

## KAFA TRAVMALARINDA TRAVMA ŞİDDET GRUPLARI VE İNTRAKRANİYAL LEZYON TİPLERİNE GÖRE SONUÇLARI TAHMİN ETMEDE FİBRİN YIKIM ÜRÜNLERİ VE D-DİMER'İN ROLÜ

### THE ROLE OF FIBRIN DEGRADATION PRODUCT AND D-DIMER FOR ESTIMATING PROGNOSIS ACCORDING TO SEVERITY OF TRAUMA AND INTRACRANIAL LESION TYPES IN HEAD INJURY

Dr.Ali İhsan ÖKTEN\* Dr.Etem BEŞKONAKLI\* Dr.İsmail SERTEL\* Dr.Şükrü YENİCE\*\*  
Dr.Önder AKAY\* Dr.Fikret ERGÜNGÖR\* Dr.Yamaç TAŞKIN\*

**ÖZET:** Bu prospektif çalışma kafa travmalarında çeşitli parametrelere göre sonuçları tahmin etmek için koagülasyon testlerinden fibrin yıkım ürünleri (FYÜ) ve D-Dimer kullanılarak yapılmıştır. Çalışmaya hafif travmalı 31, orta şiddette travmalı 24, şiddetli travmalı 23 hasta alınmıştır. Hafif travma grubunda; FYÜ %32.2, D-Dimer %61.3, orta şiddetli travma grubunda FYÜ %41.7, D-Dimer %75, şiddetli travmalarda FYÜ %86.2, D-Dimer %100 oranında yüksek olarak bulunmuştur. Intrakraniyal lezyon tiplerine göre; beyin parenkiminde hasar yapan lezyonlarda (çökme kırıkları, intraserebral hematoma, ateşli silah yaralanmaları), FYÜ %75-100, D-Dimer %100, beyinde kompresyon etkisi oluşturan lezyonlarda (epidural hematoma, akut subdural hematoma, subaraknoid kanama) ise FYÜ %40-63.4, D-Dimer %66-100 arasında, bilgisayarlı tomografisi normal olan hastalarda FYÜ %25, D-Dimer %50 oranında yüksek olarak bulunmuştur. Yaşayan hastalarda FYÜ %40, D-Dimer %71.6, ölen hastalarda FYÜ %88.8, D-Dimer %96.4 oranında yüksek konsantrasyonda saptanmıştır. Bu çalışmada; FYÜ'leri ve D-Dimer konsantrasyon düzeyleri, travma şiddeti, intrakraniyal lezyon cinsi ve prognozu tahmin etme açısından ilişkili bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** D-Dimer, Fibrin Yıkım Ürünleri, Kafa Travması, Prognoz.

**SUMMARY:** In this prospective study fibrin degradation product (FDP) and D-Dimer has been used for estimating outcome according to several parameters in head injury. Thirty-one mild head injuries, 24 moderate head injuries and 23 severe head injury cases have been studied. FDP was found 32.2% higher and D-Dimer was found 61.3% higher in mild head injury group. In moderate head injury group FDP showed 41.7% and D-Dimer 75% higher results. These results were 86.2% higher for FDP and 100% for D-Dimer in severe head injury group. According to intracranial lesion types, in the lesions which are with parenchymal injury (depressed fractures, intracerebral hematoma, gun shot wounds) FDP was 75-100% and D-Dimer was 100% higher than normal. In lesions causing parenchymal compression (epidural hematoma, acut subdural hematoma, subarachnoid hemorrhages) FDP was 40-63.4%, D-Dimer was 66-100% higher than normal. In the survived cases FDP was 40% and D-Dimer was 71.6% higher than normal. In mortal cases FDP was 88.8% and D-Dimer was 96.4% higher than normal. This study demonstrated that FDP and D-Dimer concentration levels are correlated with the severity of trauma, the type of intracranial lesion, and estimation of prognosis.

**Key Words:** D-Dimer, Fibrin Degradation Product, Head Trauma, Prognosis.

Koagülasyon ve fibrinolizis insanlarda aşırı kanama ve trombozisi önlemek için denge halindedir. Bu denge kafa travmalı hastalarda bozularak Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK) gibi son derece ciddi koagülasyon bozuklukları gelişebilir (1). Bu konuda ilk çalışma 1962 yılında Lewis ve Szeto tarafından yapılmıştır (2). Bu

araştırmacılar, köpeklerde beyin tromboplastininin intravenöz yolla verilmesini takiben tüketim koagülopatisi oluşturmuşlardır. 1974'de Goodnight ve ark., ateşli silah yaralanmaları gibi yoğun beyin doku harabiyeti olan hastalarda defibrinasyonu tanımlamışlardır (3).

Koagülasyon bozuklukları genellikle şiddetli travmalara eşlik eden bir durumdur. Beyin hasarı ve koagülopati arasındaki ilişki son yıllarda giderek artan bir şekilde yayınlanmış, koagülopatinin derecesi özellikle FYÜ'leri konsantrasyonunun düzeyi ve beyin hasarının kapsamıyla bağlantılı olarak bulunmuş, ve bu durumun prognostik

\* Ankara Numune Hastanesi Nöroşirürji Kliniği

\*\* Ankara Numune Hastanesi Hematoloji Kliniği

Yazışma Adresi: Dr. Ali İhsan ÖKTEN

Kaynarca sok. Özlem apt. No: 23/8 Abidinpaşa/Ankara.

açından önemli olduğu birçok araştırmacı tarafından vurgulanmıştır (1,4-9). Beyin dokusunda oluşan hasar, doku tromboplastininin sistemik dolaşım içine serbestlenmesine neden olarak ekstrinsik koagülasyon yollarını aktive eder. Damar ve endotelyal hücre hasarı ise intrinsik yolları aktive eder. Bununla birlikte kan akımında durgunluk, doku asidozisi ve hipoksi de koagülasyon mekanizmalarını başlatıcı nedenlerdendir. Pıhtılaşma mekanizmaları oluştuğu zaman sekunder fibrinolizis ve pıhtılaşma süreci gelişir (1,10,11).

Fibrinogen, trombin aktivasyonu altında fibrin monomerlerine ayrışır. Monomerler birleşerek ara polimerlere dönüşür ve bunlarda trombin tarafından aktive edilen F. XIIIa ile stabilize edilen fibrin pıhtılarına dönüşür. Plasmin, hem fibrinogen, hemde fibrin pıhtıları üzerinde lizise neden olan enzimdir. Çeşitli nedenlerden dolayı fibrinolizis başlayınca fibrinogenden FYÜ'leri, fibrin pıhtılarından da x-oligomerleri olarak adlandırılan çeşitli kompleks yapılar ve en sonunda D-Dimer oluşur. FYÜ ve D-Dimer'in, derin ven trombozu, embolizm, kanamalar, cerrahi sonrası, kanser, alkolik siroz, kardiyak, renal, hepatik bozukluklarda yüksek olarak bulunduğu bir çok yayında belirtilmiştir (10,12,13,14). Ancak kafa travmalarında FYÜ'lerinin yüksek konsantrasyon düzeyinin beyin doku hasarını göstermesi açısından birçok çalışma olmakla birlikte, çok az çalışmada D-Dimer'in beyin doku hasarını göstermesinin daha sensitiv ve spesifik olduğu belirtilmiştir.

#### MATERYEL-METOD

Bu prospektif çalışmaya kafa travmalı 78 hasta alınmıştır. Hastaların 59'u erkek (%75), 19'u kadındır (%25). Yaş aralığı 3-83 arasında olup, yaş ortalaması 29

olarak bulunmuştur. Hastaların hemen hepsi ilk 6 saat içinde kabul edilmiştir. Çalışmaya göğüs ve batin travmalı hastalar dahil edilmemiştir. Hastalar giriş glasgow koma skalasına (GKS) göre 3 gruba ayrıldı; Hafif travma (GKS:13-15): 31 hasta, Orta şiddette travma (GKS:9-12): 24 hasta, Şiddetli travma (GKS:3-8): 23 hasta.

Hastalara koagülasyon testleri olarak plasmada monoklonal antibody kullanılarak latex aglütinasyonu ile yapılan semi-kantitatif FYÜ (FDP PLASMA® Cat No:00540, Normal<5µ/ml) ve kalitatif ve semi-kantitatif D-Dimer'a (D-Dİ TEST R Cat No:00454, Normal <0.5µ/ml) bakıldı.

Hastalarda FYÜ'leri ve D-Dimer düzeyleri, travma şiddet grupları, intrakraniyal lezyonlar ve taburcu edilirken ki Glasgow sonuç skalasına (GSS) göre değerlendirilmiştir.

#### BULGULAR

Travma Etyolojisi: Trafik kazaları 48 hastada (%61.5), düşme 21 hastada (%27), darp 4 hastada (%5), ateşli silah yaralanması (ASY) 2 hastada (%2.5), diğer nedenler 3 hastada (%4) travma etyolojisini oluşturan nedenlerdi.

İntrakraniyal Lezyonlar: Bilgisayarlı Tomografiye (BT) göre kontüzyon (%23), epidural hematoma (EDH) (%19), akut subdural hematoma (ASDH) (%14) ve multipl hematomlar (%16) en sık saptanan lezyonlar olarak bulunmuştur (Tablo-I).

Travma şiddet gruplarına göre hafif ve orta şiddetli travmalarda D-Dimer, FYÜ'lerinin yaklaşık 2 katı kadar yüksek olarak bulunurken, şiddetli travmalarda FYÜ %86.25, D-Dimer %100 oranında yüksek bulunmuştur (Tablo-II).

İntrakraniyal lezyonlara göre FYÜ'leri, beyin parenkiminde hasar olan (çökme kırıkları, intraserebral he-

Tablo-I: İntrakraniyal lezyonların travma şiddet gruplarına göre dağılımı.

	EDH	Kontüz.	ASDH	Çökme	İSH	SAK	ASY	Multipl	Normal	Toplam
Hafif	11	10	3	1	1	-	-	3	2	31
Orta	3	5	5	3	1	2	-	4	1	24
Şiddetli	1	3	3	3	2	2	2	6	1	23
Toplam	15	18	11	7	4	4	2	13	4	78

EDH: Epidural hematoma, ASDH: Akut subdural hematoma, İSH: İntraserebral hematoma, SAK: Subaraknoidal kanama, ASY: Ateşli silah yaralanması.

Tablo-II: Travma şiddet gruplarına göre FYÜ'leri ve D-Dimer sonuçları:

	Hafif Trav. n:31	%	Orta şid. Trav. n:31	%	Şiddetli Trav. n:23	%	Toplam n: 78	%
FYÜ	10	32.25	10	41.66	20	86.25	40	51.28
D-Dimer	19	61.29	18	75	23	100	60	76.92

Tablo-III: İntrakranial lezyonlar ile FYÜ'leri ve D-Dimer arasındaki ilişki:

	EDH n:15 %	Kont. n:18 %	ASDH n:11 %	Çökme n:7 %	İSH n:15 %	SAK n:18 %	ASY n:11 %	Multipl n:13 %	Normal n:4 %	Toplam n:78 %
FYÜ	6 (40)	6 (33)	7 (64)	6 (86)	3 (75)	2 (50)	2 (100)	7 (54)	1 (25)	40 51.28
D-Dimer	10 (66)	12 (66)	8 (73)	7 (100)	4 (100)	4 (100)	8 (100)	11 (85)	2 (50)	60 76.92

Tablo-IV: GSS'na göre FYÜ'leri ve D-Dimer sonuçları:

	GSS:5 n:32 %		GSS:4 n:17 %		GSS:3 n:9 %		GSS:2 n:2 %		GSS:1 n:18 %		Toplam n:78 %	
FYÜ	10	31.25	5	29.41	7	77.77	10	31.25	16	88.88	40	51.28
D-Dimer	23	71.87	10	58.82	8	88.88	23	71.87	17	94.44	60	76.92

matom (İSH) ve (ASY) hastaların %75-100'ünde, beyinde kompresyon etkisi yapan (EDH, ASDH, subaraknoid kanama (SAK) ) hastaların %40-63.4'ünde ve normal BT'li hastaların sadece %25'inde yüksek olarak bulunmuştur. D-Dimer ise bu hastalarda sırasıyla %100, %66.6-100 ve %50 oranında yüksek olarak bulunmuştur (Tablo-III).

Hastaların son klinik durumları Jennett ve Bond'un önerdiği sınıflama (GSS) gözönünde bulundurularak 5 gruba ayrılmıştır (15). Tablo yaşayan (GSS: 5,4,3,2) ve ölen (GSS: 1) hastalara göre değerlendirildiğinde FYÜ'leri yaşayan hastalarda %40, ölen hastalarda %88.8, D-Dimer, yaşayan hastalarda %71.6, ölen hastalarda %94.4 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur (Tablo-IV).

### TARTIŞMA

Kafa travmalı hastalarda koagülasyon bozukluklarının insidansı yüksektir, travmanın şiddetini ve sonuçlarını yansıtır. Bu durum beyin tromboplastininin serbestlenmesine serebrovasküler endotel doku hasarına ve nörohumoral değişikliklere bağlanmıştır. Kafa travmalarından sonra koagülopati insidansı %2.5-13.5 arasında, şiddetli kafa travmalarında ise bu oran %71 olarak bildirilmiştir (5,7). Kafa travmalarında koagülasyon bozukluklarını, DİK veya fibrinolizi ortaya çıkarmak için rutin laboratuvar çalışmalarında trombosit sayısı, protrombin zamanı, aktive parsiyel protrombin zamanı, fibrinojen, FYÜ'leri, D-Dimer, protein C ve S gibi birçok testler kullanılabilir.

Çeşitli çalışmalarda ekstremitte kırıklarının koagülasyon sonuçlarını etkilemediği, ancak göğüs ve batin travmasının sonuçları etkilediği belirtilmiştir (4,7,16).

Literatürdeki hemen tüm çalışmalarda koagülasyon bozuklukları ile bilinç düzeyi arasında ilişki kurulmuştur (4,7,8,16,17). Van der Sande ve ark. yaptığı bir çalışmada 150 küntr kafa travmalı hastanın %40'ında, bilinç düzeyi

normal olan 45 hastanın %18'inde, bilinç düzeyi bozuk olan 90 hastanın %41'inde ve komatöz 15 hastanın hepsinde koagülasyon anormallikleri (etanol jel testi, fibrinojen ve FYÜ) saptanmıştır (16). Ekstraserebral hematomlu hastalarda testler normal olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre koagülasyon anormalliklerine beyin kompresyonundan ziyade beyin dokusunun hasarının neden olduğu ileri sürülmüştür. Literatürde, BT bulguları ve hastaların bilinç düzeyi ile koagülasyon bozuklukları arasında da ilişki olduğu belirtilmiştir (1,4,6,8). Bir çalışmada hastaların %40'ında BT anormal bulunurken, koagülasyon testleri %64 oranında anormal olarak bulunmuştur (4). FYÜ'leri hastaların %60'ında yüksek olarak tesbit edilmiştir. Bu çalışmada BT ile birlikte bilinç düzeyi ve koagülasyon bozuklukları arasında ilişki saptanmıştır. Koagülasyon testleri, bilinç düzeyi normal olan hastaların %25'inde anormal iken komatöz hastaların hepsinde anormal olarak bulunmuştur. Van der Sande, bu çalışmada beyin doku hasarını ortaya çıkarmada koagülasyon testlerinin daha sensitif olduğunu tespit etmişler, ancak beyin doku hasarının lokalizasyonu ile koagülasyon bozuklukları arasında birliktelik bulmamışlardır (4). Çalışmamızda da hastaların bilinç düzeyi ile FYÜ'leri ve D-Dimer testleri arasında ilişki bulunmuştur. Travma şiddeti arttıkça bu testlerin konsantrasyon düzeyleride artmıştır. D-Dimer, FYÜ'lerine göre hafif ve orta şiddetli travmalarda 2 kat daha yüksek, şiddetli travmalarda ise olguların hepsinde yüksek olarak bulunmuştur. İntrakranial lezyon tiplerine göre ise İSH, çökme kırıkları ve ASY'leri gibi beyinde parenkim hasarı yapan lezyonlarda FYÜ'leri, sırasıyla %75, %86, %100 oranında yüksek olarak saptanmışken, aynı lezyonlu hastalarda D-Dimer hepsinde %100 oranında yüksek saptanmıştır. EDH ve ASDH gibi beyinde bası oluşturan lezyonlarda ise FYÜ'leri %40 ve %64, D-Dimer %66ve %73 oranında yüksek olarak bulunmuştur.

Kearney (9), Olson (8) ve Greenberg (18), D-Dimer'in, FYÜ'lerinin bir analogu ve daha sensitif bir test olduğunu belirtmişlerdir. Kearney ve ark., 36 şiddetli kafa travmalı hastada koagülopati ve katekolamin düzeylerini araştırmışlar, FYÜ ve D-Dimer düzeylerini penetran travmalarda, künt travmalara göre fazla bulmuşlardır (9). Diğer testler arasında fark bulunmamıştır. Bu çalışmada GKS skoru, DİK skoru ve FYÜ arasında anlamlı fark tesbit edilmiştir. D-Dimer düzeyi, şiddetli kafa travmalı tüm hastalarda maksimal olarak yüksek bulunduğu için yaşayan ve ölen hastalar arasında önemli fark saptanmamıştır.

Serimizde yaşayan hastalarda FYÜ %40, D-Dimer %71.6 oranında yüksek bulunurken, ölen hastalarda FYÜ'leri %88.8, D-Dimer %94.4 oranında yüksek bulunmuştur. Ancak çalışmamızda tüm hastalar gözönüne alındığında FYÜ ve D-Dimer oranları diğer çalışmalara göre daha düşük olarak tesbit edilmiştir. Bunun nedeni olarak diğer çalışmaların genel olarak şiddetli travmalarda yapılmışken, çalışmamızın hafif, orta ve şiddetli travmalı hastalarda yapılmış olmasına bağlanmıştır.

Olson ve ark. tarafından FYÜ'leri, 253 kafa travmalı hastanın sadece birisinde normal olarak bulunmuş ve son derece sensitif olduğu bildirilmiştir (8). Bu çalışmanın sonuçlarına göre giriş GKS, FYÜ'leri, DİK skoru'na göre sonuçları tahminde sırasıyla sensitivite; %69, %83 ve %84 oranında, spesifite; her 3 parametrede %94 oranında ve sonuçları doğru tahmin etme oranı %86, %90 ve %90 oranında bulunmuştur. Bu değerlendirmeler arasında sonuçları tahmin etmede önemli fark bulunmamıştır. Ancak bu çalışmada yaşayan ve ölen hastalar arasında giriş GKS skoru, FYÜ'leri ve DİK skoru arasında anlamlı fark olduğu bildirilmiştir.

Touho ve ark., koagülasyon bozuklukların ve fibrinolizisi ortaya çıkarmak için rutinde kullanılan testler haricinde daha sofistike olan Alfa<sub>2</sub> Plasmin İnhibitörü, Fibrinopeptid A, Fibrinopeptid B<sub>n</sub>, Antitrombin III gibi testleride kullanmışlar, ancak bu çalışmanın sonucunda bu testlerin çok sofistike olduğu için rutin veya acilde kullanımlarının olmadığı ve klinik olarak FYÜ'lerinden daha fazla bilgi vermediklerini belirtmişlerdir (1). Bu durum aynı makalede Lackner ve Cooper tarafından da benzer şekilde yorumlanmıştır. Aynı çalışmada FYÜ'lerinin kafa travmalarının erken döneminde daha yüksek olduğu, ayrıca postoperatif intrakraniyal kanamalar ile koagülasyon anomalileri ve fibrinolizis arasında ilişki olduğu belirtilmiştir.

Crone ve ark., şiddetli kafa travmalı hastalarda FYÜ'leri konsantrasyonunun beyin dokusundaki hasarı yansıtması yanında erişkin solunum zorluğu sendromu gelişmesi açısından da anlamlı bulunmuşlardır (7).

Sonuç olarak; çalışmamızda kafa travmalı hastalarda sonuçları tahmin etmede FYÜ ve D-Dimer testleri şiddetli travmalarda, beyin parenkim hasarı yapan lezyonlarda ve

ölen hastalarda anlamlı oranda yüksek olarak bulunmuştur. Ancak D-Dimer, FYÜ'lerine göre şiddetli travmalarda ve beyin parenkim hasarı yapan lezyonlarda daha yüksek bulunmuştur. Bu testler kafa travmalı hastalarda prognozu tayin etmede giriş GKS, intrakraniyal lezyon tipi, koma süresi, intrakraniyal basınç artışı, beyin sapı uyarılmış potansiyel yanıtları gibi parametrelere ek olarak kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Touha H, Hirakawa K, Hino AA, et al: Relationship between abnormalities of coagulation and fibrinolysis and postoperative intracranial hemorrhage in head injury. *Neurosurgery* 19: 523 - 531, 1986.
2. Lewis JH, Szeto ILF: Effects of intravenous tissue thromboplastin in dogs: Development of an anticoagulant. *J Lab Clin Med* 60: 261 - 273, 1962.
3. Goodnight SH, Kenoyer G, Rapaport SI, et al: Defibrination after brain-tissue destruction: A serious complication of head injury. *N Engl J Med* 290: 1043 - 1047, 1974.
4. Van der Sande JJ, Veltkamp JJ, Boukhout-mussert RJ, et al.: Hemostasis and computerized tomography in head injury. Their relationship to clinical features. *J Neurosurg* 55: 718 - 724, 1981.
5. Miner ME, Kaufman HH, Graham SH, et al: Disseminated intravascular coagulation fibrinolytic syndrome following head injury in children: Frequency and prognostic implications. *J Pediatr* 100: 687 - 691, 1982.
6. Ueda S, Fujitsu K, Fujino H, et al: Correlation between plasma fibrin-fibrinogen degradation product values and CT findings in head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48: 58 - 60, 1985.
7. Crone KR, Lee KS, Kelly DL: Correlation of admission fibrin degradation products with outcome and respiratory failure in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 21: 532 - 536, 1987.
8. Olson JD, Kaufman HH, Moake J, et al: The incidence and significance of hemostatic abnormalities in patients with head injuries. *Neurosurgery* 24: 825 - 832, 1989.
9. Kearney TJ, Bent L, Grode M, et al: Coagulopathy and catecholamines in severe head injury. *J Trauma* 32: 608 - 612, 1992.
10. Ratnoff OD: Thrombosis and the hypercoagulable state. *Circulation* 70 (suppl 3): 72 - 76, 1984.
11. Greenberg J: Systemic sequelae of head injury: An overview. In Greenberg J. (ed): *Handbook of head and spine trauma*. New York, Marcel Dekker Inc. pp 155 - 164, 1993.
12. Ott P- Astrup L, Jensen RH, et al: Assessment of D-Dimer in plasma: diagnostic value in suspected deep venous thrombosis of the leg. *Acta Med Scand* 224: 263 - 267, 1988.
13. Wilde JT, Kitchen S, Kinsey S, et al: Plasma D-Dimer levels and their relationship to serum fibrinogen/fibrin degradation products in hypercoagulable states. *Br J Haematol* 71: 65 - 70, 1989.

14. Takahashi H, Tatewaki W, Wada K, et al: Fibrinolysis and fibrinogenolysis in disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemostasis* 63: 340 - 344, 1990.
15. Jennett B, Bond M: Assessment of outcome after severe brain damage. A practical scale. *Lancet* 1: 480 - 484, 1975.
16. Van dere Sande JJ, Velkamp JJ, Boukhout-Mussert RJ, et al: Head injury and coagulation disorders. *J Neurosurg* 49: 357 - 365, 1978.
17. Stein SC, Young GS, Talucci RC, et al: Delayed brain injury after head trauma: Significance of coagulopathy. *Neurosurgery* 30: 160 - 165, 1992.
18. Greenberg CS, Devine DV, McCrae KM: Measurement of plasma D-Dimer levels with the use of monoclonal antibody coupled to latex beads. *Am J Clin Pathol* 87: 94 - 100, 1987.