

D-Dimer Laboratuvarından Güncel Pratiğe

Düzgün ÖZATLI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Samsun

D-dimer (DD), koagülasyon sisteminin herhangi bir nedenle aktivasyonu ile çapraz bağlarla oluşan fibrin pıhtısının plazmin tarafından yıkılması sonucu oluşur (1).

D-DİMERİN FİZYOLOJİSİ

Fibrinojen, 3 çift polipeptid zincirinden (A α , B β ve 2 γ zinciri) oluşmakta ve ortalama olarak 340,000 Da ağırlığındadır. Dış uçları B β ve 2 γ zincirlerinin karboksi terminal uçlarından oluşup, D domain olarak adlandırılmaktadır. Sentral bölge ise tüm zincirlerin amino terminal uçlarından oluşmakta ve E domain olarak adlandırılmaktadır. A α ve B β zincir çiftlerinin amino terminal bölgelerinde 16 ve 14 aminoasitlerden oluşan fibrinopeptid A ve B (ikişer fibrinopeptid) kısımları bulunmaktadır. Fibrinojen akut faz reaktanı olup travma, hamilelik ve doku inflamasyonu gibi fizyolojik stres durumlarında üretimi 10 katına kadar çıkmaktadır (Tablo 1). Koagülasyon sisteminin bir şekilde aktivasyonu sonucu aktive olan trombin, fibronojenin fibrine dönüşümünü sağlamaktadır.

Fibrinojenin fibrine dönüşümü 3 aşamada oluşmaktadır.

a) Enzimatik Aşama:

Bu aşamada trombin tarafından fibrinopeptid A ve B kısımları ayrılarak soluble fibrin monomerleri oluşması sağlanır. Gamma zinciri fibrine dönüşüm aşamada intakt olarak kalır (hidrolize olmaz). Fibrin polimerasyonu için ilk önce fibrinopeptid A ayrılır. Bunu takiben fibrinopeptid B ayrılır.

b) Polimerizasyon aşaması:

Fibrinopeptid A ve B negatif yükle yüklü oldukları için, uzaklaşmaları ile fibrin monomerlerin elektronegativitesi anlamlı oranda azalır. Bu da fibrin monomerleri arasındaki itme güçlerinin azalması ile sonuçlanır. Eğer ortamda uygun pH ve iyonik konsantrasyon mevcut ise fibrin monomerleri spontan olarak (temel olarak zayıf hidrojen bağları oluşturarak) bağlanırlar. Öncelikle fibrinopeptid A ayrılması ile uç uca bağlanırlar. Sonrada

Tablo 1. D-dimerin arttığı durumlar

Patolojik olmayan

- Yaş (özellikle > 65)
- Irk (siyah ırkta)
- Sigara içenler
- Hamilelik
- Kısa zaman önce geçirilmiş travma ve operasyon
- Hematom

Patolojik

- Arteriyel-venöz tromboemboli
- Yaygın damar içi koagülöpato
- Malignite
- Enfeksiyon
- Orak hücreli anemi
- Atrial fibrilasyon
- Renal ve karaciğer yetmezlikleri
- Abruptio plasenta, preeklampsi ve eklampsi, intrauterin fetal ölüm

fibrinopeptid B ayrılması ile yan yana olacak şekilde bağlanırlar. Bu yapı gevşek (uns-table) bir özellikte olup in vitro 5 M urea'da çözülebilir.

c) Stabilize olma aşaması:

Bu aşamada gevşek (unsoluble) olmayan bir pıhtı oluşur. Bu aşama için trombin tarafında aktive edilen faktör XIII (F XIII) ve Ca^{2+} gereklidir. F XIII tranqlutaminaz özelliği ile fibrin monomerleri arasında stabil kovalent bağların oluşmasını sağlar. Stabilize olan fibrin fibrinolyze daha dayanıklıdır.

Oluşan fibrin plağı daha sonra plazmin tarafından parçalanır. Bu yıkım sonucu fibrin yıkım ürünleri oluşur. Bu işlem plasminojenin pıhtıya absorbe olmasıyla başlayıp, plazmine dönüşüm ile devam eder. Plazmin özellikle fibrinin lizin içeren karboksi terminal kısmına bağlanarak, fibrini yıkmaya başlar. Fibrin polimerleri öncelikle plazmin tarafından daha büyük olan parçalara ayrılır (fragment X ve Y). Daha sonra daha küçük parçalar olan E ve DD oluşur. DD yaklaşık olarak 180 000 MW ağırlığında olup, karaciğer, böbrek ve retiküloendothelial sistem tarafından plazmadan uzaklaştırılır. Plazma DD düzeyi yaşa ve cinsiyete göre değişmekte olup normal değeri 200- 500 ng/ml dir (1-4).

D-Dimeri Ölçme Yöntemleri

Plazma DD düzeyi çeşitli yöntemlerle ölçülür. Bu yöntemlerin ortak noktası DD fragmentleri üzerindeki epitoplara karşı monoklonal antikorların kullanılmasıdır (5). Fibrinin yıkımı sırasında değişik boyutlarda fibrin yıkım ürünleri oluştuğu için ve değişik moleküler ağırlıktaki yıkım ürünlerine karşı kullanılan DD monoklonal antikorların reaktiviteside farklı olması nedeniyle, aynı kişide aynı zamanda değişik kitlerle farklı sonuçlar alınır. Genel olarak günümüzde 3 yöntemle kalitatif ve kantitatif olarak kandaki D-dimer düzeyi saptanabilmektedir. Bu yöntemler ELİSA, lâteks aglütinasyon ve tam kan aglütinasyon yöntemleridir. Testin sensitivite ve spesifitesi kullanılan yöntemle göre değiştiğinden, bir yöntemi diğerine ile karşılaştırmamak gerekir. En duyarlı yöntem ELİSA yöntemi olup, spesifitesi düşüktür. ELİSA yönteminin en önemli dezavantajı pahalı ve zaman alıcı yöntem olmasıdır. Ancak son yıllarda çıkarılan hızlı ELİSA kitleri ile zaman problemi ortadan kaldırılmıştır. Lâteks aglütinasyon yöntemi daha kısa zamanda yapılması ve özel teknik gerekmemesi ve ucuz olması nedeniyle daha çok tercih edilmektedir (7).

Bu kitlerin sensitiviteeleri ortalama %95 ve spesifiteeri %50'dir. Diğer bir yöntem ise tam kan aglütinasyonuna dayanan SimpliRED D-dimer® (SimpliRED D-dimer, Agen Biomedical, Brisbane, Avustralya)ve immünokromatografi yöntemine dayanan Clearview Simplify D-dimer testleridir (8). Bu testin en önemli avantajı hasta başlarında parmak ucundan alınan bir damla tam kan ile yapılabilmesi ve sonucu ortalama 2 dakika içinde vermesidir. Sensivitesi %85 ve spesifitesi %70'dir.

D-DİMERİN KLİNİK KULLANIMI

DD klinikte en sık olarak venöz tromboemboli (VTE) ve yaygın damar içi koagülopati tanısı ve takibinde kullanılır.

Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) VTE'nin değişik klinik evreleridir. Klinik bulgular ve semptomlar tanı için yetersiz kalmakta ve bu nedenle objektif testlere ihtiyaç vardır. Non-invazif ve objektif olması nedeniyle DD testi sık olarak bu klinik durumlarda kullanılır. Bu amaçla algoritmalar geliştirilmiştir. Çok çeşitli çalışmalarda klinik olarak VTE olasılığı hesaplanan hastalarda DD seviyelerine bakılmış. Bu çalışmalarda, düşük risk grubunda SimpliRED DD testi negatif saptandığında güvenli olarak DVT ekarte edilebileceği ve daha yüksek sensitiviteye sahip ELİSA testi negatif ise düşük ve orta riskli hastalarda güvenli DVT ekarte edilebileceği sonucuna varılmıştır. Aynı şekilde düşük riskli PE şüphesi olan hastalarda da DD testi negatif olması tanıyı ekarte eder (9-15).

VTE tedavi sonrası DD seviyesi ile VTE'nin tekrarlamaı arasında ilişki gösterilmiştir. Bir çalışmada 3 aylık tedavi alan idiyopatik VTE olan hastaların 1 ay sonra DD seviyesi ölçülmüş. DD seviyesi yüksek olan hastalar 2 gruba ayrılmış. Birinci gruba tedavi yeniden başlanmış. Diğer grup ise tedavisiz izlenmiş. Hastaların ortalama 1.4 yıl takibinde tedavi verilen grupta reküren VTE insidansı %2.9 iken diğer grupta %15 olarak bulunmuş. DD seviyesi normal olan hastalarda ise %6.2'sinde gözlenmiş (16).

PE ve DVT dışında diğer bölgelerde oluşan trombozlar sonucunda da DD seviyesi yükselmektedir. Yaygın damar içi koagülopatisi olan hastalarda diğer bozulan hematolojik parametreler yanında DD seviyesi de artmaktadır (17). Orak hücreli anemili ve talasemili hastalarda da DD seviyesi yükselmektedir (18).

SONUÇ

Çapraz bağlarla oluşan fibrinin plazmin tarafından yıkılması sonucu DD oluşur. VTE dışında çeşitli klinik durumlarda da yükselmesi nedeniyle bu hastalıklara yaklaşımda ve tedaviyi düzenlemede yardımcı bir markır olarak kullanılabilir.

Kaynaklar

- Blomback B, Hessel B, Hogg D, Therkildsen L. A two-step fibrinogen-fibrin transition in blood coagulation. *Nature*. 1978;275:501-505.
- Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1894-1904.
- Fowler WE, Erickson HP, Hantgan RR, McDonagh J, Hermans J. Cross-linked fibrinogen dimers demonstrate a feature of the molecular packing in fibrin fibers. *Science*. 1981;211:287-289.
- Doolittle RF, Pandi L. Probing the beta-chain hole of fibrinogen with synthetic peptides that differ at their amino termini. *Biochemistry*. 2007;46:10033-10038.
- Greenberg CS, Devine DV, McCrae KM. Measurement of plasma fibrin D-dimer levels with the use of a monoclonal antibody coupled to latex beads. *Am J Clin Pathol*. 1987;87:94-100.
- Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, van der Heul C, Buller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med*. 2002;162:1631-1635.
- Froehling DA, Daniels PR, Swensen SJ, et al. Evaluation of a quantitative D-dimer latex immunoassay for acute pulmonary embolism diagnosed by computed tomographic angiography. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:556-560.
- John MA, Elms MJ, O'Reilly EJ, Rylatt DB, Bundesen PG, Hillyard CJ. The simpliRED D dimer test: a novel assay for the detection of crosslinked fibrin degradation products in whole blood. *Thromb Res*. 1990;58:273-281.
- Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2007;5:296-304.
- Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004;140:589-602.
- Arnason T, Wells PS, Forster AJ. Appropriateness of diagnostic strategies for evaluating suspected venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2007;97:195-201.
- van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 2006;295:172-179.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, 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.
- Douma RA, Kamphuisen PW, Huisman MV, Buller HR. False normal results on multidetector spiral computed tomography in patients with high clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2008;6:1978-1979.
- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354:2317-2327.
- Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med*. 2006;355:1780-1789.
- Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001;86:1327-1330.
- Ataga KI, Key NS. Hypercoagulability in sickle cell disease: new approaches to an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;2007:91-96.