

**T.C**

**SAĞLIK BAKANLIĞI**

**İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**RADYOLOJİ LABORATUVARI**

**DERİN VEN TROMBOZU TANISINDA D DİMER  
TESTİNİN BİR TARAMA TESTİ OLARAK  
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI.**

**Dr. Umut Hasan KANTARCI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Nuri ERDOĞAN**

**İZMİR 2010**

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince göreve başladığı andan itibaren eğitim koşullarını iyileştirme çabasında olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve tezimin hazırlanmasında en büyük katkıya sahip değerli hocam Doç. Dr. Nuri ERDOĞAN' a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca eğitimimde katkısı bulunan ve deneyimlerinden yararlandığım radyoloji uzman hekimlerine, iyi ve kötü günleri paylaştığımız asistan arkadaşlarıma ve özellikle de tezimin ikinci çalışmacısı olan Ali Hardar BAYKAN'a,

Yine tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Kalp Damar Cerrahisi Servisi hekimleri Dr. Cengiz ÖZBEK, Dr. Cengiz SERT, Dr. Hakan KÖKSAL, Dr. Mustafa KARAÇELİK, Dr. Namık Selim ÖZENÇ'e,

Birlikte çalıştığımız ve nöbet tuttuğumuz radyoloji teknisyenlerine ve tezimde katkısı olan sekreter arkadaşlarıma,

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkısı olan Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Atatürk ve İzmir Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanelerinde görevli tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma

Ve bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan, destek ve sevgilerini esirgemeyen aileme ve sevgili eşim Elif GÖK KANTARCI 'ya teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Umut Hasan KANTARCI

## İÇİNDEKİLER:

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. GİRİŞ                                                                         | 3  |
| 2. GENEL BİLGİLER                                                                | 6  |
| 2.1. Alt ekstremitenin venöz anatomisi                                           | 6  |
| 2.1.1. Yüzeyel venöz sistem                                                      | 7  |
| 2.1.2. Derin venöz sistem                                                        | 10 |
| 2.2. Venöz akımın fizyolojisi                                                    | 12 |
| 2.3. Normal venlerin gri skala ve doppler ultrasondaki görünüm karakteristikleri | 12 |
| 2.4. Derin ven trombozunda klinik bulgular ve risk yönetimi                      | 14 |
| 2.5. Pıhtılaşma olayı ve D-dimer                                                 | 18 |
| 2.5.1. Fibrin yıkım ürünleri ve d-dimer'in oluşumu                               | 19 |
| 2.5.2. D-dimer ölçme yöntemleri                                                  | 21 |
| 2.5.3. Artmış d-dimer'in klinik anlamı                                           | 21 |
| 2.6. Derin ven trombozunda doppler ultrasonografinin etkinliği                   | 23 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM                                                               | 25 |
| 4. BULGULAR                                                                      | 28 |
| 5. TARTIŞMA                                                                      | 31 |
| 6. SONUÇ                                                                         | 39 |
| 7. ÖZET                                                                          | 41 |
| 8. ABSTRACT                                                                      | 43 |
| 9. KAYNAKLAR                                                                     | 45 |

## 1. GİRİŞ

Venöz tromboemboli belirgin morbidite ve mortaliteye yol açan ciddi bir sağlık sorunudur. Amerika’da her yıl 100,000 kişiden yaklaşık 100 kişiye venöz tromboemboli tanısı konduğu saptanmaktadır (1). İnsidans yaş ile artış göstermektedir (80 yaşın üzerinde yılda 100,000’ de 500’ ün üzerinde).

Venöz tromboemboli olgularının üçte biri pulmoner emboli (PE) kliniği ile başvurmakta, kalan üçte ikilik kısmında derin ven trombozu (DVT) bulguları göstermektedir (1). DVT, asemptomatik veya semptomatik olabilir. Diz altında oluşan DVT genel olarak asemptomatiktir ve nadiren diğer klinik tablolara neden olurlar (2). Buna karşılık diz üzerinde saptanan DVT olguları (proksimal DVT) PE için belirgin artmış risk taşımakta, kalp veya solunum sorunları ve hatta ölümlere yol açmaktadır. Bunun yanı sıra, DVT posttrombotik sendrom tablosuna da neden olarak morbiditeyi artırır (3).

DVT’nun tanısında ultrason incelemesi yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Çok sayıda seride alt ekstremitte DVT tanısında diz seviyesinin üstünde yapılan Doppler ultrason incelemelerine ait spesifite ve sensitivitenin %95’den %100’lere kadar yaklaştığı belirtilmiştir (4). Bununla birlikte, yurt dışı yayınlarda maliyet etkinliği açısından Doppler ultrasonun “test öncesi olasılık (pretest probability)” çalışmalarından sonra gerçekleştirilmesi önerilmektedir (3, 5). Test öncesi olasılığı saptamak için kullanılan yöntemlerden biri bir pıhtılaşma yıkım ürünü olan D-dimer’in kanda araştırılmasıdır (6, 7, 8).

D-dimer, oluşan pıhtı üzerinde plazmin’in etkisiyle oluşan proteoliz sonucunda ortaya çıkan bir kan ürünüdür. Bu nedenle tromboembolik olaylarda artış göstermesi beklenir ve

olası bir DVT veya PE tanısında tarama testi olarak kullanılabilir. Ancak D-dimer'in tarama testi olarak etkinliğini kısıtlayan etkenler vardır. Bunlardan birincisi D-dimer düzeyinin DVT dışındaki pek çok klinik durumda artış gösteriyor olmasıdır (9). Diğer bir etken D-dimer'in saptama yöntemidir: D-dimer saptamada üç ana yöntem vardır (10): Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), latex-aglütinasyon testleri ve tam kan aglütinasyon testleri. Bunlar farklı sensitivite ve spesifiteye sahiptir (10).

Sensitivite ve spesifite konusunda yukarda bahsedilen sınırlılıklar nedeniyle D-dimer'in her olguda tarama testi olarak kullanılmaması önerilmektedir. Wells ve arkadaşları, önce klinik bulgulara dayalı bir skora yöntemiyle DVT ve PE için yüksek riskli hastaların belirlenmesini daha sonra düşük riskli bulunan grupta D-dimer'in negatif bulunması durumunda incelemenin sonlandırılmasını önermiştir (11). Bu yaklaşım klinik çalışmalarla destek bulmuş, DVT ve PE tanısına yönelik popüler algoritmaların oluşmasına yol açmıştır (12). Goodacre ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde pletizmografi ve venografi tetkiklerini gerçekleştirmenin rutin olarak mümkün olmadığı durumlarda, Wells ve çalışma arkadaşlarının oluşturduğu algoritmayı izlemenin maliyet etkinliği açısından en uygun yol olacağı belirtilmiştir (3).

Bu çalışmada hastanemizde klinisyen tarafından olası DVT tanısı konan 138 olguda D-dimer pozitifliği ile Doppler ultrason bulguları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Amacımız, D-dimerin bir tarama testi olarak etkinliğini Doppler ultrason bulgularıyla kıyaslamaktır. Daha önce pek çok araştırmaya konu olmuş bu yaklaşımın hastanemiz için yinelenmesinin iki amacı vardır: Birincisi, hastanemizde kullanılan D-dimer saptama yönteminin sensitivite ve spesifitesine ilişkin yurtdışı çalışmalar olmasına rağmen, elimizde kendi hastanemize ait veriler yoktur. İkincisi, DVT tanısına yönelik yurtdışında tanımlanan algoritmalar, tanımlandıkları ülkenin sağlık sistemine ait ödeme koşulları göz önüne alınarak tasarlanmıştır. Bu algoritmaların bizim koşullarımız açısından yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. ALT EKSTREMİTENİN VENÖZ ANATOMİSİ**

Periferik venöz sistem, dolaşımdaki kanın kalp ve akciğere geri dönmesini sağlamakla birlikte dolaşımda bulunan fazla kan için de bir rezervuar görevi yapmaktadır. Arterlerin aksine çoğu ven üç katlı damar duvar yapısı yerine tek tabakalı duvara sahiptir. Sadece geniş venlerde ek olarak internal elastik tabaka bulunmakta olup bu sayede venöz basınca karşı direnç sağlanmaktadır(13).

Alt ekstremité venlerinin çoğu pasif, ince duvarlı ve yüzeysel olup suprafasiyel yerleşimlidir ve alveoler tarzda yağ doku ile çevrelenmiştir. Venöz basıncın arttığı durumlarda bu venlerin önemli düzeyde dilate olabilme kapasitesi vardır. Bu sayede rezervuar fonksiyon sağlanmış olur. Suprafasiyel kollektör venler yüzeysel venöz sisteme dahildir. Taşıyıcı olarak görev yapan venler subfasiyel yerleşimlidir. Daha kalın duvarlı ve daha kalın fibröz dokular ile çevrili olmaları sebebiyle daha az distansiyon kapasitesine sahiptir. Subfasiyel venler de derin venöz sisteme dahildir.

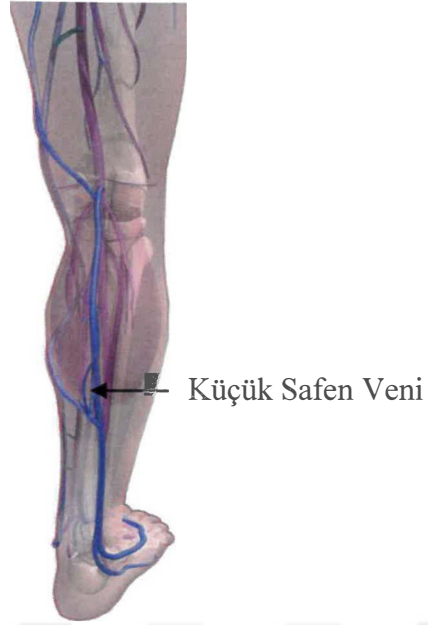
Venöz sistemin çalışması pek çok valv ve venöz kanı ilerleten etkenlerin sistemik çalışmasına bağlıdır ve ancak bu sayede venöz dönüş miktarının arttığı durumlarda venöz dönüş becerisi korunabilmektedir(14).

Bu bilgilerden de anlaşılacağı gibi alt ekstermite venleri derin ve yüzeysel olmak üzere iki sistem oluşturmaktadır(13).

### **2.1.1. YÜZEYEL VENÖZ SİSTEM**

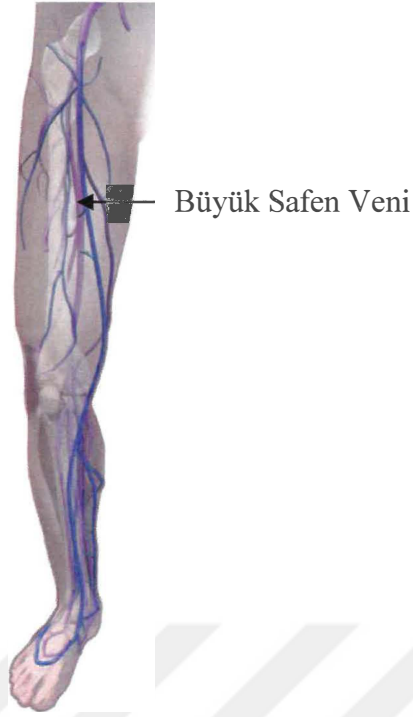
Yüzeysel venöz sistem oldukça karışık ve varyasyonlar gösteren ağıs bir sistemdir. Bu sistem pek çok isimlendirilmemiş damardan oluşur. Birkaç büyük damar bu sistem ile derin sistem arasında bağlantı kurarak dolaşımdaki kanı periferden santrale doğru yönlendirir. Ana yüzeysel venler küçük safen ven ve büyük safen vendir

Küçük safen ven (KSV), bacak lateralinden başlar (Şekil 1). Aşil tendonu posterolateralinden uzanarak bacakbölgesini kateder. KSV, derin fasyanın yüzeyinde yer alır ve gastroknemius kasının iki başı arasından popliteal boşluğa girer. Bu venin popliteal venlere açılımı (safenopoliteal bileşke), popliteal boşluk seviyesinin üzerinde açılması, çok uçluluk, derin baldır venlerine dolaysız açılması gibi varyasyonlar göstermektedir



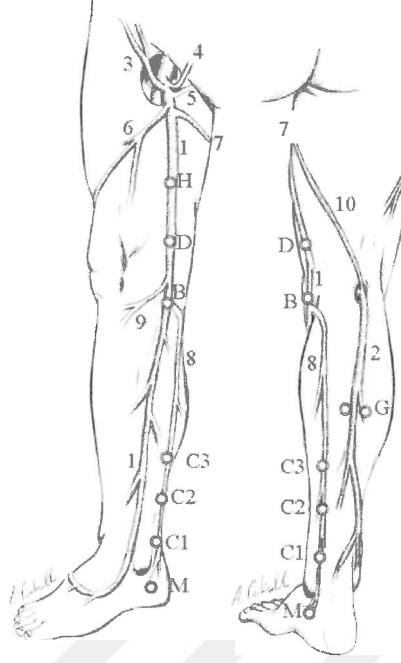
**Şekil 1.** Küçük safen venin anatomisi.

Büyük safen veni (BSV) bacak medialinden köken alır ve medial malleus anteriorundan geçerek tibiayı çaprazlar ve diz posterioruna doğru yönelir (Şekil 2) (13). Diz seviyesinin üzerinde anteromedial olarak seyreder ve derin fasyanın önünde bulunur. Foramen ovaleyi geçerek ana femoral vene açılır (safenofemoral bileşke). BSV'nin diz seviyesi altında anterior ve posterior, diz seviyesinin üzerinde anterior sirkumfleks ve posterior sirkumfleks olmak üzere ana dalları bulunmaktadır. Bu venler de direkt femoral vene açılım, sayıca daha fazla olma gibi varyasyonlar göstermektedir(15). Çoğu kişide BSV dupliktedir ve bazıları anterior-posterior aksesuar ven olarak adlandırılan venlere sahiptir (15). Bu venlere ek olarak üç tane ven daha safenofemoral bileşkeye açılım göstermektedir: Süperfisyel inferior epigastrik, süperfisyel eksternal pudental, süperfisyel sirkumfleks iliak venler.



**Şekil 2.** Büyük safen venin anatomisi.

Yüzeyel venöz sistemde bulunan kan, perforan venler aracılığı ile safenopopliteal ve safenofemoral bileşkelerin dışında derin venöz sistem ile bağlantı kurar. Bu venlerin çoğu reflüyü engellemek için valv içerir. Perforan venlerin birkaçı sabit yerleşimli iken çoğu varyasyon göstermektedir. Uyluk medialindeki Hunter perforatörü, uyluk distalindeki Dodd perforatörü, diz seviyesindeki Boyd perforatörü, distal medial kalf düzeyindeki Cockett perforatörü bu venlere örnektir (Şekil 3)(13).



**Şekil 3.** Perforator venlerin yerleşimi ve adlandırılmaları. Büyük (1) ve küçük (2) safen venler; safenofemoral bileşkenin kollateralleri: süperfisyonel sirkumfleks iliak (3), süperfisyonel epigastrik (4), the eksternal süperfisyonel pudendal (5), anterolateral (6), and posteromedial (7) kollateral; Leonardo veni (8), anterior dal (9); Giacomini veni (10); Hunter perforanı (H); Dodd perforanı (D); Boyd perforanı (B); Cockett perforanı (C1-C3); perimalleolar perforan venler (M); gastrocnemial perforan (G).

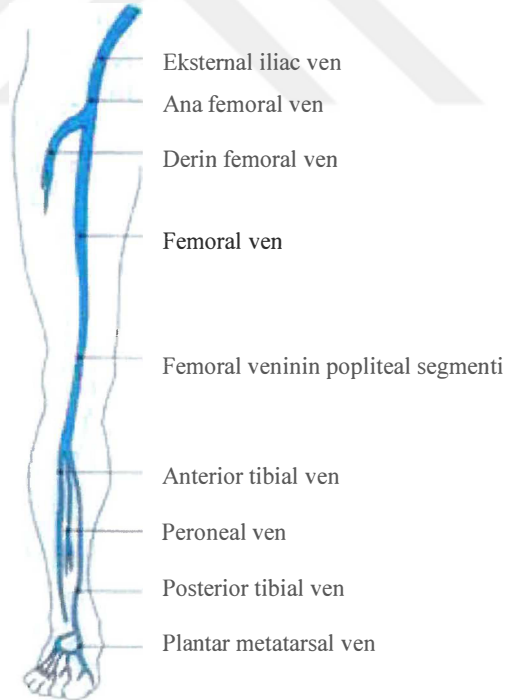
### 2.1.2. DERİN VENÖZ SİSTEM

Alt ekstremitelerde yüzeysel sistemin içerdiği kan kalbe ulaşmadan önce derin venöz sisteme açılmaktadır. Dolayısıyla derin venöz sistem kendi drene ettiği bölgenin kanına ek olarak yüzeysel sistemin kanını da taşır. Bu sistemin venleri diz altında üç çift ve diz üstü iki tane olmak üzere sekiz tanedir(14).

Popliteal fossadan başlayıp adduktor kanalı geçerek yüzeysel femoral vene dönüşen popliteal ven bu sistemin ana elemanıdır. Diz altı seviyede birer çift halinde ayak dorsumunu drene eden anterior tibial venler, ayak medial kısmını drene eden posterior tibial venler ve ayak lateralini drene eden peroneal venler bulunur. Anterior tibial venler interterosseöz zarın

anterolateralinde, posterior tibial venler tibianın posteromedialinde ve peroneal venler de bacak posteriorunda seyretmektedir. Soleus ve gastrocnemius kasları arasında venöz sinozoidler peroneal vene açılan ayrı bir pleksus oluşturmaktadır . Dört adet anterior ve posterior tibial venler popliteal fossada birleşerek tek bir popliteal veni oluşturur.

Diz üstü seviyede popliteal ven uyluk distalinde anteromedial düzlemde uzanarak adduktor kanala girer ve bu aşamada femoral ven (yüzeyel femoral ven) adını alır. Bu ven alt ekstremitenin en kalın ve uzun venidir. Derin femoral ven kısa ve kalın olup uyluk lateralindeki kas düzlemleri arasında bulunan derin venöz pleksusun devamıdır. Bazı kişilerde bu ven popliteal vene dolaysız olarak açılabilir. Uyluk proksimalinde derin ve yüzeyel femoral venler ana femoral veni oluşturmak üzere birleşir (Şekil 4)(13). Bu ven inguinal ligamenti geçince iliak ven olarak adlandırılır .



**Şekil 4.** Derin ekstremit venlerinin anatomisi.

## 2.2. VENÖZ AKIMIN FİZYOLOJİSİ

Venöz sistemde akım dört mekanizma ile sağlanmaktadır(16): 1. Kapiller yatak aracılığı ile arteriyel basınç; 2. Kas pompası; 3. Venlerdeki kapakçık sistemi; 4. İntratorasik basınç (solunum). Akım yönünün yerçekiminin tersine doğru olması ve bu akımı sağlayacak aktif bir pompanın olmaması, alt ekstremitelerde venöz dönüşte aşılması gereken esas zorluklardır. Kapiller alan aracılığı ile venlere iletilen arteriyel basınç ve kas pompası kanı kalbe doğru ilerletirken venöz kapaklar ilerletilen bu kanın geri akmasını engellemektedir. (17). Normal şartlarda ekspiriumda diyafram yükselir ve bunun sonucunda intraabdominal basınç düşerken intratorasik basınç artar. Bu sayede venöz akım bacadan kalbe doğru artarken karından toraksa ve torakstan kalbe doğru azalır. İnspiriumda ise diyafram çöker ve bunun sonucunda intraabdominal basınç artarken intratorasik basınç azalır. Venöz akım bacadan kalbe doğru azalırken karından toraksa ve torakstan kalbe doğru artar. Dolayısı ile solunum fonksiyonu venöz dönüşte önemli rol oynamaktadır(18).

Alt ekstremitelerde venöz akım yüzeyelden derine doğrudur. Perforan venlerde de akım yüzeyelden derine doğrudur. Yalnızca distalden ayak bileğine kadar olan bölgede venöz akım derinden yüzeyele doğrudur.(19).

## 2.3. NORMAL VENLERİN GRİ SKALA VE DOPPLER ULTRASONDAKİ GÖRÜNÜM KARAKTERİSTİKLERİ

Normal venlerin ultrasondaki görünüm karakteristikleri şöyle özetlenebilir(20):

1. Normal ven duvarı gri skala ultrasonda ekojen değildir, iç yüzeyi düzgündür, duvarın kendisi görülemeyecek kadar incedir.
2. Lümendeki kan akımı tüm damar segmenti boyunca uzanmalıdır.
3. Görüntü kalitesi yeterli ise valfler görülebilir. Valfler sadece kranyale doğru akıma izin verirler ve proksimalden distale doğru valflerin sayısı artar. Buna

eşlik eden valf sinüsleri ultrasonda boncuklanma görünümündedir. Valf sinüsleri valf kapakçıklarına yer sağlamak için genişlemiş bölgelerdir.

4. Ven lümeni dıştan hafif bir bası ile oblitere edilebilir. Lümende pıhtı varsa komşu arterin şeklini değiştirmeye yetecek kadar kompresyon uygulandığında venin karşılıklı duvarları birleşerek yan yana gelmez. Ven kompresibilitesi en iyi kısa aks (transvers) görüntülerinde test edilebilir.
5. Uyluğun majör venleri eşlik eden arterden daha geniş çaptadır. Eğer bir ven, arterden büyük ölçüde genişse (örn. arter çapının iki katından fazla) ve boyutu solunumla değişmiyorsa pıhtılaşmadan şüphelenilmelidir. Küçük ven çapı venöz pıhtılaşmanın geç evresinin belirtisi olabilir. Büyük venlerin çapları (örn. femoral ven) derin inspirasyonla veya Valsalva manevrası ile artar.
6. Doppler ultrason ile normal vendeki kan akımı spontan ve faziktir, Valsalva manevrası ile kesintiye uğrar, distal kompresyonla şiddetlenir ve kalbe doğru tek yönlüdür.
7. Ekstremitedeki orta ve büyük venlerde kan akımı hasta dinlenme halinde ise spontandır. Bu akım eklemlerdeki yumuşak doku veya kasların ekstrinsik kompresyonu olmadan gerçekleşir. Spontan akımın kaybı incelenen bölgede pıhtılaşma veya bu noktanın proksimal ya da distalindeki obstrüksiyon sebebiyle olabilir. Akım, baldırdaki tibial ven çifti veya ayak venleri gibi küçük venlerde sıklıkla spontan değildir. Bu, kas aktivitesinin olmaması halinde bu venlerdeki akım hızının Doppler ultrason ile saptanamayacak kadar düşük olması sebebiyledir.

8. Normal venöz akım respirofaziktir. Bu, solunuma cevap olarak akım hızındaki değişim anlamına gelir. Bu akım örüntüsü Doppler inceleme yapılan bölgenin proksimalinde veya bazen de distalinde obstrüksiyon bulunduğunu gösterdiği için önemlidir.
9. Derin inspirasyonun ardından ıkınma (Valsalva manevrası) büyük ve orta boyuttaki venlerde akımın ani kesilmesine yol açar. Bu önemli sonuç, incelemenin yapıldığı sahadan toraksa dek venöz sistemin açıklığını gösterir.
10. Ultrason incelemenin yapıldığı bölgenin distalinden yapılan elle kompresyon venöz akımı artırır (Augmentasyon). Bu, venöz kompresyon yapılan bölge ile Doppler inceleme yapılan bölge arasındaki venlerin büyük ölçüde açık olduğunu doğrular. Bu cevabın kaybı Doppler inceleme yapılan bölgenin distalindeki ciddi obstrüksiyona işaret eder.

#### **2.4. DERİN VEN TROMBOZUNDA KLİNİK BULGULAR VE RİSK YÖNETİMİ**

Akut DVT, Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 2 milyon insanı etkileyen ciddi bir sağlık problemidir(4). DVT, genel popülasyonda 100.000’de 67 oranında görülür(21,22). En ciddi komplikasyonu pulmoner embolidir. Pulmoner emboli gelişen hastaların %1-8’i, PE nedeniyle ölür(23,24). Diğerleri de, postflebitik sendrom (%40) ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (%4) gibi uzun dönemli komplikasyonlara maruz kalır(25,26).

Klinik olarak DVT’nin bulguları özgül değildir ve bu nedenle tanısal etkinlik düşüktür. Alt ekstremitelerde şişlik, ağrı ve ödem akla DVT olasılığını getirir ancak bazı hastalarda DVT olmasına rağmen belirgin bir bulgu saptanmayabilir. Semptomatik hastalardaki klinik değerlendirmenin alt ekstremitelerde DVT tanısındaki etkinliği %50 düzeyindedir(27,28,29,30). Hastaların yarısında baldırda lokalize ağrı ve duyarlılık mevcuttur.

Homans bulgusu (ayak dorsifleksiyondayken baldırda ağrı) ise DVT saptanan hastaların %8-30'unda saptanabilir, ancak bu bulgunun DVT'si olmayan semptomatik hastalarda da izlenebilmesi nedeniyle sonuçlar güvenilir değildir(27,31,32,11).

Hastaların DVT kliniği semptom ve bulguları, tanı koymada tek başına yeterli olmamakla birlikte, bu semptom ve bulgular hastaların taşıdığı DVT riskinin düşük, orta ve yüksek olarak kategorize edilmesinde önemli bir klinik veri görevi görür (Tablo I). Ayrıca aynı veriler “muhtemel DVT” olan ve olmayan olguları kategorize etmede de kullanılabilirler (12).

**Tablo I.** Wells ve arkadaşlarının Geliştirdiği DVT Olasılığına Yönelik Skorlama\*

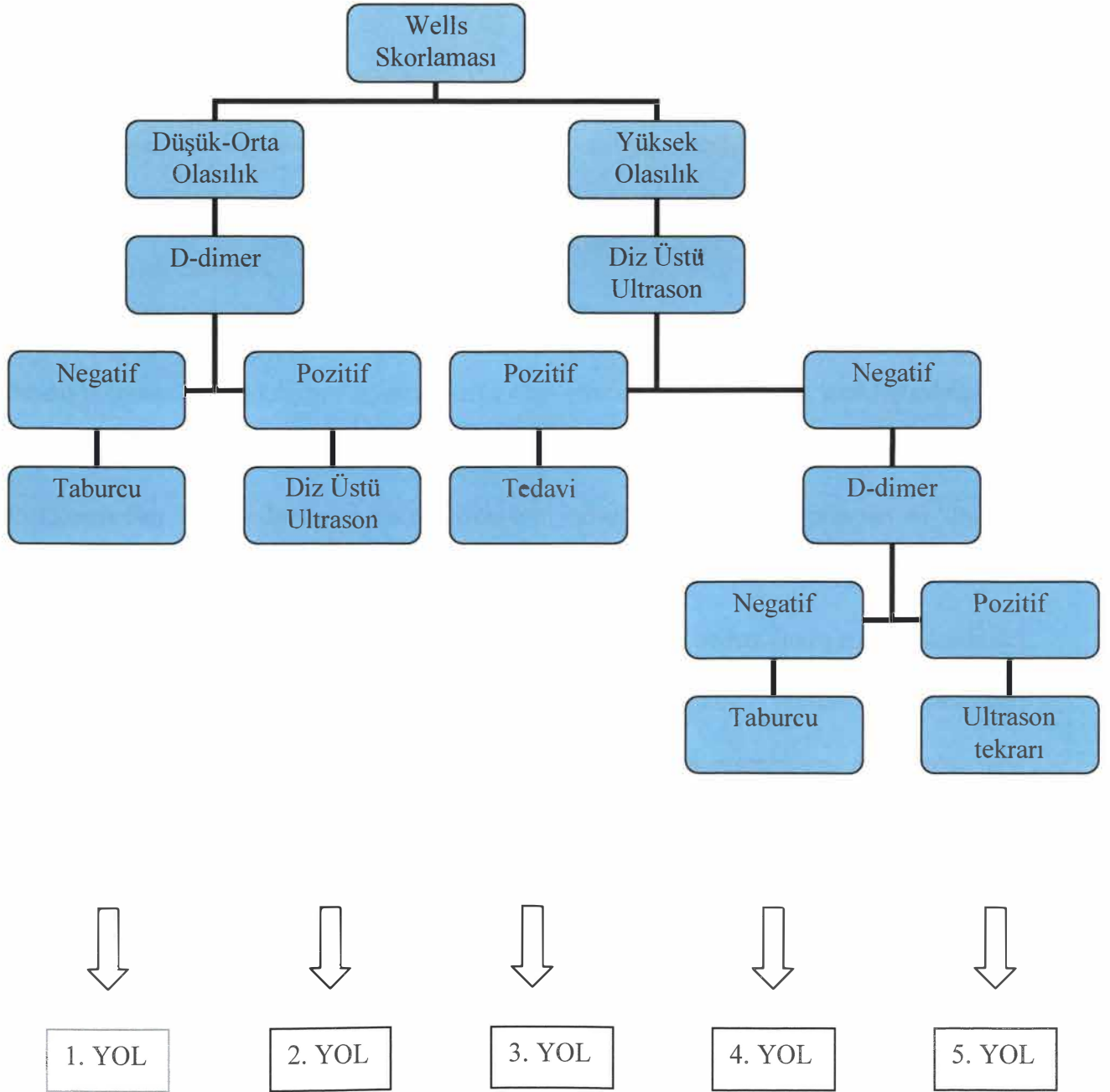
| Klinik Özellik                                                                                                      | Puan |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Aktif kanser varlığı                                                                                                | 1    |
| Asemptomatik bacağı kıyasla bacak çapında 3 cm'den fazla artış<br>(tibial tuberositesinden 10 cm aşağıda ölçülür)   | 1    |
| Kollatarel non-variköz yüzeysel venler                                                                              | 1    |
| Semptomatik bacakta gode bırakan ödem                                                                               | 1    |
| Tüm bacakta şişlik                                                                                                  | 1    |
| Derin venöz sistem dağılımı boyunca lokalize ağrı                                                                   | 1    |
| Alt ekstremitede paralizi, parezi veya yakın zamanda alçı immobilizasyonu                                           | 1    |
| Yakın zamanda 3 günden fazla yatak istirahati veya 4 hafta içinde genel veya lokal anestezi eşliğinde major cerrahi | 1    |
| Önceden geçirilmiş DVT                                                                                              | 1    |
| En az DVT kadar olası alternatif tanı                                                                               | -2   |

\*Skor $\geq$ 2= DVT yüksek olasılıklı; Skor $<$ 2=DVT düşük olasılıklı

Wells ve arkadaşları, DVT şüphesi uyandıran semptomları taşıyan hastalar için önerdikleri tanı algoritmasında önce yukarda belirtilen ve öykü ve fiziksel muayene bulgularına dayalı Wells skorlamasını (Tablo I), bunu takiben D-dimer testini önermektedir (11). Yazarların önerdikleri algoritmanın şeması halinde Tablo II’de verilmiştir.



**Tablo II.** Kuşku DVT Olgularında D-Dimer Testi ve Ultrason Görüntüleme ile Tanısal Algoritma



## 2.5. PIHTILAŞMA OLAYI VE D-DİMER

Pıhtı gelişimi için tanımlanmış üç önemli etken vardır. Bu faktörler Virchow üçlüsü olarak bilinir( 33) 1. Endotel hasarı; 2. Kan akımında yavaşlama ve çalkantılı akım; 3. Kanın pıhtılaşma eğiliminde artış. Pıhtılaşmaya neden olan hastalıklar bu üç etkenden biri veya birkaçını tetikler.

Endotel hasarı, en önemli etken olup tek başına olması pıhtılaşmaya neden olabilir. Endotel hasarı ile ilişkilendirilen klinik durumlar travma, yanıklar, ilgili damara yönelik postoperatif süreçler, sepsis, variközite, posttrombotik süreçler, maligniteler olarak değerlendirilebilir(34).

Kan akımında yavaşlama (venöz staz) ve çalkantılı akımda trombositlerin damar duvarına teması önem kazanır. Ayrıca aktive olan pıhtılaşma proteinlerin uzaklaştırılması ve inhibe edici faktörlerin bu alana ulaşması gecikir ve pıhtı oluşumu hızlanır. Venöz staz ile ilişkilendirilen klinik durumlar immobilizasyon, postoperatif dönem, postpartum dönem, polistemi, hipovolemi olarak değerlendirilebilir(35).

Pıhtılaşma eğiliminde artış, pıhtı gelişimine yatkınlığa neden olan genetik ve edinsel nedenleri içermektedir. Genetik faktörler protein C yetmezliği, protein S yetmezliği, antitrombin III yetmezliği, disfibrinojenemi, faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen 20210 alleli, hiperhomosistinemidir. Edinsel durumlar ise kalp yetmezliği, travma, staz, hiperöstrojenemik durumlar (oral kotraseptif kullanımı ), karaciğer hastalıklarında rölatif azalan pıhtı yıkan maddelerin sentezi, malignitelerde artan protrombotik maddeler, sigara kullanımı, obezite, sistemik otoantikor oluşumu ile giden hastalıklardır(34).

Pıhtılaşma şelalesi pıhtı oluşumu için en önemli süreçlerden biridir(36). Pıhtı oluşumu ile eş zamanlı olarak pıhtı yıkımı ve sınırlandırması süreci de başlamaktadır. Pıhtı yıkımı sonucu ile oluşan ürünlerin pıhtı oluşumu ile eş zamanlı olarak kanda saptanması pıhtı varlığını saptamada laboratuvar verisi olarak kullanılmaktadır(37).

Pıhtılaşma şelalesi esas olarak trombin oluşumu ile sonuçlanan pek çok proenzimin aktive olmuş enzimlere çevrildiği bir süreçtir(33). Daha sonra oluşan bu trombin plazma proteini olan fibrinojeni fibrine dönüştürür. Oluşan ilk fibrin gevşek özellikte iken daha sonra yine enzimatik olarak sıkı fibrin haline dönüştürülür( 38). Pıhtılaşma şelalesindeki her reaksiyonda bir enzim, bir susbtrat ve bir kofaktör kullanılmaktadır. Oluşan pıhtının sınırlandırılması da bu birlikteliğin kontrolü ile sağlanır. Dolayısı ile bir yandan pıhtı oluşturan sistem aktive olurken diğer bir yandan da pıhtıyı sınırlandıran ve yıkan sistem de aktive olmaktadır.

#### **2.5.1. Fibrin Yıkım Ürünleri ve D-dimer'in Oluşumu**

D-dimer oluşumu için üç ana aşama vardır(37). (Şekil 5):

1. Fibrinojen molekülü trombin aracılığı ile fibrin monomerlerine ayırır. Bu monomerler fibrinojen ile veya fibrin molekülleri ile protofibril oluşturmak üzere bağ kurarlar. Bu bağ nonkovalent olup D uçları ve D-E uçları arasındadır.
2. Trombin aracılığı ile oluşan Faktör XIIIa ile fibrin polimerleri D uçlarından kovalent olarak bağlanırlar ve elmas şeklindeki, moleküler yapı kurulmuş olur.
3. Plazmin, oluşan bu fibrini pek çok odaktan yıkarak fibrin yıkım ürünlerini açığa çıkarır. Oluşan bu yıkım ürünlerinin D uçları açıktadır. İlk oluşan yıkım ürünleri büyük moleküllü iken( D tetramer, D trimer gibi), ilerleyen yıkımlar sonucunda terminal yıkım ürünü olan D-dimer - E kompleksi oluşur

i



*Fibrinojen*

↓ Trombin



*Fibrin Monomeri*

↓



*Fibrin polimerizasyonu*

↓

ii



*Fibrin protofibril*

↓ Faktör XIIIa



*Çapraz bağlı fibrin polimeri  
(D-dimer antijen)*

↓ Plazmin

iii



*Yüksek moleküler  
ağırlıklı polimerler*

↓ Plazmin yıkımı (ara)



↓ Plazmin yıkımı (son)

*D-dimer antijeniyle  
ara polimerler*



DD/E

DD/E

*D-dimer antijen  
epitoplarıyla son ürün*

Şekil 5. D-dimer antijeninin oluşumu.

### 2.5.2. D-dimer Ölçme Yöntemleri

Plazma D-dimer düzeyi çeşitli yöntemlerle ölçülür. Bu yöntemlerin ortak noktası D-dimer parçacıkları üzerindeki epitoplara karşı monoklonal antikorların kullanılmasıdır ( 39) Fibrinin yıkımı sırasında değişik boyutlarda fibrin yıkım ürünleri oluşması ve değişik moleküler ağırlıktaki yıkım ürünlerine karşı kullanılan D-dimer monoklonal antikorların reaktivitesinin farklı olması nedeniyle, aynı kişide aynı zamanda değişik kitlerle farklı sonuçlar alınır. Genel olarak günümüzde üç yöntemle kalitatif ve kantitatif olarak kandaki D-dimer düzeyi saptanabilmektedir. Bu yöntemler ELISA, lateks aglütinasyon ve tam kan aglütinasyon yöntemleridir. Testin sensitivite ve spesifitesi kullanılan yöntemle göre değiştiğinden, bir yöntemi diğerine ile karşılaştırmamak gerekir.

En duyarlı yöntem ELISA yöntemi olup, spesifitesi düşüktür(40). ELISA yönteminin en önemli dezavantajı pahalı ve zaman alıcı yöntem olmasıdır. Ancak son yıllarda çıkarılan hızlı ELISA kitleri ile zaman problemi ortadan kaldırılmıştır. Lateks aglütinasyon yöntemi daha kısa zamanda yapılması ve özel teknik gerekmemesi ve ucuz olması nedeniyle daha çok tercih edilmektedir. Bu kitlerin sensitivite ve spesifite ortalaması %95 ve spesifite de %50'dir(41). Diğer bir yöntem ise tam kan aglütinasyonuna dayanan SimpliRED D-dimer® (SimpliRED D-dimer, Agen Biomedical, Brisbane, Avustralya)ve immünokromatografi yöntemine dayanan Clearview Simplify D-dimer testleridir. Bu testin en önemli avantajı hasta başlarında parmak ucundan alınan bir damla tam kan ile yapılabilmesi ve sonucu ortalama iki dakika içinde vermesidir. Sensitivite %85 ve spesifite %70'dir (9).

### 2.5.3. Artmış D-dimer'in Klinik Anlamı

D-dimer yüksekliğinin görüldüğü durumlar Tablo III'de özetlenmiştir.

**Tablo III. D-Dimer Artışı ile Birlikte Olan Klinik Durumlar**

| <b>D-DİMERİN PATOLOJİK OLMAYAN ARTIŞI</b> |
|-------------------------------------------|
| Yaş                                       |
| İrk                                       |
| Sigara kullanımı                          |
| Hamilelik                                 |
| Yakın zamanda operasyon-travma geçirmek   |
| Hematom varlığı                           |
| <b>D-DİMERİN PATOLOJİK ARTIŞI</b>         |
| Arteryel ve venöz tromboz                 |
| Yaygın damar içi pıhtı oluşumu            |
| Maligniteler                              |
| Orak hücreli anemi                        |
| Atrial fibrilasyon                        |
| Karaciğer ve böbrek yetmezliği            |
| Preeklampsi-intrauterin fetal ölüm        |

Pulmoner Emboli-DVT : D-dimer testinin en çok kullanım nedeni pulmoner emboli ve buna neden olan DVT'dir. Klinik olarak şüphe edilen olgularda tanı algoritmasında D-dimerin ilk sıralarda yeri vardır (Tablo II). DVT'li olguların D-dimer takibi tedaviye olan yanıtı değerlendirmede önemli bir göstergedir. Trombolitik tedavi sonrası ilk 2-3 gün boyunca D-dimer seviyeleri artar. Başlangıç seviyenin 2-3 katına çıkması tedavi yanıtını gösterirken bu artışın olmaması tedavi yanıtının olmadığını gösterir(42).

**Arteriyel Tromboz:** Venöz trombozun aksine arteriyel trombozlarde D-dimer seviyeleri yavaş yükselme gösterir. Koroner arter hastalıklarında, akut miyokard enfartında, aterosklerotik hastalıklarda D-dimer düzeyi değişkenlik gösterir

**Yaygın Damar İçi Pıhtı Oluşumu:** Malignite hastalarında, gebelerde, enfeksiyonlarda, postoperatif dönemde takip amaçlı olarak kullanılabilir(43).

**Tümörler:** Tümör dokusuna organizmanın yanıtlarından biri bu dokuyu yara iyileşmesine benzer şekilde fibrinöz doku ile çevrelemektir. Maligniteli olgularda D-dimer seviyelerindeki ani değişiklikler metastaz lehine kuşku oluşturabilir. Bu nedenle D-dimer değerleri prognostik etken olarak değerlendirilebilir. Spesifik tümör markerleri (CEA, CEA125, CEA15-3) ile korele sonuçlar bildirilmiştir(44).

**Orak Hücreli Anemi:** Orak hücreli anemide damar içi pıhtılaşma nedeniyle D-dimer düzeylerinde artış izlenmektedir.

**Atrial Fibrilasyon:** Atrium içi pıhtı oluşumu önemli emboli nedenlerindendir. Atrial fibrilasyonlu hastalarda görülen bu durumda plazma D-dimer seviyeleri artmaktadır

**Böbrek ve Karaciğer Yetmezliği:** Diyaliz alan hastalarda hiperfibrinoliz olduğu belirtilmiştir. Bu durum hem plazmada artmış plazmin miktarı hem de pıhtılaşmaya yatkınlıktaki artış ile açıklanmıştır Karaciğer yetmezliğinde ise antikoagulan maddelerin azalması ve buna bağlı pıhtı gelişimine yatkınlık sorumlu tutulmuştur

**Gebelik:** Gebelikte D-dimer düzeyi gebelik süresi ile orantılı olarak artış göstermektedir. Bu düzeyler sorunlu gebeliklerde daha fazla olmaktadır(45).

## **2.6. DERİN VEN TROMBOZUNDA DOPPLER ULTRASONOGRAFİNİN ETKİNLİĞİ**

DVT'nun tanısında ultrason incelemesi yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Çok sayıda seride alt ekstremitte DVT tanısında diz seviyesinin üstünde yapılan Doppler ultrason

incelemelerine ait spesifite ve sensitivitenin %95'den %100'lere kadar yaklaştığı belirtilmiştir (4). Diz üstü inceleme bir bütün olarak tüm alt ekstremitayı; ana femoral ven ve safenofemoral bileşkeyi, derin femoral venin proksimal bölgesini, yüzeysel femoral ven ve popliteal ven değerlendirmesini içerir. İnceleme popliteal ven trifürkasyonuna kadar devam eder. Yanlış negatif incelemelerin en sık sebepleri venöz duplikasyon, infrapopliteal trombus veya non oklüziv fokal ya da segmental DVT'dur(4). Buna ek olarak renkli Doppler görüntüleme, DVT tipini belirlemede yardımcı olabilir. Tam obstrüktif, kısmi obstrüktif ayırımı yaptırır. Bununla birlikte Doppler ultrason incelemesi inguinal kanal üzeri lezyonların tanısında daha az uygundur(46).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 2009 yılı içinde Kalp Damar Cerrahisi polikliniğine başvuran ve uzman hekimler tarafından alt ekstremitte akut DVT ön tanısı alan hastaların Doppler ultrason ve kantitatif D-dimer analizi sonuçlarının retrospektif analizi ile gerçekleştirilmiştir. Her iki yöntemle incelenen hastaların sayısı 138 olup, 80 kadın ve 58 erkekten oluşmaktaydı. Hasta grubunun yaş aralığı 22-84 yıldır. Çalışmaya bir haftadan uzun şikayetleri olan hastalar ve daha önce DVT tanısı alarak klinik takipte bulunan hastalar alınmamıştır. Hastaların Doppler ultrason ve kantitatif D-dimer analizlerinin aynı gün içerisinde gerçekleştirilmiş olmasına dikkat edilmiştir.

#### **Ultrason İncelemesi**

Olgular Toshiba Nemio XG (SSA-580A Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan) Doppler ultrason cihazı ve 10 MHz merkezi frekanslı lineer prob kullanılarak değerlendirildi. Değerlendirme cihaz üzerinde venöz Doppler incelemeleri için önceden tanımlanmış ayarlar (preset) kullanılarak yapıldı. Düşük akım hızından şüphelenilen olgularda atım tekrarlama frekansı ve renk kazancı ile oynamak yoluyla en iyi inceleme yapılmaya çalışıldı.

İnceleme hastalar yatarken inguinal ligament seviyesi ile popliteal ven seviyesi arasında gerçekleştirildi. Bu seviyeler arasında bulunan ve incelemeye dahil edilen venöz yapılar arasında ana femoral ven, büyük safen venin proksimal kesimi (ilk 5 cm), derin femoral venin proksimal kesimi (yaklaşık ilk 10 cm), yüzeysel femoral ven, popliteal ven ve küçük safen venin proksimal kesimi (ilk 5 cm) bulunmaktadır. Bu şekilde, incelemenin “diz üstü” seviyede yapıldığı söylenebilir. Popliteal ven fossa incelemesi hasta pron pozisyonunda iken, daha üst seviyelerdeki venler ise hasta supin pozisyonunda iken değerlendirilmiştir. Popliteal ven açıklığı için augmentasyon manevraları (Valsalva ve ön bacağın elle sıkıştırılması) rutin olarak kullanılmıştır.

İnceleme esnasında ilk olarak gri skala görüntüler aracılığıyla hem aksiyel hem longitudinal düzlemde damar duvarı ekojenitesine, endotel yüzeyine, lümen ekojenitesine, solunum ile damar çapındaki değişime dikkat edildi. Aksiyel düzlemde inceleme yapılırken venöz yapılara prob ile hafif bası uygulandı ve kompresyona yanıtı incelendi. Daha sonra renkli Doppler incelemeye geçilerek adı geçen damarlarda akut veya kronik trombusa ait bulgular araştırıldı. Bu amaçla renk kodlamasının tüm veni doldurmasına, devamlılığına ve augmentasyona yanıt vermesine dikkat edildi.

### **Kantitatif D-dimer Ölçümü**

Plazma D-dimer ölçümleri için kan örnekleri tüm hastalardan açlık sonrası sabah saatlerinde antekübital venden alındı. Hastalar örnek alınmadan önce yaklaşık 15 dakika dinlendirildi. Bu amaçla bir birim sodyum sitrat 9 birim venöz kan ile karıştırıldı ve  $1500 \times \text{gr}$  devir (3000 ila 3500 arasında değişen değerlere karşılık gelmektedir) ile en az 15 dakika santrifüj edildi. Ayrılan süpernatant plazma +15 derecede bekletildi. Tanımlanan çalışmalar ve kantitatif ölçüm işlemi kan alındıktan sonra 8 saat içinde gerçekleştirildi.

Plazma D- dimer düzeyi kantitatif tayininde bir polistiren mikropartikül aglutinasyon analiz testi ( Amax Auto D-dimer Analyzer, Trinity Biotech, Wicklow, Ireland ) kullanıldı. D-dimer sonuçları ng/dl birimi ile ifade edildi. Bu yöntemde D-dimer pozitifliği için üretici firma tarafından saptanan eşik değeri 137 ng/ml ve üzeridir.

### **İstatistik**

Her iki yöntemle değerlendirilen hasta grubunda DVT prevalansı hesaplanmış, Doppler ultrason bulguları altın standart kabul edilerek D-dimer testinin , sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplanmıştır.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 138 hasta içinden diz altı Doppler ultrason inceleme ile 55 hastada DVT saptanmıştır. Buna göre Göğüs Kalp Damar Cerrahisi klinisyeni tarafından seçilmiş olan DVT ön tanılı hasta grubu içinde DVT prevalansı %39.8'dir.

DVT tanısında D-dimer ölçümleri ile Doppler ultrason sonuçlarının kıyaslanması Tablo 4'de sunulmuştur.

**Tablo 4.** Derin Ven Trombozunun Tanısında D-dimer Ölçümleri ile Doppler Ultrason Sonuçlarının Kıyaslanması

|         | D-dimer (+) | D-dimer (-) | TOPLAM     |
|---------|-------------|-------------|------------|
| DVT (+) | 49 (%35.5 ) | 6 (%4.3)    | 55 (%39.8) |
| DVT (-) | 35 (%25.3)  | 48 (%34.8)  | 83 (%60.1) |
| TOPLAM  | 84 (%60.8)  | 54 (%39.1)  | 138 (%100) |

Kısaltmalar: DVT, derin ven trombozu.

Buna göre, Doppler ultrason tanısı altın standart olarak alındığında kurumumuzda gerçekleştirilen laboratuvar yöntemiyle D-dimer testine ait sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) sonuçları şöyledir:

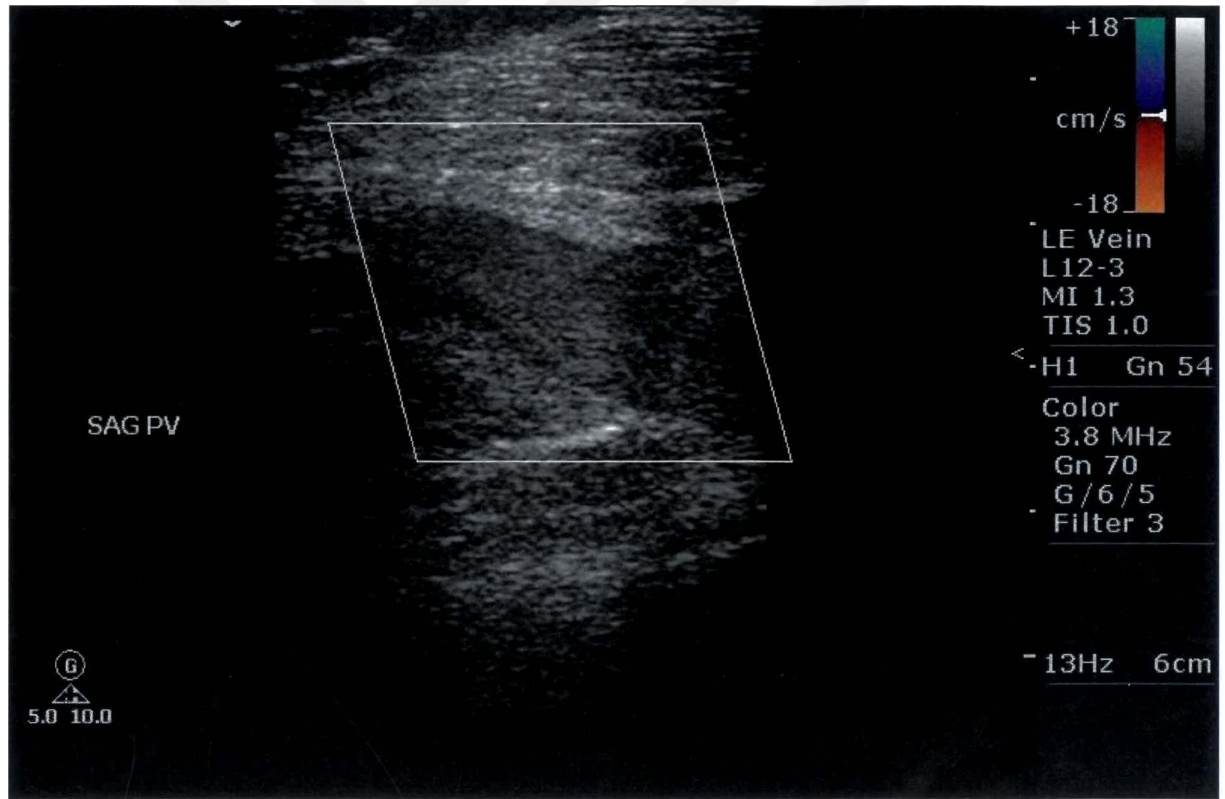
Sensitivite= %89.0

Spesifite= %57.8

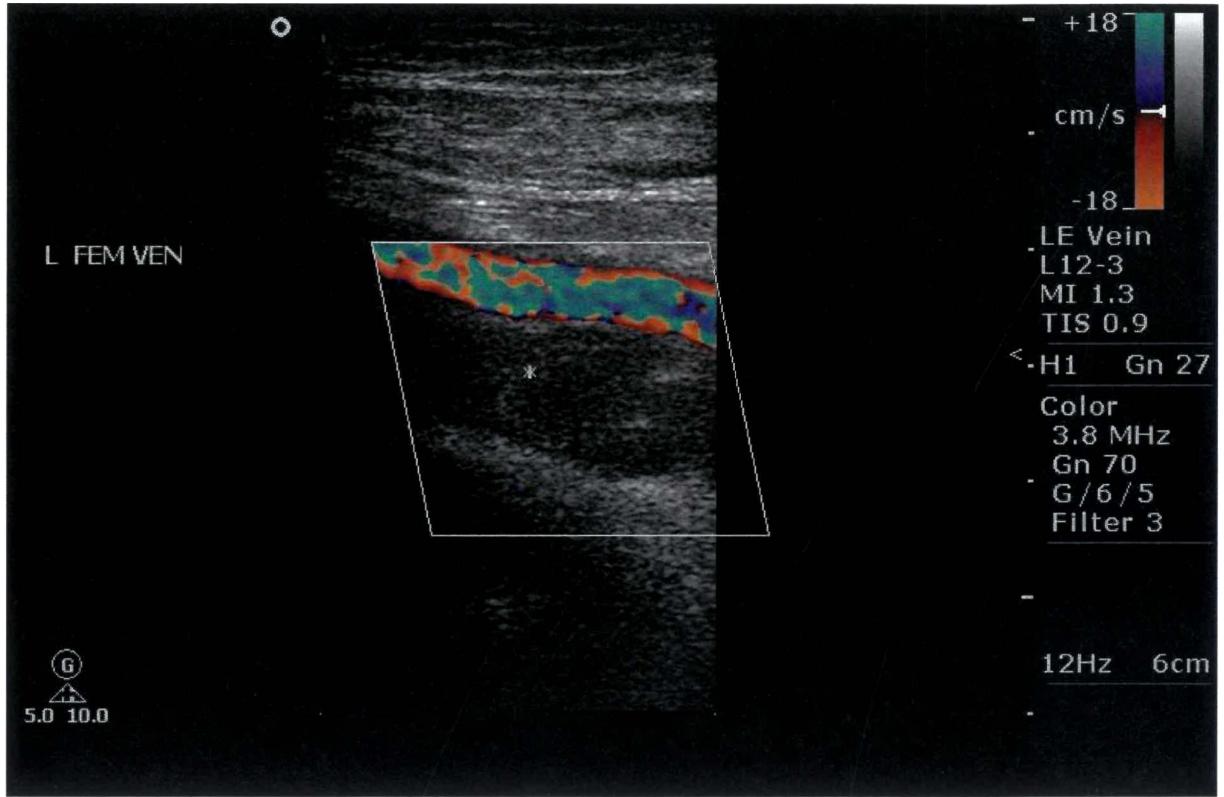
PPD= %58.3

NPD= %88.8

Şekil 6 ve 7'de olgularımızdan ikisine ait örnek inceleme görüntüleri bulunmaktadır.



**Şekil 6.** 48 yaşındaki erkek hastanın gri skala incelemesinde popliteal ven içinde ekojenite saptanmaktadır. Ven çapında kompresyonla küçülme izlenmedi. Renkli Doppler incelemede lumen içinde akım saptanmamıştır.



**Şekil 7.** 50 yaşındaki kadın hastanın renkli Doppler incelemesinde sol femoral arter komşuluğunda bulunan ana femoral venin lumeninin genişlediği ve içinde akım izlenmediği görülüyor.

## 5. TARTIşMA

Literatürde D-dimer testi ile tromboembolik olaylar (PE ve DVT) arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. 2006 yılında Goodacre ve arkadaşları bu ilişkiyi ele alan 110 çalışmayı dahil ettikleri bir meta-analiz gerçekleştirmişlerdir(3). Bu analizin sonuçları şöyle özetlenebilir:

1. Çalışma grupları içinde DVT prevalansı %10-47 (medyan değer, %25) arasındadır.
2. On üç çalışma grubu tarafından proksimal ve distal DVT sıklıklarının birbirine oranı %46-92 (medyan değer, %76) arasında bildirilmiştir.
3. D-dimer testini test öncesi olasılık hesaplamasında kullanan algoritmaları içeren 32 çalışma test edilmiştir.
4. Klinik olarak DVT şüphesi olan hastalarda, D-dimer %91 sensitiviteye ve %55 spesifiteye sahiptir. Bu rakamlar test kitleri ve popülasyonlar arasında değişkenlik göstermektedir. D-dimerin spesifitesinin düşüklüğü pek çok farklı klinik durumda da yüksek olmasıyla açıklanmıştır: Sigara kullanımı, gebelik, geçirilmiş travma veya operasyonlar, maligniteler ve enfeksiyonlar D-dimer seviyelerinde artışa

neden olabildiği gibi, bu durumların biri veya birkaçı şüphelenilen DVT ile birlikte olabilir(47).

5. D-dimer'in sensitivitesi antikoagülan kullanan ve kronikleşmiş olguların dışlandığı çalışmalarda daha yüksektir. Bu durum güncel kılavuzlarda bahsedilen "iki haftadan daha uzun semptomları olan veya antikoagülan kullanan olgularda" D-dimer testinin kullanımı konusundaki uyarıları desteklemektedir(48).
6. D-dimer testleri içinde ELISA en iyi sensitiviteye sahiptir fakat spesifitesi zayıftır. Tam kan aglütinasyon testi daha iyi spesifiteye ancak zayıf sensitiviteye sahiptir. Tüm testler birlikte değerlendirildiğinde sensitivite ve özellikle spesifite çok farklılıklar göstermektedir.
7. D-dimer spesifitesinin düşüklüğü, bir test öncesi olasılık değerlendirmesi yöntemi olan Wells skorlamasının sonuçlarıyla ilişkilidir: Düşük DVT olasılıklı olgularda spesifite daha yüksektir. Yüksek Wells skoruna sahip olgularda D-dimer %96 sensitiviteye ve %51 spesifiteye sahiptir. Ara skora sahip olgularda sensitivite %88 ve spesifite %67 saptanmıştır. Düşük skora sahip olgularda sensitivite %91, spesifite %78'dir. Başka bir deyişle D-dimerin spesifitesi Wells skoruna bağımlı iken, sensitivite konusunda aynı bağımlılık gösterilmemiştir.
8. Proksimal ve distal DVT' nin ayrı tanımlandığı çalışmalardan çıkan sonuçlar tüm D-dimer testlerinin proksimal DVT' de daha yüksek sensitiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Bu veriler Tablo 9 da özetlenmiştir.
9. Ultrason, proksimal DVT için %94 sensitiviteye, distal DVT için %64 sensitiviteye ve proksimal veya distal DVT fark etmeksizin toplamda %94 spesifiteye sahiptir.

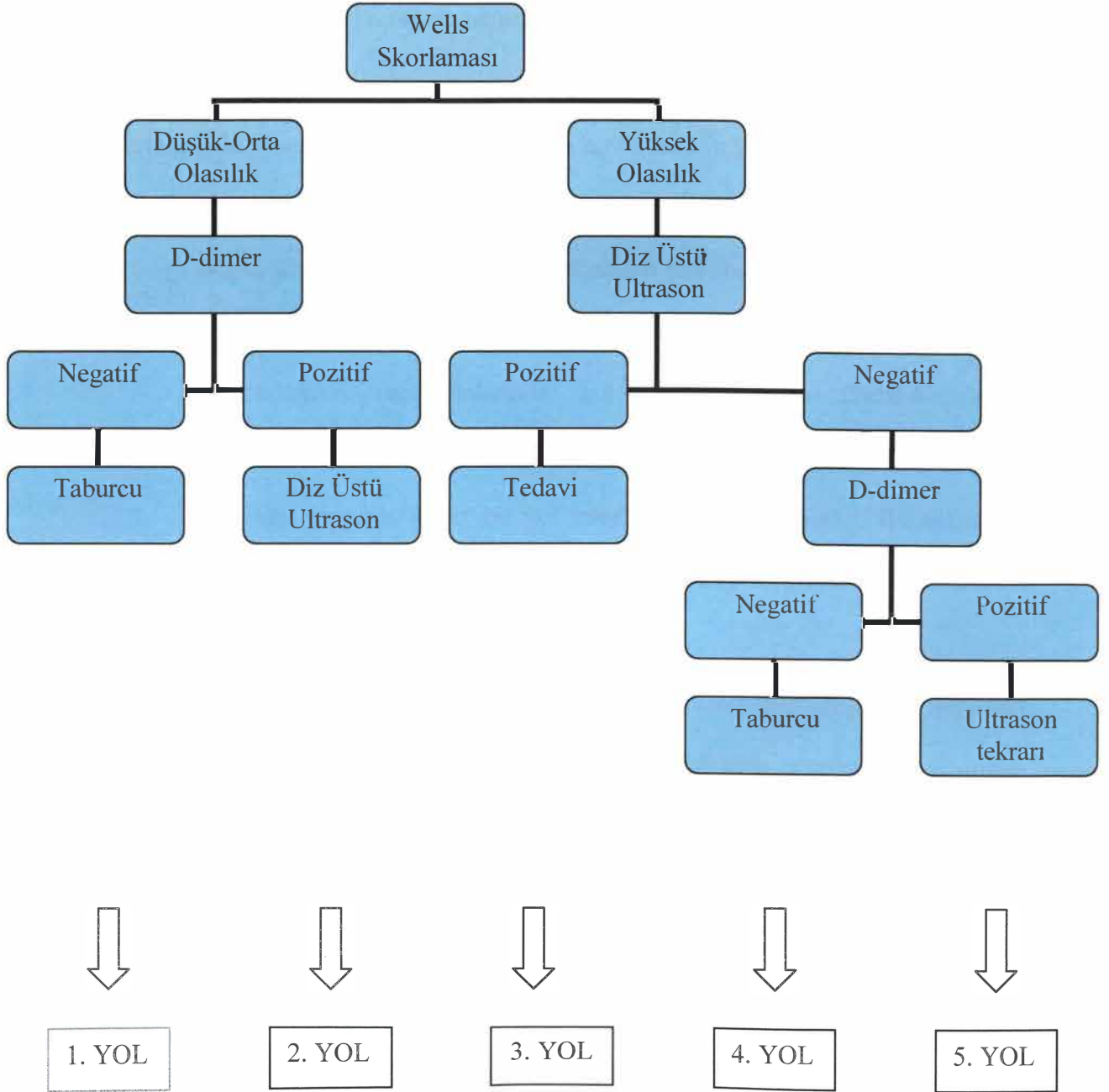
10. Proksimal DVT'den şüphelenilen olgularda klinik değerlendirmede muhtemel en kullanışlı yöntem Wells skorlamasıdır. Ancak, bu skorlama ek test yapılmadan tedavi kararı vermek için yeterli değildir.
11. Tanı algoritmaları değerlendirildiğinde; düşük Wells skoru olan ve negatif D-dimer saptanan olgularda maliyet etkinliği yönünden en iyi yol ek test yapmadan hastayı taburcu etmektir. Bu olgularda yapılacak ek tetkikler maliyeti artırmaktan başka işe yaramaz.
12. Pletizmografi ve venografi tetkiklerini gerçekleştirmenin rutin olarak mümkün olmadığı durumlarda, Wells ve çalışma arkadaşlarının oluşturduğu algoritmayı izlemek en uygun yol olacaktır(12). Bu algoritma Tablo 'da sunulmuştur.
13. Bu sonuçlar intravenöz ilaç kullanan, gebe olan ve önceden DVT öyküsü bulunan DVT olgularını içermemektedir.

**Tablo V.** Proksimal ve Distal DVT için D-Dimer Spesifite ve Sensitivite Değerleri

|                               | Toplam      | Proksimal   | Distal      | Spesifite (%95 |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------------|----------------|
|                               | Sensitivite | Sensitivite | Sensitivite | GA)            |
|                               | (%95 GA*)   | (%95 GA)    | (%95 GA)    |                |
| Tüm D-dimer Testleri          | %90(89-91)  | %94(93-95)  | %82(80-84)  | %55(54-56)     |
| ELISA Testleri                | %94(93-95)  | %99(89-99)  | %86(84-88)  | %45(44-46)     |
| Lateks Aglütinasyon Testleri  | %89(88-90)  | %94(92-95)  | %79(75-83)  | %55(54-56)     |
| Tüm Kan Aglütinasyon Testleri | %87(85-88)  | %84(88-80)  | %64(55-73)  | %68(67-69)     |

\*GA: Güven aralığı

**Tablo VI.** Goodacre ve Arkadaşlarına ait Meta-Analizde Maliyet Etkinliği Nedeniyle Önerilen Algoritma.



Yukarda özetlenen meta-analiz bulgularıyla bizim çalışmamızın bulgularını kıyaslamadan önce çalışmamıza ait bazı özellikleri göz önünde bulundurmak gerekir: 1. Çalışmamızda DVT'ye yönelik Doppler ultrason incelemesi diz üstü ile sınırlıdır; 2. Antikoagülan kullanan, intravenöz ilaç kullanan, gebeliği bulunan veya kronik DVT'si olan olguları içermemektedir; 3. D-dimer analizi için kullanılan test bir mikropartikülat aglütinasyon testidir. Bu testin lateks aglütinasyon testi ile analog olduğunu varsayabiliriz; 4. Wells skorlaması gibi klinik değerlendirmeye dayalı bir ön tahmin yöntemi uygulanmamıştır.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızın bulgularını şöyle yorumlayabiliriz:

1. Göğüs Kalp Damar Cerrahisi klinisyenleri tarafından seçilmiş olan DVT ön tanılı hasta grubu içinde saptanan DVT prevalansı (%39.8) Goodacre ve arkadaşlarının meta-analizinde bulunan rakamlarla (%10-47 arası) uyumludur. Çalışmamızdaki rakamın üst sınıra yakın olması, klinisyenin DVT ön tanısında seçici bir yol izlediğini düşündürmüştür. Buna karşılık yaklaşık %60 olguda Doppler ultrason bulguları negatiftir, ve bu durum önemli maliyet sorunu yaratmaktadır.
2. Çalışmamızda proksimal DVT tanısında D-dimer pozitifliği için saptanan sensitivite, spesifite, PPD ve NPD değerleri (Tablo -), aynı şekilde, meta-analiz sonuçlarıyla yaklaşık olarak aynıdır: Çalışmamızda proksimal DVT için saptanan %89 sensitiviteye karşılık meta-analizde %94 sensitivite bildirilmiştir. Meta-analiz sonuçları içinde bildirilen spesifite değeri proksimal/distal DVT ayrımı içermemektedir. Bununla birlikte çalışmamızda proksimal DVT için bulunan %57.8 spesifite değerine karşılık meta-analizde %55 değeri mevcuttur. Yakın zamanda çalışmamızda kullanılan mikropartikülat aglütinasyon testine ait ticari markanın aynısını (Amax Auto D-dimer Analyzer) kullanan geniş ölçekli bir çalışmada Gardiner ve

arkadaşları 165 ng/ml eşik değeri kullanarak D-dimer testinin DVT saptamadaki sensitivitesini %90.2, spesifitesini ise %69.1 olarak bulmuşlardır(6). Bu çalışmada DVT tanısında Doppler ultrason değil, kompresyon uygulamalı gri skala ultrason ve kontrastlı venografi kullanılmıştır. Gardiner ve arkadaşlarının çalışmasında saptanan spesifite değerindeki yaklaşık %10 farklılık klinisyenin hasta seçimindeki tutumu, seçilen eşik değeri ve kıyaslanan görüntüleme yöntemindeki farklılıklara bağlanabilir.

3. Sonuç olarak, hastanemizde kullanılan yöntemle D-dimer testi, düşük spesifitesi nedeniyle tromboembolik olayları öngörmeye tek başına etkin bir yöntem değildir. Ancak bu durum D-dimer testinin diğer testlerle veya Wells skorlamasıyla birlikte tanısız bir algoritma içinde kullanılamayacağı anlamına gelmez. Çalışmamızın verileri arasında Wells skorlamasına ait sonuçlar olmadığı için literatürde daha önce önerilen tanısız algoritmaların etkinliğine yönelik sonuçlar çıkarmak mümkün değildir.

Görüldüğü üzere hastanemizde kullanılan D-dimer testinin DVT saptanmasına yönelik sensitivite ve spesifite değerleri literatürde bulunanlarda büyük ölçüde benzerlik göstermektedir. Spesifite değerinin göreceli olarak düşük olması, -meta-analiz sonuçlarında belirtildiği gibi- test öncesi olasılıkla ilişkili olabilir: Yüksek Wells skoruna sahip olgularda D-dimer testi %51 spesifiteye sahipken, düşük skora sahip olgularda spesifite %78'e çıkmaktadır. Wells ve arkadaşları bu bulguya dayanarak bir tanısız algoritma önerisinde bulunmuşlardır(12). Bu öneri Tablo -'da sunulmuş olup, meta-analiz sonuçlarıyla da desteklenmiştir(3). (Tablo altında bulunan beş adet yol olasılığı bizim tarafımızdan eklenmiştir ve aşağıda yapılacak maliyet hesaplamalarında kullanılacaktır.) Bu algoritmanın

etkinliğini sınamak için sadece ülkemizdeki (veya hastanemizdeki) D-dimer testinin etkinliğini sınamak yetmez, Doppler ultrasonun ve Wells skorlamasının tanısal etkinlikleri de araştırılmalı, buna ek olarak D-dimer testi ve Doppler ultrasona yönelik maliyet ögesi de dikkate alınmalıdır.

### **Maliyet Analizi**

Resmi gazetede 25 Mart 2010 tarihinde yayınlanan Sağlık Uygulama Tebliği Ek 8'e göre kantitatif D-dimer testinin fiyatı 24.3 TL, tek taraflı alt ekstremitte venöz Doppler ultrason tetkikinin fiyatı 23.3 TL'dir. Buna göre Tablo 6'da tanımlanan beş farklı yol olasılığının (şekil altında verilmiştir) fiyatlandırılması şu şekildedir:

BİRİNCİ YOL: 24.3 TL

İKİNCİ YOL: 24.3 TL + 23.3 TL = 47.6 TL

ÜÇÜNCÜ YOL: 23.3 TL

DÖRDÜNCÜ YOL: 24.3 TL + 23.3 TL = 47.6 TL

BEŞİNCİ YOL: 24.3 TL + 23.3 TL + 23.3 TL = 70.9 TL

Bu yaklaşım tıbbi cihaz/kit masraflarının ve personel maaş ücretlerinin tetkik maliyetine yansımaları içermemektedir.

Görüldüğü üzere ülkemiz şartlarında en ucuz seçenekler birinci ve üçüncü yollardır. Birinci yol sadece D-dimer testini, üçüncü yol ise sadece Doppler ultrason incelemesini içermektedir. Sadece Doppler ultrason incelemesini gerektiren yol diğerine kıyasla 1 TL daha ucuzdur.

Tablo 6'da verilen algoritmanın önerilme gerekçesi yurt dışında Doppler ultrasonun pahalı bir inceleme olmasıdır. Böyle bir durumda birinci yolun tercih edilmesi hem maliyet

hem de tanı açısından etkin bir yaklaşım olacaktır. Ancak ülkemiz koşullarında D-dimer testi ile Doppler ultrasonun fiyatı yaklaşık olarak aynıdır. Doppler ultrasonun proksimal DVT tanısında hem sensitivitesinin hem de spesifitesinin yüksek olduğu göz önüne alınırsa (Meta-analiz sonuçlarına göre her ikisi de %94 bulunmuştur), D-dimer testinin kullanılması şu durumlarla sınırlandırılabilir: 1. Doppler ultrasonun saptayamadığı (Proksimal DVT dışındaki) PTE tromboembolik olaylara ilişkin klinik şüphe varsa; 2. Doppler ultrasonun spesifitesinin göreceli olarak düşük olduğu diz altı DVT olgularına ilişkin klinik şüphe varsa; 3. Wells skorlamasına dayalı veya görgül (ampirik) olarak DVT tanısı için düşük riskli olduğu düşünülen hastalarda Doppler ultrasona ulaşmakta güçlük çekiliyorsa, ki bu durum Doppler ultrason randevusu uzun olan ya da bu konudaki deneyimi kısıtlı olan hastaneler için geçerli olacaktır. Bu yaklaşımı doğrulamak ve ülkemiz şartlarına yönelik yeni tanı algoritmaları oluşturabilmek için başka çalışmalara gereksinim vardır.

## 6. SONUÇ

Venöz tromboemboli belirgin morbidite ve mortaliteye yol açan ciddi bir sağlık sorunudur. Venöz tromboemboli olgularının üçte biri pulmoner emboli kliniği ile başvurmakta, kalan üçte ikilik kısmı DVT bulguları göstermektedir. Diz üzerinde saptanan DVT olguları PE için belirgin artmış risk taşımakta, kalp veya solunum sorunları ve hatta ölümlere yol açmaktadır. Bunun yanı sıra, DVT posttrombotik sendrom tablosuna da neden olarak morbiditeyi artırır.

DVT'nun tanısında ultrason incelemesi yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Çok sayıda seride alt ekstremitte DVT tanısında diz seviyesinin üstünde yapılan Doppler ultrason incelemelerine ait spesifite ve sensitivitenin %95'den %100'lere kadar yaklaştığı belirtilmiştir. Bununla birlikte, yurt dışı yayınlarda maliyet etkinliği açısından Doppler ultrasonun “test öncesi olasılık” çalışmalarından sonra gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Test öncesi olasılığı saptamak için kullanılan yöntemlerden biri bir pıhtılaşma yıkım ürünü olan ve tromboembolik olaylarda artışı beklenen D-dimer'in kanda araştırılmasıdır. D-dimer saptama yöntemleri olan ELISA, latex aglutinasyon testi ve tam kan aglutinasyon testleri arasında sensitivite ve spesivite farklılıkları bildirilmiştir. Ayrıca D-dimerin yüksek olduğu patolojik

olan ve olmayan pek çok klinik durum söz konusudur. Sensitivite ve spesifite konusundaki bu sınırlılıklar nedeniyle D-dimer'in her olguda tarama testi olarak kullanılmaması önerilmektedir. Wells ve arkadaşları, DVT şüphesi uyandıran semptomları taşıyan hastalar için önerdikleri tanı algoritmasında belirtilen öykü ve fiziksel muayene bulgularına dayalı Wells skorlamasını ve bunu takiben D-dimer testini önermektedir.

Çalışmamızda hastanemizde klinisyen tarafından olası DVT tanısı konan 138 olguda D-dimer pozitifliği ile Doppler ultrason bulguları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Doppler ultrason tanısı altın standart olarak alındığında kurumumuzda gerçekleştirilen laboratuvar yöntemiyle D-dimer testine ait sensitivite %89, spesifite %57'saptanmıştır. Görüldüğü üzere hastanemizde kullanılan D-dimer testinin DVT saptanmasına yönelik sensitivite ve spesifite değerleri literatürde saptanan değerlerle büyük ölçüde benzerlik göstermektedir.

Hastanemizde kullanılan yöntemle D-dimer testi, düşük spesifitesi nedeniyle tromboembolik olayları öngörmede tek başına etkin bir yöntem değildir. Ancak bu durum D-dimer testinin diğer testlerle veya Wells skorlamasıyla birlikte tanısal bir algoritma içinde kullanılamayacağı anlamına gelmez. Bu algoritmanın etkinliğini sınamak için sadece ülkemizdeki (veya hastanemizdeki) D-dimer testinin etkinliğini sınamak yetmez. Doppler ultrasonun ve Wells skorlamasının tanısal etkinlikleri de araştırılmalı, buna ek olarak D-dimer testi ve Doppler ultrasona yönelik maliyet ögesi de dikkate alınmalıdır. Bu yaklaşımı doğrulamak ve ülkemiz şartlarına yönelik yeni tanı algoritmaları oluşturabilmek için başka çalışmalara da gereksinim vardır.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Derin ven trombozunun tanısında D-dimer testinin bir tarama testi olarak etkinliğini Doppler ultrason bulgularıyla kıyaslamak.

**Gereç ve Yöntem:** Kalp Damar Cerrahisi polikliniğine başvuran alt ekstremitte akut derin ven trombozu ön tanısı alan 138 hastanın Doppler ultrason ve kantitatif D-dimer analizi retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya bir haftadan uzun şikayetleri olan hastalar ve kronik derin ven trombozu tanısı olan hastalar alınmadı. Bütün hastalarda Doppler ultrason incelemesi diz üstünden gerçekleştirilmişti. Plazma D- dimer düzeyinin kantitatif olarak saptanması için bir polistiren mikropartikül aglutinasyon analiz testi ( Amax Auto D-dimer Analyzer, Trinity Biotech, Wicklow, Ireland ) kullanıldı. Her iki yöntemle değerlendirilen hasta grubunda derin ven trombozu prevalansı, sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı.

**Bulgular:** Derin ven trombozu prevalansı %39.8 olarak bulundu. Doppler ultrason bulguları altın standart olarak alındığında D-dimer testine ait sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer sonuçları sırasıyla %89.0, %57.8, %58.3, ve %88.8 idi.

**Sonuç:** D-dimer testinin derin ven trombozunu öngörmedeki spesifite değeri literatürde saptanan değerlere koşut olarak düşük bir değere sahiptir. Bu nedenle D-dimer testinin gerek tromboembolik olayları öngörmede tek başına etkin bir yöntem olmadığı söylenebilir.





## ABSTRACT

**Objective:** To compare the effectiveness of D-dimer testing and Doppler ultrasound in detecting deep venous thrombosis.

**Materials and Methods:** Doppler ultrasound and quantitative D-dimer analysis of 138 patients, who had had the prediagnosis of lower extremity acute deep venous thrombosis by cardiothoracic surgeons were evaluated retrospectively. The patients with complaints that have lasted more than one week and chronic deep venous thrombosis cases were not included in the study. Doppler ultrasound study of all patients were carried out above the knee. To detect the level of plasma D-dimer quantitatively, a polystyrene microparticle agglutination analysis ( Amax Auto D-dimer Analyzer, Trinity Biotech, Wicklow, Ireland ) was used. The prevalence, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were calculated with reference to the Doppler ultrasound findings.

**Results:** Deep venous thrombosis prevalence was found as 39.8 %. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for D-dimer test were calculated as %89.0, %57.8, %58.3, and %88.8, respectively.

**Conclusion:** The specificity of D-dimer test in detecting deep venous thrombosis of the legs is low, as previously reported in other studies. We conclude that D-dimer testing alone is not an effective method for prediction of thromboembolic events.



## 9. KAYNAKLAR

1. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: I-4-8.
2. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I-22-30.
3. Goodacre S, Sampson F, Stevenson M, et al. Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. *Health Technol Assess* 2006;10: 1-168.
4. Hamper UM, DeJong MR, Scoutt LM. Ultrasound evaluation of the lower extremity veins. *Radiol Clin North Am* 2007;45: 525-47.
5. Subramaniam RM, Chou T, Heath R, Allen R. Importance of pretest probability score and D-dimer assay before sonography for lower limb deep venous thrombosis. *AJR* 2006; 186 (1): 206-12.
6. Gardiner C, Pennaneac'h C, Walford C, et al. An evaluation of rapid D-dimer assays for the exclusion of deep vein thrombosis. *Br J Haematol* 2005; 128 (6): 842-8.

7. Gardiner C, Pennaneach C, Walford C, et al. An evaluation of rapid D-dimer assays for the exclusion of deep vein thrombosis .Br J Haematol. 2005; 128(6): 842-8.
8. Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: Systematic review. BMJ. 2004; 329 (7470): 821.
9. Özatlı D. D-dimer: Laboratuardan güncel pratiğe 35. Ulusal Hematoloji Kongresi: 48-50.
10. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: A systematic review. Ann Intern Med 2004; 140: 589–602.
11. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. Lancet 1995;345:1326–30.
12. 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; 349: 1227-35
13. Moore KL, Dalley AF. Clinically oriented anatomy, 4th ed. Canada: 2004; 522-607
14. Ozan H. Ozan Anatomi Ankara: 2004; 232-233
15. Quinlan DJ, Alikhan R, Gishen P, et al. Radiology. Variations in lower limb venous anatomy: implications for US diagnosis of deep vein thrombosis. 2003; 228 (2): 443-8.
16. Gavin J.C, Barry JB, Sarah M, at al. The Anatomy and Physiology of the Venous Foot Pump. Anat Rec 2010 293: 370–378.
17. Kupinski AM. Dynamics of Venous Disease. Vascular US Today 2006, 11:1-20.
18. Corley GJ, Broderick BJ, Nestor SM, et al. The anatomy and physiology of the venous foot pump. Anat Rec 2010; 293(3):370-8

19. Broderick BJ, Corley GJ, Quondamatteo F, et al. A haemodynamic study of the physiological mechanisms of the venous pump in the healthy human foot. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2008; 1411–1414.
20. Zwiebel WJ, Pellerito JS. Vasküler ultrasona gırış (Çev: Mihmanlı, İ). 1. baskı İstanbul: 2006; 431-449.
21. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation. 2003 17; 107:4-8.
22. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. Arch Intern Med 1998 23; 158: 585-93.
23. Hirsh J, Bates SM. Prognosis in acute pulmonary embolism. Lancet. 1999 Apr 24;353: 1375-76.
24. Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Clin Chest Med. 2001; 22: 561-81.
25. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med. 2004; 350: 2257-64.
26. Kahn SR, Ginsberg JS. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004; 164: 17-26.
27. Hamper UM, DeJong MR, Scoutt LM. Ultrasound evaluation of the lower extremity veins. Radiol Clin North Am. 2007; 45: 525-47.
28. Barnes RW, Wu KK, Hoak JC. Fallibility of the clinical diagnosis of venous thrombosis. JAMA. 1975; 234: 605-7.

29. Haeger K. Problems of acute deep venous thrombosis. I. The interpretation of signs and symptoms. *Angiology*. 1969; 20: 219-23.
30. Salzman EW. Venous thrombosis made easy. *N Engl J Med*. 1986; 314: 847-8.
31. Cronan JJ. Venous thromboembolic disease: the role of US. *Radiology*. 1993; 186: 619-30
32. Browse NR. Deep vein thrombosis. Diagnosis. *BMJ* 1969; 4: 676-78
33. Gordon DO Virchow's triad revisited: Abnormal Flow. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/2004; 33: 455-457
34. Goodnight SH Jr, Hathaway WE, et al. Mechanisms of hemostasis and thrombosis. In: *Disorders of Hemostasis and Thrombosis*. 2nd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001: 3-19.
35. Dempfle CE. The use of soluble fibrin in evaluating the acute and chronic hypercoagulable state. *Thromb Haemost*. 1999; 82: 673-683.
36. Colman RW, Clowes AW, George JN, et al. Overview of hemostasis. In: *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 5th ed. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co; 2006: 3-16.
37. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. Blood D dimer antigen: Current concepts and future prospects. 2009; 113(13): 2878-87.
38. Cappellini MD. Coagulation in the pathophysiology of hemolytic anemias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007; 2007: 74-78
39. Greenberg CS, Devine DV, McCrae KM. Measurement of plasma fibrin D-dimer levels with the use of a monoclonal antibody coupled to latex beads. *Am J Clin Pathol*. 1987; 87: 94-100.
40. Froehling DA, Daniels PR, Swensen SJ, et al Evaluation of a quantitative D-dimer latex immunoassay for acute pulmonary embolism diagnosed by computed

tomographic angiography. Mayo Clin Proc. 2007; 82: 556-560

41. John MA, Elms MJ, O'Reilly EJ, Rylatt DB, Bundesen PG, Hillyard CJ. The simpliRED D dimer test: a novel assay for the detection of crosslinked fibrin degradation products in whole blood. Thromb Res. 1990; 58: 273-281.
42. Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, van der Heul C, Buller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: A prospective management study. Arch Intern Med. 2002; 162: 1631-1635.
43. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost. 2001;86: 1327-1330.
44. 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: 854-861.
45. Chan W-S, Chunilal S, Lee A, Crowther M, Rodger M, Ginsberg JS. A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. Ann Intern Med. 2007; 147: 165-170.
46. ACR Appropriateness Criteria: Suspected lower extremity deep vein thrombosis (URL:[http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality\\_safety/app\\_criteria/pdf/Vascular/SuspectedLowerExtremityDeepVeinThrombosisDoc19.aspx](http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/Vascular/SuspectedLowerExtremityDeepVeinThrombosisDoc19.aspx)) (Last review, 2005).
47. Larcom PG, Lotke PA, Steinberg ME, Holland G, Foster S. Magnetic resonance venography versus contrast venography to diagnose thrombosis after joint surgery. Clin Orthop 1996;331: 209–15.

48. Keeling DM, Mackie IJ, Moody A, Watson HG, The Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. Br J Haematol 2004; 124:15–25.

