

# Derin Ven Trombozu Olan ve Olmayan Hastalarda D-Dimer ve Tüm Hemostatik Faktörlerin Düzeyleri

Özgür Kemik<sup>1</sup>, Aziz Sümer<sup>1</sup>, Ahu Sarbay Kemik<sup>2</sup>, Sevim Purisa<sup>3</sup>, Sefa Tüzün<sup>4</sup>, Çetin Kotan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Van

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, <sup>2</sup>Biyokimya Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Biyostatistik Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>4</sup>Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Cerrahi Kliniği, İstanbul

## ÖZET

*Derin ven trombozu olan ve olmayan hastalarda d-dimer ve tüm hemostatik faktörlerin düzeyleri*

**Amaç:** Gelişen tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen, derin ven trombozu (DVT) hala önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. DVT sık karşılaşılan bir hastalık olup, Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 250 000'den fazla kişiyi etkilemektedir. DVT tanısında mevcut tanı araçlarının kısıtlılıklarından dolayı plazma D-dimer gibi laboratuvar ölçümlerine son dönemlerde ilgi artmıştır. Bu nedenle biz, derin ven trombozlu hastalarda D-dimer düzeylerini ve tüm hemostatik faktörleri incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Derin ven trombozlu 120 hastanın ve derin ven trombozu olmayan 115 hastanın, D-dimer düzeylerini ve Von Willebrand faktör düzeylerini enzim bağlı immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile inceledik. Kolesterol, kreatinin, INR, faktör VIII: C oranı ve aPTT ölçümleri standard metod ile, fibrinojen ölçümü ise Clauss metodu ile ölçüldü.

**Bulgular:** Yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), aPTT, INR ve total kolesterol bakımından derin ven trombozlu hastalarla derin ven trombozu olmayan hastalar karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık bulunamadı ( $p > 0,05$ ). Plazma D-dimer düzeyleri, kreatinin, faktör VIII: C ve Von Willebrand faktör düzeylerini derin ven trombozlu hastalarda, derin ven trombozu olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulduk (sırasıyla,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ). Diğer taraftan, fibrinojen düzeylerini, derin ven trombozlu hastalarda düşük bulduk ( $p < 0,01$ ).

**Sonuç:** Derin ven trombozunun teşhis ve tedavisinde D-dimer düzeylerinin ve hemostatik faktörlerin önemli rol oynadığı kanısındayız.

**Anahtar kelimeler:** Derin ven trombozu, D-dimer, hemostatik faktörler

## ABSTRACT

*The levels of the d-dimer and all haemostatic factors in patients with and without deep venous thrombosis*

**Objective:** Although improved diagnostic tools and treatment approach, deep venous thrombosis is still an important cause of morbidity and mortality. Deep venous thrombosis is a common condition that affects more than 250 000 patients each year in the United States. In spite of limitations of the available diagnostic tools for detecting deep venous thrombosis, laboratory tests such as plasma D-dimer has been gained much interest recently. So, we aimed to investigate the D-dimer and all hemostatic factors in patients with deep vein thrombosis.

**Material and Methods:** We investigated the levels of the D-dimer and Von Willebrand factor by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) in 120 patients with deep venous thrombosis and in 115 patients without deep venous thrombosis. We used standard methods for detecting the levels of the cholesterol, creatinin, INR, factor VIII: C ratio, and aPTT. We used Clauss method for detecting the fibrinogen levels.

**Results:** We obtained important results in patients with deep venous thrombosis compared to in patients without deep vein thrombosis. Age, BMI, aPTT, INR, and total cholesterol levels were not found statistically differences in patients with deep venous thrombosis ( $p > 0,05$ ). Plasma D-dimer, creatinin, factor VII:C, and Von Willebrand factor levels were found higher in patients with deep venous thrombosis than in patients without deep venous thrombosis (respectively,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ). But, plasma fibrinogen levels were not found lower in patients with deep venous thrombosis ( $p < 0,01$ ).

**Conclusion:** In conclusion, we suggested that the plasma D-dimer and hemostatic factor levels may play an important role in diagnosis and treatment of deep venous thrombosis.

**Key words:** Deep venous thrombosis; D-dimer; hemostatic factors

Bakırköy Tıp Dergisi 2010;6:113-116

## GİRİŞ

Gelişen tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen, derin ven trombozu (DVT) hala önemli bir morbidite ve morta-

lite nedeni olmaya devam etmektedir. DVT oluşumunda yaş, cinsiyet, immobilizasyon, cerrahi, oral kontraseptif kullanımı, hamilelik ve kanser önemli risk faktörleri arasında kabul edilmektedir. Risk faktörlerinin iyi bilinmesi ve etkin profilaksi uygulanmasına rağmen; DVT insidansı normal popülasyonda 1/1000 olarak kabul edilirken kanserli hastalarda %15 civarındadır (1).

Derin ven trombozlu hastaların %50'sinden fazlasında, trombozun varlığı kanıtlanmıştır. Bu durum günümüzde klinik testlerin önem kazanmasına neden olmuş ve derin

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Aziz Sümer  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, Van

Telefon / Phone: +90-533-744-2167

Elektronik posta adresi / E-mail address: azizsumer2002@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 3 Haziran 2010 / June 3, 2010

Kabul tarihi / Date of acceptance: 2 Temmuz 2010 / July 2, 2010

ven trombozlu hastaların klinik gelişimleri açıklanabilmiştir. DVT tanısında; mevcut tanı araçlarının kısıtlılıklarından dolayı, plazma D-dimer gibi laboratuvar ölçümlerine son dönemlerde ilgi artmıştır (2,3).

Koagülasyon aktivasyon faktörlerinin şiddetli trombin formasyonu nedeni ile arttığı bilinmektedir (4). Pıhtılaşma olayı sonucunda oluşan fibrin, plazminojen gibi bazı enzimlerce parçalanır ve fibrin yıkım ürünleri oluşur. D-dimer, Faktör 13 tarafından stabilize edilen fibrin ağının yıkım ürünüdür. D-dimer çapraz bağlı bazı parçalar içerir ve bu parçalar plazmin enziminin aktive olmasıyla pıhtıdan salınırlar ve kan akımına katılırlar. D-dimer normal yara iyileşme süreci ve kanın pıhtı oluşumunun bir parçası olarak üretilir. Bununla birlikte pıhtılaşma; patolojik olarak oluştuğunda veya altta yatan bazı hastalıkların bir sonucu olarak meydana geldiğinde, D-dimer istenmeyen trombotik olayların varlığını gösteren değerli bir belirteç haline gelir (5). Bundan dolayı, derin ven trombozlu hastaların teşhisinde klinik testler önem kazanmıştır. D-dimer ölçümü, çeşitli enzim bağlı immunosorbent assay (ELISA) yöntemleri ile yapılmaktadır.

Koagülasyon aktivasyon faktörlerinden olan D-dimer düzeylerinin ve hemostatik faktörlerin derin ven trombozlu hastalarda önemli ölçüde değiştiği vurgulanmaktadır (4). Bazı hemostatik faktörlerin, tromboembolik olaylar dizisi için, spesifik olup olmadığı tartışılmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Venografi sonucu DVT saptanan 120 hasta ile venografi uygulanmış ama derin ven trombozu saptanmayan 115 hasta çalışmaya alındı. DVT bulunan hastaların hiçbirisine daha önceden cerrahi müdahale yapılmadığı ve vitamin almadıkları tespit edildi. Ayrıca hiçbir hastada karaciğer ve böbrek yetmezliğine rastlanılmadı.

Tüm hastaların kapiller kanı, 9 ml.'lik 0,11 mol/L sodyum sitrat içeren vakumlu tüplere alındı. 2000 g'de 4°C'de 30 dakika santrifüj edildi. Daha sonra analiz gününe kadar bekletilmek üzere -70°C'ye nakil edildi.

Hastaların genel karakteristikleri ve plazma D-dimer düzeyleri Tablo 1 ve 2'de verilmiştir. Plazma D-dimer düzeyleri ve Von Willebrand faktör düzeyleri, enzim bağlı immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile tayin edildi. Kreatinin, kolesterol, INR ve aPTT ölçümleri için standard metod uygulandı. Fibrinojen düzeyleri Clauss metodu kullanılarak elde edildi.

**Tablo 1: Tüm hastaların genel karakteristikleri (X= mean±SD)**

	Derin ven trombozlu Hastalar	Derin ven trombozu olmayan hastalar	P
Sayı (n)	120	115	
Yaş (y)	49,1±11,4	48,7±13,4	AD
Cinsiyet (K/E)	59/61	55/60	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19,4±2,7	18,5±1,9	AD

AD: Anlamli değil.

**Tablo 2: Tüm hastaların D-dimer düzeyleri ve hemostatik faktör düzeyleri (X=mean±SD)**

	Derin ven trombozlu hastalar	Derin ven trombozu olmayan hastalar	P
Total kolesterol (mg/dl)	296,5 ±21,8	288,6±19,9	> 0,05
Kreatinin (mg/dl )	3,9±1,1	2,7±0,8	< 0,01
D-Dimer (µg/l )	106 ±16,7	76±11,8	< 0,001
Fibrinojen (mg/dl )	431,8±43,2	354,1±32,1	< 0,01
Faktör VIII: C (U/dl)	99±4,6	78±4,9	< 0,01
APTT (U)	0,96±0,07	0,95±0,04	> 0,05
INR	0,96±0,03	0,95±0,01	> 0,05
Von Willebrand faktör (U/dl )	104±9	95±10	< 0,01

p> 0,05 (Anlamli değil), p< 0,01 (Anlamli), p< 0,001 (İleri derecede anlamli)

Ancak plazma D-dimer düzeyleri, fibrinojen faktör VIII: C oranı, aPTT, Von Willebrand faktör ve CRP düzeyleri, derin ven trombozlu ve pulmoner embolili olan hastalar için önemli birer faktördür (6).

Bu çalışmanın amacı; D-dimer düzeylerini ve tüm hemostatik faktörleri, derin ven trombozu olan ve olmayan hastalarda belirlemek, karşılaştırmak ve literatür ışığında değerlendirmektir.

İstatistiksel farklılık için, Student t testi kullanıldı. Sonuçlar, mean ± SD değeri olarak verildi. p >0.05 büyük değerleri anlamli olarak kabul edilmedi.

## BULGULAR

Tüm hastaların genel karakteristikleri, Tablo 1'de; D-dimer ve hemostatik faktör düzeyleri, Tablo 2'de veril-

miştir.

Yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), APTT, INR ve total kolesterol bakımından derin ven trombozlu hastalarla derin ven trombozu olmayan hastalar karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık bulunamadı ( $p > 0,05$ ).

Plasma D-dimer düzeyleri, kreatinin, faktör VIII: C ve Von Willebrand faktör düzeyleri derin ven trombozlu hastalarda, derin ven trombozu olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Diğer taraftan fibrinojen düzeyleri ise, derin ven trombozlu hastalarda düşük bulundu (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Venöz tromboembolizm derin ven trombozu ve pulmoner emboliyi kapsar ve venöz tromboembolizm olan hastaların üçte birinde pulmoner emboli görülür (7). DVT sık karşılaşılan bir hastalık olup ABD’de her yıl 250 000’den fazla kişiyi etkilemektedir (3).

DVT tanısında noninvaziv radyolojik yöntemlerden olan gri skala ultrasonografi (US), konvansiyonel dupleks ya da renkli Doppler US sıklıkla kullanılmaktadır. US’de lümen içi trombüs varlığının gösterilmesi ve uygulanabilen alanlarda venin kompresibilite özelliğini yitirmesi pozitif bulgular olarak kabul edilmektedir. Dupleks Doppler incelemesinde venöz akımda kardiyak pulsatilitenin kaybı, solunumsal ve valsava manevrasına yanıtın ortadan kalkması ile tanıya gidilebilir. Noninvaziv radyolojik görüntüleme yöntemlerinin avantajlarına karşın alt ekstremite derin venöz sistem US uygulamaları genellikle inguinal bölgeden popliteal bölgeye kadar olan bölgeyi değerlendirmekte ve inferior vena kava, iliak venlerde kompresyon manevrası kullanılamamakta ve barsak gazları venöz yapıları süperpoze olabilmektedir (8,9). Bu sınırlamalar nedeniyle laboratuvar testlerine ihtiyaç

duyulmaktadır. DVT tanısını doğrulama amacı ile sıklıkla D-dimer kullanılmaktadır.

D-dimer; pıhtı içerisinde bulunan çapraz bağlı fibrinin yıkılması ile ortaya çıkan bir üründür. DVT tanısında mevcut tanı araçlarının kısıtlılıklarından dolayı plazma D-dimer gibi laboratuvar ölçümlerine son dönemlerde ilgi artmıştır (3,10).

Çalışmamızda D-dimer düzeylerini ve hemostatik faktör düzeylerini derin ven trombozlu hastalarda, derin ven trombozu olmayan hastalara göre yüksek bulduk. Bu sonuçlar, Lee ve ark. ayrıca vander Gravaf ve ark.’nın bulunduğu sonuçlarla doğru orantılıdır (4,11).

D-dimer düzeyleri ve hemostatik faktör düzeylerinin derin ven trombozlu hastalarda iyi birer teşhis belirleyici parametre olduğuna inanılmaktadır. Özellikle, D-dimer düzeyleri, derin ven trombozlu hastalarla derin ven trombozu olmayan hastaları birbirinden ayırabilen bir belirteçtir (4-14). Hastalığın erken ve geç evrelerinde bile, D-dimer düzeyleri yüksektir.

D-dimerin önemi yüksek derecede duyarlılığından kaynaklanmaktadır. D-dimerin duyarlılığı %90-95, özgüllüğü ise %55 oranındadır (15). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda bu duyarlılık kanıtlanmıştır (12-14). D-dimer DVT’nin belirlenmesinde doğru ve ihtiyaç duyulan bir parametredir (16). Hemostatik diğer faktörler de tek başlarına trombozun habercisi olabilir. Bunun gibi sadece D-dimer testi bile derin ven trombozun teşhisinde yeterli olabilir (14,16). Bu çalışmalara paralel şekilde; çalışmamızda da plazma D-dimer düzeyleri derin ven trombozlu hastalarda, derin ven trombozu olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Derin ven trombozunun teşhisinde ve ileriye yönelik tedavi yöntemlerinin araştırılmasında bu belirteçlerin, özellikle plazma D-dimer düzeylerinin yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Ege T, Duran E, Yüksel V, Çakır H. Derin ven trombozu etyolojisinde önemli bir etken: Malignite. *Gülhane Tıp Dergisi* 2003; 4: 326-330.
2. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Accuracy of clinical assessment of deep vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 1326-1330.
3. Rathbun SW, Whitsett TL, Raskob GE. Negative D-dimer result to exclude recurrent deep venous thrombosis: a management trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 839-845.
4. Hot S. Akut mesenterik iskeminin tanısında D-dimerin önemi. *Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2006.*
5. Lee AY, Gingsberg JS. Laboratory diagnosis of venous thromboembolism. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11: 587-604.
6. Rowbotham BJ, Carroll P, Whitaker AN, et al. Measurement of cross linked fibrin derivatives use in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1987; 57: 59-61.
7. Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Fam Med* 2007; 5: 63-73.
8. Atasoy C, Fitoz S, Öztekin PS, Akyar S. Pulmoner BT anjiyografiyi takiben uygulanan indirekt BT venografinin alt ekstremite derin ven trombozisi tanısındaki yeri: US ile karşılaştırma. *Türk Girişimsel Radyoloji* 2002; 8: 132-137.
9. Secil M, Gökta Y, Dicle O, Çatalyürek H, Açkel Ü. Üst ekstremite derin ven trombozu tanısında renkli doppler ultrasonografi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2002; 8: 808-811.
10. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ* 2006; 175: 1087-1092.

11. Van der Graaf F, van der Borne H, van der Kolk M, de Wild PJ, Janssen GW, van Uum SH. Exclusion of deep vein thrombosis with D-dimer testing-- comparison of 13 D-dimer methods in 99 outpatients suspected of deep venous thrombosis using venography as reference standard. *Thromb Haemost* 2000; 83: 191-198.
12. Elf JL, Strandberg K, Svensson PJ. The diagnostic performance of APC-PCI complex determination compared to D-dimer in the diagnosis of deep-vein thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 29: 465-470.
13. Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, Kikuchi Y, et al. Combined use of pretest clinical probability score and latex agglutination D-dimer testing for excluding acute deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2009; 50: 1099-1105.
14. Nomura H, Wada H, Mizuno T, et al. Elevated fibrin-related markers in patients with malignant diseases suspected of having thrombotic disorders. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010; 16: 266-272.
15. ten Wolde M, Kraaijenhagen RA, Prins MH, Büller HR. The clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2002; 162:1880-1884.
16. Kemik Ö, Kemik AS, Tüzün S. Derin ven trombozlu hastalarda ve derin ven trombozu olmayan hastalarda plasma D-dimer düzeyleri. *Haseki Tıp Bülteni ( Baskıda )*.