

YOĞUN BAKIM HASTALARINDA PLAZMA D-DİMER DÜZEYİNİN MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ

ASSOCIATION BETWEEN PLASMA D-DIMER LEVEL AND MORTALITY IN INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS

İsmail DEMİR Özden YILDIRIM AKAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir

Anahtar Sözcükler: D-dimer, mortalite, yoğun bakım ünitesi

Keywords: D-dimer, mortality, intensive care unit

Yazının alınma tarihi: 16.04.2020

Kabul tarihi: 04.05.2020.

Online basım: 20.05.2020

ÖZ

Giriş: D-dimer fibrin pıhtısının plazmin tarafından yıkılması sonucu oluşur. D-dimer bazı fizyolojik durumlarda artış gösterse de en sık tromboembolik olaylarda artmaktadır. D-dimer yüksekliğinin özellikle tromboembolik olaylarda artmış mortalite göstergesi olduğunu belirten birçok çalışma ve yayın bulunmaktadır. Aynı zamanda sağlıklı popülasyonda da artmış mortalite oranları ile ilişkilendirilmiştir. Biz de çalışmamızda dahiliye yoğun bakım ünitesinde takip ettiğimiz hastalarımızda d-dimer yüksekliği ile mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya SBÜ Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. basamak iç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde 2018-2019 yılları arasında takip edilen 259 hasta dahil edildi. Hastaların sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya kronik hastalık ve enfeksiyöz tablo nedeni ile interne edilen hastalar alınırken; 18 yaş altı hastalar ,gebeliği ,hematolojik malignitesi ve akut tromboembolik durumu olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.Taburcu edilen ve eksitus olan hastaların demografik verileri, d-dimer düzeyleri, yatış tanıları , SOFA ve Apache II skorları ve mortalite oranları kaydedildi.

Bulgular: Hastalardan 94'ü eksitus , 165'i taburcu idi. Her iki grubun yaş, cinsiyet, geriatrik yaş dağılımı ve yatış süreleri benzerdi. Eksitus olan hastaların d-dimer ortalaması ($1742,6 \pm 1945,2$), taburcu olan hastaların d dimer ortamasına ($881,2 \pm 673$) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p: 0,005$). Hastalık alt analizinde enfeksiyöz hastalığı olan grubun d-dimer düzeyleri enfeksiyöz hastalığı olmayanlara göre anlamlı yüksek saptandı ($p:0.045$)

Sonuç: Sonuç olarak d-dimer bir mortalite ölçeği olarak da değerlendirilebilir. D- dimer yüksekliği olan hastaların ölüm riskinin daha yüksek olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

SUMMARY

Introduction: D-dimer is formed by the destruction of the fibrin clot by plasmin. Although d-dimer can increase physiologically, it is most frequently elevated in thromboembolic events and its association with mortality has been shown in literature. In addition a positive correlation between mortality and d-dimer levels has been shown in healthy population. We aimed to evaluate relationship between d-dimer and mortality.

Material and Method: The study included 259 patients who were followed-up in SBU Bozyaka Training and Research Hospital intensive care unit between 2018-2019. The patients who were hospitalized due to chronic and infectious diseases were included in the study; patients under 18 years of age and who had pregnancy,

hametological malignancy and acute thrombo embolic event were excluded from the study syndrome were excluded from the study. The results of the patients were evaluated retrospectively. Demographic data, d-dimer levels, hospitalization diagnoses, SOFA and Apache II scores, and mortality rates of patients were recorded.

Results: 94 of the patients were exitus and 165 were discharged. Age, gender, geriatric age distribution and length of stay were similar for both groups. The d-dimer mean ($1742,6 \pm 1945,2$) of the exitus group was statistically significantly higher than the d dimer mean ($881,2 \pm 673$) of the patients discharged ($p: 0.005$). In the disease sub-analysis, the group who had infectious diseases were significantly higher d-dimer levels than the patients without infectious disease ($p: 0.045$).

Conclusion: As a result, d-dimer can be evaluated as a mortality scale. It should be taken into consideration that patients with higher d-dimer levels may have an increased mortality risk.

GİRİŞ

D-dimer, koagülasyon sisteminin herhangi bir nedenle aktivasyonu ile çapraz bağlarla oluşan fibrin pıhtısının plazmin tarafından yıkılması sonucu oluşur. Pıhtılaşma sistemindeki aktivasyon ile trombin, fibrinojeni fibrin pıhtısına dönüştürür. Trombin, fibrinopeptidi parçalayarak fibrin monomerlerini oluşturur. Bu monomerler nonkovalent bağlarla bağlanarak polimerlere dönüşür. Faktör XIIIa fibrin monomerlerinin arasında kararlı kovalent bağların oluşumunu sağlar. Böylece fibrin bağı stabilize olur ve fibrin plağı oluşur. Daha sonra fibrin plağı plazmin tarafından parçalanır ve yıkım ürünleri oluşur. Bu ürünlerden biri de d-dimerdir (1).

D- dimer karaciğer, böbrek ve retiküloendotelial sistem tarafından plazmadan uzaklaştırılmaktadır. Yaklaşık 8 saat yarılanma ömrüne sahiptir. Plazma d-dimer düzeyi yaşa ve cinsiyete göre değişmektedir. Normal değeri 200- 500 ng/ml arasındadır (2). D-dimer gebelik, yenidoğan ve ileri yaş dönemlerinde fizyolojik olarak yüksektir. Enfeksiyon, derin ven trombozu (DVT), arteriyel tromboembolik hastalıklar, myokard infarktüsü, inme, karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi birçok durumda d-dimer yüksekliği gözlenmektedir(3,4).

Tablo 1 de belirtildiği gibi d-dimer yüksekliği birçok hastalıkta görülebilmektedir. D-dimerin normal aralıklarda saptanmasının özellikle DVT, pulmoner tromboemboli (PTE) için negatif öngörü düzeyi yüksektir. D dimer yüksekliğinin birçok hastalıkta artmış mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ek olarak sağlıklı popülasyonda d-dimer yüksekliğinin mortaliteyi arttırdığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (5). Biz de çalışmamızda dahiliye yoğun bakım ünitesinde takip ettiğimiz hastalarımızda d-dimer yüksekliği ile mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya SBÜ Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. basamak iç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalar alındı. Eksitus olan 115 ve taburcu edilen 214 toplamda 329 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi Çalışmaya kronik hastalık ve enfeksiyöz tablo nedeni ile interne edilen hastalar alınırken; 18 yaş altı hastalar, gebeliği, hematolojik malignitesi ve akut tromboembolik durumu olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. D-dimer düzeyi ölçülen 259 hasta ile çalışmaya devam edildi.

İstatistiksel değerlendirme: Hasta karakteristikleri için tanımlayıcı istatistikler yapıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Bütün veriler SPSS versiyon 17.0 kullanılarak analiz edilmiştir.

BULGULAR

Dahiliye yoğun bakım ünitesinde takip edilen 259 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalardan 94'ü eksitus, 165'i taburcu idi. Çalışmaya alınan hastalardan eksitus olan grubun 49'u (%52,1) kadın, 45'i (%41,4) erkek cinsiyette idi. Taburcu edilen hastaların ise 96' sı (%58,2) kadın, 69' u (%41,8) erkek cinsiyette idi. Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p:0,345$). D-dimerin cinsiyete göre karşılaştırılmasında, kadın cinsiyette d-dimer ortalaması 1206 ng/ml (± 1420), erkek cinsiyette ise 1177,7 ng/ml ($\pm 1262,6$) olarak saptandı. Her iki cinsiyet arasında d-dimer yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p:0.845$) (Tablo 2). Çalışmaya alınan hastalardan eksitus olanların %73,4'ü (n:69) 65 yaş üstünde iken, hastaların %26,6'sı (n:25) 65 yaş altında idi. Taburcu edilen hastaların ise %68,5'i (n:113) 65 yaş üzerinde iken %31,5'i (n:52) 65

yaş altında idi. Her iki grup arasında geriatrik hasta dağılımı açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi (p:0.405).

Tablo 3'te hastaların mortalite ve d-dimer, yaş, SOFA skoru, Apache II skoru, yatış süresi karşılaştırması sunulmuştur. Eksitus olan hastalar ile taburcu edilen hastaların d-dimer düzey karşılaştırmasında, eksitus olan hastaların d-dimer düzeyleri $1742,6 \pm 1945,2$ ng/ml medyan değeri 952 ng/ml., taburcu olan grubun ise D-dimer ortalaması $881,2 \pm 673$ ng/ml medyan değeri 693 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Her iki grup arasında D-Dimer yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptandı (p=0,005). Her iki grubun

yaş ortalamasında ve yatış sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmezken, eksitus olan grubun SOFA ve Apache II skorları istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,0001).

D-dimer değeri, SOFA ve Apache II skorlarının mortalite ile ilişkisinin ROC eğrisi ile değerlendirilmesinde D-dimer için kesim değeri 736 ng/ml olarak alındığında eksitus olan hastaların değerlendirilmesinde sensitivitesi %59, spesifitesi %54, p değeri ise 0,007 olarak tespit edildi. SOFA ve Apache II skorları ile mortalite için ROC analizi verileri tabloda sunulmuştur.

Tablo 1. Artmış plazma d-dimer düzeyleri ile ilişkili hastalıklar

Arterial tromboembolik hastalıklar	Venöz tromboembolik hastalıklar
Myokardiyal infarktüsü	Venöz tromboemboli
İnme	Pulmoner emboli
Atriyal fibrilasyon	DİK
İntrakardiyak tümör	Preeklampsi eklampsi
Kardiovasküler hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği	Anormal fibrinolizis, trombolitik kullanımı
Ağır enfeksiyon, sepsis, inflamasyon	Malignite
Cerrahi, travma, SIRS	Renal hastalıklar (ABY, nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği)
Orak hücreli aneminin vazo-oklüziv fazı	Normal gebelik
Venöz malformasyon	

Tablo 2. Cinsiyete göre hasta sayısı ile d-dimer karşılaştırılması.

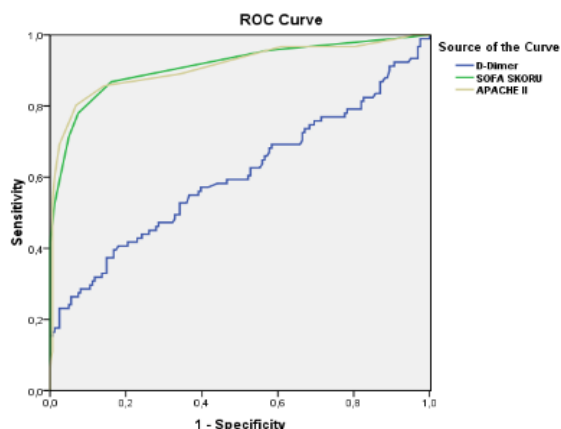
	Kadın	Erkek	p değeri
D-dimer (ng/ml); ortalama $\pm$ SS Medyan (IQR)	1206,0 $\pm$ 1420,0 710 (794,5)	1177,7 $\pm$ 1262,6 762 (1008,8)	0,845
Eksitus olan Hasta sayısı (n=94)	49 (%52,1)	45 (%41,4)	0,345
Taburcu edilen hasta sayısı (n=165)	96 (%58,2)	69 (%41,8)	

Tablo 3. Mortalite ve d-dimer, yaş, Sofa skoru, Apache II skoru, yatış süresi karşılaştırması.

Parametreler	Eksitus (n=94)		Taburcu (n=165)		P değeri
	Ortalama $\pm$ SS	Medyan (IQR)	Ortalama $\pm$ SS	Medyan (IQR)	
D-dimer (ng/ml)	1742,6 $\pm$ 1945,2	952(1938)	881,2 $\pm$ 673	693(706,5)	0,005
Yaş	71,2 $\pm$ 12,1	69(17)	69,6 $\pm$ 15,7	71(19)	0,319
SOFA skortlaması	12,8 $\pm$ 2,5	13(3)	8,7 $\pm$ 1,2	9(1)	0,0001
Apache II skortlaması	26,4 $\pm$ 4,0	27(5)	19,9 $\pm$ 2,0	20(2)	0,0001
Yatış süresi	7,9 $\pm$ 8,9	5(8)	7,3 $\pm$ 6,1	6(5)	0,501

Tablo 4. D-dimer değeri, SOFA ve Apache skorlamalarının mortalite ile ilişkisinin ROC eğrisi ile değerlendirilmesinde p değeri ise 0,007 olarak tespit edildi. EAA: eğri altındaki alan, GA; güven aralığı

Parametreler	Kesim değeri	EAA	p- değeri	GA [min-maks]	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
D-dimer (ng/ml)	736.0	0.603	0.007	0.525-0.681	59.0	54.0
SOFA Skor	9,5	0.912	p<0.0001	0.871-0.954	87.0	84.0
APACHE-II Skor	21,5	0.910	p<0.0001	0.867-0.954	86.0	86.0



Şekil 1. D-dimer değeri, SOFA ve Apache II skorlamalarının mortalite ile ilişkisinin ROC eğrisi ile değerlendirilmesi.

TARTIŞMA

D-dimer; sigara kullanımı, hamilelik, ileri yaş, siyah ırk gibi patolojik olmayan durumlarda bile artış gösterebilen bir intravasküler fibrin yıkım ürünüdür. D-dimer düzeyi birçok hastalıkta artış göstermektedir. Pulmoner emboli, inflamatuvar hastalıklar, kronik hastalıklar, derin ven trombozu, dissemine intravasküler koagülasyon, sepsis bu hastalıklardan sadece birkaçıdır. D-dimer klinik pratikte en sık derin ven trombozu, pulmoner emboli ve yaygın damar içi koagülopatilerin tanısında ve takibinde kullanılmaktadır. İleri yaş d-dimerin fizyolojik artış nedenleri arasında sayılmaktadır. Çalışmamızda her iki grup arasında yaş dağılımı ve cinsiyet arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Literatürde d-dimer ve mortalite arasındaki korelasyonu gösteren bir çok çalışma bulunmaktadır. Çalışmamıza dâhil olan hastalarımızın tümünün kronik hastalıkları mevcutken hiçbirinin kliğine akut tromboembolik olaylar eşlik etmemekteydi.

Di Castelnovo A. ve arkadaşlarının 17 359 sağlıklı bireyde sürdürdükleri kohort çalışmasında

221 ng / mL ve üzerindeki d-dimer değerlerinin doğrusal oranda mortalite ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (5). Zhao X. ve arkadaşları perkütan girişim uygulanan 8 565 hastanın 2 yıllık artmış d-dimer düzeyinin kardiyak ve diğer nedenlerle ilişkili mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir (6). Yine literatürde 7 863 hastanın 16 yıllık uzun dönem sonuçlarının analizinde d-dimerin mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğunu ve tüm nedenlere bağlı mortalitede 1,59, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerde ise 1,61 kat artış olduğu belirtilmiştir (7). Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak mortalite ve d- dimer düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu tespit ettik ($p:0,005$).

Naderpour Z. ve arkadaşları Prokalsitonin (PCT) ve d-dimer'in 28 günlük mortalite oranı ve SOFA skoru ile ilişkisini değerlendirdikleri 64 hastanın dahil edildiği çalışmada SOFA skoru ile d-dimer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptamamışlardır (8). Biz çalışmamızda mortalite ile SOFA ve Apache-II skoru arasında anlamlı ilişki olduğunu tespit ettik ($p:0.0001$). D-dimerin ROC analizi ile kesim değeri 736 ng/ml olarak tespit edilmiş, d-dimerin mortalite ile doğru orantılı olduğu ancak SOFA ve Apache II skorları kadar sensitif ve spesifik olmadığı saptanmıştır.

D-dimer'in literatürde bir çok hastalığın ağırlığını belirlemede erken dönem belirteci olabileceğini öngören çalışmalar mevcuttur (9). Yine artmış d-dimer düzeylerinin kötü kısa dönem sonuçlar ile ilişkili olduğunu belirten yayınlar da mevcuttur (10). Literatürdeki veriler sıklıkla tromboembolik hastalıklarla ilişkili olsa da d-dimer yüksekliği literatürde birçok durum ile ilişkilendirilmiştir. Normal gebeliğin komplike hale gelmesi, akut pankreatitin kötü prognoz göstermesi, vaskülitlerde IVIG resistansı bunların arasında sayılabilecek durumlardandır (11-13).

Phillip J. ve ark. Acil servise başvuran hastalarda yaptıkları çalışmalarında d-dimer düzeyinin normal aralıklarda olmasının organ yetmezliği, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite riskini dışlamada faydalı olabileceğini belirtmişlerdir. (14). Yine Rodelo JR ve ark. 684 hastanın retrospektif analizinde analizinde d-dimer ve 28 günlük mortalite arasında güçlü bir ilişki olduğunu saptamışlardır (15).

SONUÇ

Sonuç olarak günlük pratikte kullanılan d-dimer bir mortalite ölçeği olarak da değerlendirilebilir. D-dimer yüksekliği olan hastaların ölüm riskinin daha yüksek olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak hastaların uzun dönem sonuçları ve taburculuk sonrası d-dimer düzeylerinin de takip edilmesi ile daha sağlıklı veriler elde edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. Clin Chem 2011; 57(9): 1256-62.
2. Hargett CW, Tapson VF. Clinical probability and D-dimer testing: how should we use them in clinical practice? Semin Respir Crit Care Med 2008; 29(1): 15-24.
3. Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management. Med J Aust. 2019; 210(11): 516-524.
4. Soomro AY, Guerchicoff A, Nichols DJ, Suleman J, Dangas GD. The current role and future prospects of D-dimer biomarker. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2016; 2(3): 175-84.
5. Di Castelnuovo A, de Curtis A, Costanzo S, Persichillo M, Olivieri M, Zito F, Donati MB et al. Association of D-dimer levels with all-cause mortality in a healthy adult population: findings from the MOLI-SANI study. Haematologica 2013; 98(9): 1476-80.
6. Zhao X, Li J, Tang X, Jiang L, Chen J, Qiao S et al. D-dimer as a thrombus biomarker for predicting 2-year mortality after percutaneous coronary intervention. Ther Adv Chronic Dis 2020; 16; 11:2040622320904302.
7. Simes J, Robledo KP, White HD, Espinoza D, Stewart RA, Sullivan DR et al. D-dimer predicts long-term cause-specific mortality, cardiovascular events, and cancer in patients with stable coronary heart disease: LIPID Study. Circulation 2018; 138(7): 712-23.
8. Zeinab Naderpour, Mehdi Momeni, Elnaz Vahidi, Javad Safavi, and Morteza Saeedi. Procalcitonin and d-dimer for predicting 28-day-mortality rate and sepsis severity based on SOFA score; a cross-sectional study. Bull Emerg Trauma 2019; 7(4): 361-5.
9. Yang S, Fan X, Ding W, Liu B, Meng J, Wang K, Wu X, Li J. D-dimer as an early marker of severity in patients with acute superior mesenteric venous thrombosis. Medicine (Baltimore) 2014; 93(29): e270.
10. Yao T, Tian BL, Li G, Cui Q, Wang CF, Zhang Q et al. Elevated plasma D-dimer levels are associated with short-term poor outcome in patients with acute ischemic stroke: a prospective, observational study. BMC Neurol 2019; 19(1): 175.
11. Baboolall U, Zha Y, Gong X, Deng DR, Qiao F, Liu H. Variations of plasma D-dimer level at various points of normal pregnancy and its trends in complicated pregnancies: A retrospective observational cohort study. Medicine (Baltimore) 2019; 98(23): e15903.
12. Wan J, Yang X, He W, Zhu Y, Zhu Y, Zeng H et al. Serum D-dimer levels at admission for prediction of outcomes in acute pancreatitis. BMC Gastroenterol 2019; 19(1): 67.
13. Kong WX, Ma FY, Fu SL, Wang W, Xie CH, Zhang YY et al. Biomarkers of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease. World J Pediatr 2019; 15(2): 168-75.
14. Phillip J. Goebel, Justin B. Williams, Robert T. Gerhardt. A pilot study of the performance characteristics of the d-dimer in presumed sepsis. West J Emerg Med 2010; 11(2): 173-9.
15. Rodelo JR, De la Rosa G, Valencia ML, Ospina S, Arango CM, Gómez Clet al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. Am J Emerg Med 2012; 30(9): 1991-9.

Sorumlu yazar

İsmail DEMİR (Uzman Dr)
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği, İzmir
E mail: drismaildemir22@gmail.com
Tel: 05323361889
ORCID: 0000-0001-7787-1443

Özden YILDIRIM AKAN (Uzman Dr) ORCID: 0000-0002-1215-9305

