. Koagülan potansiyeldeki bu azalma koagülasyon faktörlerinin sentezinin azalmasının yanı sıra aynı zamanda tüketim koagülopatisine bağlıdır. Antikoagülan

aktivitenin de kaybı hemostazı aktive edebilir ve D-dimer düzeyleri yüksek bulunabilir (74).

Orak hücreli anemi ve talasemide hiperkoagülopati nedeniyle D-dimer düzeyleri yükseldiği bildirilmiştir (75,76).

İmmobilizasyonun kan akımının stazı ve pıhtılaşma faktörlerinin lokal birikimi ile tromboza eğilim yaratmaktadır (77). İleri yaşta hareketsizliğin daha fazla olması (immobilite) tromboza yatkınlığı arttıran diğer hastalıkların varlığı ve koagülasyon potansiyelinde artış gibi faktörler pıhtılaşmaya eğilim yaratır. Bunun sonucu olarak da D-dimer düzeyleri yüksek bulunabilir (78,79).

Post-operatif dönemdeki hastalarda eşlik eden malignite ve diğer hastalıklar, immobilizasyon süresi, operasyon süresi, anestezi süresine de bağlı olarak oluşan endotel hasarı, staz nedeniyle trombotik riskin arttığı düşünülmektedir (77). Buna bağlı olarak D-dimer düzeyleri artmış bulunabilir.

Sistemik inflamasyon damar duvar hasarı, prokoagülanların artışı, antikoagülanların azalması, fibrinolizin baskılanması ile ilişkilidir. Buna bağlı olarak otoimmün hastalıklar tromboza yatkınlık oluşur ve D-dimer artmış bulunabilir (80).

Çalışmamızın amacı acil servise başvuran, PE ön tanısı ile D-dimer istenen hastaların prognostik özellikleri ve mevcut komorbiditeleri ile ilişkisini saptamak ve bu sayede D-dimer belirtecinin acil servisteki etkin kullanımını ortaya koymaktır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Uzmanlık tezi kapsamında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun izni 16 Haziran 2021 tarihli 2021-8/25 sayılı onayı (Ek-1) ile retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne Ocak 2018 ve Aralık 2018 tarihleri arasında başvuran PE ön tanısı ile D-dimer tetkiki istenen 18 yaş üzeri 3400 hasta dahil edildi.

Belirlenen tarih aralığında acil serviste D-dimer istenen hastaların listesi elektronik tıbbi kayıt sisteminden alındı. Bu hastaların Uludağ Üniversitesi elektronik tıbbi kayıt sistemindeki bilgileri incelenerek hastaların yaş, cinsiyet, plazma D-dimer konsantrasyonu, yaşına ve gebelik durumuna göre hesaplanmış D-dimer cut-off değeri, bu cut-off değerine göre hastanın D-dimer konsantrasyonunun yüksek olup olmadığı, yapılan tetkikler sonucunda varsa hastanın aldığı yeni tanı, sahip olduğu süregelen hastalıklar ve hastanın yatış-taburculuk bilgileri kayıt altına alınmıştır.

Plazma D-dimer konsantrasyonu genç hastalarda 500 ng/ml olarak kabul edilirken yaşlı (>50 yaş) hastalarda ise düzeltilmiş formül ( $\text{Yaş} \times 10 = \text{ng/mL}$ ) kullanılmıştır. Bu değerler ve üstü D-dimer pozitif kabul edilirken, bu değerlerin altı ise D-dimer negatif kabul edilmiştir. Gebelerde D-dimer eşik değeri 1000 ng/ml olarak kabul edilmiştir.

18 yaş altı hastalar, PE ön tanısı dışındaki tanılarla D-dimer tetkiki istenen hastalar, D-dimer değerinin numunenin pıhtılı olması, miktarının az olması gibi nedenlerle belirlenemeyen hastalar, aynı hastanın tekrarlayan başvuruları çalışmaya dahil edilmemiştir.

## **İstatistiksel Analiz Yöntemi**

Çalışmanın örnek genişliğini hesaplamada, her değişken için Power (Testin Gücü) en az %80 ve Tip-1 hata %5 alınarak belirlenmiştir. Çalışmadaki kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. D-Dimer olgusu ile diğer kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemede Ki-kare testi hesaplanmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi ( $\alpha$ ) %5 olarak alınmış ve analiz için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.25) istatistik paket programı kullanılmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 1961 erkek (%57,6) ve 1446 kadın (%42,4) olmak üzere toplam 3407 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 59,74 (+/-18,08) olarak hesaplandı.

D-dimer (+) olan toplam 1968 hasta incelendiğinde; 702 hastada (%35,67) yeni tanı saptanmış olup bu hastalıkların dağılımı Tablo-5' de görülmektedir.

**Tablo-5:** D-dimer pozitif hastalarda yeni tanılarının dağılımı.

		D-Dimer (+)		* <i>p.</i>
		N	%	
Primer Yeni Tanı	PN	236	33,61%	,001
	AKS	98	13,96%	
	PE	74	10,54%	
	DVT	32	4,55%	
	ARY	31	4,41%	
	PLE	27	3,84%	
	BDH	22	3,13%	
	SEL	21	2,99%	
	ML	18	2,56%	
	PX	8	1,13%	
	ELT	5	0,71%	
	AP	3	0,42%	
	DİĞER	127	18,09%	
	TOPLAM	702	100%	

\* Pearson Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyi

PN: Pnömoni  
AKS: Akut Koroner Sendrom  
PE: Pulmoner Emboli  
ARY: Akut Renal Yetmezlik  
DVT: Derin Ven Trombozu  
PLE: Plevral Efüzyon  
BDH: Beyin Damar Hastalığı  
SEL: Selüit  
ML: Malignite  
PX: Pnömotoraks  
ELT: Elektrolit Bozukluğu  
AP: Akut Apendisit

Tabloda görüldüğü gibi toplam 74 hastada (%10,54) PE tanısı konulurken en sık konulan diğer tanıların oranı sırayla %33,61 (n=236) pnömoni ve %13,96 (n=98) AKS olmuştur. Daha az rastlanan diğer hastalıklar arteriyal emboli, intrakraniyal kanama, gastrointestinal sistem kanaması, idrar yolu enfeksiyonu, kemik fraktürü, aort diseksiyonu, sepsisdir. Acil serviste yeni tanı konan 925 hastanın 315'i (% 34,05) Yoğun Bakım Ünitesi (YBU)'ne, 410'u (% 44,32) kliniğe yatırılırken 188 hasta (% 20,32) taburcu edilmiştir.

D-dimer pozitif hastaların 1522'sinde (%77,34) ise daha önce mevcut hastalık zemininde gelişen ek sorunlar saptanmış ve tedavi edilmiştir. Bu hastalıkların dağılımı Tablo-6'da görülmektedir.

**Tablo-6:** D-dimer pozitif hastalarda eşlik eden ek hastalıklar.

		D-Dimer (+)		*p.
		N	%	
Eski Tanı	ML	374	24,57%	,001
	KAH	219	14,38%	
	HT	193	12,68%	
	KOAH	139	9,13%	
	DM	115	7,55%	
	KY	98	6,43%	
	KRY	97	6,37%	
	RM	51	3,35%	
	AST	26	1,70%	
	DVT	15	0,98%	
	EPL	5	0,32%	
	DIĞER	190	12,48%	
	TOPLAM	1522	100%	

\* Pearson Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyi

ML: Malignite  
KAH: Koroner Arter Hastalığı  
HT: Hipertansiyon  
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı  
DM: Diyabetes Mellitus  
KY: Kalp Yetmezliği  
KRY: Kronik Renal Yetmezlik  
RM: Romatolojik Hastalık  
AST: Astım  
DVT: Derin Ven Trombozu  
EPL: Epilepsi

Tabloda görüldüğü gibi eşlik eden en sık hastalıklar sırasıyla %24,57 (n=374) malignite, %14,38 (n=219) Koroner Arter Hastalığı (KAH) ve %12,68 (n=193) hipertansiyon olmuştur. Daha az rastlanan diğer hastalıklar geçirilmiş BDH öyküsü, geçirilmiş PE öyküsü, siroz, kalp kapak replasmanı ve alzheimerdir.

D-dimer pozitif 1146 hastada (%58,23) ise acil patoloji saptanmamış, ilk değerlendirilmesi yapıldıktan sonra önerilerle taburcu edilmiştir.

D-dimer pozitif 1968 hastanın sonuçları Tablo 7'de görülmektedir.

**Tablo-7:** D-dimer pozitif olguların sonuçları.

		D-Dimer (+)		*p.
		N	%	
Sonuç	TB	1146	58,23%	<b>,001</b>
	KLN	463	23,53%	
	YBU	338	17,17%	
	TR	14	0,71%	
	EX	5	0,25%	
	İT	2	0,10%	
	TOPLAM	1968	100%	

\* Pearson Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyi

TB: Taburcu  
 KLN: Klinik  
 YBU: Yoğun Bakım Ünitesi  
 TR: Tedavi Ret  
 EX: Exitus  
 IT: İzinsiz Terk

Tabloda görüldüğü gibi D-dimer pozitif hastaların %17,17 si (n=338) YBU'ne yatırılırken %23,53'ü (n=463) kliniğe yatırılmıştır.

D-dimer negatif 1443 hastanın dosyası incelendiğinde; 223 hastada (%15,45) yeni tanı saptanmış olup bu hastalıkların dağılımı Tablo 8'de görülmektedir.



**Tablo-8:** D-dimer negatif hastalarda yeni tanıların dağılımı.

		D-Dimer (-)		*p.
		N	%	
Primer Yeni Tanı	AKS	100	44,84%	,001
	PN	54	24,21%	
	PX	8	3,58%	
	PE	7	3,13%	
	SEL	7	3,13%	
	AP	5	2,24%	
	ML	4	1,79%	
	BDH	3	1,34%	
	ELT	3	1,34%	
	ARY	2	0,89%	
	DVT	2	0,89%	
	DİĞER	25	11,21%	
TOPLAM	223	100%		

\* Pearson Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyi

AKS: Akut Koroner Sendrom  
PN: Pnömoni  
PX: Pnömotoraks  
PE: Pulmoner Emboli  
SEL: Selülit  
AP: Akut Apandisit  
ML: Malignite  
BDH: Beyin Damar Hastalığı  
ELT: Elektrolit Bozukluğu  
ARY: Akut Renal Yetmezlik  
DVT: Derin Ven Trombozu

Tabloda görüldüğü gibi toplamda 7 (%3,13) hastada PE tanısı konulurken en sık konulan diğer tanıların oranı sırasıyla %44,84 (n=100) AKS ve %24,21 (n=54) pnömoni olmuştur. Daha az rastlanan diğer hastalıklar arteriyal emboli, plevral efüzyon, atriyal fibrilasyon, gastrointestinal kanama, intrakraniyal kanamadır. Acil serviste yeni tanı konan 223 hastanın 95'i (%42,6) YBU'ne, 70'i (%31,4) kliniğe yatırılırken 54 hasta (%24,2) taburcu edilmiştir.

D-dimer negatif hastaların 806'sında (%55,85) ise daha önce mevcut hastalık zemininde gelişen ek sorunlar saptanmış ve tedavi edilmiştir. Bu hastalıkların dağılımı Tablo 9'da görülmektedir.

**Tablo-9:** D-dimer negatif hastalarda eşlik eden ek hastalıklar.

		D-Dimer (-)		*p.
		N	%	
Eski Tanı	KAH	156	19,35%	,001
	HT	133	16,50%	
	ML	104	12,90%	
	KOAH	99	12,28%	
	DM	76	9,42%	
	RM	34	4,21%	
	KY	33	4,09%	
	KRY	24	2,97%	
	AST	22	2,72%	
	DVT	15	1,86%	
	EPL	11	1,36%	
	DIĞER	99	12,28%	
TOPLAM	806	100%		

\* Pearson Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyi

KAH: Koroner Arter Hastalığı  
HT: Hipertansiyon  
ML: Malignite  
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı  
DM: Diyabetes Mellitus  
RM: Romatolojik Hastalık  
KY: Kalp Yetmezliği  
KRY: Kronik Renal Yetmezlik  
AST: Astım  
DVT: Derin Ven Trombozu  
EPL: Epilepsi

Tabloda görüldüğü gibi eşlik eden en sık hastalıklar sırasıyla %19,35 (n=156) KAH, %16,50 (n=133) hipertansiyon, %12,90 (n=104) malignite ve %12,28 (n=99) KOAH olmuştur. Daha az rastlanan diğer hastalıklar geçirilmiş PE öyküsü, atriyal fibrilasyon, geçirilmiş BDH öyküsü ve kapak replasmanıdır. Daha önce tanısı olan hastalıkların eşlik ettiği 806 olgu değerlendirildiğinde; 92 hasta (%11,4) YBU'ne, 81 hasta (%10,0) kliniğe yatırılarak tedavi edilmiştir. Kalan hastaların 5'i (%0,6) tedaviyi reddederek acil servisten ayrılırken toplam 628 (%77,9) hasta taburcu edilmiştir.

D-dimer negatif 1207 hastada (%83,64) ise acil patoloji saptanmamış, ilk değerlendirmesi yapıldıktan sonra önerilerle taburcu edilmiştir.

D-dimer negatif 1443 hastanın sonuçları Tablo 10'da görülmektedir.

**Tablo-10:** D-dimer negatif olguların sonuçları.

		D-Dimer (-)		*p.
		N	%	
Sonuç	TB	1207	83,65%	,001
	YBU	127	8,80%	
	KLN	101	7,00%	
	TR	8	0,55%	
	EX	0	0,00%	
	İT	0	0,00%	
	TOPLAM	1443	100%	

\* Pearson Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyi

TB: Taburcu  
YBU: Yoğun Bakım Ünitesi  
KLN: Klinik  
TR: Tedavi Ret  
EX: Exitus  
İT: İzinsiz Terk

Tabloda görüldüğü gibi D-dimer negatif hastaların %8,80'i (n=127) yoğun bakım ünitesine yatırılırken %7,00'si (n=101) kliniğe yatırılmıştır.

Gebelik saptanan 28 hastanın 13'ünde ek patoloji saptanmaksızın D-dimer pozitif bulunmuştur.

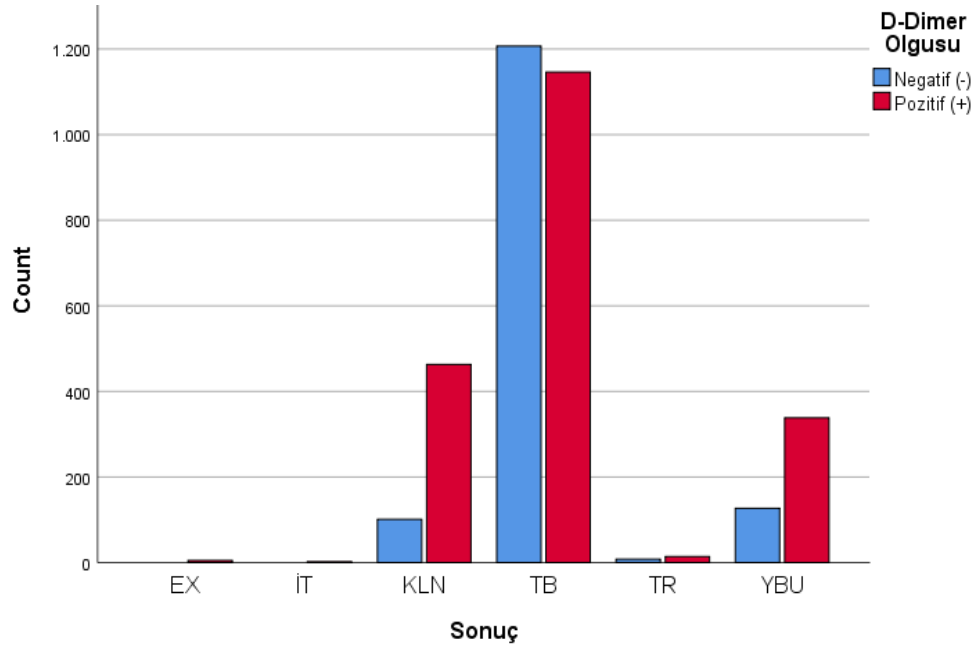
Çalışmamızda D-dimer'in duyarlılığı %91,36, özgüllüğü %43,12, pozitif kestirim değeri %3,76, negatif kestirim değeri %99,51 olarak bulunmuştur. D-dimer pozitif ve D-dimer negatif hastaların sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 11 ve Şekil 5'de gösterilmiştir.

**Tablo-11:** D-dimer pozitif ve D-dimer negatif hastaların sonuçlarının karşılaştırılması

		D-Dimer (-)		D-Dimer (+)		*p.
		N	%	N	%	
Sonuç	TB	1207	83,65%	1146	58,23%	,001
	YBU	127	8,80%	338	17,17%	
	KLN	101	7,00%	463	23,53%	
	TR	8	0,55%	14	0,71%	
	EX	0	0,00%	5	0,25%	
	İT	0	0,00%	2	0,10%	
TOPLAM		1443	100%	1968	100%	

\* Pearson Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyi

TB: Taburcu  
YBU: Yoğun bakım ünitesi  
KLN: Klinik  
TR: Tedavi ret  
EX: Exitus  
İT: İzinsiz terk



**Şekil-5:** D-dimer pozitif ve D-dimer negatif hastaların sonuçlarının karşılaştırılması.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

PE tanısında D-dimer testi en iyi klinik olasılık değerlendirmesi ile birlikte kullanılır. Kantitatif yöntemlerle çalışılan D-dimer testinin negatif prediktif değeri yüksek olup özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan, klinik olasılığı düşük ve orta olan hastalarda, normal D-dimer seviyesi akut PTE veya DVT'nu >%95 duyarlılık ile dışlar (81,82).

Plazma D-dimer düzeyinin spesifitesi düşüktür (83). Bizim çalışmamızda D-dimer pozitif 1968 olgunun sadece 74'ünde PE tanısı konulmuştur. Fakat PE riskinin düşük olduğu düşünülen hastalar için normal bir D-dimer (<500 ng/mL) PE'yi etkin bir şekilde dışlar ve genellikle başka test gerekmez (82). Bizim çalışmamızda D-dimer negatif 1443 olgunun 7'sinde PE tanısı konulmuştur. Çalışmamızda D-dimer'in duyarlılığı %91,36, özgüllüğü %43,12, pozitif kestirim değeri %3,76, negatif kestirim değeri %99,51 olarak bulunmuştur.

D-dimer düzeyleri ileri yaşlarda (>50 yaş) artar (83). Çok uluslu bir prospektif çalışmada yaşa uyarlanmış D-dimer eşik değeri standart 500 mg/L yerine, > 50 yaş hastalarda her yaş için 10 mg/L eklenmesi ile yanlış negatif bulgular olmaksızın PTE'nin dışlanabileceği hasta oranı %6.4'ten %30'a kadar arttırılmıştır (84). Biz de çalışmamızda hastalar için eşik değeri tespit ederken yaş için düzeltilmiş formül kullandık.

Akut hastalıklar D-dimer düzeyini yükseltmektedir (83). Giuseppe Lippi ve arkadaşları (85) acil servise başvuran ve VTE ön tanısı ile D-dimer istenen 1647 hastayı içeren çalışmada en sık konan tanıları %15,6 enfeksiyon, %12,1 VTE, %9,4 senkop, %8,9 kalp yetmezliği, %8,2 travma, %5,8 malignite olarak bulmuştur. Halide Akbaş ve arkadaşları (86) 671 hastayı içeren çalışmada acil servise başvuran yüksek D-dimer düzeyli hastalarda en sık saptanan tanıları sırasıyla %19 enfeksiyon, %15,9 kalp ve dolaşım hastalıkları, %12,9 non-spesifik hastalıklar, %12 atipik göğüs ağrısı, %10,7 malignite, %7,6 PE olarak bulmuştur. Nitekim bizim çalışmamızda görüldüğü gibi D-dimer pozitif olgularda yeni konulan tanılar değerlendirildiğinde sadece

74 hastada (%10,54) PE tanısı konulurken en sık konulan tanıların oranı sırasıyla %33,61 (n=236) pnömoni ve %13,96 (n=98) AKS olmuştur.

Kanser venöz trombozun önemli bir nedenidir (87). Levitan ve arkadaşları (88) yaptıkları bir çalışmada, kanser hastalarında VTE insidansının yüksek olduğunu bildirmişlerdir. PE ile komplike akciğer kanseri olan yaşlı hastalarda dispne, göğüs ağrısı ve/veya hemoptizi bulunur (89). Bu bulgular PE kliniği ile benzerlik gösterir (90). Nitekim bizim çalışmamızda D-dimer pozitif hastalarda yeni tanı konulan grupta 18 hastada (%2,56) malignite saptanırken daha önce konmuş tanısı olan 1522 hastada %24,57 (n=374) ile en sık eşlik eden hastalık malignite olmuştur.

Yapılan araştırmalar plazma D-dimer düzeyleri ile inme arasında pozitif bir ilişki olduğu sonucuna varmıştır (91). Joan Montaner ve arkadaşları, inme etiyojisini aydınlatmaya yönelik yaptıkları çalışmada D-dimer seviyelerinin akut, subakut ve kronik dönemlerde yüksek olduğunu göstermiştir (92). Folsom ve arkadaşları (93) yüksek serum bazal D-dimer düzeylerinin iskemik ve kardiyembolik inme ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Bizim çalışmamızda yeni tanı konulan hastaların %3,13 (n=22)'ünde tıkaçıcı BDH saptanmıştır.

D-Dimer düzeyi böbrek fonksiyon bozukluğunda artar (83). Gregor Linder ve arkadaşları 1305 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada eGFR<60 mL/dk olan hastalarda D-dimer düzeyinin arttığını bulmuşlardır (94). Çalışmamızda D-dimer pozitif olgularda özgeçmiş sorgulandığında %6,37 (n=97) KRY saptanmıştır.

D-dimer düzeyi RM'larda artar (83). D-dimer pozitif olgularda özgeçmiş sorgulandığında %3,35 (n=51) hastada RM saptanmıştır.

D-dimer düzeyleri normal gebelik sırasında artar (95). Sağlıklı gebeler üzerinde yapılan bir çalışmada, gebelerin D-dimer düzeylerini üç trimesterde ölçerek D-dimer düzeylerinin gebelik süresince progresif olarak arttığı ve 3.trimesterde en yüksek seviyeye ulaştığı sonucunu bulunmuştur (96). Nitekim bizim çalışmamızda gebelik saptanan 28 hastanın 13'ünde ek patoloji saptanmaksızın D-dimer pozitif bulunmuştur.

PE tanısında plazma D-dimer düzeylerinin spesifitesi düşüktür (83). Halide Akbaş ve arkadaşları (86) çalışmalarında D-dimer düzeylerinin hastaneye yatışı tahmin etmede etkin olmadığını bulmuştur. Fakat bizim çalışmamızda D-dimer pozitif olgularda PE tanısı düşük olmakla birlikte yatış gerektiren diğer hastalıkların anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). YBU yatış oranı D-dimer pozitif hastalarda %17,2 iken D-dimer negatif hastalarda bu oran %8,8 çıkmıştır. Klinik yatış oranları incelendiğinde D-dimer pozitif hastalarda %23,5 iken D-dimer negatif hastalarda bu oran %7 çıkmıştır.

D-dimer, PE tanısında spesifitesi düşük bir markerdir. Fakat D-dimer pozitif olgularda PE dışında klinik ve özellikle YBU yatış gerektiren hastaların oranı yüksektir. Bu yüzden D-dimer pozitif olgularda PE tespit edilmese bile özellikle malignite gibi acil muayene ve tetkiklerinde saptanmayan ciddi tabloların sıklığı göz önünde bulundurularak bu hastaların ileri tetkik ve tedavisinin gerektiği düşünülmektedir. Konu ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2411-20.
2. Keller K, Beule J, Balzer JO, Dippold W. D-Dimer and thrombus burden in acute pulmonary embolism. *American Journal of Emergency Medicine* 2018 ;36:1613-8.
3. Bass AR, Fields KG, Goto R, Turissini G, Dey S, Russell LA. Clinical decision rules for pulmonary embolism in hospitalized patients: a systematic literature review and meta-analysis. *Thrombosis and Haemostasis* 2017;117:2176-85.
4. Wakai A, Gleeson A, Winter D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine. *Emergency Medicine Journal* 2003;20:319–25.
5. Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *British Medical Journal* 2009;339:b2990.
6. Farm M, Siddiqui AJ, Onelöv L, et al. Age-adjusted D-dimer cut-off leads to more efficient diagnosis of venous thromboembolism in the emergency department: a comparison of four assays. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2018;16:866-75.
7. Gaffney PJ. Subunit relationships between fibrinogen and fibrin degradation products. *Thrombosis Research* 1973;2:201-18.
8. Kopec M, Teisseyre E, Dudek-Wojciechowska G, Kloczewiak M, Pankiewicz A, Latallo ZS. Studies on the 'double D' fragment from stabilized bovine fibrin. *Thrombosis Research* 1973;2: 283-92.
9. Gaffney PJ. D-dimer. History of the discovery, characterisation and utility of this and other fibrin fragments. *Fibrinolysis* 1993;7:2–8.
10. Greenberg CS, Devine DV, McCrae KM. Measurement of plasma fibrin D-dimer levels with the use of a monoclonal antibody coupled to latex beads. *American Journal of Clinical Pathology* 1987;87:94–100.
11. Favresse J, Lippi G, Roy PM, et al. D-dimer: preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2018;55:548-77.
12. Robers HR, Monroe DM, Escobar MA. Current concepts of hemostasis. *Anesthesiology* 2004;100:722-30.
13. Schenone M, Furie BC, Furie B. The blood coagulation cascade. *Current Opinion in Hematology* 2004;11:272-7.
14. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden, tıbbi farmakoloji. 8. baskı. Ankara: Hacettepe-Taş; 1998. 588-620.
15. Rubin BG, Santoro SA, Sicard GA. Platelet interactions with the vessel wall and prosthetic grafts. *Annals of Vascular Surgery* 1993;7:200-7.
16. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Klinik anesteziyoloji. 4. baskı. Ankara: Öncü Basımevi; 2008. 783-8.
17. Bennett JS. Disorders of platelet function: Evaluation and treatment. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 1991;58:413-7.



18. Szántó T, Joutsu-Korhonen L, Deckmyn H, Lassila R. New insights into von Willebrand disease and platelet function. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:55-63.
19. Wu KK. Endothelial cells in hemostasis, thrombosis, and inflammation. *Hospital Practice* 1992;27:145-50.
20. Linden MD. Platelet physiology. *Methods in Molecular Biology* 2013;992:13-30.
21. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical anesthesia*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins Company; 2001. 212-33.
22. Colman RW, Clowes AW, George JN. Overview of hemostasis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ. *Hemostasis and Thrombosis*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. 3-16.
23. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. 9. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1996. 464-9.
24. Clemetson KJ. Platelets and primary haemostasis. *Thrombosis Research* 2012;129:220-4.
25. Hathcock J. Vascular biology: The role of tissue factor. *Seminars in hematology* 2004;41:30-4.
26. Gürdöl F, Ademoğlu E. *Biyokimya*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2010.511-9.
27. Adams GL, Manson RJ, Turner I, Sindram D, Lawson JH. The balance of thrombosis and hemorrhage in surgery. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2007;21:13-24.
28. Chan AK, Paredes N. The coagulation system in humans. *Methods in Molecular Biology* 2013;992:3-12.
29. Diethorn ML, Weld LM. Physiologic mechanism of hemostasis and fibrinolysis. *The Journal of Cardiovascular Nursing* 1989;4:1-10.
30. Thachil J, Lippi G, Favaloro EJ. D-Dimer testing: Laboratory aspects and current issues. *Methods in Molecular Biology* 2017;1646:91–104.
31. Sidelmann JJ, Gram J, Jespersen J, Kluft C. Fibrin clot formation and lysis : Basic mechanisms 2000;26:605-18.
32. Blombäck B. Fibrinogen and fibrin--proteins with complex roles in hemostasis and thrombosis. *Thrombosis Research* 1996;83:1-75.
33. Lippi G, Franchini M, Targher G, Favaloro EJ. Help me, Doctor! My D-dimer is raised. *Annals of Medicine* 2008;40:594-605.
34. Doolittle RF. Structural aspects of the fibrinogen to fibrin conversion. *Advances in Protein Chemistry* 1973;27:1-109.
35. Brass EP, Forman WB, Edwards RV, Lindan O. Fibrin formation: the role of the fibrinogen-fibrin monomer complex. *Thrombosis and Haemostasis* 1976;36:37-48.
36. Graeff H, Hafter R. Detection and Relevance of crosslinked fibrin derivatives in blood. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1982;8:57–68.
37. Doolittle RF. Fibrinogen and Fibrin. *Scientific American*. 1981;245:126-135.
38. Lip GY, Lowe GD. Fibrin D-dimer: a useful clinical marker of thrombogenesis? *Clinical science* 1995;89: 205-14.

39. Rylatt DB, Blake AS, Cottis LE, et al. An immunoassay for human D dimer using monoclonal antibodies. *Thrombosis Research* 1983;31:767-78.
40. Gaffney PJ. Distinction between fibrinogen and fibrin degradation products in plasma. *International Journal of Clinical Chemistry* 1975;65:109-15.
41. Koopman J, Haverkate F, Koppert P, Nieuwenhuizen W, Brommer EJ, Van der Werf WG. New enzyme immunoassay of fibrin-fibrinogen degradation products in plasma using a monoclonal antibody. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1987;109:75-84.
42. Noyan T. Klinik tanı ve laboratuvar pratiğinde D-dimer testi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2012;10:35-40.
43. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clinical Chemistry* 2011;57:1256-62.
44. De Moerloose P, Desmarais S, Bounameaux H, et al. Contribution of a new, rapid, individual and quantitative automated D-dimer ELISA to exclude pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1996;75:11-3.
45. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen : current concepts and future prospects. *Blood* 2009;113:2878-87.
46. Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, et al. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *Lancet* 1991; 337:196-200.
47. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, ark. Türk toraks derneği pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009.
48. Kumar DR, Hanlin, E, Glurich I, Mazza JJ, Yale SH. Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology. *Clinical Medicine and Research* 2010;8:168-72.
49. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Archives of Internal Medicine* 1998;158:585-93.
50. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* 2020;41:543-603.
51. Arseven O, Okumuş NG, Öngen G, ark. Türk toraks derneği pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2021.
52. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, et al. Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999;210:353-9.
53. Ishaaya E, Tapson VF. Advances in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *F1000Research* 2020;44:1-10.
54. Khalil J, Bensaid B, Elkacemi H, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem. *World Journal of Surgical Oncology* 2015;13:204.
55. Wattanakit K, Cushman M. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2009;15:408-12.

56. Andrassy K, Oertel PJ, Mehls O, Kreuzer W, Koderisch J, Ritz E. Thromboembolic complications and haemostasis in the nephrotic syndrome--is there a difference between children and adults? *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association* 1983;19:597-601.
57. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. *European Heart Journal* 2011.
58. Cominacini L, Rigoni A, Pasini AF, et al. The binding of oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) to ox-LDL receptor-1 reduces the intracellular concentration of nitric oxide in endothelial cells through an increased production of superoxide. *The Journal of Biological Chemistry* 2001;276:13750-5.
59. Carr AC, McCall MR, Frei B. Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2000;20:1716-23.
60. Kockx MM. Apoptosis in the atherosclerotic plaque: quantitative and qualitative aspects. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1998;18:1519-22.
61. Lip GY, Lowe GD. ABC of atrial fibrillation. Antithrombotic treatment for atrial fibrillation. *British Medical Journal* 1996;312:45-9.
62. Lip GY. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet* 1995; 346:1313-4.
63. Montellano FA, Ungethüm K, Ramiro L, et al. Role of blood-based biomarkers in ischemic stroke prognosis: a systematic review. *Stroke* 2021; 52:543-51.
64. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:338S-400S.
65. Quick G, Eisenberg P. Bedside measurement of D-dimer in the identification of bacteremia in the emergency department. *The Journal of Emergency Medicine* 2000;19:217- 23.
66. Kubzik L. The lung. In: Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, Collins T (eds). *Robbins Pathologic Basis Of Disease*. 6th edition. WB. Saunders; 1999: 697- 755.
67. Arslan S, Ugurlu S, Bulut G, Akkurt I. The association between plasma D-Dimer levels and community-acquired pneumonia. *Clinics* 2010;65:593-7.
68. Carey MJ, Rodgers GM. Disseminated intravascular coagulation; clinical and laboratory aspects. *American Journal of Hematology* 1998;59:65-8.
69. Goldhaber SZ. Venous Thromboembolism in Heart Failure Patients: Pathophysiology, Predictability, Prevention. *Journal of the American College of Cardiology* 2020;75:159-62.
70. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *The New England journal of medicine* 2008;359:2025-33.

71. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Practice and Research Clinical Haematology* 2003;16:153-68.
72. Eggebrecht H, Naber CK, Bruch C, et al. Value of plasma fibrin D-dimers for detection of acute aortic dissection. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;44:804-9.
73. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003;107:87-92.
74. Vukovich T, Teufelsbauer H, Fritzer M, Kreuzer S, Knoflach P. Hemostasis activation in patients with liver cirrhosis. *Thrombosis research* 1995;77:271-8.
75. Francis RB Jr. Elevated fibrin D-dimer fragment in sickle cell anemia: evidence for activation of coagulation during the steady state as well as in painful crisis. *International Journal on Haemostasis and Thrombosis Research* 1989;19:105-11.
76. Gillis S, Cappellini MD, Goldfarb A, Ciceri L, Fiorelli G, Rachmilewitz EA. Pulmonary thromboembolism in thalassemia intermedia patients. *Haematologica* 1999;84:959-60.
77. Bauer KA, Lip GYH. Overview of the causes of venous thrombosis. *Uptodate* 2007.
78. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Seminars in Hematology* 2007;44: 62-9.
79. Tas Gülen S. Pulmonary Thromboembolism: Definition and Epidemiology. *Turkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2016;9:1-5.
80. Johannesdottir SA, Schmidt M, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. Autoimmune skin and connective tissue diseases and risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012;10:815-21.
81. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thrombosis and Haemostasis* 2009;101:886-92.
82. den Exter PL, van Es J, Klok FA, et al. Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism. *Blood* 2013;122:1144-9.
83. Kabrhel C, Mark Courtney D, Camargo CA Jr, et al. Factors associated with positive D-dimer results in patients evaluated for pulmonary embolism. *Academic Emergency Medicine* 2010;17:589-97.
84. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *Journal of the American Medical Association* 2014;311:1117-24.
85. Lippi G, Bonfanti L, Saccenti C, Cervellin G. Causes of elevated D-dimer in patients admitted to a large urban emergency department. *European Journal of Internal Medicine* 2014;25:45-8.
86. Akbaş SH, Can M, Kılıçarslan I, Özdem S, Çete Y, Gültekin M. Acil Servise Başvuran Yüksek D-dimer Düzeyli Hastalarda Tanı Dağılımı ve D-dimer Düzeylerinin Hastaneye Yatış ve Ölüm Oranları ile İlişkisi. *Turkish Journal of Emergency Medicine* 2004;4:149-154.

87. Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2017;118:79-83.
88. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine* 1999;78:285-91.
89. Wang S, Zimmermann S, Parikh K, Mansfield AS, Adjei AA. Current Diagnosis and Management of Small-Cell Lung Cancer. *Mayo Clinic Proceedings* 2019 ;94:1599-622.
90. Stein PD, Gottschalk A, Saltzman HA, Terrin ML. Diagnosis of acute pulmonary embolism in the elderly. *Journal of the American College of Cardiology* 1991 ;18:1452-7.
91. Hamatani Y, Nagai T, Nakai M, et al. Elevated plasma d-dimer level is associated with short-term risk of ischemic stroke in patients with acute heart failure. *Stroke* 2018;49:1737-40.
92. Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P et al. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke* 2008;39:2280-7.
93. Folsom AR, Gottesman RF, Appiah D, Shahar E, Mosley TH. Plasma d-dimer and incident ischemic stroke and coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 2016;47:18-23.
94. Lindner G, Funk GC, Pfortmueller CA, et al. D-dimer to rule out pulmonary embolism in renal insufficiency. *The American Journal of Medicine* 2014 ;127:343-7.
95. Kovac M, Mikovic Z, Rakicevic L, et al. The use of d-dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2010;148:27-30.
96. Gutiérrez García I, Pérez Cañadas P, Martínez Uriarte J, et al. D-dimer during pregnancy: establishing trimester-specific reference intervals. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2018;78:439-4.

## 7. EKLER

**EK-1: ETİK KURUL İZİN FORMU**

## ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

<b>ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI</b>		Acil Servise Başvuran ve Pulmoner Emboli Ön Tanısı İle D-Dimer İstenen Hastaların Prognostik Özellikleri ve Mevcut Komorbiditileri İle İlişkisinin Retrospektif Olarak İncelenmesi					
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No:</b> 2021-R25	<b>Tarih:</b> 16 Haziran 2021					
	<p>Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşımları ve yöntemleri dikkate alınarak incelendi.</p> <p>1-Araştırmanın başvurusu dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna,</p> <p>2-Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırmaya tamamlanmış olduğu özel bir sonuç raporunun hazırlanarak kurumunuza iletilmesine,</p> <p>3-Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan izin alınması gerektiğinin sorumlu araştırmacılara iletilmesine toplantıyla katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.</p>						
<b>ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>							
<b>ÇALIŞMA ESASI</b>	Bağ ve Böbrek Hastalıkları Klinik Araştırmaları Bölümünde Yürütülen, İyileştirici Klinik Uygulamalar Kapsamında						
<b>BAŞKANIN UNVANI ADI SOYADI</b>	Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU						
<b>ÜYELER</b>							
<b>Unvanı/Adı/Soyadı</b>	<b>Unvanlık Alanı</b>	<b>Kurumu</b>	<b>Cinsiyet</b>		<b>Araştırma ile İlgili</b>		<b>Katılım *</b>
Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bursa ULU Tip Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr.EMRAHAĞAS SİĞİRCİ Başkan Yardımcısı	Anesteziyoloji	Bursa ULU Tip Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr.M. Arzu YILMAZ Üye	Farmakoloji	Bursa ULU Tip Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr.Hüseyin ÖZKAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bursa ULU Tip Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Yenidoğan BD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr.Hüseyin ARI Üye	Kardiyoloji	Bursa Yüksek İhtisas CAH Kardiyoloji Şubesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Doc.Dr. Ayhan TÜRKCAN Üye	İç Hastalıkları	Bursa ULU Tip Fakültesi İç Hastalıkları AD	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Doc.Dr.Kadir HÜYSAL Üye	Neuroloji	Bursa Yüksek İhtisas CAH Neuroloji	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Doc.Dr.Ömer ÖZGÜL Üye	İç Hastalıkları Endokrin ve Metabolizma	BURU Tip Fakültesi İç Hastalıkları AD Endokrinoloji ve Metabolizma BD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr.Özge Özgenç YILMAZ Üye	İyileştirici	Bursa ULU Tip Fakültesi İyileştirici AD	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr.Özge Özgenç ERER KAYA Üye	Tip Tanı ve Tedavi	Bursa ULU Tip Fakültesi Tip Tanı ve Tedavi AD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Av. Ahmet BAYRAM	Hukuk	Bursa ULU Hukuk Fakültesi Hukuk	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Yrd.Doç.Dr. MUHTAR Üye	Sağlık İstatistikleri	Sakarya Meslek Yüksekokulu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

\* Toplantıda Bulunan

## 8. TEŞEKKÜR

Acil Tıp Uzmanlık eğitimim süresince değerli katkıları olan ve çalışmamın her aşamasında yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Halil İbrahim ÇIKRIKLAR'a, değerli hocalarım; Prof. Dr. Erol ARMAĞAN, Prof. Dr. Şahin ASLAN, Prof. Dr. Şule AKKÖSE AYDIN, Prof. Dr. Özlem KÖKSAL, Doç. Dr. Vahide Aslıhan DURAK ve Öğr. Gör. Dr. Fatma ÖZDEMİR'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimi süresince her zaman saygı, sevgi ve işbirliği içinde çalıştığımız değerli asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma, her konuda yanımda olan, bana desteğini her zaman hissettiren ve benimle birlikte bu sürecin zorluk ve güzelliklerini paylaşan başta sevgili eşim Ergül ÖZEL KURTOĞLU'na ve aileme desteklerinden ötürü teşekkür ederim.



## 9. ÖZGEÇMİŞ

■■■■ yılında ■■■■e doğdum. 2009 yılında Kocaeli Anadolu Lisesi'nden mezun oldum. 2009 yılında başladığım Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki eğitimimi 2015 yılında tamamladım. Pratisyen hekim olarak bir süre Kocaeli Başiskele Toplum Sağlığı Merkezi'nde görev yaptıktan sonra 07.09.2017 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. 2018 yılında eşim Ergül Özel Kurtoğlu ile evlendim.