

Klinik Tanı ve Laboratuvar Pratiğinde D-dimer Testi

D-dimer Testing in Clinical Diagnosis and Laboratory Practice

Tevfik Noyan

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ordu

ÖZET

D-dimer antijeni, çapraz bağlı fibrine üç farklı enzimin ardışık etkisi sonucunda oluşan bir fibrin yıkım ürünüdür. Plazma D-dimer seviyelerinin yükselmesi trombus oluşumunun güvenilir bir göstergesidir. D-dimer, özellikle venöz tromboemboli dışlanmasında ve tekrar riskinin değerlendirilmesinde sık olarak kullanılan güvenilir bir laboratuvar testidir. D-dimer üzerindeki özgün epitoplara karşı gelişen monoklonal antikolar, yalnızca fibrinle çapraz reaksiyona girdiğinden, bu özellik, D-dimer testine tanısal açıdan yüksek özgüllük katar. Bu makalede, D-dimer ölçüm yöntemleri ve tanısal önemine ilişkin literatür bilgileri özetlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Fibrin yıkım ürünleri, venöz tromboembolizm, pulmoner emboli

ABSTRACT

D-dimer antigen is a fibrin degradation product that is formed by the sequential action of three different enzymes on cross-linked fibrin. As such, increased levels of plasma D-dimer should be reliable indicator of thrombus formation. The D-dimer antigen is a specific marker of fibrin clot formation and fibrinolysis, which serves as a clinically useful marker for exclusion of VTE, and evaluation of the risk of VTE recurrence. The monoclonal antibodies raised against specific epitopes on D-dimer react with cross-linked fibrin, but not with fibrinogen degradation products or non-cross-linked fibrin degradation products, thus ensuring high specificity of the D-dimer as a biomarker of fibrin formation and stabilization. The D-dimer measurement methods and literature knowledge's on its diagnostic importance are summarized in this paper.

Key Words: Fibrin degradation products; venous thromboembolism; pulmonary embolism

GİRİŞ

D-Dimer Oluşum Süreci ve Biyokimyasal Özellikleri

D-dimer, fibrin pıhtılarına özgü bir yıkım ürünüdür ve fibrin birikimi ve kararlılığının duyarlı ve güvenilir bir belirteçidir. D-dimer oluşumu üç enzimin aktivasyonu sonucu oluşan bir seri reaksiyon sonucunda gelişir.

(a) Trombin; pıhtılaşma sisteminin herhangi bir nedenle aktivasyonu sonucu oluşan trombin, fibrinojeni, fibrin pıhtısına dönüştürür. Fibrinojen iki uç D ve merkezi E zincirinden oluşan altı peptid molekülü içerir. Trombin fibrinopeptid E zincirinden, fibrinopeptid A ve B'yi ayırarak çözünür fibrin monomerlerini oluşturur. Bu monomerler daha sonra uç uca ve yan yana bir araya

gelerek kovalent bağı olmayan fibrin polimerlerini oluşturur.

(b) Trombin tarafından aktive edilen faktör XIII (F XIIIa) fibrin monomerleri arasında kararlı kovalent bağların oluşumunu sağlar. FXIIIa, bitişik monomerlerin D zincirindeki -zincirlerinde bulunan lizin ve glutamin aminoasitleri arasındaki izopeptid bağ oluşumunu katalize ederek çapraz bağı fibrin polimeri oluşturur.

(c) Plazmin, fibrin yıkımını sonlandıran enzimdir ve özellikle fibrinin lizin içeren karboksi terminal kısmına bağlanarak, fibrini yıkar. Oluşan plazmin, fibrin molekülünde bulunan -, - ve - zincirini yıkararak büyük moleküler ağırlığa sahip bir takım fibrin yıkım ürünlerini (FYÜ) açığa çıkarır. Bu ürünlerden biri de yaklaşık olarak 180 kDa moleküler ağırlığa sahip olan D-dimerdir (1-3).

Plazma fibrinojeninin %2-3'lük kısmı fizyolojik olarak çapraz bağı fibrin ve FYÜ'ne dönüşüp, daha sonra yıkıldığı için, sağlıklı bireylerde plazmada az miktarda D-dimer bulunmaktadır. Pıhtılaşma ve fibrinolitik sistem aktive olduğunda, plazma D-dimer seviyesinde dramatik şekilde artış görülür. Antikoagülan tedavi ve belirtilerin gerilemesiyle de plazma D-dimer konsantrasyonunda azalma gözlenir. D-dimer yaklaşık 8 saatlik yarılanma ömrüne sahiptir ve vücuttan atılımı böbrekler ve retikuloendotelial sistem tarafından gerçekleşir (3,4).

D-dimer Ölçüm Yöntemleri

D-dimer üzerindeki özgün epitoplara karşı artış gösteren monoklonal antikolar, yalnızca fibrinle çapraz reaksiyona girer, fibrinojen yıkım ürünleri ya da çapraz bağı olmayan fibrin yıkım ürünleriyle reaksiyona girmez. Bu özellik, D-dimere fibrin oluşumu ve kararlılığının göstergesi bir biyobelirteç olmasını sağlaması açısından yüksek özgüllük katar (5,6). D-dimer, FXIIIa tarafından başlatılan bir süreç sonucunda oluşan bitişik çapraz bağı D zincirinde yeni bir epitop içerir. Bu

epitop klinik ölçümlerde özgül antisera tarafından tanınmaktadır. Koopman ve ark. (7) özellikle çapraz bağı fibrin yıkım ürünlerini tanıyan, çapraz bağı olmayan fibrin veya fibrinojenle reaksiyona girmeyen, bir fare monoklonal antikor içeren solid faz enzim immüno ölçüm tekniği geliştirerek ilk olarak 1987 yılında D-dimerin klinik olarak ölçümünü gerçekleştirmişlerdir. İlk nesil D-dimer ölçümü plazmada DD-3B6 antikolarla kaplı lateks kaplı bantlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir (8). Daha sonraki süreçte diğer monoklonal antikolar ve otomatik ölçüm yöntem metotları geliştirilmiştir.

Günümüzde ticari olarak otuzdan daha fazla D-dimer ölçüm yöntemi geliştirilmiştir. Bu ölçüm yöntemlerini kısaca üç temel kategoride sınıflayacak olursak (8-10);

1) Enzim Bağı İmmün Ölçüm (ELISA); zaman alıcı ancak kantitatif ve yüksek duyarlı bir yöntemdir.

2) Lateks Temelli İmmün Ölçüm: ELISA yöntemine göre duyarlılığı daha az, ancak daha hızlı, görsel gözleme dayanan yarı kantitatif bir yöntemdir.

3) Lateks Temelli İmmünoturbidimetrik Okuma Yapan Otomatik Ölçümler: ELISA yöntemi kadar duyarlı, kantitatif ve daha hızlı bir yöntemdir. Lateks partikülleriyle kaplanmış D-dimere karşı monoklonal antikolar test edilecek plazmayla karıştırılır. Plazmada D-dimer yoksa çözültide bulunan partiküller tek parça olarak bulunur ve koagülometrede yüksek turbidimetrik okuma değerleri elde edilir. Aksine, plazmada D-dimer varsa, lateks partikülleri çökerek çözültide net bir görünüm oluşturur ve koagülometrede düşük turbidimetrik okuma değerleri elde edilir (1).

Günümüzde kullanılan test yöntemlerinden biri olan immün-filtrasyon tekniğine bağı ölçümler, altın standart yöntem olan ELISA yöntemiyle kıyaslandığında; test süresinin daha kısa olması, mükemmel duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif öngörü (prediktif) değer-

leri sağlaması açısından giderek artan kullanıma sahip olmaktadır (11). Hem ELISA hem de lateks turbidimetrik metot, venöz tromboemboli (VTE) dışlanması amacıyla Amerika Birleşik Devletleri Besin ve İlaç Dairesinden (FDA) onayı almıştır ve tüm dünyada yaygın kullanıma sahiptir. D-dimer ölçümü için lateks aglutinasyon ve ELISA yöntemlerinin karşılaştırıldığı iki çalışmada, tam kanda yapılan aglutinasyon testinin duyarlılığı %94 ve %98, negatif öngörü değeri ise %98 ve %100 olarak bulunmuştur (12,13). Otomatik ELISA ölçümünün ise duyarlılığı %100 ve negatif öngörü değeri %100 olarak bulunmuştur (14).

Klinisyenlerin D-dimer sonuçlarını karşılaştırırken, günümüzde kullanılan D-dimer ölçümlerinde farklı boyutta olan yıkım ürünleri üzerinde D-dimer antijenleri olduğunun, monoklonal antikoların farklı epitoplara tanıdığına ve ölçüm yöntemi, ölçüm kalibrasyon standartları ve farklı cihazlarla ölçüm yapıldığının bilinmesinde fayda vardır. Ölçüm yöntemlerini standardize etmeye yönelik çalışmalarda şimdiye kadar bir başarı elde edilememiştir. Farklı yöntemlerle elde edilen sonuçları birbirine çevirmek için özel matematiksel formüller kullanılmasını ileri süren görüşler olmasına rağmen, bu görüş genel rutin kullanımda kabul görmemiştir (11).

D-dimerin Klinik Kullanımı

D-dimerin plazmada artışına yol açan klinik durumları sıralamak gerekirse; ilerleyen yaş, yenidoğan dönemi, gebelik, hastanede yatış, enfeksiyon, tümör, yakın zamanda geçirilen cerrahi ameliyatlar, travma, yanık, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), venöz tromboemboli, iskemik kardiopati, inme, periferik arteriyopati, anevrizma, konjestif kalp yetmezliği, hemoliz, kanama, akut sıkıntılı solunum sendromu, karaciğer ve böbrek hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, trombolitik tedavi ve aort yırtılmasıdır. Klinik takipte tanı koydurucu olarak D-dimer en sık olarak VTE ve DIC tanısı ve takibinde kullanılır.

Venöz Tromboemboli, Derin Ven Trombozu (DVT) ve Pulmoner Emboli (PE) Tanısında D-dimerin Önemi:

Venöz tromboemboli şüphesiyle hastane acil servislerinde çok sayıda hastaya tanı koydurucu ve dışlayıcı çeşitli tetkikler uygulanmaktadır. VTE erken tanı konulup, tedavi edilmediğinde PE'ye neden olarak ölümcül sonuçlara yol açabilmektedir. VTE teşhisinde günümüzde de halen radyolojik tetkikler olan, venöz ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi kullanılan en güvenilir yöntemlerin başında gelmektedir (1,15). PE tanısında D-dimerin kullanımına ilişkin ilk rapor 1991 yılında Bounameax ve ark. (16) tarafından bildirilmiştir. Günümüzde D-dimerin, PE ve VTE teşhisinde kullanılmasına yönelik farklı görüşler bulunmaktadır. Stein ve ark.ları (17) bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografik yöntemler ile PE ve VTE tanısına yönelik olarak negatif sonuç verilmesi durumunda, D-dimer testinin tanıyı dışlamak için önemli olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, yapılan son araştırmalar D-dimer ölçümlerinin klinik kullanımda VTE tanısını dışlamak için çok sıklıkla kullanılmadığını ortaya koymaktadır (18). Tanısal açıdan 500 µg/L üzerinde rapor edilen D-dimer test sonuçlarının PE tanısını güçlendirdiği bildirilmiştir (16). VTE dışında yukarıda da belirttiğimiz cerrahi, tümör, gebelik ve hastanede uzun süre kalma gibi etkenlere bağlı olarak da D-dimer değerleri yükselebileceği gibi, bunun tersine klinik olarak VTE olmasına rağmen D-dimer testi negatif sonuç verebilir. Yanlış negatif sonuçlar, testin duyarlılığının düşük olmasına, cut-off değerinin yanlış hesaplanmasına, fibrin yıkımının azalmasına, VTE semptomlarının 7-10 günden daha uzun süre devam etmesine ve başlangıçta anti-trombotik tedavi başlanmasına bağlı olabilir (19).

PE tanısında kullanılan altın standart test invazif bir test olan akciğer anjiyografisidir. D-dimer testi klinikte PE tanısına yönelik olarak kullanılan invazif olmayan testlerden biridir. Plazma D-dimer düzeyi PE şiddetiyle

doğrudan ilişkilidir (20). Bu yüzden yükselmiş D-dimer düzeyleri PE tanısına yönelik kısa sürede, doğru teşhis koydurucu olması açısından günümüzde giderek artan kullanıma sahiptir. Kullanılan yöntemle bağlı olarak değişmekle birlikte, D-dimer testinin PE tanısında duyarlılığı %92-100, özgüllüğü ise %38-63 arasında değişen oranlara sahiptir. ELISA yöntemiyle yapılan ölçümlerin hassasiyeti en yüksek, özgüllüğü ise en düşüktür (21). 3306 hasta üzerinde yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, negatif D-dimer testiyle birlikte olan düşük klinik olasılıkların PE tanısını etkin bir şekilde dışladığını ve bu hastaların 3 aylık takipleri sonucunda VTE insidansının sadece %0.5 olduğu bildirilmiştir (22).

Kanser teşhisi konulan hastalarda VTE tanı ve takibinde D-Dimer kullanılmasını kısıtlayan birkaç faktör vardır. Yapılan çalışmalarda kanser hastalarında herhangi bir tromboz durumu olmadan da D-dimer düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiştir (11). Kanserli hastalarda D-dimer testinin negatif öngörü değeri, kanser olmayan vakalara göre daha düşük ve kanserli hastalarda DVT prevalansı daha yüksektir (23). Yapılan geniş katılımlı bir çalışmada D-dimer testi negatif olan hastaların %7.8'inin DVT'a sahip olduğu bildirilmiştir (24).

Gebelikte DVT tanısı koymada D-Dimerin kısıtlayıcı katkısı vardır. Normal gebelikte doğuma kadar D-Dimer düzeylerinde artışlar gözlenirken, doğumdan sonra azalmaya başlayan D-Dimer düzeyleri, doğumdan yaklaşık bir ay sonra normale dönmektedir. VTE tanısını koymak için D-dimer için belirlenmiş bir cut-off değeri yoktur (11,25,26). Ancak VTE şüphelenen vakalarda D-dimer testiyle birlikte radyolojik inceleme yapılması önerilmektedir.

D-dimer ve Kalp Hastalığı

Koroner kalp hastalığı teşhisinde D-dimer yüksekliğinin önemli olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (27,28). Ancak, koroner kalp hastalığında D-dimerin niçin yükseldiğine

dair açıklayıcı mekanizma tam olarak ortaya konulamamıştır. İleri sürülen görüşlerden biri, koroner kalp hastalığının inflamatuvar bir durum olduğu ve yükselen D-dimer düzeylerinin inflamasyonu yansıttığıdır (29). Diğer açıklayıcı mekanizma ise, fibrinojenle birlikte D-dimerin birlikte yükselmesi, altta yatan pıhtılaşmayı artırıcı bir durumun olmasıyla ilişkilidir (28). Koroner kalp hastalığında D-dimerin tanı koydurucu değerine yönelik olarak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bunun dışında D-dimerin akut aort anevrizması teşhisinde %100 duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir. Ancak, akut aort anevrizması hayatı tehdit eden bir durum olduğundan, teşhiste D-dimer ölçümünün tanı amaçlı görüntülemeyle birlikte kullanılması önerilmektedir (30).

Yaygın Damar İçi Koagülasyon (DIC) ve D-dimer

DIC, pıhtılaşma ve fibrin yıkımı aktivasyonu ve sonrasında tüketim koagülopatisine yol açan, sepsis, travma, tümör ve doğumla ilişkili hastalıklar gibi altta yatan bir etkene bağlı olarak ikincil olarak gelişen kompleks bir sendromdur (31). Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Cemiyeti (ISTH), DIC tanısına yönelik olarak klinik ve laboratuvar kriterleri ve puanlama sistemi yayınlamıştır (32). ISTH sınıflamasında D-dimerin seviyesinin artışı puanlamada önemli bir yer tutmaktadır, bununla birlikte diğer fibrin ilişkili belirteçlerden protrombin zamanı (PT) artışı ve trombosit sayısı ve fibrinojen konsantrasyonu azalması puanlama sisteminde kullanılan diğer belirteçlerdir.

D-dimerin Diğer Klinik Kullanımları

Hemotopoetik büyüme faktörleri, sitopeni tedavisinde gittikçe artan kullanıma sahip ajanlardır. Bu ajanların kullanımında görülen komplikasyonlardan biri de tromboz oluşumudur (33). Yine, özellikle hemodiyaliz hastalarında gelişen sekonder anemi tedavisinde kullanılan ajanlardan biri olan rekombinant eritropoetin tedavisi sırasında da sık

olarak tromboz gelişebilmektedir (34). Bu iki ajanın kullanımı sırasında tromboz oluşumu takibinde D-Dimer ölçümü kullanılan laboratuvar testlerinden biridir (11).

Orak hücreli anemi ve talasemi de hiperkoagülopatiye yol açan hastalıklar arasındadır. D-dimer düzeyinin gerek orak hücreli anemi, gerekse talasemi hastalarında yükseldiği bildirilmiştir (35,36).

Sonuç olarak, D-dimer antijeni, hemostaz, tromboz ve doku onarımı sırasında hem damar içi hem de damar dışı boşlukta oluşan, trombin, faktör XIII ve plazmin etkisiyle çapraz bağlı fibrinin yıkılması sonucunda oluşan bir üründür. Özellikle venöz tromboemboli dışlanmasında ve tekrar riskinin değerlendirilmesinde sık olarak kullanılan güvenilir bir laboratuvar testidir.

KAYNAKLAR

1. Tripodi A. D-Dimer Testing in Laboratory Practice. Clin Chem 2011; 57(9): 1256-62.
2. Solak ZA, Telli CG, Kabaroğlu C, Doğan B, Bayındır Ü, Erdener D. Pulmoner Emboli Tanısında D-Dimer Testinin Yeri. Solunum Hastalıkları 2003; 14: 11-6.
3. Wakai A, Gleeson A, Winter D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine. Emerg Med J 2003 Jul; 20(4): 319-25.
4. 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.
5. Rylatt DB, Blake AS, Cottis LE, Massingham DA, Fletcher WA, Masci PP, et al. An immunoassay for human D dimer using monoclonal antibodies. Thromb Res 1983; 31(6): 767-78.
6. Gaffney PJ. Distinction between fibrinogen and fibrin degradation products in plasma. Clin Chim Acta 1975; 65(1): 109-15.
7. Koopman J, Haverkate F, Koppert P, Neuwennhuizen W, Brommer EJ, Van der Werf WG. New enzyme immunoassay of fibrin-fibrinogen degradation products in plasma using a monoclonal antibody. J Lab Clin Med 1987; 109(1): 75-84.
8. 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(1): 94-100.
9. Elms MJ, Bunce IH, Bundesen PG, Rylatt DB, Webber AJ, Masci PP, et al. Rapid detection of cross-linked fibrin degradation products in plasma using monoclonal antibody-coated latex particles. Am J Clin Pathol 1986; 85(3): 360-4.
10. Froehling DA, Daniels PR, Swensen SJ, Heit JA, Mandrekar JN, Ryu JH, Elkin PL. Evaluation of a quantitative D-dimer latex immunoassay for acute pulmonary embolism diagnosed by computed tomographic angiography. Mayo Clin Proc 2007; 82(5): 556-60.
11. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. Blood 2009; 113(13): 2878-87.
12. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, Donovan D, Panju A, van Beek EJ, et al. Application of a novel and rapid whole blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Thromb Haemost 1995; 73(1): 35-8.
13. Turkstra F, van Beek EJ, ten Cate JW, Büller HR. Reliable rapid blood test for the exclusion of venous thromboembolism in symptomatic outpatients. Thromb Haemost 1996; 76(1): 9-11.
14. deMoerloose P, Desmarais S, Bounameaux H, Reber G, Perrier A, Dupuy G et al. Contribution of a new, rapid, individual and quantitative automated D-dimer ELISA to exclude pulmonary embolism. Thromb Haemost 1996; 75(1): 11-3.
15. Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnosis management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. BMJ 1998; 316(7124): 17-20.
16. Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, et al. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. Lancet 1991; 337(8735): 196-200.
17. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. Ann Intern Med 2004; 140(8): 589-602.
18. Arnason T, Wells PS, Forster AJ. Appropriateness of diagnostic strategies for evaluating suspected venous thromboembolism. Thromb Haemost 2007; 97(2): 195-201.
19. Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of the venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2007; Suppl 1: 41-50.
20. Galle C, Papazyan JP, Miron MJ, Slosman D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism extent by clinical findings, D-dimer level and deep vein thrombosis shown by ultrasound. Thromb Haemost 2001; 86(5): 1156-60.
21. Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Miron MJ. D-Dimer testing in suspected venous thromboembolism: an update. QJM 1997; 90(7): 437-42.

22. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295(2): 172-9.
23. Lee AY, Julian JA, Levine MN, Weitz JI, Kearon C, Wells PS et al. Clinical utility of a rapid whole-blood D-dimer assay in patients with cancer who present with suspected acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1999; 131(6): 417-23.
24. Carrier M, Lee AY, Bates SM, Anderson DR, Wells PS. Accuracy and usefulness of a clinical prediction rule and D-dimer testing in excluding deep vein thrombosis in cancer patients. *Thromb Res* 2008; 123(1): 177-83.
25. Eichinger S. D-dimer testing in pregnancy. *Semin Vasc Med* 2005; 5(4): 375-8.
26. Epiney M, Boehlen F, Boulvain M, Reber G, Antonelli E, Morales M et al. D-dimer levels during delivery and the postpartum. *J Thromb Haemost* 2005; 5(2): 268-71.
27. Lowe GDO, Yarnell JW, Sweetnam PM, Rumley A, Thomas HF, Elwood PC. Fibrin D-dimer, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly study. *Thromb Haemost* 1998; 79(1): 129-33.
28. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Fibrin D-Dimer and Coronary Heart Disease Prospective Study and Meta-Analysis. *Circulation* 2001; 103(19): 2323-7.
29. Lowe GD, Rumley A. Use of fibrinogen and fibrin D-dimer in prediction of arterial thrombotic events. *Thromb Haemost* 1999; 82(2): 667-72.
30. Sodeck G, Domanovits H, Schillinger M, Ehrlich MP, Endler G, Herkner H, et al. D-Dimer in ruling out acute aortic dissection: a systematic review and prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007; 28(24): 3067-75.
31. Levi M. Pathogenesis and treatment of DIC. *Thromb Res* 2005; Suppl 1: 54-5.
32. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86(5): 1327-30.
33. Nadir Y, Hoffman R, Brenner B. Drug-related thrombosis in hematologic malignancies. *Rev Clin Exp Hematol* 2004; 8(1): E4.
34. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008; 299(8): 914-24.
35. Francis RB Jr. Elevated fibrin D-dimer fragment in sickle cell anemia: evidence for activation of coagulation during the steady state as well as in painful crisis. *Haemostasis* 1989; 19(2): 105-11.
36. Gillis S, Cappellini MD, Goldfarb A, Ciceri L, Fiorelli G, Rachmilewitz EA. Pulmonary thromboembolism in thalassemia intermedia patients. *Haematologica* 1999; 84(10): 959-60.

Yazışma adresi:

Dr. Tevfik Noyan
Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ordu
Tel : 0 452 225 01 86
E-posta: tevfiknoyan@hotmail.com
