

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PULMONER TROMBOEMBOLİNİN  
PNÖMONİDEN AYIRICI TANISINDA  
VE  
PULMONER TROMBOEMBOLİ TAKİBİNDE  
D-DİMER DÜZEYLERİNİN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. AYHAN VAROL**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. NURDAN KÖKTÜRK**

**ANKARA – 2009**

## TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamda çok büyük katkıları olan hocam **Sn. Doç. Dr. Nurdan KÖKTÜRK'e**,

Klinik tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum, benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen ve eğitimime katkılarından dolayı tüm saygıdeğer **Göğüs Hastalıkları AD Öğretim Üyesi Hocalarıma**,

Eğitim sürem boyunca özverili ve iyi niyetli çalışmaları nedeniyle beraber çalıştığım tüm saygıdeğer **Araştırma Görevlisi Arkadaşlarıma**,

Tezimin düzenlenmesi ve istatistiklerinin yapılmasında, değerli zamanlarını ve emeklerini esirgemeyen **Yrd. Doç. Dr. Müge AYDOĞDU** ve **Uzm. Dr. Hatice Kılıç DEMİR'e**,

Beraber çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum **hemşire, personel, sekreter ve teknisyen arkadaşlarıma**,

Hayatımın her anında bana destek veren ve her zaman yanımda olan canım eşim, hayat arkadaşım **Dr. Fehmiye VAROL'a**, onlardan çaldığım vakitler için kızım **Deniz** ve oğlum **Barış'a**, her zaman destek veren **aileme**, eğitimimde emeği olan herkese teşekkür ederim.

**Dr. Ayhan VAROL**

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa No:

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....            | ii  |
| İÇİNDEKİLER.....         | iii |
| TABLolar DİZİNİ.....     | iv  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....     | vi  |
| KISALTMALAR.....         | vii |
| I.GİRİŞ.....             | 1   |
| II.GENEL BİLGİLER.....   | 4   |
| III.GEREÇ VE YÖNTEM..... | 50  |
| IV.BULGULAR.....         | 53  |
| V.TARTIŞMA VE SONUÇ..... | 64  |
| VI.ÖZET.....             | 71  |
| VII.KAYNAKLAR.....       | 75  |

## **TABLÖLAR DİZİNİ**

**Tablo 1:** Patofizyolojik Değişikliklere Bakılmaksızın Pulmoner Tromboembolizmde Ölüm Riski

**Tablo 2:** Pulmoner Emboliyi Gösteren Semptom ve Bulguların Görülme Sıklıkları

**Tablo 3:** Pulmoner Tromboemboli Klinik Olasılık Belirleme (Geneva ve Wells Skorlaması)

**Tablo 4:** Pulmoner Tromboemboli Klinik Olasılık Belirleme (Modifiye Geneva Skorlaması)

**Tablo 5:** Miniati Yöntemine Göre Klinik Skorlama

**Tablo 6:** Pulmoner Tromboembolili Hastalarda Saptanabilecek Radyolojik Bulgular

**Tablo 7:** Farklı D-dimer Tekniklerinin "Summary Receiver Operating Characteristic (SROC)" Analizi

**Tablo 8:** Pulmoner Tromboemboli Hastalarında Saptanabilecek Elektrokardiyografi Bulguları

**Tablo 9:** Anjiyografi ile Kanıtlanmış Olgularda Sintigrafi ve Klinik Olasılıklar Birlikte Göz Önüne Alındığında Pulmoner Tromboemboli Olasılığı

**Tablo 10:** "Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED)" Kriterlerine Göre Hesaplanan Duyarlılık, Özgüllük ve Pozitif Öngörü (PPV) Değerleri

**Tablo 11:** CURB- 65 Skorlaması

**Tablo 12:** Pnömoni Ağırılık Skoru (Pneumonia Severity Index) (PSI)

**Tablo 13:** Toplum Kökenli Pnömoni Tedavisinde Dikkate Alınması Gereken Değiştirici Faktörler

**Tablo 14:** Yoğun Bakım Ünitesine Yatırılma Ölçütleri

**Tablo 15:** Toplum Kökenli Pnömonide Etkenlerin Gruplara Göre Dağılım

**Tablo 16:** Grup I Toplum Kökenli Pnömonide Empirik Tedavi

**Tablo 17:** Grup II Toplum Kökenli Pnömonide Empirik Tedavi

**Tablo 18:** Grup III Toplum Kökenli Pnömonide Empirik Tedavi

**Tablo 19:** Hastaların Risk Faktörleri

**Tablo 20:** Hastaların İlk Hospitalizasyon Günündeki Başvuru Semptomları

**Tablo 21:** Hastaların İlk Hospitalizasyon Günündeki Fizik Muayene Bulguları

**Tablo 22:** Hastaların İlk Hospitalizasyon Günündeki Akciğer Grafisi Bulguları

**Tablo 23:** Hastaların İlk Hospitalizasyon Günündeki Laboratuvar Bulguları

**Tablo 24:** Pulmoner Tromboemboli ve Toplum Kökenli Pnömonide Günlere Göre D-dimer Seviyeleri

**Tablo 25:** Pulmoner Tromboemboli ve Toplum Kökenli Pnömonide Günler Arası D-dimer Seyri

**Tablo 26:** Pulmoner Tromboemboli ve Toplum Kökenli Pnömoni Gruplarında Farklı Ölçüm Günlerine Göre Elektrokardiyografi Skorları

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** Pulmoner Tromboemboli Kuşkusunda Tanısal Yaklaşım (acil servis/poliklinik )

**Şekil 2:** Masif Pulmoner Tromboemboli Kuşkusunda Tanı ve Tedavi Algoritması

**Şekil 3:** Pulmoner Tromboemboli Hastalarının Klinik Sınıflaması

**Şekil 4:** Pulmoner Tromboemboli ve Toplum Kökenli Pnömoni Hastalarında D-dimer Seyri

**Şekil 5:** Pulmoner Tromboemboli Grubunda "Receiver Operating Characteristic (ROC)"

Eğrisi

**Şekil 6:** Pulmoner Tromboembolili Eksitüs Olan İki Hastanın D-dimer Düzeyleri

**Şekil 7 :**Pulmoner Tromboemboli ve Toplum Kökenli Pnömoni Hastalarında Elektrokardiyografi

Skorlamalarının Tedavi Altındaki Değişimi

## KISALTMALAR

AKG: Arteriyel kan gazı

ANP: Atriyel natriüretik peptit

BNP: Brain natriüretik peptit

DVT: Derin ven trombozu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

NT- pro BNP: Brain natriüretik peptit N-terminal fragman

SO<sub>2</sub>: Oksijen saturasyonu

PAB: Pulmoner arter basıncı

PaO<sub>2</sub>: Parsiyel oksijen basıncı

PaCO<sub>2</sub>: Parsiyel karbondioksit basıncı

PIOPED: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis

PSI: Pnömoni ağırlık skoru (Pneumonia severity index)

PTE: Pulmoner tromboemboli

PVOs: Pulmoner vasküler obstrüksiyon skoru

ROC: Receiver operating characteristic analizi

SROC: Summary receiver operating characteristic analizi

TKP: Toplum kökenli pnömoni

USG: Ultrasonografi

V/Q Sintigrafisi: Akciğer ventilasyon perfüzyon sintigrafisi

VTE: Venöz tromboembolizm

## 1.GİRİŞ

Pulmoner Tromboembolizm (PTE), çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması ile gelişir. Embolizme, trombüsün yanı sıra doku parçaları, tümör hücreleri, hava, parazit, amniyon sıvısı gibi maddeler de nadiren de olsa neden olabilir (27). PTE, genellikle derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonudur. PTE ve DVT'nin genellikle birlikte olması sebebiyle tanımlarken iki olayı da ifade eden venöz tromboembolizm (VTE) terimi de kullanılabilir (96).

PTE tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hastanede yatan olgularda beklenmeyen ölümlerin en sık sebebidir. İnsidans 100.000'de 60-70'dir. Etkin tedavi edilen olgularda mortalite % 2- 8 olmakla birlikte yanlış tanı alan ve tedavi edilmeyen hastalarda mortalite % 25-30'a yükselmektedir. Hospitalize edilmiş olgularda VTE'ye bağlı mortalite % 6- 15 olarak bildirilmiştir (15).

VTE, hemen her uzmanlık dalında karşılaşılabilen bir hastalık olmakla birlikte; klinik bulguların çeşitlilik göstermesi, başka hastalıkları taklit edebilmesi, risklerin iyi bilinmemesi, kesin tanı için zamana ihtiyaç olması, ayırıcı tanıda akla gelmemesi gibi nedenlerle tanı güçlüğü olan bir hastalıktır (5).

Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; "1- Damar endotel hasarı, 2- Hiperkoagülabilité, 3 –Staz " olarak, 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır. VTE olgularının % 75'inde bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır (104). Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik olgularda gizli kanser ve



trombofili olasılığı daha yüksektir (103). İleri yaş, majör cerrahi, immobilizasyon, uzun süreli seyahat, kanser, oral kontraseptif kullanımı, şişmanlık, gebelik VTE için başlıca edinsel risk faktörleridir. Antitrombin III eksikliği, protein C ve protein S eksikliği, aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden), protrombin G20210A mutasyonu, hiperhomosisteinemi ise VTE riskini artıran genetik faktörlerdir (90).

Pnömoni, VTE ile karışan hastalıkların başında gelir. Özellikle ateşli hastalarda çoğu zaman kesin tanı konana dek her iki hastalığa yönelik tedavi başlanmak durumunda kalınır.

Toplum kökenli pnömoni (TKP), hastane veya uzun süreli bakım merkezlerinde kazanılmamış, akut solunum semptomlarıyla başlayan akciğer grafisinde yeni bir infiltrasyonla birlikte veya infiltrasyon olmaksızın gelişen akciğer parankiminin enfeksiyonudur (61). Tüm dünyada günlük tıbbi pratikte önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Çoğunluğu çocukluk ve ileri yaş çağında olmak üzere pnömoniye bağlı ölüm oranı yılda 3- 4 milyon civarındadır (20). Pnömoni dünyada enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölüm nedenleri arasında üçüncü sıradadır (59). Bununla beraber yaygın influenza ve pnömokok aşılması, pnömoniye bağlı ölüm oranlarını düşürmüştür (61). Solunum sisteminin savunma mekanizmalarının patojen ajanlara karşı yeterli yanıt vermesi veya verememesi pnömoni gelişiminde önemli bir patofizyolojik rol oynar. Enfeksiyon ajanlarının akciğere en yaygın ulaşım yolları arasında enfeksiyon partiküllerinin inhalasyonu ve orofaringeal yada gastrik içeriğin aspirasyonu vardır. İleri yaş, diyabet, malnütrisyon, kortikosteroid ve diğer immünsüpresan ajanlarla tedavi, solid ve hematolojik malignitelerde olduğu gibi baskılanmış immun sistem, pnömoni riskini arttırır (20).

D-dimer, spesifik bir fibrin yıkım ürünüdür. D-dimer varlığı plazmin aracılı fibrin yıkımını göstermektedir. Pulmoner tromboemboli olgularının çoğunda D-dimer yükselmektedir. Normal D-dimer varlığında ise klinik olasılığa göre pulmoner tromboemboli

tanısı büyük oranda ekarte edilebilmektedir. PTE şüphesi olan olgularda D-dimer ölçümü tanıya anlamlı katkı sağlamaktadır. Ayrıca DVT şüphesi olan hastalarda da bir seri alt ekstremite doppler ultrasonografi (USG) yapılması gereğini azaltmaktadır. Düşük sensitiviteli D-dimer testleri PTE'yi ekarte etmekte sakıncalıdır ve ilave testlere ihtiyaç duyulur.

D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre belirgin şekilde yüksektir (99). Kantitatif ölçüm için ELISA ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) yöntemleri, kalitatif ölçümler için Mikrolateks, "Red cell" aglütinasyon (SimpliRED) ve klasik Lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır (49).

D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgüllüğü düşüktür. PTE dışında birçok hastalıkta da yükselmektedir. Pnömoni gibi enfeksiyon hastalıkları dışında, maligniteler, gebelik, yaşlılık, kronik renal yetmezlik, karaciğer hastalığı, majör travma, yakın dönemde geçirilmiş operasyon, hastanede yatan hastalarda D-dimer yüksekliği görülmektedir (49). D-dimer kalitatif düzeyi, hastalığı dışlamada ya da ileri tanı metodlarına yönlendirmede önemli bilgiler verir. Oysa D-dimerin kantitatif düzeylerinin D-dimer pozitifliği oluşturan diğer hastalıkların ayırıcı tanısında bir yeri olup olmadığı ve hatta D-dimer kantitatif düzeylerini takip etmenin PTE takibinde bir yeri olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada; D-dimer kantitatif düzeylerinin, PTE'li hastaların TKP'den ayırıcı tanısında yeri olup olmadığı ve antikoagülan tedavi altında nasıl bir değişim gösterdiği ve bu değişimin hastalığın ağırlığı ve rekürrens ile ilişkisinin olup olmadığını ortaya koymaktır.

## II. GENEL BİLGİLER

### **Pulmoner Tromboemboli**

#### **Epidemiyoloji :**

PTE’de ortaya çıkan klinik tablo, gözden kaçabilecek kadar silik olabildiği gibi masif embolizm denilen ağır bir tablo yapabileceğinden sayılara dayanan epidemiyolojik verilerin ortaya çıkarılması çok zordur.

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre VTE’nin insidansı yaklaşık 1/1000 olup, yaşla birlikte artar ve 80 yaşından sonra 45- 50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir. ABD’de hastaneye yatan hastalar arasında PTE prevalansı, 1979- 1999 yılları arasında toplanan verilere göre % 0,4’tür. VTE’nin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve insidansın erkeklerde daha yüksek olduğuna dair bulgular mevcuttur (95).

PTE, kardiyovasküler hastalık nedenli ölümler içinde koroner arter hastalığı ve inmeden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Pulmoner tromboembolinin büyüklüğüne ve temeldeki akciğer fonksiyonlarına bağlı olmakla birlikte, tedavi edilmeyen olgularda mortalite %30 civarındadır. Erken müdahale edilen olgularda ise bu yüksek mortalite % 2-8’lere inebilmektedir (Tablo1)(101). Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile ilişkilidir (99). Mortalite erkeklerde, kadınlardan daha fazladır (33).

**Tablo 1. Patofizyolojik değişikliklere bakılmaksızın PTE’de ölüm riski.**

|                                   | MORTALİTE (%) |
|-----------------------------------|---------------|
| UPET, Circulation 1973            | 8             |
| Alpert et al, JAMA 1976           | 5- 32         |
| Hall et al, Br Heart J 1977       | 18            |
| Br. Thorasic Society, Lancet 1992 | 1             |
| PIOPED, N Engl J Med 1992         | 9.5           |
| Gulba et al, Lancet 1994          | 30            |

**Patogenez ve Risk faktörleri :**

Pulmoner embolilerin %90’ ından fazlası bacaklardaki derin venlerde (iliyofemoral ve uyluk derin venleri başta olmak üzere) oluşan trombüslerden gelişir. Bazen aksiller, subklavian venlerde, sağ kalp kapak ve boşluklarında ve nadiren pulmoner arterde primer olarak oluşan trombüsler PTE’ye neden olabilir (8). Sık gözlenmeyen fakat önemli olan bir diğer kaynak, özellikle kadınlarda pelvik venlerdir.

DVT’nin yerleşim yeri PTE insidansı ile yakından ilişkilidir. Proksimal yerleşimli trombüsler (popliteal ya da daha proksimal venler) daha yüksek ve daha ciddi PTE insidansı taşır. Proksimal DVT’si belgelenmiş hastaların yaklaşık %50’sinde PTE gelişmektedir.

Pulmoner embolinin damar yatağını tıkamasıyla birlikte önce ölü boşluk ventilasyonu, ardından histamin-serotonin gibi mediatörlerin salınımına bağlı olarak terminal bronşiollerde bronkokonstriksiyon, ventilasyon/perfüzyon dengesizliği, difüzyon azalması ve şant sonucu hipoksemi gelişir. Perfüzyonu bozulan segmentte takipneye bağlı hipokapni ve azalmış sürfaktan nedeniyle 24- 48 saat içerisinde çizgisel atelektaziler ve küçük çaplı periferik damarların tıkanması ile infarktüs gelişir (96).

Damar yatağının % 50'sinden fazlasının aniden tıklandığı masif embolizm sonucu, pulmoner arter basıncının (PAB) kısa sürede 40 mmHg'nın üzerine çıkması ile akut sağ ventrikül dilatasyonu, sistolik disfonksiyonu ve kardiyovasküler kollaps gelişir (96).

Damar içi pıhtılaşmaya neden olan üç ana faktör 1856 yılında Virchow tarafından;

- Damar endotel hasarı
- Hiperkoagülabilité
- Alt ekstremitelerde staz olarak açıklanmıştır.

Bu çerçevede PTE patogenezi de hiperkoagülabilitéye neden olan genetik risk faktörleri ve endotel hasarı ile stazın ön planda olduğu kazanılmış risk faktörleri şeklinde ele alınmaktadır (96).

A) Genetik Risk Faktörleri:

- Antitrombin III eksikliği
- Konjenital disfibrinojenemi
- Aktive protein C rezistansı (faktör V Leiden mutasyonu)
- Protein C ve S eksikliği
- Protrombin G 20210A mutasyonu
- Koagülasyon faktörlerinin yüksek plazma düzeyi
- Hiperhomosisteinemi

- Familial plazminojen eksikliği

B) Kazanılmış Risk Faktörleri:

- 12 hafta içinde geçirilmiş cerrahi
- 4 hafta içinde 3 günden fazla immobilizasyon
- Alt ekstremitte kırığı
- DVT ve PTE aile öyküsü
- Son 6 ay içinde kanser veya kemoterapi
- Gebelik veya postpartum periyod
- İleri yaş (60 yaş üstü)
- Konjestif kalp yetmezliği
- Oral kontraseptifler
- Nefrotik sendrom
- Crohn hastalığı
- Lupus antikoagulanları
- Obezite
- Uzun mesafe yolculukları
- Hipervizkozite
- Antifosfolipid antikor sendromu
- Travma
- Santral venöz kateter
- Hormon replasman tedavisi

Majör cerrahi girişim, venöz tromboembolizme neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45- 90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim VTE riskini 6- 22 kat artırır (41). Kalça kırığında DVT riski % 25- 35, ölüme yol açan PTE riski % 2- 4, kalça ve diz replasmanında DVT riski % 20- 30, ölüme yol açan PTE riski % 2- 4 oranında görülmektedir. Abdominal ve koroner arter by-pass cerrahisinde ise DVT riski % 5- 7, ölüme yol açan PTE riski % 0,5'tir (42).

Kısa süreli (bir hafta) immobilizasyon bile VTE riskini artırır (94). Cerrahinin immobilizasyona yol açarak emboli riskini artırdığı iyi bilinmesine karşılık, dahili hastalıklardaki risk ihmal edilmektedir. Cerrahi servisinde yatan hastaların % 40'ında, dahili servislerde yatan hastaların % 20'sinde VTE gelişmektedir (22). İnme geçiren hastalarda DVT riski % 30- 80, PTE riski % 10 kadardır. VTE oranı miyokard infarktüsü geçiren hastalarda % 5- 35, konjestif kalp yetersizliği hastalarında % 9- 21 arasındadır (94). KOAH hastalarında akut ataklarda % 3,3- 8,9 oranında PTE saptanmıştır (92).

Diabetes mellitus hastalarında da PTE riski yüksektir (95). Malign hastalıklar ile VTE ilişkisi iyi bilinmektedir. Kanser hastalarında % 4- 28 oranında VTE saptanır. Over, pankreas, mide, mesane, uterus, böbrek, beyin, kemik ve akciğer kanserlerinde risk daha yüksektir. Tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde, lokalize olanlara göre risk 1,4- 21,5 kat fazladır. İmmüsupresif ya da sitotoksik kemoterapi alan hastalarda risk daha da artar (76).

İdiyopatik VTE olgularının % 7- 12'sinde dikkatli klinik değerlendirme, rutin kan testleri ve akciğer grafisi ile daha önce tanı konulmamış kanser tanısı konulabilir (15). Ancak ileri kanser araştırmasının sürviye katkısı gösterilmediğinden kanser tanısı yönünden tarama önerilmez (99).

Santral venöz kateter ya da transvenöz pacemaker uygulanan hastalarda üst ekstremitelerde DVT veya PTE gelişme riski artmaktadır ( 53). Travmalı hastalarda PTE riski %

0,13- 1,5 olarak hesaplanmıştır. Bu hastalarda PTE riski genellikle 5- 7. günler arasında daha yüksektir (47).

PTE riski gebelikte beş kat artmaktadır. Özellikle post-partum dönemde, pre-eklampsia gelişenlerde, sezaryan operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk daha yüksektir (15). Oral kontraseptif kullanımı da riski arttıran diğer bir faktördür (94). Postmenapozal hormon replasman tedavisi VTE riskini 2- 5 kat artırır. Risk yaşla birlikte ve obeziteyle artar. Hormon replasman tedavisinde östrojenin dozu arttıkça ve progesteron eklendikçe risk yükselir (106).

Hereditör trombofili VTE olgularının yaklaşık % 25- 50'sinde bulunur. Antifosfolipid sendromu olgularının üçte birinde DVT ve % 10'unda PTE saptanır. Antitrombin III, protein C ve S eksiklikleri, homozigot faktör V Leiden mutasyonu VTE riskini artırır (15).

Bazı hasta gruplarında genetik risk faktörlerinin özellikle araştırılması gerekir. Bu durumlar:

- Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan tekrarlayan VTE atakları olanlarda
- Ailesinde VTE öyküsü saptananlarda
- Olağan dışı bölgelerde (üst ekstremité, batin içi venler) tromboz gelişenlerde
- Tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlarda
- Warfarine bağılı deri nekrozu öyküsü olanlarda
- Neonatal tromboz öyküsü olanlardır (96).

Obezite VTE riskini 2- 3 kat artırır ve kilo arttıkça VTE olasılığı artar (95). Sıkışık pozisyonda dört saatten uzun süren yolculukların VTE riskini arttırdığına dair bulgular olmakla birlikte halen bu konu tam aydınlatılamamıştır (18).



### **PTE Tedavisi:**

DVT ve PTE, aynı hastalığın yani VTE'nin klinik tabloları olduğundan tedavi ilkeleri aynıdır. Üç temel tedavi yaklaşımı söz konusudur;

**a. Antikoagülan tedavi:** Fraksiyone olmamış heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), direkt trombin inhibitörleri, fondaparinuks, danaparoid ve K vitamini antagonistleri

**b. Reperfüzyon tedavisi:** Trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve kateter trombektomi

**c. Vena kava inferior filtreleri:** Antikoagülan tedavi için kontraindikasyon varlığı olan veya antikoagülan tedavi sırasında majör kanama komplikasyonu gelişen hastalarda genellikle renal venlerin altındaki düzeylere perkütan veya cerrahi yollarla yerleştirilen kalıcı veya geçici " çıkarılabilir " filtrelerdir.

### **Uzun süreli antikoagülasyon ve sekonder profilaksi:**

VTE antikoagülan tedavi altındayken bile nüks riski taşıyan bir hastalıktır. Hastaların % 50'sinden fazlasında altıncı ayda bile rezidüel trombüs varlığı gösterilmiştir (69). VTE olgularının % 5- 23'ünde tedaviye rağmen nüks görülür. Uzun süreli oral antikoagülan uygulandığında nüks riski % 90 oranında azalmaktadır. Nüks oranları tedavi süresince düşük kalırken, tedavi sonrası ilk altı ayda en yüksek olmak üzere, sonraki yıllarda azalarak devam eder (2). PTE nüksünü, posttrombotik sendrom ve tekrarlayan tromboemboliye bağlı pulmoner hipertansiyon gibi PTE'nin önemli komplikasyonlarını önlemek amacıyla antikoagülan tedavinin belli bir süre uzatılması gereklidir, bu yaklaşıma **sekonder profilaksi** denir (96).

Sekonder profilaksi için genellikle oral antikoagülanlar kullanılır. Günümüzde kanıtlara göre sekonder profilaksi için optimal INR aralığının, süre ne olursa olsun, tüm tedavi boyunca 2,0- 3,0 arasında olması önerilir.

Uzun süreli antikoagölan tedavi nüks sıklığını azaltırken, kanama riskini de arttırır. Sekonder profilaksi süresi, hastanın klinik özellikleri ve risk faktörlerine göre belirlenmelidir.

İlk VTE atağı sonrası hastada risk faktörü varlığı araştırılır. VTE ile birlikte immobilizasyon, medikal hastalık, östrojen tedavisi, gebelik, cerrahi ve travma gibi reversibl ya da geçici risk faktörleri mevcut ise üç aylık profilaksi önerilir. Bu hastalarda antikoagölan tedavinin uzatılması nüks azaltılması açısından daha fazla yarar sağlamaz. İdiyopatik olgularda ilk atak sonrası profilaksi süresi en az üç ay veya daha uzun süreli (altı ay) olmalıdır (96).

Lupus antikoagölanı varlığı, kanıtlanmış protein C veya S eksikliği, homozigot faktör V Leiden veya homozigot protrombin G20210A taşıyıcıları, ilk atakları bile olsa sürekli (yaşam boyu) oral antikoagölan kullanımı için adaydırlar (48,93).

İki veya daha fazla tekrarlayan idiyopatik veya trombofilik VTE olgularında en az 12 ay veya sürekli profilaksi önerilir (93).

Kanser hastalarında VTE riski ve nüks oranları yüksektir. Bu hastalarda ilk atakta bile kür sağlanana kadar uzun süreli antikoagölan kullanılmalıdır. Kanama riski nedeniyle ilk 3- 6 ayda oral antikoagölan yerine DMAH kullanılması önerilir (48).

Profilaksinin uzatılması düşünülen durumlarda kanama riski göz önüne alınarak kar/zarar hesabı yapılmalıdır. Bu hastaların üç ayın sonunda yeniden değerlendirilerek, kanama risk faktörü taşımayan ve düzenli INR takibi yapma olanağına sahip olan hastalarda uzun süreli tedavi yapılması önerilir. Sekonder profilaksi döneminde venöz doppler USG ile rezidü trombüsün izlenmesi, tedavi süresini belirlemede yol göstericidir. Oral antikoagölan tedavi sonrası D-dimer düzeylerinin yüksek seyretmesi ya da rezidü venöz tromboz varlığı nüks için önemli prediktif faktörlerdir (48).

## **PULMONER TROMBOEMBOLİ TANI YÖNTEMLERİ**

### **Klinik özellikler**

PTE'nin klinik etkileri şu faktörlere bağlıdır:

- 1) Tıkanan damar yatağının genişliği
- 2) Serotonin, Tromboxan A2 gibi aktive olmuş trombositlerden salınan humoral faktörler
- 3) Daha önceden kardiyopulmoner hastalığın varlığı veya yokluğu
- 4) Hastanın yaşı ve genel sağlık durumu (64).

Bu faktörler PTE'li hastalardaki klinik durumların bu kadar farklılıklar göstermesini açıklamaktadır. Klinik tablo asemptomatik durumdan kardiyopulmoner kollapsa kadar değişir.

Dispne, plöretik göğüs ağrısı, taşikardi ve takipne en sık görülen klinik bulgular olmakla birlikte sadece %35'lik bir spesifiteye sahiptir (Tablo 2).

**Tablo 2. Pulmoner Emboliyi Gösteren Semptom ve Bulguların Görülme Sıklıkları ( 32 )**

| <b>Semptom/ Bulgu</b> | <b>Masif PTE (%)</b> | <b>Submasif PTE (%)</b> | <b>PTE (Altta yatan kardiyopulmoner hastalık yok) (%)</b> |
|-----------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Dispne                | 85                   | 82                      | 73                                                        |
| Plöretik Göğüs Ağrısı | 64                   | 85                      | 66                                                        |
| Öksürük               | 53                   | 52                      | 37                                                        |
| Hemoptizi             | 23                   | 40                      | 3                                                         |
| Taşipne               | > 16 /dk<br>95       | > 16 /dk<br>87          | > 20 /dk<br>70                                            |
| Taşikardi (> 100 /dk) | 48                   | 38                      | 30                                                        |
| P2'de şiddetlenme     | 58                   | 45                      | 23                                                        |
| Raller                | 57                   | 60                      | 51                                                        |
| Flebit                | 36                   | 26                      | 11                                                        |

PTE’de başlıca 3 klinik sendromdan biri saptanmaktadır.

**1. Akut Majör (Masif) PTE:** Proksimal pulmoner arterlerin tıkanması sonucu oluşmaktadır. Genellikle dispne, künt göğüs ağrısı, taşikardi, sağ galo ritmi (S3), yüksek venöz basınç ve takipneye neden olur. Pulmoner arteriyel obstrüksiyon % 60- 75 düzeyindedir. Senkop ve ani ölüme kadar değişen derecelerde hemodinamik bozukluk yapar. Masif pulmoner embolide görülen kardiyovasküler patofizyolojik değişiklikler kan basıncında şoka varan düşmelerle sonuçlanmaktadır. Tanıda özellikle aritmi, hipovolemi ve sepsis ekarte edildiğinde 90 mm Hg’nın altında seyreden ya da ani 40 mmHg’yı aşan sistolik kan basıncı düşüklükleri şoka eğilim olarak ifade edilmektedir.

**2. Akut Submasif PTE:** Damar yatağındaki tıkanma % 60’ın altındadır. Bu tıkanma sıklıkla pulmoner enfarktüs ile sonuçlanır. Semptomlar takipne, plöretik göğüs ağrısı, hemoptizidir. Ekokardiyografik olarak tespit edilen sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları olmakla birlikte hemodinamik bozukluk yoktur. Fizik muayenede taşikardi sıklıdır. Frotman ve hafif ateş olabilir.

**3.Akut Nonmasif PTE:** Küçük distal pulmoner yatağın tıkanması sonucu oluşur. Hemodinamik bozukluk saptanmaz. Ekokardiyografide sağ ventrikül yüklenme bulguları yoktur.

Pulmoner tromboembolizmin temel sonucu vasküler yatakta bir azalmadır. Trombüsün varlığının da oluşturduğu nöro-hümorale etkilerle meydana gelen bronkokonstriksiyon, hipoksi ve sonunda pulmoner arter basıncının artması ile sonuçlanır. Temel olarak tüm pulmoner arter yatağında belirgin bir arteriyoller vazokonstriksiyon vardır. Tüm bu nedenlerle akciğerlerde " prekapiller hipertansiyon " gelişir (89).

### **Klinik skorlama**

PTE şüphesi olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak düşük, orta, yüksek olasılıklı olarak sınıflanmaları ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında fayda sağlar.

Tablo 3'te Wicki (Geneva yöntemi ) ve Wells skorlamaları, Tablo 4'te Modifiye Geneva skorlaması görülmektedir. Bu iki skorlama sistemi (Wells ve Geneva) kullanılan hastalarda; kliniği düşük olasılıklı olarak değerlendirilen hastalarda PTE prevalansı %10, orta olasılıklı olanlarda %30- 40, yüksek olasılıklı olanlarda % 67- 81 bulunmuştur (30). Bu bulgular, düşük/orta klinik skorlamanın özellikle D-dimer gibi diğer non-invaziv tanı yöntemlerinin negatifliği ile birlikte PTE'nin dışlanmasını öngörebileceğini göstermektedir. Yatan hastalarda veya travma servislerinde gelişen PTE durumunda bu skorlamaların güvenilirliği bilinmemektedir (96).

**Tablo 3. PTE’de klinik olasılık belirleme (Geneva ve Wells Skorlaması)**

| Wicki ve arkadaşları (Geneva Skorlaması) |      | Well’s ve arkadaşları( Canadian Skorlaması) |      |
|------------------------------------------|------|---------------------------------------------|------|
| Parametreler                             | puan | Parametreler                                | puan |
| Geçirilmiş PTE/DVT                       | +2   | Geçirilmiş PTE/DVT                          | +1.5 |
| Taşikardi > 100 /dk                      | +1   | Taşikardi > 100 /dk                         | +1.5 |
| Yakında operasyon                        | +3   | Operasyon/ immobilité                       | +1.5 |
| <b>Yaş</b>                               |      | DVT klinik bulguları                        | +3   |
| 60- 79                                   | +1   | Alternatif tanı olasılığı PTE               | +3   |
| ≥ 80                                     | +2   | olasılığında düşük                          |      |
| <b>PaCO<sub>2</sub></b>                  |      | Hemoptizi                                   | +1   |
| < 36 mm Hg                               | +2   | Malignite                                   | +1   |
| 36-39 mm Hg                              | +1   |                                             |      |
| <b>PaO<sub>2</sub></b>                   |      |                                             |      |
| <49 mm Hg                                | +4   |                                             |      |
| 49-60 mm Hg                              | +3   |                                             |      |
| 60-71 mm Hg                              | +1   |                                             |      |
| 71-82,6 mm Hg                            | +1   |                                             |      |
| Atelektazi                               | +1   |                                             |      |
| Yüksek diafragma                         | +1   |                                             |      |
| <b><u>Klinik olasılık</u></b>            |      | <b><u>Klinik olasılık</u></b>               |      |
| Düşük                                    | 0-4  | Düşük                                       | 0-1  |
| Orta                                     | 5-8  | Orta                                        | 2-6  |
| Yüksek                                   | >9   | Yüksek                                      | >7   |

**Tablo 4. PTE’de klinik olasılık belirleme (Modifiye Geneva Skorlaması )**

| <b>Kriterler</b>                                                 | <b>Puan</b> |
|------------------------------------------------------------------|-------------|
| Yaş > 65                                                         | 1           |
| Geçirilmiş DVT veya PE öyküsü                                    | 3           |
| Son 1 ay içinde geçirilmiş operasyon veya alt ekstremitede kırık | 2           |
| Son 1 yıl içinde solid organ veya hematolojik malignite          | 2           |
| Tek taraflı bacak ağrısı                                         | 3           |
| Hemoptizi                                                        | 2           |
| Kalp Hızı > 75- 94 /dk                                           | 3           |
| Kalp Hızı $\geq$ 95 /dk                                          | 5           |
| Alt ext. derin venöz palpasyonda ağrı ve tek taraflı ödem        | 4           |

Puanlama: **0- 3:** Düşük olasılık, **4- 10:** Orta olasılık,  **$\geq$  11:** Yüksek olasılık

Klinik olasılık belirlemede kullanılan bir başka yöntemde Miniati yöntemidir. Miniati ve arkadaşları oluşturdukları klinik olasılık gruplarında PTE tanısı konma oranlarının perfüzyon sintigrafisi sonuçları ile anlamlı oranda uyum gösterdiğini saptamışlardır (Tablo 4). Yöntemlerin üçünün de tanı koyma değeri istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte tanısallık değeri istatistiksel açıdan en yüksek olanın Wells yöntemi olduğu bildirilmiştir (98).



**Tablo 5. Miniati yöntemine göre klinik skorlama.**

|                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Yüksek olasılık:</b>                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 1. Başka bir nedenle açıklanamayan şu üç semptomdan en az birinin olması: Aniden başlayan dispne, göğüs ağrısı veya senkop,                                                                                                                                                |
| 2. Şu bulgulardan en az ikisinin olması: Sağ kalp yüklenmesine ait EKG bulgusu, radyolojik olarak oligemi, hiler arter ampütasyonu ya da infarktüsle uyumlu pulmoner konsolidasyon.                                                                                        |
| <b>Orta olasılık:</b> Üç semptomdan birinin bulunması ama buna eşlik eden EKG veya radyolojik bulgunun olmaması.                                                                                                                                                           |
| <b>Düşük olasılık:</b> Üç semptomdan herhangi birinin olmaması ya da bu bulguları açıklayabilecek KOAH, pnömoni, akciğer ödemi, MI, pnömotoraks gibi başka bir tanıya ait bulguların da olması.<br><br>KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, MI: Miyokard infarktüsü. |

## İLK DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN TESTLER

### Akciğer grafisi:

Pulmoner tromboembolide, akciğer grafisinde çoğunlukla anormal fakat nonspesifik bulgular mevcuttur. Olguların % 40'a varan oranında direkt grafi normaldir. Bu nedenle normal akciğer grafisi PTE'yi ekarte ettirmez. Akciğer grafisinin esas rolü PTE'yi taklit eden pnömotoraks, pnömoni gibi nedenleri ekarte etmektir. İnfarktüsün gelişmediği embolik obstrüksiyon döneminde tıkanan arterin distalinde oligemiye bağlı daha saydam (hiperlusen) alanlar fark edilebilir (Westermarck belirtisi). Lineer ya da bant atelektazileri, olasılıkla buna sekonder diyafragma yüksekliği, alt loblardaki volüm kaybı, majör fissürün alta inmesi, bir damar gölgesinde aniden sonlanma gibi bulgular saptanabilir. Masif embolilerde ana pulmoner arter gölgelerinde genişleme ve kardiyomegali gibi korpulmonale bulguları söz konusudur. Emboliyi takiben pulmoner infarktüs gelişen olgularda parankimde bir pnömonik gölge koyuluğu, plevral reaksiyon veya sıvı ortaya çıkar. Bu dansiteler yamalı bir görünümünden yuvarlak nodüler dansiteye kadar çeşitli görünümündedir. Klasik olarak tabanı plevraya oturan tepesi hilusa yönelik ve çoğu kez içinde hava bronkogramı içermeyen homojen bir opasite (Hampton hörgücü) şeklinde görülür. Ana pulmoner arter genişlemesi (Fleischner işareti) PTE tanısında yardımcı bir bulgudur. Bu bulgu daha çok seri fimlerle saptanabilir. Genişlemiş sağ desending pulmoner arter görüntüsünün de pulmoner embolizmde bir radyolojik bulgu (Palla işareti) olabileceği bildirilmiştir. V/Q sintigrafilerinin değerlendirilmesinde akciğer grafi bulgularından da yararlanılır (79). Tablo 6'da PTE'li hastalarda saptanabilecek akciğer grafisi bulguları görülmektedir.

**Tablo 6. PTE’li hastalarda saptanabilecek radyolojik bulgular**

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| Çizgisel ( subsegmental ) atelektazi                             |
| Plevral sıvı                                                     |
| Plevral tabanlı opasite ( Hampton hörgücü )                      |
| Diyafragma yükselmesi                                            |
| Pulmoner arter genişlemesi (Fleischner işareti)                  |
| Ani damar kesilmesi                                              |
| Sağ ventrikül belirginleşmesi                                    |
| Lokal damarlanma azalışı-saydamlık artışı (Westermarck işareti ) |

**Arteriyel kan gazları (AKG):**

Akut PTE’de respiratuar alkaloz ve hipoksemi yaygındır; düşük PaO<sub>2</sub> ve normal veya düşük PaCO<sub>2</sub> değerleri saptanır. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir. AKG % 10- 25 hastada normal bulunabilir. PIOPED çalışmasında PaO<sub>2</sub> ve alveoler-arteriyel oksijen basınç farkı değerleri karşılaştırılmıştır; bu değerler karşılaştırıldığında PTE olan veya olmayan hastalar ayırdedilememiştir. Fakat hastaların %86’sında alveoler- arteriyel oksijen basınç farkı 20 mmHg’dan yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak hastaların genelinde alveoler-arteriyel oksijen basınç farkı artmış olmasına rağmen, normal PaO<sub>2</sub> değerleri ile PTE tanısı ekarte edilememiştir (89). Arteriyel kan gazları, hastalığın ciddiyeti hakkında da fikir verebilir. Arteriyel oksijen saturasyonu % 95 ve üzerinde ise mortalite hipoksemik hastalara göre daha düşüktür (52).

### **D- dimer:**

Periferik venöz kanda ölçülebilen, fibrinin çözülmesi ile açığa çıkan spesifik bir fibrin degradasyon ürünüdür. Venöz tromboembolik hastalıkların özellikle de, PTE varlığının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Normalde trombüs formasyonundan sonra 1 saat içinde ortaya çıkar. Yarılanma ömrü 4- 6 saat olmasına rağmen PTE'de devam eden fibrinolizis D- dimer konsantrasyonunu en az bir hafta yüksek tutar (51). Plazmadan temizlenmesi retiküloendotelyal ve üriner sistem yoluyla olur.

D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre belirgin şekilde yüksektir (99). Kantitatif ölçüm için ELISA ve turbidimetrik ( Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) yöntemleri, kalitatif ölçümler için Mikrolateks, eritrosit aglütinasyon (SimpliRED) ve klasik Lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır. Kline ve arkadaşlarının çalışmasında tüm bu teknikler karşılaştırılmış ve "Summary Receiver Operating Charecteristic (SROC)" analizi sonucunda eritrosit aglütinasyon yönteminin diğer testlerden daha yüksek özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (Tablo 7) (51).

Pratik açıdan bakıldığında ELISA yönteminin kullanımı nadirdir; pahalı oluşu ve yavaş yanıt (2- 4 saat) alınması nedeniyle acil durumlarda faydalı değildir. Lateks aglütinasyon yönteminin kullanımı; daha kolay ulaşılması, daha ucuz olması ve daha çabuk sonuç vermesi nedeniyle daha yaygındır (55). Ancak D- dimer düzeyinin enfeksiyon, gebelik, malignite, operasyon, travma, felç, akut miyokard infarktüsü gibi birçok durumda yükselebildiği bilinmektedir. PTE şüphesi olan hastalarda D- dimer düzeyini yükseltebilecek diğer klinik tanıların ekarte edilmesi gerekir (67).

**Tablo 7. Farklı D-dimer tekniklerinin "Summary Receiver Operating Characteristic (SROC)" analizi**

| Yöntem                 | Duyarlılık ( % ) | Özgüllük ( % ) |
|------------------------|------------------|----------------|
| ELISA                  | 89.5             | 20             |
| Latex aglütinasyon     | 87.2             | 2              |
| Eritrosit aglütinasyon | 99.8             | 56.5           |
| Turbidimetrik          | 87.7             | 37.5           |

D-dimerin pozitif prediktif değeri düşüktür. Bu nedenle, D-dimer PTE doğrulanmasında yararlı değildir. Kantitatif enzim bağlı immunosorban test (ELISA) ve ELISA'dan türetilmiş testlerin duyarlılığı  $>95\%$ , özgüllüğü ise  $\% 40$  civarındadır. Bu nedenle, bu testler PTE olasılığı düşük ya da orta olan hastalarda PTE'nin dışlanması için kullanılabilir. Acil serviste, negatif ELISA D-dimer testi, hastaların yaklaşık  $\%30$ 'unda başka test yapılmasını gerektirmeksizin PTE olasılığını dışlayabilir. VIDAS D-dimer testinin kullanıldığı çalışmalarda, negatif test sonucuna göre tedavisiz bırakılan hastalarda 3 aylık tromboembolik riskin  $\%1$ 'in altında olduğu gösterilmiştir (73). Kantitatif lateks türevli testler ve tam kan aglütinasyon testinin duyarlılığı daha düşük olup,  $\%85-90$  aralığındadır ve bunlar, orta duyarlı testler olarak kabuledilirler. D-dimerin hasta özelliklerine göre değişen tanısal verimi, özgüllüğüne dayanır. D-dimerin şüpheli PTE'deki özgüllüğü, yaşla birlikte sürekli azalma gösterir ve 80 yaşından sonra  $\leq \%10$ 'a düşebilir (83).

Özetle, duyarlılığı yüksek bir testte D-dimer sonucunun negatif olması, klinik olasılığının düşük ya da orta düzeyde olduğu hastalarda PTE tanısını güvenli biçimde

dışlarken, orta duyarlılıkta bir test PTE tanısını, yalnızca klinik olasılığın düşük olduğu hastalarda dışlar. Yakın zamanda uygulamaya giren iki düzeyli klinik olasılık değerlendirme şeması kullanılırken, negatif D-dimer sonucu, PTE'nin muhtemel olmadığı hastalarda, duyarlılığı yüksek ya da orta derecede bir test ile PTE tanısını güvenli biçimde dışlar. Negatif bir D-dimer sonucu yüksek klinik olasılıklı hastalarda, PTE'yi ekarte ettirmez ve ileri incelemelere gereksinim vardır. Hastanede yatan, yaşlı ve komorbiditesi bulunan hastalarda D-dimer testinin güvenirliliği düşük olduğundan kullanımı önerilmemektedir.

### **Elektrokardiyogram ( EKG ):**

EKG özellikle PTE'yi akut miyokard infarktüsünden ayırt etmede yardımcı olur. EKG' deki temel değişiklikler sağ ventrikül basınç yükü ile ilgilidir. Masif pulmoner emboli olduğu kesinleşmiş olan bir dizi hastada aşağıda bildirilen 6 EKG bulgusundan en az üçüne rastlanmıştır:

1. Komplet ya da inkomplet sağ dal bloğu,
2. D I veya aVL'de 1,5 mm'den derin S dalgası,
3. Prekordial geçiş hattının V5'e kayması,
4. D II'de olmadığı halde D III ve aVF'de Qs,
5. Extremité derivasyonlarında voltaj düşüklüğü,
6. D III, aVF ve V1-4'te T dalga tersliği.

EKG'deki beklenen klasik bulgu sağ ventrikül basınç yükünü gösteren S1-Q3 örneği olmalıdır. Ne yazık ki, bu ve yukarıda bahsedilen EKG bulguları sağ ventrikül yüklenmesi oluşturan diğer nedenlerden de meydana gelebilmektedir. Özellikle kronik korpulmonalede oluşan fizyopatolojik değişikliklerin hemodinamik sonuçları yukarıda anlatılan EKG

değişikliklerinin çoğunu oluşturabilir. Burada yapılabilecek ayırıcı tanı araştırması için bir önceki EKG'nin normal olması; buna karşılık akut, yeni sağ ventrikül yüklenme örneklerinin yeni EKG'de saptanması PTE için yeterli olabilir (102,107). Tablo 8'de PTE'li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları verilmiştir.

**Tablo 8. PTE'li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sinüs taşikardisi                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Atriyal ekstrasistol                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Atriyal fibrilasyon (yeni gelişen )                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Sağ dal bloğu                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Akut sağ ventrikül disfonksiyon örneği (S <sub>1</sub> Q <sub>3</sub> T <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                    |
| DIII ve aVF'de Q dalgası                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| V <sub>1</sub> 'de QR                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Sağ aks sapması                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Sağ ventrikül yüklenme bulguları <ul style="list-style-type: none"><li>• V<sub>1</sub>'den V<sub>3</sub> ya da V<sub>4</sub>' e kadar T dalgasında negatifleşme, V<sub>5</sub>' de S dalgası, sağ dal bloğu</li><li>• V<sub>4-6</sub>'da ST çökmesi, V<sub>1</sub>,aVR ve DIII'de ST yükselmesi</li></ul> |

### **Ekokardiyografi :**

PTE'ye bağlı gelişen hemodinamik değişiklikleri, iyi görüntü alınabilen vakalarda yüksek doğrulukla ortaya koyabilmesi, çabuk ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle ekokardiyografi (EKO) tanıda önemlidir. PTE olgularının yaklaşık % 25'inde sağ ventrikül dilatasyonu saptanmaktadır. EKO masif/submasif PTE'de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesinde ve masif PTE ile karışabilen; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır. Sağ ventrikül dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ odacıklarda mobil trombüs varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale varlığı PTE'li hastalarda gözlenebilecek ekokardiyografi bulgularıdır.

Akut dispne, göğüs ağrısı, kardiyovasküler kollaps ve pek çok diğer benzeri semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalarda akut masif PTE patofizyolojik sonuçlarını ortaya koyabilmeye olanak sağlar. Özellikle Doppler EKO ile, pulmoner arter basıncında ciddi yükselmenin saptanması halinde, sağ ventrikül basınç yüklenmesi ve disfonksiyonunu PTE'ye bağlamak kolaylaşır.

Akut safhada bile pulmoner hipertansiyonun ilk etkilerinden biri, bronkopulmoner arteryel anastomozların açılması ve çalışmaya başlamasıdır. Bu anastomozlara ayrıca pulmoner anterio-venöz şantların gelişmesi ve etkinleşmesi de katılır. Tüm bu değişikliklerin temel amaç ve sonucu pulmoner arter hipertansiyonunu azaltacak kollateral damarların gelişmesidir. Kardiyopulmoner hastalığı olmayan kişilerde kardiyovasküler yatağın %25-30 oranında tıkanıklığı pulmoner arter basıncında orta derecede bir artma yapar. Bu olgularda vasküler obstrüksiyonun artması ile hipoksemi ağırlaşır, vazokonstriksiyon stimüle edilir ve



bu durum pulmoner arter basıncının daha da artmasına neden olur. Pulmoner arter yatağında %50'den fazla daralma ortalama pulmoner arter basıncını 30 mmHg'nin üstüne çıkarır. Pulmoner dolaşımdaki obstrüksiyon pulmoner vasküler yatağın % 75'ini aşarsa, sağ ventrikül 50 mmHg'dan çok fazla sistolik basınç oluşturmak zorundadır. Bunun sonucu olarak pulmoner perfüzyonu korumak için ortalama pulmoner arter basıncı 40 mmHg'yi aşar (101).

Yapılan çalışmalarda sağ ventrikül disfonksiyonu olguların %80'inden fazlasında saptanmıştır. Mc Connell ve ark.'nın çalışmasında sağ ventrikül disfonksiyonunun spesifitesi %94, sensitivitesi %77 olarak belirlenmiştir (89). Hemodinamik instabiliteye yol açan bir PTE'yi, dilate ve hipokinetik sağ ventrikül, sağ ventrikül / sol ventrikül oranında artma (özellikle sol ventriküle kayan interventriküler septum dolayısıyla), proksimal pulmoner arterlerin dilatasyonu, triküspit regürjitasyona yol açan jet velositesinin artması (3-3,5 m/s) ile tanımak kolaylaşır. İnferior vena kavanın iki boyutlu görüntülenmesinde inspirasyonda kollaps görüntüsünün oluşmaması önemlidir (19). Kronik pulmoner tromboemboli olmayan hastalarda tanıyı desteklemede en sık kullanılan parametreler; sağ ventrikül dilatasyonu ve triküspit regürjitasyonudur.

Pulmoner tromboembolizmin patofizyolojik anormallikleri arasında sağ ventrikül duvar anormallikleri de bulunmaktadır. Nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte, PTE'de gelişen sağ ventrikül hipokinezisi apeksi içine almamakta; apikal hareket normal devam etmektedir. Bu durum diğer nedenlerle gelişen sağ ventrikül yüklenmelerinde görülmemektedir (35). Ekokardiyografi, şok tablosu ile acil servise gelen ve masif embolizmden kuşkulanan olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır.

### **Akciğer ventilasyon / perfüzyon ( V/Q) sintigrafisi**

Önceleri kullanımı çok yaygın olan sintigrafi, özellikle çok dedektörlü BT anjiyografi sonrası daha az sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Sintigrafi, BT anjiyografi bulunmayan hastanelerde, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat spiral BT'nin tanı sağlamadığı durumlarda ve kontrast madde allerjisi öyküsü veya renal bozukluğu olan hastalar için alternatif bir seçenektir. Noninvaziv ve güvenilir bir tetkik olup, güvenirliliği klinik çalışmalarla kanıtlanmış bir yöntemdir.

Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir (100). Amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu, plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir.

Perfüzyon (Q) sintigrafisi genellikle technetium 99m ile işaretli human albumin makroagregatların intravenöz injeksiyonunu takiben akciğerlerin geniş bir gama kamera ile izlenmesi şeklinde elde edilir (3). Üç mm ve daha büyük damarların kontrolünde duyarlıdır. Bu nedenle PTE düşünülen bir hastada V/Q sintigrafisinin normal oluşu pratik olarak tanıyı ekarte ettirir (78). Ventilasyon (V) sintigrafisi ise ksenon 133 ile işaretli hava veya technetium aerosollerinin inhale ettirilmesi ile yapılır (3). Yüksek olasılıklı sonuçlar pulmoner anjiyografi ile %92 oranında uyum gösterir (34).

Pulmoner emboli tanısında tutulumun segmenter olup olmamasına, tutulan segment sayısına bağlı olarak ventilasyon sintigrafisi veya radyografi ile kıyaslayarak tanıya giden pek çok kriter geliştirilmiştir. Segmenti besleyen arter alanının %75'inden fazlasını tutan lezyona "büyük segmenter"; % 25-75'ini tutan lezyona "orta derecede segmenter" ve %25'inden azını tutan lezyona "küçük segmenter" tutulum denilmektedir. Akciğer perfüzyon

sintigrafisinde segmenter defektin diyafragma elevasyonuna, plevral efüzyona ve akciğerde yer kaplayan lezyona bağlı nonsegmenter izlenebileceği gözönünde bulundurulmalıdır.

"Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED)", çok merkezli ve kapsamlı bir çalışma olup, altın standart olarak pulmoner anjiografinin (PA) kabul edildiği akut PTE için V/Q sintigrafisinin tanısal etkinliğinin araştırıldığı prospektif bir çalışmadır (100). Tetkikin diagnostik performansının cinsiyet ve yaşlar arasında anlamlı bir değişiklik göstermediği belirlenmiştir. Hastalar normal, yüksek, orta ve düşük olasılıklı PTE ile uyumlu olarak sınıflandırılmıştır. PIOPED kriterlerinin oluşumu sırasında çalışmaya katılan araştırmacılar arası uyum, sintigrafi sonucu normal olanlar ile yüksek olasılıklı olan hasta gruplarında %92-95 iken, orta olasılıklı grupta %70 olarak bulunmuştur. Revize PIOPED'de kriterler gözden geçirilmiş, orta olasılıklı gruptaki hasta sayısını hem azaltmak hem de okuyuculararası uyumu arttırmaya yönelik değişiklikler yapılmıştır (105).

#### **Pulmoner emboli tanısında PIOPED kriterleri: (100,105)**

##### **A- Yüksek olasılık:**

Eşlik eden ventilasyon kaybı veya akciğer grafi bulgusu olmadan;

- > 2 büyük segmental perfüzyon kaybı
- 1 büyük segmental ve >2 orta büyüklükte segmental perfüzyon kaybı olması
- > 4 orta büyüklükte segmental perfüzyon kaybı olması

**B- Orta olasılık:**

- Eşlik eden ventilasyon kaybı veya direkt grafi bulgusu olmadan 1 orta ile <2 büyük segmenter perfüzyon kaybı olması

- Alt akciğer zonunda direkt grafide opasite olması ile birlikte V/Q kaybı olması

- Küçük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/Q kaybı olması

- Normal, yüksek veya düşük olasılıklı olarak sınıflandırılmayanlar

**C- Düşük olasılık:**

- Normal direkt grafi ile birlikte çok sayıda uyumlu V/Q kaybı olması

- Üst ve orta akciğer zonunda direkt grafide opasite olması ile birlikte V/Q kaybı

- Büyük plevral efüzyonla birlikte eşlik eden V/Q kaybı

- Öncelikle kardiyofrenik açıda efüzyon, kardiyomegali, hilus ve mediasten veya diyafragma elevasyonu düşünülen nonsegmenter perfüzyon defekti mevcudiyeti

- Herhangi bir perfüzyon kaybının daha büyük direkt grafi bulgusu ile birlikte olması

- Perfüzyon kaybı olan alanların normal doku ile çevrilmiş olması

- Nonsegmental perfüzyon kaybı

**E-Normal:** perfüzyon defektinin olmaması

PIOPED çalışmasında sintigrafi bulgusu orta olasılıklı olanların % 30'unda, düşük olasılıklı olanların %14'ünde PTE saptanmıştır. PTE şüphesi olan hastaların yaklaşık % 20-25'inde normal, normale yakın sintigrafi sonucu alınmaktadır. Normal perfüzyon sintigrafisinin negatif prediktif değeri %99 civarındadır. Yüksek klinik ve yüksek sintigrafik

olasılığı bulunan PTE şüpheli hastaların %96'sında anjiyografi ile pulmoner emboli saptanmıştır (Tablo 9) (7). Tablo 10'da PIOPED kriterlerine göre hesaplanan duyarlılık, özgüllük ve pozitif öngörü değerleri yer almaktadır (50).

**Tablo 9. Anjiyografi ile kanıtlanmış olgularda sintigrafi ve klinik olasılıklar birlikte göz önüne alındığında PTE olasılığı**

| Klinik şüphe % |        |      |       |       |
|----------------|--------|------|-------|-------|
| Sintigrafi     | Yüksek | Orta | Düşük | Total |
| Yüksek         | 96     | 88   | 56    | 87    |
| Orta           | 66     | 28   | 16    | 30    |
| Düşük          | 40     | 16   | 4     | 14    |
| Total          | 72     | 33   | 12    |       |

**Tablo 10. PIOPED Kriterlerine göre hesaplanan duyarlılık, özgüllük ve pozitif öngörü (ppv) değerleri**

| Sintigrafi | Duyarlılık(%) | Özgüllük(%) | ppv(%) |
|------------|---------------|-------------|--------|
| Yüksek     | 41            | 97          | 88     |
| Orta       | 82            | 52          | 33     |
| Düşük      | 98            | 10          | 16     |

Son yıllarda planar çalışmanın yanısıra tomografik (SPECT) görüntüleme de yapılarak incelenmesi güçlük yaratan her iki akciğerin alt lobları da değerlendirilmektedir (10). Bu görüntüleme ile subsegmenter lezyonların tespiti de daha güvenle yapılmaktadır. Hasta bazında %21, lezyon bazında %53 daha fazla perfüzyon kaybının SPECT ile gösterildiği belirlenmiştir (55).

### **Pulmoner vasküler obstrüksiyon skoru ( PVOs );**

PVOs hesaplanması sintigrafik olarak saptanabilen pulmoner vasküler obstrüksiyonun % olarak ifade edildiği, 1990 yılında tanımlanan bir yöntemdir. Bu yöntemin obstrüksiyonun derecesini belirlemede pulmoner anjiyografiye yakın değerde olduğu gösterilmiştir (67). Bu yöntemde supin pozisyonda kiloya göre pulmoner kan akımının bölgesel dağılımı her lob için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Buna göre pulmoner kan akımının sağ alt lob %25, sağ orta lob %12, sağ üst lob %18, sol alt lob %20, lingula %12, sol üst lob ise %13'üne sahiptir. Her lob için anterior, posterior, oblik açılardan perfüzyon değerlendirilir. Yoğunluk normal perfüze olan alanlarla karşılaştırılarak her bir lob için 0- 1 arasında ( 0, 0.25, 0.50, 0.75, 1 ) skorlanır. Her lobun perfüzyon skoru kilo ile çarpılarak total perfüzyon skoru hesaplanır. Perfüzyon sintigrafisi ile vasküler obstrüksiyonun yüzdesi (PVOs) aşağıdaki formülle hesaplanır (91).

$$PVOs = ( 1 - \text{total perfüzyon skoru} ) \times 100$$

PVOs hesaplanmasında gözlemciler arası minimal değişkenlik olabilir. Bu oran  $\%2,8 \pm 2,1$  olarak bildirilmiştir (70).

### **Alt ekstremitte venöz ultrasonografi (USG)**

Pulmoner embolizm büyük ölçüde alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanır. Klasik venografi kullanılarak yapılan çalışmalarda, PTE olduğu kanıtlanmış hastalarda derin ven trombozlarının % 60 civarında proksimalde, % 20 civarında ise distal venlerde yer aldığı ve bu olguların yaklaşık % 50'sinin asemptomatik olduğu saptanmıştır (99). PTE kuşkulu hastalarda alt ekstremitte USG'nin pozitif bulunması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanmasını sağlar. DVT araştırmak için en sık kullanılan teknikler arasında alt ekstremitelerin venöz kompresyon USG, iki yönlü Doppler USG ve renkli Doppler USG yer almaktadır.

Kompresyon USG'nin proksimal DVT için duyarlılığı % 90'ın üzerindeyken, özgüllüğü % 95 civarındadır (74). DVT ile klinik bulguların varlığında kompresyon USG ile proksimal trombüs tanı şansı artmaktadır. Ultrasonografisi tanısal olmayan ancak PTE kuşkusu olan olgularda, seri ultrasonografik izlem ( 5- 7- 14.günler) önerilmektedir. Sekonder profilaksi sürecinin bitiminde ultrasonografi ile rezidüel trombüslerin varlığının araştırılması, sekonder profilaksi süresinin belirlenmesinde yararlıdır ( 96 ).

### **Spiral bilgisayarlı tomografi ( BT )**

Spiral BT, tek bir soluk tutulması ile pulmoner arterlerin dinamik kontrastlı incelenmesini sağlar. Bu yöntemle ancak santral pulmoner damarlar (ikinci-dördüncü dallanmalar) sağlıklı olarak görüntülenebilir. Segment düzeyinin periferindeki tıkanmalarda yöntem duyarsızdır. Yöntemin lobar ve segmenter emboliler için duyarlılığı çok sayıdaki çalışmalarda %64- 100 (ortalama % 95,5), özgüllüğü %89- 100 (ortalama % 97,6) olarak bildirilmiştir. Subsegmenter ve daha periferik embolilerde duyarlılığı % 36'ya kadar

düşmektedir. Spiral BT anjiografinin normal bulunması izole subsegmental pulmoner emboliyi ekarte edememektedir (60).

Bu yöntem, aynı zamanda pulmoner emboliye ait parankimal konsolidasyonları tespit ederek PTE ile ayırıcı tanıya giren diğer parankimal patolojileri ekarte edebilme özelliğinden dolayı günümüzde sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Gelişen teknolojinin sonucu olarak günümüzde multidedektör BT cihazları, multislice görüntüleme ve rekonstrüksiyon teknikleri sayesinde, subsegment ve periferindeki damarların görüntülenme düzeyleri artmıştır (86).

Son yıllarda spiral BT çekimleri sırasında alt ekstremitte proksimal venlerini görüntülemek amacıyla incelemeye aynı seansta venöz faz çekimleri de eklenerek VTE tanı olanağı daha da artırılmıştır. Multidedektör spiral BT'ye venöz fazın eklendiği PIOPED II çalışmasında bu yöntemin duyarlılığı %90, özgüllüğü ise %95 bulunmuştur (87).

Kontrastlı çekim için kreatinin değerlerine dikkat edilmelidir. Böbrek yetmezlikli ve kreatinin klirensi 50ml/dakika altındaki hastalarda bu yöntem tercih edilmemelidir. Bu değerleri sınırda olan hastalar inceleme öncesi ve sonrası yeterli düzeyde hidrate edilmelidir ( 96 ).

### **Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)**

Manyetik rezonans görüntüleme tekniği, pulmoner arterler içinde trombüsün doğrudan görüntülenmesini sağlar. Görüntü elde etmek için gereken zaman kısadır, Gadolinum kullanılarak anjiyografik görüntüleme elde edilebilir. Bu teknik renal bozukluğu veya kontrast maddeye karşı yan etki öyküsü olan hastalarda BT anjiyografiye alternatif olarak kullanılabilir. Pelvis ve vena kava inferiordaki trombüslerin saptanmasında yararlı olabilir. Hareket artefaktların yarattığı görüntüleme sorunları nedeniyle spiral BT'den daha az kullanılır (96).



### **Pulmoner anjiografi**

Bu yöntem PTE tanısında kesin sonuç veren, güvenilir, altın standart kabul edilen tetkiktir. PTE'den şüphelenilen bir olguda; kardiyovasküler kollaps veya hipotansiyon varsa ve diğer tanı yöntemleri ile tanı konulamamışsa bu inceleme yapılmalıdır. Kontrast maddeye allerjisi olanlarda, ciddi pulmoner hipertansiyon varlığında, böbrek yetmezliği olan hastalarda ve akut miyokard infarktüsü geçirenlerde yapılmamalıdır. İşleme bağlı komplikasyon oranı % 4, mortalite ise % 0,4'tür (15). "Digital subtraction angiography (DSA)" sayesinde daha hızlı ve rahat çekim olasılığı ile birlikte periferik trombüslerin saptanma olasılığında artış sağlanmıştır. Ancak bu işlem pahalıdır ve deneyim gerektirir ( 96 ).

### **Diğer laboratuvar testleri**

#### **Brain natriüretik peptit ( BNP )**

Domuz beyninden 1980'li yıllarda izole edilen "brain natriüretik peptid (BNP)", natriüretik peptid ailesinin bir üyesidir. BNP 108 aminoasitlik bir prohormon olarak sentezlenir (pro BNP) ve daha sonra 32 aminoasitlik BNP ve N-terminal BNP (NT- pro BNP)'ye parçalanır. Plazma BNP'nin temel kaynağı ventriküllerdir, bu nedenle BNP'nin ventrikül hastalıklarında duyarlılığı ve özgüllüğü daha fazladır (26). Natriüretik peptid ailesinin diğer üyesi olan Atrial Natriüretik Peptit (ANP)'nin tersine BNP' in çok azı depo granüllerinde bulunur, sentezi genomik kontrol ile olur. Sentez için en önemli uyaran basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir (63). Kalp hızı artışı, glukokortikoidler, tiroid hormonları, endotelin-I ve anjiyotensin-II de BNP sentezini uyarabilmektedir. BNP

plazma yarılanma ömrü yaklaşık 18- 22 dakikadır. BNP, reseptör aracılığı ile hücre zarından granüller halinde alınıp sitoplazmada parçalanarak (endositoz) veya böbrek ve damar endotelinde bulunan çinko içeren endopeptidazlarla yıkılarak plazmadan temizlenir (23). BNP etkilerini natriüretik peptid reseptör-A'ya bağlanıp siklik GMP'yi artırarak gösterir.

Brain natriüretik peptid santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı-elektrolit dengesini düzenler, diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkileri vardır. Diürez ve natriürez renal hemodinamiyi etkileyerek ya da direkt tübüler etki ile olur (57). Aferent arteriyoler dilatasyon ve eferent arteriyoler vazokonstriksiyon ile glomerül filtrasyon hızını artırır. Proksimal tübüldeki anjiyotensin -II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorbsiyonunu, toplayıcı kanalda da vazopressin'in etkisini bloke ederek natriürez ve diürezi artırır. Vasküler düz kasta relaksasyon yaparak arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda ard ve ön yük azalır. BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder, vagal tonusu artırır, renin-aldosteron salınımını önler, endotelin-I ve anjiyotensin-II'nin etkilerini bloke eder (25). Plazma BNP düzeyi, sol ventrikül kompliyansının azalmasına bağlı olarak yaşla birlikte artmaktadır. Ortalama BNP düzeyleri 55- 64 yaş arasında  $26.2 \pm 1.8$  pg/ml, 65- 74 yaş arasında  $31.0 \pm 2.4$  pg/ml, 75 yaş üzerinde ise  $63.7 \pm 6.0$  pg/ml olarak bulunmuştur.

Brain natriüretik peptid, yaklaşık 20 yıl önce ekokardiyografinin bulunuşundan bu yana kalp yetmezliğinin tanısında en önemli gelişme olarak kabul edilmekte olup, acil servise dispne ile başvuran kardiyak hastaların tanısı, takibi, tedavilerinin düzenlenmesi, nörohumoral kompanzasyon durumlarının değerlendirilmesi, tarama testi olarak asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunun saptanması ve akut koroner sendromlarda sağladığı önemli prognostik veriler bakımından BNP'nin kardiyolojide önemli bir yere sahip olduğu bilinmektedir (26). Ancak BNP; basınç yükü ve yapısal bozuklukların derecesi ile orantılı olarak pulmoner tromboemboli (68), primer pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, konjenital kalp

hastalıkları (13) ve aritmojenik sağ ventrikül displazisi (65) gibi sağ ventrikülü etkileyen hastalıklarda da artar. Ancak bu artışın sol ventrikül disfonksiyonuna göre daha az olduğu bildirilmiştir.

### **Kardiyak troponin T (cTnT)**

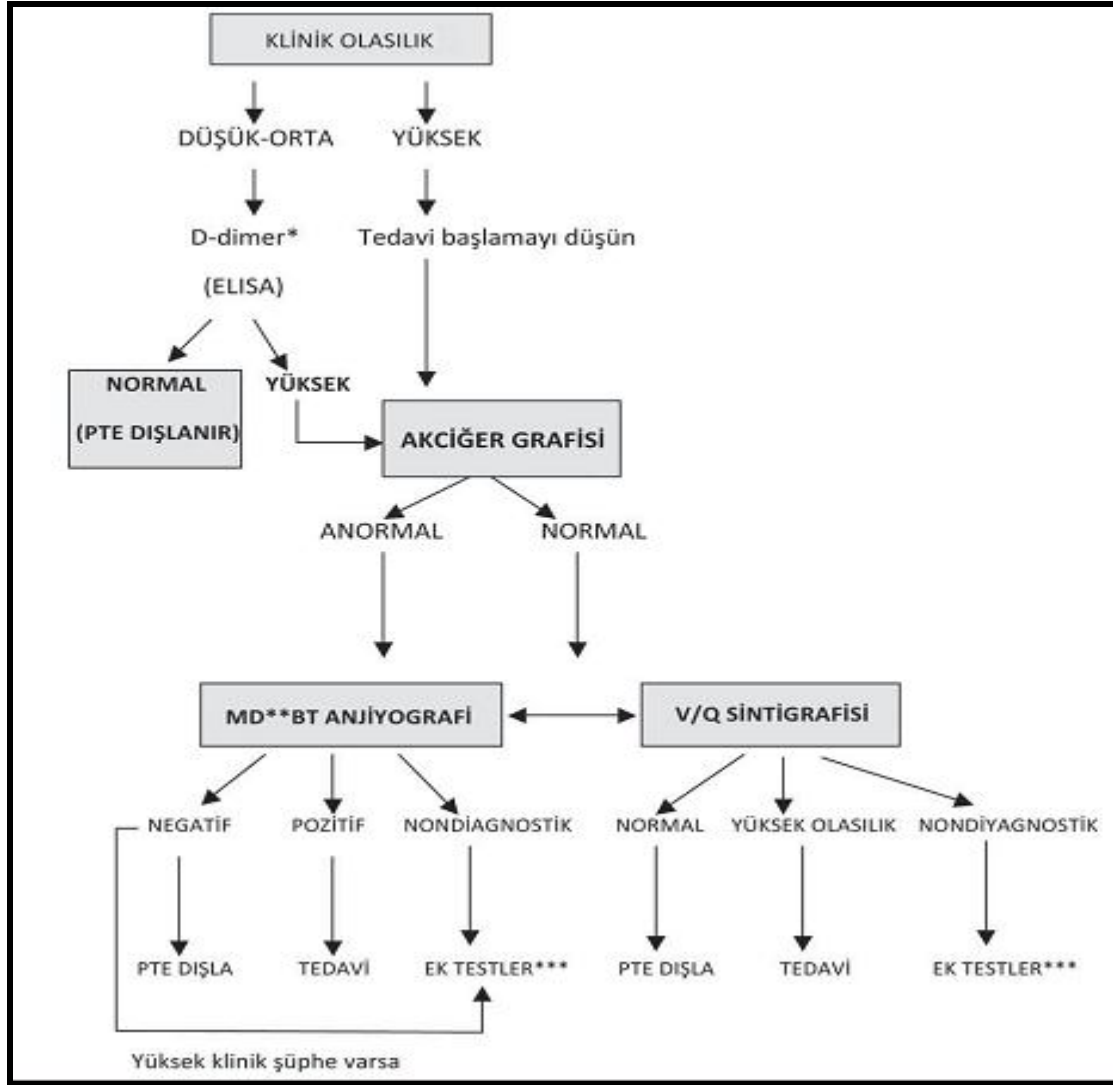
Kardiyak kaslara spesifik bir enzimdir. Masif pulmoner emboliye bağlı akut sağ kalp yetmezliği sonucu gelişen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülün oksijen gereksinimini artırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sonuçta sağ ventrikül kaslarında mikroinfarktüsler oluşabilir. Bu alanlardan troponin salınımı artar. Artmış serum troponin düzeyi sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir. cTnT'nin artmış olması erken mortalite ile ilişkilidir ( 96 ).

### **Diğer kan testleri**

Pulmoner tromboembolizm olgularında lökositoz, serum LDH ve AST düzey artışı, CRP ve sedimantasyon hızında artış saptanabilir. Ancak bu bulgular PTE için özgül değildir (96).

Şekil 1’de acil servis ve polikliniğe başvuran PTE kuşkulu hastalarda uygulanabilecek algoritmik tanı yaklaşımı, Şekil 2’de ise masif PTE kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması görülmektedir.

**Şekil 1. PTE kuşkusunda tanısal yaklaşım ( Acil servis/ Poliklinik )** (96 nolu kaynaktan alınmıştır)

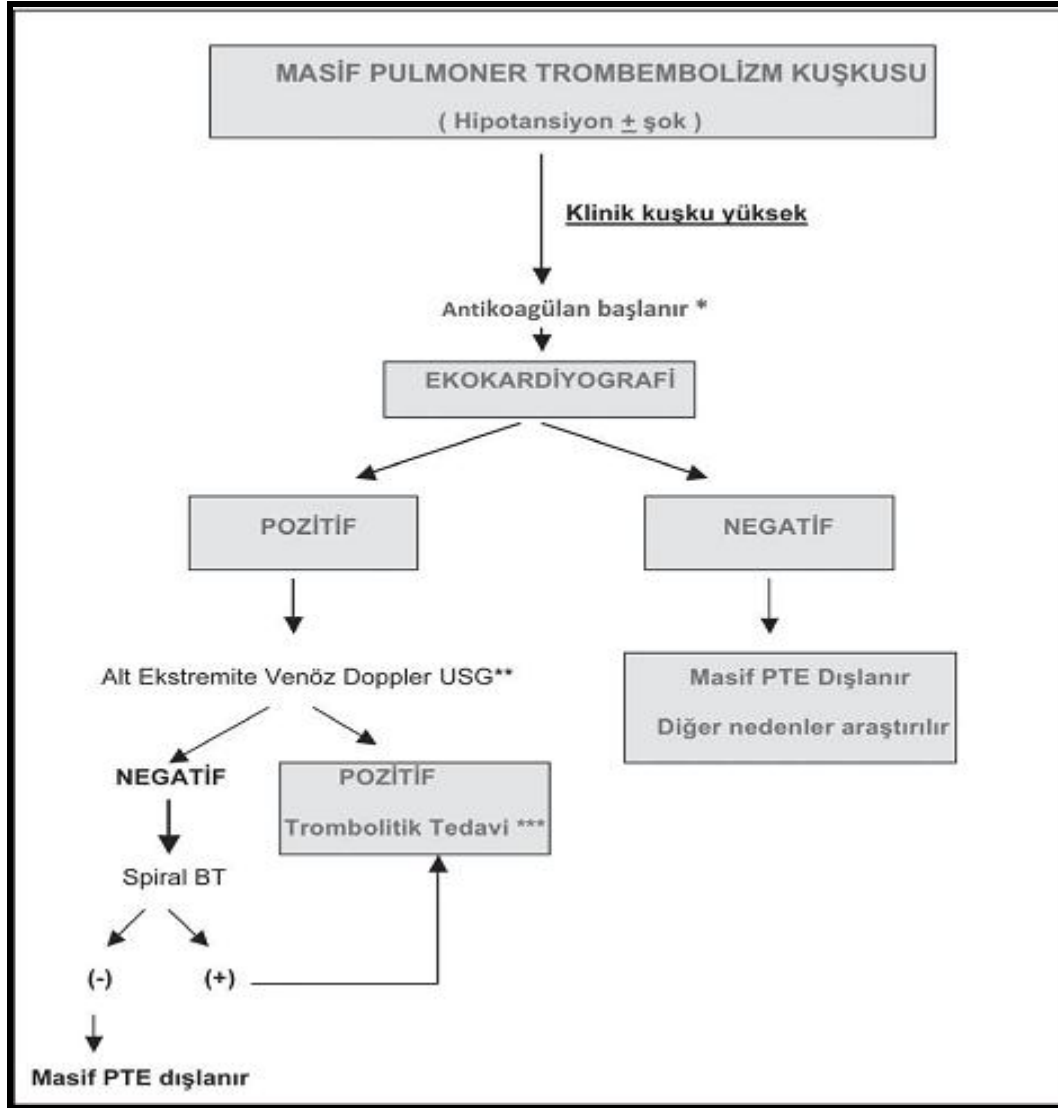


\* Klinik olasılık düşük ise orta duyarlılıklı testler (Lateks, simpliRED) kullanılabilir

\*\* Multidedektörlü

\*\*\* Alt ekstremité kompresyon USG, seri USG, pulmoner anjiyografi

Şekil 2. Masif PTE kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması (96 nolu kaynaktan alınmıştır)



\* Hemodinamik instabilite mevcut ise: sıvı ve vazopressör tedavisi yapılır

\*\* Doppler USG olanağı bulunmayan merkezlerde algoritmik yaklaşım spiral BT ile devam eder

\*\*\* Trombolitik tedavi kontrendike ise pulmoner embolektomi düşünülmelidir.

## **PNÖMONİDE TANI YÖNTEMLERİ**

### **GENEL BİLGİLER**

#### **Tanım:**

Pnömoni akciğer parankiminin enfeksiyonudur. Toplum Kökenli Pnömoni (TKP) ise hastane ve bakım merkezleri dışında; hospitalize edilmemiş bireylerde akciğer grafisinde yeni bir infiltrasyon ile birlikte veya infiltrasyon olmaksızın akut enfeksiyon semptomlarının gelişmesi olarak tanımlanmıştır (61).

#### **Epidemiyoloji :**

Tüm dünyada yaygın olarak görülen, insan sağlığını önemli derecede tehdit eden ve sağlık sistemlerinde ciddi bir sosyoekonomik yük oluşturan pnömoni hastalığı, antibiyotiklerin yaygın kullanılmasına ve etkin bağışıklama politikalarına rağmen ABD’de 7. ölüm nedeni arasında yer almaktadır (6,39). TKP’de mortalite, eşlik eden hastalık ve ileri yaş ile artmaktadır. TKP sıklığı ve mortalitesi cinsiyet ve ırksal farklılık göstermemektedir. Avrupa’da yıllık insidans % 0,5- 1,1 olarak bildirilmektedir (14). Yaşla birlikte insidans artmaktadır. Dünya sağlık örgütünün son verilerine göre her yıl pnömoni nedeniyle yılda 3- 4 milyon kişi ölmektedir. Pnömoniye bağlı bu ölümlerin büyük bir bölümünü çocuklar ve yaşlılar oluşturmaktadır (20). Pnömoni enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölümler arasında dünyada 3’ncü sırada yer almaktadır (59). ABD’nde her yıl 2- 3 milyon TKP olgusu saptanmakta ve bu olguların yaklaşık % 20’si hospitalize edilmektedir (17). Hospitalizasyon oranı 65 yaş üzerindeki TKP olgularında 4 kat artmaktadır. ABD’de tüm pnömoni olgularının tedavi maliyeti, yılda yaklaşık 8 milyar USD olarak tahmin edilmektedir.

## **Tanı**

Uygun semptomlar ve fizik muayene bulgularının varlığında ve –eğer mümkünse- alınan akciğer radyogramlarında infiltratların gözlenmesi tanı için yeterlidir. Bunu, sorumlu mikroorganizmanın belirlenmesi aşaması izler; ancak çoğu zaman etkeni saptamak mümkün olamadığından (11,29); empirik tedaviye esas olmak üzere olası etkenleri doğru tahmin etmek gerekir. Bunun için hastanın klinik tablosunun, akciğer radyogramı bulgularının, hastada var olan risk faktörlerinin ve eğer yapılabiliyorsa balgamin Gram boyamasının sonuçlarının dikkate alınması gereklidir.

## **Klinik değerlendirme ve fizik muayene**

TKP hastalarının değerlendirilmelerine genellikle klinik bulgular ile başlanır. TKP'nin tanısında klinik kriterlerin duyarlılığı, semptomlar (öksürük, balgam çıkarma gibi) ve bulgular (ateş, taşikardi ve raller) birleştirilse bile % 50'yi geçmemektedir. Yaşlı hastalarda hem fizik muayene hem de radyolojik bulgular olmayabilir.

TKP'de en sık saptanan semptomlar ve klinik bulgular: Öksürük, balgam çıkarma, ateş, göğüs ağrısı ve nefes darlığı sayılabilir. Balgam varlığı, pürülansı, miktarı, kokusu veya rengi etiyolojik ajan hakkında ipuçları verebilir. Sık görülen diğer semptomlar ise, gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, diyare), mental değişiklikler ve titremedir.

Fizik muayenede en sık saptanan bulgu ateş yüksekliğidir (%80). Yaşlı hastaların afebril olacağı unutulmamalıdır. Bu hastaların çoğunda (% 45- 70) solunum sayısı dakikada 24'ten fazladır. Aynı şekilde taşikardi de sıklıkla tabloya eşlik eder.

Olguların hemen hepsinde oskültasyonda raller duyulurken yaklaşık % 30 olguda bronşiyal ses, vibrasyon torasik artışı gibi konsolidasyon bulguları saptanır. Ancak semptom veya bulguların hiçbiri pnömoni tanısı için yeterli değildir (39).

#### **Rutin laboratuvar incelemeleri:**

Majör biyokimyasal bulgu lökositozdur. Tipik pnömonilerde genellikle 15000-30000/mm<sup>3</sup> arasında değişir. Atipik pnömonilerde normal olabilir. Bazen lökopeni saptanabilir ki bu genellikle kötü prognoz göstergesidir. Tanı amaçlı olmasa bile hastalığın ağırlık derecesini, eşlik eden hastalık varlığı, prognozun tayini, hastaneye yatış kararı verilmesinde, tedavi seçiminde ve antibiyotik dozunun belirlenmesinde serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine bakmak yararlıdır. Solunum sıkıntısıyla başvuran hastalarda pulse-oksimetre ile oksijenizasyon değerlendirilmelidir. Pnömonili bir hastada siyanoz, ciddi dispne, hipotansiyon, KOAH, bilinç bulanıklığı varsa, kan gazlarına mutlak bakılması gerekir. Ağır TKP'li olgularda oksijenizasyon değerlendirilmesinde üç saatlik bir gecikmenin, mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir (12).

#### **Akciğer grafisi :**

Semptom ve fizik muayene bulguları ile pnömoni düşünülen hastada, mümkünse akciğer radyogramı çekilmelidir. Retrokardiyak patolojiden kuşkulanan olgularda, yan grafi istenebilir. Akciğer radyogramları, hem tanıda hem de pnömoniyi taklit eden diğer patolojilerden ayırır ve eşlik eden patolojiler ve komplikasyonların saptanmasında yardımcıdır. Radyolojik görünümünden hareketle kesin etyolojik tanıya varmak mümkün değildir (62), ancak tüberküloz gibi belirli etyolojilerin ayırıcı tanısında yararlı olur. Radyogram, hastalığın şiddetini (multilober tutulum gibi) belirlemede de yararlıdır.



Risk faktörü olmayan hastalarda eğer tedaviye klinik yanıt alınıyorsa, erken dönemde kontrol grafisine gerek yoktur; çünkü radyolojik düzelme klinik iyileşmeye göre daha geç olmaktadır. Klinik durumu düzelmeyen, hatta kötüye giden ya da tümör gibi eşlik eden bir başka patolojiden kuşku edilen hastalarda birden fazla grafi veya akciğer tomografisi çekilebilir (97).

Pnömoni bir hastada akciğer radyogramı, pnömoninin ilk 24 saatinde, dehidratasyon durumunda, *Pneumocystis jiroveci* pnömonisinde (% 10- 30) ve ciddi nötropeni varlığında normal görünümde olabilir (45,46).

### **Bakteriyolojik İncelemeler**

#### **Mikroskopik inceleme:**

Balgam veya alt solunum yolundan alınan diğer örneklerin mikroskopik incelemesi tanıda yardımcıdır. Balgam örneği bol su ile ağız temizliği ve gargara yapıldıktan sonra alınmalıdır. Elde edilen örnek bekletilmeden incelenmelidir. İncelenmeye elverişli bir örnek olabilmesi için, balgamın mikroskopisinde küçük büyütme objektifle (10x) görülen yassı epitel hücre sayısının 10'dan az, polimorfonükleer lökosit sayısının 25'den fazla olması bu örneğin alt solunum yollarını temsil ettiği söylenir. Pnömonik pnömoni veya Gram-negatif çomak pnömoni tanısında Gram boyaması değerlidir. *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *Legionella* türleri ve solunum yolu virusları Gram yöntemiyle boyanmayan patolojilerdir (97).

#### **Kültür incelemeleri:**

Hastaneye yatırılması gereken hastalarda balgam kültürü yapılmalıdır. Hastane dışında tedavi edilen hastalarda, ilk tedaviye yanıtsızlık durumunda balgam kültürü yapılması önerilir. Antibiyotik tedavisi başlanmış olması, hastanın balgam çıkaramaması ve kaliteli balgam örneği alınamaması, balgamın laboratuvara ulaştırılmasında gecikme ve sonuçlanmasının

24-48 saat gerektirmesi balgam kültürünün tanı ve tedaviyi yönlendirmedeki değerini azaltmaktadır. Balgam kültürü sonuçları Gram boyaması sonuçları ile birlikte yorumlanmalıdır.

Kan kültürleri hastaneye yatırılmış hastalarda önerilen kolay, güvenilir ve nispeten ucuz bir tanı aracıdır. TKP'lerde etkene göre değişmekle birlikte, %30'a varan oranlarda ( ortalama % 11) pozitif bulunmaktadır (88). Kan kültürü, ateşi olsun ya da olmasın her olguda tercihan antibiyotik tedavisi başlanmadan önce ve en az iki kez alınmalıdır.

TKP olgularında, etkenin saptanması için plevra sıvı kültürleri yapılabilir. Bronkoskopi, transtorasik girişimler ve diğer invazif işlemler rutin olarak yapılmaz; ancak tedaviye yanıt alınamayan, kliniği ağır seyreden veya kötüleşen hastalarda uygulanması gerekebilir. Bu amaçla bronkoalveoler lavaj (BAL), korunmuş BAL (pro-BAL), korunmuş fırça örnekleri (PSB=Protected Specimen Brush) ve endotrakeal aspiratların kantitatif kültürleri yapılabilir. Kantitatif kültürlerinde PSB'de  $10^3$  cfu/ml, BAL'da  $10^4$  cfu/ml, pro-BAL'da  $10^3$  cfu/ml ve endotrakeal aspiratlarda  $10^6$  cfu/ml ve üzeri değerler anlamlı kabul edilmektedir.

#### **Serolojik testler:**

Antikorların geç dönemde oluşması nedeniyle serolojik testlerin erken tanıda yararı sınırlıdır. *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella* ve *Coxiella* enfeksiyonlarında akut dönemde IgM antikorlarının gösterilmesi ya da sınır değer üzerindeki IgG titresinin saptanması tanıyı destekler. Erken ve iyileşme döneminde alınan serum örneklerinde dört kat titre artışının veya serokonversiyonun gösterilmesi retrospektif tanıda yararlıdır. *Mycoplasma* enfeksiyonlarında spesifik Ig M tespitinde kullanılan ELISA yönteminin duyarlılığı % 90,5 ve özgüllüğü de % 93,2 olarak saptanmıştır. İdrarda *pneumokok* ve *Legionella* antijeni testleri (*pneumokok* için duyarlılık: % 50- 80, özgüllük: % 90, *Legionella* için duyarlılık: % 70- 90, özgüllük: % 99)

*Legionella* için balgam ve solunum yolu sekresyonlarında *Legionella* kültürü, direkt floresan antikor (DFA) testleri yapılabilir (44).

### **Ayırıcı tanı:**

Pnömonilerde ayırıcı tanı iki grupta ele alınabilir:

- Etkene göre ayırıcı tanısı (Sendromik, tanısal ve ampirik yaklaşım)
- Pnömoniye taklit eden enfeksiyon dışı patolojilerle ayırıcı tanısı

Pnömoninin etkene göre ayırıcı tanısı başlangıç antimikrobik tedavinin uygun olabilmesi açısından yararlıdır. Sendromik yaklaşımda klinik tabloya dayanarak atipik-tipik pnömoni ayrımını kapsar. Tanısal yaklaşımda etkeni belirlemek için ayrıntılı incelemeler yapılır. Ampirik yaklaşımda ise epidemiyolojik verilere ve genel mikrobiyolojik paternlere dayanır (28).

Pnömoniye taklit eden enfeksiyon dışı patolojiler ise; konjestif kalp yetmezliği, neoplastik hastalıklar, PTE, bronşiolitis obliterans organize pnömoni ( BOOP ), akut interstisyel pnömoni, eosinofilik akciğer hastalıkları, hipersensitivite pnömonisi, ilaca bağlı pnömonitis, radyasyon pnömonisi, pulmoner vaskülitler ve kollajen doku hastalıklarıdır.

### **Klinik Yaklaşım ve Tedavi**

Pnömoni olguları karşısında verilmesi gereken ilk karar, hastanın hastaneye yatırılmasının zorunlu olup olmadığıdır. Bu kararı verirken hekime yardımcı olması için bazı objektif ölçütler tanımlanmıştır. Bu ölçütleri kullanmak, bir yandan gereksiz hastaneye yatışları azaltacağı gibi, diğer yandan yüksek riskli hastaların da tanınmasını kolaylaştıracaktır. Birçok tedavi rehberi CURB- 65 ve PSI (Pneumonia severity index) indekslerini önermektedir. Tablo 11’de CURB- 65, Tablo 12’de de PSI indeksi görülmektedir.

**Tablo 11. CURB- 65 skorlaması \*** (97 nolu kaynaktan alınmıştır)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Confusion ( Konfüzyon )</li><li>• Urea ( Üre ) &gt; 42,8 mg/dL, ( BUN ölçülüyorsa &gt; 20 mg/dL [ 7 mmol/l ] )</li><li>• Respiratory rate ( Solunum Sayısı ) <math>\geq 30</math>/dk</li><li>• Blood pressure ( Kan basıncı ) ( Sistolik &lt; 90 mmHg veya Diyastolik <math>\leq 60</math> mmHg )</li><li>• Yaş <math>\geq 65</math> yıl</li></ul> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

\*Her bir ölçütün varlığı 1 puan olarak hesaplanır

**Tablo 12. Pnömoni ağırlık skoru (PSI)** (97 nolu kaynaktan alınmıştır)

| Ölçüt                      | Puan    | Ölçüt                          | Puan |
|----------------------------|---------|--------------------------------|------|
| <b>Yaş</b>                 |         | <b>Laboratuvar Bulguları</b>   |      |
| Erkek                      | Yıl     | BUN $\geq 30$ mg/dl            | 20   |
| Kadın                      | Yıl -10 | Na<130mmol/L                   | 20   |
| <b>Huzurevinde kalmak</b>  | 10      | Glukoz $\geq 250$ mg/dl        | 10   |
| <b>Komorbidite</b>         |         | Htc<%30                        | 10   |
| Tümör varlığı              | 30      | <b>Akciğer Radyogramı</b>      |      |
| KC hastalığı               | 20      | Plevral efüzyon                | 10   |
| KKY                        | 10      | <b>Oksijenasyon</b>            |      |
| KVH-SVH                    | 10      | Arter pH<7,35                  | 30   |
| Böbrek hastalığı           | 10      | PaO2<60mmHg                    | 10   |
| <b>Vital Bulgular</b>      |         | SaO2<%90                       | 10   |
| Mental bozukluk            | 20      |                                |      |
| SS $\geq 30$ /dk           | 20      | <b>91- 130: Risk grubu IV</b>  |      |
| Sistolik TA<90 mmHg        | 20      | <b>&gt; 130 : Risk grubu V</b> |      |
| Isı<35°C veya $\geq 40$ °C | 15      |                                |      |
| Kalp hızı $\geq 125$ /dk.  | 10      |                                |      |

CURB- 65 veya PSI indeksine göre hastaneye yatışı gerekmeyen olgular (Grup 1) ayakta takip ve tedavi edilebilir. Bu olgular, Tablo 13’de verilen değiştirici faktörlerin varlığı ve yokluğuna göre Grup IA ve IB olarak iki alt gruba ayrılırlar. Bunun dışında kalan, yani CURB- 65 skoru  $\geq 2$  veya PSI puanı IV ve V ile uyumlu olan hastaların (Grup II ve III), tedavisi ise hastaneye yatırılarak yapılmalıdır. Hastaneye yatırılan olgulardan yoğun bakım desteği gerektirenler (Grup III) yoğun bakım ünitesine veya yoğun bakım ünitesi olan bir

merkeze nakledilmelidir. Hangi hastaların yoğun bakıma alınması gerektiği konusunda tanımlanan ölçütler Tablo-14'te görülmektedir. Bu ölçütlerden bir major veya en az üç minör kriteri taşıyan hastaların yoğun bakımda izlenmesi uygun görülmektedir (97).

**Tablo 13. TKP tedavisinde dikkate alınması gereken değiştirici faktörler (97 nolu kaynaktan alınmıştır)**

- 65 yaş ve üzeri
- Eşlik eden hastalık ( KOAH, bronşektazi, kistik fibroz, diyabet, böbrek hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı, malignite, nörolojik hastalık )
- Bir yıl içinde pnömoni tanısıyla yatış
- Aspirasyon öyküsü
- Splenektomi
- Alkolizm
- Malnütrisyon
- Bakımevinde yaşama
- Kortikosteroid kullanımı ( Prednisolon  $\geq$  10 mg/gün, 3 ay süreyle )
- Immunosüpressif tedavi
- İnfluenza sonrası gelişen pnömoni

Tanımlanan hasta gruplarında sorumlu etkenler, mortalite riski ve buna bağlı olarak empirik tedavi yaklaşımı farklıdır. Bu üç grup hastada pnömoniden sorumlu etkenlerin dağılımı Tablo-15'te gösterilmiştir.

**Tablo 14. Yoğun bakım ünitesine yatırılma ölçütleri (97 nolu kaynaktan alınmıştır)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><u>Majör</u></b><br/>İnvazif mekanik ventilasyon gereği<br/>Vazopressör gerektiren septik şok</li> <li>• <b><u>Minör</u></b><br/>Solunum sayısı <math>\geq 30</math>/dak.<br/>PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> <math>\leq 250</math><br/>Akciğer radyogramında multilober infiltratlar<br/>Konfüzyon/dezoryantasyon<br/>Üremi (BUN <math>\geq 20</math> mg/dL)<br/>Lökopeni (Lökosit <math>&lt; 4000</math> /mm<sup>3</sup>)<br/>Trombositopeni (trombosit <math>&lt; 100\ 000</math> /mm<sup>3</sup>)<br/>Hipotermi (<math>&lt; 36^{\circ}\text{C}</math>)<br/>Yoğun sıvı yüklemesi gerektiren hipotansiyon</li> </ul> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Tablo 15. TKP’de etkenlerin gruplara göre dağılımı (97 nolu kaynaktan alınmıştır)**

| Grup I                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Grup II                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Grup III                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ayakta Tedavi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Klinikte Tedavi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | YBÜ’nde Tedavi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Hastaneye yatış ölçütleri yok<br>CURB- 65 $< 2$<br>(PSI I-III)<br>a) Değiştirici faktör yok<br>b) Değiştirici faktör var                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Yoğun bakıma yatış ölçütleri yok<br>CURB-65 $\geq 2$<br>(PSI IV-V)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Yoğun bakım birimine yatırılma ölçütleri var<br>a) <i>Pseudomonas</i> riski yok<br>b) <i>Pseudomonas</i> riski var                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b><u>Grup IA</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S.pneumoniae</i></li> <li>• <i>M.pneumoniae</i></li> <li>• <i>C.pneumoniae</i> (tek başına veya karma infeksiyon* şeklinde)</li> <li>• <i>H.influenzae</i></li> <li>• Viruslar</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <b><u>Grup IB</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S.pneumoniae</i></li> <li>• <i>M.pneumoniae</i></li> <li>• <i>C.pneumoniae</i></li> <li>• Karma infeksiyon</li> <li>• <i>H.influenzae</i></li> <li>• Enterik Gram-negatifler</li> <li>• Viruslar</li> </ul> | <b><u>Grup II</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S.pneumoniae</i></li> <li>• <i>H.influenzae</i></li> <li>• <i>M.pneumoniae</i></li> <li>• <i>C.pneumoniae</i></li> <li>• Karma infeksiyon*</li> <li>• Enterik Gram-negatifler</li> <li>• Anaeroplara</li> <li>• Viruslar</li> <li>• <i>Legionella</i> spp.</li> <li>• Diğerleri</li> <li>• <i>S.aureus</i></li> </ul> | <b><u>Grup IIIA</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S.pneumoniae</i></li> <li>• <i>Legionella</i> spp.</li> <li>• <i>H.influenzae</i></li> <li>• Enterik Gram-negatifler</li> <li>• <i>S.aureus</i></li> <li>• <i>M.pneumoniae</i></li> <li>• Viruslar</li> </ul><br><b><u>Grup IIIB</u></b><br><i>P.aeruginosa</i> +<br>Grup A' daki patojenler |

**Tablo 16. Grup I TKP’de Empirik Tedavi (97 nolu kaynaktan alınmıştır)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p align="center"><b>Grup I</b></p> <p align="center">Hastaneye yatış ölçütlerini taşımayan hastalar</p> <p align="center">CURB-65 &lt;2<br/>(PSI I-III)</p> <p align="center">A) Değiştirici faktör yok<br/>B) Değiştirici faktör var</p>                                                                                        |                                                                                                                                         |
| <p><b>Ayakta Tedavi *</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>* Üç günlük antibiyotik tedavisine karşın ateşin düşmemesi halinde, hastaneye sevk edilmelidir.</p>                                  |
| <p align="center"><b><u>Grup IA</u></b></p> <p align="center">Amoksisilin<sup>#</sup></p> <p align="center">veya</p> <p align="center">Makrolid</p> <p align="center"><b><u>Grup IB</u></b></p> <p align="center">2.-3. kuşak oral sefalosporin<br/>veya Amoksisilin+klavulanat ±<br/>Makrolid veya Doksisisiklin<sup>Ψ</sup></p> |                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p># 3 gr/gün dozunda</p> <p>Ψ Makrolid veya doksisisiklin ilavesi düşünülen olgularda tek başına yeni florokinolon kullanılabilir.</p> |

Hastanın hangi grupta yer aldığı yukarıda tanımlanan ölçütlere göre belirlendikten sonra, ilgili grup için ( Tablo 16, 17, 18 ) önerilen empirik tedavi rejimi başlanmalıdır. Her grup için sık rastlanan sorumlu bakterileri kapsayan, etkin, en dar spektrumlu ve ekonomik ilaçlar esas alınmıştır. Etyolojik tanı kesinleştirildiğinde etkene yönelik tedavi düzenlenir. Anti tüberkülo etkilerinden dolayı, tüberküloz kuşkulu olguların empirik tedavisinde kinolonlar kullanılmamalıdır (97).

**Tablo 17. Grup II TKP’de Empirik Tedavi (97 nolu kaynaktan alınmıştır)**

|                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Grup II</b><br/> <i>S.pneumoniae</i><br/> <i>H.influenzae</i><br/> <i>M.pneumoniae</i><br/> <i>C.pneumoniae</i><br/> Karma enfeksiyon<br/> Enterik Gram-negatifler<br/> <i>S.aureus</i><br/> Anaeroplara<br/> <i>Legionella</i> spp.<br/> Viruslar</p> | <p><b>Grup II</b></p> <p>Yoğun bakıma yatış ölçütü yok<br/> CURB-65 <math>\geq</math> 2<br/> (PSI IV-V)</p> <p><b>Klinikte Tedavi</b></p> <p><b>Grup II</b></p> <p>3. kuşak anti-<i>Pseudomonas</i> olmayan<br/> sefalosporin veya<br/> beta- laktamaz inhibitörlü aminopenisilin<br/> +<br/> Makrolid<br/> ya da<br/> Tek başına yeni florokinolon</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Tablo 18. Grup III TKP’de Empirik Tedavi (97 nolu kaynaktan alınmıştır)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Grup III</b></p> <p>Yoğun bakıma yatış ölçütü var<br/> A) <i>Pseudomonas</i> riski yok<br/> B) <i>Pseudomonas</i> riski var</p> <p><b>Yoğun Bakım<br/> Biriminde Tedavi†</b></p> <p><b>Grup IIIA</b></p> <p>3. kuşak anti-<i>Pseudomonas</i> olmayan sefalosporin veya<br/> beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin<br/> +<br/> Makrolid veya yeni florokinolon</p> <p><b>Grup IIIB</b></p> <p>Anti-<i>Pseudomonas</i> beta-laktam<br/> +<br/> Siprofloksasin,veya aminoglikozid<br/> +<br/> Makrolid†</p> | <p>§ <i>Pseudomonas</i> riskini artıran faktörler</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Yapısal akciğer hastalığı (bronşektazi, kistik fibroz, ağır KOAH)</li> <li>* Steroid tedavisi (&gt;10mg/gün)</li> <li>* Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi (son bir ayda 7 günden daha uzun)</li> <li>* Malnütrisyon</li> </ul> <p>‡ Yoğun bakım biriminde tüm ilaçlar parenteral uygulanmalıdır</p> <p>† Florokinolon kullanılan hastalarda makrolide gerek yoktur.</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Göğüs Hastalıkları kliniğinde planlandı. Çalışma öncesi GÜTF yerel etik kurul onayı alındı. Ocak 2007-Ocak 2008 tarihleri arasında göğüs hastalıkları servisinde ve diğer kliniklerde yatarak tedavi gören, akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi, spiral toraks BT ve alt ekstremité venöz doppler USG ile PTE tanısı almış 18 yaş üzeri 45 hasta ve ATS (American Thoracic Society) kriterlerine göre TKP tanısı ile hospitalize edilmiş 35 hasta prospektif ve ardışık olarak çalışmaya alındı. Aktif karaciğer yetmezliği, aktif malignite, gebelik, böbrek yetmezliği, sepsis, TKP tanısı olup klinik olarak DVT ve PTE bulguları olanlar ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmediler.

Klinik olarak PTE kuşkusu olan ve çekilen akciğer ventilasyon / perfüzyon sintigrafisi yüksek olasılıklı olarak değerlendirilen veya akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi orta olasılıklı olup ek olarak yapılan alt ekstremité venöz doppler USG’de DVT saptanan, spiral toraks tomografisi ile trombüs gözlenen, bilateral alt ekstremité doppler USG ile VTE tanısı (96) kesinleşmiş hastalar çalışma grubunu; klinik, radyolojik, laboratuvar değerleri ile ATS kriterlerine (44) göre TKP tanısı alan ve hospitalize edilmesi gereken hastalar, kontrol grubunu oluşturdu.

PTE grubunda hipotansiyon-şok veya kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği mevcut olan hastalar masif PTE, normal kan basıncına karşılık ekokardiyografide sağ ventrikül dilatasyonu ve hipokinezi bulguları saptanan olgular submasif PTE, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal saptanan hastalar nonmasif PTE olarak sınıflandırıldılar (90,94,96 ).

Tüm olgularda demografik özellikler (yaş, cinsiyet), kabuldeki semptomlar (nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, balgam, ateş, hemoptizi, çarpıntı, senkop, presenkop, bacakta şişlik), semptom süresi, fizik muayene bulguları ( ral, ronküs, matite, bronşiyal ses, kardiyak üfürüm, ek ses, homans, çap farkı, solunum sayısı ve nabız), PTE için altta yatan predispozan faktörler (immobilite, derin ven trombozu, öncesinde geçirilmiş PTE, aile öyküsü, seyahat, oral kontraseptif kullanımı, cerrahi operasyon, obezite, KOAH, ASKH) ve TKP için ek risk faktörleri (KOAH, diyabet vb gibi), radyolojik bulgular ( infiltrasyon, diyafram elevasyonu, lineer atelektazi, sinüs kapalılığı, plevral efüzyon, hiler dolgunluk, kardiyomegali ), laboratuvar bulguları ( Hemogloblin, lökosit sayısı, trombosit sayısı, karaciğer fonksiyon testleri, AKG ve D-dimer) ve PTE için klinik olasılık skorlamaları kaydedildi.

İlk başvuru anında tüm olgularda; akciğer grafisi, oksijen desteği verilmeden önceki arteriyel kan gazı analizleri (  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ , pH,  $\text{SaO}_2$  ), D- dimer düzeyi, tam kan sayımı, rutin biyokimyasal incelemeleri, elektrokardiyografik (EKG) ve ekokardiyografi bulguları değerlendirildi. Akciğer grafisi iki göğüs hastalıkları uzmanı tarafından, EKG ise iki kardiyolog tarafından değerlendirildi.

Elektrokardiyografide PTE ile ilişkili olarak; sinüzal taşikardi, inkomplet ve komplet sağ dal bloğu, sağ aks sapması, nonspesifik ST dalga değişiklikleri, atrial fibrilasyon ve atrial flutter varlığı araştırıldı. Her iki gruptaki hastaların EKG'leri iki kardiyolog tarafından incelenerek EKG skorları hesaplandı.

Ekokardiyografide ise sağ ventrikül dilatasyonu, hipokinezi, septum paradoksluğu ve triküspit yetmezliği bulgularına bakıldı.

D-dimer düzeyleri D-dimer Plus adı verilen lateks takviyeli immunotürbidimetrik yöntemle ve Sysmex<sup>®</sup> CA-7000 System cihazı (Almanya) ile ölçüldü.

500 µ/L üzeri değerler pozitif olarak değerlendirildi ( D-dimer Plus'un duyarlılığı: % 91- 99. 3, özgüllüğü :% 38. 3- 45. 2, NPV: % 91. 4- 99. 4 ).

PTE'li olgularda antikoagülan tedavi başlamadan önce ve TKP'li hastalarda antibiyotik tedavisi öncesi ilk 24 saat içinde D-dimer düzeylerine bakıldı. Tedavi başladıktan sonra hastalar takibe alınarak 3.gün, 10.gün ve 1. ay sonunda tüm hastalarda D-dimer düzeylerine bakıldı.

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler için % olarak verildi. Gruplar içinde tekrarlayan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Tekrarlı Ölçümlü Varyans Analizi veya Friedman testi ile araştırıldı. Tekrarlı Ölçümlü Varyans Analizi veya Friedman test istatistiği sonuçlarının anlamlı görüldüğü yerlerde sırasıyla; Bonferroni Düzeltmeli çoklu karşılaştırma testi veya Friedman çoklu karşılaştırma testi kullanılarak anlamlı farka neden olan ölçüm zamanları tespit edildi. Grup içi karşılaştırmalarda Bonferroni Düzeltmesi yapıldı. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-Kare testi kullanıldı. ROC eğrisi analizi ile cut-off (kesim) değerleri saptandı.  $P<0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### IV. BULGULAR

Çalışmaya toplam 90 hasta alındı. Ancak 10 hasta çalışma dışı bırakıldı. Bunlardan 4'ünün altta yatan malignitesi, 4'ünün çeşitli organ yetmezliği mevcuttu. 2 hasta ise çalışmaya devam etmek istemedi. Toplam 80 hasta ile çalışmaya devam edildi. 80 hastanın (39 erkek, 41 bayan) 45'i PTE grubunu (20 erkek, 25 bayan), 35'i TKP grubunu (19 erkek, 16 bayan) oluşturdu. Yaş ortalaması PTE grubunda  $61\pm17$ , pnömoni grubunda ise  $62\pm15$  olarak tespit edildi. PTE'li 45 olgudan 22 olgu, toraks bilgisayarlı tomografi ile, 23 olgu ise akciğer perfüzyon sintigrafisi ile tanı aldı. Bunlardan 19'u yüksek olasılıklı, 4'ü orta olasılıklı idi.

PTE ve TKP olgularının risk faktörleri değerlendirildiğinde, PTE grubunda en sık görülen risk faktörleri; immobilizasyon ( 14 olgu, % 31 ), nüks PTE (13 olgu, % 28,9), koroner arter hastalığı (10 olgu, %23), operasyon öyküsü (9 olgu, % 20,5), travma (7 olgu, %15,6) ve 7 olguda (%15,6) seyahatti. TKP grubunda ise KOAH ( 12 olgu, %34), obezite ( 11 olgu, % 31 ) ve diyabet ( 6 olgu, % 17 ) en sık görülen risk faktörleri olarak saptandı. PTE ve TKP olgularına ait risk faktörleri Tablo 19'da özetlenmiştir.

PTE ve TKP grupları arasında risk faktörleri karşılaştırıldığında; immobilizasyon, öncesinde geçirilmiş VTE ve operasyon risk faktörlerinin, PTE grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $0.001$ ,  $0.004$ ). KOAH risk faktörü ise TKP grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu (  $p=0.001$ ).

**Tablo 19. Hastaların risk faktörleri**

| Parametre                | PTE (n=45) | TKP (n=35) | p     |
|--------------------------|------------|------------|-------|
| <b>Risk faktörleri</b>   |            |            |       |
| Obezite, n (%)           | 11 (24)    | 11 (31)    | 0.328 |
| Seyahat, n (%)           | 7 (16)     | 1 (3)      | 0.062 |
| İmmobilizasyon, n (%)    | 14 (31)    | 1 (3)      | 0.001 |
| KOAH, n (%)              | 1 (2)      | 12 (34)    | 0.001 |
| ASKH, n (%)              | 10 (23)    | 9 (26)     | 0.504 |
| Diabetes Mellitus, n (%) | 4 (9)      | 6 (17)     | 0.324 |
| PreVTE, n(%)             | 13 (29)    | 0 (0)      | 0.001 |
| Operasyon, n(%)          | 9 (21)     | 0 (0)      | 0.004 |
| Oral kontraseptif, n(%)  | 2 (5)      | 0 (0)      | 0.307 |
| Travma, n(%)             | 7 (16)     | 0 (0)      | 0.013 |

Hastaların ilk başvuru anındaki semptomları Tablo 20’de özetlenmiştir. Ateş, öksürük, ve balgam semptomlarının TKP grubunda, bacakta ödem semptomunun ise PTE olgularında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0.001).

PTE ve TKP olgularının, ilk başvuru anındaki fizik muayene bulguları karşılaştırmalı olarak Tablo 21’de gösterilmiştir. Ral, ronküs, bronşiyal solunum sesi, solunum sayısı TKP grubu için anlamlı olarak bulunurken, çap farkı PTE grubu için istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Tablo 22 ve 23’de PTE ve TKP olgularının ilk hospitalizasyon günündeki akciğer grafisi ve laboratuvar bulguları özetlenmiştir. Akciğer grafisi bulgularına göre, infiltrasyon, diyafram elevasyonu ve lineer atelektazi; laboratuvar bulgularına göre CO<sub>2</sub> düzeyi PTE grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**Tablo 20. Hastaların ilk hospitalizasyon günündeki başvuru semptomları**

| Parametre                  | PTE (n=45) | TKP (n=35) | p     |
|----------------------------|------------|------------|-------|
| <b>Başvuru Semptomları</b> |            |            |       |
| Ağrı, n(%)                 | 34(76)     | 22(63)     | 0.163 |
| Nefes Darlığı, n(%)        | 31(69)     | 27(77)     | 0.287 |
| Senkop, n(%)               | 1(2)       | 0          | 0.562 |
| Presenkop, n(%)            | 6(13)      | 2(6)       | 0.229 |
| Hemoptizi, n(%)            | 5(11)      | 6(17)      | 0.324 |
| Taşikardi, n(%)            | 6(13)      | 4(11)      | 0.538 |
| Siyanoz, n(%)              | 1(2)       | 1(3)       | 0.687 |
| Öksürük, n(%)              | 13(29)     | 30(86)     | 0.001 |
| Balgam, n(%)               | 5(11)      | 19(54)     | 0.001 |
| Ateş, n(%)                 | 6(13)      | 27(77)     | 0.001 |
| Bacakta ödem, n(%)         | 16(36)     | 1(3)       | 0.001 |

**Tablo 21. Hastaların ilk hospitalizasyon günündeki fizik muayene bulguları**

| Parametre                        | PTE (n=45) | TKP (n=35) | p     |
|----------------------------------|------------|------------|-------|
| <b>Fizik Muayene Bulguları</b>   |            |            |       |
| Ral, n(%)                        | 15(33)     | 30(86)     | 0.001 |
| Ronküs, n(%)                     | 0          | 4(11)      | 0.033 |
| Matite, n(%)                     | 9(20)      | 7(20)      | 0.613 |
| Bronşiyal ses, n(%)              | 0          | 4(11)      | 0.033 |
| Kardiyak üfürüm, n(%)            | 1(2)       | 2(6)       | 0.406 |
| Ek ses, n(%)                     | 1(2)       | 2(6)       | 0.406 |
| Homans testi, n(%)               | 7(16)      | 0          | 0.014 |
| Çap farkı, n(%)                  | 17(38)     | 2(6)       | 0.001 |
| Solunum sayısı(/dakika) (ort±ss) | 24 ±4      | 26 ±5      | 0.003 |
| Nabız(/dakika) (ort±ss)          | 97±19      | 102±13     | 0.452 |

**Tablo 22. Hastaların ilk hospitalizasyon günündeki akciğer grafisi bulguları**

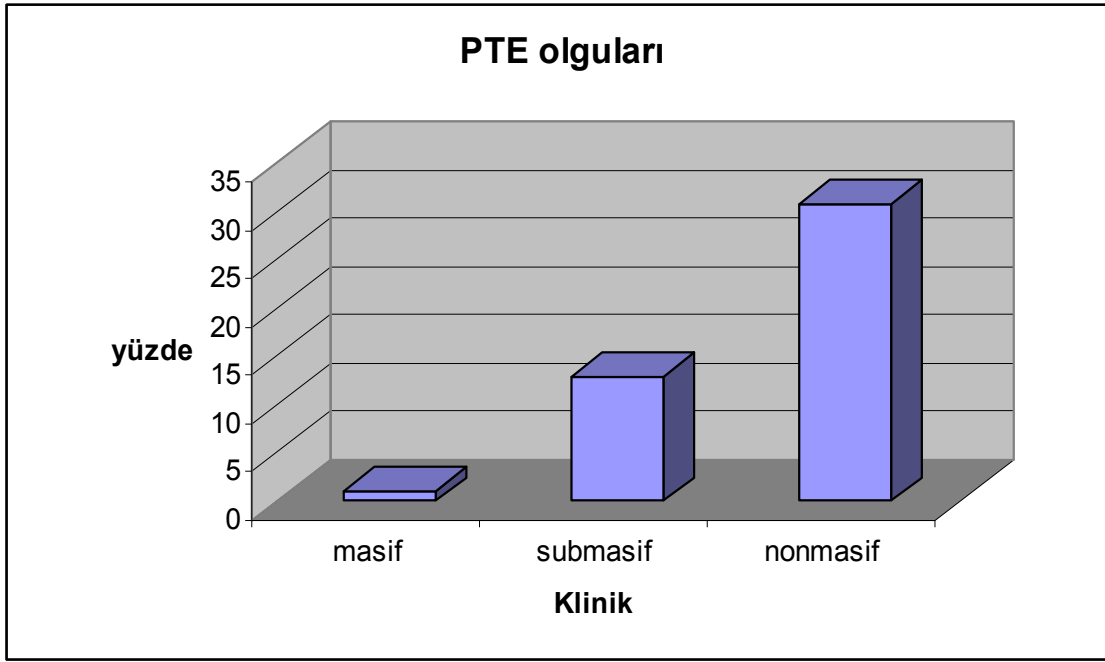
| Parametre                        | PTE (n=45) | TKP (n=35) | p     |
|----------------------------------|------------|------------|-------|
| <b>Akciğer Grafisi Bulguları</b> |            |            |       |
| İnfiltrasyon, n(%)               | 10(22)     | 35(100)    | 0.001 |
| Diyafram elevasyonu, n(%)        | 20(44)     | 0          | 0.001 |
| Lineer atelektazi, n(%)          | 8(18)      | 0          | 0.007 |
| Sinüs kapalılığı, n(%)           | 17(38)     | 11(31)     | 0.363 |
| Plevral efüzyon, n(%)            | 2(4)       | 5(14)      | 0.126 |
| Hiler dolgunluk, n(%)            | 15(33)     | 8(23)      | 0.219 |
| Kardiyomegali, n(%)              | 10(22)     | 10(29)     | 0.347 |

**Tablo 23. Hastaların ilk hospitalizasyon günündeki laboratuvar bulguları**

| Parametre               | PTE (n=45)   | TKP (n=35)   | p     |
|-------------------------|--------------|--------------|-------|
|                         | ort±ss       | ort±ss       |       |
| Hemoglobin, g/dl        | 13±2         | 13±2         | 0.977 |
| Beyaz küre sayısı, K/uL | 10189±3502   | 16631±28834  | 0.150 |
| Platelet sayısı, K/uL   | 241418±80078 | 217114±89911 | 0.193 |
| ALT                     | 28±18        | 41±41        | 0.221 |
| AST                     | 36±42        | 41±42        | 0.634 |
| pH                      | 7.44±0.03    | 7.42±0.05    | 0.270 |
| PaO <sub>2</sub>        | 64±13        | 57±10        | 0.056 |
| PaCO <sub>2</sub>       | 30±5         | 35±8         | 0.005 |
| HCO <sub>3</sub>        | 21±2         | 23±4         | 0.041 |
| SaO <sub>2</sub> (%)    | 92±5         | 89±8         | 0.186 |

PTE grubundaki hastaların klinik durumları değerlendirildiğinde 1 olgu masif, 13 olgu submasif ve 31 olgu nonmasif emboli olarak sınıflandırıldı (Şekil 3).

**Şekil 3. PTE hastalarının klinik sınıflaması**



PTE’li olgularda antikoagülan tedavi başlanmadan önce D-dimer düzeylerine bakıldı ve sonrasında antikoagülan tedavisi başlandı. TKP grubundaki hastalar ise antibiyotik tedavisi öncesinde D-dimer düzeylerine bakılarak sonrasında tedavilerini aldılar.

PTE ve TKP grubundaki hastalarda tanı anında (0.gün ); tedavi başlangıcı sonrası 3. gün, 10. günler ve 1.aydaki D-dimer düzeyleri incelendi ( Tablo 24).

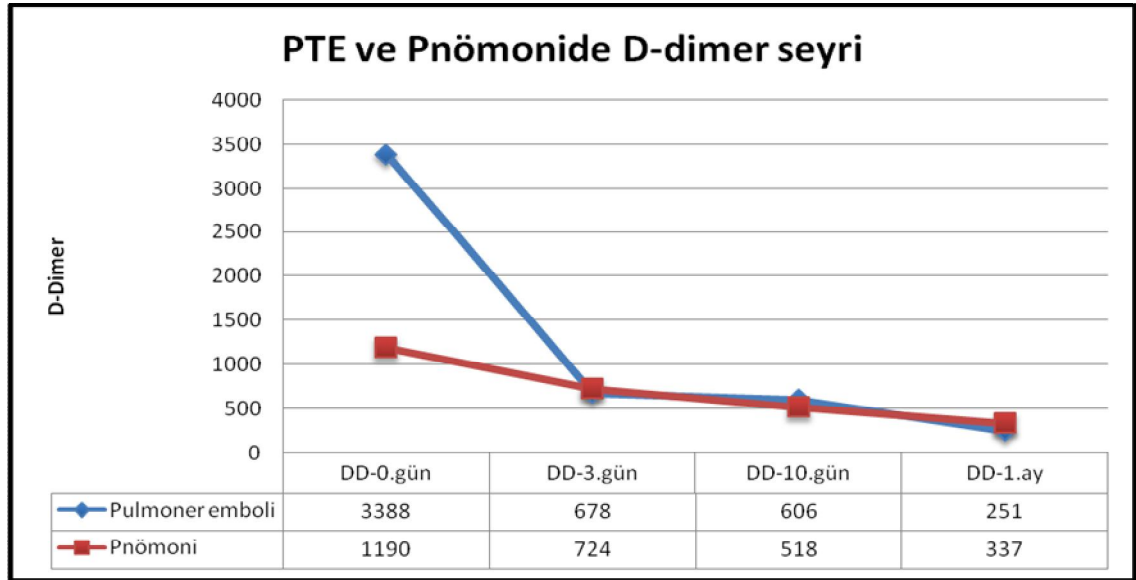


**Tablo 24. PTE ve TKP’de günlere göre D-dimer Seviyeleri**

| Günlere ait<br>D-dimer düzeyleri | PTE<br>( $\mu/L$ ) | TKP<br>( $\mu/L$ ) | p     |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|-------|
| 0.gün                            | 3388 $\pm$ 2080    | 1190 $\pm$ 1089    | 0.001 |
| 3.gün                            | 678 $\pm$ 652      | 724 $\pm$ 907      | 0.790 |
| 10.gün                           | 606 $\pm$ 655      | 518 $\pm$ 517      | 0.482 |
| 30.gün                           | 251 $\pm$ 289      | 337 $\pm$ 526      | 0.352 |

PTE’li hastalarda 0.gün D-dimer düzeyleri (3388 $\pm$ 2080  $\mu/L$ ), TKP grubuna (1190 $\pm$ 1089  $\mu/L$ ) göre belirgin olarak yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). Diğer günlerde ise PTE ve TKP arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. PTE grubundaki hastaların, D-dimer düzeylerinin 0.gün ile 3. gün arasında hızlı bir düşüş gösterdiği fakat aynı düşüşün TKP grubunda görülmediği saptandı (Şekil 4).

Şekil 4. PTE ve TKP hastalarında D-dimer seyri



Her iki hasta grubunda D-dimer düzeylerinin başlangıç düzeyine göre günler içerisinde farklılık gösterip göstermediği istatistiksel olarak değerlendirildi (Tablo 25). Buna göre PTE grubunda başlangıç düzeyine göre 3.gün, 10.gün ve 1.ay düzeylerindeki değişiklik TKP grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ).

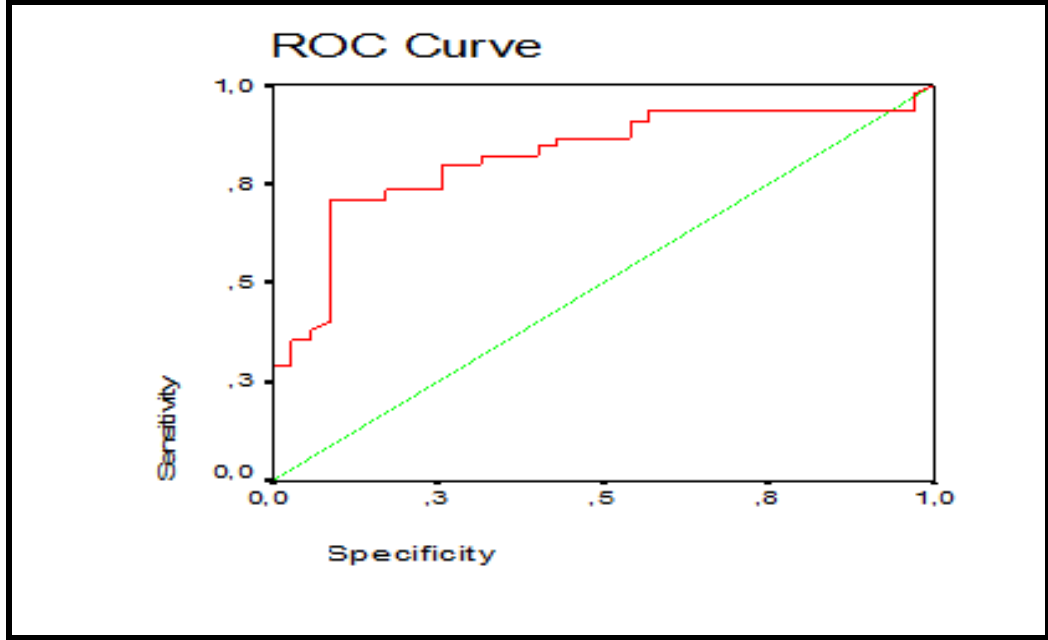
**Tablo 25. PTE ve TKP’de günler arası D-dimer seyri**

| <b>D-DİMER-PTE<br/>TKP karşılaştırılmasında</b> | <b>P</b> |
|-------------------------------------------------|----------|
| D-Dimer 0- 3. gün arası                         | 0.001    |
| D-Dimer 0- 10. gün arası                        | 0.001    |
| D -Dimer 0- 1. ay arası                         | 0.001    |

PTE ve TKP gruplarında, D-dimer cut-off (kesim) değeri "ROC" eğrisi ile değerlendirildi. D-dimer 0.gün değeri 1700  $\mu$ /L’nin üzerinde olup olmamasına göre PTE ve TKP grupları karşılaştırıldığında; D-dimer düzeyinin 1700  $\mu$ /L’nin üzerinde olması, PTE tanısı için anlamlı olarak tespit edildi. PTE grubundaki 45 hastanın 36’sında (%80) D-dimer düzeyleri 1700  $\mu$ /L’nin üzerinde saptandı ( $p=0.001$ )(Şekil 5). Oysa TKP grubunda "ROC" eğrisi ters sonuç verdi. Olgularda D-dimer düzeyinin yükselmesi bizi TKP tanısından uzaklaştırdı. Bu nedenle bu grupta kesim değeri belirlemek mümkün olmadı.

Submasif ve masif PTE grupları arasındaki 0.gün D-dimer düzeyleri dikkate alındığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p> 0.05$ ).

**Şekil 5. PTE grubunda ROC curve analizi**



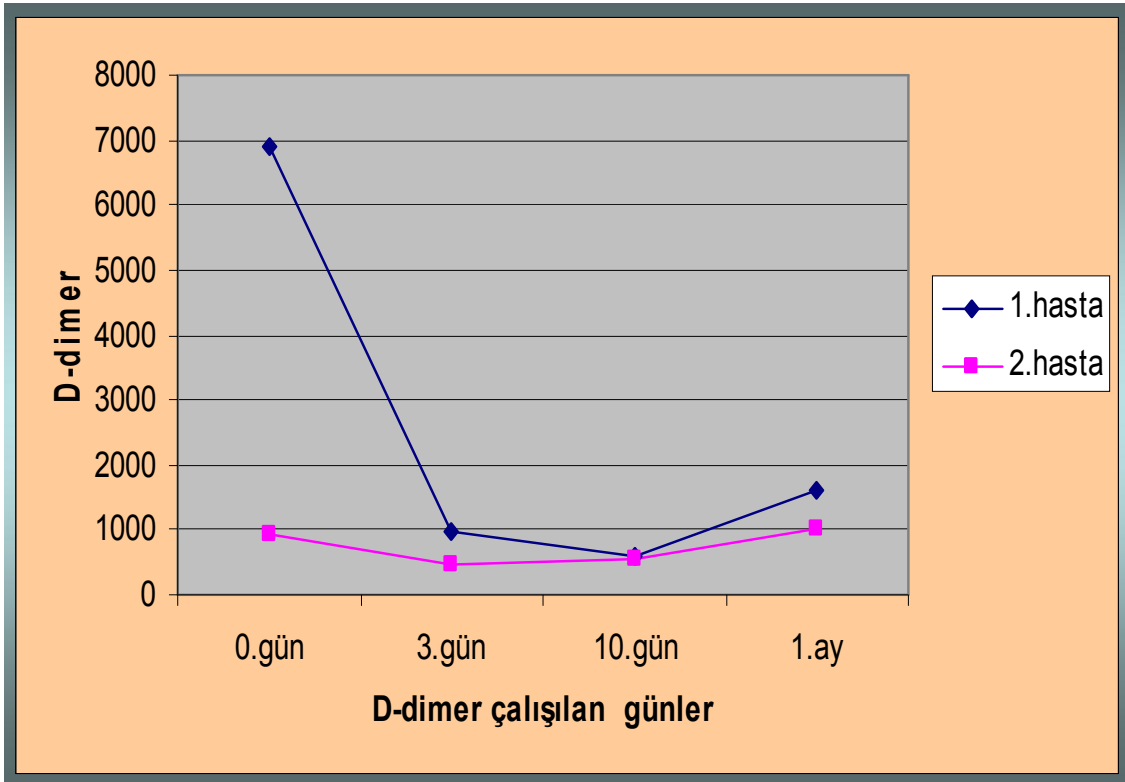
PTE grubundaki 2 hasta (% 4,4) çoklu organ yetmezliği ile kaybedildi. Bu iki hastanın hospitalizasyonuna devam edilirken ölçülen 1. ay D-dimer düzeyleri de yüksek olarak tespit edildi (Şekil 6).

PTE ve TKP grubundaki hastaların EKG'leri, Daniel ve ark. tarafından tanımlanan metodla iki kardiyolog tarafından değerlendirilerek skorlamaları yapıldı. Hastalarda tanı anında 0.gün, tedavi başlangıcı sonrası 3.gün, 10.gün ve 1.aydaki EKG skorları incelendi. Gözlemciler arası istatistiksel değişkenlik anlamlı değildi (Cronbach alfa katsayısı:0,99). Her iki gruptaki EKG skorlarının ortanca değerlerinin günlere göre karşılaştırılması ve grup içi karşılaştırmaları yapıldı ( Tablo 26). Gruplarda eş günler arasındaki EKG skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemekle beraber grup içi karşılaştırmalarda PTE grubunda EKG skorunun daha hızlı bir düşüş gösterdiği izlendi (Şekil 7).

PTE grubundaki hastaların 13'üne EKO yapıldı. EKO bulguları incelendiğinde 13 hastada sağ ventrikül dilatasyonu ve/veya hipokinezi, 4 hastada septumda paradoks hareket gözlemlendi.

Antikoagülan tedavi başlanan PTE hastalarında, tedaviye klinik ve laboratuvar yanıt alınması durumunda taburcu edildiler. Bu hastalar 1. yıl sonunda telefonla arandılar ve nüks açısından değerlendirildiler. Takip edilen hastalarda nüks vaka olmadığı saptandı. Öncesinde VTE öyküsü olan hastaların antikoagülan tedavileri ömür boyu olarak düzenlendi. TKP grubundaki hastalar, uygun antibiyotik tedavileri sonrasında klinik ve laboratuvar değerlerinin düzelmesi sonucunda ortalama 10,5 günde taburcu edildiler. Birinci ay kontrollerine çağrılan hastaların klinik ve radyolojik olarak düzeldikleri ve komplikasyon oluşmadığı gözlemlendi.

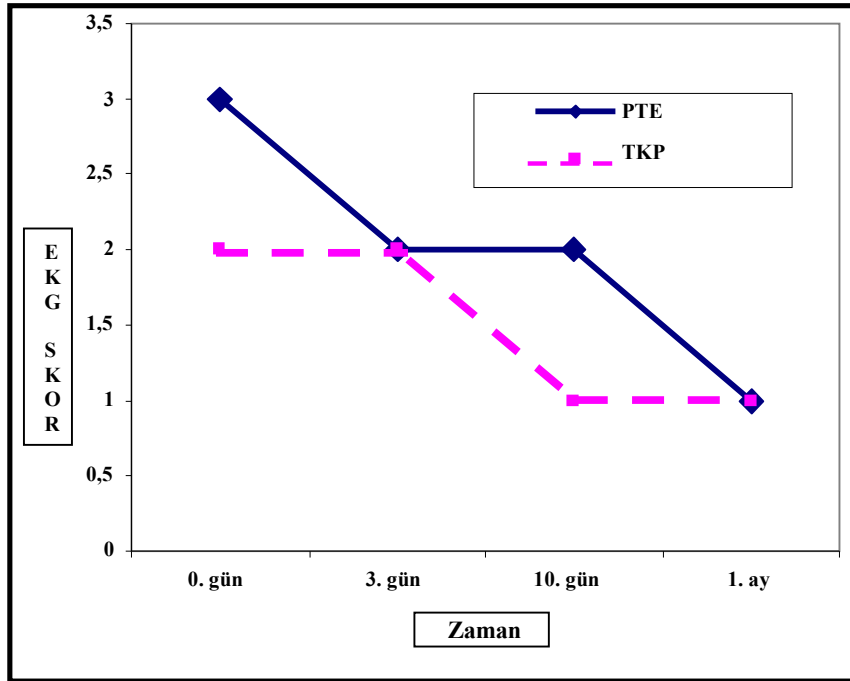
**Şekil 6. PTE'li eksitüs olan 2 hastanın D-dimer düzeyleri**



**Tablo 26. PTE ve TKP gruplarında farklı ölçüm günlerine göre EKG skorları**

| Günler         | PTE<br>Median<br>(Min-Max) | TKP<br>Median<br>(Min-Max) | P       |
|----------------|----------------------------|----------------------------|---------|
| <b>0. Gün</b>  | 3 (0-20)                   | 2 (0-13)                   | P=0.262 |
| <b>3. Gün</b>  | 2 (0-9)                    | 2 (0-12)                   | P=0.741 |
| <b>10. Gün</b> | 2 (0-17)                   | 1 (0-12)                   | P=0.416 |
| <b>1. Ay</b>   | 1 (0-17)                   | 1 (0-12)                   | P=0.879 |

**Şekil 7. PTE ve TKP hastalarında EKG skorlamalarının tedavi altındaki değişimi**



## V. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Plazma D-dimerleri endojen fibrinolitik sistemin fibrini yıkması ile oluşur. Fibrinojen ve fibrinden türeyen fibrin degradasyon ürünlerinin tersine D-dimerler spesifik çapraz bağlı fibrin türevleridir. Koagülasyon aktivitesini günümüzde en iyi gösteren laboratuvar belirteçlerden biridir. Plazma fibrinojenin % 2-3'ü plazmada fibrine yıkıldığından sağlıklı bireylerde küçük miktarlarda plazmada tespit edilebilir.

Plazma D-dimer seviyeleri protrombotik durumun belirteci olmanın yanında aynı zamanda tromboembolik riskin göstergesi olabilir (38). VTE'de D-dimer seviyelerinin kontrollere göre yaklaşık 8 kat arttığı gösterilmiştir. Trombozun yaygınlığı ile plazma D-dimer tepe seviyelerinin uyumlu olduğu saptanmıştır (58). Fraser ve ark. direkt MRI ile görüntülemesi ile; D-dimer seviyelerinin pıhtının volümü ve yüzey alanı ile korelasyon gösterdiğini ispatlamışlardır (31). Hayashi ve ark. da sol atrial trombüs varlığında artmış D-dimer seviyelerinin trombüs hacmi ile korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (40). Her ne kadar bizim çalışmamızda masif ve submasif embolileri karşılaştıracak kadar vaka sayısı yeterli olmamakla birlikte masif emboli ile izlenen vakanın 0. gün D-dimer düzeyi, submasif ve nonmasif emboli grubundaki vakalara göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur (8405 µ/L).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, hem intravasküler hem de ekstrasvasküler koagülasyonun akut ve kronik akciğer hasarı ile ilişkili olduğunu desteklemiştir. Koagülasyon yolunun intraalveoler aktivasyonu pulmoner interstisyum ve alveolde fibrin birikimine yol açar. Birçok inflamatuvar sitokin endotel hasarı, koagülasyon disregülasyonu ve fibrinoliz aktivasyonunda yer alabileceği öne sürülmüştür (1,37,43). D-dimer'in intravasküler fibrin yıkımından oluştuğu ve fibrinolitik sistem aktivitesi için bir belirteç olarak görev yaptığı

bilinmektedir. Ayrıca, pnömoni sırasında vasküler konjesyon geliştiği, alveoler kavitenin fibrin ile dolduğu ve fibrinin de fibrinolitik sistem ile enzimatik olarak yıkılması sonucu oluşan fibrin yıkım ürünlerinin dolaşıma katılabileceği de gösterilmiştir. Böylece plazmada da fibrin yıkım ürünü olan D-dimerin yükseldiği belirtilmiştir (80,24).

Pnömoni olgularının ağırlığı arttıkça D-dimer düzeylerinin de yükseldiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Rodoplu ve ark. nın (84) yaptıkları çalışmada D-dimer düzeyleri ile Pnömoni Ağırlık İndeksi (PSI) arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır. D-dimer düzeylerinin PSI ile orantılı olarak arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır ( $p < 0.007$ ).

Shilon ve ark. ile Ribelles ve ark. nın yaptıkları benzer iki çalışmada da D-dimer düzeyleri PSI ile pozitif bir korelasyon göstermiş ve grup I'den grup V'e doğru (hastaların ağırlığı ile) hastaların D-dimer düzeylerinde belirgin bir artış saptamışlardır (82,85).

Güneysel ve ark. 51 olguda ELISA yöntemi ile yaptıkları çalışmada şiddetli pnömonisi olan hastalarda D-dimer düzeylerinin, şiddetli olmayan gruba göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır ( $2438 \pm 2158$  ng/ml,  $912 \pm 512,6$  ng/ml) (36).

Levi ve ark. ağır pnömoni tanılı kritik hastalarda yapmış oldukları çalışmada D-dimer düzeylerinin C-reaktif protein, lökositöz veya bakteriyemi gibi sistemik fibrinolitik aktivasyon belirteçlerinden çok plevral efüzyon, pulmoner tutulum ve radyolojik görünüm ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca D-dimer düzeylerinin alveoler veya interstisyel pnömonisi olan hastalarda bronkopnömonisi olanlara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (56).

Shorr ve ark. ile Pettila ve ark. D-dimer ve interlökin- 6 gibi sitokinleri içeren koagülasyon sistem aktivasyon belirteçleri arasında bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir (75,86).



Bizim çalışmamızda da TKP grubundaki hastaların ortalama D-dimer düzeyleri 0.gün  $1190 \pm 1089 \mu\text{L}$ , 3.gün  $724 \pm 907 \mu\text{L}$ , 10.gün  $518 \pm 517 \mu\text{L}$  ve 1.ay  $337 \pm 526 \mu\text{L}$  olarak bulundu. TKP hastalarının 0. gün, 3. gün ve 10.gün ortalama D-dimer düzeyleri  $500 \mu\text{L}$  üzerinde saptandı. Birinci ay ortalama D-dimer düzeyleri normal olarak tespit edildi.

Castro ve ark. nin yaptığı çalışmada TKP grubu ile kontrol grubu arasında D-dimer düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmuşlardır. TKP grubundaki ortalama D-dimer düzeyi  $2695 \pm 2908 \text{ ng/ml}$  iken, kontrol grubunda ortalama D-dimer düzeyi  $241 \pm 164 \text{ ng/ml}$  olarak saptamışlardır (16).

Pulmoner tromboembolinin ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken önemli hastalıklardan bir tanesi de TKP'dir. İki hastalık arasında semptomlar (nefes darlığı, öksürük, ateş, göğüs ağrısı, terleme) ve klinik bulgular (takipne, taşikardi, siyanoz, ral) benzer olabileceği gibi laboratuvar testleri (hipoksi, lökositoz) nonspesifiktir. Ayrıca akciğer grafisinde de (opasite, plevral efüzyon) benzer bulgular görülebilir ve her iki hastalığın insidansı yaş ile birlikte artmaktadır. Bu benzerliklerden dolayı her iki hastalığın ayırıcı tanısını yapmak güç olmaktadır.

Castro ve ark. 52 pulmoner emboli ile 19 TKP şüphesi olan hastada D-dimer'in tanısallık değerini araştırmışlar ve PTE şüphesi olan hastaları ventilasyon –perfüzyon sintigrafisine göre yüksek ve düşük olasılıklı olmak üzere 2 gruba ayırmışlardır. Yüksek olasılıklı gruptaki ortalama D-dimer düzeyi ( $6044 \pm 4505 \text{ ng/ml}$ ), düşük olasılıklı gruptaki D-dimer düzeyine ( $2144 \pm 2522 \text{ ng/ml}$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. ( $p < 0.05$ ). TKP grubundaki hastaların ortalama D-dimer düzeyi ( $2695 \pm 2908 \text{ ng/ml}$ ) ile düşük olasılıklı PTE grubu ( $3592 \pm 3798 \text{ ng/ml}$ ) arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte, TKP grubu ile yüksek olasılıklı PTE grubu arasında ( $6044 \pm 4505 \text{ ng/ml}$ ) anlamlı fark saptamışlardır ( $p=0.01$ ) (16).

Riamondi ve ark. çeşitli endikasyonlarla hastaneye yatan 225 hastanın plazma D-dimer düzeylerini değerlendirip, hastaları 8 grupta sınıflandırmışlar (akciğer enfeksiyonu, diğer enfeksiyonlar, neoplastik hastalıklar, koroner ve serebrovasküler hastalıklar, kalp yetmezliği, romatolojik hastalıklar, venöz tromboemboli ve diğer sebepler ). PTE hastalarının D-dimer düzeyleri sadece koroner arter hastalığı, serebrovasküler ve romatolojik hastalığı olanlardan anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır. TKP hastalarında da D-dimer düzeyleri yüksek olarak bulunmuş fakat PTE hastalarının sonuçları ile anlamlı bir fark saptamamışlardır (81).

Atalay ve ark.nın (9) yaptıkları çalışmada, acil servise başvuran 399 hastaya lateks yöntemi ile D-dimer düzeylerine bakılmış ve başvuran hastalardan 38'inde PTE saptanmıştır. Bunların ortalama D-dimer düzeyi  $2707,5 \pm 1898,3$  ng/ml olarak bulunmuştur. Hastalardan 26'sına TKP tanısı konulmuş ve ortalama D-dimer düzeyi  $799,6 \pm 1136,4$  ng/ml olarak saptanmıştır. D-dimer düzeyi PTE tanısı alan olgularda, TKP olgularına göre istatistiksel olarak belirgin yüksek bulunmuştur (  $p < 0.05$ ).

Rodoplu ve ark. nın yaptıkları çalışmada ise PTE grubunun ortalama D-dimer düzeyini ( $748,3 \pm 769,6$   $\mu$ /L) pnömoni grubunun D-dimer düzeyinden ( $357,8 \pm 294,7$   $\mu$ /L) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulmuşlardır (84).

Bizim çalışmamızda da PTE grubundaki hastaların 0. gün (tanı anında) ortalama D-dimer düzeyleri ( $3388 \pm 2080$   $\mu$ /L), TKP grubundaki hastaların 0. gün ortalama D-dimer düzeylerine ( $1190 \pm 1089$   $\mu$ /L ) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (  $p=0.001$ ). Ayrıca D-dimer düzeylerinin zamana göre yüzde değişimleri alınıp, PTE ve TKP grupları arasında değerlendirildiğinde; D-dimer 0.gün- 3.gün, 0.gün- 10.gün ve 0.gün- 1.ay arasındaki fark PTE lehine istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (sırayla  $p=0.001$ ,  $0.001$ ,  $0.001$ ).

Tanı anında bakılan D-dimer düzeylerinin, PTE ve TKP grupları arasında cut-off (kesim) değeri tespiti için "ROC" eğrisi analizi yapıldı. D-dimer düzeyinin 1700 µ/L nin üzerinde olup olmamasına göre PTE ve TKP açısından karşılaştırdığımızda; D-dimer düzeyinin 1700 µ/L'nin üzerinde olması PTE tanısı için anlamlı olarak bulunmuştur. PTE olan 45 hastadan 36'sında (%80) D-dimer 1700 µ/L'nin üzerinde tespit edilmiştir (p=0.001).

Trombozlu hastalarda antikoagülan tedavi ile D-dimer seviyelerinin azalması beklenmektedir. Eğer D-dimer antikoagülan tedavi başladıktan sonra bakılırsa, hızla azalacağı için VTE'yi ekarte ettirmez. D-dimer ölçümü ve diğer objektif testler her zaman elde edilebilir olmadığından dolayı (gece şartları vb.) VTE şüphelenilen hastalarda sıklıkla test uygulanmadan önce antikoagülan tedavi başlanmaktadır. Bununla birlikte D-dimer düzeylerinde düşme beklenildiğinden dolayı bu uygulama yanlış negatif sonuçlar doğurmaktadır.

Couturaud ve ark. nin yaptıkları çalışmada; VTE tanısı konan ve antikoagülan tedavi alan hastalarda 24. saat sonunda D-dimer seviyelerindeki düşüşün oranını ve sensitivitedeki azalmayı hesaplamışlardır. Çalışma sonunda heparin tedavisi başlanan hastalarda 24.saat sonunda D-dimer düzeylerinde %25 azalma ve sensitivitede de % 95,6'dan % 89,4'e gerileme ve 48. saat sonunda ise D-dimer düzeylerinde % 40'luk azalma bulmuşlardır (21).

Antikoagülan tedavisi başladıktan sonra eğer D-dimer düzeyleri hızlıca düşmezse, VTE'yi ekarte etmek mümkün olabilmektedir. Bizim çalışmamızda da PTE grubundaki hastalarda ilk başvuruda ölçülen D-dimer düzeylerinin 3. günde belirgin olarak düştüğü, TKP grubunda ise aynı düşüşün izlenmediği saptanmıştır. PTE grubunda D-dimer düzeylerinde % 80, TKP grubunda ise % 40'luk bir düşüş gözlenmiştir. Tedavi altında D-dimer düzeylerinin takibi, PTE ve pnömoni ayırıcı tanısında kullanılabileceği gibi PTE tanısının doğrulanmasında da kullanılabileceği düşünülebilir.

VTE olgularının % 5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülmektedir. Nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6- 12 aydır (2). Kanser ve kalıtsal trombofili hastalarında nüks oranları daha yüksektir (99). Antikoagülan tedavi tamamlandıktan sonra kontrollerde D-dimer seviyeleri yüksek seyreden hastalarda nüks oranı yüksek bulunmuştur (71).

Son yapılan prospektif gözlemsel çalışmalar, D-dimer düzeylerinin rekürrens riski için prediktif bir değer taşıdığını göstermiştir. D-dimer testi bireysel olarak uzamış antikoagülan ihtiyacını değerlendirmeye yardım edebilir. Prolong çalışmasında, antikoagülan tedavi bırakıldıktan 1 ay sonra hastalara D-dimer testi uygulanmıştır. Normal D-dimer düzeyi olan hastalara antikoagülasyon sürdürülmemiş, yüksek D-dimer düzeyi olan hastalar ise antikoagülan almaya ve almamasına randomize edilmişlerdir. Yaklaşık 1,4 yıl takip edilen hastalarda, normal D-dimer düzeyi olup tedavi almayan grupta rekürrens riski % 6,2, yüksek D-dimer düzeyi olup tedavi almayan grupta % 15, yüksek D-dimer düzeyi saptanan ve tedavi alan grupta ise rekürrens riski % 2,9 olarak bulunmuştur (72).

Prandoni ve ark. rekürren VTE'nin kümülatif insidansını, 2.yıl %17.5, 5.yıl % 24.6 ve 8.yılda % 30.3 olarak bulmuşlardır (77).

Heit ve ark. ise rekürren VTE'nin kümülatif insidanslarını 1.yıl % 12,9 ve 10. yıl % 30,4 olarak hesaplamışlardır (41). Bizim çalışmamızda 1.yıl sonunda nüks vaka izlenmemiştir.

Antikoagülasyon kesildikten sonra, geçici risk faktörleri olan hastalara göre kalıcı risk faktörleri olan ve idiyopatik VTE olan hastalarda D-dimer düzeyleri ve rekürrens risk oranları daha yüksektir (72).

Sonuç olarak PTE grubundaki hastaların tanı anındaki (0.gün) ortalama D-dimer düzeyleri, TKP grubundaki hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca D-

dimer düzeylerinin zamana göre yüzde değişimleri alınıp, PTE ve TKP grupları arasında değerlendirildiğinde; PTE grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Tanı anında bakılan D-dimer düzeylerinin PTE ve TKP grupları arasında kesim değeri için "ROC" eğrisi analizi yapıldığında D-dimer seviyesinin 1700 µ/L'nin üzerinde olması PTE tanısı konmasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Antikoagölan tedavi başladıktan sonra PTE grubundaki hastalarda D-dimer düzeylerinin belirgin düştüğü, oysa aynı düşüşün TKP grubunda izlenmediği saptanmıştır.

Bu alışmada, PTE tedavisi tamamlanan hastalarda rekürrens görölebileceğini öngörmüştük. Ancak takip edilen hastaların 1. yıl sonu kontrollerinde rekürrens görölmemiştir.

Bu sonuçlardan yola çıkılarak, tanı anında bakılan serum D-dimer kantitatif düzeylerinin PTE ve TKP ayırıcı tanısında yararlı olabileceği, antikoagölan tedavi altında D-dimer düzeylerinin, PTE'li hastalarda TKP hastalarına göre daha hızlı düşüş gösterdiğinden ayırıcı tanı ve PTE tanısının doğrulanmasında kullanılabileceği düşünölebilir.

## VI. ÖZET

Bir fibrin yıkım ürünü olan D-dimerin kalitatif düzeyi PTE'yi dışlamada ya da ileri tanı metodlarına yönlendirmede önemli bilgiler verir. Oysa D-dimerin kantitatif düzeylerinin D-dimer pozitifliği oluşturan diğer hastalıkların ayırıcı tanısında bir yeri olup olmadığı ve hatta D-dimer kantitatif düzeylerini takip etmenin, PTE takibinde bir yeri olup olmadığı çok iyi bilinmemektedir.

Bu çalışmada; D-dimer kantitatif düzeylerinin PTE'nin TKP'den ayırıcı tanısında yeri olup olmadığı ve antikoagülan tedavi altında nasıl bir değişim gösterdiği ve bu değişimin hastalığın ağırlığı ve rekürrens ile ilişkisinin olup olmayacağına gösterilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya toplam 80 hasta alındı. PTE tanısı alan 45 hasta çalışma grubunu, TKP tanısı konulan 35 hasta ise kontrol grubunu oluşturdu. PTE ve TKP tanısı alan hastalarda antikoagülan ya da antibiyotik tedavi almadan önceki ilk kabulde, tedavi başladıktan sonra 3.gün, 10.gün ve 1. ayda kan D-dimer düzeyleri D-dimer Plus adı verilen lateks takviyeli immunitürbidimetrik yöntemle ölçüldü. Hastaların demografik bilgileri, risk faktörleri, semptom ve fizik muayene bulguları, laboratuvar ve radyolojik inceleme sonuçları kaydedildi.

Antikoagülan tedavileri tamamlanan PTE hastalarının 1.yıl sonu takiplerinde nüks görülmedi. TKP grubundaki hastalar uygun antibiyotik tedavileri sonrasında ortalama 10.5 günde klinik ve laboratuvar değerlerinin düzelmesi sonucunda taburcu edildiler.

PTE grubundaki hastaların tanı anındaki (0.gün) ortalama D-dimer düzeyleri, TKP grubundaki hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca D-dimer düzeylerinin zamana göre yüzde değişimleri alınıp, PTE ve TKP grupları arasında değerlendirildiğinde;

PTE grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Tanı anında bakılan D-dimer düzeylerinin PTE ve TKP grupları arasında kesim değeri için "ROC" eğrisi analizi yapıldığında D-dimer seviyelerinin 1700  $\mu$ /L'nin üzerinde olması PTE tanısı konmasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Antikoagülan tedavi başladıktan sonra PTE grubundaki hastalarda D-dimer düzeylerinin belirgin düştüğü oysa TKP grubunda aynı oranda düşüşün izlenmediği saptandı. PTE tedavisi tamamlanan hastalarda rekürrens görülebileceğini öngörmüştük. Ancak bu çalışmada rekürrens görülmemiştir.

Bu sonuçlardan yola çıkılarak, tanı anında bakılan serum D-dimer kantitatif düzeylerinin PTE ve TKP ayırıcı tanısında yararlı olabileceği, antikoagülan tedavi altında D-dimer düzeylerinin, PTE'li hastalarda TKP hastalarına göre daha hızlı düşüş gösterdiğinden ayırıcı tanı ve PTE tanısının doğrulanmasında kullanılabileceği düşünülebilir.

## **VI. SUMMARY**

Qualitative analysis of D-dimer, i.e., a fibrin degradation product, is important in excluding pulmonary thromboembolism (PTE) or deciding advanced methods for diagnosis. But it is not still well known that quantitative analysis of D-dimer has a role in differential diagnosis of other diseases that cause positive D-dimer levels. Besides it is also uncertain that the follow up of D-dimer levels has a role in PTE.

In this study; it was aimed to identify the value of quantitative D-dimer levels in differential diagnosis of PTE and community acquired pneumonia (CAP) and to determine the alteration in D-dimer levels during anticoagulant treatment. It was also aimed to evaluate the effect of this alteration to severity and recurrence of PTE.

A total of 80 patients were included for the study. Study was continued with 45 PTE patients and 35 CAP patients. Serum D-dimer levels were measured with latex added immunoturbidometric method, named as D-Dimer plus, at first during admission before initiating any antibiotic or anticoagulant therapy and then at 3<sup>rd</sup> day, 10<sup>th</sup> day and 1<sup>st</sup> month of treatment. The demographic characteristics, risk factors, symptoms and findings of physical examination, laboratory parameters and radiology results were recorded.

No recurrence was seen at the end of 1<sup>st</sup> year follow up period among the patients who completed their anticoagulant therapy for PTE. Patients with CAP were discharged at mean 10.5 days when their clinic and laboratory parameters were improved by appropriate antibiotic therapy.

Mean D-dimer levels at admission (day 0) were found significantly higher in PTE patients than CAP patients. When the % changes in D-dimer levels with time were compared it



was again statistically significantly higher in PTE group. ROC curve analysis was used to determine the cut-off value for D-dimer levels at admission. D-dimer level  $> 1700 \mu\text{L}$  was found statistically significant as a cut- off value for the diagnosis of PTE.

After the initiation of anticoagulant therapy a significant decrease in D-dimer levels was identified in PTE group but not in CAP group. We hypothesized that recurrence can be seen after completion of anticoagulant therapy in PTE but no recurrence was found in this study.

These results pointed out that quantitative serum D-dimer levels at admission could be used in differential diagnosis of PTE and CAP. Since it shows rapid decrease in PTE patients under anticoagulant therapy than CAP patients, D-dimer levels can be used for differential diagnosis and confirmation of PTE.

## VII. KAYNAKLAR

1. Abraham E. Coagulation abnormalities in acute lung injury and sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol*.2000;22: 401-404.
2. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin optimal duration Italian trial investigators. *N Eng J Med* 2001; 345:165-9.
3. Alderson PO, Martin EC. Pulmonary embolism: Diagnosis with multiple imaging modalitis. *Radiology* 1987;164: 297-312.
4. Alper H. İmmünsüpressif hastalarda akciğer patolojilerinin radyolojisi. In: Uçan ES, ed. *Pnömoniler: Bir Devrin Uyanışı*. İzmir: Saray Tıp Kitabevi, 1996, 243-58.
5. Altıntop L, Yardan T, Cander B et al. An increase of BNP levels in massive pulmonary embolism and the reduction in response to the acute treatment. *Resuscitation* 2005; 65(2): 225–9.
6. Arias E, Anderson RN, Kung HC, Murphy SL, Kochanek KD. Deaths: final data for 2001. *Natl Vital Stat Rep* 2003;52:1-115.
7. Arseven O. Venöz tromboembolizm. Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kutoğlu M (editörler). *Travma*. İstanbul: Medikal Yayıncılık, 2005; 24: 1339-42.
8. Arseven O edit. Venöz Tromboembolizm Türk Toraks Derneği 6. kış Okulu 2007, 23-27 Ocak; 2007.p.156-74.
9. Atalay F, Tor M, Erboy F, Açıkgoz Ş. Acil Servise Başvuran Hastaların D-dimer Düzeylerinin Analizi. *Toraks Derneği 8. Yıllık Kongresi*. 27 Nisan- 1 Mayıs 2005. Kemer/Antalya.

10. Bajc M, Olsson CG, Olsson B. Diagnostic evaluation of planar and tomographic ventilation and perfusion lung images in patients with suspected pulmonary emboli. *Clin Physiol Funct Imaging* 2004; 24: 249-56.
11. Bates JH, Campbell GD, Barron AL, et al. Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1992; 101:1005-12.
12. Blot SI, Rodriguez A, Sole-Violan J, et al. Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2007
13. Bolger AP, Sharma R, Li W. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002; 106: 92-9.
14. BTS Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56(Suppl IV):iv 1-64.
15. British Thoracic Society. Guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-84.
16. Castro JD, Perez RE, Montaner L, et al. Diagnostic value of D-dimer in pulmonary embolism and pneumonia. *Respiration* 2002; IV: 229-233.
17. Center for Disease Control and Prevention Premature deaths, monthly mortality and monthly physician contacts- United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46: 556.
18. Chee YL, Watson HG. Air travel and thrombosis. *British J Haematol* 2005; 130: 671-80.
19. Come PC. Echocardiographic evaluation of pulmonary embolism and its response to therapeutic interventions. *Chest* 1992; 101:151s-62s.

20. Community- acquired pneumonia/ edited by N. Suttorp, T. Welte and R. Marre. – Basel: Birkhauser. 2007- 3764375620.
21. Couturaud F, Kearon C, Bates SM, Ginsberg JS. Decrease in sensitivity of D-dimer for acute venous thromboembolism after starting anticoagulant therapy. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2002; 13: 241-246.
22. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007; 44: 62-9.
23. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK. Comparison of atrial natriuretic peptide, BNP and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 828-31.
24. Deitcher SR, Eisenberg PR. Elevated concentrations of cross-linked fibrin degradation products in plasma. *Chest* 1993; 103:1107-12.
25. Dloras JS. Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1990; 81: 1860-73.
26. Duygu H, Turk U, Zoghi M, Nalbantgil S. The importance of plasma B-type natriuretic peptide levels in cardiovascular diseases. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5: 305-11.
27. Ekim N. Pulmoner tromboembolizm. *Akciğer Hastalıkları Cep Kitabı*. Ed. Y. İzzettin Barış. Ankara 1998. Birinci baskı. Atlas kitabevi, s. 309-28.
28. Ewing S, Torres A. Severe Community Acquired Pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20(3): 575-587.
29. Fang GD, Fine M, Orloff J, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy; a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Balt)* 1990; 69: 307-16.

30. Fedullo PF, Tapson VF. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl Med* 2003; 349: 1247-56.
31. Fraser DG, Moody AR, Martel A, Morgan P. Determinants of D-dimer level in patients presenting with deep venous thrombosis assessment using magnetic resonance thrombus imaging. In Abstracts from the European Haematology Association 5th Congress, June 27, 2000: Birmingham, Ala. Abstract 513.
32. Goldhaber SZ. Pulmoner embolism. *New Eng J Med* 1998; 339: 93-104.
33. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DH, et al. Factors associated with an antemortem diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Med* 1982; 73: 822-826.
34. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, Juni JE, Thrall J, McKusick KA, Froelich JW, Alavi A. Ventilation- perfusion scintigraphy in PIOPED study. Part II: Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med* 1993; 34: 1119-26.
35. Grifoni S, Olivetto I, Ceccihini P. Utility of an integrated clinical, echocardiographic and venous ultrasonographic approach for trial of patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1230-5.
36. Güneysel Ö, Pirmit S, Karakurt S. Plasma D-dimer Levels Increase With the Severity of Community Acquired Pneumonia. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2004; 52(4): 341-347.
37. Günther A, Mosavi P, Heinemann S, et al. Alveolar fibrin formation caused by enhanced procoagulant and depressed fibrinolytic capacities in severe pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 454-462.
38. Hager K, Platt D. Fibrin degradation product concentrations (D-dimer's) in the course of ageing gerontology 1995; 41: 159-165.

39. Hall MJ, DeFrances CJ. National hospital discharge survey. Adv Data 2001; 2004: 1-20.
40. Hayashi I. Laboratory diagnosis of left atrial thrombosis in patients with mitral stenosis. Fukuoka Igaka Zasshi 1991; 82: 550-61.
41. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism –A population –based cohort study. Arch Intern Med 2000; 160:761-768.
42. Hyers TM. Venous Thromboembolism. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1-14.
43. Idell S. Coagulation, fibrinolysis and fibrin deposition in acute lung injury. Crit Care Med 2003; 31(Suppl): S213- S220).
44. IDSA/ATS Guidelines for CAP in Adults. CID 2007; 44: S27-72.
45. Işık S. Akciğer infeksiyonları radyolojisi. In: Numanoğlu N, Wilke A, ed. Güncel Bilgiler Işığında Pnömoniler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2000: 129-72.
46. Janssen RS, Louis ME, Saten GA, et al. HIV infection among patients in US acute-care hospitals. N Eng J Med 1992; 327: 445-52.
47. Jay Menaker J, Stein DM, Scale TM. Incidence of early pulmonary embolism after injury. J Trauma 2007; 63: 620-4.
48. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. American College of Chest Physicians-Evidence based clinical practice guideliness (8th edition). Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 2008; 133:454S-545S.
49. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. Arch Intern Med 2002; 162: 747-56.

50. Kıratlı PÖ. Pulmoner Tromboembolide Radyonüklid Görüntülemenin Yeri. *Toraks Dergisi* 2007; 8: 41-46.
51. Kleine J, Johns K, Colucciella S, Israel E. New diagnostic tests for pulmonary embolism. *Annals of emergency medicine* 2000; 30: 168-77.
52. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, et al. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med* 2003; 115: 203-8.
53. Kooij JD, van der Zant FM, van Beek EJ, Reekers JA. Pulmonary embolism in deep venous thrombosis of the upper extremity: More often in catheter-related thrombosis. *Neth J Med* 1997; 50: 238-42.
54. Korenstein D, Wisnivesky JP, Wyer P, Adler R, Ponieman D , McGinn T. The utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review. *Biomedicine& Pharmacotherapy* 2005; 59: 240-6.
55. Kutinsky I, Blakley S, Roche V. Normal D-dimer levels in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 1569-72.
56. Levi M, Schultz MJ, Rijneveld AW, et al. Bronchoalveolar coagulation and fibrinolysis in endotoxemia and pneumonia. *Crit Care Med* 2003; 31 (suppl): S213-S220.
57. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
58. Lip GYH, Lowe GDO. Fibrin D-dimer, a useful clinical marker of thrombogenesis. *Clin Sci* 1995; 89: 205-14.
59. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease. *Nat Med* 1998; 4: 1241-3.

60. Lorut C, Ghossains M, Horellou MH, Achkar A, Fretault J, Laaban JP. A noninvasive diagnostic strategy including spiral computed tomography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care* 2000; 162: 1413-8.
61. Lutfiyya MN, Henley E, Chang LF, Reyburn SW. Diagnosis and treatment of community acquired pneumonia. *Am Fam Physician* 2006; 73: 442-50.
62. MacFarlane JT, Miller AC, Smith WHR, et al. Comparative radiographic features of community-acquired Legionnaires disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia and psittacosis. *Thorax* 1984; 39: 28-33.
63. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-6.
64. Manganeli D, Palla A. The clinical features of pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107: ( Suppl ) 25S-32S.
65. Matsuo K, Nishikimi T, Yutani C. Diagnostic value of plasma levels of brain natriuretic peptide in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 1998; 98: 2433-40.
66. Metlay JP, Kapoor WN, Fine, MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosis pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997; 278: 1440.
67. Meyer G, Collingnon MA, Guinet F. Comparison of perfusion lung scanning and angiography in the estimation of vascular obstruction in acute pulmonary thromboembolism. *Eur J Nucl Med*. 1990; 17: 315-9.
68. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P. Utility of a rapid B-type natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-9.



69. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thrombus in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 192-197.
70. Oguzulgen IK, Ekim NN, Akar N, Demirel K, Kitapci M. The role of thrombophilic risk factors in the severity of pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J* 2002; 19: 709-711.
71. Palarati G, Legnani C, Cosmi B, et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D- dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002; 87: 7-12.
72. Palarati G, Cosmi B, Legnani C. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulant therapy. *Curr Opin Pulm Med* 13: 393-397.
73. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Eng J Med* 2005; 352: 1760- 1768.
74. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 128: 243-5.
75. Pettila V, Hynninen M, Takkunen O, et al. Predictive value of procalcitonin and interleukin- 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1220-25.
76. Piccioli A, Falanga A, Baccaglini U, et al. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Haemost* 2006; 32: 694-9.
77. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.

78. Polak JF, McNeil BJ. Pulmonary scintigraphy and the diagnosis of pulmonary embolism: a perspective. Clin Chest Med 1984; 5: 457-64.
79. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spiral computed tomography replace the ventilation-perfusion scan? Clin Chest Med 2003; 24: 29- 38.
80. Quick G, Eisenberg P. Bedside measurement of D-dimer in the identification of bacteremia in the emergency department. J Emer Med 2000; 19: 217-23.
81. Raimondi P, Bongard O, de Moerloose P, et al. D-dimer plasma concentration in various clinical conditions: implication for the use of this test in the diagnostic approach of venous thromboembolism. Thromb Res 1993; 69: 125-30.
82. Ribelles JMQ, Tenias JM, Grau E, et al. Plasma D-dimer Levels Correlate with Outcomes in patients with Community-Acquired Pneumonia. Chest 2004, 124; 4: 1087-1092.
83. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. Am J Med 2000; 109: 357-361.
84. Rodoplu E, Ursavaş A, Göçmen H, Çoşkun F, Uzaslan E, Gözü RO. Toplum kökenli pnömoni olgularında serum D-dimer düzeylerinin prognostik değeri. Solunum 2008; 10: 9-14.
85. Shilon Y, Shitrit ABG, Rudensky B, et al. A rapid quantitative D-dimer assay at admission correlates with the severity of community acquired pneumonia. Blood Coag and Fibr 2003; 14: 745-48.
86. Shorr AF, Thomas SJ, Alkins SA, et al. D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. Chest 2002; 121: 1262-68.

87. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. PIOPED II Trial. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-26.
88. Stratton CW. Utilization of blood cultures in the 21st century. *Antimicrob Infect Dis Newslett* 2000; 18: 9-12.
89. Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, Elliott CG, Fedullo PF, Hales CA, et al. American Thoracic Society. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160: 1043-66.
90. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Eng J Med* 2008; 358: 1037-52.
91. Task Force on Pulmonary embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000, 21: 1301-36.
92. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 144: 390-6.
93. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
94. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2008; 29:2276-315.
95. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182-9.
96. Türk Toraks Derneği. Pulmoner Tromboembolizm Uzlaşı Raporu. 2009.

97. Türk Toraks Derneği. Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. 2009.
98. Ulukavak CT, Kokturk N, Demir N, Oguzulgen KI, Ekim N. Pulmoner emboli kuşkusu olan hastalarda üç farklı klinik olasılık yönteminin karşılaştırılması. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2005; 53: 252- 258.
99. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. Arch Bronco 2004; 40: 580-94.
100. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. JAMA 1990; 263 (20): 2753-9.
101. Venöz Trombüs ve Pulmoner Tromboembolizm Etiyopatogenezi. Kardiyovasküler Sistemde Patofizyolojik Değişiklikler, Çağrılı Editör. Ana Kar Der 2001; (1): 48-52
102. Watanabe T, Kikushima S, Tanno K, Geshi E, Kobayashi Y, Takeyama Y. Uncommon electrocardiographic changes corresponding to symptoms during recurrent pulmonary embolism as documented by computed tomography scans. Clin Cardiol 1998; 21: 858-61.
103. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? Clin Chest Med 2003; 24: 13-28.
104. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003; 107: 14-18.
105. Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. J Nucl Med 1995; 36: 2380- 7.

106. Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med* 2005; 2 (suppl A): 18-27.
107. Yoshinaga T, Ikeda S, Nishimura E, Shioguchi K, Shikuwa M, Miyahara Y, Kohno S. Serial changes in negative T wave on electrocardiogram in acute pulmonary thromboembolism. *Int J Cardiol* 1999; 72: 65-72.