

Pulmoner Tromboemboli Tanısında Yaşa Göre Düzeltilmiş D-Dimer Eşik Değerinin Tanısal Doğruluğu

Diagnostic Accuracy of Age-Adjusted D-dimer Cut-off Value for the Diagnosis of Pulmonary Embolism

- ¹Merve AYIK TÜRK
²Berna KÖMÜRÇÜOĞLU
³Eylem YILDIRIM
²Filiz GÜLDAVAL
²Mine GAYAF
²Günseli BALCI
²Özlem EDİBOĞLU
²Gülru POLAT
²Aydan MERTOĞLU
²Tuba Nihal URSAVAŞ
⁴Dilek KALENCİ
²Dursun TATAR
⁵Ahmet Emin ERBAYCU

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of Pulmonology, University of Health Sciences, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of Pulmonology, University of Health Sciences, Dr. Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training and Research Hospital, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Pulmoner tromboemboli (PTE) tanısında klinik risk değerlendirme ve serum D-dimer düzeyi özellikle düşük riskli olgularda tanıyı ekarte etmek amacıyla kullanılabilir. Ancak özellikle ileri yaş hastalarda, eşlik eden komorbiditeler, yalancı D-dimer pozitifliğine neden olmaktadır. D-dimerin tanısal etkinliğinin artırılması amacıyla son yıllarda 50 yaş ve üzerindeki hastalarda yaşa göre düzeltilmiş eşik değerlerin kullanılması önerilmektedir. Çalışmamızda PTE tanılı farklı yaş gruplarındaki hastalarda, yaşa göre düzeltilmiş eşik değerlerin PTE tanısındaki klinik etkinliği araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: PTE tanısı alan 697 olgu retrospektif kohort olarak incelendi. D-dimerin yaşa göre düzeltilmiş eşik değeri ile (50 yaşına kadar hastalar için <500 ng/mL ise, >50 yaşındaki hastalarda yaş x10'dan küçük ise negatif) tüm yaş gruplarında kullanılan standart eşik değeri arasındaki (tüm yaş gruplarında <500 ng/mL ise negatif) tanısal farklılık karşılaştırıldı. Hastaların karakteristik özellikleri, PTE klinik olasılık ön testleri (Wells skoru ile düşük, orta, yüksek riskli) ve PTE klinikleri (nonmasif, submasif, masif) ile yaş grupları arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Toplam 697 hastanın 364'ü (%52,2) kadın, 333'ü (%47,8) erkekti ve ortalama yaş 61,0±16,3 yıl idi. Yaşa göre düzeltilmiş eşik değerinin duyarlılığı %97, negatif prediktif değer %47,3 idi (p=0,001). PTE klinik olasılık ön test risk değerlendirmesinde yüksek riskli hasta grubunun özellikle 61-80 yaş grubunda arttığı gözlemlendi (p=0,022). Yaşa göre düzeltilmiş D-dimer eşik değerinin yüksek olması, PTE klinik olasılık testini 3,93 kat artırmaktadır (p=0,019, %95 GA 1,26-12,31). Yaşa göre düzeltilmiş eşik değerinin yüksek değerleri ile bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografide PTE varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken (p=0,033), standart eşik değeri ile Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografide (BTPA) PTE varlığı arasındaki ilişki anlamlı değildi (p=0,456).

Sonuç: D-dimerin yaşa göre düzeltilmiş eşik değeri duyarlılıkta azalmaya neden olmaz. Yalancı negatiflik %5,3 idi ve yaşa göre düzeltilmiş eşik değerine göre D-dime-

Cite this article as: Ayık Türk M, Kömürcüoğlu B, Yıldırım E, Güldaval F, Gayaf M, Balci G, et al. Diagnostic Accuracy of Age-Adjusted D-Dimer Cut-off Value for the Diagnosis of Pulmonary Embolism. Journal of Izmir Chest Hospital 2023;37(1):41–49.

Geliş (Received): Mart 31, 2023 **Kabul (Accepted):** Nisan 10, 2023 **Çevrimiçi (Online):** Nisan 19, 2023

Sorumlu yazar (Correspondence author): Merve AYIK TÜRK, MD. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Tel: +90 554 379 04 49 **e-mail:** merve.ayik@hotmail.com

© Copyright 2023 by Journal of Izmir Chest Hospital - Available online at www.ighdergisi.org

³Celal Bayar Üniversitesi, Allerji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye
Department of Allergy and Immunology, Celal Bayar University, Manisa, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of Biochemistry, University of Health Sciences, Dr. Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training and Research Hospital, İzmir, Türkiye

⁵İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of Pulmonology, İzmir Bakırçay University Faculty of Medicine, İzmir, Türkiye

ORCID ID

MAT : 0000-0003-3106-7403
BK : 0000-0002-2877-242X
EY : 0000-0003-3998-2139
FG : 0000-0002-7712-5093
MG : 0000-0003-1375-6221
GB : 0000-0002-4160-085X
ÖE : 0000-0003-2365-9863
GP : 0000-0002-2211-1268
AM : 0000-0003-4019-3647
TNU : 0000-0001-9677-9896
DK : 0009-0005-7837-8083
DT : 0000-0002-6285-3549
AEE : 0000-0001-6618-6774



GİRİŞ

Pulmoner tromboemboli (PTE), genellikle alt ekstremitenin derin venlerinden kaynaklanan, mortalitesi ve morbiditesi yüksek, tromboembolik bir olaydır.^[1] PTE tanısında klinik riskin belirlenmesinde klinik olasılık risk modelleri kullanılmaktadır. Wells ve Geneva, PTE tanısında sık kullanılan testlerdir. Semptom ve predispozan risk faktörlerinin kombine edilmesi ile hastaların PTE klinik olasılıkları belirlenir. Testler klinik olasılıklar hakkında fikir verirken, PTE'yi dışlamada yerleri sınırlıdır.^[2] Hemodinamik olarak stabil olmayan ya da klinik olasılık risk skorunda yüksek riskli hastalarda tanısız algoritmada ilk basamak Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografidir (BTPA). Orta ve düşük risk skorunda ise tanısız algoritmada D-dimer tetkiki kullanılmaktadır. Literatürde düşük ve orta klinik risk skorunda negatif D-dimer testi ile kombine edildiğinde PTE'nin ekarte edilebileceği belirtilmektedir.^[3-5]

rin normal sınırlarda olduğu, fakat PTE tanısı alan hastalar incelendiğinde hiçbirinde masif PTE kliniği gözlenmedi. Akut PTE klinik olasılığı düşük veya orta olan hastalarda PTE'yi dışlamak için yaşa göre düzeltilmiş D-dimer eşik değeri kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: D-dimer, eşik değeri, pulmoner tromboemboli.

ABSTRACT

Objective: Clinical risk evaluation and serum D-dimer levels can be used to rule out the diagnosis of pulmonary thromboembolism (PTE), particularly in low-risk situations. Comorbidities, particularly in elderly patients, however, lead to false D-dimer positive. In recent years, it has been advised to adopt an age-adjusted cut-off in patients 50 years of age and older to improve the diagnostic effectiveness of D-dimer. In this study, the clinical efficacy of using an age-adjusted cut-off to diagnose PTE in individuals with PTE among various age groups was examined.

Material and Methods: Six hundred and ninety-seven cases diagnosed with PTE were analyzed retrospectively-cohort. The age-adjusted cut-off of D-dimer was compared to the standard cut-off for diagnostic use. We examined at the patient characteristics, pre-tests (Wells score with low, intermediate, and high risk), and the relationship between PTE clinics (non-massive, submassive, and massive) and age groups.

Results: Totally 697 patients, 364 (52.2%) were female, 333 (47.8%) were male and the mean age was 61.0±16.3 years. The sensitivity of the age-adjusted cut-off value was 97%, and the negative predictive value was 47.3% (p=0.001). In the clinical probability pre-test risk assessment of PTE, it was observed that the high-risk patient group increased especially in the 61–80 age group (p=0.022). A high age-adjusted D-dimer cut-off increases the PTE clinical probability test 3.93 times (p=0.019, 95% CI 1.26–12.31). While a statistically significant relationship was found between age-adjusted cut-off and Computed Tomography Pulmonary Angiography findings (p=0.033), there was no relationship with standard cut-off. (p=0.456).

Conclusion: The age-adjusted cut-off value of D-dimer does not cause a decrease in sensitivity. False negativity was 5.3%. The age-adjusted cut-off indicated that the D-dimer was within normal ranges, but when the PTE patients were evaluated, no massive PTE was detected. The age-adjusted cut-off can be used to exclude PTE in patients with a low or moderate clinical probability of PTE.

Keywords: D-dimer, cut-off value, pulmonary thromboembolism.

Trombotik aktivitenin göstergesi olarak, koagülasyon kaskadının son basamağı fibrinojenden fibrinin oluşmasıdır. D-dimer çapraz bağlı fibrinin yıkım ürünüdür.^[6] Normal bir D-dimer seviyesinin laboratuvarında kullanılan kite göre değişmekle birlikte genellikle 500 µg/L'nin altında olduğu kabul edilir ve PTE'nin akut fazında serum düzeyi yükselir. Yalancı D-dimer pozitifliği genellikle yaşlı hastalarda, kanserde, sistemik enfeksiyonu olan hastalarda, hamilelikte, yakın zamanda geçirilmiş ameliyata sekonder veya travmada görülebilir.^[7] D-dimerin yanlış pozitiflik sebepleri aynı zamanda PTE için risk faktörleri de olduğundan PTE tanısı zorlaşmaktadır.

D-dimer ölçümü, klinik olarak PTE şüphesinde tanı stratejisinde önemli bir adımdır; ancak yaşlı hastalarda klinik yararlılığı sınırlıdır. D-dimerin faydasını en üst düzeye çıkarmak ve görüntüleme yöntemlerinin kullanımını azaltmak için, PTE tanısında D-dimerin yaşa göre düzeltilmiş kesim değerinin kullanılması, D-dimerin yaşlı hasta

Tablo 1: Hastaların karakteristik özellikleri

Karakteristik	n	%	Karakteristik	n	%
Yaş, medyan (range)	697	61,0 (17–94)	Malignite öyküsü		
Cinsiyet			Var	78	11,2
Erkek	364	52,2	Yok	619	88,8
Kadın	333	47,8	Hemoptizi		
D-dimer, medyan (range)	697	2462 (102–16400)	Var	42	6
Yaş grupları			Yok	655	94
≤50 yaş	176	25,3	Taşikardi >100		
>50 yaş	521	74,7	Var	128	18,4
51–60 yaş	131	18,8	Yok	569	81,6
61–70 yaş	181	26	Hipoksi		
71–80 yaş	135	19,4	Var	119	17,1
81–90 yaş	67	9,6	Yok	578	82,9
91 ve üstü	7	1	PTE klinik risk değerlendirmesi		
D-dimer grupları			Düşük risk	365	52,4
(yaşa göre düzeltilmiş cut-off)			Orta risk	269	38,6
Normal	38	5,3	Yüksek risk	63	9
Yüksek	659	94,7	PTE klinik derecesi		
D-dimer grupları			Nonmasif	547	78,5
(cut-off 500 ng/mL)			Submasif	111	15,9
Normal	18	2,6	Masif	39	5,6
Yüksek	679	97,4	Ekokardiyografide sağ yetmezlik		
Geçirilmiş DVT öyküsü			Var	111	23,9
Var	49	7	Yok	353	76,1
Yok	648	93	Toraks pulmoner anjio BT		
Geçirilmiş PTE öyküsü			Emboli var	541	95,1
Var	64	9,2	Emboli yok	28	4,9
Yok	633	90,8	Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi		
Geçirilmiş cerrahi öyküsü			Emboli var	198	93,8
Var	89	12,8	Emboli yok	13	6,2
Yok	608	87,2			

DVT: Derin ven trombozu, PTE: Pulmoner tromboemboli, BT: Bilgisayarlı tomografi.

grubunda tanısal verimliliğini artıracaktır. Çalışmamızın amacı yaşa göre düzeltilmiş eşik değerinin tanısal etkinliğinin araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları Hastanesi Etik Kurulundan etik kurul onayı alınarak çalışmaya başlandı. Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle bilgilendirilmiş onam formu alınmasından kurul onayı ile feragat edildi.

Çalışma Dizaynı

Çalışma, tek merkezli ve retrospektif kohort olarak dizayn edildi. 01 Ocak 2013–31 Aralık 2018 tarihleri arasında BTPA ve/veya ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ile PTE tanısı alan hastalar çalışmaya dahil

edildi. Çalışmamızda D-dimerin yaşa göre düzeltilmiş eşik değerinin (50 yaşına kadar hastalar için <500 ng/mL ise, >50 yaşındaki hastalarda yaş x10'dan küçük ise negatif), standart tüm yaş gruplarında kullanılan eşik değeri arasındaki (tüm yaş gruplarında <500 ng/mL ise negatif) tanısal farklılık karşılaştırıldı.

Hastaların PTE klinik olasılık riskleri Wells skoru ile belirlendi ve hastalar düşük orta ve yüksek risk olarak kategorize edildi.

Wells Skoru

Derin ven trombozu (DVT) semptom veya bulgu varlığı 3 puan, en muhtemel tanı PTE (alternatif tanı olasılığı düşük) 3 puan, taşikardi (>100/dakika) 1,5 puan, son dört hafta içinde immobilizasyon (≥3 gün) veya geçirilmiş cerrahi 1,5 puan, daha önce DVT veya pulmoner emboli öyküsü 1,5 puan, hemoptizi 1 puan, malignite varlığı 1 puan

Tablo 2: Hastalar 50 yaşa göre iki gruba kategorize edildiğinde, iki grubun klinik ve radyolojik bulgularla ilişkisi

	Yaş		p
	≤50 yaş (n=176)	50< yaş (n=521)	
Cinsiyet			
Erkek	105	259	0,022
Kadın	71	262	
Geçirilmiş cerrahi öyküsü			
Var	24	65	0,782
Yok	152	456	
Geçirilmiş DVT öyküsü			
Var	20	29	0,015
Yok	156	492	
Geçirilmiş PTE öyküsü			
Var	22	42	0,107
Yok	154	479	
Malignite öyküsü			
Var	10	68	0,011
Yok	166	453	
Derin ven trombozu			
Var	70	169	0,291
Yok	83	245	
Hemoptizi			
Var	19	23	0,004
Yok	157	498	
Taşikardi (nabız >100)			
Var	22	106	0,020
Yok	154	415	
Hipoksi			
Var	15	104	0,001
Yok	161	417	
Ekokardiyografide sağ yetmezlik			
Var	19	92	0,061
Yok	91	262	
Toraks pulmoner anjio BT			
Emboli var	158	383	0,943
Emboli yok	8	20	
Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi			
Emboli var	25	173	0,773
Emboli yok	2	11	
PTE klinik olasılık ön-test (Wells skoru)			
Düşük	101	264	0,259
Orta	59	210	
Yüksek	16	47	
PTE klinik derece			
Nonmasif	141	406	0,344
Submasif	29	82	
Masif	6	33	

DVT: Derin ven trombozu, BT: Bilgisayarlı tomografi, PTE: Pulmoner tromboemboli.

olarak puanlandı. Toplam puanın 2 puandan düşük olması düşük klinik olasılık, 2–6 puan orta klinik olasılık, toplam puanın 6'dan yüksek olması yüksek klinik olasılık olarak sınıflandırıldı.^[5]

PTE klinik tabloları; masif (yüksek riskli), submasif (orta riskli) ve nonmasif (düşük riskli) olarak sınıflandırıldı. Hipotansiyon şok veya kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği hastalar masif PTE olarak gruplandı. Normal sistemik kan basıncına karşılık, sağ ventrikül disfonksiyonu varlığında submasif PTE olarak gruplandı. Sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal olan PTE hastaları ise nonmasif olarak gruplandı.^[4]

İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen verilerin analizi IBM SPSS Statistics 26 programı ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzdeler halinde sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel araştırma, normallik testleri ve örnek çapı göz önünde bulundurularak araştırıldı ve normal dağılım koşulları sağlamadığı görüldü. Bağımsız çoklu grupların karşılaştırılması; Kruskal-Wallis testi ve ikili karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik bağımsız değişkenler çapraz tablolar ile frekans ve yüzdeler halinde sunuldu. Dağılımları ki-kare testi ve Fisher's Exact test yöntemi ile karşılaştırıldı. Anlamli bulunan sebep sonuç ilişkili değişkenlerde tek değişkenli Odds oranı hesaplandı ve %95 güven aralığı (GA) ile sunuldu. Bağımlı kategorik değişkenlerde McNemar testi kullanıldı ve prediktif değerleri hesaplandı. D-dimer ile PTE risk değerlendirmesinde ve PTE klinik derecesinde kullanılan klinik parametreler arasındaki korelasyon için Pearson korelasyon testi kullanıldı.

Tüm istatistiksel karşılaştırma testlerinde birinci tip hata payı $\alpha:0,05$ olarak belirlendi ve çift kuyruklu test edildi. p değerinin 0,05'ten küçük olması durumunda gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 697 hasta analiz edildi. Hastaların yaş ortalaması $61,0\pm 16,3$ yıl olup, 50 yaş üzeri hasta sayısı 524 (%74,7) idi. Kadın ve erkek hasta sayısı birbirine yakındı (sırasıyla $n=333$ [%47,8], $n=364$ [%52,2]). D-dimer eşik değeri 500 ng/mL ve üzerinde olan hasta sayısı 679 (%97,4) iken, yaşa göre düzeltilmiş eşik değerine göre normal değerlerin üzerinde saptanan hasta sayısı 659 (%94,5) idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlendi.

Yaşa göre düzeltilmiş eşik değerinin duyarlılığı %97, özgüllüğü %100, negatif prediktif değeri %47,3, pozitif prediktif değeri %100 idi ($p=0,001$).

Hastalar 50 yaş altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldı. Geçirilmiş DVT ve malignite öyküsü, hastaların kliniğinde hemoptizi, taşikardi ve hipoksi varlığı yaş ile ilişkili bulundu (sırasıyla $p=0,015$; $p=0,011$; $p=0,004$; $p=0,020$; $p=0,001$). Elli yaşına göre hastalar gruplandırıldığında PTE klinik olasılık ön test ile PTE klinik derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 2).

Hastalar 50 yaş altı, 51–60 yaş, 61–70 yaş, 71–80 yaş, 81–90 yaş ve 90 yaşından büyük olanlar olarak gruplara ayrıldı. Yaş grupları ile malignite öyküsü, hemoptizi, taşikardi ve hipoksi varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (sırasıyla $p=0,020$;

Tablo 3: Hastalar 50 yaş altı, 51–60, 61–70, 71–80, 81–90 ve 90 yaşından büyük olanlar olarak 5 gruba ayrıldığında, grupların D-dimer ve pulmoner tromboemboli klinik bulguları ile ilişkisi

	≤50 yaş n=176		51–60 yaş n=131		61–70 yaş n=181		71–80 yaş n=135		81–90 yaş n=67		91≥ yaş n=7		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	105	59,7	74	56,5	84	46,4	68	50,4	31	46,3	2	28,6	0,075
Erkek	71	40,3	57	43,5	97	53,6	67	49,6	36	53,7	5	71,4	
Kadın	3233,6±2490,9		3481,9±2866,9		3512,7±3200,0		3538,1±22803,1		4052,2±2989,2		4652,1±2548,8		0,397
D-dimer (ortalama±SS)													
D-dimer grupları													
(yaşa göre düzeltilmiş cut-off)													
Normal	7	4,0	5	3,8	11	6,1	11	8,1	3	4,5	0	0,0	0,540
Yüksek	169	96,0	126	96,2	170	93,9	124	91,9	64	95,5	7	100,0	
PTE risk değerlendirilmesi													
Düşük risk	101	57,4	70	53,4	97	53,6	68	50,4	26	38,8	3	42,9	0,041
Orta risk	59	33,5	55	42,0	62	34,2	52	38,5	38	56,7	3	42,9	
Yüksek risk	16	9,1	6	4,6	22	12,2	15	11,1	3	4,5	1	14,3	
PTE derece													
Nonmasif	141	80,1	99	75,6	148	81,8	105	77,8	49	73,1	5	71,4	0,433
Submasif	29	16,5	27	20,6	21	11,6	20	14,8	13	19,4	1	14,3	
Masif	6	3,4	5	3,8	12	6,6	10	7,4	5	7,5	1	14,3	

SS: Standart sapma, PTE: Pulmoner tromboemboli.

p=0,005; p=0,016; p=0,001). PTE klinik olasılık ön testte yüksek riskli hasta grubunun özellikle 61–80 yaş grubu hastalarda arttığı gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,022) (Tablo 3). Yaşa göre düzeltilmiş D-dimer eşik değerinin yüksek olması, PTE klinik olasılık testini 3,93 kat artırmaktadır (p=0,019, %95 GA 1,26–12,31).

Yaşa göre düzeltilmiş eşik değer ve standart eşik değer klinik ve radyolojik bulgularla ilişkisi araştırıldı. Yaşa göre düzeltilmiş eşik değerinin yüksek değerleri ile BTPA'da emboli varlığı arasında ilişki saptandı (p=0,033). Standart eşik değer ile BTPA'da PTE varlığı arasında bir ilişki yoktu (p=0,458) (Tablo 4).

PTE klinik ön test ile D-dimerin ortalama değeri yüksek riskli hasta grubunda daha yüksek bulundu (p≤0,001). Hipoksi, DVT, ekokardiyografide sağ yetmezlik bulgularının varlığı ve PTE klinik derecesi ile PTE klinik ön testi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi (sırasıyla p=0,001; p=0,001; p=0,001; p<0,001) (Tablo 5).

PTE klinik derecesi nonmasif, submasif ve masif olarak üç gruba ayrıldı. Masif klinik görülen hasta grubunda D-dimer ortalama değeri daha yüksekti (p<0,001). DVT, taşikardi, hipoksi, ekokardiyografide sağ yetmezlik varlığı ve PTE klinik ön testin yüksek riskli olması, PTE klinik derecesi ile ilişkiliydi (sırasıyla p=0,024; p=0,001; p=0,001; p=0,001; p=0,001; p<0,001) (Tablo 6).

D-dimer düzeyi ile malignite öyküsü, DVT varlığı, taşikardi ve hipoksi arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla r=0,184, p<0,001; r=0,262, p<0,001; r=0,121, p=0,001; r=0,136, p<0,001). Ayrıca D-dimer düzeyi ile BTPA'da PTE varlığı, Doppler ultrasonografide DVT ve ekokardiyografide sağ yetmezlik varlığı ile pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla r=0,127, p=0,003; r=0,296, p<0,001, r=0,098, p=0,035).

TARTIŞMA

Koagülasyon kaskadının aktivitesinde bir biyobelirteç olarak D-dimerin esas kullanım amacı PTE ekartasyonudur. PTE şüphesinde düşük bir klinik olasılık ön testi ile düşük bir D-dimer tetkiki, tanıyı ekarte etmede güvenli olarak kullanılabilir. Bununla birlikte D-dimer tetkiki birçok faktörden etkilenir ve D-dimer değerinin yüksek seviyelerinde tanıyı ekarte etmek için görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir. Bu nedenle ileri yaş hasta grubunda D-dimerin klinik kullanımını iyileştirmek ve görüntüleme yöntemlerinin kullanımını azaltmak için D-dimerin yaşa göre eşik değerinin belirlenmesinin duyarlılığı yüksektir ve klinik olasılığı yüksek olmayan 50 yaş ve üzerindeki hastalarda D-dimer testinin klinik kullanımını iyileştirmektedir.

Tablo 4: Yaşa göre düzeltilmiş eşik değeri ile standart eşik değerin klinik ve radyolojik bulgularla karşılaştırılması

	Yaşa göre düzenlenmiş cut-off			Standart cut-off		
	Yüksek (n)	Normal (n)	p	Yüksek (n)	Düşük (n)	p
Cinsiyet						
Erkek	347	17	0,433	355	9	1,00
Kadın	312	21		324	9	
Geçirilmiş cerrahi öyküsü						
Var	86	3	0,460	89	0	0,150
Yok	573	35		590	18	
Geçirilmiş DVT öyküsü						
Var	46	3	0,744	47	2	0,365
Yok	613	35		632	16	
Geçirilmiş PTE öyküsü						
Var	58	6	0,148	60	4	0,074
Yok	601	32		619	14	
Malignite öyküsü						
Var	74	4	1,00	77	1	0,709
Yok	585	34		602	17	
Ekokardiyografide sağ yetmezlik						
Var	107	4	0,436	110	1	0,473
Yok	334	19		343	10	
Toraks pulmoner anjio BT						
Emboli var	519	22	0,033	530	11	0,458
Emboli yok	24	4		27	1	
Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi						
Emboli var	181	17	0,606	191	7	AD
Emboli yok	13	0		13	0	
PTE klinik olasılık ön-test (Wells skoru)						
Düşük	342	23	0,582	354	11	0,722
Orta	257	12		263	6	
Yüksek	60	3		62	1	
PTE klinik derece						
Nonmasif	513	34	0,180	531	16	0,376
Submasif	107	4		109	2	
Masif	39	0		39	0	

DVT: Derin ven trombozu, BT: Bilgisayarlı tomografi, PTE: Pulmoner tromboemboli, AD: Anlamlı değil.

Çalışmamızda yaşa göre düzeltilmiş eşik değeri ile standart eşik değeri karşılaştırıldığında, standart eşik değerin yüksek olmasına rağmen, yaşa göre belirlenen eşik değeri düşük olan ve PTE saptanan hastalar incelendiğinde (697 hastada 23) hiçbirinde masif PTE kliniği görülmedi (iki hasta submasif, 21 hasta nonmasif). Geleneksel eşik değeri yerine yaşa göre düzeltilmiş eşik değeri uygulandığında gözden kaçan az sayıdaki olgunun PTE kliniğinin nonmasif olması, görüntülemeyen kaçınılacak olan hasta sayısı düşünüldüğünde klinik fayda sağladığı düşünülmektedir. Schouten ve ark.^[6] tarafından yapılan meta-analizde standart eşik değeri yerine yaşa göre düzeltilmiş eşik değeri uygulandığında gözden kaçan az sayıdaki olgu sayısının

(%1–2), görüntülemeyen kaçınılacak olan çok sayıda hasta sayısı ile kıyaslandığında (%303–540) aradaki farkın ciddi ölçüde yüksek olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca, yine aynı meta-analizde standart eşik değeri kullanılan 50 yaşın altındaki hasta grubunda da tanıdan kaçan hasta grubu vurgulanmaktadır. PTE prevalansının yüksek olduğu durumlarda bile, yaşa göre düzeltilmiş eşik değerinin, standart değere göre düşük olduğunda gereksiz görüntüleme sayısı (%31–150), kaçırılan hasta sayısına göre (%2–7) çok daha fazladır.

PTE'nin tanılma algoritmasına yönelik son kılavuzlarda, standart D-dimer eşik değerinin PTE tanısı için mükemmel bir duyarlılığa sahip olmasına rağmen özgüllüğünde belirgin bir azalma vardır.^[4,9]

Table 5. Pulmoner tromboemboli klinik ön test (Wells skoru) ile klinik bulgu ve radyolojik değişkenlerin karşılaştırılması

	Düşük risk n=365		Orta risk n=269		Yüksek risk n=63		p
	n	%	n	%	n	%	
Yaş (ortalama±SS) (yıl)	59,8±16,1		62,5±16,8		61,5±13,9		0,124
Cinsiyet							
Erkek	186	51,0	153	56,9	25	39,7	0,038
Kadın	179	49,0	116	43,1	38	60,3	
D-dimer (ortalama±SS)	2931,0±2408,0		4137,9±3218,7		4124,7±3068,6		<0,001
D-dimer (yaşa göre düzeltilmiş cut-off)							
Normal	23	6,3	11	4,1	3	4,8	0,461
Yüksek	342	93,7	258	95,9	60	95,2	
D-dimer (cut-off= 500 ng/mL)							
Normal	354	97	263	97,8	62	98,4	0,722
Yüksek	11	3	6	2,2	1	1,6	
Yaş grupları							
≤50 yaş	101	27,7	59	21,9	16	25,4	0,259
>50 yaş	264	72,3	210	78,1	47	74,6	
Yaş grupları							
≤50 yaş	101	27,7	59	21,9	16	25,4	0,022
51–60 yaş	70	19,2	55	20,4	6	9,5	
61–70 yaş	97	26,6	62	23	22	34,9	
71–80 yaş	68	18,6	52	19,3	15	23,8	
≥81 yaş	29	7,9	41	15,2	4	6,3	
Hipoksi							
Var	23	6,3	68	25,3	28	44,4	0,001
Yok	342	93,7	201	74,7	35	55,6	
Derin ven trombozu							
Var	82	28,6	120	54,1	37	63,8	0,001
Yok	205	71,4	102	45,9	21	36,2	
Ekokardiyografide sağ yetmezlik							
Var	26	11,6	60	31,7	25	49	0,001
Yok	198	88,4	129	68,3	26	51	
PTE derece							
Nonmasif	323	88,5	190	70,6	34	54,0	<0,001
Submasif	39	10,7	59	21,9	13	20,6	
Masif	3	0,8	20	7,4	16	25,4	

SS: Standart sapma, PTE: Pulmoner tromboemboli.

Parry ve ark.^[10] tarafından yapılan çok merkezli çalışmada yaşa göre düzeltilmiş D-dimer eşik değerinin duyarlılıkta bir azalmaya neden olmadan özgüllükte bir iyileşme sağladığı görülmüştür. Çalışmamızda yaşa göre düzeltilmiş eşik değerinin duyarlılığı yüksek bulunmuştur (mean %97; %95 GA, %95,49–%98,19). Iwuji ve ark.^[11] tarafından yapılan sistematik derlemede yaşa göre düzeltilmiş eşik değerinin duyarlılığı benzer olarak %97 bulunmuştur.

PTE tanısında BTPA rutin kullanımı, kontrast maddenin yan etkilerine (alerjik reaksiyon, kontrast nefropati gibi) ve görüntülemenin radyasyon maruziyetine neden olmaktadır. Ayrıca yaşa göre düzeltilmiş D-dimer eşik değerini inceleyen bir maliyet etkinliği analizinde yaşa göre düzeltilmiş D-dimer eşik değerinin kullanımının, klinik olarak anlamlı olmayan bir etkinlik kaybına neden olduğu fakat ciddi ölçüde maliyet tasarrufu sağlandığı bulunmuştur.^[12] Yine benzer bir

Tablo 6: Pulmoner tromboemboli kliniği ile klinik bulgu ve radyolojik değişkenlerin karşılaştırılması

	Nonmasif n=547		Submasif n=111		Masif n=39		p
	n	%	n	%	n	%	
Yaş (ortalama±SS) (yıl)	60,8±16,3		60,5±16,2		65,3±15,9		0,232
Yaş grupları							
≤50 yaş	141	25,8	29	26,1	6	15,4	0,344
>50 yaş	406	74,2	82	73,9	33	84,6	
Cinsiyet							
Erkek	291	53,2	55	49,5	18	46,2	0,576
Kadın	256	46,8	56	50,5	21	53,8	
D-dimer (ortalama±SS)	3271,2±2683,0		3907,2±3205,8		5633,2±3387,7		<0,001
Derin ven trombozu							
Var	120	21,9	37	33,3	12	30,8	0,024
Yok	427	78,1	74	66,7	27	69,2	
Hemoptizi							
Var	37	6,8	3	2,7	2	5,1	0,253
Yok	510	93,2	108	97,3	37	94,9	
Taşikardi							
Var	63	11,5	37	33,3	28	71,8	0,001
Yok	484	88,5	74	66,7	11	28,2	
Hipoksi							
Var	60	11	31	27,9	28	71,8	0,001
Yok	487	89	80	72,1	11	28,2	
Ekokardiyografide sağ yetmezlik							
Var	22	6,4	59	68,6	30	90,9	0,001
Yok	323	93,6	27	31,4	3	9,1	
D-dimer (yaşa göre düzenlenmiş cut-off)							
Normal	34	6,2	4	3,6	0	0,0	0,183
Yüksek	513	93,7	107	96,3	39	100	
D-dimer (cut-off 500 ng/mL)							
Normal	16	3	3	1,9	0	0,0	AD
Yüksek	531	97	109	98,1	39	100	
PTE risk							
Düşük risk	323	59,0	39	35,1	3	7,7	<0,001
Orta risk	190	34,7	59	53,2	20	51,3	
Yüksek risk	34	6,2	13	11,7	16	41,0	

SS: Standart sapma, AD: Anlamlı değil, PTE: Pulmoner tromboemboli.

çalışmada, yaşa göre düzeltilmiş eşik değerinin duyarlılıktan ödün vermeden özgüllüğü iyileştirdiği ve ayrıca geleneksel yaklaşıma göre sağlık sistemi maliyetlerini düşürdüğü vurgulanmıştır.^[13]

D-dimerin PTE olmaksızın birçok sebeple serum seviyesinde artış görülebilmektedir. Righini ve ark.^[14] tarafından yapılan çalışmada, D-dimerin kanser hastalarında eşik değerinin artırılmasının, testin klinik yararlılığını artırabileceği bildirilmiş ve D-dimer testi negatif olan kanser

hastalarında üç aylık tromboembolik risk %0 (%95 GA: %0 ila %18) bulunmuştur. Çalışmamızda malignite öyküsü ile D-dimer düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanırken ($r=0,184$, $p<0,001$); malignitede yaşa göre düzeltilmiş eşik değer ve standart değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=1,00$; $p=0,709$).

Çalışmamızın kısıtlılıkları vardır. Çalışmanın retrospektif doğası nedeniyle PTE tanısı alan hastalarda D-dimer eşik değeri değerlendirildi-

rilmiştir. Çalışmamızda PTE tanısı almayan hasta grubu yoktur. İkinci olarak, PTE teşhisinin klinik ön test olasılığı ve D-dimer tetkikinin kullanımı büyük ölçüde klinisyenin değerlendirmesine dayanır ve bu da nihai sonucu etkileyebilir.

SONUÇ

İleri yaşta hastalarda, PTE dışında eşlik eden birçok komorbidite nedeniyle ılımlı D-Dimer yükseklikleri olabilmekte ve bu da PTE ön tanısında artışa neden olmaktadır. İleri yaş hasta grubunda D-dimerin klinik kullanımını iyileştirmek ve görüntüleme yöntemlerinin kullanımını azaltmak için D-dimerin yaşa göre eşik değerinin belirlenmesinin duyarlılığı yüksektir. Yalancı negatiflik %5,3 idi ve yaşa göre düzeltilmiş eşik değerine göre D-dimerin normal olduğu, fakat PTE tanısı alan hastalar incelendiğinde hiçbirinde masif PTE kliniği gözlenmedi. Yaşa göre düzeltilmiş eşik değer kullanımı, klinik olasılığı yüksek olmayan 50 yaş ve üzerindeki hastalarda D-dimer testinin klinik kullanımını iyileştirmektedir ve gereksiz görüntüleme ihtiyacını azaltmaktadır.

Disclosures

Ethics Committee Approval: The study was approved by The University of Health Sciences, Dr. Suat Seren Chest Diseases Hospital Ethics Committee (date: 21.02.2018, number: 1772).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – M.A.T., B.K., E.Y.; Design – M.A.T., B.K.; Supervision – B.K., G.P., A.M., A.E.E., D.T.; Fundings – F.G. M.G., G.B., Ö.E.; Materials – T.N.U., D.K., F.G., M.G.; Data Collection and/or Processing – M.A.T., G.P., E.Y., B.K.; Analysis and/or Interpretation – M.A.T., B.K.; Literature Search – M.A.T., B.K.; Writing – M.A.T., B.K.; Critical Reviews – B.K., A.E.E., D.T.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Kurul Onayı: Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (tarih: 21.02.2018, numara: 1772).

Hakem değerlendirmesi: Dışarıdan hakemli.

Yazarlık Katkıları: Fikir – M.A.T., B.K., E.Y.; Tasarım – M.A.T., B.K.; Denetmeler – B.K., G.P., A.M., A.E.E., D.T.; Kaynaklar – F.G. M.G., G.B., Ö.E.; Malzemeler – T.N.U., D.K., F.G., M.G.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – M.A.T., G.P., E.Y., B.K.; Analiz ve/veya Yorum – M.A.T., B.K.; Literatür Taraması – M.A.T., B.K.; Yazıyı Yazan – M.A.T., B.K.; Eleştirel İnceleme – B.K., A.E.E., D.T.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:464–74.
2. Girardi AM, Bettiol RS, Garcia TS, Ribeiro GLH, Rodrigues ÉM, Gazzana MB, et al. Wells and geneva scores are not reliable predictors of pulmonary embolism in critically ill patients: A retrospective study. *J Intensive Care Med* 2020;35:1112–7.
3. Righini M, Robert-Ebadi H. Diagnosis of acute pulmonary embolism. *Haemostaseologie* 2018;38:11–21.
4. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543–603.
5. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: Management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98–107.
6. Robert-Ebadi H, Righini M. D-dimer: Well beyond diagnosis! *J Med Vasc* 2020;45:239–40.
7. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016:CD010864.
8. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f2492.
9. Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv* 2018;2:3226–56.
10. Parry BA, Chang AM, Schellong SM, House SL, Fermann GJ, Deadmon EK, et al. International, multicenter evaluation of a new D-dimer assay for the exclusion of venous thromboembolism using standard and age-adjusted cut-offs. *Thromb Res* 2018;166:63–70.
11. Iwaji K, Almekdash H, Nugent KM, Islam E, Hyde B, Kopel J, et al. Age-Adjusted D-Dimer in the prediction of pulmonary embolism: Systematic review and Meta-analysis. *J Prim Care Community Health* 2021;12:21501327211054996.
12. Blondon M, Le Gal G, Meyer G, Righini M, Robert-Ebadi H. Age-adjusted D-dimer cutoff for the diagnosis of pulmonary embolism: A cost-effectiveness analysis. *J Thromb Haemost* 2020;18:865–75.
13. Reardon PM, Patrick S, Taljaard M, Thavorn K, Nemnom MJ, Mukarram M, et al. Diagnostic accuracy and financial implications of age-adjusted d-dimer strategies for the diagnosis of deep venous thrombosis in the emergency department. *J Emerg Med* 2019;56:469–77.
14. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;95:715–9.