



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

D-DİMER DEĞERİ YÜKSEK OLAN VE ACİL PATOLOJİ SAPTANMAYIP
TABURCU EDİLEN HASTALARIN TAKİBİ VE SONUÇLARININ
RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Fulya Büşra KAVAL

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2022



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

D-DİMER DEĞERİ YÜKSEK OLAN VE ACİL PATOLOJİ SAPTANMAYIP
TABURCU EDİLEN HASTALARIN TAKİBİ VE SONUÇLARININ
RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Fulya Büşra KAVAL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Halil İbrahim ÇIKRIKLAR

Bursa-2022

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| Kısaltmalar..... | iii |
| Tablo Listesi..... | iv |
| Şekil Listesi..... | v |
| Özet..... | vi |
| İngilizce Özet..... | vii |
| Giriş ve Amaç..... | 1 |
| Genel Bilgiler..... | 3 |
| Hemostaz..... | 3 |
| Fibrin Pıhtı Oluşumu ve Yıkımı..... | 6 |
| D-dimer..... | 9 |
| D-dimer Laboratuvar Testleri..... | 10 |
| D-dimer Ölçümünün Klinik Kullanımı..... | 11 |
| DVT..... | 11 |
| PE..... | 12 |
| Gebelikte VTE..... | 13 |
| DİK..... | 13 |
| Akut Aort Diseksiyonu..... | 13 |
| Maligniteler..... | 14 |
| Böbrek Yetmezliği..... | 14 |
| Kalp Yetmezliği ve Kapak Hastalıkları | 14 |
| Serebrovasküler Olaylar..... | 14 |
| Pnömoni..... | 14 |
| Gebelik..... | 14 |
| Sepsis..... | 15 |
| Karaciğer Yetmezliği..... | 15 |
| Orak Hücreli Anemi..... | 15 |

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| Ameliyat Sonrası Dönemler..... | 15 |
| Otoimmün Hastalıklar..... | 15 |
| Gereç ve Yöntemler..... | 16 |
| İstatistik Analizi..... | 16 |
| Bulgular..... | 18 |
| Tartışma ve Sonuç..... | 21 |
| Kaynaklar..... | 24 |
| Ekler..... | 34 |
| Teşekkür..... | 35 |
| Özgeçmiş..... | 36 |

KISALTMALAR

- AS:** Acil servis
PE: Pulmoner emboli
AAD: akut aort diseksiyonu
vWF: von Willebrand faktörü
TGF-a: Tümör büyüme faktörü a
ADP: Adenozin difosfat
ATP: Adenozin trifosfat
Ca: Kalsiyum
Gplb: Glikoprotein Ib
TxA2: Tromboksan A2
TF: Doku faktörü
ATIII: Antitrombin III
TFPI: Doku faktörü plazminojen inhibitörü
APC: Aktive protein C
TAFI: Trombinle aktive edilmiş fibrinoliz inhibitörü
u-PA: Ürokinaz plazminojen aktivatörü
t-PA: Doku plazminojen aktivatörü
PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PAI-2: Plazminojen aktivatör inhibitörü-2
A2AP: Alfa 2 antiplazmin
A2PI: Alfa 2 plazmin inhibitörü
ELISA: Enzim bağlı immunosorbent deneyi
VTE: Venöz tromboemboli
DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon
DVT: Derin ven tromboz
AF: Atriyal fibrilasyon
KAH: Koroner arter hastalığı

TABLO LİSTESİ

Tablo-1. Hastaların yaş, D-Dimer, taburculuk sonrası arama süresi ve cinsiyet dağılımının “D-Dimer gruplarına göre” karşılaştırma sonuçları

Tablo-2. Hasta sonuçlarının d-dimer gruplarına göre dağılımı ve karşılaştırma sonuçları

Tablo 3. Hastalıkların gruplara göre dağılımı

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1. Hasta sonuçlarının D-dimer Gruplarına göre dağılımı

ÖZET

Çalışmamızın amacı acil servise başvuran, D-dimer değeri yüksek olup acil patoloji saptanmayan hastaların taburculuktan sonraki süreçte yapılan takiplerinde morbidite ve mortalite oranının retrospektif olarak incelenmesidir.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi AS'ine Ocak 2018-Aralık 2019 tarihleri arasındaki iki yıllık dönemde başvuran PE ön tanısı ile D-dimer tetkiki istenen 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. D-dimer değeri yüksek olup bir patoloji saptanmayan ve taburcu edilen olgular hasta grubu olarak alınmıştır. Kontrol grubu olarak ise D-dimer negatif olup patoloji saptanmayan ve taburcu edilen hastalardan oluşmuştur.

Çalışmaya 297 D-dimer (+) ve 297 D-dimer (-) olmak üzere toplam 594 olgu dâhil edilmiştir. D-dimer (-) grupta hasta oranı %1,68 (n=5) iken D-dimer (+) grupta bu oran %18,86 (n=56) olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001). Dimer (+) grupta en sık rastlanan hastalık pnömoni (n=11) ve Koroner Arter Hastalığı (n=5) olarak tespit edilmiştir. D-dimer (-) grupta exitus oranı %1,68 (n=5) iken D-dimer (+) grupta bu oran %11,78 (n=35) olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001).

Sonuç olarak D-dimer pozitif grupta hem hastalık hem de mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

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

SUMMARY

FOLLOW-UP AND RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF PATIENTS WITH HIGH D-DIMER VALUE AND DISCHARGED WITH NO EMERGENCY PATHOLOGY

The aim of our study is to retrospectively examine the patient in the emergency room in terms of morbidity and treatment in the follow-up period after the discharge of the patient with a high D-dimer value and no disease pathology.

Patients over the age of 18, who applied to Bursa Uludağ University Faculty of Medicine in the two-year period between January 2018 and December 2019, were included in the study. Cases with high D-dimer values and no pathology detected and discharged were considered as the patient group. As the control group, it consisted of patients who were D-dimer negative and no pathology was found and were discharged.

A total of 594 cases, 297 of which were D-dimer (+) and 297 D-dimer (-), were included in the study. While the rate of patients in the D-dimer (-) group was 1.68% (n=5), this rate was 56 18.86% (n=56) in the D-dimer (+) group, the difference was statistically significant (p=0.001). The most common diseases in the dimer (+) group were pneumonia (n=11) and Coronary Artery Disease (n=5). While the exitus rate was 1.68% (n=5) in the D-dimer (-) group, this rate was 11.78% (n=35) in the D-dimer (+) group, and the difference was statistically significant (p=0.001).

As a result, both morbidity and mortality rates were found to be statistically significantly higher in the D-dimer positive group.

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

1.GİRİŞ ve AMAÇ

D-dimer, fibrin yıkım ürünüdür (1). Kan pıhtılaşması ile ilgili çeşitli durumlarda kan D-dimer seviyesi artar (2).

Normal plazma D-dimer seviyesi genellikle litre başına 500 mikrogramdan ($\mu\text{g/L}$) daha azdır (3). Birçok çalışma, 50 yaş üstü hastalarda eşik değer için; Yaş x 10 = ng/mL, formülünü önermektedir (4-6).

Hızlı, basit ve ucuz bir test olan D-dimer, Derin Ven Trombozu (DVT) ve Pulmoner Embolinin (PE) ekarte edilmesinde kullanılmaktadır (3,7, 8). Yapılan bir çalışmaya göre gebe hastalarda normal D-dimer düzeyi venöz tromboembolik olayı güvenli olarak ekarte ettirmektedir (9).

Kan D-dimer değerlerinin yüksek bulunduğu durumlar yaşlı hastalar, kanserli veya sistemik enfeksiyonu olan hastalar, gebelik, yakın zamanda geçirilmiş ameliyatlar veya travmaladır (3). D-dimer aynı zamanda endokardit ve mikoplazma pnömonisi için kritik bir tanı göstergesi olarak önerilir (10, 11). D-dimer, akut aort diseksiyonu (AAD) tanısında yüksek duyarlılığa ve düşük özgüllüğe sahip ve bu hastalarda yüksek negatif prediktif değere sahiptir (12). D-dimerler, izole baş ağrısı olan hastalarda sinüs ven trombozunu dışlamak için yüksek bir negatif prediktif değere sahiptir ama duyarlılık daha düşüktür (13).

D-dimer hem bir tanı aracı hem de prognoz tahmininde yararlı bir moleküldür (14). Kolorektal kanser, mide kanseri, meme ve özefagus kanserleri ve diğer malignitelerde D-dimer değeri artmış bulunmakta olup, özellikle akciğer malignitelerinde yüksek saptanan D-dimer değerleri kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (21). Bazı metanalizlerde kafa travması sonrası progresif hemorajik hasar olan hastaların D-dimer yüksekliğinin morbidite ve mortalite açısından yüksek risk altında olduğu saptanmıştır. Yüksek D-dimer düzeyi progresif hemorajik hasarı olanlarda kötü prognoz belirteçidir (15). Rodelo ve arkadaşları septik hastalarda daha yüksek D-dimer düzeylerine sahip olan vakalarda mortalite oranının yüksek olduğunu bulmuşlardır (16).

Toplum kaynaklı pn6moni geçiren hastalarda y6ksek d-dimer seviyeleri mortalite riskinin g6stermektedir.

Bununla birlikte referans aralığındaki D-dimer seviyelerinde 6l6m riskini daha d6ş6k g6stermektedir (17).

Çalışmamızın amacı acil servise başvuran ve D-dimer değeri y6ksek olup acil patoloji saptanmayan ve taburcu edilen hastaların takip edilen sonraki s6rete morbidite ve mortalite oranının retrospektif olarak incelenmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Hemostaz

Heme ve staz kelimelerin birleşiminden ortaya çıkan hemostaz kavramı pıhtılaşma ve kanama arasındaki denge anlamını taşımaktadır (18). Hemostaz, pıhtılaşma, trombosit aktivasyonu ve vasküler onarım süreçlerini kapsar (19).

Vasküler erozyonda veya yırtılmada dolaşımdaki trombositler aktifleşir, doku faktörünün aktivasyonuna ve fibrin oluşumuna yol açar (20).

Pıhtı yapısından, fibrinojen izoformlarından, trombin oluşum hızından etkilenen fibrinolitik sistem de hemostazın dengelenmesinde görev üstlenmektedir. (21). Hemostazda trombohemorajik terazisinin korunmasında aşırı pıhtılaşmanın önlenmesinde görevli inhibitör mekanizmalar da mevcuttur (22).

Hemostazın primer ve sekonder olmak üzere aşamaları vardır. Birincil hemostazda trombositler ve vasküler yapının bazı negatif yüklü moleküller aracılığıyla trombosit tıkaçı ortaya çıkmaktadır (23). Subendotelial tabakada kollajen, Von Willebrand faktörü (vWF) laminin, trombospondin ve vitronektin isimli moleküller trombozda etkilidir (24, 25).

Trombositler iki tip granül içerir. Bu granüllerin içinde P-selektin, fibrinojen, fibronektin, faktör V, faktör VIII, trombosit faktör IV, trombosit türevli büyüme faktörü ve Tümör Büyüme Faktörü-a (TGF-a), adenosin trifosfat (ATP), adenosin difosfat (ADP), kalsiyum (Ca), serotonin, histamin ve epinefrin bulunmaktadır (26, 27).

Vasküler yaralanmayı takiben trombositler kollajen ile vWF'ye yapışarak yüzey alanını artırır. (28). Trombosit tıkaçının aşamalarında trombositlerde adezyon, sekresyon, agregasyon mevcuttur.

Trombosit adezyonunda endotelial kollajen ve trombosit yüzey reseptörleri glikoprotein Ib (GpIb) arasında bağ oluşumunu sağlar (29). Trombosit sekresyonunda kalsiyum, trombosit aktivasyonuna ikincil

fosfolipidlere bağlanarak bir yüzey alanı sağlar (30). Trombositler, lökositler ve endotel hücreleriyle reaksiyon vererek tromboksan A2 gibi moleküller ortaya çıkararak hemostazda esas rol oynarlar (31).

Hemostaz, yaralanmış damar duvarı sebebiyle trombositler açığa çıkan subendotelyal ekstraselüler matriskle etkileşime girdikten sonra aktivasyonu ve agregasyonu ile devam eden süreç mevcut olup pıhtılaşma faktörleri, fibrin ağı trombosit tıkaçını pekiştirmektedir (32).

Pıhtılaşma faktörleri zimojen moleküllerdir. Çünkü proteolitik enzimlerle işlem gördükten sonra aktifleşir. Prokoagülanların ve antikoagülanların bir kısmı karaciğer tarafından sentezlenir. Kalsiyum bu bazı yapıların transformasyonunu sağlar. Faktör III, IV ve VIII ise karaciğerde üretilmemektedir (27).

Protrombin molekülü trombin ve daha başka proteinlere dönüşen serum proteindir. Protrombinin parçalanmasında rol alan enzim de protrombinazdır (33). vWF, Faktör VIII'in pıhtılaştırıcı rolü için bir taşıyıcı protein vazifesi görür ayrıca VIII: C olarak anılır (25).

Fibrinojenin esas sentez yeri hepatositlerdir. Fibrinojen moleküllerinin trombinle parçalanmasıyla birlikte fibrin monomerler ortaya çıkar (34).

Makrofaj ve monositlerde bulunan faktör III veya doku faktörü (TF) koagülasyona yatkın proteinlerdir (35). TF damar yaralanması, hipoksi, iskemik, malignite, inflamasyon durumlarında vazife görmekte ve TF/ VII kompleksi FX'i etkili hale getirir (38).

P-selektin venöz pıhtılaşmasında rol alır. Miktar olarak çoğalan P-selektin seviyelerinde trombozun genişleyebileceği düşünülmektedir (39).

Antitrombin III (AT III), heparin kofaktör II, TFPI (Doku Faktörü Plazminojen İnhibitörü) ve C1 inhibitörü gibi dolaşımdaki proteaz inhibitörleri, trombüs oluşumunu kısıtlar. İkinci bir trombüs oluşumunu kısıtlanması antikoagülan C/protein S yolu tarafından sağlanır (40). ATIII, trombinin bazı faktörlere bağlayarak proteaz inhibitörü vazifesini görmektedir. ATIII aktifleşmesi Heparin varlığında çoğalmaktadır (41).

TF plazminojen inhibitörünü, endotel hücreleri sentezler. Doku faktörü-faktör VIIa (TF-VIIa kompleksi) kompleksini inhibe ederek ekstrensek yolun doğal bir inhibitörü olarak çalışmaktadır (42).

Protein S, ortamda kalsiyum ve fosfolipidlerin varken faktör Xa'nın etkileşiminde görev almaktadır (43). Protein C, olarak Protein S ile birlikte faktörler V ve VIII'i inhibe ederek pıhtılaşma basamaklarının önüne geçmektedir (44) Protein C karaciğerde sentezlenirken K vitaminine ihtiyaç duymaktadır (45).

Antikoagülan Protein S' in serbest ve bağlı formu bulunmaktadır. Antikoagülan aktivitesi serbest formda iken bağlı formu inflamasyonu artırır. Bu da Protein S seviyelerini azaltır, prokoagülan duruma neden olur. Ayrıca protrombinaz, FVa-FXa kompleksinin doğrudan geri dönüşümlü inhibisyonuna neden olur. FVa ve FVIIIa'nın inaktivasyonunda kofaktör olarak görev almaktadır (44).

Protein Z bağımlı proteaz inhibitörü/protein Z, karaciğerde sentezlenen antikoagülan sisteminin bir moleküldür. Aktifleştirilmiş X, XI ve IX faktörlerini farklı yollarla baskılar (46).

Sekonder Hemostaz, faktör X aktivasyonunda birleşen intrinsek ve ekstrensek yollardan oluşmaktadır (27). Ekstrensek yolakta faktör X TF tarafından etkinleştirir (47).

Vasküler yaralanma, faktör X'un Xa'ya çevrilmesini desteklemek için faktör VIIa'ya bağlanan TF'yi meydana getirir. (48).

TF, faktör VII yi bağladıktan sonra faktör X, faktör IX, faktör VIII, faktör Xa aktifleşir. Faktör Xa, aktive faktör Va, fibrinin sağlamlılığını sağlayan faktör XIII'ün (fibrin stabilize edici faktör) etkinleşmesine sebep olur. Ek olarak, trombin, pıhtıyı fibrin yıkımından kurtaran Trombinle Aktive Olan Fibrinoliz İnhibitörünü (TAFI) harekete geçirir (47,49).

Ortak yolakta aktive faktör X, faktör V, doku ve trombosit ve kalsiyum ile birlikte protrombinaz kompleksini oluşturur. Bu kompleks protrombini trombine çevirerek trombinin fibrinojeni fibrine bölmesini sağlar. Fibrin polimerlerini ve faktör XIII'ü aktivasyonunu sağlar. Bu aktivasyon gerçekleşince ikincil hemostatik tıkaç sağlayan bir fibrin ağı meydana getirir (50, 51).

2.2. Fibrin Pıhtı Oluşumu ve Yıkımı

Fibrinojen Normalde insan kan plazmasında yaklaşık 1,5-4 g/L miktarında bulunur. Hemostazda yara iyileşmesi, inflamasyon ve anjiyogenez için vücutta değerlendirilmektedir (34).

Hemostazda pıhtı oluşturma yönünde kullanılan fibrin molekülü faktör I olarak bilinen fibrinojenden türevlenir (21). Fibrinolizis sonrası ortaya çıkan molekülde faktör XIIIa ya kovalent bağlanma bölgeleri oluşturur (52).

Fibrinolitik sistem, aktivasyona uğrayan litik enzim olan plazmin aktivasyonunu desteklemek için doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA) ile birlikte fibrine bağlanan plazminojen ile, özel lizin kalıntılarında fibrinin yıkımı ile neticelenir (34).

Damar endotelyal hücrelerden üretilen t-PA dolaşımında zayıf bir molekül olsa da fibrine güçlü şekilde kenetlenir (53). Farklı bir yol olarak intrinsik sistemin bir parçası olan ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (u-PA) de bazı proteazlarla aktifleşmektedir (54).

Pıhtılaşma sisteminde faktör XII' nin vazife gördüğü temas aktivasyonunun olduğu üçüncü bir yol daha mevcuttur. Plazminojen aktivasyonu, temas aktivasyonu ile ve FXIIa, kallikrein, FXIa'nın tamamı ile indüklenir (55,56). FXII, prokallikrein ve kininojenin mevcudiyetine bağlı olan plazminojen proaktivatörü (FXII-PA) plazminojenin aktivasyonunda iş görmektedir (57).

Elastaz aracılı fibrin degradasyonundan elastaz isimli enzimler enflamasyon ve malign hastalıklarda fibrin yıkımına katkıda bulunur (58). Ayrıca, fibrinojenin yıkıma uğramasıyla fibrinopeptidin (A1-21) salınımını sağlar (59).

Bazı hastalarda plazminojen bulunmazken de elastaz sayesinde fibrin yıkımı gerçekleşir (60). Kan hücrelerinin aktifleşmesi çözünebilir olan fibrini pıhtı ve jel haline dönüştürür (34).

Antitrombin, protein C/ protein-S sistemi ve TF yolağı inhibitörü pıhtılaşma sisteminin düzenlenmesinde ve denetlenmesinde kullanılan en

önemli faktörlerdir (61). Faktör V Leiden ve protrombin gen varyasyonundan kaynaklanan hemostatik hastalık durumlarında artan tromboz riski ile ilişkilidir (62). Fibrinojen lizisinde plazmin ve plazminojen aktivatörleri, aşırı konsantrasyonlarda mevcut serin proteaz inhibitörleri veya serpinler tarafından nötralize edilir (63).

Fibrinolizde en önemli üç serpin bulunmaktadır. Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), plazminojen aktivatör inhibitörü-2 (PAI-2) ve a2-antiplazmindir (A2AP) olarak bilinmektedir (64). Fibrinolizin çokça düzenlenmesi, aktifleştirilmiş prokarboksi peptidaz B ile sağlanır (65).

Sağlam fibrin varlığı Glu-plazmin oluşum hızını artırır. Bu oluşum t-PA tarafından katalize edilmektedir. Fibrin efektörünün, Glu-plazminojenden ziyade t-PA ile optimal etkileşimi için daha fazla bütünlüğünün lazım olduğu gösterildi (66). Plazmin, t-PA veya u-PA tarafından üretilir (67).

Karboksipeptidaz B, fibrin yüzeyinden lizin kalıntılarını uzaklaştır, fibrine bağlı plazminojen miktarını azaltır. Prokarboksi peptidaz B'nin aktivasyonu için gerekli olan trombin intrinsek pıhtılaşma yoluyla daha fazla trombin üretimini sağlar (68). Bu nedenle, FXI'in trombin aracılığıyla aktifleştirilmesi, prokarboksipeptidaz B'nin aktivasyonu ile fibrinolizi düzenler (69).

Koagülasyon kaskadında fibrinojenin fibrine dönüşümü görülmektedir. Karaciğer hücrelerinde, günde 1,7-5 g fibrinojen salgılar (70). İnsan fibrinojeninin dörtte üçü plazmada bulunur. Fibrinojenin normal yarı ömrü 3-5 gündür (71). Fibrinojen, akut faz proteinlerindedir, yaralanma ve enfeksiyon durumlarında artmaktadır (72).

Fibrin konsantrasyonu arttığında, çift sarmallı protofibriller birbirlerine kovalent bağlanarak trombin, kalsiyum, FXIIIa varlığında aktive olur (73). Pıhtılaşma faktörü XIII (FXIII), hemostatik sistemin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. FXIIIa, fibrini kovalent bağlı bir polimere dönüştürür (74). Plazma FXIII'ün ana fizyolojik görevi, fibrini çapraz bağlayarak plazminden korumaktır (75).

Aktive XIII, fibrini çapraz bağlayarak pıhtı yapısını değiştirir. Ayrıca söz konusu FXIIIa fibronektin ve alfa-2-plazmin inhibitörü (alfa-2PI) dâhil proteinleri çapraz bağlar (73). Faktör XIIIa aracılı fibronektin çapraz bağlama, fibronektin moleküllerinin bir araya gelmesiyle hücre dışı matris oluşumunu artırır (76).

FXIIIa, lipoprotein a'yı Lp(a) fibrinojene çapraz bağlama yeteneğine sahiptir (77). Lp(a) plazminojenin fibrine bağlanmasını önleyebilir ve trombotik lezyonların fibrinolizini önleyebilir (78).

Fibrinojenin fibrine dönüşümü, kısmi bölgelerin açığa çıkartarak t-PA tarafından plazminojen aktivasyonunu teşvik ederek fibrin pıhtısının yıkılmasına yol açar (79).

Trombinin ana moleküler hedefi, fibrin monomerlerine dönüştürülen fibrinojendir. N-terminal fibrinopeptidler A ve B'yi uzaklaştırır. Ortaya çıkan monomer disülfid-bağlı trinodüler proteindir (21).

Kısmen yıkılmış polimerize fibrin, t-PA ile indüklenen plazminojen aktivasyonunu daha verimli bir şekilde uyarır (80). C-terminal lizin rezidüleri plazminojen için yeni bağlanma bölgeleri açığa çıkararak fibrin klirensini çoğaltır (21). Plazmin t-PA veya ürokinaz (u-PA) tarafından üretilir (67).

Fibrinoliz olayında plazmin ve plazminojen aktivatörleri, aşırı konsantrasyonlarda bulunan serin proteaz inhibitörleri veya serpinler tarafından nötralize edilir. (63)

Plasmin 2 serin proteaz tarafından oluşturulan plasminojenden aktive olmaktadır. tPA (doku plazminojen aktivatörü) ile uPA (ürokinaz plazminojen aktivatörü) kıyaslandığında uPA plazminojen için daha düşük afiniteye sahiptir (21).

TAFI, trombomodulin ile ilişkili trombin tarafından aktive edilen fibrinoliz inhibitörüdür. Fibrin üzerindeki C-terminal lizin ve arginin rezidüleri ortadan kaldırıldığında TAFI işlevini yerine getirmiş olur. Plazminojen tutunma alanlarının sayısını azaltır, plazmin yapımını yavaşlatır, pıhtıları stabilize eden bir karboksipeptidazdır (81).

Plazmin, tek zincirli t-PA ve u-PA'yı iki zincirli muadillerine dönüştürerek aktivatör aktivitesini arttırdığından, plazminojen kendi aktivasyonu üzerine pozitif geri besleme uygular (82). Fibrinin lizisi sonucu yıkım ürünleri oluşur. Plazmin tarafından yani X ve Y ara fragmanlarına ve D ile E terminal fragmanlarına çok benzer yıkım ürünleri oluşturmaktadır. (83). Fibrin plazmin tarafından yıkıldığında E, D-dimer ve daha büyük D-D-kompleksleri elde edilir (84). En küçük çapraz kenetli fibrin bozunma ürünü, bir y-y bağı ile bağlanan ardışık fibrin moleküllerinin iki D bölgesinden oluşan D-dimerdir (85).

Artmış plazma D-dimer konsantrasyonları trombozu görülmektedir (86). Bununla birlikte, D dimer konsantrasyonu, fibrin varlığına ve fibrinolitik sistemin etkinliğine bağlı olarak değerlendirilmelidir. Aterosklerotik hastalarda yüksek bulunan PAI-1 sonucunda düşük D-dimer düzeyleri saptanmaktadır. Bu nedenle, düşük PAI-1 konsantrasyonlarında değil de yüksek PAI-1 düzeylerinde, klinik ortamlarda D-dimer'in öngörücü değerini azaltabilir (87).

Elastazın etkisiyle üretilen fibrinojen ve fibrin fragmanları, plazmin etkisiyle üretilenlerden biraz farklıdır (88).

2.3 .D-dimer

D-dimer, fibrinojen, fibrin parçacıklarına yıkıldığından sonra ortaya çıkan bir plazma glikoproteindir (89).

D-dimer oluşumundeki esas substrat fibrindir. Trombinin aktifleşmesi ve fibrinojenden fibrin dönüşümü ve fibrin moleküllerinin çapraz bağlanması ve polimerize olması arada geçen basamaklardır (90).

D-dimer üretiminde trombin, faktör XIIIa ve plazmin görevli partiküllerdir. Reaksiyon fibrin monomerlerinin oluşumuyla başlar. Her fibrinojen molekülü, merkezi bir çekirdekte yan olarak uzanan α , β ve γ olarak adlandırılan 3 çift iç içe geçmiş polipeptit zincirinden oluşan simetrik bir D-dimer içermektedir (91).

Fibrinler plazmin etkisiyle yıkıldıktan sonra D-dimer kanda ölçülebilir. Plazmin fibrini ilgili bölgelere fragmente eder (92). Fibrin bozunma ürünlerini (D-dimer-E kompleksi) mevcuttur, Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)

ve başka trombotik bozuklukları olan hastalarda "D-dimer antijeni" içeren çözünebilir yüksek moleküler ağırlıklı fragmanlar bulunursa da fibrin bozunma ürünlerini sağlıklı şartlarda tespit etmek olası değildir (93).

D-dimer tahlilleri, değişik bir yöntem olarak faktör XIIIa ile çapraz bağlanmış fibrinin yıkılma ürünleri üzerindeki bir epitopu ölçer. Fibrin faktör XIIIa çapraz bağlanmış fragman D alanında var olan epitopu bularak monoklonal antikolar kullanılmaktadır. Ancak bu epitoplar fibrinojen bozunma parçalarında veya çapraz bağ taşımayan fibrin parçalanmış ürünlerinde bulunmadığı görülmektedir (94).

2.4. D-dimer Laboratuvar Testleri

Dimer testi ile plazma fibrin D-dimer türevlerinin tespiti fibrinoliz için hızlı, hassas ve spesifik bir laboratuvar testidir.

D-dimer testi klinik olarak tromboze yatkın hastalıklarda ve fibrinoliz ilintili hastalıkların tan ve tedavisine destek olmaktadır (95).

Tam kan veya plazmadaki D-dimer, üzerindeki bir epitopu tanıyan monoklonal antikolarla saptanır. Çok sayıda ticari D-dimer tahlili olmasına rağmen, bunlar genel olarak tam kan aglütinasyon tahlilleri, enzime bağlı immünosorbent veya immünofloresan tahlilleri (ELISA) ve lateks aglütinasyon tetkikleridir (96).

Tam kan aglütinasyon deneyleri, hem D-dimer hem de kırmızı kan hücresi membran antijeni için bağlanma bölgelerine spesifik konjugatı muamele edilir. Böylece D-dimer seviyeleri yükselmesi kırmızı kan hücresi aglütinasyonunun oluşmasını gerçekleştirilir (90).

Özel tetkiklerde faydalanılmak üzere D-dimer antijenine cevap olarak antikorlu partiküllerin toplanma hızını kayıt altına alan otomatik lateks aglütinasyon deneyleri keşfedilmiştir (97).

ELISA, plaka üzerinde D-dimer antijeninin antikorla reaksiyonuna ve antijenin etiketlenmesine dayanıyordu. Ölçüm aralığının üst sınırı 1000

mikrogram/L'dir ve alt tespit sınırı <50 mikrogram/L'dir (98). ELISA ve ELFA, biri numunedeki D-dimer'i yakalayan ve yakalanan D-dimer'i etiketlemek ve ölçmek için kullanılan ikinci bir etiketli antikor olmak üzere 2 monoklonal antikorun kullanımına dayanır (90). İmmünofiltrasyon testleri, hızlı raporlandığı için klinik yönetim açısından kısa sürede neticelenir (99)

Tam kan aglütinasyon testleri de daha sonra geliştirilerek daha hızlı klinik karar vermeye müsait hale getirilmiştir (100).

Çağdaş lateks aglütinasyon testleri, antikor kaplı lateks boncuklara konjuge D-dimer'i saptamak için immünoturbidometrik işlemleri kullanır. (90).

Diğer D-dimer tahlilleriyle karşılaştırıldığında, ELFA, mikropilaka ELISA ve lateks kantitatif tetkikleri daha yüksek sensitiviteye sahiptir ancak daha düşük özgüllüğe sahiptir (101).

2.5. D-dimer Ölçümünün Klinik Kullanımı

D-dimer ölçümü VTE ekartasyonunda ve ayrıca VTE öngörüsünde ve risk sınıflandırmasında yarar sağlamaktadır (3). DİK hastalığının tanı ve takibinde kullanılmaktadır. D-dimer'in hastalığındaki rolünü, DİK prevalansını ve antikoagülan tedavinin yararlılığını kanıtlamak için araştırmalar yapılmıştır (102).

2.5.1. D-dimer ve Derin Ven Trombozu

Yaygın bir bozukluk olan VTE'nin teşhis edilme oranı her yıl yaklaşık 1.000 kişide 1,5 civarındadır (103). D-dimer testi, DVT ve PE tanısı için doğrulanmış algoritmaların etkin bir parçasıdır (104).

Ayaktan hastalarda VTE teşhisi genellikle, DVT için Wells skoru ve PE için Wells veya Geneva skoru gibi onaylanmış skorlar klinik ön test olasılığının değerlendirilmesiyle başlar (105-107).

Tipik semptomlarla birlikte kanser, geçirilmiş cerrahi, immobilizasyon risk faktörleriyle birlikte kritereler kuvvetliyse VTE için ön test olasılığı daha yüksektir. D-dimer bununla birlikte DVT veya PE olasılığı düşük veya orta riskli hastalarda klinik karar vermeye yardımcı olur (90).

Hastanede yatan hastalarda DVT insidansının giderek artmaktadır (108).

Hastanede yatışa sebep olan bazı hastalıklarda tromboz kökenli olmamasına rağmen fibrin oluşumugörülmektedir. Bu tür hastalıklarda da D-dimer yüksekliği saptanmaktadır (109).

Kan pıhtılaşmasının etkinleşmesi, sıklıkla inflamatuvar yanıtlarlabbirlikte olur ve plazma D-dimer antijen düzeylerinin yükselmesine sebebiyet verir (110).

Yaşlı popülasyonda D-dimer aralığının yaşa bağımlı olarak hesaplanmasının altında yatan sebep bu grupta kanın pıhtılaşmasında inflamasyonunda artış olmasıdır (111,112).

DVT'de ön test olarak D-dimer ölçümü kullanılmaktadır. Kantitatif D-dimer testleri hastaların yaşına veya diğer özelliklerine göre farklı eşik değerlerinin seçilmesine fayda sağlanmaktadır (113). D-dimer, tromboz tespiti için sensitiftir ancak özgüllüğü yoktur. Normal D-dimer seviyesi VTE tanısını dışlamaya katkıda bulunur (90).

2.5.2. D-dimer ve Pulmoner Emboli:

Bariz şekilde yükselmiş D-dimer düzeylerinin PE tanısı olasılığını artırdığı tespit edilmiştir (114).

Klinik olarak PE olasılığı yüksek olan hastalarda Wells skoruna göre D-dimer' in negatif prediktif değerinin daha yüksek olduğu bulunmuş ve İkisinin birlikte kullanılması tanı algoritmasının daha da kuvvetlendirmiştir (115). 2206 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, düşük klinik olasılık ve negatif bir D-dimer testinin PE'yi etkin bir şekilde ekarte ettiği saptanmıştır (116).

Kanser hastalarında tromboz yokluğunda da D-dimer seviyeleri yükselebilir fakat DVT tanısı algoritmaları yeterli olmadığından D-dimer testinin negatif prediktif değeri malignitesi olan hastalarda daha düşüktür (117). Düşük veya olası olmayan bir Wells skorlaması ile negatif D-dimer sonucu kombinasyonu kanserli hastalarda DVT' yi dışlayabilir ancak bu stratejinin faydası kısıtlıdır (118). Toplam 1721 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada PE teşhisi için daha yüksek bir cut-off değerinin kullanılması tavsiye edilmesine rağmen, kanser hastalarında PE'yi dışlamak için bir ELISA D-dimer

testinin kullanılabilceği gösterilmiştir (119). Onkoloji hastaları üzerinde yapılan bir prospektif alışma, D-dimer düzeylerinin PE tanısında yüksek bir negatif prediktif değere ve yüksek bir duyarlılığa sahip olduğunu bulmuştur (120).

2.5.3. Gebelikte VTE'yi dışlamak için D-dimer

Normal gebelikte D-dimer seviyeleri doğum anına kadar anlamlı bir şekilde yükselir , gebelik haftasına ve komplikasyonuna göre artar (122). Gebelikte VTE için spesifik bir değer bulunmamaktadır (121). D-dimer testinin gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde üçüncü trimesterden daha değerli olması mümkündür (90). Gebelikte şüpheli VTE açısından klinik bir şüphe varsa D-dimer ve uygun klinik değerlendirmeler ve tetkikler yapılmalıdır (123). Gebelikte VTE tanısı için spesifik bir sınır değer yoktur (121).

2.5.4. D-dimer antijeni ve Dissemine İnvtravascular Koagulation (DİK)

DİK, artan trombin üretimi ve artan fibrinolizin bir sonucu olarak tüketim koagülopatisi ile açıklanmaktadır (124). Normal referans aralığındaki bir D-dimer seviyesi DİK tanısını ekarte eder (96). Tek başına, yüksek bir D-dimer seviyesi, DİK tanısını koymak için yetersizdir. Bunun yerine D-dimer düzeyine ek olarak trombosit sayısı, fibrinojen düzeyi ve protrombin zamanının belirlenmesini içinde barındıran puanlama sistemleri üzerine çalışılmaktadır (125).

Trombosis ve Hemostazizde Uluslararası Kurul'da (ISTH) DİK için bir Japon puanlama sistemi tanıtıldı (126). Japon puanlama sistemlerinin ileriye dönük bir karşılaştırması yapılmış olup, yeni Japon kriterlerinin DİK' in en erken tespitini ve en doğru sonuç tahminini sağladığı günyüzüne çıkmıştır. Yeni Japon kriterleri daha verimli bir şekilde prognozları tahmin etme eğiliminde olduğu anlaşılmıştır (127).

2.5.5. Akut Aort Diseksiyonu tanısı için D-dimer

AAD, lmcl bir durum olup vaskler yaralanma ile sonuçlanan TF'nin pıhtılaşma basamaklarında ilerleyerek D-dimer kan düzeyini yükselttiği saptanmıştır (128). Sodek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda D-dimer'in

AAD'yi ekarte edebildiği sonucuna varmıştır. Fakat D-dimer başka tanısal amaçlı tetkiklerin kullanılmasını kısıtlamamalıdır (129).

2.5.6. D-dimer ve Maligniteler:

Malignite durumlarında intravasküler staz, salınan sitokinler ve koagülasyon faktörleri, kemoterapinin yol açtığı damar yaralanmaları D-dimer değerlerinin yükselmesine yol açmaktadır (130).

2.5.7. Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezlikli hastalarda tromboza yatkınlık artmıştır. Prokoagülan faktörlerde artış, endojen antikoagülanlarda azalma, pıhtılaşma kaskadını harekete geçirerek D-dimer artışına neden olmaktadır (131). Nefrotik sendromu olan hastalarda ise AT-III'ün üriner sistemden kaçmasıyla kazanılan hiperkoagülabilite tromboza yatkınlığı artırmaktadır (132).

2.5.8. Kronik Kalp Yetmezliği ve Kalp Kapak Hastalıkları

Kalp odacıklarında ve kalp kaslarında genişlemelerle birliktelik gösteren konjestif kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon (AF) durumlarında tromboembolik olaylar yaygınlaşmaktadır (133). Kalp yetmezliği hastalarında bacaklardaki staz, hiperkoagülasyon ve tromboza neden olur. D-dimer trombotik olayların bir belirteci olarak artmış bulunabilir (134).

2.5.9. D-dimer ve Serebrovasküler Olaylar

AF'li antikoagülanlı hastalarda, D-dimer seviyesi inme, ölüm ve kanama riski ile ilişkilidir ve klinik risk skorlarının prediktif değerine katkıda bulunur (135). Yapılan bir çalışmada D-dimer'in düşük riskli hastalarda sinüs ven trombozunu dışlamada duyarlı bir tanı aracı olduğunu düşündürmektedir (13).

2.5.10. D-dimer ve Pnömoni

Özellikle akciğer enfeksiyonlarında alveollerde fibrin ve yıkım ürünlerinden dolayı D-dimer yüksek saptanabilmektedir (136). Ayrıca pnömonili olgularda etken olarak bilinen gram negatif bakterilerin endotoksinlerinin de fibrinolitik sistemin aktivasyonunu artış yönünde etkilemektedir (137).

2.5.11. D-dimer ve Gebelik

Hamilelik sırasındaki fizyolojik değişiklikler bağışıklık sistemi, solunum sistemi, kardiyovasküler fonksiyon ve pıhtılaşma üzerinde önemli bir etkiye

sahiptir (138). Hormon değişiklikleriyle birlikte denge prokoagölan lehine bozulmaktadır. Böylece serumdaki D-dimer değerlerinde yükselme görölmektedir (139). D-dimer seviyeleri hamilelik sırasında artar ve bu nedenle bu ortamda kullanışlılıkları azalır (140).

2.5.12. D-dimer ve Sepsis

Sepsiste, hemostazdaki kusurlar ve DİK gelişimi ile ilişkilidir. D-dimer, fibrinolizden sonra fibrin yıkımının bir ürünüdür. Yapılan bir çalışmada, D-dimer'in septik hastalarda bakteriyemi varlığını öngördüğü ve sepsis şiddeti ile korele olduğu gösterildi (141).

2.5.13. D-dimer ve Karaciğer Yetmezliği

Karaciğer yetmezliğinde koagölan faktörlerin sentezinde azalma görölmektedir. Koagölan potansiyel azalınca kanama eğilimi görölmektedir. Kanama ile birlikte tüketim koagülopati gelişmektedir. Antikoagölan aktivitenin de kaybı hemostazı aktive edebilir ve D-dimer düzeyleri yüksek bulunabilir (142).

2.5.14. D-dimer ve Orak hücreli Anemi

Orak hücreli Anemi olgularında hiperkoagülopati nedeniyle D-dimer düzeyleri yükseldiği bildirilmiştir. Hem remisyonadaki orak hücreli anemi durumunda hem de ağrılı krizler sırasında trombin aktivitesi ve fibrin oluşumu ve dolayısıyla D-dimer'in de arttığı bulunmuştur (143).

2.5.15. D-dimer ve Ameliyat Sonrası Dönemler

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 düşünölmektedir. Buna bağlı olarak D-dimer düzeyleri artmış bulunabilir (144).

2.5.16. D-dimer ve Otoimmün Hastalıklar

Sistemik inflamasyon; vasköler yaralanma, prokoagölanların artışı, antikoagölan miktarının azalması ve fibrinolizin baskılanması ile ilişkilidir. Buna bağlı olarak otoimmün hastalıklarda tromboza yatkınlık oluşur ve D-dimer artmış bulunabilir (145).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Uzmanlık tezi kapsamındaki bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24 Kasım 2021 tarihli 2021-17/15 sayılı onayı ile retrospektif olarak yürütülmüştür.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi acil servisine Ocak 2018-Aralık 2019 tarihleri arasındaki iki yılda başvuran 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Mia-Med Hastane Bilgi ve Yönetim Sistemi ve E-nabız sistemi üzerinden hastaların verileri (yaş, cinsiyet, semptom, hasta dosya numarası, D-dimer düzeyleri, D-dimer değerini etkileyen hastalıklar) retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

D-dimer değeri yüksek olup bir patoloji saptanmayan ve taburcu edilen 300 olgu hasta grubu olarak alınmıştır. Kontrol grubu olarak ise D-dimer negatif olup patoloji saptanmayan ve taburcu edilen 300 hasta alınmıştır.

Plazma D-dimer konsantrasyonu için üst sınır genç hastalarda 500 ng/ml olarak kabul edilirken 50 yaş üstü hastalarda ise düzeltilmiş formül ($Yaş \times 10 = ng/mL$) kullanılmıştır. Bu değerlerin üstü D-dimer (+), bu değerlerin altı ise D-dimer (-) kabul edilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen hastalar Ocak 2022 tarihine kadar Mia-Med ve E-nabız sistemi üzerinden takip edilmiştir. Bu sistemlerde yeterli veri bulunamadığı durumlarda sistemimizde kayıtlı iletişim bilgileriyle hasta ya da yakınlarına ulaşılmıştır.

İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Çalışmanın örnek genişliğini hesaplamada, her değişken için Power (testin gücü) 0.80, Effect size 0.2 ve Tip-1 hata (α) 0.05 alınarak belirlenmiştir. Çalışmamızdaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama/Medyan, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak;

kategorik değişkenler için Sayı (n) ve Yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Çalışmadaki sürekli ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığına Kolmogorov-Smirnov ($n > 50$) ve Skewness-Kurtosis testleri ile bakılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal (parametrik) dağılması durumunda, kategorik faktörlere göre karşılaştırmalarda “Bağımsız (Independent) T-testi veya Tek Yönlü ANOVA” kullanılmıştır. Parametrik varsayımların sağlanmaması durumunda ise değişkenler, “Mann-Whitney U testi veya Kruskal-Wallis testi” ile karşılaştırılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Pearson veya Spearman korelasyon katsayıları hesaplanacak ve kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 (0,05) olarak alınarak ve hesaplamalar için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.25) istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 297 D-dimer (+) ve 297 D-dimer (-) olmak üzere toplam 594 olgu dâhil edilmiştir. Olguların gruplara göre yaş, D-dimer, taburculuk sonrası arama süresi ve cinsiyet dağılımı Tablo-1'de görülmektedir.

Tablo-1: Hastaların yaş, D-Dimer, taburculuk sonrası arama süresi ve cinsiyet dağılımının “D-Dimer gruplarına göre” karşılaştırma sonuçları

| | D-Dimer Negatif | | | D-Dimer Pozitif | | | <i>*p.</i> |
|--------------------|-----------------|----------|----------|-----------------|----------|----------|--------------|
| | Or | S | | Or | St | | |
| | t. | td. Sap. | t. | Or | d. Sap. | | |
| Yaş | ,26 | 43 | 1 | ,03 | 50 | 18 | 0,001 |
| D-dimer | 5,12 | 32 | 1 | 91,95 | 16 | 16 | 0,001 |
| Aradaki Süre (Gün) | 01,98 | 12 | 7 | 50,48 | 12 | 69 | 0,231 |
| | | n | % | | n | % | **p |
| Cinsiyet | | 18 | 6 | | 14 | 48 | 0 |
| | E | 4 | 1,95 | 3 | ,15 | ,002 | 0 |
| | K | 3 | 11 | 3 | 15 | 51 | ,001 |
| | | 3 | 8,05 | 4 | ,85 | ,001 | 0 |

Ort: Ortalama

Std Sap: Standart sapma

n: sayı

***p:** Bağımsız (Independent) T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri

****p:** İki oranlı Z-testi ve Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri

E: Erkek

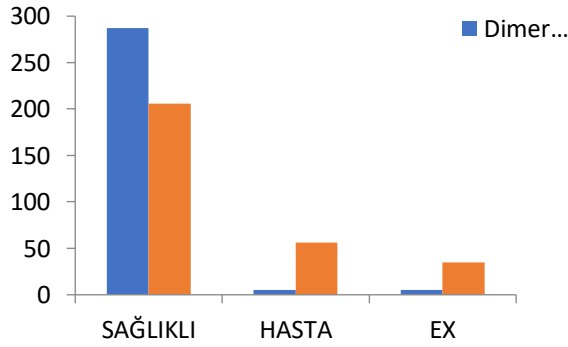
K: Kadın

Tablo 1’de görüldüğü gibi D-Dimer Pozitif hastaların yaş ortalaması daha yüksektir ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Tablo-1’de ayrıca taburculuk ile kontrol tarihi arasındaki süreler (gün) görülmektedir. Tabloda görüldüğü gibi D-Dimer gruplarına göre istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Hasta sonuçlarının D-dimer Gruplarına göre dağılımı ve karşılaştırma sonuçları Tablo-2 ve Şekil 1’de görülmektedir.

Tablo 2. Hasta sonuçlarının d-dimer gruplarına göre dağılımı ve karşılaştırma sonuçları

| | Dimer Negatif | Dimer Pozitif | * <i>p.</i> |
|----------|------------------|------------------|--------------|
| Sağlıklı | 287 (%96,63) | 206 (%69,36) | 0,001 |
| Hasta | 5 (%01,68) | 56 (%18,86) | 0,001 |
| Exitus | 5 (%01,68) | 35 (%11,78) | 0,001 |
| Toplam | 297 | 297 | |

* *p*: İki oranlı Z-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri



Şekil-1: Hasta sonuçlarının D-dimer Gruplarına göre dağılımı

Tablo 2'de görüldüğü gibi D-dimer Pozitif grupta hasta ve exitus oranı yüksek olup bu farklılık istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

Her iki grupta tespit edilen hastalıklar Tablo-3'te görülmektedir.

Tablo 3. Hastalıkların gruplara göre dağılımı

| | | n | % |
|------------------|---------------------------|---|----|
| Dimer Negatif | Faktör 5 | 5 | |
| | Leiden Mutasyonu | 1 | 20 |
| | Hepatit B İnfeksiyonu | 1 | 20 |
| | Miyokard İnfarktüsü | 1 | 20 |
| | Mide Karsinomu | 1 | 20 |
| | Papiller Tiroid Karsinomu | 1 | 20 |

| | | | |
|----------------|---------------------------|----|------|
| | Total | 5 | 100 |
| Dimer | Pnömoni | 11 | 19,6 |
| Pozitif | Koroner Arter Hastalığı | 5 | 8,9 |
| | Kolesistit | 4 | 7,1 |
| | Piyelonefrit | 4 | 7,1 |
| | Covid 19 | 3 | 5,4 |
| | Malignite | 3 | 5,4 |
| | Pulmoner Emboli | 3 | 5,4 |
| | Periferik Arter Hastalığı | 3 | 5,4 |
| | Sepsis | 2 | 3,6 |
| | Diğer Hastalıklar | 18 | 32,1 |
| | Total | 56 | 100 |

Tablo -3'te görüldüğü gibi Dimer (+) grupta en sık rastlanan hastalık pnömoni (n=11) olup bunu sırayla KAH (n=5), kolesistit (n=4), piyelonefrit (n=4), Covid 19 (n=3), malignite (n=3), PE (n=3), Periferik Arter Hastalığı (n=3) ve sepsis (n=2) takip etmektedir.

Sonuç olarak D-dimer pozitif grupta hem hastalık hem de mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

D-dimer testi PE tanı algoritmaları içinde bulunan hızlı ve ucuz bir testtir (3,7,146, 147). Fakat kan D-dimer değerleri PE dışında pek çok hastalıkta yüksek yüksek bulunabilir (3, 12). D-dimer aynı zamanda prognoz tahmininde de yararlı bir biyomarkerdir (14). Biz çalışmamızda D-dimer düzeyi yüksek olup AS değerlendirme sürecinde bir hastalık tespit edilmeyi taburcu edilen hastaları takip ettik.

Kan D-dimer değerleri genellikle yaşlılarda yüksek bulunabilir (3). Nitekim 50 yaş üstü hastalarda eşik değer için; $yaş \times 10 = ng/mL$, formülünü önerilmektedir (5). Bizim çalışmamızda da D-Dimer Pozitif hastaların yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur.

Kan D-dimer değerleri VTE dışında pek çok hastalıkta yüksek yüksek bulunabilir (3, 11,12). Nitekim bizim çalışmamızda "D-dimer Pozitif" grupta taburculuk sonrası takip sürecinde hastalık oranının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Pnömonide D-dimer kan düzeyleri yüksek olup hastalığın şiddetiyle de doğru orantılıdır (148). Çalışmamızda Dimer (+) grupta taburculuk sonrası takip sürecinde en sık rastlanan hastalık pnömoni (n=11) olarak tespit edilmiştir.

Yapılan bir çalışmada Koroner arter hastalığı olan hastalarda yüksek D-dimer seviyeleri gözlemlendi (149). Bir başka çalışmada yüksek D-dimer düzeylerinin 45 yaş altında çıkan KAH ile ilişkili olduğu görülmektedir (150). Çalışmamızda Dimer (+) grupta taburculuk sonrası takip sürecinde rastlanan bir diğer hastalık KAH idi.

D-dimer'in septik hastalarda bakteriyemi varlığını öngördüğü ve sepsis şiddeti ile korele olduğu gösterildi (141). Bir başka çalışmada yüksek D-dimer seviyeleri, ciddi organ disfonksiyonu ve yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (151). Çalışmamızda Dimer (+) grupta taburculuk sonrası takip sürecinde rastlanan bir diğer hastalık sepsis idi.

Periferik arter hastalığı kanda yüksek D-dimer düzeyi ile seyreden bir diğer hastalık grubudur (152). Bizim çalışmamızda Dimer (+) grupta taburculuk sonrası takip sürecinde rastlanan bir diğer hastalık periferik arter hastalığıydı.

D-dimer, PE tanısında duyarlılığı yüksek ama özgüllüğü düşük bir testtir (7). Çalışmamızda Dimer (+) grupta taburculuk sonrası takip sürecinde sadece 3 hastada (%5,4) PE tespit edilmiştir.

Malignite durumlarında intravasküler staz, salınan sitokinler ve koagülasyon faktörleri, kemoterapinin yol açtığı damar yaralanmaları D-dimer değerlerinin yükselmesine yol açmaktadır (153). Bir çalışmada küçük hücreli akciğer kanserinde tedavi öncesi dönemde kan D-dimer konsantrasyonunun yüksekliği hastaların prognozunu tahmin etmek için güvenilir bir faktör olabileceği saptanmıştır (154). Çalışmamızda Dimer (+) grupta taburculuk sonrası takip sürecinde rastlanan bir diğer hastalık grubu malignite idi.

Yüksek D-dimer seviyeleri, COVID-19 hastalarında sıklıkla saptanır ve mortalite riski ile önemli ölçüde ilişkilidir (155). Çalışmamızda Dimer (+) grupta taburculuk sonrası takip sürecinde rastlanan bir diğer hastalık COVID-19 idi.

D-dimer sadece bir tanı aracı değil aynı zamanda prognoz tahmininde de yararlı bir biyomarkerdir (14). Kritik hastalığı olan hastalarda daha yüksek bir D-dimer düzeyi ile sıklıkla karşılaşılır ve sağ kalım ile ters orantılıdır (156). Toplum kaynaklı pnömoni geçiren hastalarda D-dimer seviyeleri mortalite riskinin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Ayrıca referans aralığındaki D-dimer seviyeleri düşük ölüm riskini göstermektedir (17). Covid pnömonisinde yükselen D-dimer seviyeleri, COVID-19'da ciddiyet ve artan mortalite riski ile ilişkilidir (157-160). Yapılan bir çalışmada, D-dimer'in sepsis şiddeti ile korele olduğu gösterildi (141). Kanser hastalarında plazma D-dimer seviyelerinin prognozla korele olduğu ileri sürülmektedir (161). Özellikle akciğer malignitelerinde yüksek saptanan D-dimer değerleri kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (154). Çalışmamızda Dimer (+) grupta taburculuk sonrası takip sürecinde mortalite belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda D-dimer pozitif olup AS değerlendirmesinde patoloji saptanmayan hastaların taburculuk sonrası takip sürecinde hem hastalık hem de mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı

şekilde yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar acil patoloji saptanmasa bile D-dimer pozitif olguların daha yakın takibinin faydalı olacağını ve tarama programına D-dimer düzeyini eklemenin prognoza olumlu katkı sunacağını düşündürmektedir.

6.KAYNAKLAR

1. Ebadi HR, Righini M. D-dimer: Well beyond diagnosis! *J Med Vasc.* 2020; 45(5): 239–240.
2. Lim W, Le Gal G, Bates SM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018;2:3226–56.
3. Crawford, F, Andras A, Welch K, et al. (2016). D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2016(8); CD010864.
4. 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.
5. Senior K, Burles K, Wang D, et al. Age-adjusted D-dimer thresholds in the investigation of suspected pulmonary embolism: a retrospective evaluation in patients ages 50 and older using administrative data. *CJEM.* 2018;20(5):725-31.
6. Sheele JM, Tang A, Farhan O, Morris NA retrospective evaluation of the age-adjusted D-dimer versus the conventional D-dimer for pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018;29(3):344-49.
7. Iwuji, K, Almekdash H, Nugent KM, et al. (2021). Age-Adjusted D-Dimer in the Prediction of Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of primary care & community health*, 12, 21501327211054996.
8. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2003;25;349(13):1227-35.
9. Bellesini M, Robert-Ebadi H, Combescure C, et al. (2021). D-dimer to rule out venous thromboembolism during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 19(10), 2454–67.
10. Turak O, Canpolat U, Ozcan F, et al. D-dimer level predicts in-hospital mortality in patients with infective endocarditis: a prospective single-centre study. *Thromb Res.* 2014;134(3):587–92.
11. Mele N, Turc G. Stroke associated with recent mycoplasma pneumoniae infection: a systematic review of clinical features and presumed pathophysiological mechanisms. *Front Neurol.* 2018;9:1109.
12. Yao J, Bai T, Yang B, Sun L. The diagnostic value of D-dimer in acute aortic dissection: a meta-analysis. *Journal of cardiothoracic surgery*, 2021;16(1):343.
13. Alons IM, Jellema K, Wermer MJ, Algra A. D-dimer for the exclusion of cerebral venous thrombosis: a meta-analysis of low risk patients with isolated headache. *BMC Neurol.* 2015;28;15:118.
14. Sakka M, Connors JM, Hékimian G, et al. Association between D-Dimer levels and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19):

- a systematic review and pooled analysis. *J Med Vasc.* 2020;45 doi: 10.1016/j.jdmv.2020.05.003.
15. Zhang J, He M, Song Y, Xu J. Prognostic role of D-dimer level upon admission in patients with traumatic brain injury. *Medicine*, 2018;97(31), e11774.
 16. Rodelo JR, De RG, Valencia ML, et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med.* 2012;30(9):1991-9.
 17. Yang C, Zeng HH, Huang J, Zhang QY, Lin K. Predictive roles of D-dimer for mortality of patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, 2021;47(6), e20210072.
 18. Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010;24:339-52.
 19. Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev.* 2013 ;93(1):327-58.
 20. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med.* 2014;276(6):618-32.
 21. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* 2015;29(1):17-24.
 22. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus* 2011;9:120-38.
 23. Lasne D, Jude B, Susen S. From normal to pathological hemostasis. *Can J Anesth* 2006;53:S2-11.
 24. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998;91:3527-61.
 25. Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem* 1998;67:395-424.
 26. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(2):195-98.
 27. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth.* 2014; 58(5):515-23.
 28. Andrews RK, Berndt MC. Platelet physiology and thrombosis. *Thromb Res* 2004;114:447-53.
 29. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998;91: 3527-61.
 30. Heemskerk JW, Bevers EM, Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation. *Thromb Haemost* 2002;88:186-93.
 31. Dovizio M, Alberti S, Guillem-Llobat P, Patrignani P. Role of platelets in inflammation and cancer: novel therapeutic strategies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;114(1):118-27.
 32. Sang Y, Roest M, de Laat B, de Groot PG, Huskens D. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev.* 2021 46:100733.
 33. Krishnaswamy S. The transition of prothrombin to thrombin. *J Thromb Haemost.* 2013 ;11 Suppl 1(01):265-76.
 34. Weisel JW, Litvinov RI. Fibrin Formation, Structure and Properties. *Subcell Biochem.* 2017;82:405-56.

35. Wu R, Wang N, Comish PB, Tang D, Kang R. Inflammasome-Dependent Coagulation Activation in Sepsis. *Front Immunol.* 2021;16:12:641750.
36. Mackman N, Tilley RE, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1687-93.
37. Manly DA, Boles J, Mackman N. Role of tissue factor in venous thrombosis. *Annu Rev Physiol* 2011;73:515-25.
38. Chen VM, Hogg PJ. Encryption and decryption of tissue factor. *J Thromb Haemost.* 2013;11 (Suppl 1):277-84.
39. Myers DD, Hawley AE, Farris DM et al. P-selectin and leukocyte microparticles are associated with venous thrombogenesis. *J Vasc Surg* 2003;38:1075-89.
40. Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev.* 2013;93(1):327-58.
41. Lu Z, Wang F, Liang M. SerpinC1/Antithrombin III in kidney-related diseases. *Clin Sci (Lond).* 2017;1;131(9):823-31.
42. Price GC, Thompson SA, Kam PC. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor. *Anaesthesia* 2004;59:483-92.
43. Dahm AE, Sandset PM, Rosendaal FR. The association between protein S levels and anticoagulant activity of tissue factor pathway inhibitor type 1. *J Thromb Haemost* 2008;6:393-5.
44. Rigby AC, Grant MA. Protein S: A conduit between anticoagulation and inflammation. *Crit Care Med* 2004;32:S336-41.
45. Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency. *Hemophilia.* 2008;14 (6):1214-21.
46. Corral J, Gonzalez-Conejero R, Hernandez-Espinosa D, Vicente V. Protein Z/Z-dependent protease inhibitor (PZ/ZPI) anticoagulant system and thrombosis. *Br J Haematol* 2007;137:99-108.
47. Lasne D, Jude B, Susen S. From normal to pathological hemostasis. *Can J Anesth* 2006;53:2-11.
48. Owens AP 3rd, Mackman N. Tissue factor and thrombosis: The clot starts here. *Thromb Haemost* 2010;104:432-9.
49. Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesth.* 2004;93(2):275-87.
50. Hall JE. Hemostasis and blood coagulation. In Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology: Advanced E-Book. 11th edition. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2010. s. 457–9.
51. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Hemodynamic disorders, thromboembolic disease and shock. In Robbins and Cotran Pathological Basis of Disease. 8th edition. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2010. s. 118–20.
52. Hulshof AM, Hemker HC, Spronk HMH, Henskens YMC, Ten Cate H. Thrombin-Fibrin(ogen) Interactions, Host Defense and Risk of Thrombosis. *Int J Mol Sci.* 2021;4;22(5):2590.
53. Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR, Collen D. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. *J Biol Chem* 1982;257:2912–19.

54. Pennica D, Holmes WE, Kohr WJ, et al. Cloning and expression of human tissue-type plasminogen activator cDNA in *E. coli*. *Nature* 1983;301:214–21.
55. Bouma BN, Griffin JH. Deficiency of factor XII-dependent plasminogen proactivator in prekallikrein-deficient plasma. *J Lab Clin Med* 1978;91:148–55.
56. Mandle RJ, Kaplan AP. Hageman-factor-dependent fibrinolysis: Generation of fibrinolytic activity by the interaction of human activated factor XI and plasminogen. *Blood* 1979;54:850–62.
57. Binnema DJ, Dooijewaard G, van Iersel JJL, et al. The contact-system dependent plasminogen activator from human plasma: identification and characterization. *Thromb Haemost* 1990;64:390–7.
58. Heiden M, Seitz R, Egbring R. The role of inflammatory cells and their proteases in extravascular fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost*. 1996;22(6):497-501.
59. Weitz JI, Huang AJ, Landman SL, et al. Elastase-mediated fibrinogenolysis by chemo-attractant-stimulated neutrophils occurs in presence of physiologic concentrations of antiproteases. *J Exp Med* 1987;166:1836–50.
60. Machovich R, Owen GO. The elastase-mediated pathway fibrinolysis. *Blood Coag Fibrinolysis* 1990;1:79–90.
61. Robba C, Battaglini D, Ball L, et al. Coagulative Disorders in Critically Ill COVID-19 Patients with Acute Distress Respiratory Syndrome: A Critical Review. *J Clin Med*. 2021;3;10(1):140.
62. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ*. 2017;26;359:j4452.
63. Travis J, Salvesen GS. Human plasma proteinase inhibitors. *Annu Rev. Biochem.* 1983;52 :655–709.
64. Schneider M, Nesheim M. A study of the protection of plasmin from antiplasmin inhibition in an intact fibrin clot during clot lysis. *J Biol Chem*. 2004; 279(14):13333–9.
65. Christensen U. C-terminal lysine residues of fibrinogen fragments essential for binding to plasminogen. *FEBS Lett* 1985;182:43-46.
66. Suenson E, Lützen O, Thorsen S. Initial plasmin-degradation of fibrin as the basis of a positive feed-back mechanism in fibrinolysis. *Eur J Biochem*. 1984;2;140(3):513-22.
67. Hajjar KA. The molecular basis of fibrinolysis. In: Orkin SA, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, (eds). *Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood*. 8th edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2014.
68. Mosnier LO, Von dem Borne PA, Meijers JC, Bouma BN. Plasma TAFI levels influence the clot lysis time in healthy individuals in the presence of an intact intrinsic pathway of coagulation. *Thromb Haemost* 1998; 80:829–35.
69. Minnema MC, Ten CH, Hack CE. The role of factor XI in coagulation: a matter of revision. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:419–28.

70. Takeda Y. Studies of the metabolism and distribution of fibrinogen in healthy men with autologous 125-I-labeled fibrinogen. *J Clin Invest.* 1966;45:103–111.
71. Nossel H. Radioimmunoassay of fibrinopeptides in relation to intravascular coagulation and thrombosis. *NEJ Med.* 1976;295:428–432.
72. Crabtree GR. The molecular biology of fibrinogen. In: Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Leder P, Majerus PE, (eds). *The molecular basis of blood diseases.* W.B. Saunders; Philadelphia: 1987
73. Board PG, Losowsky MS, Miloszewski KJA. FXIII: inherited and acquired deficiency. *Blood Reviews* 1993;7:229–42.
74. Kitchens CS, Newcomb TF. Factor XIII. *Medicine* 1979;58:413–29.
75. Muszbek L, Ádány R, Mikkola H. Novel aspects of blood coagulation factor XIII. I. Structure, distribution, activation, and function. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996;33:357–421.
76. Barry ELR, Mosher FD. Factor XIII cross-linking of fibronectin at cellular matrix assembly sites. *J Biol Chem* 1988;263: 10464–10469.
77. Romanic AM, Arleth AJ, Willette RN, Ohlstein EH. Factor XI- Ila cross-links lipoprotein(a) with fibrinogen and is present in human atherosclerotic lesions. *Circ Res* 1998;83:264–69.
78. Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL, Nachmann RL. Lipoprotein a modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature* 1989;303–05.
79. Nieuwenhuizen W, Vermond A, Voskuilen M, et al. Identification of a site in fibrin(ogen) which is involved in the acceleration of plasminogen activation by tissue-type plasminogen activator. *Biochem Biophys Acta* 1983;748:86–92.
80. Harpel PC, Chang TS, Verderber E. Tissue plasminogen activator and urokinase mediate the binding of glu-plasminogen to plasma fibrin. I. Evidence for new binding sites in plasma- degraded fibrin. *J Biol Chem* 1985;260:4432–40.
81. Mosnier LO, Von dem Borne PA, Meijers JC, Bouma BN. Plasma TAFI levels influence the clot lysis time in healthy individuals in the presence of an intact intrinsic pathway of coagulation. *Thromb Haemost* 1998;80:829–35.
82. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol.* 2005;129(3):307–21.
83. Marder VJ, Budzynski AZ. Data for defining fibrinogen in its plasmic degradation products. *Thromb Diath Haemorrh.* 1975;33:199–207.
84. Walker JB, Nesheim ME. The molecular weights, mass distribution, chain composition, and structure of soluble fibrin degradation products released from fibrin clot perfused with plasmin. *J Biol Chem* 1999;274:5201–12.
85. Bates SM. D-dimer assays in diagnosis and management of thrombotic and bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38:673–82.
86. Ridker PM, Hennekens CH, Cerskus A, Stampfer MJ. Plasma concentration of cross-linked fibrin degradation product (Ddimer) and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 1994;90:2236–40.

87. van der Bom JG, Bots ML, Haverkate F, et al. Fibrinolytic activity in peripheral atherosclerosis in the elderly. *Thromb Haemost* 1999;81:275–80.
88. Adams SA, Kelly SL, Kirsch RE, Shephard EG. Digestion of 125I-labelled plasmin-derived fibrin degradation products by neutrophil lysosomal enzymes. *Blood Coag Fibrinolysis* 1998;9:301–13.
89. Blomback B, Hessel B, Hogg D, Therkildsen L. A two-step fibrinogen fibrin transition in blood coagulation. *Nature*. 1978;275:501-505.
90. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;7;70(19):2411-420.
91. Hoeprich PD Jr, Doolittle RF. Dimeric half-molecules of human fibrinogen are joined through disulfide bonds in an antiparallel orientation. *Biochemistry*. 1983 26;22(9):2049-55.
92. Medved L, Nieuwenhuizen W. Molecular mechanisms of initiation of fibrinolysis by fibrin. *Thromb Haemost*. 2003;89:409-19.
93. Gaffney PJ. Fibrin degradation products. A review of structures found in vitro and in vivo. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;936:594-610.
94. Dempfle CE. Validation, calibration, and specificity of quantitative D-dimer assays. *Semin Vasc Med*. 2005;5:315-20.
95. Greenberg CS, Devine DV, McCrae KM. Measurement of plasma fibrin Ddimer levels with the use of a monoclonal antibody coupled to latex beads. *Am J Clin Pathol*. 1987;87:94-100.
96. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem*. 2011;57(9):1256-62.
97. Froehling DA, Daniels PR, Swensen SJ, et al. Evaluation of a quantitative Ddimer latex immunoassay for acute pulmonary embolism diagnosed by computed tomographic angiography. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:556-60.
98. Pittet JL, de Moerloose P, Reber G, et al. VIDAS D-dimer: fast quantitative ELISA for measuring D-dimer in plasma. *Clin Chem*. 1996;42:410-15.
99. Dale S, Gogstad GO, Brosstad F, et al. Comparison of three D-dimer assays for the diagnosis of DVT: ELISA, latex and an immunofiltration assay (NycoCard DDimer). *Thromb Haemost*. 1994;71:270-74.
100. John MA, Elms MJ, O'Reilly EJ, et al. The simpliRED D dimer test: a novel assay for the detection of crosslinked fibrin degradation products in whole blood. *Thromb Res*. 1990;58:273-81.
101. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2007;5:296-304.
102. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients. *Med Intensiva*. 2021 ;45(1):42-55.
103. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(8):464-74.
104. Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2007;5 (Suppl 1):41-50.

105. Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ*. 2012;4;345:e6564.
106. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;4;155(7):448-60.
107. Hendriksen JM, Geersing GJ, Lucassen WA, et al. Diagnostic prediction models for suspected pulmonary embolism: systematic review and independent external validation in primary care. *BMJ*. 2015;8;351:h4438.
108. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol*. 2005;95:1525-26.
109. Meesters EW, Hansen H, Spronk HM, et al. The inflammation and coagulation cross-talk in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007;18:21-28.
110. Iba T, Gando S, Murata A, et al. Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation Study Group. Predicting the severity of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) associated coagulopathy with hemostatic molecular markers and vascular endothelial injury markers. *J Trauma*. 2007;63(5):1093-8.
111. Cohen HJ, Harris T, Pieper CF. Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. *Am J Med*. 2003;114:180-187.
112. Harper PL, Theakston E, Ahmed J, Ockelford P. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly. *Intern Med J*. 2007;37:607-13.
113. Legnani C, Palareti G, Cosmi B, et al. Different cut-off values of quantitative Ddimer methods to predict the risk of venous thromboembolism recurrence: a post-hoc analysis of the PROLONG study. *Hematologica*. 2008;93:900-7.
114. Tick LW, Nijkeuter M, Kramer MH, et al. Christopher Study Investigators. High D-dimer levels increase the likelihood of pulmonary embolism. *J Intern Med*. 2008;264(2):195-200.
115. Söderberg M, Brohult J, Jorfeldt L, Lärffars G. The use of D-dimer testing and Wells score in patients with high probability for acute pulmonary embolism. *J Eval Clin Pract*. 2009;15(1):129-33.
116. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, Ddimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 2006;295:172-9.
117. Lee AY, Julian JA, Levine MN, et al. Clinical utility of a rapid whole-blood Ddimer assay in patients with cancer who present with suspected acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1999;131:417-23.
118. Carrier M, Lee AY, Bates SM, Anderson DR, Wells PS. Accuracy and usefulness of a clinical prediction rule and D-dimer testing in excluding deep vein thrombosis in cancer patients. *Thromb Res*. 2008;123(1):177-83.

119. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2006;95(4):715-9.
120. King V, Vaze AA, Moskowitz CS, Smith LJ, Ginsberg MS. D-Dimer Assay to Exclude Pulmonary Embolism in High-Risk Oncologic Population: Correlation with CT Pulmonary Angiography in an Urgent Care Setting. *Radiology.* 2008;247:854-61.
121. Eichinger S. D-dimer testing in pregnancy. *Semin Vasc Med.* 2005;5:375-8.
122. Morse M. Establishing a normal range for D-dimer levels through pregnancy to aid in the diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2004;2(7):1202-4.
123. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II investigators. *Am J Med.* 2006;119:1048-55.
124. Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2;2:16037.
125. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1327-30.
126. 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.
127. Hayakawa M, Gando S, Hoshino H. A Prospective comparison of new Japanese criteria for disseminated intravascular coagulation: new Japanese criteria versus ISTH criteria. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007;13:172-81.
128. 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.
129. 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(24):3067-75.
130. 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.
131. Wattanakit K, Cushman M. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2009;15:408-12.
132. Andrassy K, Oertel PJ, Mehls O, et al. 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.

133. Lip GY, Lowe GD. ABC of atrial fibrillation. Antithrombotic treatment for atrial fibrillation. *British Medical Journal* 1996;312:45-9.
134. Goldhaber SZ. Venous Thromboembolism in Heart Failure Patients: Pathophysiology, Predictability, Prevention. *Journal of the American College of Cardiology* 2020;75:159–62.
135. Christersson C, Wallentin L, Andersson U, et al. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation observations from the ARISTOTLE trial. *J Thromb Haemost.* 2014;12(9):1401-12.
136. 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.
137. Arslan S, Ugurlu S, Bulut G, Akkurt I. The association between plasma D-Dimer levels and community-acquired pneumonia. *Clinics* 2010;65:593-7.
138. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 2021;101(1):303-18.
139. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Practice and Research Clinical Haematology* 2003;16:153-68.
140. Engelberger RP, Aujesky D, Calanca L, et al. Comparison of the diagnostic performance of the original and modified Wells score in inpatients and outpatients with suspected deep vein thrombosis. *Thromb Res.* 2011;127(6):535-9.
141. Prucha M, Bellingan G, Zazula R. Sepsis biomarkers. *Clin Chim Acta.* 2014;440C:97–103.
142. Vukovich T, Teufelsbauer H, Fritzer M, Kreuzer S, Knoflach P. Hemostasis activation in patients with liver cirrhosis. *Thrombosis research* 1995;77:271-8.
143. 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.
144. Bauer KA, Lip GYH. Overview of the causes of venous thrombosis. *Uptodate* 2007. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-causes-of-venous-thrombosis> August 2022
145. 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.
146. Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1251-61.
147. Abdelaal Ahmed Mahmoud M Alkhatip A, Donnelly M, Snyman L, et al. YEARS algorithm versus Wells' score: predictive accuracies in pulmonary embolism based on the gold standard CT pulmonary angiography. *Crit Care Med.* 2020;48(5):704-08.

148. Li J, Zhou K, Duan H, et al. Value of D-dimer in predicting various clinical outcomes following community-acquired pneumonia: A network meta-analysis. *PLoS One*. 2022;23;17(2):e0263215.
149. Bratseth V, Byrkjeland R, Njerve IU, et al. Procoagulant activity in patients with combined type 2 diabetes and coronary artery disease: No effects of long-term exercise training. *Diab Vasc Dis Res*. 2017;14(2):144-51.
150. Aggarwal A, Srivastava S, Velmurugan M. Newer perspectives of coronary artery disease in young. *World J Cardiol*. 2016;26;8(12):728-34.
151. Kudo D, Goto T, Uchimido R, et al. Coagulation phenotypes in sepsis and effects of recombinant human thrombomodulin: an analysis of three multicentre observational studies. *Crit Care*. 2021;19;25(1):114.
152. Saenz-Pipaon G, Martinez-Aguilar E, Orbe J, et al. The Role of Circulating Biomarkers in Peripheral Arterial Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;30;22(7):3601.
153. Khalil J, Bensaid B, Elkacemi H, et al. Benjaafar N. Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem. *World J Surg Oncol*. 2015;20;13:204.
154. Li J, Wang Y, Li J, Che G. Prognostic Value of Pretreatment D-Dimer Level in Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat*. 2021;20:1533033821989822.
155. Sulli A, Gotelli E, Casabella A, et al. Vitamin D and Lung Outcomes in Elderly COVID-19 Patients. *Nutrients*. 2021;24;13(3):717.
156. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
157. Gungor B, Atici A, Baycan OF, et al. Elevated D-dimer levels on admission are associated with severity and increased risk of mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;39:173-9.
158. Rahi MS, Jindal V, Reyes SP, et al. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Ann Hematol*. 2021;100(2):309-20.
159. Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martin AJ. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46(3):100742.
160. Zhao R, Su Z, Komissarov AA, et al. Associations of D-Dimer on Admission and Clinical Features of COVID-19 Patients: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Front Immunol*. 2021;7;12:691249.
161. Lin Y, Liu Z, Qiu Y, et al. Clinical significance of plasma D-dimer and fibrinogen in digestive cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(10):1494-1503.

7. EKLER

EK-1 Etik Kurul İzin Formu

| ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU | | | | | | | | | |
|---|---------------------------------------|--|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | | D-Dimer Değeri Yüksek Olan ve Acil Patoloji Saptanmayıp Taburecu Edilen Hastaların Takibi ve Sonuçlarının Retrospektif Analizi | | | | | | | |
| Karar No: 2021-17/15 | | Tarih: 24 Kasım 2021 | | | | | | | |
| KARAR BİLGİLERİ | | <p>Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelendi.</p> <p>1-Araştırmanın başvurusu dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna,</p> <p>2-Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırma tamamlandığında özet bir sonuç raporunun hazırlanarak kurumumuza iletilmesine,</p> <p>3-Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan izin alınması gerektiğinin sorumlu araştırmacılara iletilmesine toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.</p> | | | | | | | |
| ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | | | | | | | | | |
| ÇALIŞMA ESASI | | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu | | | | | | | |
| BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI | | Prof.Dr. Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU | | | | | | | |
| ÜYELER | | | | | | | | | |
| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | Araştırma ile İlgili | | Katılım * | İmza | |
| Prof.Dr. Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | Bursa U.C. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Kongre |
| Prof.Dr. Erol BAŞAĞAN MİNGÖL Başkan Yardımcısı/Başkan Vek. | Anesteziyoloji | Bursa U.C. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Prof.Dr. M. Serdar YILMAZ Üye | Farmakoloji | Bursa U.C. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Prof.Dr. Hüseyin ÖZKAN Üye | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | Bursa U.C. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Yenidoğan BD | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Prof.Dr. Hüseyin ARI Üye | Kardiyoloji | Bursa Yüksek İhtisas EAH Kardiyoloji Kliniği | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Doç.Dr. Alpaylan TÜRKKAN Üye | Halk Sağlığı | Bursa U.C. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Doç.Dr. Kagan DİVVALI Üye | Biyokimya | Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyokimya | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Doç.Dr. Özgür ÖZGÜL Üye | İç Hastalıkları Endokrin ve Metab. | B.U.C. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Endokrinoloji ve Metabolizma BD | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Doktora Öğretim Üyesi Figen SAGDOLUK Üye | Biyofizik | Bursa U.C. Tıp Fakültesi Biyofizik AD | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Doktora Öğretim Üyesi Nezir ERER KAYA Üye | Tıp Tarihi ve Etik | Bursa U.C. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Av. Ahmet BAYRAM | Hukuk | Bursa U.C. Rektörlüğü Hukuk Bürosu | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Felçe M. HATİP Üye | Sağlık Mesleği mensubu olmayan üye | Serbest Meslek | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |

* Toplantıda Bulunma

8. TEŞEKKÜR

Acil Tıp Uzmanlık eğitimim süresince değerli katkıları olan ve çalıőmamın her aőamasında yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen tez danıőmanım sayın Doç. Dr. Halil İbrahim ÇIKRIKLAR'a, değerli hocalarım; Prof. Dr. Erol ARMAĞAN, Prof. Dr. őahin ASLAN, Prof. Dr. őule AKKÖSE AYDIN, Prof. Dr. Özlem Köksal, Doç. Dr. Vahide Aslıhan DURAK ve Öğr. Gör. Dr. Fatma ÖZDEMİR'e sonsuz saygı ve őükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimi süresince her zaman saygı, sevgi ve işbirliği içinde çalıőtığımız değerli asistan, hemőire ve personel arkadaşlarıma, her konuda yanımda olan, bana desteğini her zaman hissettiren ve benimle birlikte bu sürecin zorluk ve güzelliklerini paylaşan aileme desteklerinden ötürü teşekkür ederim.

9. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında İzmir' de doğdum. 2007 yılında İzmir Anadolu Lisesi'nden mezun oldum. 2008 yılında başladığım Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki eğitimimi 2014 yılında tamamladım. Pratisyen hekim olarak bir süre İzmir Tire Devlet Hastanesinde görev yaptıktan sonra 2017 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım.