



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU  
FATİH KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ  
Eğitim Sorumlusu: Doç.Dr. Esmâ GÜLDAL ALTUNOĞLU

# KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE D-DİMER DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ

**Dr. Burcugül KAYA**

**İç Hastalıkları Kliniği  
Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı  
Uzm.Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA**

İSTANBUL - 2017

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

*İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde iç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen başta şefim İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Eğitim Görevlisi olan Mehmet Emin PİŞKİNPASA olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim. Hem uzmanlık eğitimi dönemimde, hem de tezimin tüm aşamalarında görüş ve desteğini esirgemeyen Uzm.Dr. Sabahattin GÜNEŞ'e çok teşekkür ederim. Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığım ve destekleriyle bana güç katan Dr. Alişan ZIRTILOĞLU Dr.Abdullah CERİT, Dr.İlker Nihat ÖKTEN ve Dr. Tuncer ŞAK başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. İsimlerini burada saymadığım tüm dostlarıma asistanlık ve tez hazırlama süresi boyunca gösterdikleri destek ve sabırdan dolayı teşekkür ederim. Tüm aileme destekleri ve sabırları için şükranlarımı sunarım.*

*Sevgi ve Saygıyla*

Dr. Burcugül KAYA  
İstanbul 2017

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

<b>ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR</b> .....	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ii</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>iv</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>v</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>vii</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ.....	3
2.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Nedir? .....	3
2.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği Evreleri ve Prevalansı.....	5
2.1.3. Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği.....	6
2.1.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi .....	9
2.1.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Takip .....	10
2.2. PULMONER EMBOLİ.....	11
2.2.1. Pulmoner Emboli Nedir? .....	11
2.2.2. Pulmoner Emboli Risk Faktörleri .....	11
2.2.3. Pulmoner Emboli Kliniği.....	14
2.2.4. Pulmoner Emboli Tanısı.....	16
2.2.5. Pulmoner Emboli Tedavisi .....	17
2.2.6. Pulmoner Emboli Takibi.....	19
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>20</b>
3.1. HASTA GRUPLARININ SEÇİMİ.....	20
3.2. D-DİMER TESTİ .....	21
3.3. İSTATİSTİKSEL METOT.....	22

<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>23</b>
4.1. KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	23
4.2. OLGU GRUPLARINA GÖRE PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI .	27
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>33</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>38</b>



## KISALTMALAR

<b>ACCP</b>	: American College of Clinical Pharmacy
<b>ACR</b>	: Albumin/kreatinin oranı
<b>AER</b>	: Albumin atılım hızı
<b>APTZ</b>	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
<b>CKD-EPI</b>	: Chronic kidney disease epidemiology collaboration
<b>CsA</b>	: Siklosporin
<b>DMAH</b>	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
<b>EPO</b>	: Eritropoietin
<b>GFR</b>	: Glomerüler filtrasyon hızı
<b>HIV</b>	: İnsan immün yetmezlik virüsü
<b>HMG Co-a</b>	: Hidroksi metil glutaril koenzim a
<b>HÜS</b>	: Hemolitik üremik sendrom
<b>INR</b>	: Uluslararası düzeltme oranı
<b>KBY</b>	: Kronik böbrek yetmezliği
<b>KKY</b>	: Konjestif kalp yetmezliği
<b>KOAH</b>	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>MD-BT</b>	: Multidetektörlü bilgisayarlı tomografi
<b>NSAİ</b>	: Non steroid antiinflamatuvar
<b>OKS</b>	: Oral kontraseptif
<b>PKBH</b>	: Polikistik böbrek hastalığı
<b>PTE</b>	: Pulmoner tromboemboli
<b>SDBY</b>	: Son dönem böbrek yetmezliği
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritematozus
<b>TIN</b>	: Tubulointerstisyel nefrit
<b>TND</b>	: Türk Nefroloji Derneği
<b>TY</b>	: Triküspit yetmezliği
<b>VPS</b>	: Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi
<b>VTE</b>	: Venöz tromboemboli
<b>VUR</b>	: Vezikoüreteral reflü

## TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 2.1:</b> Kronik böbrek yetmezliği tanı kriterleri .....	4
<b>Tablo 2.2:</b> KBY de Patogenez ve Etiyoloji.....	4
<b>Tablo 2.3:</b> Kronik Böbrek Yetmezliği Evreleri .....	5
<b>Tablo 2.4:</b> Kronik Böbrek Yetmezliği Prevalansı.....	5
<b>Tablo 2.5:</b> Kronik Böbrek Yetmezliğinin Klinik Özellikleri.....	8
<b>Tablo 2.6:</b> Venöz Tromboembolizm Risk Faktörleri .....	13
<b>Tablo 2.7:</b> Pulmoner Tromboembolide Klinik Bulgular .....	15
<b>Tablo 2.8:</b> Wells(Canadian) Pulmoner Tromboemboli Klinik Tahmin Skorlaması .....	16
<b>Tablo 2.9:</b> VTE de Teadaviyi Yönlendiren Risk Faktörleri .....	19
<b>Tablo 3.1:</b> D-dimerin arttığı durumlar .....	21
<b>Tablo 4.1:</b> Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Özellikleri.....	24
<b>Tablo 4.2:</b> Çalışmaya Katılan Hastaların Klinik Özellikleri.....	25
<b>Tablo 4.3:</b> Çalışmaya Katılan Hastalarda D-Dimer Ortalaması .....	27
<b>Tablo 4.4:</b> Tüm Hasta Grubunda Yaş Cinsiyet ve Pulmoner Emboli İlişkisi.....	27
<b>Tablo 4.5:</b> Klinik Parametreler ve Pulmoner Emboli İlişkisi .....	28
<b>Tablo 4.6:</b> Pulmoner Emboli ve D-dimer İlişkisi.....	30
<b>Tablo 4.7:</b> Yaş,GFR ve D-dimer İlişkisi.....	30
<b>Tablo 4.8:</b> Yaş,Cinsiyet ve D-dimer İlişkisi .....	31
<b>Tablo 4.9:</b> KBY Tanılı Hastalarda Klinik Parametreler ve D-dimer İlişkisi.....	32

## ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 4.1:Çalışmaya Katılan Hastalarda Yaş ve Cinsiyet Dağılımı.....	24
Şekil 4.2: Hastaların GFR Düzeylerinin Dağılımı.....	26
Şekil 4.3: Hastalardaki Klinik Parametrelerin Dağılımı.....	26
Şekil 4.4:GFR Ortalamasına Göre Pulmoner Emboli Dağılımı.....	29
Şekil 4.5: Klinik Parametrelere Göre Pulmoner Emboli Dağılımı.....	29

## ÖZET

**Giriş:**Kronik böbrek yetmezliği iç hastalıkları kliniğinin sıklıkla karşılaştığı mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli bir hastalıktır.Böbrek yetmezlikli hastalarda GFR düşüşü ile birlikte komorbid hastalıkların tanı ve tedavisi de önemli ölçüde etkilenmektedir.Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda d-dimer düzeylerindeki artış ve görüntüleme yöntemlerinde kontrast kullanımındaki kısıtlılıklar pulmoner emboli tanısının konması sürecinde zorluklar yaşanmasına sebep olmaktadır.Günümüzde hala yapılan çalışmalarda GFR ye göre düzenlenmiş d-dimer düzeylerinin tanısız anlamda böbrek yetmezlikli hastalarda hekimlere yol gösterip gösteremeyeceği araştırılmaktadır.

**Amaç:**Kliniğimizde yaptığımız çalışmanın amacı kronik böbrek yetmezliği olan ve GFR düzeyi 60'ın altında olan hastalarda pulmoner emboli varlığının d-dimer düzeylerinde anlamlı bir farka yol açıp açmadığının belirlenmesi,aynı hasta grubunda pulmoner emboli varlığı ya da d-dimer düzeylerinin yaş,cinsiyet, enfeksiyon varlığı, malignite varlığı, albumin düşüklüğü, GFR düzeyleri,diyaliz durumu parametrelerinden etkilenip etkilenmediğini araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:**Çalışmada İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2016 Şubat-2016 Kasım ayları arasında dahiliye servisinde yatarak tetkik edilmiş olan kronik böbrek yetmezliği olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.Çalışmaya katılan 109 hasta pulmoner emboli varlığı (BT anjiyografi veya VPS ile tanı konmuş),yaş,cinsiyet, GFR düzeyi (CKD-EPI ile hesaplanmış), diyaliz durumu, albumin seviyesi,malignite varlığı ve enfeksiyon varlığına göre gruplandırıldı.Tüm hasta gruplarında d-dimer seviyeleri ölçüldü.Pulmoner emboli olan ve olmayan hasta gruplarında d-dimer düzeyleri kıyaslandı.Pulmoner emboli varlığının yaş,cinsiyet,GFR düzeyi,diyaliz durumu,albumin düşüklüğü,enfeksiyon varlığı,malignite varlığı parametreleriyle ilişkisi olup olmadığı araştırıldı.Pulmoner embolisi olmayan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda d-dimer düzeyinin yaş,cinsiyet, enfeksiyon varlığı, malignite varlığı, albumin düşüklüğü, GFR düzeyleri,diyaliz durumu parametreleriyle ilişkisi incelendi.

**Bulgular:**Çalışma sonuçlarına göre GFR düzeyi 60 ın altında olan kronik böbrek yetmezlikli genel hasta popülasyonunda d-dimer ortalaması 3,02 saptandı.Pulmoner embolisi olan ve olmayan hasta grupları arasında d-dimer ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,238). Pulmoner embolisi olan hastaların GFR ortalaması olmayanlara göre istatistiksel anlamlı yüksekti (p=0,004). Pulmoner embolisi olan ve olmayan hastalar arasında GFR gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,007). Pulmoner embolisi olan hasta sayısı GFR 0-14 grubunda düşük, 45-59 grubunda yüksekti. Pulmoner embolisi olan hastaların hiçbiri diyalize girmiyordu. Pulmoner embolisi olan ve olmayan hastaların diyalize girme oranlarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,021). Pulmoner embolisi olan hastaların albümin



düşüklüğü ve enfeksiyon oranı pulmoner embolisi olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p=0,004$   $p=0,028$ ). Pulmoner embolisi olan ve olmayan hastalar arasında malignite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,555$ ).

GFR düzeyi 60 in altında olup pulmoner embolisi olmayan hastaların d-dimer düzeyinin cinsiyet, yaş ve GFR düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi yoktu ( $p=0,193$   $p=0,071$   $p=0,946$ ). GFR düzeyi 60 in altında olup pulmoner embolisi olmayan hastalarda albümini düşük olan hastaların albümini normal olan hastalara göre d-dimer ortalaması istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p<0,001$ ). GFR düzeyi 60 in altında olup pulmoner embolisi olmayan hastalarda malignitesi olan hastaların malignitesi olmayanlara göre d-dimer ortalaması istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0,046$ ). Pulmoner embolisi olmayan hastalarda GFR gruplarında d-dimer ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,331$ ). Aynı hasta grubunda diyalize giren ve girmeyen hastalar arasında d-dimer ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,081$ ) Pulmoner embolisi olmayan hasta grubunda enfeksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında, d-dimer ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,622$ ).

**Sonuç ve Tartışma:** Sonuç olarak çalışma sonuçlarına göre GFR düzeyi 60 in altında olan kronik böbrek yetmezlikli genel hasta popülasyonunda d-dimer düzeyi yüksek bulunmuş olup pulmoner embolisi olan ve olmayan hastalar arasında d-dimer düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Buna göre D-dimerin klinik yararlılığı böbrek yetmezliği ile azalmaktadır; ancak bu hasta grubunda pulmoner emboli tanısı konmasında d-dimerin sensitivite ve spesifitesini arttırmayı sağlayacak yeni d-dimer cut off değerleri belirlemek için çalışmalar yapılmalıdır.

Çalışmamızda GFR düzeyilerindeki düşüş ile birlikte pulmoner emboli görülme sıklığı azalmış olup diyalize giren hastalarda pulmoner emboli saptanmamıştır. Bu da bu hasta grubunda üremiye bağlı trombosit fonksiyon bozukluğunun ya da diyalizde kullanılan heparinin pulmoner emboli açısından koruyucu olup olmadığı sorusunu akla getirmiştir; ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Pulmoner embolisi olmayan GFR düzeyi 60 in altında olan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda albumini düşük olan hastalarda d-dimer düzeyleri albumini normal hastalara göre yüksek saptanmış olup hipoalbuminemide tromboza yatkınlığı düşündürmüştür; ancak aynı hasta grubunda pulmoner emboli sıklığının artmamış olması bu tezi desteklememiştir. Bu konuda daha geniş hasta grupları ile daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Kronik böbrek yetmezliği, D-dimer, Pulmoner emboli

## SUMMARY

**Introduction:** Chronic renal failure is a major disease frequently confronted by internal medicine clinic, which affects mortality and morbidity. In patients with renal failure, diagnosis and treatment of comorbid diseases is also highly affected in conjunction with GFR decline. In patients with chronic renal failure, increase in d-dimer levels and limitations in use of contrast in imaging methods cause to have difficulties in the process of establishing the diagnosis of pulmonary embolism. Today, in the studies performed, whether d-dimer levels arranged according to GFR may guide the physicians or not in diagnostic terms in patients with renal failure is still searched.

**Objective:** The objective of the study we performed in our clinic is the determination of whether the existence of pulmonary embolism in patients with chronic renal failure and whose GFR level is below 60 leads to a significant difference or not in d-dimer levels, the research of whether the existence of pulmonary embolism or d-dimer levels in the same patient group is affected by the parameters of age, gender, existence of infection, existence of malignancy, lowness of albumin, GFR levels, dialysis status.

**Material and Method:** In the study, the files of patients with chronic renal failure who were examined by staying in internal diseases service at Istanbul Training and Research Hospital between February 2016 and November 2016 were reviewed retrospectively. 109 patients who participated in the study were classified according to the existence of pulmonary embolism (diagnosed by BT angiography or VPS), age, gender, GFR level (calculated by CKD-EPI), dialysis status, albumin level, existence of malignancy and existence of infection. D-dimer levels were measured in all patient groups. D-dimer levels were compared in patients groups with pulmonary embolism and without pulmonary embolism. Whether the existence of pulmonary embolism was associated with the parameters of age, gender, GFR level, dialysis status, lowness of albumin, existence of infection, existence of malignancy or not was searched. In patients with chronic renal failure who don't have pulmonary embolism, the relationship of d-dimer level with the parameters of age, gender, existence of infection, existence of malignancy, lowness of albumin, GFR levels, dialysis status was investigated.

**Findings:** According to the results of the study, d-dimer average in general patient population with chronic renal failure whose GFR level was below 60 was detected as 3,02. A statistically significant difference was not detected in d-dimer averages among patient groups with pulmonary embolism and without pulmonary embolism ( $p=0,238$ ). GRF average of the patients with pulmonary embolism was significantly higher in comparison with those without GFR average in statistical terms ( $p=0,004$ ). There was a statistically significant difference in GFR groups among patients with pulmonary embolism and without pulmonary embolism ( $p=0,007$ ). The number of patients with pulmonary embolism was low in GFR group 0-14, high in group 45-59.

None of the patients with pulmonary embolism was undergoing dialysis. The difference in the ratios of the patients of undergoing dialysis was statistically significant ( $p=0,021$ ). Lowness of albumin and ratio of infection of the patients with pulmonary embolism was significantly lower than the patients without pulmonary embolism in statistical terms ( $p=0,004$   $p=0,028$ ). There was not a statistically significant difference in malignancy ratios among patients with pulmonary embolism and without pulmonary embolism ( $p=0,555$ ).

D-dimer level of the patients whose GFR level was below 60 and without pulmonary embolism didn't have a statistically significant correlation with gender, age and GFR level ( $p=0,193$   $p=0,071$   $p=0,946$ ). In patients whose GFR level was below 60 and without pulmonary embolism, d-dimer average of the patients with low albumin was significantly higher than patients with normal albumin in statistical terms ( $p<0,001$ ). In patients whose GFR level was below 60 and without pulmonary embolism, d-dimer average of the patients with malignancy was significantly higher than patients without malignancy in statistical terms ( $p=0,046$ ). A statistically significant difference wasn't detected in d-dimer averages in GFR groups in patients without pulmonary embolism ( $p=0,331$ ). A statistically significant difference wasn't detected in d-dimer averages among patients who underwent and didn't undergo dialysis in the same patient group ( $p=0,081$ ). A statistically significant difference wasn't detected in d-dimer averages among the patients with infection and without infection in patient group without pulmonary embolism ( $p=0,622$ ).

**Conclusion and Discussion:** As a conclusion, according to the results of the study, d-dimer level in general patient population with chronic renal failure whose GFR level was below 60 was found high and a significant difference wasn't detected in d-dimer levels among the patients with pulmonary embolism and without pulmonary embolism. Accordingly, clinic efficacy of d-dimer reduces with renal failure; however, studies should be performed in order to determine new d-dimer cut off values to enable to increase the sensitivity and specificity of d-dimer in diagnosing pulmonary embolism in this patient group.

In our study, the incidence of pulmonary embolism declined in conjunction with decrease in GFR levels and pulmonary embolism wasn't detected in patients who underwent dialysis. And this suggested the question whether thrombocyte function disorder associated with uremia in this patient group or the heparin used in dialysis was protective in terms of pulmonary embolism; however, more studies are needed in this regard.

In patients with chronic renal failure without pulmonary embolism whose GFR level was below 60, in patients with low albumin, d-dimer levels were detected as higher than patients with normal albumin and gave rise to thought of susceptibility to thrombosis in hypoalbuminemia; however, the fact that the incidence of pulmonary embolism didn't increase in the same patient group didn't support this thesis. More extensive studies with broader patients groups are required in this matter.

**Key Words:** Chronic renal failure, D-dimer, pulmonary embolism

## 1. GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği iç hastalıkları kliniğinin sıklıkla karşılaştığı mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli bir hastalıktır. Böbrek yetmezlikli hastalarda GFR düşüşü ile birlikte komorbid hastalıkların tanı ve tedavisi de önemli ölçüde etkilenmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde prokoagülan faktörlerde artış, endojen antikoagülanlarda azalma, azalmış fibrinolitik aktivite, endotel hasarı gibi sebeplerden dolayı tromboza yatkınlığın artmış olduğu bilinmektedir (1). Bununla birlikte kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda d-dimer düzeylerindeki artış ve görüntüleme yöntemlerinde kontrast kullanımındaki kısıtlılıklar pulmoner emboli tanısı konması sürecinde zorluklar yaşanmasına sebep olmaktadır.

Klinik olasılık ve d-dimer ölçümü pulmoner emboli tanısı için noninvaziv stratejilerde önemli rol oynamaktadır. Düşük-orta klinik olasılıklı ve d-dimer negatif olan hastalarda pulmoner emboli görüntüleme yapılmaksızın elimine edilebilir; ancak böbrek yetmezliğinde d-dimer düzeyleri artar. Tanısal yararlılığın bu hastalarda sağlanıp sağlanmadığı iyi belirlenememiştir. Günümüzde hala yapılan çalışmalarda GFR ye göre düzenlenmiş d-dimer düzeyinin tanısal anlamda böbrek yetmezlikli hastalarda hekimlere yol gösterip gösteremeyeceği araştırılmaktadır.

Kliniğimizde yaptığımız çalışmada kronik böbrek yetmezliği olup GFR düzeyi 60 in altında olan hastalarda pulmoner emboli varlığının d-dimer düzeylerinde anlamlı bir farka yol açıp açmadığını inceledik. Hastaları pulmoner embolisi olan ve olmayan iki

olgu grubuna ayırarak yaş,cinsiyet, enfeksiyon varlığı, malignite varlığı, albumin düşüklüğü, GFR düzeyleri,diyaliz durumu parametreleri ile emboli varlığı ilişkisini araştırdık. Bununla birlikte d-dimer düzeylerini etkileyebileceğini düşündüğümüz yaş,cinsiyet, enfeksiyon varlığı, malignite varlığı, albumin düşüklüğü, GFR düzeyleri,diyaliz durumu parametreleri üzerinden hastalarda d-dimer düzeylerini kıyasladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

#### 2.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Nedir?

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) birçok hastalığa bağlı olarak gelişebilen, nefronların ilerleyici ve geri dönüşümü mümkün olmayan kaybı ile karakterize patofizyolojik bir süreçtir. GFR'de azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 aydan uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden idrar, kan ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması veya GFR'nin 3 aydan uzun bir sürede 60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>'den düşük olması kronik böbrek yetmezliği için tanı koydurucudur (2) (Tablo 2.1).

Kronik böbrek yetmezliği, medikal yönünün yanı sıra hastaların sosyal, ekonomik ve psikolojik durumlarını da etkilemektedir. Halen tüm dünyada 2 milyonu aşkın kişi diyaliz ve böbrek nakli tedavileri ile yaşamını sürdürmektedir (3). Türk Nefroloji Derneği (TND) verilerine göre 2012 yılı sonu itibariyle ülkemizde diyaliz uygulanan veya böbrek nakli yapılmış yaklaşık 62.000 hasta bulunmakta (4) ve toplam sağlık bütçesinin yüzde 5'den fazlası bu hastaların tedavisi için harcanmaktadır. Tip 2 diyabet ve hipertansiyonun artmasına paralel olarak KBY insidans ve prevalansının giderek artması beklenmektedir

Ülkeler arası farklılıklar olmakla birlikte en sık KBY sebepleri diyabet, hipertansiyon, kronik glomerulonefrit, kistik böbrek hastalıkları, kronik interstisyel nefrit, herediter/konjenital hastalıklar ve malignitelerdir (5). TND verilerine göre 2012

yılı sonu itibariyle hemodiyaliz tedavisi gören hastalardan %36.6 "sında diyabet, %27.4"ünde hipertansiyon ve %7.3"ünde kronik glomerülonefrit son dönem böbrek yetersizliği nedenleri arasında ilk üç sırayı almaktadır (6) (Tablo 2.2).

**Tablo 2.1:**Kronik böbrek yetmezliği tanı kriterleri

KBY tanı kriterleri (herhangi birinin >3 ay varlığı)
<b>Böbrek hasar belirteçleri</b> -Albuminüri (AER $\geq$ 30 mg/24 saat veya ACR $\geq$ 30 mg/g ) -İdrar sediment patolojileri -Tübüler hasara bağlı elektrolit ve diğer bozukluklar -Histopatolojik değişiklikler -Görüntüleme ile saptanan yapısal bozuklukları -Böbrek nakli hikayesi
<b>AzalmışGFR</b> - GFR < 60 ml/dk/1.73 m

Tablo 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

**Tablo 2.2:** KBY de Patogenez ve Etyoloji

PATOLOJİ	ETYOLOJİ
Diyabetik Glomerüloskleroz	Diyabetes Mellitus
Glomerüler (Proliferatif-noninflamatuvar-herediter)	SLE,Vaskülit,Viral Enfeksiyon, Solid tümör,Alport Sendromu
Vasküler (Büyük-orta-küçük damarlar)	Renal arter stenozu,Hipertansiyon,HÜS
Tübülointerstisyel (TIN-Non inflamatuvar)	İnfeksiyon,Taş,NSAİ,VUR Malignite,Multiple myelom
Kistik (PKBH-Tuberoskleroz-medüller kistik)	Otozomal Dominant/Resesif
Transplant Böbrekte Nefropati (Kronik rejeksiyon,nüks,ilaç)	CsA,Takrolimus Glomerüler Hastalıklar

### 2.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği Evreleri ve Prevalansı

Kronik böbrek yetmezliği GFR düzeylerine göre 5 evrede incelenir. Evre 1-2-3 dahiliye kliniklerince takip ve tedavi edilirken, evre 4 ve 5 hastalar nefroloji kliniğine yönlendirilmelidir. Hastaların tedavi ve takibi, diyaliz kararı verilmesi bu evrelere ve GFR düzeylerine göre belirlenir. Kronik böbrek yetmezliğinde evre ve prevalans tablo 2.3 ve 2.4 te özetlenmiştir.

**Tablo 2.3:** Kronik Böbrek Yetmezliği Evreleri

Evre	Tanım	GFR (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )
1	Normal veya artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	>90
2	Hafif GFR azalması ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede böbrek yetmezliği	30-59
	3a	59-45
	3b	44-30
4	Şiddetli böbrek yetmezliği	15-29
5	SDBY	<15

Tablo KDIGO Klavuzu 2012 ye göre hazırlanmıştır.

**Tablo 2.4:** Kronik Böbrek Yetmezliği Prevalansı

Evre	GFR	Prevalans
1	>90	64.3
2	60-89	31.2
3	30-59	4,3
4	15-29	0,27
5	<15	0,13



### 2.1.3. Kronik Börek Yetmezliği Kliniği

Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dakikanın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-25 ml/dakika olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar (Tablo 2.5). Glomerüler filtrasyon değeri 15 ml/dakikanın altına inince son dönem böbrek yetmezliğinden bahsedilir ve hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyar. Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır; diurnal ritm bozulur ve hastalarda noktüri başlar. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine kadar su, sodyum ve potasyum dengesi normal koşullarda korunur ancak hipervolemi,hiponatremi ve hiperkalemiye yatkınlık nedeniyle hastalar yakından takip edilmelidir (7).

Gomerüler filtrasyon değeri 30 ml/dakikanın altına indiği durumlarda amonyum üretiminin azalmasına bağlı olarak metabolik asidoz gelişebilir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-30 ml/dakika arasında iken anyon açığı normal metabolik asidoz gözlenirken glomerüler filtrasyon değerinin 20 ml/dakika altına inmesi durumunda anyon açığı artmış metabolik asidoz gelişir. Kronik böbrek yetmezliği seyrinde görülen divalan iyon metabolizması bozuklukları sonucu gelişen metabolik kemik hastalığı için üremik kemik hastalığı terimi kullanılmaktadır. Üremik kemik hastalığı, yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığı (sekonder hiperparatiroidizm), osteomalazik tip kemik hastalığı, alüminyuma bağlı ve bağımsız düşük dönüşüm hızlı (adinamik) kemik hastalığı olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Mikst formlar da görülebilmektedir.Yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığının histolojik incelemesinde hem osteoblastik hem de osteoklastik aktivitede artış, fibrozis ve kist formasyonu gözlenebilir. Kemik, kas ve eklem ağrıları görülebilir, kırık oluşumu sık değildir. Serum kalsiyum ve fosfor değeri yüksekse (Ca X P>60) şiddetli kaşıntı, metastatik kalsifikasyonlar, deri nekrozu gözlenebilir. Nadiren quadriceps ve achilles tendon rüptürleri olabilir (8).

Osteomalazik kemik hastalığı daha nadir görülür. Kronik böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinden itibaren fonksiyonel nefron sayısındaki azalma ile birlikte fosfat retansiyonuna yatkınlık gelişir ve 1-alfa hidroksilaz enziminin inhibe olur. Bu enzimin

aktivitesindeki azalma kalsitriol (1,25 dihidroksi D vit) düzeylerinde düşmeye neden olmaktadır. Kemik histolojisinde osteoid artışı ve mineralizasyon defekti izlenir. Kliniğe proksimal miyopati, kosta, pelvis ve vertebralarda patolojik kırıklar hakimdir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar özellikle diyaliz hastaları alüminyum birikimi riski taşırlar. Alüminyumun birikiminin nedeni klirensin azalması, alüminyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar ve özellikle diyalizat ile yüksek alüminyum transferidir. Alüminyum eritropoietine dirençli anemi, diyaliz demansı şeklinde santral sinir sistemi değişiklikleri yanısıra düşük dönüşüm hızlı kemik hastalığına da yol açar. Hastalar yaygın kemik ve eklem ağrılarında yakınırlar, kas güçsüzlüğü ve spontan kırıklar görülebilir (8).

Ürik asit için sınırlı bir regülasyon vardır; glomerüler filtrasyon değeri 25-30 ml/dakikanın altına inince hiperürisemi ortaya çıkar.Kronik böbrek yetmezliğinde prokoagülan faktörlerde artış,endojen antikoagülanlarda azalma,azalmış fibrinolitik aktivite, endotel hasarı gibi sebeplerden dolayı tromboza yatkınlığın artmış olduğu bilinmektedir (1).Konjestif kalp yetmezliği ve kardiyomiyopati bu hastalarda en önemli ölüm nedenidir. Hipertansiyon, artmış koroner arter hastalığı riski, yüksek kalp atım hacmi, üremik toksinler, hipervolemi, aritmi, pulmoner tromboemboli ve hiperparatiroidi kalp yetmezliğini kolaylaştıran ve zemin hazırlayan faktörlerdir (9).

Perikardiyal tamponad da önemli bir ölüm nedenidir. Üst gastrointestinal sistem kanaması tüm ölümlerin % 3-7'sinin nedenidir. Ayrıca anjiodisplazi ve pankreatit sıklığı artmıştır. Asit transüda veya eksüda niteliğinde olabilir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarının günlük yaşam aktivitelerini, üretkenliklerini kısıtlayan en önemli nedenlerden birisi anemidir. Genellikle glomerüler filtrasyon değeri 30-35 ml/dk'nın altına inince hematokrit de düşme başlar. Hastaların çoğunda düşük üretim hızına bağlı normokrom normositer anemi gözlenir. Kanama eğilimini artıran önemli faktörler trombosit fonksiyon bozukluğu ve damar duvarı- trombosit etkileşimi bozukluklarıdır. Hastalarda ciddi infeksiyon olmasına rağmen ateş yükselmeyebilir, lökositoz ve lokal infeksiyon bulguları daha az olabilir. Hipernefroma, uterus kanseri, multipl myeloma ve prostat kanseri riski artmıştır. Miyopatinin en önemli nedeni D vitamini metabolizması bozukluklarıdır (9).

Malnütrisyon bazı hastalarda önemli bir sorundur. Glukoz intoleransı ve insülin salınımındaki azalmaya rağmen insülin yıkılmasında azalma nedeni ile hastaların insülin ihtiyacı azalır hatta ortadan kalkar. Kanda artan lipid daha çok trigliserittir;

üremide en sık görülen lipid anormalliği Tip IV hiperlipemidir. Büyüme hormonu artar, somatomedin düzeyi artar ama aktivitesi azalmıştır. Hemodiyaliz hastalarında 5 yılda yaklaşık % 80, 8 yılda % 90 oranında akkiz renal kistik hastalık gelişir (7).

**Tablo 2.5:** Kronik Böbrek Yetmezliğinin Klinik Özellikleri

<b>SIVI-ELEKTROLİT BOZUKLUKLARI</b> Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi
<b>SİNİR SİSTEMİ</b> Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, başağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningism, huzursuz bacak sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar
<b>GASTROİNTESTİNAL SİSTEM</b> Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit (kandida, herpes...), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit
<b>HEMATOLOJİ-İMMÜNOLOJİ</b> Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artış, kanama, lenfopeni, infeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi (alüminyuma bağlı), aşıyla sağlanan immünitede azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma
<b>KARDİYOVASKÜLER SİSTEM</b> Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomyopati, hızlanmış ateroskleroz, aritmi, kapak hastalığı
<b>PULMONER SİSTEM</b> Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem
<b>CİLT</b> Kaşıntı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz
<b>METABOLİK-ENDOKRİN SİSTEM</b> Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi
<b>KEMİK</b> Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz, D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit
<b>DİĞER</b> Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri

#### 2.1.4. Kronik Börek Yetmezliğinde Tedavi

Diyaliz tedavisi uygulanmayan konservatif süreçteki bir hastaya klinik yaklaşım aşağıdaki unsurları kapsamalıdır(10):

- 1.Böbreklerin fonksiyonel rezervini doğru bir şekilde saptamak
- 2.Fonksiyonel kapasiteyi düşüren reversible (geri dönüşebilir) faktörlerin düzeltilmesi
- 3.İlerlemenin durdurulması veya yavaşlatılması
- 4.Üremik komplikasyonların önlenmesi ve tedavisiyle yaşam süre ve kalitesinin artırılması
- 5.Altta yatan hastalığın tedavisi

Klinik pratikte glomerüler filtrasyon değerini saptamak için sıklıkla kreatinin klirensi kullanılır ve kreatinin klirensi böbreklerin fonksiyonel rezervi hakkında bilgi verir. Renal arter darlığı, ekstrasellüler sıvı hacminde azalma, kalp yetmezliği, üriner tıkanma, reflü, infeksiyon, kontrolsüz kan basıncı yüksekliği, nefrotoksik maddelerin kullanımı, hiperürisemi, hiperkalsemi, hipokalemi gibi faktörler kronik böbrek yetmezliğinde böbrek fonksiyonlarının daha fazla bozulmasına yol açabilirler. Bunların düzeltilmesiyle böbrek fonksiyonlarında iyileşmeler gözlenebilir. Bundan dolayı bu faktörlerin varlığı araştırılmalıdır. Kronik böbrek yetmezliğinin ilerlemesini önlemek için primer hastalığın tedavisi yanısıra alınabilecek genel önlemler de tanımlanmıştır. Bunların başında diyetin protein içeriğinin kısıtlanması gelmektedir. Kronik böbrek yetmezliği sürecindeki hastalara fazla protein verilmesi, glomerüloskleroza hızlandırır ve üremik semptomların ortaya çıkmasına neden olabilir. Malnütrisyonundan kaçınmak için hastaların protein dışı kaynaklardan minimum 35 kcal/kg/gün enerji almaları sağlanmalıdır. İlerleyici nefron kaybını önlemede üzerinde durulan diğer faktörler kan basıncı kontrolü ve hiperlipideminin düzeltilmesidir. Kronik böbrek yetmezliği sürecindeki hastalarda kan basıncı 130/85 mmHg'nın altında tutulmalıdır.(11) Klinik çalışmalar anjiotensin konverting enzim inhibitörü ilaçların ek avantajlar sağladığını göstermiştir. Bu grup ilaçlar glomerül içi basıncı ve proteinüriyi azaltırlar.(12) Hiperlipidemi için diyet tedavisi yetersiz kalırsa öncelikle HMG Co-A redüktaz

inhibitörleri olmak üzere ilaç tedavisine başvurulabilir. Kronik böbrek yetmezliğinin yaşamsal önemi olan en önemli komplikasyonları sıvı-elektrolit bozukluklarıdır. Bu nedenle tedavide temel amaç sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması ve korunması olmalıdır. Hastalara solüt birikimini önlemek için günde en az 3 litre sıvı verilmelidir. Ödem, kalp yetmezliği veya kontrolsüz hipertansiyon dışında son dönem böbrek yetmezliği dönemine kadar tuz kısıtlamasına gerek yoktur; hatta tuz kaybeden nefrit varsa tuz desteği gereklidir. Son dönem böbrek yetmezliği gelişince hastalara çıkardığı idrar miktarı göz önünde bulundurularak su, sodyum ve potasyum kısıtlaması gerekir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ilaç dozları kreatinin klirensine göre düzenlenmelidir. Diyalizle kaybedilen ilaçlar için diyaliz tedavisini takiben ek doz yapılmalıdır. Hiperürisemi sadece gut oluşturduğunda veya kan ürik asit düzeyi 13 mg/dl'yi geçtiğinde tedavi edilmelidir.

Anemisi olan hastalarda demir ve vitamin b12 düzeyi tespit edilmelidir.(11) EPO ve Darbopoetin alfa anemi tedavisinde kullanılabilir.(13) Renal osteodistrofiyi önlemek için aktif d vitamini, metabolik asidoz saptanan hastalarda antiasidoz preparatlar kullanılabilir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalara diyaliz tedavisi veya renal transplantasyon yapılması gerekir.

### **2.1.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Takip**

Kronik böbrek hastalığı olan tüm bireylerde yılda bir GFR saptanmalıdır. Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanır  $C_{Cr} (ml/dk) = (140 - Yaş) \times Ağırlık / 72 \times Cr$  (Kadınlarda x 0.85).

Proteinüri varlığı ve derecesi kronik böbrek hastalığı için tanısıl,prognostik ve tedavi göstergesi olan bir parametredir.Bu sebeple tarama için spot idrarda (sabah ilk idrar) standard dipstick test ile ya da toplanan 24 saatlik idrarda protein aranmalıdır. Hipertansiyonu olan hastalarda tansiyon takibi yapılmalıdır.Rutin incelemelerde GFR, üre, kreatinin, elektrolitler, kalsiyum ve fosfat, lipit profili,hemogram düzeyi yakından takip edilmelidir. GFR düzeyi 30 un altına inen hastalar nefrolojiye yönlendirilmelidir (6).

## **2.2. PULMONER EMBOLİ**

### **2.2.1. Pulmoner Emboli Nedir?**

Pulmoner emboli pulmoner arterlerin trombüs ya da başka bir nedenle obstrüksiyonu sonucu oluşur. Trombotik ya da nontrombotik olarak ikiye ayrılır. Non trombotik sebepler arasında yağ embolisi, amniyon sıvı embolisi, tümör embolisi, septik emboli, gaz embolisi gibi sebepler yer alır. Trombotik sebeplerin %95'inin kaynağı alt ekstremitte proximal derin venleridir. Pelvis venleri, vena cava inferior, vena cava superior, üst ekstremitte ve boyun venleri, sağ kalp boşluklarında oluşan trombüsler diğer trombotik pulmoner emboli kaynaklarıdır (14).

### **2.2.2. Pulmoner Emboli Risk Faktörleri**

Risk faktörleri, damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; "1- Damar endotel hasarı, 2- Hiperkoagulabilite, 3- Staz" olarak, 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır. Pulmoner emboli, derin ven trombozu gibi tüm patolojik trombozları kapayan venöz tromboemboli olgularının %75'inde, bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır (Tablo 2.6). Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik olgularda gizli kanser ve trombofili olasılığı daha yüksektir. Majör cerrahi girişim, venöz tromboembolizme neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45-90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim, VTE riskini 4-22 kat artırır (15). Kısa süreli (bir hafta) immobilizasyon bile VTE riskini artırır. Hastanedeki ölümlerin %10'unun sebebi PTE'dir. İnme geçiren hastalarda PTE riski %10 kadardır. VTE oranı miyokard infarktüsü geçiren hastalarda %5-35, konjestif kalp yetersizliği (KKY) hastalarında %9-21 arasındadır. Ejeksiyon fraksiyonu düştükçe emboli riski artar. KOAH hastalarında, akut ataklarda %3,3-8,9 oranında PTE saptanmıştır (16). Diabetes mellitus hastalarında da PTE riski yüksektir. Cushing sendromunda, hipertiroidi, mikroalbuminüri, multipl skleroz, romatoid artrit, ülseratif kolit, hipoalbuminemide riskin arttığı saptanmıştır. (17-21) Malign hastalıklar ile VTE ilişkisi iyi bilinmektedir (Trousseau sendromu)(22). İmmünesupresif ya da sitotoksik kemoterapi alan hastalarda risk daha da artar. Kemoterapinin erken döneminde risk daha yüksektir. Santral venöz kateter ya da transvenöz pacemaker uygulanan hastalarda üst ekstremitte DVT veya PTE gelişme riski artmıştır. Travmalı hastalarda PTE riski %0,13-1,5 olarak hesaplanmıştır. Bu hastalarda PTE riski genellikle 5-7. günler arasında daha yüksektir (23-25).

Obezite VTE riskini 2-3 kat artırır ve kilo arttıkça VTE olasılığı artar. Sıkışık pozisyonda dört saatten uzun süren yolculukların VTE riskini arttırdığına ilişkin kanıtlar olmakla birlikte, halen bu konu tam aydınlatılmamıştır(26-28). Kullanılan ilaçlar riski arttırabilir. Nonsteroid anti inflamatuvar ilaç kullanımının riski 2 kat arttırdığına dair bulgular mevcuttur (29). Yeni başlanan sistemik kortikosteroid tedavisinde ilk 90 gün içinde risk 3 kat artar (30). Buna karşılık statin kullanımının riski azalttığına ilişkin yayınlar vardır(31). HIV enfeksiyonunda 5 yıl içinde VTE riski %8'dir (32). PTE riski, gebelikte beş kat artmıştır. Özellikle 35 yaşın üzerinde, 3.trimesterde, post-partum dönemde, preeklampsi gelişenlerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk yüksektir(33). Oral kontraseptif kullanımı da riski arttıran diğer bir faktördür. Düşük veya orta doz östrojen içeren kombine preparatlarda risk daha azdır, sadece progesteron içerenlerde ise emboli riski saptanmamıştır (34). 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(35). Sosyo-ekonomik faktörlerin de emboli gelişiminde rol oynaması muhtemeldir. Eğitim durumu daha kötü olanlarda, düşük gelir grubunda, evli olmayanlarda ve bazı meslek gruplarında risk daha fazla görülmektedir. Antifosfolipid sendromu olgularının %10'unda PTE saptanır(36) . Herediter trombofili, VTE olgularının yaklaşık %25-50'sinde bulunur. Antitrombin III, protein C ve S eksiklikleri, homozigot faktör V Leiden mutasyonu VTE riskini artırır . Protrombin G20210A mutasyonunun ve heterozigot faktör V Leiden mutasyonlarının da riski arttırdığına dair bulgular mevcuttur.

Bazı hasta gruplarında trombofilinin özellikle araştırılması gerekir . Bu durumlar aşağıda belirtilmiştir:

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

Trombofili araştırmasına faktör V leiden, protrombin 20210A mutasyonu ve antifosfolipid antikoru varlığı incelemeleri ile başlayıp, ardından daha az sıklıkta rastlanan antitrombin III, protein C ve protein S eksikliğini araştırmak uygun bir yaklaşımdır. Tromboz sonrası akut dönemde protein C, protein S ve antitrombin düzeyleri tüketime bağlı olarak azalacağından, bu eksikliklere yönelik testler akut evre geçtikten sonra (yaklaşık 3-6 hafta) yapılmalıdır. Heparin kullananlarda antitrombin, oral antikoagülan kullananlarda protein C ve S ölçümleri yapılamaz. Faktör V Leiden ve protrombin 20210A mutasyonu araştırması ise her zaman yapılabilir (37).

**Tablo 2.6:** Venöz Tromboembolizm Risk Faktörleri

<b>Hereditör Risk Faktörleri</b>	<b>Kazanılmış Risk Faktörleri</b>
Antitrombin III eksikliği	İleri yaş
Protein C eksikliği	Nefrotik Sendrom
Protein S eksikliği	Şişmanlık
Aktive Protein C rezistansı: (Faktör V Leiden Mutasyonu)	Major cerrahi geçirmek (pelvis-abdomen)
Protrombin G20210A mutasyonu	Uzun süreli seyahat
Hiperhomosisteinemi	İmmobilizasyon
Faktör VIII artışı	Malignite
Konjenital disfibrinojenemi	Konjestif kalp yetmezliği
Antikardiyolipin antikorları	Miyokard infarktüsü
Plazminojen eksikliği	İnme
Faktör VII eksikliği	OKS kullanımı
Faktör IX artışı	Spinal kord yaralanması
	Kemoterapi
	Santral venöz katater
	Hormon replasman tedavisi
	Polisitemia vera
	Gebelik/lohusalık
	Travma



### 2.2.3. Pulmoner Emboli Kliniği

Pulmoner tromboemboli klinik tabloları; masif (yüksek riskli), submasif (orta riskli) ve nonmasif (düşük riskli) olarak sınıflandırılır. Masif PTE’de, hipotansiyon-şok veya kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği, akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur. Senkop geçiren, ağır hipoksemisi olan, kardiyak arrest geçiren, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalar; masif PTE açısından değerlendirilmelidir. Submasif PTE’de, normal sistemik kan basıncına karşılık, ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları vardır. Non-masif PTE’de ise, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normaldir. Bu sınıflama komplike klinik seyir, mortalite riski ve tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından önemlidir.

Klinik bulgular, semptomsuz bir tablodan masif bir atak sonucu ani ölüme kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde yer alabilir. Önceden kardiyopulmoner problemi bulunmayan hastalarda, ani gelişen dispne ile takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Dispne ve takipneyle birlikte plöretik ağrı, olguların yarısından fazlasında bulunur. Dispne ve plöretik göğüs ağrısı bazen yavaş gelişerek, günler-haftalar içinde gelişebilir. Hemoptizi, olguların %10’undan daha azında görülür. Klinik semptom ve bulgular; embolinin büyüklüğüne, sayısına (tek/multipl), lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmemesine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmamasına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişebilir (38,39). PTE’ye ilişkin başlıca semptom ve bulgular Tablo 2.7 de görölmektedir. Ülkemizdeki çeşitli merkezlerin verilerini içeren bir analizde bazı semptom ve bulguların görülme sıklıkları şöyledir; nefes darlığı (%50,7-81,5), batıcı göğüs ağrısı (%55,1-84,8), hemoptizi (%14-58,8), çarpıntı (%10,1-50), öksürük (%31,9-78,4), takipne (%6,1-80), taşikardi (%10,1-50), ral (%25,6-53,2), siyanoz (%4,1-38) ve DVT (%16,9-56,4) (40-42).

Senkop, PTE’nin nadir görölen ama önemli bir bulgusu olup, ağır derecede azalmış hemodinamik rezervin göstergesi olabilir. PTE olgularının %9-35’inde gelişebilmektedir. Senkop geçiren masif ve submasif PTE hastalarında; hastane mortalitesi daha yüksektir, emboli daha çok pulmoner arterin ana dallarındadır. Yaşlılarda senkop ile başvuru, gençlere göre daha siktir. Büyük bir trombus akciğerlere ulaştığında, ana pulmoner arter veya lobar dalların bifurkasyonlarına yerleşir ve

hemodinamik bozukluğa neden olur. Olguların yaklaşık %25-30'unda görülen bu tabloda hastada nedeni açıklanamayan ani başlangıçlı dispne, takipne ve taşikardi atakları ön plandadır. Anksiyete ve substernal baskı hissi vardır. Olguların %60-70'inde daha küçük trombüsler, daha periferik ve küçük pulmoner arterlere ulaşarak, pariyetal plevrayı etkileyen inflamatuvar yanıtı başlatıp, plöritik göğüs ağrısına ve plevral sıvıya neden olabilirler. Altta yatan kardiyopulmoner hastalığa ait damar problemleri, infarktüs gelişimini kolaylaştırır. Bu olgularda hemoptizi daha siktir. Santral damarların tıkanmalarında dispne ve hipoksemi bulguları ön plandadır. Pulmoner damar yatağının %50 ve daha fazlası tıkanıldığında, ani başlayan dispne ile birlikte hipotansiyon ve/veya şok tablosu gelişir. Tıkanma çoğunlukla iki taraflıdır. Siyanoz, apati, oligüri, mental konfüzyon, ciddi takipne, taşikardi ve hipotansiyon saptanır. Hipotansiyon sistolik kan basıncının  $\leq 90$  mmHg olması veya  $\geq 40$  mmHg düşüş olması, 15 dakika sürmesi ve hipotansiyonun aritmi, hipovolemi, sepsis gibi nedenlere bağlı olmaması şeklinde tanımlanmaktadır. Pulmoner 2. ses sertleşmesi, sağ ventriküler S3, venöz dolgunluk ve sternumun sol kenarı boyunca triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm bulunabilir (43,44).

**Tablo 2.7:** Pulmoner Tromboembolide Klinik Bulgular

<b>Semptomlar Bulgular</b>
Açıklanamayan dispne Takipne (>20/dk)
Batıcı veya atipik göğüs ağrısı Taşikardi (>100/dk)
Hemoptizi Raller
Çarpıntı DVT bulguları
Senkop/presenkop Ateş
Anksiyete 3. veya 4. kalp sesi
Öksürük Şiddetli pulmoner ikinci ses
Bacakta şişlik,ağrı,eritem TY üfürümü
<i>DVT: Derin ven trombozu TY: Triküspit yetmezlik</i>
<i>Türk Toraks Derneği Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2015</i>

#### 2.2.4. Pulmoner Emboli Tanısı

Algoritmik yaklaşımda ilk aşama; PTE'nin dışlanması ve gereksiz tanısal testlerin uygulanmasının önlenmesidir. Düşük maliyet nedeniyle öncelikli olarak klinik olasılık değerlendirmesi (Wells veya modifiye Geneva kriterleri) ve D-dimer testi kombinasyonu kullanılır. Yüksek duyarlılıklı klasik ELISA, hızlı ELISA (VIDAS) ve turbidimetrik (örneğin; tinaquant) testlerin negatif bulunduğu düşük ve orta klinik olasılıklı olgularda VTE prevalansı oldukça düşüktür ve hastalığın dışlanması için spesifik görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur (45,46).

Yüksek duyarlılıklı olmayan D-dimer testlerinin (simpli-RED, latex) negatifliği ise ancak düşük klinik olasılıklı hastaların dışlanmasında kullanılabilir. Klinik skorlamanın yüksek olasılıklı (veya PTE olası) olarak bulunduğu hastalarda, D-dimer incelemesi yapılmadan, görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilir (47,48). Klinik değerlendirmede kullanılan Wells skorlama sistemi Tablo 2.8 de gösterilmiştir.

**Tablo 2.8:** Wells(Canadian) Pulmoner Tromboemboli Klinik Tahmin Skorlaması(49)

Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulgularının varlığı	3
Alternatif tanı olasılığının düşük olması	3
Taşikardi (>100/dk)	1,5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1,5
Daha önce DVT veya pulmoner emboli öyküsü	1,5
Hemoptizi	1
Malignite varlığı	1
Total skor: <2 puan = düşük klinik olasılık 2-6 puan = orta klinik olasılık >6 puan = yüksek klinik olasılık	

*Tapson VF. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2008*

Pulmoner emboli ilk aşamada dışlanamadığında, ya da hasta başlangıçta yüksek klinik olasılıklı ise, multidetektörlü bilgisayarlı tomografi (MD-BT) anjiyografi, ventilasyon perfüzyon sintigrafisi gibi görüntüleme yöntemleri ile tanı doğrulanmalı ya da dışlanmalıdır (50).

Günümüzde çok detektörlü BT (detektör sayısı >4), çok kesitli çekimler ve rekonstrüksiyon teknikleri sayesinde bu aşamada öncelikli olarak başvuru olan görüntüleme yöntemidir. Tanı için en az bir segmental trombus varlığı gösterilmelidir. Detektör sayısı >64 olan spiral BT incelemesi ile subsegmenter düzeyde de güvenli sonuç alınmaktadır; ancak kontrast madde kullanım gerekliliği gebe ve kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kullanımını kısıtlamaktadır (51).

Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinin, olarak bulunan merkezlerde, MD-BT anjiyografi yerine kullanılması bir seçenektir. Özellikle BT'ye göre daha az radyasyon riski taşıması nedeniyle, kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, gebelerde ve genç kadınlarda, göğüs kanseri riskini azaltmak amacıyla tercih edilebilir (52). Başlangıç incelemesinde akciğer grafisi normal bulunan genç hastalarda, BT anjiyografi yerine V/Q sintigrafisi veya tek başına perfüzyon sintigrafisinin tanı değeri yüksektir (53,54).

### **2.2.5. Pulmoner Emboli Tedavisi**

Pulmoner tromboembolizm klinik kuşkusuna orta ve yüksek olan hastalarda, öncelikle erken kötü prognoz için hastalık riski ve kanama riski birlikte değerlendirilmelidir. Klinik kuşkusuna yüksek olan hastalarda kanama riski yüksek değilse, tanı dışlanana kadar hemen düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), standart heparin veya yeni oral antikoagülan ilaçlardan direkt faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, apiksaban veya edoksaban kullanılabilir. Orta düzeyde klinik kuşku varlığında tanısal testler 4 saatten geç, düşük klinik kuşku hastalarda 24 saatten geç sonuçlanacak ise, aksi kanıtlanana kadar yine antikoagülan tedavi başlanması önerilmektedir. Masif PTE kuşkusunda yüksek doz (aPTZ>80s düzeyinde tutacak şekilde) anfraksiyone heparin başlanmalıdır (55).

Tanı kesinleştğinde heparin tedavisi en az beş gün sürdürülmelidir. Başlangıç tedavisi rivaroksaban için 3 hafta, apiksaban için 7 gündür. Antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu durumlarda vena kava inferior filtreleri takılmalıdır. Kanıtlanmış

nonmasif ve submasif olgularda, tedaviye ilk 24 saat içinde geleneksel oral antikoagölan (warfarin) eklenir. Kanama riski düşük olanlarda ilk 2 gün, 10 mg verilmesi INR'nin istenen değere (2-3) daha çabuk ulaşmasını, dolayısıyla hastane yatış süresinin kısalmasını sağlar. Kanama riski taşıyan ve özellikle 75 yaşın üzerindeki hastalarda warfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması daha güvenlidir. Ardışık olarak iki gün INR değeri 2,0- 3,0 arasında bulunduğunda, heparin kesilir ve tedaviye sadece oral antikoagölan ile 3-6 ay (en az üç ay) devam edilir (55).

Hipotansiyon ve/veya şok tablosunun eşlik ettiği masif PTE tanısı doğrulandığında, majör kontrendikasyon yok ise trombolitik tedavi uygulanır. Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda daha sonra aPTZ kontrolü ile bolus dozu yapılmadan standart heparin infüzyonuna geçilir. Trombolitik tedaviye kontrendikasyon bulunan veya yanıt alınamayan masif PTE'li olgular, kateter veya cerrahi embolektomi açısından değerlendirilir (56)

Hamilelikte tedavide warfarinden teratojenik etkileri nedeniyle kaçınılır. Tedavide düşük molekül ağırlıklı heparin tercih edilir(57).Doğuma yakın dönemde unfraksiyone heparine geçiş ve doğumdan 4-6 saat önce kesme,doz azaltma konuları tartışmalıdır(58).Doğumdan 6 hafta sonra ve hastalığın başlangıcından itibaren 3 ay sonrasına kadar tedaviye devam edilmelidir.Warfarin emziren kişide kullanılabilir (57).

VTE (PE ve/veya DVT) olgularında oral antikoagölan süresi (ACCP 2013 konsensusu önerileri )

1. Reversibl risk faktörü ilk atak: en az 3 ay (1A)..(Tablo 2.9)
2. İlk idyopatik VTE atağı: En az 6-12 ay (1A). Süresiz antikoagölan.
3. VTE ve kanser varlığı: İlk 3-6 ayında DMAH olmak üzere (1 A). Süresiz veya kanser ortadan kalkana kadar antikoagölan tedavi (1C).
4. Kanıtlanmış 2-3 VTE atağı: Süresiz antikoagölan (2A)

**Tablo 2.9:**VTE de Teadaviyi Yönlendiren Risk Faktörleri

<b>Geçici risk faktörleri</b>	<b>Kalıcı risk faktörleri</b>
Operasyon,travma	Yaş
İmmobilizasyon	Tromboemboli hikayesi
Hamilelik,postpartum	Antifosfolipid antikorları
Oral kontraseptifler	Malignensi
Hormon replasman tedavisi	Miyeloproliferatif hastalık
	Obezite

*Türk Toraks Derneği Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2015*

#### **2.2.6. Pulmoner Emboli Takibi**

Tedavi takibinde warfarin kullanan hastalarda 3 haftada 1 INR görmek ve 2-3 arası değerlerde tutmak önemlidir.Yeni oral antikoagulan kullanan hastalarda takibe gerek yoktur.Tedavinin 1.ayında prognozu belirlemek adına d-dimer görülür ve yapılan çalışmalara göre gerileyip gerilememiş olması rekkürens hakkında bilgi verir. Tedavinin ne kadar süreceğine hastanın kanama riskine ve venöz tromboembolizm oluşumundaki geçici ve kalıcı risk faktörlerine bağlı olarak değişir (56,59).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. HASTA GRUPLARININ SEÇİMİ

Hasta gruplarının seçiminde, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2016 Şubat-2016 Kasım ayları arasında dahiliye servisinde yatarak tetkik edilmiş olan kronik böbrek yetmezliği olan hastaların dosyaları incelendi. Hasta gruplarının seçiminde aşağıdaki kriterler göz önünde bulunduruldu.

*Dahil olma kriterleri:*

1. Kronik böbrek yetmezliği (GFR nin 60'ın altında) olması

2. Karşılaştırma için kullanılacak, albümin, d-dimer, yaş, cinsiyet, pulmoner emboli varlığı (BT anjiyografi veya VPS ile tanı konmuş), enfeksiyon varlığı, malignite varlığı, GFR düzeyi (CKD-EPI ile hesaplanmış) diyaliz durumu belirteçlerinin dosyada tam ve dayandırılabilirliği belge ile birlikte bulunması

3. Hastanede ve belirtilen dönem içinde tetkik edilmiş olması

4. Çalışmaya engel olacak özel bir durumunun olmaması olarak belirlenmiştir.

Glomerüler filtrasyon hızı 60'ın üzerindeki kronik böbrek yetmezlikli hastalar, pulmoner emboli tanısı görüntüleme yöntemleri ile teyit edilmemiş olan hastalar ve dosyada incelenen klinik parametreleri tam olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

### 3.2. D-DİMER TESTİ

D-dimer , koagülasyon sisteminin herhangi bir nedenle aktivasyonu ile çapraz bağlarla oluşan fibrin pıhtısının plazmin tarafından yıkılması sonucu oluşur (60). Fizyolojik ya da patolojik birçok nedenle kan dolaşımında d-dimer düzeyleri artabilmektedir (Tablo 3.1).

**Tablo 3.1:** D-dimerin arttığı durumlar

<b>Patolojik olmayan</b>	<b>Patolojik</b>
Yaş (özellikle > 65)	Arteriyal-venöz tromboemboli
İrk (siyah ırkta)	Yaygın damar içi pıhtılaşma
Sigara içenler	Malignite
Hamilelik	Enfeksiyon
Hematom	Orak hücreli anemi
Kısa zaman önce geçirilmiş travma	Atrial fibrilasyon,kalp yetmezliği
Kısa zaman önce geçirilmiş operasyon	Böbrek ve karaciğer yetmezliği
	Abruptio plasenta, preeklampsi,eklampsi
	İntrauterin fetal ölüm

D-dimer klinikte en sık olarak venöz tromboemboli (VTE) ve yaygın damar içi koagülopati tanısı ve takibinde kullanılır.Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli VTE'nin farklı klinik formlarıdır. Klinik bulgular ve semptomlar tanı için yetersiz kalmakta ve bu nedenle objektif testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Noninvazif ve objektif olması nedeniyle D-dimer testi sık olarak bu klinik durumlarda kullanılır. Bu amaçla algoritmalar geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, D-dimerin yüksek duyarlılıklı klasik ELISA, hızlı ELISA (VIDAS) ve turbidimetrik testlerle ölçülerek negatif bulunduğu düşük ve orta klinik olasılıklı olgularda VTE prevalansı oldukça düşüktür ve hastalığın dışlanması için spesifik görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur (45,61,62). Yüksek duyarlılıklı olmayan D-dimer testlerinin (simpli-RED, latex) negatifliği ise ancak düşük klinik olasılıklı hastaların dışlanmasında kullanılabilir (45,63).



VTE tedavi sonrası D-dimer seviyesi ile VTE'nin tekrarlaması arasında ilişki gösterilmiştir. Bir çalışmada 3 aylık tedavi alan idiopatik VTE olan hastaların 1 ay sonra D-dimer seviyesi ölçülmüş ve D-dimer seviyesi yüksek olan hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Birinci gruba tedavi yeniden başlanmış. Diğer grup ise tedavisiz izlenmiştir. Hastaların ortalama 1.4 yıl takibinde tedavi verilen grupta reküren VTE insidansı %2.9 iken diğer grupta %15 olarak bulunmuştur. D-dimer seviyesi normal olan hastalarda ise %6.2'sinde gözlenmiştir (64).

PE ve DVT dışında diğer bölgelerde oluşan trombozlar sonucunda da D-dimer seviyesi yükselmektedir. Yaygın damar içi koagülopatisi olan hastalarda diğer bozulan hematolojik parametreler yanında D-dimer seviyesi de artmaktadır. Orak hücreli anemili ve talasemili hastalarda da D-dimer seviyesi yükselmektedir (65,66).

### **3.3. İSTATİSTİKSEL METOT**

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanım layıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları bağımsız iki grupta normal dağılım koşulu sağlandığında Student t Test ile normal dağılım sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Bağımsız iki den çok grupta normal dağılım koşulu sağlandığından One Way ANOVA Testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin gruplarda oranları Ki Kare Analizi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmanın bu bölümünde ilk olarak olgu grubunun geneline ilişkin demografik ve klinik bilgilere yer verildi. Kronik böbrek yetmezliği tanılı tüm hastalar yaş, cinsiyet, pulmoner emboli varlığı, GFR düzeyi, diyaliz durumu, albumin düzeyi, enfeksiyon varlığı, malignite varlığı açısından gruplandırıldı. Tüm olgu grubunun genelinde d-dimer ortalaması hesaplandı.

Ardından genel hasta popülasyonu pulmoner embolisi olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılarak yaş grubu, cinsiyet, GFR düzeyi, diyaliz durumu, albumin düşüklüğü, enfeksiyon varlığı ve malignite varlığı açısından iki grup kıyaslandı.

Çalışmanın temel ögesini oluşturan her iki grup arasında d-dimer düzeylerinde anlam fark olup olmaması açısından d-dimer düzeyleri iki grupta kıyaslandı.

Son olarak da kronik böbrek yetmezliği olup pulmoner embolisi olmayan hasta grubunda, yaş, cinsiyet, GFR düzeyi, diyaliz durumu, enfeksiyon varlığı, malignite varlığı, albumin düşüklüğü parametreleri üzerinden d-dimer düzeyleri kıyaslandı.

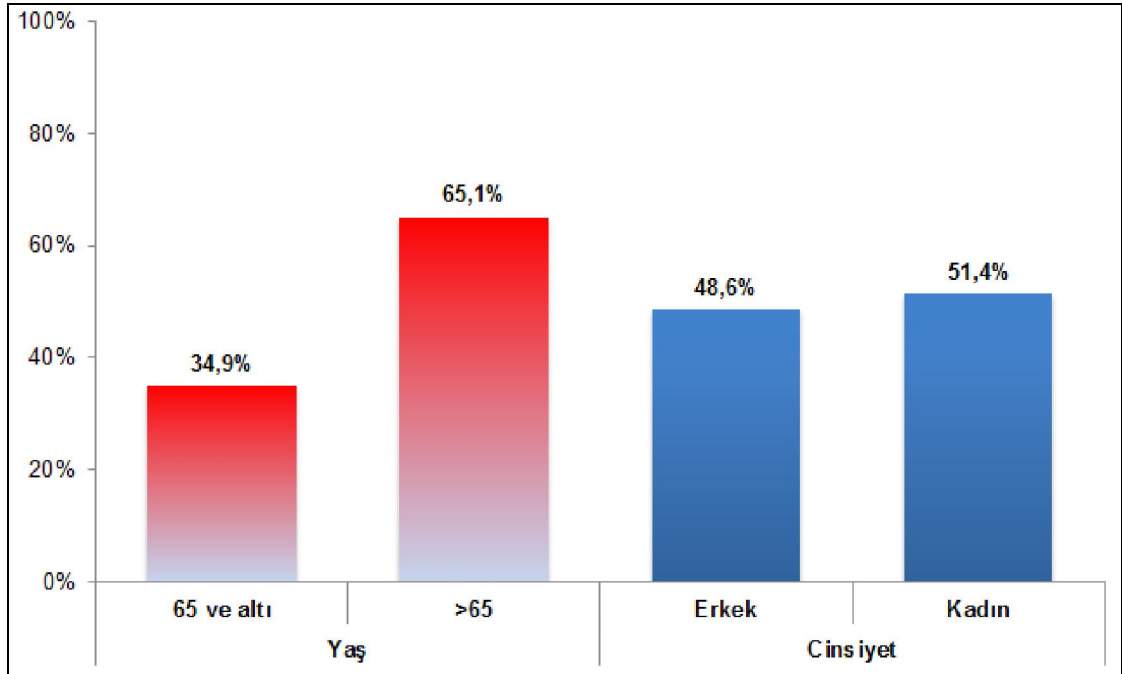
### 4.1. KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen kronik böbrek yetmezliği hastalarının demografik bulgularını göstermek üzere yaş parametresi 65 yaş altı ve üstü olarak ikiye ayrıldı. Hastaların yaş ortalaması 69.7 saptandı. Toplam 109 hastanın katıldığı çalışmamızda

hastaların %34.9 (38 kişi)u 65 yaş ve altında iken %65.1(71 kişi) i 65 yaşın üzerindeydi. Hastaların % 48.6 sı erkek,%51.4 ü kadın olarak saptandı. Yaş -cinsiyet dağılımı özellikleri Tablo 4.1 de özetlendi.

**Tablo 4.1:** Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Özellikleri

		<b>Ort.±SD</b>	<b>Min-Maks</b>
Yaş		69,7	13,1
		n	%
Yaş	65 ve altı	38	34,9
	>65	71	65,1
Cinsiyet	Erkek	53	48,6
	Kadın	56	51,4

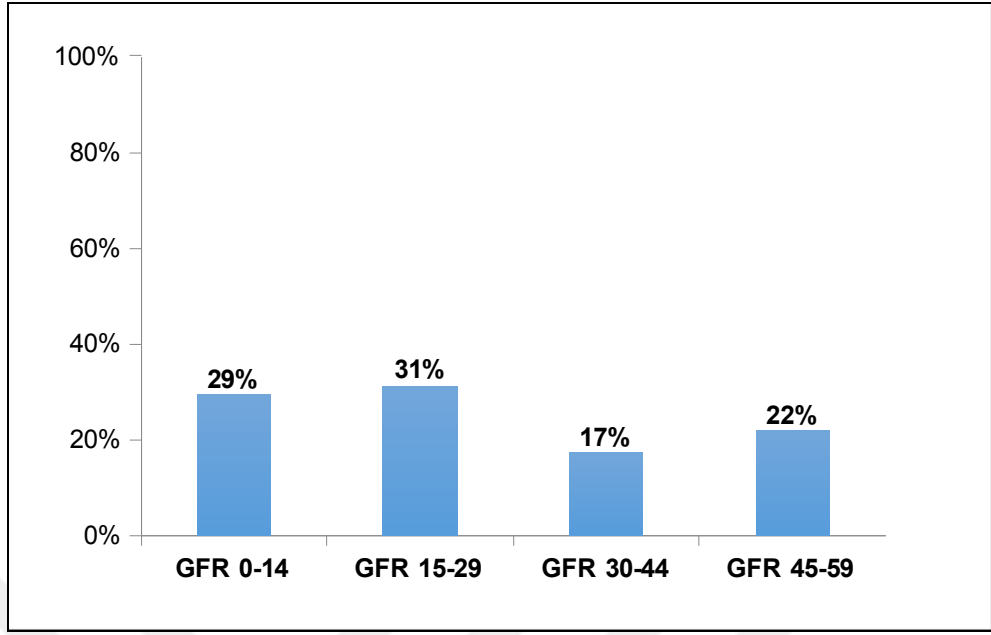


**Şekil 4.1:** Çalışmaya Katılan Hastalarda Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

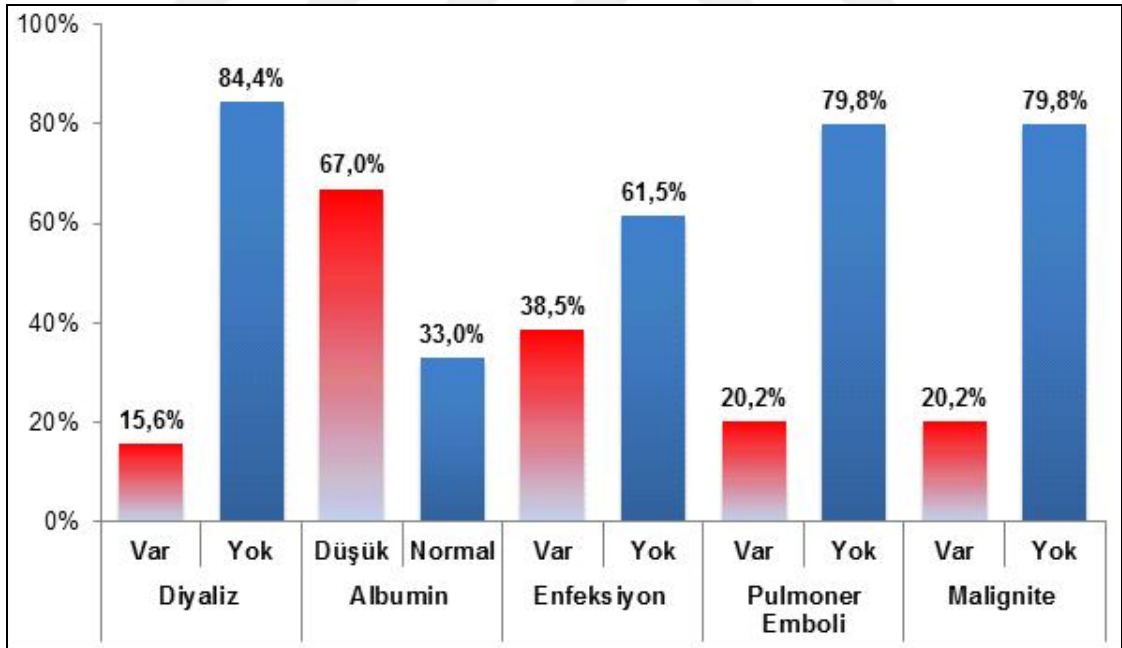
Hastaların GFR ortalaması 27.9 saptandı.En düşük GFR 6 iken en yüksek GFR 59 du. GFR düzeylerine göre hastaların %29.4 ü 0-14,%31.2 si 15-29,%17.4 30-44,%22'si 45-59 aralığındaydı.Diyalize girenler hastaların %15.6 sını oluştururken girmeyenler %84.4 tü.Albumin 3.5'in altında olan hastalar %67,albumini 3.5 ve üstünde olan hastalar %33'lük kesimi oluşturdu.Hastaların %38.5 inde enfeksiyon varlığı tanımlanırken %61'lik kesimde enfeksiyon saptanmadı.Hastaların %20.2'sinde pulmoner emboli varken %79.8 inde yoktu.Son olarak hastaların %20.2 sinde malignite saptanmışken %79.8'inde saptanmadı.Olgu gruplarının dağılımları Tablo 4.2'de verildi.

**Tablo 4.2:**Çalışmaya Katılan Hastaların Klinik Özellikleri

		<b>Ort.±SD</b>	<b>Min-Maks</b>
<b>GFR</b>		27,9±16,3	6-59
		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>GFR</b>	0-14	32	29,4
	15-29	34	31,2
	30-44	19	17,4
	45-59	24	22,0
<b>Diyaliz</b>	Var	17	15,6
	Yok	92	84,4
<b>Albumin</b>	Düşük	73	67,0
	Normal	36	33,0
<b>Enfeksiyon</b>	Var	42	38,5
	Yok	67	61,5
<b>Pulmoner Emboli</b>	Var	22	20,2
	Yok	87	79,8
<b>Malignite</b>	Var	22	20,2
	Yok	87	79,8



Şekil 4.2: Hastaların GFR Düzeylerinin Dağılımı



Şekil 4.3: Hastalardaki Klinik Parametrelerin Dağılımı

Genel hasta popülasyonunda d-dimer ortalaması 3,02 saptandı. (Tablo 4.3)

**Tablo 4.3:** Çalışmaya Katılan Hastalarda D-Dimer Ortalaması

	<b>Ort.±SD</b>	<b>Min-Maks</b>
<b>D-DİMER</b>	3,02±3,14	-0,26

## 4.2. OLGU GRUPLARINA GÖRE PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Bu bölümde olgu grupları pulmoner embolisi olan ve olmayanlar olarak ikiye ayrılarak yaş grubu, cinsiyet, GFR düzeyi, diyaliz durumu, albumin düşüklüğü, enfeksiyon varlığı ve malignite varlığı açısından kıyaslandı. Her iki grup arasında d-dimer düzeylerinde anlam fark olup olmadığının tespiti için d-dimer düzeyleri kıyaslandı.

Pulmoner embolisi olan ve olmayan hastalar arasında yaş ortalamaları, yaş grupları ve cinsiyet oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4:** Tüm Hasta Grubunda Yaş Cinsiyet ve Pulmoner Emboli İlişkisi

		<b>Pulmoner Emboli</b>				
		<b>Var (n=22)</b>		<b>Yok (n=87)</b>		
		<b>Ort.±SD</b>	<b>Min-Maks</b>	<b>Ort.±SD</b>	<b>Min-Maks</b>	
<b>Yaş</b>		71,2±12,2	28-85	69,4±13,4	35-93	0,464
		n	%	n	%	p
<b>Yaş</b>	65 ve altı	6	27,3	32	36,8	0,403
	>65	16	72,7	55	63,2	
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	12	54,5	41	47,1	0,534
	Kadın	10	45,5	46	52,9	

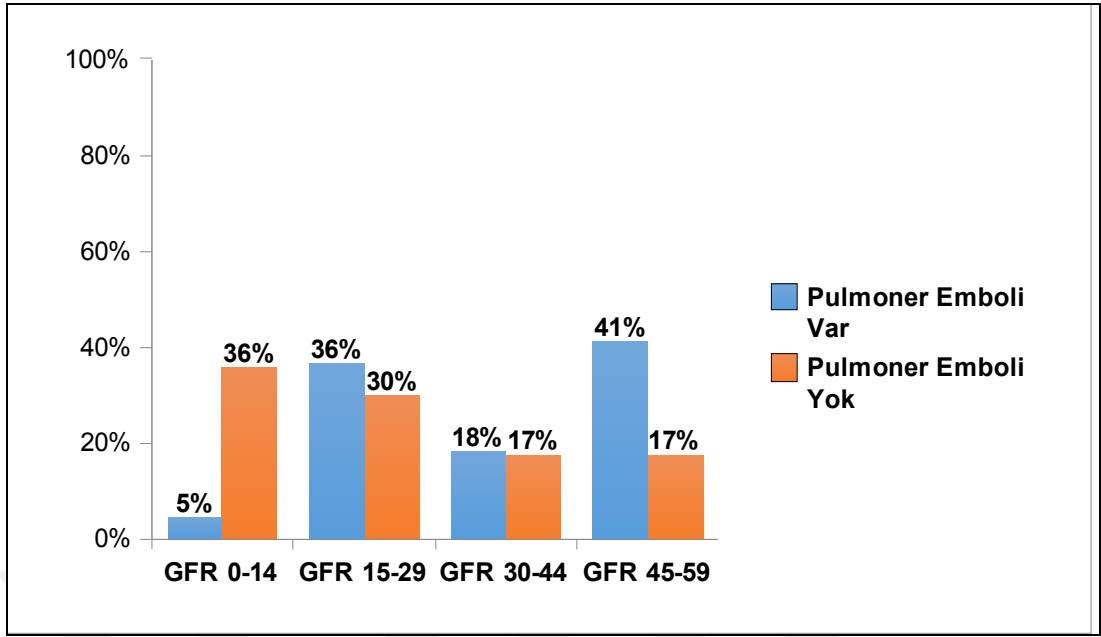
Pulmoner embolisi olan hastaların GFR ortalaması olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0,004$ ). Pulmoner embolisi olan ve olmayan hastalar arasında GFR gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,007$ ).

Pulmoner embolisi olan hasta sayısı GFR 0-14 grubunda düşük, 45-59 grubunda yüksekti. Pulmoner embolisi olan hastaların hiçbiri diyalize girmiyordu. Pulmoner embolisi olan ve olmayan hastaların diyalize girme oranlarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,021$ ) (Tablo 4.5).

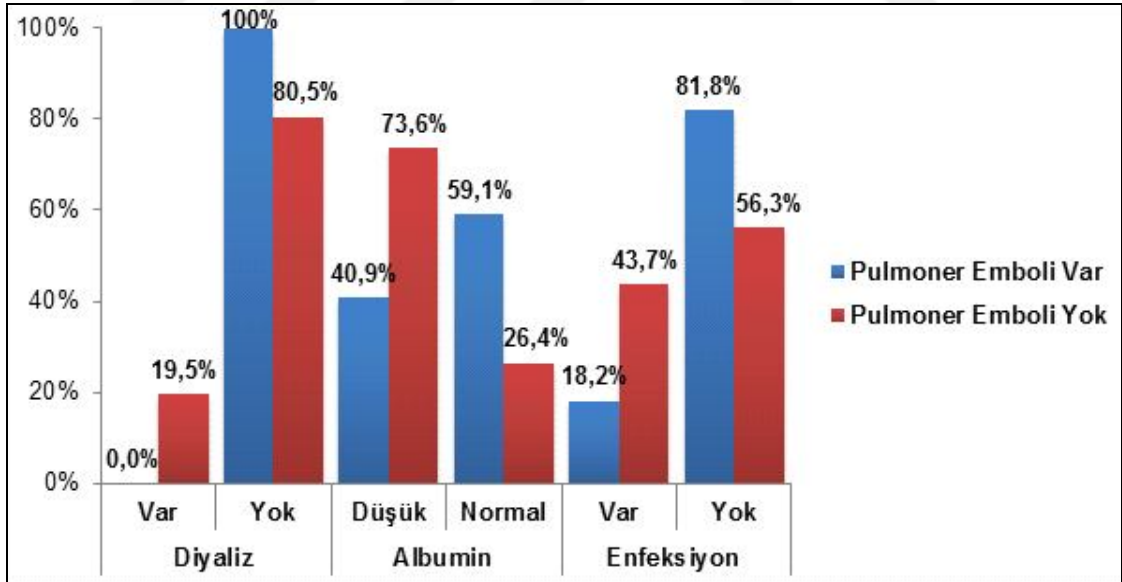
Pulmoner embolisi olan hastaların albümin düşüklüğü ve enfeksiyon oranı pulmoner embolisi olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p=0,004$   $p=0,028$ ). Pulmoner embolisi olan ve olmayan hastalar arasında malignite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,555$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5:** Klinik Parametreler ve Pulmoner Emboli İlişkisi

		Pulmoner Emboli				p
		Var (n=22)		Yok (n=87)		
		Ort.±SD	Min-Maks	Ort.±SD	Min-Maks	
<b>GFR</b>		36,9±15,4	10-59	25,7±15,8	6-57	<b>0,004</b>
		n	%	n	%	
<b>GFR</b>	0-14	1	4,5	31	35,6	<b>0,007</b>
	15-29	8	36,4	26	29,9	
	30-44	4	18,2	15	17,2	
	45-59	9	40,9	15	17,2	
<b>Diyaliz</b>	Var	0	0,0	17	19,5	<b>0,021</b>
	Yok	22	100	70	80,5	
<b>Albumin</b>	Düşük	9	40,9	64	73,6	<b>0,004</b>
	Normal	13	59,1	23	26,4	
<b>Enfeksiyon</b>	Var	4	18,2	38	43,7	<b>0,028</b>
	Yok	18	81,8	49	56,3	
<b>Malignite</b>	Var	3	13,6	19	21,8	0,555
	Yok	19	86,4	68	78,2	



Şekil 4.4:GFR Ortalamasına Göre Pulmoner Emboli Dağılımı



Şekil 4.5: Klinik Parametrelere Göre Pulmoner Emboli Dağılımı

Pulmoner embolisi olan ve olmayan hasta grupları arasında d-dimer ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,238$ ) (Tablo 4.6).



**Tablo 4.6:** Pulmoner Emboli ve D-dimer İlişkisi

	<b>Pulmoner Emboli</b>				p
	<b>Var (n=22)</b>		<b>Yok (n=87)</b>		
	Ort.±SD	Min-Maks	Ort.±SD	Min-Maks	
<b>D-DİMER</b>	3,83±3,69	0,37-16,4	2,82±2,97	0,26-20	0,238

Kronik böbrek yetmezlikli GFR düzeyi 60 ın altında olan ve pulmoner embolisi olmayan hasta grubunda, yaş, cinsiyet, GFRdüzeyi,diyalizdurumu,enfeksiyon varlığı, malignite varlığı, albumin düşüklüğü parametreleri üzerinden d-dimer düzeyleri kıyaslandı.

Pulmoner embolisi olmayan hastaların d-dimer düzeyinin yaş ve GFR düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi yoktu (p=0,193 p=0,071) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7:**Yaş,GFR ve D-dimer İlişkisi

	<b>Pulmoner Emboli Yok</b>	
	<b>D-Dimer</b>	
	rho	p
<b>Yaş</b>	-0,141	0,193
<b>GFR Düzeyi</b>	-0,194	0,071

Pulmoner embolisi olmayan hastaların yaş grupları ve cinsiyetlerine göre d-dimer ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p=0,075 p=0,946)

**Tablo 4.8:** Yaş, Cinsiyet ve D-dimer İlişkisi

		<b>Pulmoner Emboli Yok</b>		
		<b>D-Dimer</b>		
		Ort.±SD	Min-Maks	p
<b>Yaş</b>	65 ve altı	3,36±2,83	2,63	0,075
	>65	2,50±3,03	1,59	
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	2,61±2,33	1,69	0,946
	Kadın	3,00±3,46	2,24	

Pulmoner embolisi olmayan hastalarda albümini düşük olan hastaların albümini normal olan hastalara göre d-dimer ortalaması istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p<0,001$ ) Pulmoner embolisi olmayıp malignitesi olan hastaların malignitesi olmayanlara göre d-dimer ortalaması istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0,046$ ). (Tablo 4.9).

Pulmoner embolisi olmayan hastalarda GFR gruplarında d-dimer ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,331$ ). Aynı hasta grubunda diyalize giren ve girmeyen hastalar arasında d-dimer ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,081$ ) Pulmoner embolisi olmayan hasta grubunda enfeksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında, d-dimer ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,622$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9:** KBY Tanılı Hastalarda Klinik Parametreler ve D-dimer İlişkisi

		Pulmoner Emboli Yok		
		D-Dimer		
		Ort.±SD	Min-Maks	
<b>GFR</b>	0-14	3,36±3,12	1,87	0,331
	15-29	2,42±1,86	2,19	
	30-44	1,83±1,29	1,47	
	45-59	3,37±4,82	1,46	
<b>Diyaliz</b>	Var	3,58±2,70	3,23	0,081
	Yok	2,63±3,02	1,73	
<b>Albumin</b>	Düşük	3,36±3,25	2,41	<0,001
	Normal	1,31±1,02	1,12	
<b>Enfeksiyon</b>	Var	2,44±1,87	1,605	0,622
	Yok	3,11±3,60	1,87	
<b>Malignite</b>	Var	4,52±4,98	2,90	0,046
	Yok	2,34±1,90	1,67	

## 5. TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda GFR düşüşü ile birlikte komorbid hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli ölçüde zorluklar yaşanmaktadır. Bu hastalarda d-dimer düzeyinin renal disfonksiyona ve prokoagülan faktörlerin artmasına bağlı olarak artması ile birlikte pulmoner emboli tanısı konmasındaki klinik yararlılığı azalmaktadır. Venöz tromboembolizm riski kronik böbrek hastalıklarında ve böbrek transplantasyonu sonrası artmaktadır. Bu artmış risk bazı hemostatik bozuklukların sonucu olarak öngörülmektedir. Bu bozukluklar arasında prokoagülanların aktivasyonu, azalmış endojen antikoagülanlar, artmış trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, azalmış fibrinolitik aktivite sayılabilir (67).

Robert-Ebadi ve arkadaşları (68) pulmoner emboli şüphesi olan 1,650 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada böbrek yetmezliğinin d-dimerin tanısal performansı üzerine etkilerini incelemişlerdir. Farklı GFR gruplarında GFR düşüşü ile birlikte d-dimer düzeyi artmış ve negatif d-dimer oranı belirgin olarak azalmıştır. Xi X ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (69) düşük ve orta derecede pulmoner emboli olasılığı olan 1784 hastada böbrek fonksiyonları normal, hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olarak üçe ayrılarak negatif d-dimerli hasta oranı ve pulmoner emboliyi dışlamada d-dimerin yararlılığı araştırılmıştır. Çalışmada böbrek yetmezlikli hastalarda yeni bir d-dimer cut off değeri saptamak için ROC eğrileri geliştirilmiş ve böbrek fonksiyonuna göre ayarlanan d-dimer cut off değerinin pulmoner embolinin dışlanmasında etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre böbrek yetmezlikli hastalarda d-dimer

düzeyleri artmıştır.Negatif d-dimerin pulmoner emboliyi dışlamada duyarlılığı yüksek iken spesifikliğı hafif ve orta derecedeki böbrek yetmezlikli hastalarda düşük bulunmuştur. Böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmış yeni d-dimer cut off değeri hafif ve orta dereceli böbrek yetmezlikli hastalarda 1.2 ve 1.75 kat artmış ve d-dimeri negatif olan hastaların oranı öncekine kıyasla yükselmiştir.Yeni d-dimer cut off değeri ile pulmoner emboliyi dışlamada negatif d-dimerin spesifikliğı öncekine göre artmıştır. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda pulmoner emboli tanısı konmasında yaşanan zorluklar ve bu hastalarda d-dimer düzeylerinin spesifitesinin düşmesi sonucundan yola çıkarak yaptığımız çalışmada kronik böbrek yetmezlikli hastalarda pulmoner emboli tanısı olan ve olmayan hastalar arasında d-dimer düzeylerinde fark olup olmadığını inceledik ve bu hastalarda pulmoner emboli tanısı konmasında hekimlere yol gösterebilecek yeni d-dimer cut off düzeyleri bulmayı hedefledik .GFR düzeyi 60 ın altında olan 109 hastayı pulmoner embolisi olan ve olmayanlar olarak ikiye ayırıp d-dimer düzeylerini kıyasladık.Negatif d-dimer düzeyine(<0.55 mg/L) sahip hasta sayısı pulmoner embolisi olan hasta grubunda 3 kişi,yken,pulmoner embolisi olmayan hasta grubunda 8 kişi olarak saptandı ve sonuç olarak çalışmamıza alınan böbrek yetmezlikli hastalarda negatif d-dimer düzeyine oldukça az rastlandığı görüldü.Tüm hasta popülasyonunda d-dimer ortalaması 3,02 mg/L yani artmış olarak saptandı;ancak iki grup arasında d-dimer düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı.Buna göre D-dimerin klinik yararlılığı böbrek yetmezliği ile azalmaktadır ve d-dimer düzeyleri böbrek yetmezlikli hastalarda tromboembolik komplikasyon taramasında kullanılmamalıdır; ancak bu hasta grubunda pulmoner emboli tanısı konmasında d-dimerin sensitivite ve spesifitesini arttırmayı sağlayacak yeni d-dimer cut off değerleri belirlemek için çalışmalar yapılmalıdır.

Lee CH ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre (70) pulmoner emboli görülme sıklığı yaşla birlikte artmış olup 80 yaşından sonra pulmoner emboli görülme sıklığı 45-50 yaşındaki bireylere göre yaklaşık 10 kat yüksek saptanmıştır.Bizim çalışmamızda 65 yaş altı ve 65 yaş üstü kronik böbrek yetmezlikli hastalarda pulmoner emboli görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tormene D ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (71) pulmoner emboli görülme sıklığı kadın ve erkeklerde eşit oranda saptanmış olup çalışmamızda da bunu destek

şekilde pulmoner embolisi olan ve olmayan kronik böbrek yetmezlikli hastalar arasında cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Wang IK ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre (72) hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezliğine sahip 1998-2010 yılları arasında tetkik edilmiş 106.231 hastada pulmoner emboli görülme sıklığı böbrek yetmezliği olmayan 106.231 kişilik kontrol grubuna göre yaklaşık 3 kat fazla saptanmıştır. Aynı çalışmada hemodiyalize giren ve periton diyalizi yapılan hastalar karşılaştırılmış olup hemodiyalize giren 7340 hastada pulmoner emboli görülme sıklığı periton diyalizi yapılan 7340 hastaya göre artmış olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara göre hemodiyaliz pulmoner emboli için risk faktörü olarak öngörülmüştür; ancak bizim çalışmamızda bunun aksine hemodiyalize giren 17 hastada pulmoner emboli görülmemiş olup GFR düzeyi 60 in altında olan kronik böbrek yetmezlikli pulmoner embolisi olan ve olmayan hasta gruplarında diyalize girme oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Hemodiyalize giren ve GFR düzeyi 0-14 arasında olan hastalarda pulmoner emboli sıklığının diğer GFR gruplarına göre düşük olması bu hastalarda trombosit fonksiyon bozukluğunun ya da diyalizde kullanılan heparinin pulmoner emboli açısından koruyucu olup olmadığı sorusunu akla getirmiştir. Kronik böbrek yetmezliğinde prokoagülanların aktivasyonu, azalmış endojen antikoagülanlar, artmış trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, azalmış fibrinolitik aktivite nedeniyle tromboza yatkınlık artmakla birlikte, trombosit fonksiyon bozukluğu, eritrosit fragilitesinde artış ve von willebrand faktörünün azalması sonucu da hemoraji komplikasyonu görülebilmektedir (67). Pulmoner embolisi olan hasta sayısının GFR 0-14 grubunda düşükken GFR 45-59 grubunda yüksek saptanmasının bu hasta gruplarının yukarıdaki hemostatik denge içerisindeki farklı yerleşim ve farklı etkileşimlerinden kaynaklandığı düşünülebilir. GFR 0-14 grubu için trombosit fonksiyon bozukluğu, eritrosit fragilitesinde artış ve von willebrand faktörünün azalması gibi hemorajiye yatkınlık yaratan faktörler ön plana çıkmış olup pulmoner emboli açısından koruyuculuk sağlamış olabilir. Aynı şekilde GFR 45-59 grubu için tromboza yatkınlık yaratan faktörler ön plana çıkmış olup pulmoner emboli görülme sıklığı artmış olabilir; ancak bu konuda daha fazla ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Wike T. ve arkadaşlarının yaptığı bir literatür derlemesine göre (73) pulmoner emboli vakalarının incelendiği yayınlarda pulmoner emboli tanılı hastalarda böbrek

yetmezliği sıklığı araştırılmıştır. Kreatinin klerensi 60 in altında olan hasta sıklığının %12.3-%71.9 arasında,kreatinin klerensi 30 un altında olan hasta sıklığının %3.3-%13.6 arasında değiştii gözlenmiştir.Prevalanslar arasındaki geniş aralığın,farklı yayınlardaki hastaların karakteristik yapılarından kaynaklandığı düşünölmüştür.Çalışmaya kattığımız 109 hastanın 32 si son dönem böbrek yetmezliğine sahipti (GFR<15) ve 17 si diyalize giriyordu. Son dönem böbrek yetmezliğine sahip hastaların 1 inde pulmoner emboli saptanırken,diyalize giren hastalarda pulmoner emboli saptanmadı.Çalışmamızda pulmoner embolisi olan hastaların GFR ortalaması pulmoner embolisi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.Pulmoner embolisi olan ve olmayan hasta grupları arasında GFR gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.Pulmoner embolisi olan hasta sayısı GFR 0-14 grubunda düşükken GFR 45-59 grubunda yüksek saptandı.

Chew HK ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(74) malignitesi olan hastalarda malignitesi olmayanlara göre venöz tromboembolizm görölme oranında 1,5 kat artış saptanmıştır.Tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde, lokalize olanlara göre ise risk 1,4-21,5 kat fazla olarak saptanmıştır.Haddad TC ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise (75) malignitede prokoagölan faktörlerin artmasının yanı sıra tedavide kullanılan çeşitli sitotoksik, kemoterapötik ve immunoterapötik ajanların da bu hastalarda tromboz riskini arttırabileceği bildirilmiştir.Yaptığımız çalışma bu verileri desteklememiş ve GFR düzeyi 60'in altında kronik böbrek yetmezlikli hastalarda pulmoner embolisi olan ve olmayan hastalarda malignite varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Folsom AR ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre(76) hipoalbuminemi hastalarda pulmoner tromboembolizm sıklığında artış saptanmış olup çalışmamızda bunun aksine GFR düzeyi 60'in altında kronik böbrek yetmezlikli hastalarda pulmoner embolisi olan hasta grubunda hipoalbuminemisi olan hasta sayısı pulmoner embolisi olmayan hasta grubuna oranla anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Kline JA ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre(77) d-dimer düzeylerinin 60-69 yaş arası,70-79 yaş arası ve 80 yaş ve üstü sağlıklı popölasyonda giderek arttığı saptanmıştır. Yaşa göre d-dimerin düzeylerinin yükseldiğinin saptanmasıyla birlikte yaşa göre d-dimer sınırları oluşturmak için formüller geliştirilmiştir.Wells ya da Geneva

skoru 4 ya da altında olup yaşa göre d-dimeri negatif olan hastalarda taburcu edildikten 3 ay sonra PE çıkma ihtimali sadece %0,3 olarak bulunmuştur.Yaptığımız çalışma ise bunu desteklememiş ve GFR düzeyi 60 in altında olan pulmoner embolisi olmayan kronik böbrek yetmezlikli 65 yaş altı ve 65 yaş ve üstü hasta gruplarında d-dimer düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Karami-Djurabi R ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre (78) GFR düzeylerine göre üç gruba ayrılan hastalarda (GFR 90 ve üstü,GFR 60-89 arası ve GFR 30-59 arası) GFR düşüşü ile birlikte d-dimer düzeyleri anlamlı olarak artmıştır.Robert-Ebadi ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada(68) farklı GFR düzeylerine ayrılan gruplarda GFR düşüşü ile d-dimer düzeylerinin arttığını saptamışlardır;ancak yaptığımız çalışmada GFR si 60 in altında olan ve dört grupta incelenen(GFR 0-14 arası ,15-29 arası, 30-44 arası, 45-59 arası) pulmoner embolisi olmayan hasta grubunda GFR düzeyleri ile d-dimer düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ve korelasyon saptanmamıştır. Pulmoner embolisi olmayıp hemodiyalize giren ve girmeyen hastalar arasında da d-dimer düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Ay C ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (79) d-dimer düzeyi malignitesi olan hastalarda artmış olup çalışmamızda da bunu destekler şekilde GFR si 60'ın altında olan ve pulmoner embolisi olmayan hasta grubunda malignitesi olan hastalarda olmayanlara göre d-dimer düzeyleri anlamlı olarak artmış saptanmıştır.

Tripodi A'nın yaptığı çalışmaya göre (80) enfeksiyon hastalıklarında d-dimer düzeylerinde artış saptanırken yaptığımız çalışmada GFR si 60 in altında olan ve pulmoner embolisi olmayan hasta grubunda enfeksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında d-dimer düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Kim SB ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (81) hemodiyalize giren hastalarda albumin düzeyi 3 ün altında olan hastalarda ölçülen d-dimer düzeyi,albumin düzeyi 3 ün üzerinde olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.Bizim çalışmamızda da bunu destekler şekilde GFR düzeyi 60'ın altında olan ve pulmoner embolisi olmayan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda albumini düşük olan hastalarda d-dimer düzeyleri, albumini normal hastalara göre yüksek saptanmış olup hipoalbuminemide tromboza yatkınlığı düşündürmüştür; ancak aynı hasta grubunda pulmoner emboli sıklığının artmamış olması bu tezi desteklememiştir.



## 6. KAYNAKLAR

1. Mohammed NMS, Khalil HBE. D-dimer Levels in Patients Chronic Kidney Disease in Sudan. American Journal of Medicine Sciences 2016;6(3):120-122
2. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-266.
3. Grassmann A, Gioberge S, Moeller S, Brown G. End-stage renal disease– Global demographics in 2005 and observed trends. Artif Organs 2006; 30(8): 95-7.
4. Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Trabulus S. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry 2012. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Ankara, 2013.
5. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry. <http://www.tsn.org.tr/registry>
6. Akpolat T., Utağ C., Süleymanlar G. Kronik böbrek yetmezliği. Nefroloji El Kitabı, Akpolat T, Yalçın A. U ed. Güzel Sanatlar Matbaası, İstanbul 2011:273–305.
7. Becker GJ, Fairley KF. Urinalysis. In Massry SG, Glassock RJ, ed. Textbook of Nephrology, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1765-1783
8. Reiser IW, Porush JG. Evaluation of renal function. In Massry SG, Glassock RJ, ed. Textbook of Nephrology, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1793-1802
9. Gold RS, Bowman S. The codes for chronic kidney disease. Help in distinguishing between renal failure and renal insufficiency. JAHIMA 2006;77:76-80

10. O'hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, et al. Mortality Risk Stratification in Chronic Kidney Disease: One Size for All Ages? *J Am Soc Nephrol* 2006;34:126-32.
11. Pereira BJ. Overcoming barriers to the early detection and treatment of chronic kidney disease and improving outcomes for end-stage renal disease. *Am J Manag Care* 2002; 8 (4 Suppl):122-35.
12. Hebert LA. Optimizing ACE-inhibitor therapy for chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;354:189-191
13. Adamson JW, Eschbach JW. Erythropoietin for end-stage renal disease. *NEJM* 1998; 339: 625-627.
14. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu, *Türk Toraks Dergisi*, Cilt 10, Ek 11, Eylül 2009.
15. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-8.
16. Konstantinides, S. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2008, 359, 2804.
17. Stuijver DJF, Zaane B, Feelders RA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: A multicenter cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3525-32.
18. Lin HC, Yang LY, Kang JH. Increased risk of pulmonary embolism among patients with hyperthyroidism: 5 year follow up study. *J Thromb Haemost* 2010;8:2176-81.
19. Bakhtawar KM, Cansevoort RT, Veeger NJCM, et al. Microalbuminuria and risk of venous thromboembolism. *JAMA* 2009;301:1790-7.
20. Christensen S, Farkas DK, Pedersen L, et al. Multiple sclerosis and risk of venous thromboembolism: A population based cohort study. *Neuroepidemiology* 2012;38:76-83
21. Seoyoung CK, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Research* 2013;65:1600-7.
22. Piccioli A, Falanga A, Baccaglini U, et al. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Haemost* 2006;32:694-9.
23. Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: An underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004;164:190-4.
24. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer; risk and outcomes. *Circulation* 2003;107:17-21.

25. Walker AJ, Card TR, West J, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - A cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013;49:1404-13.
26. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005;118:978-80.
27. Canegieter SC, Doggen CJ, Van Houwelingen HC, et al. Travel-related venous thrombosis: Results from a large population-based case study control study (MEGA study). *PLoS Med* 2006;3:e307.
28. Gavish I, Brenner B. Air travel and risk of thromboembolism. *Intern Emerg Med* 2011;6:113-6.
29. Schmidt M, Christiansen CF, Horvath-Puho EG, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2011;9:1326-33.
30. Huerta C, Johannson S, Walander MA, Garcia-Rodriguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in United Kingdom. *Arch Intern Med* 2007;167:935-43.
31. Agarwal V, Phung OJ, Tongbram V, et al. Statin use and the prevention of venous thromboembolism: a meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2010;64:1375-83.
32. Rasmussen LD, Dybdal M, Gerstoft J, et al. HIV and risk of venous thromboembolism: A Danish nationwide populationbased cohort study. *HIV Medicine* 2011;12:202-10.
33. Sultan AA, West J, Tata LJ, et al. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. *BMJ* 2013;347: f6099.
34. Farmer RDT, Lawrenson RA, Thompson CR, et al. Population based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997;349:83-8
35. Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med* 2005;2(Suppl A):18- 27.
36. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome *N Engl J Med* 2002;346:752-63.
37. Weingarz L, Schwonberg J, Schindewolf M, et al. Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: results from the MAISTHRO registry. *Br J Haematol* 2013;163:655-65.
38. Türk Toraks Derneği Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2015
39. Dursun AB, Güven SF, Saka D, ve ark. Klinik pratikte pulmoner tromboemboliye yaklaşım. *Tuberk Toraks* 2001;49:464-70.

40. Özsu S, Özlü T, Bülbül Y. Ulusal verilerle pulmoner tromboemboli. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2009;57:466-82.
41. Hacıevliyagil SŞ, Mutlu LC, Kızıncı Ö, ve ark. Altmış üç pulmoner emboli olgusunun retrospektif değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2004;15:15-21.
42. Özsu S, Bülbül Y, Öztuna F, Özlü T. Pulmoner tromboemboli: Başvuru kliniği ve radyografik özelliklerinin karşılaştırılması. *Akciğer Arşivi* 2006;7:6-10.
43. Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, et al. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. *Eur Heart Acute Cardiovasc Care* 2014;2:1-6.
44. Kokturk N, Oguzulgen IK, Demir N, et al. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in older vs younger patients. *Circ J* 2005;69:981-6.
45. Sohne M, Kruip MJ, Nijkeuter M, et al. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006;4:1042-6.
46. Kruip MJ, Söhne M, Nijketer M, et al. A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 2006;260:459-66.
47. Rathburn SW, Raskob GE, Whittset TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:227-32.
48. 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.
49. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1037-52.
50. Ghaye B, Szapiro D, Mostara I, et al. Peripheral pulmonary arteries: How far in the lung does multi-detector row spiral CT allows analysis. *Radiology* 2001;219:629-36.
51. Carrier M, Righini M, Wells PS, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography; incidence and clinical implication. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010;8:1716-22.
52. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography: an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-84.
53. Salaun PY, Couturaud F, LE-Duc Pennec A, et al. Noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 2011;139:1294-8.

54. Stein PD, Sostman HD, Dalen JE, et al. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:140-9.
55. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2): 7S-47S.
56. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al; 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014;35:3033-69.
57. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*.2004 Sep;126(3 Suppl):627S-644S.
58. ACOG. Thromboembolism in pregnancy. ACOG practice bulletin; 2011.
59. 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). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
60. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1894-1904.
61. Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, van der Heul C, Buller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med.* 2002;162:1631-1635.
62. Froehling DA, Daniels PR, Swensen SJ, et al. Evaluation of a quantitative D-dimer latex immunoassay for acute pulmonary embolism diagnosed by computed tomographic angiography. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:556-560.
63. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2007;5:296-304.
64. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006;355:1780-1789.
65. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86:1327-1330.
66. Ataga KI, Key NS. Hypercoagulability in sickle cell disease: new approaches to an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007;2007:91-96.

67. Wattanakit K, Cushman M. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms. *Curr Opin Pulm Med*. 2009 September;15(5):408-412
68. Robert-Ebadi H, Bertoletti L, Combescure C, Le Gal G, Bounameaux H, Righini M, et al. Effects of impaired renal function on levels and performance of D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2014 Sep 2;112(3):614-20.
69. Xi X, Yang J, Wang Z, Zhu C, Li J, Liu S, et al. Potential utility of a renal function adjusted D-dimer cut-off value for improving the exclusion of pulmonary embolism. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015 Aug 11;95(30):2433-6.
70. Lee CH, Cheng CL, Lin LJ, et al. Epidemiology and predictors of short-term mortality in symptomatic venous thromboembolism-A nationwide population based study. *Circ J* 2011;75:1998-2004
71. Tormene D, Ferri V, Carraro S, Simioni P. Gender and the risk of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:193-8.
72. Wang IK, Shen TC, Muo CH, Yen TH, Sung FC. Risk of pulmonary embolism in patients with end-stage renal disease receiving long-term dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jul 22; pii: gfw272.
73. Wilke T, Wehling M, Amann S, Bauersachs RM, Böttger B. Renal impairment in patients with thromboembolic event: prevalence and clinical implications. A systematic review of the literature. 2015 Aug;140(17):e166-74. doi: 10.1055/s-0041-103168. Epub 2015 Aug 25.
74. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166:458-64
75. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006; 118:555-68.
76. Folsom AR, Lutsey PL, Heckbert SR, Cushman M. Serum albumin and risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2010;104:100-4.
77. Kline JA, Kabrhel C. Emergency Evaluation For Pulmonary Embolism, PART 2: Diagnostic Approach. *The Journal of Emergency Medicine*. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.12.041
78. Karami-Djurabi R, Klok FA, Kooiman J, Velthuis SI, Nijkeuter M, Huisman MV. D-dimer testing in patients with suspected pulmonary embolism and impaired renal function. *Am J Med*. 2009 Nov;122(11):1050-3. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.03.032. Epub 2009 Aug 19.
79. Ay C, Dunkler D, Pirker R, et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica* 2012;97(8):1158-64.

80. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. Clin Chem 2011 ;57(9):1256-1262
81. Kim SB,Chi HS,Park JS,Hong CD,Yang WS.Effect of increasing serum albumin on plasma D-dimer, von Willebrand factor, and platelet aggregation in CAPD patients.Am J Kidney Dis.1999 Feb;33(2):312-7.

