

PLEVRAL SIVILI HASTALARDA PLEVRAL SIVI VE SERUM D-DİMER DÜZEYLERİNİN TANISAL DEĞERİ

THE DIAGNOSTIC CONTRIBUTION OF THE LEVEL OF PLEURAL FLUID AND SERUM D-DIMER IN PATIENTS WITH PLEURAL EFFUSION

Fatmanur Çelik BAŞARAN¹, Mine GAYAF¹, Ayşe ÖZSÖZ¹,
Dilek KALENCİ², Ahmet Emin ERBAYCU¹

¹İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, İzmir, Türkiye

²İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Bölümü, İzmir, Türkiye

Anahtar sözcükler: Plevral sıvı, D-dimer, malign plörezi

Keywords: Pleural effusion, D-dimer, malign pleurisy

Geliş tarihi: 22 / 10 / 2017

Kabul tarihi: 21 / 05 / 2018

ÖZ

Amaç: Çeşitli etyolojilerle ortaya çıkan plevral effüzyonlu hastalarda D-dimer düzeylerinin tanısal değerini belirlemektir.

Yöntem ve Gereç: Yaş ortalaması 66 yıl olan plevral efüzyonlu 122 hasta prospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Eş zamanlı serum ve plevra sıvısı örneklerinde D-dimer, laktat dehidrogenaz (LDH), total protein, albümin, glukoz, plevra sıvısı pH düzeyi ölçülmüş, mikrobiyolojik ve sitolojik inceleme yapılmıştır. Tanıları kesinleşen hastalar enfeksiyon nedeni (n:38; pnömoni, tüberküloz, ampiyem) - enfeksiyon dışı nedeni (n:84; kojestif kalp yetmezliği, malignite ve paramalignite), malignite nedeni (n:47; malign ve paramalign) - malignite dışı nedeni (n:75; konjestif kalp yetmezliği, tüberküloz, pnömoni, ampiyem) ve transüda (n:27) - eksüda (n:97) vasıfı plevra sıvıları olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Plevral sıvı ve kan örnekleri eş zamanlı alınmıştır.

Bulgular: Serum ve plevral sıvı D-dimer seviyeleri eksüda grubunda transüda grubuna göre yüksek bulundu ($p<0.05$). Enfeksiyon nedeni plevra sıvılı hastalar grubunun plevra sıvı D-dimer seviyeleri yüksek iken ($p=0.01$), serum D-dimer seviyelerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.998$). Malignite nedeni ve malignite dışı nedeni plevra sıvılarında, her iki grup arasında

ABSTRACT

Aim: To determine the diagnostic value of D-dimer levels in serum and pleural fluid in patients with pleural effusion caused by various pathologies.

Material and Methods: One hundred-twenty two patients with pleural effusion with an average age of 66 years were included prospectively. D-dimer, lactate dehydrogenase (LDH), total protein, albumin, glucose levels were studied in serum and pleural fluid simultaneously. Pleural fluid pH, microbiologic and sitologic examinations were also done from pleural fluid samples. The study population was divided into three categories according to their etiologies as infective (n=38; pneumonia, tuberculosis, and empyema) or non-infective (n=84; congestive heart failure, malignancy, and paramalignancy), malignancy (n=47; malignancy and paramalignancy) or non-malignancy (n=75; congestive heart failure, tuberculosis, pneumonia, and empyema), and transudate (n=27) or exudate (n=97). Pleural fluid and blood samples were obtained simultaneously in order to compare D-dimer, LDH, total protein, and pleural fluid pH.

Results: Serum and pleural fluid D-dimer were significantly higher in exudate group than transudate group ($p<0.05$). Pleural fluid D-dimer was significantly higher in infective group ($p=0.01$), but the difference in serum D-dimer levels was not

PLEVRAL SIVILI HASTALARDA PLEVRAL SIVI VE SERUM D-DİMER DÜZEYLERİ

serum ve plevral sıvı D-dimer seviyeleri arasında anlamlı fark izlenmedi ($p = 0,097$ ve $p = 0,255$). Plevral sıvı D-dimer düzeyi ile plevral sıvı proteini ve LDH'ı arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0,257$, $p = 0,004$ ve $r = 0,240$, $p = 0,008$). Serum D-dimer düzeyi ile plevral sıvı proteini, plevral sıvı LDH'ı ve serum LDH'ı arasında pozitif korelasyon saptanırken ($r = 0,198$, $p = 0,030$ ve $r = 0,195$, $p = 0,032$ ve $r = 0,250$, $p = 0,006$), plevral sıvı glukozu ile negatif korelasyon ($r = -0,187$, $p = 0,040$) tespit edildi.

Sonuç: Plevral sıvı D-dimer düzeyleri infeksiyon nedeniyle oluşmuş plevral sıvılarda ve eksüdatif natürlü sıvılarda yüksektir. Malign plevral sıvılarda ise ayırıcı değildir.

GİRİŞ

Plevral sıvı (efüzyon), birçok sistemik ve lokal hastalığın komplikasyonu olarak kliniklerde sık karşılaşılan ve zaman zaman etiyojisi zor saptanan klinik tablodur (1,2). En sık rastlanılan sebepleri arasında konjestif kalp yetmezliği, primer veya metastatik maligniteler, pulmoner emboli ve parapnömonik efüzyonlar yer almaktadır. Bu nedenlerin, tüm plevral efüzyonların %90'ından sorumlu olduğu kabul edilir. Plevral effüzyonların klinik ve radyolojik olarak tanımlanması kolaydır. Fakat yapılan tüm tetkiklere rağmen, en iyi şartlarda bile tüm hastaların %15-20'sinde etiyojisi belirlenememektedir (3). Tanı için daha invaziv yöntemlere gerek kalmadan, daha az invaziv olan plevral sıvı biyokimyasal incelemeleri tanıya yardımcı olabilir. Bu nedenden dolayı uzun yıllardan beri değişik biyokimyasal parametrelerin plevra sıvısı-serum ölçümlerinin çeşitli hastalıklarda tanısal etkinliği araştırılarak gelmiştir (4).

D-dimer, solid faz fibrin yıkımının bir belirtisi olup, klinikte koagülasyon ve tromboz göstergesi olarak venöz tromboemboli ve pulmoner emboli tanısında kullanılmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalar göstermiştir ki, aktif akciğer tüberkülozunda ve tüberküloz dışı infeksiyonlarda da sitokinlere bağlı inflamasyon ve hemostatik değişiklikler ortaya çıkmak-

statistically different. Both serum and pleural fluid D-dimer was not different between malignancy and non-malignancy groups. Pleural fluid D-dimer was positively correlated with pleural fluid protein and LDH ($r = 0,257$, $p = 0,004$ and $r = 0,240$, $p = 0,008$; respectively). Serum D-dimer was positively correlated with pleural fluid protein, pleural fluid LDH, and serum LDH ($r = 0,198$, $p = 0,030$ and $r = 0,195$, $p = 0,032$ and $r = 0,250$, $p = 0,006$; respectively), while negatively correlated with pleural fluid glucose ($r = -0,187$, $p = 0,040$).

Conclusion: D-dimer levels are higher in exudative pleural fluids and pleural fluids caused by infection. It is not discriminating in malignant pleural fluids.

tadır. Bu değişiklikler sonucu hiperkoagülabilitate gelişerek fibrinolitik sistem aktive olmaktadır ve fibrin yıkım ürünleri ortaya çıkmaktadır (5-7). Aynı şekilde; bugüne kadar, malignitelerde de tümör anjiyogenezisine bağlı koagülasyon mekanizmasının tetiklendiği hipotezine dayanılarak D-dimer serum düzeylerinin araştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır (5, 8-10).

Bu çalışmanın amacı, plevra sıvısı gelişen çeşitli hastalık gruplarında biyokimyasal bir parametre olan D-dimer'in tanısal değerini incelemek, diğer klinik ve radyolojik parametrelerle arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

Teşhis amaçlı başvuran plevral sıvılı hastalar ardışık olarak çalışmaya alınmıştır. Kooperasyon kurulamayan, torasentez ve plevra biyopsisini kabul etmeyen ve işlemin kontrendike olduğu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca D-dimer düzeyini etkileyebilecek kronik böbrek yetmezliği, gebelik, yakın zamanda operasyon ve myokard enfarktüsü geçirme öyküsü, orak hücreli anemi, pulmoner emboli ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi ek hastalıkları olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Kesin tanıları, plazma ve plevra sıvısı rutin biyokimyasal ve mikrobiyolojik testleri, plevra biyopsisi, plevra sıvısı sitolojik

incelemesi ve diğer klinik verilere göre kesinleştirilmiştir. Çalışmanın yapılabilmesi için hastanemiz lokal etik kurulundan izin alınmıştır.

Hastalar plevral sıvı etyolojilerine göre üç gruba ayrılmıştır: infeksiyon nedenli ve infeksiyon dışı nedenli plevra sıvılı hastalar, malignite ve malignite dışı nedenli plevra sıvılı hastalar ve transüda veya eksüda natüründe olan plevra sıvılı hastalar.

İnfeksiyon nedenli plevra sıvılı hastalar grubuna, parapnömonik plevral efüzyon (PPPE)'li, tüberküloz plörezili (10 hasta) ve ampiyem (6 hasta) vasıflı plevra sıvılı hastalar alınırken; infeksiyon dışı nedenli plevra sıvılı hastalar grubuna konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan (37 hasta), paramalignite (29 hasta) ve maligniteye bağlı (18 hasta) plevra sıvıları olan hastalar alınmıştır.

Malignite nedenli plevra sıvıları grubuna malignite (18 hasta) ve paramaligniteye bağlı (29 hasta) plevra sıvıları alınırken, malignite dışı nedenlere bağlı plevra sıvıları grubuna PPPE'li (22 hasta), tüberküloz plörezili (10 hasta), KKY (37 hasta) nedenli ve ampiyem (6 hasta) vasıflı plevra sıvıları dahil edilmiştir.

Transüda (27 hasta) – eksüda (95 hasta) natüründeki sıvılar Light Kriterleri'ne göre değerlendirilerek sınıflandırılmıştır. Hastaların etiyolojik tanıları için şu kriterler uygulanmıştır:

Malign efüzyon: plevral sıvı sitolojisinde neoplazik hücre saptanan ve/veya plevra biyopsi patolojik incelemesinde malignite saptanan hastalardır.

Paramalign efüzyon: primer akciğer veya akciğer dışı organ malignitelerine sekonder olarak gelişen ancak, sıvı sitolojisi benign olan, başka bir etiyoloji ile açıklanamayan plevral sıvılardır.

Parapnömonik efüzyon: ateş, pürülan balgamlı olan, radyolojik olarak pulmoner infiltrasyonlar saptanan, pozitif kan ya da plevral sıvı kültürü olan ve/veya plevral sıvıda polimorf nüveli

lökosit hakimiyeti saptanan ve antibiyotik tedavisine yanıt alınan hastalardır.

Tüberküloz plörezisi: plevra biyopsisinde kazeöz lezyon görülmesi ve/veya basilin plevral sıvı/biyopsi örneklerinde üretilmesi olarak kabul edilmiştir.

Kalp yetmezliği: ekokardiyografi ve elektrokardiyografi bulgularına ek olarak laboratuvar (yüksek NT-proBNP değerleri), periferik ödem ve akciğer konjesyon bulguları olan, kalp yetmezliği tedavisine yanıt alınan hastalardır

Ampiyem: belirgin pürülan görünümü, tek veya multiloküle, plevral sıvı sitolojisi ampiyemle uyumlu olan hastalardır (plevral sıvı pH≤7.0).

Ana gruplar kendi aralarında ayrı ayrı yaş, cinsiyet, ek hastalık, sıvı ve kan biyokimyası ve plevral sıvı düzeyine göre PS-D-dimer ve S-D-dimer düzeyleri açısından değerlendirilmiştir. D-dimer düzeyleri enzime-linked fluorescent immunoassay metodu ile mini-vidas cihazında (Biomerieux SA) çalışılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada istatistiksel analizler SPSS for Windows version 15.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois) ile yapıldı. Değerlerin dağılımı Kolmogorov-Simironov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyanlar Student t-test ile değerlendirildi ve sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymayanlar ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi ve sonuçlar ortanca [IQR] olarak ifade edildi. Oransal değerler için ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada yer verilen grupların tanısında kullanılan serum ve plevral sıvı D-dimer eşik değerleri, sensitivite (duyarlılık) ve spesifiteleri (özgüllük) saptanmasında ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi yöntemi kullanıldı. Korelasyon değerlendirmesi için Spearman testi yapıldı. 0.05'den küçük P değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

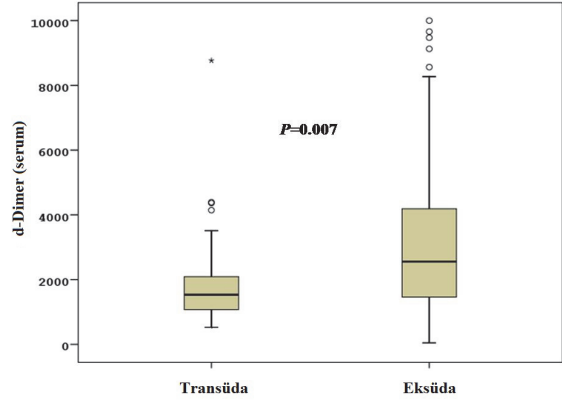
PLEVRAL SIVILI HASTALARDA PLEVRAL SIVI VE SERUM D-DİMER DÜZEYLERİ

BULGULAR

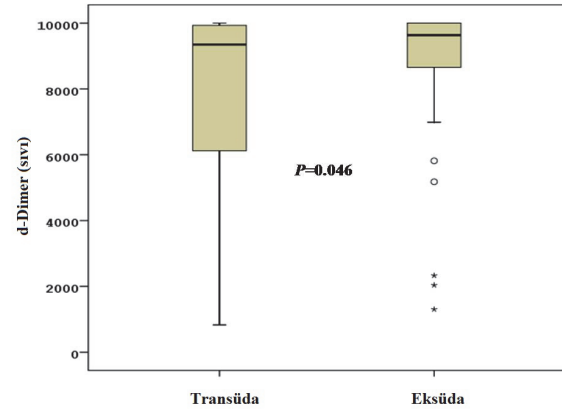
Çalışmaya alınan hastaların %25'i (n=30) kadın ve %75'i (n=92) erkekti. Eş zamanlı hastalıkları sırasıyla hipertansiyon (n=30), diyabet (n=19), koroner arter hastalığı (n=17), geçirilmiş serebrovasküler olay (n=6), atriyal fibrilasyon (n=3) ve hipertiroidi (n=2) idi. Plevral sıvı etyolojisine göre plevralsıvı ve serum analizleri Tablo 1'de verildi.

Plevral sıvı etyolojisine göre enfeksiyona bağlı olmayan (n=84) ve enfeksiyona bağlı olan (n=38) şeklinde veya maligniteye bağlı olmayan (n=75) ve maligniteye bağlı olan (n=47) şeklinde gruplara ayrıldı. Plevral sıvının etyolojisi pnömoni, tüberküloz veya ampiyeme bağlı olanlar enfeksiyon nedeni grubu, kalp yetersizliği, paramalignite veya maligniteye bağlı olanlar ise enfeksiyon dışı nedeni grubu oluşturdu. Plevral sıvı etyolojisi maligniteye veya paramaligniteye bağlı olanlar malignite nedeni plevralsıvı grubunu oluştururken, kalp yetersizliği, pnömoni, tüberküloz veya ampiyeme bağlı olanlar ise malignite dışı nedeni plevralsıvı grubuna dahil edildi.

Transüda ve eksüda grupları arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanım miktarı, masif derecede sıvı düzeyi, serum albümin, serum glukoz, plevralsıvı glukoz ve serum laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Eksüda vasfında plevralsıvı olanların sıvı pH düzeyi anlamlı olarak düşük bulunurken (p=0.022), serum protein, plevralsıvı protein, albumin ve LDH düzeyleri anlamlı olarak yüksek idi (p<0.01, hepsi için). Ayrıca, eksüda grubunun (n=95) hem serum D-dimer (2.312 ng/mL), hem de plevralsıvı D-dimer (9.646 ng/mL) seviyeleri, transüda grubuna (n=27) göre (sırasıyla 1.550 ng/mL ve 9.142 ng/mL) anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p<0.007 ve p=0.046) (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1. Transüda ve Eksüda Gruplarında Serum D-dimer Düzeyleri.

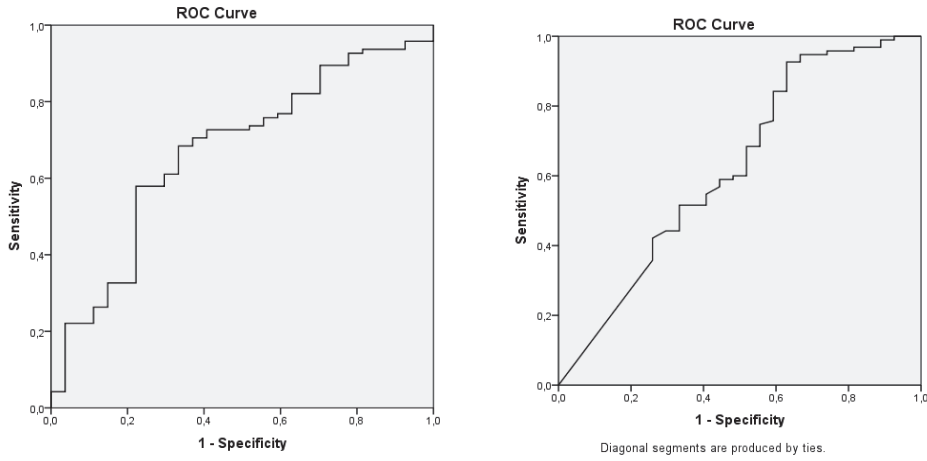


Şekil 2. Transüda ve Eksüda Gruplarında Plevra Sıvısı D-dimer Düzeyi.

ROC eğrisi analizine göre eksüda grubunu transüda grubundan ayırabilecek optimal eşik değerler plevralsıvı D-dimer için 8.939 ng/mL, serum D-dimer için 1.621 ng/mL olarak belirlendi. Plevral sıvı D-dimer limit değerinin 8.939 ng/mL olduğu noktada sensitivite %68.4, spesifite %48.1 olarak; serum D-dimer limit değerinin 1.621 ng/mL olduğu noktada sensitivite %70.5, spesifite %63 olarak belirlendi. (Tablo 2, Şekil 3).

Tablo 1. Plevral sıvı etiyojilerine göre çalışma verileri.

Değişkenler	Kalp yetersizliği (n=37)	Paramalignite (n=29)	Pnömoni (n=22)	Malignite (n=18)	Tüberküloz (n=10)	Ampiyem (n=6)
Yaş (Yıl)	70±11	65±12	65±21	67±12	51±23	65±15
Cinsiyet (Kadın)	27	24	18	12	5	6
Sigara (Paket/yıl)	25 [0-53]	30 [3-50]	30 [0-45]	33 [13-49]	0 [0-8]	0 [0-10]
Masif sıvı düzeyi	33	23	19	8	8	4
Plevral sıvı pH	7.40 [7.39-7.45]	7.43 [7.37-7.45]	7.37 [7.33-7.44]	7.41 [7.36-7.47]	7.31 [7.24-7.36]	7.00 [6.90-7.09]
Albumin (Serum-g/dL)	3.25 [2.90-3.50]	3.50 [2.90-3.60]	3.50 [3.10-3.95]	3.45 [2.65-3.60]	3.40 [3.05-3.55]	3.75 [2.90-4.00]
Albumin (Plevral Sıvı- g/dL)	1.74±1.40	2.13±0.65	2.21±0.66	2.36±0.70	2.52±0.57	1.78±0.88
Protein (Serum-g/dL)	6.68±0.89	6.76±0.57	6.83±0.84	6.70±0.86	6.94±1.10	6.90±0.80
Protein (Plevral Sıvı-g/dL)	2.79±1.20	3.87±1.01	4.28±0.89	4.29±1.08	4.99±1.08	3.70±1.49
Glukoz (Serum-mg/dL)	119 [94-142]	109 [91-130]	118 [106-165]	150 [147-222]	142 [91-246]	99 [83-207]
Glukoz (Plevral Sıvı-mg/dL)	125 [99-157]	118 [100-133]	123 [97-136]	130 [115-165]	85 [70-231]	18 [3-121]
LDH (Serum-U/L)	232 [186-293]	282 [224-329]	185 [156-237]	336 [220-606]	171 [148-209]	155 [128-166]
LDH (Plevral sıvı-U/L)	122 [84-172]	217 [139-540]	281 [182-529]	405 [258-888]	536 [275-612]	1838 [1153-3043]
D-dimer (Serum-ng/mL)	1.850 [1.258-3.493]	2.225 [1.568-3.356]	2.615 [1.639-3.180]	3.593 [1.516-8.230]	6.212 [2.009-9.567]	490 [217-1227]
D-dimer (Plevral sıvı- ng/mL)	9.563 [7234-10.000]	8.972 [8.136-9.637]	10.000 [9.911-10.000]	9.389 [8.961-10.000]	9.827 [8.789-10.000]	9.264 [4.933-9.982]
Veriler n (%), ortalama±standart sapma ve ortanca [IQR] olarak verilmiştir.						

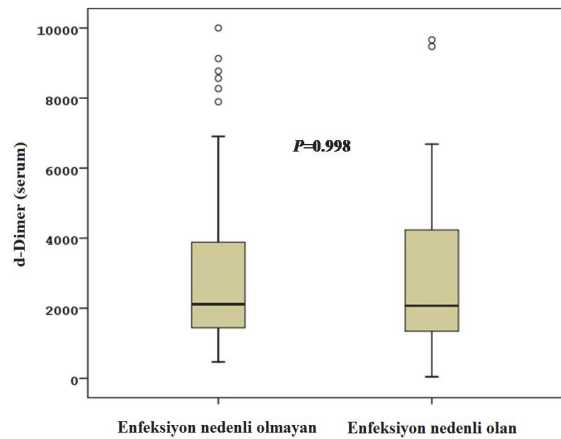


Şekil 3. Transüdatif - eksudatif sıvılarda D-dimer eğrisi. a) Serum D-dimer b) Plevral sıvı D-dimer.

İnfeksiyon nedenli (n=38) ve infeksiyon dışı nedenli (n=84) plevral sıvılı hastaların olduğu gruplar arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanım miktarı, masif derecede sıvı düzeyi, serum albümin, sıvı albumin, serum protein, serum glukoz ve sıvı glukoz seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. İnfeksiyon nedenli plevra sıvısı olan grubun sıvı pH düzeyi ve serum LDH düzeyi anlamlı olarak düşük bulunurken ($p \leq 0.001$, her ikisi için), sıvı protein ve sıvı LDH düzeyleri anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p < 0.001$, her ikisi için). İnfeksiyon nedenli plevral sıvı grubunda plevral sıvı D-dimer düzeyi (9.996 ng/mL), infeksiyon nedenli olmayan gruba göre (9.354 ng/mL) daha yüksek iken ($p = 0.01$), serum D-dimer farklılık göstermedi (Şekil 4 ve 5). İnfeksiyon nedenli plevral sıvıları infeksiyon dışı sebeplere bağlı gelişen plevral sıvılardan ayırabilecek optimal eşik değer plevral sıvı D-dimer için 9.645 ng/mL olarak belirlendi. Bu değer için sensitivite %65.8, spesifite %63.1 idi (Tablo 3, Şekil 6). Malignite nedenli olmayan ve malignite nedenli olan gruplar arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanım miktarı, serum albümin, sıvı albumin, serum protein, sıvı protein, serum glukoz ve sıvı glukoz seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Malignite nedenli plevral sıvılardan oluşan grubun masif derecede sıvı düzeyi, sıvı pH düzeyi, serum ve sıvı LDH düzeyleri anlamlı

olarak yüksek idi ($p < 0.05$). Ayrıca, her iki grup arasında serum ve sıvı D-dimer seviyeleri arasında anlamlı fark izlenmedi (Şekil 7 ve 8).

Plevral sıvı D-dimer düzeyi ile plevral sıvı protein ve plevral sıvı LDH arasında pozitif korelasyon (sırasıyla $r = 0.257$, $p = 0.004$ ve $r = 0.240$, $p = 0.008$), serum D-dimer düzeyi ile plevral sıvı protein, plevral sıvı LDH ve serum LDH arasında pozitif korelasyon (sırasıyla $r = 0.198$, $p = 0.030$ ve $r = 0.195$, $p = 0.032$ ve $r = 0.250$, $p = 0.006$), serum D-dimer düzeyi ile plevral sıvı glukozu arasında negatif korelasyon ($r = -0.187$, $p = 0.040$) tespit edilmiştir.



Şekil 4. İnfeksiyon Nedenli ve İnfeksiyon Nedenli Olmayan Plevra Sıvılı Hastalarda Serum D-dimer Düzeyleri.

Tablo 2. Eksudatif plevral sıvılarda ROC eğrisi ile belirlenen optimal serum / plevral sıvı D-dimer değerlerine göre tanısal etkinlik.

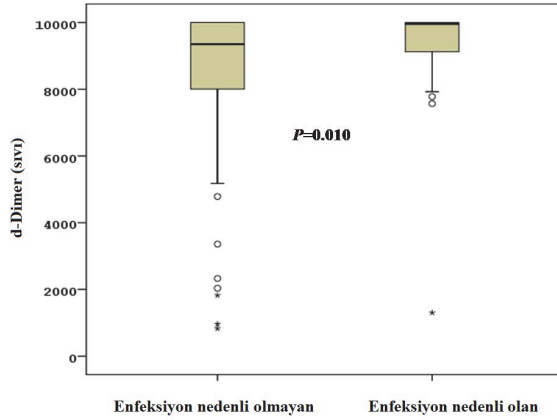
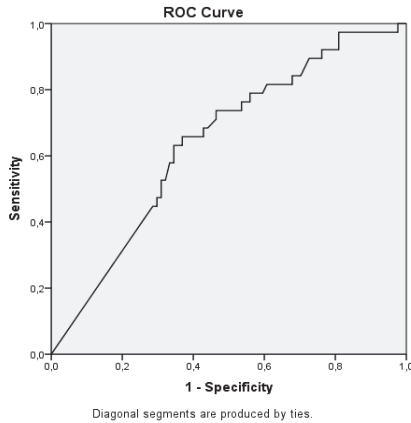
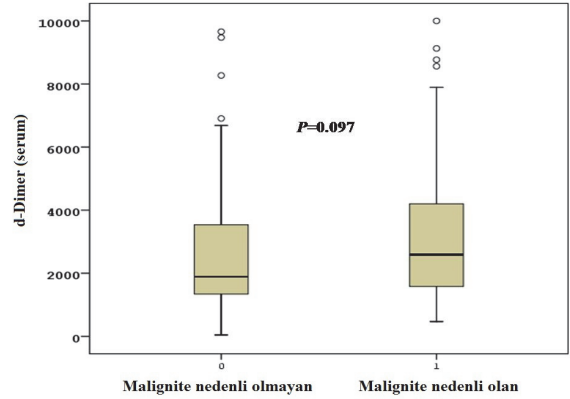
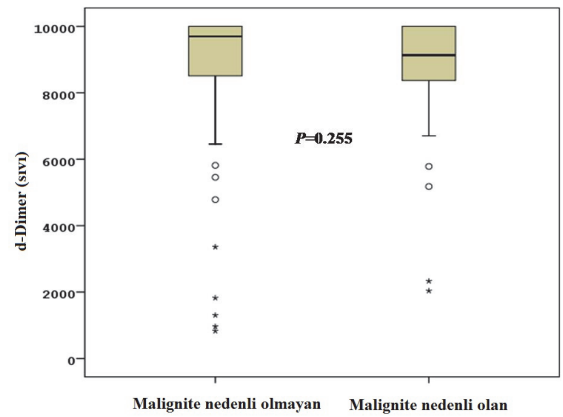
	Eşik değer	AUC	95% CI of AUC	Duyarlılık	Özgüllük	P değeri [§]
D-dimer serum	>1621	0.670	0.556-0.784	0.705	0.630	<0.007
D-dimer sıvı	>8939	0.624	0.493-0.754	0.684	0.481	0.05

AUC: eğri altı alan CI: güven aralığı

Tablo 3. İnfeksiyona bağlı plevral sıvılarda ROC eğrisi ile belirlenen optimal plevral sıvı D-dimer değerine göre tanısal etkinlik.

	Eşik değer	AUC	95% CI of AUC	Duyarlılık	Özgüllük	P değeri [§]
D-dimer sıvı	>9645	0.643	0.540-0.746	0.658	0.631	0.012

AUC: eğri altı alan CI: güven aralığı

**Şekil 5.** İnfeksiyon Nedenli Olan ve Olmayan Plevra Sıvılarında D-dimer Düzeyleri.**Şekil 6.** İnfeksiyon nedenli plevral sıvıda D-dimer için ROC eğrisi.**Şekil 7.** Malignite Nedenli ve Malignite Nedenli Olmayan Plevral Sıvılı Hastalarda Serum D-dimer Düzeyleri.**Şekil 8.** Malignite Nedenli ve Malignite Nedenli Olmayan Plevral Sıvılarında D-dimer Düzeyleri.

TARTIŞMA

D-dimer, solid faz fibrin yıkımının bir belirtici olup, klinikte koagülasyon ve tromboz göstergesi olarak venöz tromboemboli ve pulmoner emboli tanısında kullanılmaktadır. Aktif akciğer tüberkülozu ve diğer infeksiyonlarda da sitokinlere bağlı inflamasyon ve hemostatik değişiklikler sonucu hiperkoagülabilite gelişerek fibrinolitik sistem aktive olmaktadır ve fibrin yıkım ürünleri ortaya çıkmaktadır (5-7). Malignitelere de tümör anjiyogenezine bağlı koagülasyon mekanizmasının tetiklendiği hipotezine dayanılarak D-dimer serum düzeyleri araştırılmıştır (8-10).

Tüberküloz ve ampiyem nedenli plevra sıvılarında D-dimer düzeyi araştırıldığında, benzer şekilde infeksiyon nedenli plörezi hastalarının plevral sıvı D-dimer düzeyi yüksek bulunmuştur. Lu ve ark.; tüberküloz plörezi ve ampiyemli hastalarda plevra sıvısı D-dimer düzeylerini, malign plevra sıvılı hastalara göre daha yüksek bulmuşlardır (11). Çalışmamızda infeksiyon nedenli plevra sıvılarında D-dimer düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş, serum D-dimer düzeyinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Joet ve ark.; tüberküloz plörezi, plevra sıvısı D-dimer düzeylerini, kontrol grubunu oluşturan KKY, ampiyem ve malign plevral efüzyonlu hastalara göre yüksek bulmuş ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bunun nedeninin, çalışma grubunda az sayıda (sadece 9 hasta) tüberküloz plörezi hastasının yer almasının olabileceği düşünülmüştür (12). Shen ve ark.; tüberküloz plörezi hastaları ile malignite- PPPE- KKY ve karaciğer sirozuna bağlı plevra sıvılarından oluşan hastalık grubu karşılaştırmış olup, plevra sıvı D-dimer düzeyini tüberküloz plörezi diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. Çalışmacılar bu çalışmada; tüberkülozun sebep olduğu inflamasyonun, dolayısıyla koagülasyon sistem aktivasyonunun, malign sıvılardan daha fazla olabileceğini ve elde edilen anlamlı

plevra sıvısı D-dimer yüksekliğinin bu sebeple olabileceğini belirtmektedirler (13). Çalışmamızda, infeksiyon nedenli plevral sıvısı olan grup ile infeksiyon dışı nedenlere bağlı (malign, paramalign ve KKY'ye) plevra sıvısı olan grup arasında ps- D-dimer düzeyi karşılaştırılmıştır. İnfeksiyon nedenli plevral sıvılarda anlamlı düzeyde plevral sıvı D-dimer yüksekliği saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda infeksiyon nedenli plevral sıvı hasta grubumuz sadece tüberküloz plörezi hastalarını değil; PPPE, tüberküloz plörezi ve ampiyem hastalarını da kapsamaktaydı. Bu nedenle plevra sıvısı D-dimer yüksekliğinin tek bir hastalık grubuna ithaf edilmesinin doğru olmayacağını, inflamatuvar sürecin hakim olduğu tüm plörezi durumlarında, malign gruba göre daha yüksek ps- D-dimer düzeyi saptanabileceğini düşünmekteyiz.

Plevra sıvı LDH ve protein düzeyleri infeksiyon nedenli plevra sıvılarında anlamlı yüksek izlenirken, plevral sıvı pH düzeyi anlamlı düşük olarak saptanmıştır. Shen ve ark.; çalışmamızla uyumlu olarak plevral sıvı LDH ve protein düzeyini tüberküloz plörezi yüksek bulmuştur (13). Elde ettiğimiz veriler inflamasyon sürecine bağlı hücre hasarına sekonder plevra sıvı LDH ve protein yüksekliklerinin olabileceğini düşündürmüştür.

İnfeksiyona bağlı plevral sıvılardaki D-dimer düzeyi yüksekliğinin plevra hasarına ve intraplevral fibrinolitik aktivitenin artmasına bağlı olduğu; plevral sıvı LDH ve protein düzeyinin inflamasyona sekonder oluşan hücre hasarı ve yıkımına bağlı olarak yükselmiş olabileceği düşünülmüştür.

Malignite ve malignite dışı nedenlere bağlı oluşan plevra sıvılı hastalar grubunda (2. hasta grubu) plevral sıvı ve serum D-dimer düzeyleri karşılaştırıldığında malignite nedenli plevra sıvı grubunda ps- D-dimer yüksekliği saptanmamış, aynı grupta serum D-dimer düzeylerinde yükseklik saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Malign plevral efüzyonlarda yüksek D-dimer düzeyleri bildirilmektedir (10,14). Dikensoy ve ark. çeşitli hastalık gruplarında hemorajik ve non-hemorajik sıvılarda plevral sıvı D-dimer değerinin tanısıl değerini araştırmıştır. Hemorajik plevral sıvılarda ps- D-dimer düzeylerinin yüksek bulunabileceği öngörülmüş ancak bu hipotezlerine zıt olarak non-hemorajik malign sıvılarda hemorajik malign plevral sıvılara göre anlamlı yükseklik saptamışlardır (15). Matveychuk ve ark.; malign plevral sıvılarda anlamlı D-dimer yüksekliği saptamış, ps- D-dimer düzeyinin malignite nedenli plevral sıvı tanısında kullanılabilecek yeni bir marker olabileceğini bildirmişlerdir (9). Ancak bu çalışmada, malign plevral sıvılar ile malignite dışı plevra sıvıları (KKY, PPPE ve kardiyak cerrahi sonrası meydana gelmiş plevral sıvılardan oluşan hastalar) karşılaştırılmakla birlikte, benign sitolojili plevral sıvılar grubuna tüberküloz plörezi ya da ampiyemli hastaların dahil edilip edilmediği belirtilmemektedir. Bu nedenle malign plevral sıvı grubunda, benign sitolojili plevral sıvı grubuna göre daha yüksek düzeyde ps- D-dimer bulunmasının sebebi enfeksiyon nedenli gruba hiperkoagulabiliteye belirgin katkısı olduğunu bildiğimiz TP ya da ampiyem hastalarının alınmamış olması olabilir. Tüm bu bilgiler ışığında değerlendirildiğinde; çalışmamızda malign plevral sıvılarda D-dimer düzeyinin yüksek bulunmasının sebebi, malignite dışı nedenlere bağlı plevral sıvı grubumuzda ampiyem ve tüberküloz plörezi hastalarının da yer alması olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, hem plevra sıvısı hem kan LDH düzeylerinin, malign plevral sıvısı olan hastalarda malignite dışı nedene bağlı plevra sıvısı olan hastalara kıyasla anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Yine plevral sıvı pH değerinde de malign plevra sıvılarında maligniteye bağlı olmayan gruba göre anlamlı yükseklik saptanmıştır. Benzer şekilde Matveychuk ve ark. da malign plevral sıvılarda maligniteye bağlı olmayan plevral sıvılara göre anlamlı yüksek

sıvı pH, LDH ve protein değerleri saptamıştır (9).

Vaz ve ark.; transüda-eksüda ayrımı açısından 15 transüda ve 39 eksüda vasfında plevral sıvı D-dimer düzeyini karşılaştırmış, iki grup arasında plevral sıvı D-dimer düzeylerinde anlamlı fark saptamamıştır (16). Çetinkaya ve ark.; yine inflamasyon ve doku hasarının bir göstergesi olarak eksüdatif sıvılarda kompleman faktörleri ve kompleman aktivasyon ürünlerinde yükseklik saptamış ve eksüda-transüda ayrımında kompleman elemanlarının faydası olabileceğini bildirmiştir (17). Bizim çalışmamızda ise eksüdatif plevra sıvılı hastalarda hem plevra sıvısı hem de serum D-dimer düzeyleri anlamlı olarak yüksektir.

Plevral sıvı pH değeri eksüdatif vasıflı sıvılarda anlamlı düşük iken; ps-protein, ps-albümin ve ps-LDH değerleri anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu bulgular da eksüdatif vasıflı plevral sıvıların karakteristik özelliği olan yüksek selülerite, protein düzeyleri ve inflamatuvar markerlerin olması bilgisiyile örtüşmektedir (18,19). Bu sonuçlar doğrultusunda D-dimer düzeyleri transüda-eksüda ayrımında değerlendirilebilecek yeni bir parametre olabilir.

Çalışmamızda, plevra sıvı D-dimer düzeyi ile plevra sıvı proteini ve plevra sıvı LDH'ı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Serum D-dimer düzeyi ile plevral sıvı protein, plevra sıvı LDH ve serum LDH'ı arasında pozitif korelasyon, plevra sıvı glukozu ile negatif korelasyon saptanmıştır. Shen ve ark.; TP ve TP dışı hastaların karşılaştırdıkları çalışmalarında plevra sıvı D-dimer düzeyleri ile LDH düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamıştır (13). Matveychuk ve ark. da çalışmamızla benzer şekilde plevral sıvı D-dimer düzeyleri ile plevra sıvı LDH ve proteini arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır (9). Dikensoy ve ark. ise malign ve malignite dışı nedenli plevra sıvılarında plevra sıvı D-dimer düzeyi ile ne LDH ne de protein düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur (15). Plevral sıvı D-dimer ile plevral sıvı

LDH ve proteini arasındaki bu pozitif korelasyon, infeksiyon ve malignite gibi eksüdatif vasıflı plevra sıvılarında meydana gelen plevral hasara bağlı artmış selülerite ve protein düzeylerine bağlı olacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızda; eksüdatif plevral sıvılarda serum D-dimer ve plevral sıvı D-dimer düzeyleri, infeksiyona bağlı plevral sıvılarda ise plevral sıvı D-dimer düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Ancak her iki grupta da özgüllük ve duyarlılık oranlarının düşük olması, bize bu testlerin tanısal açıdan değerinin sınırlı olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızın bir kısıtlılığının, hasta sayısının azlığı nedeniyle tüberküloz, malign, paramalign, non-spesifik plörezi veya ampiyem gibi alt gruplarda D-dimerin tanısal değeri için karşılaştırma yapılamaması olduğu düşünülmüştür.

SONUÇ

Plevra sıvısı D-dimer düzeyleri transüdatif – eksüdatif plevral sıvı ayrımında ve infeksiyon-infeksiyon dışı plevral sıvı ayrımında tanıya katkıda bulunabilecek ek bir parametredir. Plevral sıvılarda malign ve benign nedenlerin ayrımında ek bir katkı sağlamamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD (eds). Fraser and Pare's Diagnosis of Diseases of the Chest. 4th ed. Philadelphia; WB Saunders Company 1999; 2739-68.
2. Light RW, Broaddus VC. Pleural effusion. In: Murray JF, Nadel JA (eds). Textbook of Respiratory Medicine. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2000; 2013- 1.
3. Metintaş S. Plevral efüzyon epidemiyolojisi. In: Çavdar T, Ekim N (ed). Plevra hastalıkları. Ankara: Toraks kitapları 2003; 16-25.
4. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. Chest 2007; 131: 880-9.
5. Ataç G, Güngör G, Aksoy E, Berk TH, Bölükbaşı Y, Can G. Aktif akciğer tüberkülozlu hastalarda plazma D-dimer düzeyi. Toraks Dergisi 2005; 6 (1): 57-61
6. Quick G, Eisenberg P. Bedside measurement of D-dimer in the identification of bacteremia in the emergency department. J Emerg Med 2000; 19: 217- 23.
7. Kubzik L. Thelung. In: Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, Collins T (eds). Robbins Pathologic Basis Of Disease. 6th ed. WB. Saunders; 1999: 697- 755.
8. Taguchi O, Gabazza EC, Yasui H, Kobayashi T, Yoshida M, Kobayashi H. Prognostic significance of plasma D-dimer levels in patients with lung cancer. Thorax 1997; 52: 563-5.
9. Matveychuk A, Rashid G, Fridman Z, Guber A, Shitrit D. pleural ELFA D dimer assay: asurrogate marker for malignant pleural effusion. Thromb Res 2012; 129 (5): 648-51.
10. Agrenius V, Chmielewska J, Widstrom O. Pleural fibrinolytic activity is decreased in inflammation as demonstrated in quinacrine pleurodesis treatment of malignant pleural effusion. Am Rev Respir Dis 1989; 140 (5): 1381-5.
11. Lu YD, Chen P, Xu M. Detection of D-dimer in pleural effusion. Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao 2000; 25 (1): 71-2.
12. Philip-Joet F, Alessi MC, Philip-Joet C, Aillaud M, Barriere JR, Arnaud A, et al. Fibrinolytic and inflammatory processes in pleural effusions. Eur Respir J 1995; 8 (8): 1352-6.
13. Yang T, Jia L, Wang T, Chen L, Wan C, Wang L, et al. A potential role for D-dimer in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2013; 17: 201-5.
14. Gieseler F, Luhr I, Kunze T. Activated coagulation factors in human malignant effusions and their contribution to cancer cell metastasis and therapy. Thromb Haemost 2007; 97 (6): 1023-30.
15. Dikensoy O, Stathopoulos GT, Zhu Z. D-dimer levels in pleural effusions. Respir Med 2006; 100 (8): 1337-41.
16. Vaz MA, Vargas FS, Marinho FC, D'amico EA, Rocha TR, Teixeira LR. Does the evaluation of

coagulation factors contribute to etiological diagnosis of pleural effusions? Clinics (Sao Paulo) 2009; 64 (9): 891-5.

17. Cetinkaya F, Çetinkaya P, Aksel N, Şenol G, Erbaycu A.E, Özsöz A, Plevral efüzyonlarda kompleman komponentlerinden C3 ve C4 düzeyinin tanısai değeri. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2013; 27 (1): 13-21.
18. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med 1972; 77 (4): 507-13.
19. Light RW. Fisiopatologia. In: Vargas FS, Teixeira LR, Marchi E, editors. Derrame Pleural. 1st ed. São Paulo: Roca; 2004. pp. 33-46.

Yazışma Adresi:

Dr. Fatmanur Çelik Başaran
İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, İzmir,
Türkiye
afumetsu67@gmail.com
