

Pulmoner tromboembolide lateks yöntemi ile d-dimer kan düzeyinin tanıya katkısı

Müeyesser ERTUĞRUL (*), Zuhul KARAKURT (*), Hatice TÜRKER (**), Ebru SULU (*), Mustafa Kürşat ÖZVARAN (*), Nur GÜNGÖR-AKINCI (*), Mithat ÖZGEL (***)

ÖZET

Plazma D-Dimer yüksekliği pulmoner tromboemboli (PTE) ve pnömonide bildirilmiştir. Bu çalışmada prospektif olarak plazma D-Dimer düzeyi lateks aglutinasyon ile bakılarak, PTE olguları, akciğer tüberkülozu (tbc) olguları ve sağlıklı erişkinlerle karşılaştırıldı.

Aralık 2000-Kasım 2001 tarihleri arasında 23 PTE olgusu (Grup I) ile aynı yaş grubundan 23 tbc olgusu (Grup II) ve 23 sağlıklı erişkin (Grup III) çalışmaya alındı. Plazma D-Dimer düzeyi eşik değeri 250 µg/L olarak kabul edildi.

Çalışmamızda sonuçlar Grup I'de 14'ünde (% 61) pozitif, Grup II'de 3'ünde (% 13) pozitif ve Grup III'de tüm hastalarda negatif bulundu. Klinik yüksek olasılıklı PTE olgularının değerleri kontrol grubu olarak sağlıklı erişkinlere ve tbc olgularına göre değerlendirildiğinde; sırasıyla duyarlılık (% 61 ve 61), özgüllük (% 100 ve 87), pozitif öngörü değeri (% 100 ve 82) ve negatif öngörü değeri (% 72 ve 69) bulundu. Ortalama plazma D-Dimer değerleri gruplarda sırasıyla 1091±1666 µg/L (0-5000), 183±349 µg/L (4-1325), 51±41 µg/L (5-135) tespit edildi. Grup I'in D-Dimer değeri II ve III'e göre anlamlı yüksek iken (sırasıyla p<0.0073, p<0.0019); Grup II'nin değeri Grup III'e göre anlamlı yüksek bulundu (p<0.05).

Çalışmamızda lateks aglutinasyon yöntemi ile plazma D-Dimer düzeyi sağlıklı erişkinlerin hepsinde PTE için tanısal anlamı olan eşik değerinden düşük saptandı.

Anahtar kelimeler: Pulmoner tromboemboli, lateks Aglutinasyon, D-dimer

SUMMARY

Evaluated the level of plasma D-dimer with latex method in diagnosis of pulmonary thromboembolism

The use of high plasma D-Dimer level in the suspicion of pulmonary thromboembolism (PTE) also can be used in pneumonia. Prospectively, in this study plasma D-Dimer levels with Latex Agglutination method in PTE cases were checked and compared with healthy and tuberculosis cases.

Between November 2000 and October 2001, 23 PTE cases (group 1), 23 pulmonary tuberculosis (group 2) and 23 healthy cases (group 3) were regarded in the same ages. D-Dimer cut-off level is accepted 250µg/L.

The results were found positive 14 cases in Group 1 (61%) and 3 cases in Group 2 (13%). All Group 3 were negative. Group 1 sensitivity (61%, 61%), spesifity (100%, 87%), positive predictive level (100%, 82%), negative predictive level (72%, 69%) were found respectively compared with Group 2 and 3. Mean plasma D-Dimer levels, in Group 1,2,3 are as follows respectively:1091±1666 µg/L (0-5000), 183±349 µg/L (4-1325), 51±41 µg/L (5-135). Group 1 was found statistically significant compared with Group 2 and 3 (respectively p<0.0073, p<0.0019). The difference between values of Group 2 and group 3 was also significant (p<0.05).

In our study, plasma D-Dimer level with Latex Agglutination method was found below than cut-off level in healthy groups, the diagnosis of PTE can be subtracted.

Key words: Pulmonary thromboembolism, latex agglutination, D-dimer

Pulmoner tromboemboli (PTE) yaygın görülen, tanı ve tedavisinde zorluk çekilen ve mortalitesi yüksek olarak kabul edilen bir hastalıktır (1,2). PTE tanısı klinik şüphe üzerine kurulu olup, tanı için farklı yöntem ve kriterler kullanılmaktadır. PTE'de mortalite oranının tanı konulamayan olgularda % 30 olduğunun, tanı konulan olgularda uygun tedavi ile % 3'e kadar düştüğünün saptan-

ması, hızlı tanının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (3). PTE tanısının altın standardı olarak kabul edilen pulmoner arter anjiyografisi (PAA) invaziv, her zaman kolay ulaşılamayan ve maliyeti yüksek bir yöntemdir (4,5). PAA'ne alternatif birçok tanısal metod günümüzde kullanılmakta olup, ventilasyon-perfüzyon (V/P) sintigrafisi, spiral bilgisayarlı tomografi, manye-

Toraks derneğinin 7.yıllık kongresinde poster olarak sunulmuştur; SSK Süreyyapaşa Göğüs, Kalp ve Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü Dr.*; Klinik Şefi Uz. Dr.**; Biokimya Bölümü Dr.***

tik rezonans anjiyografi, ekokardiyografi ve venografik tetkikler sayılabilmektedir.

Son yıllarda klinik şüphesi bulunan PTE olgularında fibrin yıkım ürünü olan plazmada D-Dimer düzeyi tespiti çalışmalarına öncelik verilmektedir. Poliklinik şartlarında bakılabilen, ucuz, invaziv olmayan ve düzeyi cut-off değerinden düşük saptanır ise düşük klinik olasılık varlığında tanıyı ekarte ettirebilen bir testtir (6-11). Plazmada D-Dimer düzeyi ELISA ve lateks aglutinasyon yöntemleri ile bakılmaktadır (6-8,10). ELISA yöntemi lateks yöntemiyle karşılaştırıldığında, uygulama ve sonuç alma süresi daha uzun sürmekte olup, daha pahalı bir yöntemdir (6-11). D-Dimer testinin tüberküloz ve pnömonili hastalarda da yüksek bulunması, özellikle tüberküloz yönünden endemik olan ülkemizde sorun yaratmaktadır (12).

Bu çalışma, PTE olgularında invaziv olmayan ve uygulaması kolay, ucuz bir yöntem olan lateks aglutinasyon testi ile plazma D-Dimer düzeyi tayinin tanıya katkısını değerlendirmek için planlandı.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Aralık 2000 ile Kasım 2001 tarihleri arasında S.S.K. Süreyyapaşa Göğüs, Kalp ve Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi'nde 69 hasta alındı. Çalışmada PTE olgularından (Grup 1), ARB (+) olan akciğer tüberkülozu olan hastalardan (Grup 2), sağlıklı erişkinlerden (Grup 3) örnek sayıları eşit olan 3 grup oluşturuldu. Yaş grupları açısından aralarında istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$). Grup I'de bulunan PTE tanısı konan 23 erkek olgunun hepsinde yüksek klinik olasılık mevcuttu. Ek tanı yöntemleri olarak 1. sırada V/P sintigrafisi kullanıldı. PİOPED'de göre yüksek olasılık olan 7 hasta PTE kabul edildi. Düşük ve orta olasılık olan 15 hastada spiral BT ve alt ekstremité doppler ultrasonografi (US) ile tanıya gidildi. Bir hastada tanı için PAA kullanıldı. Ayrıca, düz ve yan akciğer grafileri, arter kan gazları, elektrokardiografileri tamamlandı.

Plazma D-Dimer tayini için klinik olasılık yüksek PTE düşünüldüğünde hastanemize başvurmalarından sonraki ilk saat içinde 3 ml EDTA'lı tüplere kanları alındı. Lateks aglutinasyon yöntemi ile D-Dimer sitratlı tüplere alınan kan örnekleri santrifüj edilir ve plazmaları ayrılır. D-Dimer cihazının 37°C dereceye gelmesi beklenir. Benmari kısmına yerleştirilen gödelere 50 mikrolitre reaksiyon buffer solüsyonu ve üzerine 25 mikrolitre plazma konur. 2-4 dk. Beklenip, 50 µl lateks reagent (MiniQuant D-dimer, biopool international, Umea, Sweden) eklenir. Grup II, Grup III hastalarından da lateks aglutinasyon yöntemi ile bakılmak üzere 3ml EDTA'lı tüplere kanları alındı. Testin eşik değeri 250 µg/L olarak tespit edildi. Testin kontrol gruplarına göre duyarlılığı ve özgüllüğü, negatif ve pozitif öngörü değeri hesaplandı. Kontrol gruplarının karşılaştırmasında tek yönlü parametrik olmayan ANOVA ile

$p<0.05$ göre post Hoc test olarak Tukey HSD testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmada planlanan 3 grubun her birini 23 erkek olgu oluşturuyordu. Grupların yaşları ve plazma D-Dimer değerleri Tablo 1'dedir. Grup I'de 14'ünde, Grup II'de 3'ünde (% 13) pozitif ve Grup III'de tüm hastalarda negatif bulundu. Kontrol grubunun normal kişilere ve pnömonilere göre alındığında sırasıyla duyarlılığı (% 61 ve % 61), özgüllüğü (% 100 ve % 87), pozitif öngörü değeri (% 100 ve % 82) ve negatif öngörü değeri (% 72 ve % 69) bulundu. Gruplardaki D-Dimer değerleri Tablo 2'de gösterildi. Grup I, II, III kendi aralarında karşılaştırıldığında, Grup I D-Dimer düzeyleri, her iki kontrol grubu olan Grup II ve III'e göre anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0.0073$, $p<0.0019$). Grup II'nin de değeri Grup III'e göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$).

Aynı olgularda V/P sintigrafisinde yüksek, orta ve düşük olasılıklı olguların D-Dimer düzeyleri karşılaştırıldı. V/P sintigrafisinde yüksek olasılıklı 7, orta olasılıklı 2, düşük olasılıklı 14 olgu kaydedildi. Her üç olasılıklı olgu grupları arasında D-Dimer düzeyleri açısından fark bulunamadı ($p=0.2$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada lateks yöntemiyle bakılan plazma D-Dimer'in PTE tanısında güvenilir bir metod olduğu, fakat

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri.

	Grup I	Grup II	Grup III	P değeri
Olgu sayısı	23	23	23	
Yaş	48±13	46±12	40±10	>0.05
D-Dimer (µg/L)	1091±166	183±34	51±41	<0.001

Tablo 2. Grublardaki D-dimer değerleri.

µ g/L	Serumda D-Dimer değerleri		
	PTE N:23	Kont-tbc N:23	Normal N:23
5000	***		
2000	*		
1000	***	**	
500	*****	*	
Eşik değeri 250			
150	***	*****	****
100	**	**	
	****	*****	*****

tbc olgularında sağlam kontrol grubuna göre özgüllüğünün düşük olduğu gösterildi. PTE olgularında klinik tanıyı doğrulamak zordur (13). Klinikte PTE sıklığı dikkate alındığında, tanısının klinik şüphe ile başlaması ve tanı aşamasında yapılan tetkiklerin sayısının ve maliyetinin çok olması nedeniyle araştırmacıları yeni, kısa sürede sonuç alınan, ucuz ve invaziv olmayan yöntemlerin araştırılmasına yönlendirmiştir.

ELISA yönteminin duyarlılığı ve özgüllüğünün daha yüksek olduğu bildirilmektedir (14,15). Fakat, bu testin yapım süresinin uzun olması ve test maliyetinin yüksek olması bu testin avantajlarını azaltmaktadır. ELISA yöntemiyle yapılan D-Dimer testinde negatif öngörü değeri % 95-100 arasında bulunan çalışmalar mevcuttur (16). Quinn ve ark., PTE tanısında duyarlılığı % 100 ve özgüllüğü % 98 olarak bulmuşlardır (16). Bu çalışmada lateks yönteminin duyarlılığı % 61, özgüllüğü % 100 ve negatif öngörü değeri % 72 olarak tespit edildi. Literatürde lateks yöntemiyle bakılan D-Dimer testinin duyarlılığı % 84, özgüllüğü % 54.8 ve negatif öngörü değeri % 93 bulunmuş (7,8,11). Bu çalışmada sağlıklı insanların oluşturduğu kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında özgüllük % 100 bulundu. Bu sonuç, testin poliklinik şartlarında uygulanabileceğini, fakat negatif olduğunda eğer yüksek klinik olasılık mevcutsa diğer yardımcı testlerin kullanılması gerektiğini göstermektedir. Plazma D-Dimer testinin duyarlılığı ve özgüllüğü semptomların başlamasından 4 gün sonra yapıldığında düşük saptanmış, fakat istatistiksel bir anlam tespit edilmemiştir (11,14).

Castro ve ark. (12) pnömoni olgularında plazma D-Dimer düzeyini sağlıklı erişkinlerden anlamlı yüksek tespit etmiştir. Bu çalışmada, PTE olgularının plazma D-Dimer düzeyleri tbc olguları ve sağlıklı erişkinlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.005$) bulundu. Bu hastalardaki D-Dimer değerleri tüberküloz tedavisinin 1. ayından itibaren düşmeye başladı, eşik değerinin altında olmasına rağmen gene de normal sağlıklı Gruba göre yüksek tespit edildi. Bu türdeki hastalarda eşik değer yüksek tutulmalıdır. Bu gruptaki hastaların plazma eşik değeri 500 $\mu\text{g/L}$ alındığında; 3 (% 13) iken hasta sayısı 2 (% 9)'ye düşmektedir. Stein ve ark. lateks yöntemi ile ölçülen plazma D-Dimer'in düşük saptandığı olgularda V/P sintigrafisinin de düşük olasılık olarak tespit edildiğini ve negatif öngörü değerini % 100 bulduklarını bildirmişlerdir (18). Bu çalışmada ise V/P sintigrafisi olasılık değerleri ile bu olguların plaz-

ma D-Dimer düzeyleri açısından fark bulunamadı.

Bu çalışmada PTE tanı koyma aşamasında klinisyeni yönlendirecek, hızlı, ucuz, invaziv olmayan yöntemlerden biri olan plazma D-Dimer düzeyinin lateks aglutinasyon testi ile ölçümünün diğer invaziv olmayan tetkikler ile birleştirildiğinde PAA'ne gereksinimi azalttığı gösterilse de, PTE tanısında da altın standard olarak bilinen PAA'si güncelliğini henüz korumaktadır.

KAYNAKLAR

1. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al: Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Arch Intern Med (158):585-593, 1998.
2. Lange S, Walsh G: Radiology of chest diseases. 2nd ed. Thieme: Stuttgart pp:192-194, 1998.
3. Carson JL, Kelly MA, Duff A, et al: The clinical course of pulmonary embolism. N Engl J Med (326):1240-1245, 1992.
4. Kandarpa K, Aruny JE: Handbook of interventional radiologic procedures 2nd ed Boston: Little, Brown Company, pp:42-47, 1996.
5. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al: Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. Circulation (185):462-468, 1992.
6. Harrison KA, Haire WD, Pappas AA, et al: Plasma D-Dimer a useful tool for evaluating suspected pulmonary embolus. J Nucl Med (1):189-190, 1994.
7. Ginsberg JS, Brill-Edwards PA, Demers C, et al: D-Dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Canada Chest (10416):1679-1684, 1993.
8. Goldhaber SZ, Simona GR, Elliott CG, et al: Quantitative plasma D-Dimer levels among patients undergoin pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism. Department of Medicine Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA. JAMA 270(23):2819-2822, 1993.
9. American Thoracic Society: Clinical Practice Guideline. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Am J Respir Cret Care Med (160):1043-1066, 1999.
10. Van Beek EJ, Van Den Ende B, Berck Mans RJ, et al: A comparative analysis of D-Dimer analysis in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Centre for Hemostasis, Thrombosis, Atherosclerosis and Inflammation Research, University of Amsterdam, The Netherlands. Thromb Haemost 70(3):408-413, 1993.
11. Perrier A, Desmarais C, Goehring C, et al: D-Dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. Am J Respir Crit Care Med (156):492-496, 1997.
12. Castro DJ, Perez-Rodriguez E, Montaner L, et al: Diagnostic value of D-Dimer in pulmonary embolism and pneumonia respiration (68):371-375, 2001.
13. The PIOPED investigators: Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). JAMA (263):2753-2758, 1990.
14. Ginsberg JS, Brill Edwards PA, Demers C, et al: D-Dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Chest (104):1679-1684, 1993.
15. De Moerloose P, Minazio P, Reber G, Perrier A, et al: D-Dimer determination to exclude pulmonary embolism: a two step approach using latex assay as a screening tool. Thromb Haemost (72):89-91, 1994.
16. Quinn RJ, Nour R, Butler SP, et al: Pulmonary embolism in patients with intermediate probability lung scans: diagnosis with Doppler venous US and D-Dimer measurement. Radiology (190):509-511, 1994.
17. John MA, Elms MJ, O'Reilly EJ, et al: The simpleRed D-Dimer test: A novel assay for the detection of cross-linked fibrin degradation products in whole blood. Thromb Res (58):273-281, 1990.
18. Stein P, Goldhaber MD, Gottschalk A, et al: Opinions regarding the diagnosis and Management of venous thromboembolic disease, Chest: 499-504, 1998.