

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI

**PULMONER TROMBOEMBOLİ OLGULARINDA, PNÖMONİNİN
DIŞLANMASINDA PROKALSİTONİN ÖLÇÜMÜNÜN DEĞERİ**

**DIAGNOSTİC VALUE OF PROCALCITONIN MEASUREMENT IN
DISCRIMINATION OF PULMONARY EMBOLISM FROM PNEUMONIA**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail YILMAZ

TRABZON 2012

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI

**PULMONER TROMBOEMBOLİ OLGULARINDA, PNÖMONİNİN
DIŞLANMASINDA PROKALSİTONİN ÖLÇÜMÜNÜN DEĞERİ**

**DIAGNOSTIC VALUE OF PROCALCITONIN MEASUREMENT IN
DISCRIMINATION OF PULMONARY EMBOLISM FROM PNEUMONIA**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail YILMAZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ

TRABZON 2012

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar ve ŞEKİLLER	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pulmoner Emboli	3
2.1.1. Giriş	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Fiziopatoloji	4
2.1.4. Risk faktörleri	5
2.1.5. Klinik	7
2.1.6. PE ayırıcı tanısı	8
2.1.7. Tanı	9
2.1.7.1. Klinik skorlama	9
2.1.7.2. Akciğer grafisi	11
2.1.7.3. Elektrokardiyogram (EKG)	11
2.1.7.4. Arter kan gazları	11
2.1.7.5. D-dimer	12
2.1.7.6. Alt ekstremitte venöz ultrasonografi	12
2.1.7.7. Ventilasyon-Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi	13
2.1.7.8. Bilgisayarlı tomografi	14
2.1.7.9. Pulmoner anjiyografi	15
2.1.7.10. Ekokardiyografi (EKO)	15
2.1.7.11. Myokart hasarı belirteçleri	16
2.1.7.12. Sağ ventrikül işlev bozukluğu belirteçleri	16
2.1.8. Tanı algoritmaları	16
2.1.8.1. Yüksek riskli PE şüphesi	16
2.1.8.2. Yüksek riskli olmayan PE şüphesi	18
2.1.8.3. Hastanede yatan hastalarda tanı algoritması	18

2.1.9. Tedavi	19
2.1.9.1. Genel destekleyici tedavi	20
2.1.9.2. Antikoagülan tedavi	20
2.1.9.2.1. Anfraksiyone heparin	21
2.1.9.2.2. DMAH	23
2.1.9.2.3. Oral antikoagülanlar	23
2.1.9.3. Trombolitik tedavi	24
2.1.9.4. Vena kava filtresi	25
2.2. Prokalsitonin	26
2.2.1. Prokalsitoninin biyokimyası ve fizyolojisi	26
2.2.2. Prokalsitonin ve diğer infeksiyon belirteçleri	27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
3.1. Çalışmanın Dizaynı	30
3.2. Hasta Dahil Etme Kriterleri	30
3.3. Takip ve Değerlendirmeler	30
3.4. İstatistiksel Analizler	31
4. BULGULAR	32
4.1. Genel Özellikler	32
4.2. Başvuru Şikayetleri	33
4.3. Fizik Muayene ve Akciğer Grafisi Bulguları	33
4.4. Risk Faktörleri ve Komorbid Hastalıklar	34
4.5. CT, EKO ve Doppler USG Bulguları	35
4.6. Tedavi Yöntemleri	36
4.7. Laboratuvar Bulguları	37
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	48
7. ÖZET	49
8. SUMMARY	50
9. KAYNAKLAR	51

KISALTMALAR

- AKG:** Arter kan gazları
- ANCA:** Antinötrofil sitoplazmik antikor
- aPTT:** Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
- BNP:** Beyin natriüretik peptit
- BT:** Bilgisayarlı tomografi
- CRP:** C-reaktif protein
- ÇDBT:** Çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi
- DMAH:** Düşük molekül ağırlıklı heparin
- DVT:** Derin ven trombozu
- EF:** Ejeksiyon fraksiyonu
- EKG:** Elektrokardiyogram
- EKO:** Ekokardiyografi
- ELISA:** Enzim bağılı immünabsorbsiyon test
- HIT:** Heparine bağılı trombositopeni
- INR:** International normalized ratio
- KKY:** Konjestif kalp yetmezliği
- KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- KTEPH:** Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
- KUS:** Kompresyon ultrasonografisi
- LV:** Sol ventrikül
- NPV:** Negatif prediktif değer
- NT-ProBNP:** N-Terminal proBNP
- OKS:** Oral kontraseptif
- PAB:** Pulmoner arter basıncı
- PCT:** Prokalsitonin

PE: Pulmoner emboli

PT: Protrombin zamanı

RV: Sağ ventrikül

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SVO: Serebrovasküler olay

UFH: Anfraksiyone heparin

US: Ultrasonografi

VTE: Venöz tromboembolizm

V/Q: Ventilasyon Perfüzyon

TABLolar ve ŞEKİLLER LİSTESİ

- Tablo 1.** VTE risk faktörleri
- Tablo 2.** PE'ye bağlı erken mortalite oranına göre risk sınıflandırması
- Tablo 3.** PE semptom ve bulguları
- Tablo 4.** PE ayırıcı tanısı
- Tablo 5.** Wells (Canadian) klinik tahmin skorlaması
- Tablo 6.** Modifiye Geneva klinik tahmin skorlaması
- Tablo 7.** aPTT'ye göre intravenöz UFH dozunun ayarlanması
- Tablo 8.** DMAH terapötik dozları
- Tablo 9.** Trombolitik tedavi kontrendikasyonları
- Tablo 10.** Grupların genel özellikleri
- Tablo 11.** Başvuru Şikayetleri
- Tablo 12.** Fizik muayene ve akciğer grafisi bulguları
- Tablo 13.** Risk faktörleri
- Tablo 14.** EKO, Doppler USG ve CT bulguları
- Tablo 15.** Tedavi Yöntemleri
- Tablo 16.** Beyaz küre, sedimentasyon ve AKG değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 17.** PCT, CRP ve D-dimer değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 18.** Ölen ve sağ kalan hastalarda CRP, D-dimer ve PCT seviyelerinin karşılaştırılması
- Şekil 1.** Yüksek riskli PE hastalarında tanı algoritması
- Şekil 2.** Yüksek riskli olmayan PE hastalarında tanı algoritması
- Şekil 3.** Gruplar arasında CRP ortanca değerlerinin karşılaştırılması
- Şekil 4.** Gruplar arasında PCT ortanca değerlerinin karşılaştırılması
- Şekil 5.** Gruplar arasında D-dimer ortanca değerlerinin karşılaştırılması
- Şekil 6.** Pnömoni tanısı için PCT ROC eğrisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner emboli (PE) pulmoner arter ve dallarının değişik nitelikteki maddelerle tıkanması ile ortaya çıkan klinik tablodur. Tıkanmaya en sık neden olan madde venlerde oluşan ve daha sonra koparak venöz kan akımı ile akciğere ulaşan trombüslerdir. Olguların büyük bölümünde trombüs kaynağı alt ekstremitelerin derin venleri, özellikle de iliak, femoral ve popliteal venlerdir (1,2). Pulmoner emboli sık görülen, tanısı zor konulan, mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan bir hastalıktır. PE tüm hastane ölümlerinin %5-15'inden sorumludur (3). Tanı konulamayan hastalarda mortalite oranı %30'lara ulaşmaktadır (4). Uygun tedavi ile mortalite %3'lere kadar düşebilmektedir (4).

PE'de klinik tablo pulmoner vasküler obstrüksiyonun yaygınlığına, embolinin sayısı, boyut ve lokalizasyonuna, hastanın yaşına ve beraberinde kardiyopulmoner hastalığı olup olmadığına bağlı olarak değişmektedir (5). En sık saptanan semptomlar nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi ve senkoptur. En sık saptanan bulgular ise takipne, taşikardi, derin ven trombozu (DVT) bulguları, ateş ve siyanozdur (6). PE olgularında %7-15 arasında değişen oranlarda ateş saptanmaktadır (7,8).

PE'li hastalarda eşlik edebilen ateş, öksürük, plöritik ağrı, takipne ve taşikardi yanında, benzer radyografik görünümler nedeniyle pnömoni sıklıkla ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken hastalıklar arasında yer almaktadır. Özellikle yüksek ateş varlığı, eşlik eden olası bir infeksiyon ve pnömoni konusunda hekimi tereddütte bırakabilmekte ve gereksiz antibiyotik kullanımına yol açmaktadır. Bir çalışmada 311 PE hastasının 43'ünde (%14) ateş yüksekliği saptanmıştır (8). C-reaktif protein (CRP), lökosit sayısı ve sedimentasyon gibi klasik belirteçler, bakteriyel infeksiyonları, noninfeksiyöz sistemik inflamasyonlardan ayırmada yeterli özgüllükte değildir. Pnömoni hastaları ile yapılan çalışmalarda pnömoninin neden olduğu inflamatuvar yanıtın gösterilmesinde serum prokalsitonin (PCT) düzeylerinin yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda genel olarak bakteriyel kökenli infeksiyonlarda serum PCT düzeylerinin arttığı, özellikle sepsisli hastalarda bu artışın çok belirgin olduğu ortaya konmuştur (9).

Daha önce sınırlı sayıda yapılan çalışmalarda PCT seviyesinin pulmoner embolide artış göstermediği ve bunun PE-pnömoni ayırıcı tanısında kullanılabileceği belirtilmiştir (10,11).

Bu alışmada, PE olgularında saptanan ateş yüksekliğinin PE'ye mi yoksa eşzamanlı bir pnömoniye mi ait olduğunun aydınlatılmasında serum PCT ölçümünün rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Emboli

2.1.1. Giriş

Pulmoner emboli (PE), pulmoner arter ve dallarının çeşitli maddelerle tıkanması ile ortaya çıkan klinik bir tablodur. Tıkanmaya en sık neden olan madde, venlerde oluşan ve daha sonra koparak venöz kan akımı ile akciğere ulaşan trombüslere dir. PE olgularının %75'inden fazlası bacak derin venlerindeki trombüslere ile oluşur (12). Nadir olmakla beraber pelvik venler, aksiler venler, subklavian venler, sağ kalp kapak ve boşlukları da trombüs kaynağı olabilir (13,14).

PE; tanısı zor koyulan, mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Kardiyovasküler hastalık nedenli ölümler sıralamasında koroner arter hastalığı ve inmeden sonra 3. sırada yer almaktadır. Tüm hastane ölümlerinin %5-15'inden sorumludur (3). Akut PE olgularında ölüm oranı %7-11 arasında değişmektedir. Klinik semptom ve bulguların nonspesifik olması nedeniyle tanı güçlüğü yaşanmakta ve ölümlerin çoğu (>%90) PE tanısı konamadığı için tedavi edilmeyen hastalarda gelişmektedir (15,16). PE'ye bağlı ölüm en sık ilk 3 ay içerisinde görülmektedir. Akut olayı izleyen ilk 3 ay içindeki ölüm oranları PIOPED çalışmasında % 15, ICOPER çalışmasında % 17,5 bulunmuştur. VTE sonrası erken mortalite, PE'nin ciddiyetine, ileri yaş, kanser varlığı ve altta yatan kardiyovasküler hastalık ile kuvvetli ilişkilidir.

PE, DVT'nin başlamasından 3-7 gün sonra gelişir ve olguların %10'unda, belirtilerin başlangıcından sonraki 1 saat içinde ölümcül olabilir. Ölümcül olguların çoğunda klinik olarak tanı konamaz. Olguların %5-10'unda PE kendini şok ya da hipotansiyon ile belli eder. PE'den sonra, perfüzyon defektlerinin tamamen gerilemesi bütün hastaların yaklaşık üçte ikisinde görülür. Tedavi edilmiş PE'li hastaların %0.5-5'inde kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) saptanmıştır (17,18).

PE olgularında tedaviye rağmen %5-23 oranında nüks görülmektedir (19). Nüks genellikle tedavinin kesilmesinden sonraki 6-12. aylarda gelişir (20). Antikoagülasyon uygulanmadığında, VTE hastalarının yaklaşık %50'sinde 3 ay

içinde tromboz yineler. İdiyopatik VTE'si olan hastalarda nüks riski daha yüksektir. Nüks riskinin malign hastalarda, kalıtsal trombofili hastalarında ve tedavi tamamlandıktan sonra D-dimer seviyesi yüksek seyreden hastalarda da yüksek olduğu belirtilmektedir (21-23).

2.1.2. Epidemiyoloji

ABD'de 2002-2006 yılları arasında toplanan verilere göre VTE prevalansı 100.000 kişi başına 317'den 422'ye çıkmıştır. İki bin altı yılı verilerine göre 65 yaş altında yıllık prevalans 231 iken, 65 yaş üzerinde 1382 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada VTE, erkeklere göre kadınlarda daha yaygın olarak saptanmıştır (24). Bununla birlikte nonspesifik semptom ve bulgular nedeniyle hastalığın yarısından fazlasına tanı koyulmadığından gerçek insidansın belirlenmesi güçtür. Kış aylarında, yaz aylarına göre VTE insidansının yüksek oluşu, VTE oluşumunda mevsimsel farklılıkların rol oynayabileceğini göstermektedir (25). Etnik köken VTE için bir risk faktörü olarak görülmüştür. Kafkas ırkında ve Afrika kökenli Amerikalılarda, Asya-Pasifik adaları ve İspanyol ırkına göre anlamlı olarak daha yüksek insidans saptanmıştır (25).

2.1.3. Fiziopatoloji

PE ve derin ven trombozu (DVT), venöz tromboembolizm (VTE) ile ilgili iki klinik tablodur ve ikisi de benzer patofizyoloji ve zemin hazırlayıcı faktörlere sahiptir (25). Trombüs oluşumunda 3 temel faktör Virchow triadı olarak bilinmektedir. Bunlar; damar endotel hasarı, venöz staz ve hiperkoagülabilitedir. Olguların %80'inde bu 3 faktörden birine yol açan en az bir risk faktörü mevcuttur (25). Tanımlanabilen herhangi bir risk faktörü bulunamayanlarda idiyopatik VTE'den söz edilir.

Trombüsün pulmoner arterlere ulaşarak tam ya da kısmi obstrüksiyon yapmasıyla distalinde kalan akciğerde respiratuvar ve hemodinamik değişiklikler oluşur. PE'nin fizyolojik etkileri; tıkanan damarın büyüklüğü, PE öncesi hastanın kardiyovasküler durumu, trombüsteki hücrelerden salınan serotonin-histamin gibi hormonlar ve hipoksemiyle oluşan kardiyopulmoner yanıtı bağlıdır.

Ventile olup perfüze olamayan akciğer alanlarında ölü boşluk meydana gelir. Takipne ile alveoler ventilasyon arttırılmaya çalışılır. Pulmoner arterlerde vazokonstriksiyon, trombüsten salınan serotonin/histaminin etkisiyle terminal bronşiolerde bronkokonstriksiyon ve sonuçta ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği, difüzyon azalması ve şanta bağlı hipoksemi gelişir (26). Etkilenen akciğer bölgesinde, perfüzyonun durmasından 3-4 saat sonra sürfaktan kaybı başlar ve 24-48 saat sonra belirgin atelektazi oluşur.

Pulmoner arterlerin oldukça esnek olmalarına rağmen damar yatağının %50'sinden fazlasının tıkanması, pulmoner arter basıncı (PAB) kısa sürede 40 mmHg'nın üzerine çıkarabilir. Akut sağ ventrikül dilatasyonu, sistolik disfonksiyonu ve kardiyovasküler kollapsa neden olabilir (26).

PE sonrası 24-48 saat sonra endojen fibrinolitik sistem aktivite olur ve rekanalizasyon başlar. Rezolüsyonun tamamlanması 4-8 haftaya uzayabilir. Rezolüsyon gerçekleşmeyen olgularda (%0.5-5) ise vasküler obstrüksiyona bağlı PAB persistan olarak yükselir ve KTEPH gelişir (27).

2.1.4. Risk faktörleri

PE, tanımlanabilir bir risk faktörü olmaksızın da ortaya çıkabildiği gibi hastaların çoğunda bir ya da daha fazla risk faktörü bulunur. Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiopatik PE olgularında nüks olasılığı daha yüksektir. PE risk faktörleri genel olarak kalıtsal risk faktörleri ve kazanılmış risk faktörleri olarak iki grupta incelenebilir (Tablo 1).

VTE'nin hasta ile ilgili ve koşullar ile ilgili risk faktörleri arasındaki etkileşim ile oluştuğu düşünülmektedir (19). Hasta ile ilgili risk faktörleri genellikle kalıcıyken, koşullar ile ilgili risk faktörleri genellikle geçicidir.

İmmobilizasyona neden olan cerrahi ve dahili hastalıklar PE riskini arttırmaktadır. Majör cerrahi girişim, VTE'ye neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45-90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim VTE riskini 6-22 kat artırır (28). Serebrovasküler olay (SVO) geçiren hastalarda DVT riski %30-80, PE riski ise %10 bulunmuştur (29). Konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalarında %9-21, malign hastalarda ise %4-28 oranında VTE saptanır (30,31). KOAH hastalarında akut ataklarda %3,3-8,9 oranında PTE saptanmıştır (32). İleri yaş ve vücut kitle indeksi

yüksek olanlarda PE riskini artmıştır (33). Yaş ilerledikçe ve obezite arttıkça risk daha da artmaktadır. Santral venöz kateter uygulanması, travma, gebelik, oral kontraseptif (OKS) ilaç kullanımı, postmenapozal hormon replasman tedavisi PE riskini arttırdığı bilinen diğer risk faktörleridir.

Tablo 1. VTE risk faktörleri

Kalıtsal Risk Faktörleri	Kazanılmış Risk Faktörleri
Antitrombin III eksikliği	İleri yaş
Protein C eksikliği	Major cerrahi
Protein S eksikliği	Obezite
Faktör V Leiden (Aktive protein C rezistansı)	Uzun süreli seyahat
Protrombin G20210A mutasyonu	Malignite
Antikardiyolipin antikorları	İmmobilizasyon
Hiperhomosistinemi	Konjestif kalp yetmezliği
Konjenital disfibrinojenemi	Oral kontraseptif (OKS) kullanımı
Faktör VIII artışı	Serebrovasküler olay
Faktör IX artışı	Hormon replasman tedavisi
Faktör VII eksikliği	Travma
Plazminojen eksikliği	Gebelik
	Behçet hastalığı, SLE, diğer vaskülitler

VTE olgularının yaklaşık %25-50'sinde kalıtsal trombofili bulunur (34). Bazı hastalarda kalıtsal trombofili araştırılması gerekir. Bu durumlar;

- 40 yaşından önce VTE atağı
- Tekrarlayan VTE atakları
- Ailede VTE öyküsü
- Atipik bölgelerde tromboz gelişimi
- Neonatal tromboz öyküsü
- Warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü

2.1.5. Klinik

PE kliniği sessiz veya çok hafif semptomlardan ani ölümle sonuçlanan masif bir tabloya kadar değişebilir. Hastalar klinik olarak masif pulmoner embolizm, submasif pulmoner embolizm ve non-masif pulmoner embolizm olarak 3 grupta incelenebilir. Bu terimlerin yerine PE'ye bağlı erken mortalite riskine göre yüksek riskli, orta riskli ve düşük riskli olarak sınıflandırma önerilmektedir (Tablo 2). Bu sınıflandırma tedavi seçeneklerini ve prognozu belirler.

Tablo 2. PE'ye bağlı erken mortalite oranına göre risk sınıflandırması

	Klinik (Şok/Hipotansiyon)	Sağ ventrikül (RV) İşlev Bozukluğu	Miyokart Hasarı
YÜKSEK RİSKLİ	+	+	+
ORTA RİSKLİ	-	+	+
		+	-
		-	+
DÜŞÜK RİSKLİ	-	-	-

Yüksek riskli PE, hayatı tehdit eden acil bir durumdur ve erken mortalite riski %15'in üzerindedir ve en önemli klinik bulgusu hipotansiyondur (sistolik kan basıncı <90 mmHg). Damar yatağının %50'sinden fazlasının tıkanması sonucu meydana gelir genellikle iki taraflıdır. Akut sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu, kalp debisinde düşüş, sağ koroner kan akımının azalması ile iskemi, infarktüs, kardiyojenik şok ve ölüm gerçekleşebilir (35).

Yüksek riskli olmayan PE ise RV işlev bozukluğu ve/veya miyokart hasar belirteçlerinin olup olmamasına göre orta ve düşük riskli PE olarak iki grupta incelenir. Orta riskli grupta şok veya hipotansiyon olmaksızın RV işlev bozukluğu ve/veya miyokart hasarı gelişir. Düşük riskli grupta ise sistemik kan basıncı ve RV fonksiyonları normaldir. RV işlev bozukluğu göstergeleri; ekokardiyografide RV dilatasyonu, hipokinezi ya da aşırı basınç yüklenmesi, spiral bilgisayarlı tomografide RV dilatasyonu, beyin natriüretik peptidi (BNP) ya da N-terminal pro BNP (NT-proBNP) yükselmesi ve sağ kalp kateterizasyonunda artmış sağ kalp basıncı olarak

sıralanabilir. Miyokart hasarı belirteçleri olarak ise kardiyak troponin T ya da I pozitifliği kullanılır.

Klinik bulgular PE'nin büyüklüğüne lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, rezolüsyon hızına, hastanın kardiyopulmoner fonksiyon rezervine bağlı olarak değişir. PE'de en sık rastlanan semptom ve bulgular dispne ve taşipnedir. Olguların yarısından fazlasında plevral ağrı saptanırken hemoptizi olguların %10'undan azında görülür (36). PE semptom ve bulguları Tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 3. PE semptom ve bulguları

Semptomlar	Bulgular
Dispne	Takipne >20/dk
Plöritik göğüs ağrısı	Taşikardi >100/dk
Substernal göğüs ağrısı	DVT bulguları
Öksürük	Raller
Hemoptizi	Ateş >38
Senkop/presenkop	Siyanoz

DVT olan hastalarda en sık görülen bulgular arasında ağrı, çap artışı, ısı artışı, eritem, gode bırakan ödem, gastroknemius kasına basıldığında ya da ayak dorsifleksiyon yaptırıldığında gelişen baldır ağrısı (Homan's belirtisi) sayılabilir. Hastaların çoğunda trombüs kaynağı alt ekstremitte derin venleri olmasına karşı DVT bulguları hastaların %50'sinden azında görülür.

2.1.6. PE ayırıcı tanısı

PE ayırıcı tanısında oldukça fazla sayıda hastalık olduğundan kesin tanısı her zaman kolay olmayabilir. Bu dezavantajı giderebilmek için kuşku duyulan hastalarda iyi bir hikaye alınır, fizik muayene yapıldıktan sonra uygun tanısal yaklaşım belirlenmelidir. PE ayırıcı tanısı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 4. PE ayırıcı tanısı

Pnömoni	Perikardit
Miyokard infarktüsü	Aort diseksiyonu
Akut astım atağı	Anksiyete
KOAH alevlenmesi	Kostokondrit
Akut akciğer ödemi	Kas-iskelet ağrısı
Pnömotoraks	İntratorasik kanser
İntraabdominal hastalıklar	Kaburga kırığı

2.1.7. Tanı

PE' de tanı, klinik kuşku ile başlar. Olguların büyük bir kısmında PE şüphesi dispne ve göğüs ağrısı gibi semptomlar sonucunda doğar. Bazı çalışmalarda dispne, taşipne ya da göğüs ağrısı, PE hastalarının %90'ından fazlasında saptanmıştır (37,38). Plöritik ağrı genellikle periferik yerleşimli emboliler ve pulmoner infarkt gelişen hastalarda görülür. Bu olgularda pariyetal plevraki inflamasyona bağlı plevral efüzyon gelişimi ve hemoptizi daha sıktır. Hızlı başlangıçlı dispne ve hipoksemi ise daha proksimal pulmoner arterlerdeki PE'ye bağlı olarak gelişir. Retrosternal ağrı sağ ventrikül iskemisinin bulgusu olabilir.

2.1.7.1. Klinik skorlama

Hastalar sıklıkla klinik skorlama yöntemleri ile düşük, orta ve yüksek klinik olasılık gruplarında sınıflandırılırlar. Klinik skorlama yöntemleri, laboratuvar olanaklarının kısıtlı olduğu ortamlarda özellikle pulmoner embolinin ekarte edilmesinde kullanılabilir. En sık kullanılan klinik tahmin skorlaması Tablo 4'te görüleceği üzere Wells ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan Canadian skorlamasıdır (39). Diğer sık kullanılan klinik skorlama yöntemi ise Tablo 5'teki modifiye Geneva skorlamasıdır (40). Her iki yöntemde de klinik olasılık arttıkça PE oranının da istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı bilinmektedir.

Tablo 5. Wells (Canadian) klinik tahmin skorlaması

Değişken	Puan
Önceden geçirilmiş DVT ya da PE	+1.5
Yakın zamanlı cerrahi girişim ya da immobilizasyon	+1.5
Kanser	+1
Hemoptizi	+1
Kalp hızı >100/dakika	+1.5
DVT klinik bulguları	+3
Alternatif tanı, PE olasılığından daha düşük	+3
Klinik olasılık (3 düzeyli)	Toplam
Düşük	0-1
Orta	2-6
Yüksek	≥7
Klinik olasılık (2 düzeyli)	
PE klinik olasılık zayıf	0-4
PE klinik olasılık kuvvetli	>4

Tablo 6. Modifiye Geneva klinik tahmin skorlaması

Değişken	Puan
>65 yaş	+1
Önceden geçirilmiş DVT ya da PE	+3
Son 1 ay içerisinde cerrahi girişim ya da ekstremitte fraktürü	+2
Aktif malignite	+2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	+3
Hemoptizi	+2
Kalp hızı	
75-94/dakika	+3
≥ 95	+5
Alt ekstremitte palpasyonu ile ağrı ya da tek taraflı ödem	+4
Klinik olasılık	Toplam
Düşük	0-3
Orta	4-10
Yüksek	≥11

2.1.7.2. Akciğer grafisi

Akciğer grafisi genellikle anormalken hastaların yaklaşık %20-30'unda normal olabilir. En sık karşılaşılan bulgular lineer atelektaziler, plevral efüzyon ve hemidiafragma yüksekliğidir. Anormal bulguların hiç biri PE için patognomik değildir (41). Geniş lobar ve segmenter arterlerin oklüzyonu ile lokal ya da yaygın oligemi-Westermark işareti gelişebilir. Ana pulmoner arter genişlemesi-Fleischner işareti yardımcı bir bulgu olabilir. Alt loblarda volüm kaybı ve diafragma yükselmesi infarktüs ve atelektazilere bağlı olarak gelişir. Lineer atelektaziler genellikle 1-3 mm kalınlıkta, plevraya dayalı şekilde olup alt zonlarda yer alırlar. Pulmoner enfarktüsün şekli ucu kesik koniye benzer, periferik yerleşimli, tabanı plevraya bitişik, tepesi hilusa doğru, kama biçimindedir ve Hampton hörgücü olarak isimlendirilir. En sık sağ alt lob bazalinde gelişirken büyüklüğü hastadan hastaya değişir. Plevral efüzyon hastaların %35-55'inde görülür (42,43). Sıvı miktarı genellikle az olup tek taraflıdır.

2.1.7.3. Elektrokardiyogram (EKG)

Nonmasif PE'de EKG bulguları genellikle normaldir. V1-V4 derivasyonlarda negatif T dalgası, V1'de QR paterni, p pulmonale, S1Q3T3 paterni ve sağ dal bloğu gibi sağ ventrikül yüklenmesini gösteren EKG bulguları PE'nin ağır formlarında görülürken hastalığa özgül değildir. EKG daha çok akut miyokard infarktüsü ve perikardit gibi alternatif durumların ayırıcı tanısında yararlıdır.

2.1.7.4. Arteriyel kan gazları

PE hastalarında genellikle hastalığın ciddiyetine bağlı olarak hipoksemi gelişir. Buna rağmen %20 olguda parsiyel oksijen basıncı ve alveoloarteriyel oksijen gradienti normal olabilir (44). Takipne nedeniyle hipokapni/respiratuar alkaloz gelişebilir. Arteriyel kan gazının normal olması PE tanısını ekarte ettirmez (45). Tanıdaki değeri kısıtlı olmasına rağmen hastalığın ciddiyetinin belirlenmesinde ve tedaviye cevabın izlenmesinde faydalı olabilir.

2.1.7.5. D-dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması ile ortama salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (46). Duyarlılığı yüksek, özgüllüğü düşük bir testtir. Cerrahi girişimler, travmalar, maligniteler, enfeksiyon, enflamasyon ve gebelik gibi birçok durumda D-dimer testi pozitif sonuçlanabilir. D-dimerin şüpheli PE'deki özgüllüğü yaş ile birlikte sürekli azalır (47). Bu nedenle PE kuşkulu hastada pozitif bulunması PE varlığını kanıtlamaz.

D-dimer testi için kantitatif ve kalitatif yöntemler kullanılır. Kantitatif yöntemlerden enzim bağlı immünabsorbsiyon test (ELISA) ve turbidimetrik testlerin (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) duyarlılığı >%95, özgüllüğü ise %40 civarındadır. Kalitatif ölçümler için Mikrolateks ve 'Red cell' aglütinasyon (SimpliRED) testi kullanılır. Bu testler orta duyarlı testler olarak kabul edilir ve duyarlılığı %85-90 arasındadır. Duyarlılığı yüksek olan testlerde D-dimer testinin negatif olması, klinik olasılığın düşük ya da orta düzeyde olduğu hastalarda PE tanısını dışlar. Orta duyarlı testler kullanıldığında PE tanısı, sadece düşük klinik olasılığı olan hastalarda dışlanabilir.

2.1.7.6. Alt ekstremite venöz ultrasonografi (US)

Hastaların büyük çoğunluğunda PE, bacak derin venlerindeki trombüslerden kaynaklanır (12). Klasik venografi kullanılan bir çalışmada kanıtlanmış PE hastalarının %70'inde alt ekstremiteelerde DVT saptanmıştır (48). Günümüzde alt ekstremite kompresyon ultrasonografisi (KUS), DVT tanısında venografinin yerini almıştır. Proksimal DVT'lerde KUS'un duyarlılığı %90'ın üzerinde, özgüllüğü ise %95 civarındadır (49,50). KUS ile PE hastalarının %30-50'sinde DVT olduğu gösterilebilir (50). PE kuşkulu hastalarda DVT saptanması, daha fazla teste ihtiyaç duymadan antikoagülan tedavinin başlanmasını sağlar.

Yakın zamanda bilgisayarlı tomografik (BT) venografi, tek bir intravenöz kontrast madde enjeksiyonu kullanılarak, toraks BT anjiyografi ile birlikte tek işlem halinde uygulanabildiği için, PE şüphesi taşıyan hastalarda DVT tanısı konmasında daha basit bir yol olarak destek bulmuştur. KUS, tek detektörlü BT kullanıldığında, yalancı negatiflik oranını azaltmak için destekleyici bir işlem olarak uygulanabilir ya

da kontrast madde veya radyasyon açısından kontrendikasyon taşıyan hastalarda BT'den kaçınmak için yapılabilir.

2.1.7.7. Ventilasyon-Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi

Daha önce akciğer perfüzyon sintigrafisi, PE kuşkulu hastalarda ilk başvurulan görüntüleme yöntemi olarak kullanılırken günümüzde kontrastlı BT'nin kullanıma girmesiyle ikinci plana itilmiştir. Klinik olasılığın yüksek olmasına rağmen BT'nin nondiagnostik olduğu, kontrast madde alerjisi olan ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda halen önemini korumaktadır. Noninvaziv ve emniyetli bir işlem olup güvenilirliği klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır.

Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir. Amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu, plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir. Bu durumların varlığında perfüzyon sintigrafisi ile birlikte mutlaka ventilasyon sintigrafisi de çekilmelidir (51). Ventilasyon sintigrafisi çekilemediği durumlarda perfüzyon sintigrafisi akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilebilir.

Perfüzyon sintigrafisi, teknetyum (Tc)-99m ile işaretli human albümin makroagregatların intravenöz enjeksiyonunu takiben akciğerlerin geniş bir gama kamera ile izlenmesi şeklinde elde edilir. Üç mm ve daha büyük damarların kontrolünde duyarlıdır. Ventilasyon sintigrafisi ise ksenon (Xe)-133 ile işaretli gaz, Tc-99m işaretli aerosoller ya da karbon mikroparçacıkları inhale ettirilmesi ile yapılır (52).

Eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan, normal akciğer grafisine sahip olan PE kuşkulu hastalarda perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması PE tanısının dışlanması için yeterlidir. Bu hastalarda PE riski %1'in altında bulunmuştur (53). Tek başına orta, düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi PE'yi dışlayamaz veya PE tanısı koydurmaz. V/Q sintigrafisi klinik skorlama birlikte değerlendirilmelidir. Düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise PE'yi büyük ölçüde dışlar (53). Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisinin pozitif prediktif değeri %85 olarak bulunmuştur. Yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılığı olan hastaların %96'sında anjiyografi ile PE saptanmıştır (53). Yüksek olasılıklı sintigrafisi

bulguları saptanan hastalarda eskiden geçirilmiş PTE öyküsü mevcutsa, benzer eski sintigrafik bulgular varsa ya da klinik düşük olasılıklı ise tanı koydurucu değildir. Alternatif bir görüntüleme yöntemine başvurulmalıdır (53).

2.1.7.8. Bilgisayarlı tomografi (BT)

Özellikle çok dedektörlü bilgisayarlı tomografinin (ÇDBT) kullanıma girmesinden beri, BT anjiyografi rutin klinik uygulamada, şüpheli PE'de pulmoner damarlanmanın görüntülenmesi için seçilecek yöntem haline gelmiştir. Bu inceleme ile hem emboli doğrudan gözlenebilmekte hem de ayırıcı tanıda önemli olan mediastinal yapılar, akciğer parankimi, plevra ve göğüs duvarındaki patolojiler değerlendirilebilmektedir.

BT anjiyografi, pulmoner arterlerin en azından segmental düzeye kadar yeterli görüntülenmesine olanak tanır. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) spiral BT'nin subsegment ve ötesi periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar (51). Çok detektörlü spiral BT ile yapılan PIOPED II çalışmasında düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda yöntemin negatif prediktif değeri sırasıyla %96 ve %89 bulunmuştur. Buna karşılık yüksek klinik olasılıklı PTE kuşkulu hastalarda ise ancak %60 olarak saptanmıştır (54). Yöntemin tanı değeri, BT okuyucularının tecrübesine ve merkezin sahip olduğu teknoloji ve görüntü kalitesine bağlı olarak değişmektedir. PE kuşkulu bir hastada BT anjiyografi sonucunun nondiagnostik olarak değerlendirildiği durumlarda subsegmental embolileri daha iyi değerlendirebilmek için V/Q sintigrafisine başvurulabilir.

PE tanısında toraks BT anjiyografisine ek olarak uygulanan BT venografi ile alt ekstremitte proksimal venleri de incelenebilmektedir. PIOPED II çalışmasında, BT venografisi ile birlikte uygulanan toraks BT anjiyografinin duyarlılığı %90, tek başına BT anjiyografinin duyarlılığı ise %83 bulunmuştur. Buna karşılık, negatif prediktif değerdeki artış yalnızca %2 olmuştur (%95'e karşılık %97). Ayrıca BT venografi, inceleme sırasında maruz kalınan genel radyasyon düzeyini (özellikle de pelvis düzeyinde) anlamlı derecede artırmaktadır.

BT anjiyografi işlemi öncesinde hastaların böbrek fonksiyon testleri kontrol edilmelidir. Böbrek yetmezliği olan ve kreatin klirensi 50 ml/dk altında olan

hastalarda bu işlem tercih edilmemelidir. Kontrast madde alerjisi olan hastalarda da işlem kontrendikedir.

2.1.7.9. Pulmoner anjiografi

Pulmoner anjiografi PE tanısında altın standart test olarak kabul edilir. Bu yöntemin sensitivitesi ve spesifitesi %98'leri bulmaktadır (55). Direkt anjiografi ile 1-2 mm çaplı subsegmental arterler görüntülenebilir. Daha az ilaç ve zaman gerektiren 'digital subtraction angiography' ile daha periferik yerleşimli trombüslerin saptanma olasılığı arttırılmıştır. Pulmoner arter dalında ani kesilme ya da dolum defekti doğrudan kanıt olarak kabul edilir. Kontrastın yavaş akımı, bölgesel perfüzyon azalması ve pulmoner venöz akımın gecikmesi ya da azalması dolaylı belirtiler olarak kabul edilir ve tanı koydurucu değildir.

Pulmoner anjiografi invaziv bir işlemdir ve mortalite oranı %0.5, major komplikasyon oranı %1 olarak bildirilmiştir (55). Pulmoner anjiografi, her ne kadar PE tanısında ve dışlanmasında altın standart olarak kabul edilse de günümüzde noninvaziv görüntüleme yöntemlerinin benzer ya da daha iyi bilgi vermesi sayesinde nadiren kullanılmaktadır. Noninvaziv testlerden sonuç elde edilemediğinde ve kesin tanı gerekliliği halinde istenmelidir.

2.1.7.10. Ekokardiyografi (EKO)

EKO yüksek riskli olmayan PE hastalarında orta ve düşük risk gruplarının sınıflandırılması için RV dilatasyonu ve disfonksiyonunun saptanmasında yararlıdır. RV dilatasyonu, PE hastalarının en az %25'inde bulunur. Duyarlılığı %60-70 civarında olması nedeniyle negatif sonuç PE'yi dışlamaz. RV aşırı yüklenmesi ve işlev bozukluğu altta yatan kardiyak ya da solunum sistemi hastalığına bağlı olabilir.

Şok ya da hipotansiyon ile başvuran, hemodinamik açıdan dengesiz, PE şüpheli bir hastada RV aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğunun bulunması PE tanısına yaklaştırırken bu bulguların bulunmaması PE'nin dışlanmasını sağlar. Ayrıca EKO ile kalp tamponadı, akut valvüler işlev bozukluğu, aort diseksiyonu, akut miyokard infarktüsü gibi PE'yi taklit edebilen nedenlerin ayırıcı tanısı yapılabilir.

PE'li hastaların %4-18'inde transtorasik EKO ile saptanabilen sağ kalp trombüsleri mevcuttur (56). EKO'da RV/LV oranının ≥ 0.9 olması mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (57). Transözefageal EKO ile sağ kalp ve özellikle sol pulmoner arter proksimalindeki büyük pıhtılar daha iyi gözlelenebilirler (58).

2.1.7.11. Miyokart hasarı belirteçleri

Masif pulmoner emboliye bağlı akut sağ kalp yetmezliği sonucu gelişen RV dilatasyonu, RV oksijen gereksinimini artırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sonuçta RV kaslarında transmural infarktüsler oluşabilir. Bu alanlardan kardiyak troponin T salınımı artar. Artmış plazma troponin T düzeylerinin, PE'li hastalarda daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

2.1.7.12. Sağ ventrikül işlev bozukluğu belirteçleri

Akut PE'de BNP ya da NT-proBNP düzeylerinin, sağ ventrikül işlev bozukluğu ve hemodinamik bozulmanın ağırlığını yansıtmaktadır. Yükselmiş BNP ya da NT-proBNP konsantrasyonları kötü prognoz ile ilişkili olduğu halde, bunların pozitif prediktif değeri düşüktür (%12-26). Düşük BNP ya da NT-proBNP düzeyleri ise prognozu iyi olan hastaların belirlenmesinde güvenle kullanılabilir (negatif prediktif değer %94-100).

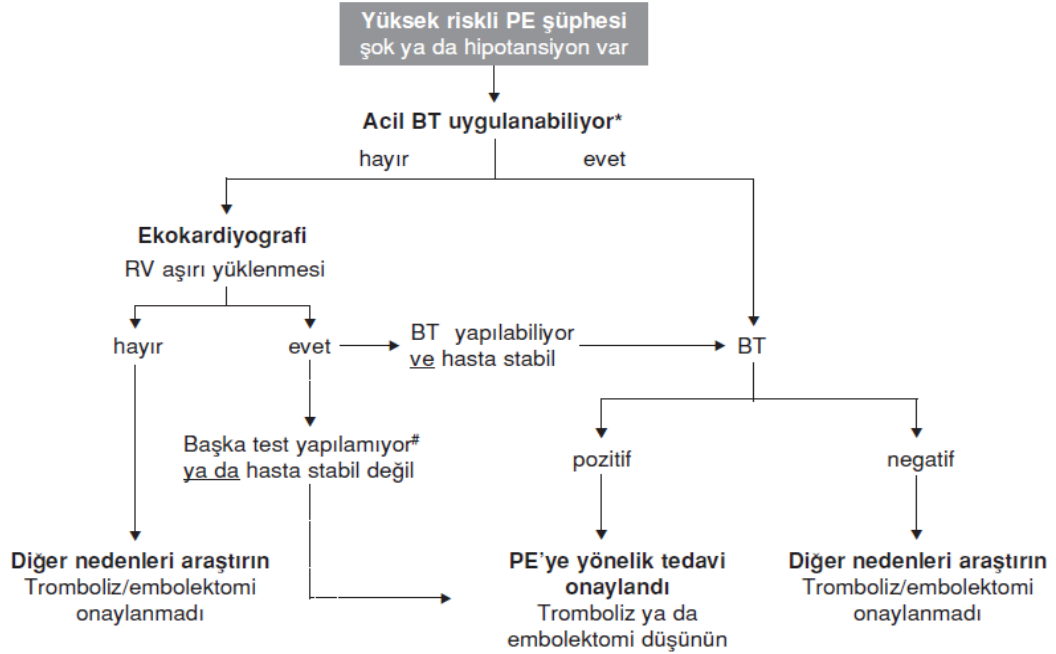
2.1.8. Tanı Algoritmaları

2.1.8.1. Yüksek riskli PE şüphesi

Yüksek klinik olasılık varlığında D-dimer düşük negatif prediktif değere sahip olması nedeniyle önerilmez. Şok ve hipotansiyon ile başvuran bu hastalarda ayırıcı tanıda kardiyojenik şok, akut valvüler işlev bozukluğu, kardiyak tamponad ve aort diseksiyonu gibi durumlar bulunduğundan en yararlı başlangıç testi EKO'dur. EKO ile akut pulmoner hipertansiyon ve RV aşırı yüklenme bulgularının bulunması akut PE tanısını düşündürür. Hemodinamisi stabil olmayan ve diğer tanı araçlarının

kullanılmadığı bir hastada bu EKO bulgularına dayanarak PE tanısı koyulabilir. Transtorasik EKO ile bazen sağ kalp içerisinde trombüs saptanabilir (56). Yapılabilirse transözefageal EKO ile pulmoner arterlerdeki trombüs doğrudan gözlenebilir (58).

Şekil 1. Yüksek riskli PE hastalarında tanı algoritması (6)



* Ani dispne, siyanoz, akut sağ kalp yetersizliği bulguları ve hipotansiyon gibi masif pulmoner embolizm bulgularının varlığında, antikoagülan başlanır.

Hasta başında alt ekstremitte KUS ile DVT varlığı araştırılmalıdır. Ultrasonografide pozitif sonuç alınması trombolitik tedaviye başlanması için yeterlidir.

Destek tedavi ile hemodinamik stabilizasyon sağlanabilirse kesin tanı için hasta başı alt ekstremitte KUS ya da spiral BT anjiyografi yapılmalıdır. Yüksek klinik olasılıklı bir hastada V/Q sintigrafisi nondiagnostik ise ÇDBT, seri US inceleme ve hala dışlanamazsa pulmoner anjiyografi düşünülmelidir. Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi, önceden geçirilmiş PE öyküsü yoksa ve klinik olasılık düşük değilse tanı koydurucudur (Şekil 1).

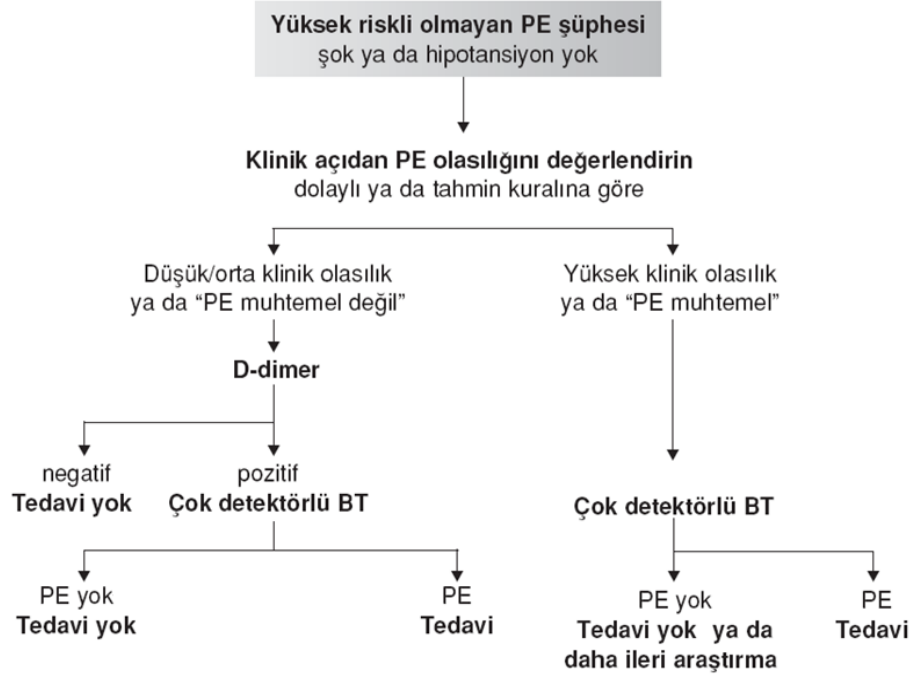
2.1.8.2. Yüksek riskli olmayan PE şüphesi

Acil servise başvuran hastalarda, klinik olasılık değerlendirmesi ile birlikte plazma D-dimer ölçümü ile hastaların yaklaşık %30'unda PE tanısı dışlanabilir. Bu yaklaşımla, tedavisiz bırakılan hastalarda 3 aylık tromboemboli riski %1'in altındadır (59,60). Yüksek duyarlılıklı olmayan D-dimer testlerinin negatifliği ancak düşük klinik olasılıklı hastaların dışlanmasında kullanılabilir. Orta klinik olasılıklı hastalarda yüksek duyarlılıklı D-dimer testi ile PE dışlanabilir. PE'nin dışlanamadığı durumlarda spiral BT, sintigrafi ve alt ekstremité ultrasonografisi gibi noninvaziv görüntüleme yöntemleri kullanılır.

ÇDBT'nin normal bulunması PE'nin dışlanması için yeterlidir. Tek detektörlü BT negatif ise, PE'yi güvenle dışlamak için negatif bir proksimal alt ekstremité venöz ultrasonografisine gereksinim vardır (61).

Yüksek riskli olmayan PE şüpheli hastada V/Q sintigrafisinin normal olarak bulunması PE'yi dışlar. Düşük/orta olasılıklı (nondiagnostik) V/Q sintigrafisinde ek testlere ihtiyaç vardır. Nondiagnostik V/Q sintigrafisi ile birlikte seri alt ekstremité venöz ultrasonografinin normal bulunması PE'yi dışlar

Şekil 2. Yüksek riskli olmayan PE hastalarında tanı algoritması (6)



2.1.8.3. Hastanede yatan hastalarda tanı algoritması

Hastanede yatan PE şüpheli hastalarda klinik skorlamanın ve D-dimer testinin özgüllüğü azalmaktadır (62). Yaş arttıkça ve kardiyopulmoner hastalık varlığında sintigrafinin pozitif prediktif değeri düşer. Bu hastalarda perfüzyon sintigrafisi yerine V/Q sintigrafisi yapılması önerilmektedir. Bu hastalarda klinik uygunsuzsa sintigrafisi yerine spiral BT tercih edilmelidir.

2.1.9. Tedavi

Tedavi kararı alınan hastalarda kanama riski ve hastalığın şiddeti belirlenerek uygun tedavi seçilmelidir. PE kuşkusu orta ve yüksek olan hastalarda yüksek kanama riski yoksa tanı dışlanana kadar fraksiyone olmamış heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya fondaparinux ile antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Aktif iç organ kanaması ve yeni oluşmuş intrakranial kanama antikoagülan tedavi için mutlak kontrendikasyon oluşturur. Antikoagülan tedaviye kontrendikasyon varlığında vena kava inferior filtresi takılması düşünülmelidir. Son iki hafta içerisinde cerrahi tedavi veya travma geçirmiş olmak, kanama diyatezi ve kontrol altında olmayan ağır hipertansiyon (sistolik >200 mmHg, diastolik >120 mmHg) göreceli kontrendikasyonlardır. Bu durumda tedavi açısından kar zarar hesabı yapılmalıdır.

Kanıtlanmış nonmasif ve submasif olgularda, tedaviye ilk 24 saat içinde oral antikoagülan eklenmesi önerilir. Ardışık iki gün INR değeri 2.0-3.0 arasında bulunduğu, heparin kesilir ve tedaviye sadece oral antikoagülan ile en az üç ay devam edilir.

Hipotansiyon ve/veya şok tablosunun eşlik ettiği masif PTE kanıtlandığında kontrendikasyon yok ise trombolitik tedavi uygulanır. Submasif PTE olgularında trombolitik tedavi uygulanması tartışmalıdır. Son yıllarda mortalite riski yüksek olan seçilmiş submasif olgularda (ciddi hipoksemi, spiral BT veya sintigrafide yaygın tutulum, EKG'de S₁Q₃T₃ paterni, troponin yüksekliği ± BNP yüksekliği) eğer kanama riski düşük ise trombolitik tedavi başlanması önerilir. Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda daha sonra sırasıyla fraksiyone olmamış heparin ve oral antikoagülana geçilir. Trombolitik tedaviye yanıt alınamayan veya kontrindikasyon

bulunan masif PTE'li olgularda hasta cerrahi veya mekanik yöntemlerle embolektomi açısından değerlendirilir.

2.1.9.1. Genel destekleyici tedavi

Ciddi plöritik ağrı varlığında analjezik tedavi uygulanmalıdır. Nonsteroidal ilaçların narkotiklerden daha etkili olduğu bilinmektedir. Hipoksemi durumunda, özellikle PaO₂ <60 mmHg ise mutlaka oksijen tedavisi verilmelidir. Ciddi solunum yetmezliğinde mekanik ventilasyon uygulanır. Mekanik ventilasyonun uyardığı pozitif intratorasik basınç venöz dönüşü azaltarak, masif PE'li hastalarda RV yetersizliğini kötüleştirebilir. Bu nedenle, pozitif ekspirasyon sonu basıncı temkinli uygulanmalıdır. İnspirasyon sonu plato basıncını 30 cm H₂O'nun altında tutabilmek için, düşük tidal volümler (yaklaşık 6 mL/kg) kullanılmalıdır. Hipotansif hastalarda santral venöz basınç kontrolü altında kolloidler verilir. Pozitif inotropik etki ve RV koroner perfüzyonunu arttırdığından norepinefrin tercih edilmelidir. Akut kor pulmonale ve kardiyojenik şok varlığında pozitif inotropik etki ve pulmoner vazodilatasyon sağlamak için dobutamin verilebilir.

2.1.9.2. Antikoagülan tedavi

PE'de uygulanan antikoagülasyonun amacı yeni pıhtı oluşumunu ve mevcut pıhtının genişlemesini önlemektir. Başlangıçta antikoagülasyona intravenöz anfraksiyone heparin (UFH), subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve subkutan fondaparinux gibi parenteral tedavi seçenekleri ile başlanır. Tedavi uygulanmayan hastalardaki nüks ve yüksek mortalite oranı göz önüne alındığında, PE şüphesi olan hastalarda kesin tanının doğrulanması için beklenirken, antikoagülan tedavi başlanılmalıdır. Parenteral antikoagülan tedaviyi takiben oral K vitamini antagonistleri ile devam edilir.

2.1.9.2.1. Anfraksiyone heparin

Anfraksiyone heparin, antikoagulan aktivitesini antitrombin üzerinden gösterir. İntravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Heparin, yarı ömrünün kısa olması, aPTT ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda DMAH'lere göre daha avantajlıdır. Akut masif emboli olgularında trombolitik tedavi sonrasında veya embolektomi uygulanacak hastalarda UFH tedavisi tercih edilmelidir.

İntravenöz UFH, 80 U/kg dozun bolus enjeksiyonla verilmesinden sonra, 18 U/kg/saat hızla infüzyona geçilmesi, sabit dozlarda heparin uygulanmasına tercih edilmelidir. Terapötik heparin düzeylerine karşılık gelen aPTT uzamasına (kontrolün 1.5-2.5 katı) hızla ulaşmak ve bu düzeyi korumak için, UFH dozları aktive parsiyel tromboplastin zamanına (aPTT) dayanan bir nomogram kullanılarak ayarlanmalıdır (Tablo 7) (63). aPTT bolus enjeksiyondan 4-6 saat sonra, her doz ayarlamasından 3 saat sonra ve hedef terapötik doza ulaşıldıktan sonra günde bir kez ölçülmelidir (6).

Tablo 7. aPTT'ye göre intravenöz UFH dozunun ayarlanması

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı	Doz değişikliği
<35 sn (kontrolün <1.2 katı)	80 U/kg bolus; infüzyon hızını 4 U/kg/saat artırın
35-45 sn (kontrolün 1.2-1.5 katı)	40 U/kg bolus; infüzyon hızını 2 U/kg/saat artırın
46-70 sn (kontrolün 1.5-2.3 katı)	Değişiklik yok
71-90 sn (kontrolün 2.3-3.0 katı)	İnfüzyon hızını 2 U/kg/saat azaltın
>90 sn (kontrolün >3.0 katı)	İnfüzyonu 1 saatliğine durdurun, sonra infüzyon hızını 3 U/kg/saat azaltın

UFH'nın en önemli komplikasyonu kanamadır. Majör kanama, heparin verilen olguların % 5'inde görülür. Kanama riski düşük ise bu oran %1, risk yüksek ise % 11'e kadar çıkabilir. Kanamaya yol açan risk faktörleri; ileri yaş, kronik böbrek yetmezliği, tedavi öncesi yedi gün içinde yapılmış invaziv vasküler incelemeler, operasyonlar, doğum, karaciğer hastalığı, ciddi trombositopeni varlığı ve eş zamanlı

antiplatelet veya trombolitik tedavi uygulamalarıdır. Heparin ile kanama oluştuğunda tedavi kesilir. Heparinin yarı ömrü 60-90 dakika olduğundan aPTT, genellikle en geç 6 saat içinde normale döner. Kanamanın şiddetine göre ya daha düşük dozda heparin yeniden başlanır ya da alternatif tedavi verilir. İntrakranial kanama gibi yaşamı tehdit eden bir kanama söz konusu ise fibrinojen ve faktör VII içeren kriyopresipitat veya taze donmuş plazma ve heparin antidotu olan protamin sülfat (son 4-6 saatte kullanılan heparinin 100 ünitesi için 1 mg) uygulanır. Hipotansiyon, vazodilatasyon ve dispne ile kendini gösteren allerjik reaksiyonlara neden olabileceğinden protamin sülfat, 10-30 dakikada intravenöz ve yavaş olarak verilir.

UFH'nin nadir görülen ancak yaşamı tehdit edebilen diğer bir komplikasyonu ise heparine bağlı trombositopeni (HIT)'tir. İki şekli tanımlanmıştır. Benign HIT non-immün mekanizma ile 2-5 günler arasında oluşur. Kısa süreli hafif ve geçicidir. İmmün HIT ise tedavinin 5-15. günü ve paradoksik olarak venöz ve arteriyel trombotik komplikasyonlarla birlikte ortaya çıkan, IgG aracılı ciddi trombositopenidir. Trombositopeni için platelet sayısının bazal değerinin yarısından aşağı düşmesi veya trombosit sayısının $100000/\text{mm}^3$ altına inmesi immün HIT'i düşündürmelidir. Heparin kesildikten sonra 10 gün içinde normale döner. HIT, DMAH'e göre UFH tedavisinde daha siktir. Tedavi sırasında gün aşırı trombosit sayımı yapılmalıdır. HIT oluştuğunda UFH ve DMAH'ler kontendikedir. Ekstremitelerde nekroz riski nedeniyle warfarin tek başına kullanılmamalıdır. Böyle bir durumda rekombinan Hirudin-Lepirudin, Danaparoid sodyum veya Argatroban kullanılabilir.

Heparinin diğer yan etkileri; osteoporoz, serum aminotransferazlarında yükselme, hiperkalemi, hipokalsemi, eozinofili, deri reaksiyonları, allerjik reaksiyonlar ve alopesidir.

2.1.9.2.2. DMAH

Düşük molekül ağırlıklı heparinler, heparinin enzimatik veya kimyasal depolimerizasyonu ile elde edilirler. DMAH'lerin UFH'e göre yarı ömürleri daha uzundur. Antikoagülan etkilerini ATIII'e bağlanarak ve Faktör Xa inhibisyonu yaparak gösterirler. Plesentadan geçmediğinden gebelerde kullanılabilirler. Subkutan ve günde bir veya iki kez uygulama kolaylığı vardır (Tablo 8). DMAH'ler protrombin zamanı (PT) ve aPTT'de herhangi bir uzamaya yol açmamaları nedeniyle

kullanımları sırasında monitörizasyona gerek yoktur. Böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi <30ml/dk olanlarda) UFH tercih edilmelidir. DMAH kullanma zorunluluğu varsa günlük doz %50 azaltılmalıdır ve zirve anti-Xa aktivitesi monitorize edilerek doz ayarlanmalıdır.

DMAH'ler UFH'den daha az majör kanamaya yol açarlar (65). Uzun süreli kullanımlarda UFH'ye göre trombositopeni ve osteoporoz riski daha düşüktür. Karşılaştırmalı çok sayıdaki çalışmada nüks yönünden DMAH'lerin en az UFH kadar etkili oldukları bildirilmiştir (66,67).

Tablo 8. DMAH terapötik dozları

Heparin	Doz
Enoksaparin	1 mg/kg/12 saat veya 1.5 mg/kg/24 saat
Tinzaparin	175 U/kg/24 saat veya 100 IU/kg/12 saat
Dalteparin	200 IU/kg/24 saat
Nadroparin	85.5 IU/kg/12 saat veya 171 IU/kg/24 saat

2.1.9.2.3. Oral antikoagülanlar

K vitamini antagonistleri arasında en fazla kullanılan ilaç sodyum warfarindir. Karaciğerde K vitaminine bağlı yapılan dört pıhtılaşma faktörünün (faktör II, VII, IX ve X) sentezini inhibe ederek ve protein C ve S gibi antikoagülan proteinlerin karboksilasyonunu sınırlayarak etki gösterir. Etkileri yaklaşık 48-72 saatte başlar. Tedaviye tek başına warfarin ile başlanıldığında protein C ve protein S eksikliği nedeniyle hiperkoagülabiliteye neden olur. Bu nedenle tedaviye tek başına oral antikoagülanlar ile başlanılmamalıdır. UFH veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye warfarin eklenmesi uygun olur. Başlangıç dozu 5 mg/gün'dür. En az 5-7 gün birlikte uygulanır.

Warfarinin antikoagülan etkisi günlük INR ölçümü ile izlenir. Bu oranın 2.0 - 3.0 arasında tutulması gerekir. Art arda iki gün INR değeri bu terapötik aralığa eriştiğinde heparin kesilerek warfarinle tedaviye devam edilir. Takibinde ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapılmalıdır.

Oral antikoagulanların en önemli komplikasyonu kanamadır. INR değeri 3.0'ın üzerine çıktığında kanama riski de artar. Kanama halinde ya ilaç kesilir ya da oral veya parenteral K vitamini (1-2 mg) verilir. Kanama ciddi ise intravenöz K vitaminin yanısıra taze donmuş plazma da verilebilir. Deri nekrozu, oral antikoagulanların bir diğer önemli komplikasyonudur. Tedavinin ilk haftasında oluşur. Protein C ve S eksikliğinde ve malignite söz konusu olduğunda ortaya çıkar. Oral antikoagulanlar plasentadan kolayca geçtiği için teratojenik etkiye sahip olduğundan gebelikte, özellikle ilk trimesterde kullanımı mutlak kontrendikedir. Emziren annelerde oral antikoagulanlar süte geçerler fakat bebekte kanama riski oluşturmazlar.

2.1.9.3. Trombolitik tedavi

Hemodinamik instabilitenin eşlik ettiği masif PE trombolitik tedavi için en net endikasyondur (68). Sistemik arteryel basıncın korunduğu orta ve ağır derecede sağ ventrikül disfonksiyonunun eşlik ettiği submasif PE olgularında, trombolitik tedavi yönünde masif PE'de olduğu kadar fikir birlikteliği yoktur. Seçilmiş yüksek riskli hastalarda (ciddi hipoksemi, geniş perfüzyon defektlerinin varlığı, sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ ventrikülde serbest trombüs ve foramen ovale açıklığı varlığı) eğer kanama riski düşükse trombolitik tedavi önerilir.

Trombolitik ilaçlardan ürokinaz; insan embriyosu, idrar veya böbrek hücre kültüründen elde edilir ve 4.400 IU 10 dakikada yükleme sonrası 4.400 IU/kg/saat dozunda 12-24 saatlik infüzyon yapılır. Streptokinaz C grubu β -hemolitik streptokoklardan elde edilir ve 250.000 IU 30 dakikada yükleme sonrası 100.000 IU 24 saatlik infüzyon şeklinde verilir. Rekombinan DNA teknolojisi ile elde edilen rt-PA yükleme gerektirmez toplam 100 mg, 2 saatlik infüzyon yeterlidir.

Trombolitik ilaçlar tanıdan sonraki 14 gün içinde verilebilir fakat zaman geçtikçe etkinliğinde azalma meydana gelir. Trombolitik tedavi kararı verildiğinde antikoagulan tedavi kesilmelidir. Önceden heparin başlanan ve trombolitik tedavi nedeni ile daha sonra kesilen hastalarda trombolitik ilaç infüzyonu tamamlandıktan sonra aPTT kontrolü yapılır. aPTT normalin üst sınırının iki katından az ise yükleme dozu yapılmaksızın 18 IU/kg/saat dozunda UFH infüzyon tedavisine başlanmalıdır. Eğer aPTT değeri söz edilen sınırı aşmış ise aPTT ölçümü her dört saatte bir

tekrarlanmalı ve istenen değerine geldiğinde UFH tekrar başlanmalıdır. Trombolitik tedavinin mutlak ve göreceli kontrendikasyonları Tablo 9’da verilmiştir.

Tedavi verilen olguların yaklaşık %3’ünde kanama komplikasyonu görülür (68). Sistemik trombolitik tedavide en ciddi komplikasyon intrakraniyal hemorajidir. Eğer intrakraniyal kanamadan kuşkulanıyorsa ilaç infüzyonu hemen durdurulmalıdır. Masif ve sürekli kanamalarda kriyopresipitat infüzyonu uygulanır. Bu tedavi yetersiz kaldığında ise taze donmuş plazma (faktör V ve VIII kaynağı), trombosit süspansiyonu ve antifibrinolitik ajanlar kullanılır (22).

Tablo 9. Trombolitik tedavi kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar	Görece kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">• Aktif kanama varlığı• Hemorajik veya orijini bilinmeyen inme• Son altı ay içindeki iskemik inme• Santral sinir sistemi tümörleri• Son üç hafta içindeki majör travma,• Cerrahi girişim veya kafa travması	<ul style="list-style-type: none">• Son altı ay içindeki geçici iskemik atak• Gebelik veya postpartum ilk hafta• Kompres edilemeyen girişim yerleri• Travmatik resüsitasyon• Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç >180 mmHg)• İlerlemiş karaciğer hastalığı• İnfektif endokardit• Aktif peptik ülser

2.1.9.4. Vena kava inferior filtresi

Filtreler vena kavanın distalindeki trombüsün pulmoner dolaşıma ulaşmasını mekanik olarak engellemek amacıyla kullanılırlar (69). İlk dönemlerde cerrahi işlem sonrası vena kava içine yerleştirilirken günümüzde anjiyografik yöntemler kullanılmaktadır. Önceleri sadece kalıcı filtreler takılırken günümüzde 6 hafta sonra çıkarılabilen geçici filtreler takılmaktadır. Filtreler genellikle renal venlerin altındaki düzeye yerleştirilirler.

Vena kava inferior filtresinin kabul edilen başlıca endikasyonları; antikoagülan tedaviye kontrendikasyon varlığı ve antikoagülasyon tedavi sırasında major kanama komplikasyonunun gelişmesidir (70). Trombolitik tedavinin kontrendike olduğu masif PE hastalarında kullanımı önerilmektedir (71). Yeterli antikoagülan tedaviye rağmen PE gelişen hastalarda kullanımı konusunda görüş

birliği yoktur. Filtrelerin pulmmoner yatağı korumalarına rağmen alt ekstremitelerde venöz tromboz insidansını azaltmadığı bilinmektedir. Bu nedenle vena kava inferior filtresi takılan hastalarda kanama riski ortadan kalktıktan sonra filtre kaldığı sürece profilaktik dozda antikoagölan tedavi önerilmektedir (70).

2.2. Prokalsitonin

2.2.1. Prokalsitonin biyokimyası ve fizyolojisi

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda prokalsitonin (PCT) bir serum inflamasyon belirleyicisi olarak bakteriyel infeksiyon tanısına yardımcı bir test olarak kullanılmaktadır (72). Prokalsitonin, tiroid bezi C hücrelerinde üretilen kalsitoninin prekürsörüdür ve hormonal etkisi yoktur. 116 aminoasitten oluşun ve ağırlığı 13 kilodalton olan bir proteindir (72). PCT, mRNA translasyonu sonrası PCT'nin N-terminal bölgesi (N-ProCT), kalsitonin ve PCT'nin C-terminal bölgesi (katakalsin) olmak üzere üçe parçalanır. Parçalanma öncesi sadece çok az bir kısmı sistemik dolaşıma katıldığından sağlıklı kişilerde serum seviyesi <0,1 ng/ml'dir.

İnflamatuvar nedenli PCT'nin akciğer, karaciğer, bağırsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden salındığı düşünölmektedir (73). Pulmoner hasar ve infeksiyonlarda bronşiyal epitelyumdaki pulmoner nöroendokrin hücrelerden veya mononökleer hücrelerden salınan sepsis ilişkili sitokinlere cevap olarak PCT konsantrasyonu hızla artar (74).

Prokalsitonin üretimi bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bazı sitokinler tarafından uyarılabilmektedir. Deneysel koşullarda bakteriyel endotoksinler ve TNF- α , en güçlü PCT indökleycileridir. PCT genellikle infeksiyon başlangıcından 2-4 saat sonra artmaya başlar ve infeksiyon kontrol altına alınana dek artışı devam eder. Plazma yarı ömrü yaklaşık 24 saattir ve iki gün sonra bazal seviyesine tekrar iner (73).

Ciddi bakteriyel infeksiyonlarda plazma kalsitonini anlamlı düzeyde değişmezken, PCT plazma konsantrasyonu yüksek bulunmuştur (75). PCT'nin 0.5 ng/ml'nin üstündeki değerler patolojik kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda viral infeksiyonlar ve inflamatuvar hastalıklarda PCT artışının önemsiz olduğu, buna karşın bakteriyel kökenli ciddi sistemik infeksiyonlarda PCT serum

konsantrasyonunun 20 ng/ml'den 200 ng/ml'ye kadar ulaşabileceği ve serum düzeylerindeki artışın hastalığın şiddeti ile uyumlu olduğu bildirilmektedir (76, 77).

Yapılan bazı hayvan çalışmalarında sepsiste, yüksek PCT düzeylerinin düşürülmesinin surveyi uzattığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda PCT belirli düzeylerine göre antibiyotik verilen hastalarda hem gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilebileceği, hem ilaç yan etkilerinin aza ineceği gösterilmiştir.

PCT'nin eliminasyonu için spesifik bir yol tanımlanmamıştır. Diğer plazma proteinleri gibi proteoliz yolu ile parçalandığı düşünülmektedir. PCT'nin böbrekten atılımı eliminasyonda küçük bir rol oynamaktadır. Böbrek yetersizliği olan hastalarda plazma PCT konsantrasyonundaki azalma böbrek işlevi normal olan hastalarinkinden farklı değildir (78).

2.2.2. Prokalsitonin ve diğer infeksiyon belirteçleri

İnfeksiyon gelişmesi durumunda pek çok belirteç vücudun infeksiyona karşı yanıtının göstergesi olarak ortaya çıkar. Bunlar içinde CRP inflamasyonun oldukça sensitif bir göstergesidir. CRP karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteindir. PCT'ye benzer şekilde infeksiyonlarda ve özellikle de bakteriyel infeksiyonlarda yükselir. CRP, infeksiyonların seyrinin izlenmesinde de kullanılabilir. PCT'den farklı olarak hafif inflamatuvar reaksiyonlar da CRP'yi uyarabilir. CRP her zaman bakteriyel kaynaklı olan inflamasyonu bakteriyel kaynaklı olmayandan ayırt etmede kullanılamaz. Çünkü CRP düzeyi cerrahi sonrasında, multitravmada, malignitelerde, otoimmün hastalıklarda, kronik inflamatuvar hastalığı olanlarda da belirgin şekilde yükselmektedir (79). CRP düzeyleri septik odağın ortadan kaldırılmasından, sistemik inflamasyonun gerilemesinden ve hastanın klinik olarak iyileşmeye başlamasından birkaç gün sonrasına kadar yüksek kalmaya devam eder. CRP'nin aksine, serum PCT düzeyleri sadece ciddi ve yaşamı tehdit eden sistemik inflamatuvar durumlarda artar ve septik odağın ortadan kaldırılmasından hemen sonra CRP'den daha hızlı bir şekilde normale döner (79,80).

CRP'den daha önce artması ve yarılanma ömrünün CRP'ye göre kısa olması nedeniyle PCT'nin CRP'den daha iyi bir gösterge olduğu ileri sürülmektedir (81,82). Bununla birlikte her iki parametrenin birlikte kullanılması prediktif değeri artıracaktır (81). Prokalsitonin ve CRP düzeylerinin karşılaştırıldığı 12 çalışmayı

kapsayan meta-analizde, bakteriyel infeksiyonu diğer infeksiyon dışı sistemik inflamatuvar yanıtta ayırt etmede PCT'nin CRP'den daha yararlı olduğu bildirilmiştir (83).

PCT'nin sistemik lupus eritematozis (SLE), antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülitler gibi otoimmün hastalıkların akut alevlenmelerinde CRP ve IL-6 gibi diğer inflamasyon göstergelerinden farklı olarak etkilenmediği gösterilmiştir. Dolayısıyla bu hastalıklarda infeksiyon gelişmesi halinde CRP veya IL-6 infeksiyon tanısında yardımcı olamamaktadır. Buna karşın bu hastalıklarla birlikte bakteriyel infeksiyon varlığında PCT infeksiyon tanısı açısından önemli bir gösterge olarak kullanılabilir (84).

Sonuçta, CRP inflamasyona çok duyarlı bir parametre olmasına karşın; özgül olmayan uyanlarla da indüklenmekte, PCT'den daha yavaş olarak artmakta ve daha uzun süre yüksek düzeylerde saptanmakta, bakteriyel inflamasyonu diğer inflamasyonlardan ayırmada yetersiz kalmaktadır. PCT bu nedenlerden CRP ve sitokinlere göre klinik durum ile daha iyi bir korelasyon göstermektedir.

Tam kan sayımı ve vücut sıcaklığı inflamasyonun saptanmasında ve takibinde kullanılan basit, güvenilir ölçümlerdir. Ancak spesifik olmayışları tanısallık yararlılıklarını sınırlamaktadır.

TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin inflamasyona yanıtı özgül değildir; PCT'nin aksine bu sitokinler transplantasyon rejeksiyonu sırasında, cerrahi sonrasında, viral enfeksiyonlarda ve otoimmün hastalıklarda da yükselebilir. PCT ise seçici olarak bakteriyel inflamatuvar durumlarda yükselmektedir (85).

IL-6, ciddi hastalıklarda immün yanıtı gösteren oldukça güvenilir bir parametredir. Güncel çalışmalar sepsisin şiddeti ile orantılı olarak IL-6 düzeylerindeki artışı doğrulamıştır. Ancak PCT'nin, sepsisin seyri ve prognozunda IL-6'dan daha üstün bir belirteç olduğu bildirilmektedir (85).

IL-8 plazma konsantrasyonları enfeksiyon dışı etiyolojilerde anlamlı düzeyde farklıdır. Ödematöz ve steril pankreatitli hastalar ile enfeksiyöz pankreatitli hastalar karşılaştırıldığında IL-8'in, PCT'ye göre duyarlılık ve özgüllüğünün daha düşük olduğu gösterilmiştir (85).

Sitokinlerdeki tekrarlayan uyarılara yanıt olarak görülen düşüş PCT'de görülmemektedir. Yapılan çalışmalarda; tekrarlayan endotoksin injeksiyonları TNF- α ve IL-6 düzeylerinde azalmaya yol açarken, PCT değerlerinde belirgin bir azalma

yapmadığı saptanmıştır. PCT değerleri ağır sepsis olgularında normal düzeye inmemekte, sonraki hafif yükselmeler ise çoğunlukla kötü prognozu ve devam eden inflamasyonu göstermektedir (85).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışmanın Dizaynı

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğinde, Haziran 2010-Mayıs 2011 tarihleri arasında yürütüldü. Araştırmaya Göğüs Hastalıkları servisinde yatırılarak tedavi edilen PE ve pnömoni hastaları alındı. PE hastalarına spiral BT, akciğer perfüzyon sintigrafisi, alt ekstremitte doppler US ve klinik yöntemlerle tanı koyuldu. Hastalar ateşi olan ($\geq 37,8$ °C) PE olguları, ateşi olmayan PE olguları ve pnömoni olguları olarak 3 ana grup halinde değerlendirildi. Pnömoni hastaları kontrol grubu olarak alındı.

3.2. Hasta Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Akut pulmoner tromboemboli ve pnömoni tanısı ile ilgili kliniğe yatırılan tüm erişkin (18 yaş üzeri) hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar ile kronik pulmoner tromboemboli hastaları dışlandı. Ayrıca PCT düzeyinde artışa neden olabilecek akciğer dışı infeksiyonu olan olgular ve tanıdan sonraki ilk 24 saatte kan örneği alınamayan olgular dışlandı.

3.3. Takip ve Değerlendirmeler

Çalışmaya dahil edilen her hasta veya sorumlu hasta yakınından 'Aydınlatılmış onam formu' ile onam alındı ve 'Olgu Rapor Formu' dolduruldu. Olgu rapor formu ile kimlik bilgileri, sigara anamnezi, şikayetleri, vital bulguları, beş günlük ateş takipleri, fizik muayene bulguları, akciğer grafisi bulguları, hastanede yatış süresi, kan biyokimya sonuçları kaydedildi. PTE hastalarında ayrıca risk faktörleri, tanı şekli, toraks BT bulguları, alt ekstremitte doppler bulguları, EKO bulguları ve tedavi şekli kaydedildi.

Hastalardan ilk 24 saat içerisinde alınan 3 cc venöz kan örneğinde hastanemiz biyokimya laboratuvarında Cobas 6000 cihazında PCT-Brahms kiti ile prokalsitonin düzeyi çalışıldı. Aynı zamanda hastalardan CRP, sedimentasyon, lökosit sayısı

alışıldı. Hastaların 5 gün süreyle hemşire takipleri dikkate alınarak ateş takibi yapıldı.

3.4. İstatistiksel Analizler

Veriler bilgisayar ortamında SPSS programında toplandı. Gruplar arasında demografik özelliklerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Yine gruplar arasında verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılıma uyan veriler için Student-t testi, dağılımın normal olmaması halinde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

Çalışma Haziran 2010-Mayıs 2011 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya ateşi olmayan 70 PE hastası (Grup 1), yüksek ateşi olan 46 PE hastası (Grup 2) dahil edildi. Pnömonisi olan 57 hasta (Grup 3) kontrol grubu olarak değerlendirildi. Hastaların genel yaş ortalaması 65 ± 17 , 1. grupta 67 ± 16 , 2. grupta 65 ± 16 , 3. grupta ise 62 ± 19 idi. Her iki gruptaki yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların 93'ü (%54) kadın, 80'i (%46) erkekti. Birinci grupta 50 (%71), 2. grupta 28 (%61), 3. grupta 15 (%26) kadın hasta vardı. Grup 1 ve Grup 2 ile karşılaştırıldığında Grup 3'te erkek sayısı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazlaydı ($p<0.001$). Grup 3'te 33 hastada (%58) sigara öyküsü mevcuttu ve diğer gruplara göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p<0.001$). Grup 3'te hastanede yatış süresi diğer gruplardan daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık yoktu. Her 3 grubun mortalite oranlarında anlamlı fark yoktu. Grupların genel özellikleri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Grupların genel özellikleri

	Grup 1 (70 hasta) n (%)	Grup 2 (46 hasta) n (%)	Grup 3 (57 hasta) n (%)	Tüm hastalar (173 hasta) n (%)	p
Cinsiyet (K)	50 (71)	28 (61)	15 (26)	93 (54)	< 0.001
Yaş (Ort±SD)	67±16	65±16	62±19	65±17	>0.05
Sigara (içen/içmiş)	16 (23)	12 (26)	33 (58)	61 (35)	< 0.001
Mortalite	11 (16)	9 (20)	11 (19)	31 (18)	>0.05
Yatış süresi (gün)	11±8	12±6	17±15	13±11	>0.05

(SD: Standart Deviasyon)

4.2. Başvuru Şikayetleri

Tüm hastalarda en sık görülen başvuru şikayeti dispneydi. Buna rağmen dispne şikayetinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Öksürük, balgam ve ateş şikayetleri pnömoni grubunda daha fazlaydı ($p<0.001$). Göğüs ağrısı, senkop, bacak şişliği ve siyanoz şikayetleri PE hastalarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olarak bulundu. Ateşi olan PE ve ateşi olmayan PE hastaları arasında başvuru şikayetleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Gruplara ait başvuru şikayetlerinin karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Başvuru şikayetleri

	Grup 1 (70 hasta) n (%)	Grup 2 (46 hasta) n (%)	Grup 3 (57 hasta) n (%)	Tüm hastalar (173 hasta) n (%)	p
Dispne	55 (79)	38 (83)	40 (70)	133 (77)	>0.05
Göğüs ağrısı	37 (53)	22 (48)	16 (28)	75 (43)	0.015
Öksürük	24 (34)	23 (50)	47 (83)	94 (54)	< 0.001
Balgam	13 (19)	11 (24)	39 (68)	63 (36)	< 0.001
Ateş	17 (24)	20 (43)	39 (68)	76 (44)	< 0.001
Senkop	10 (14)	12 (26)	0	22 (13)	< 0.001
Bacak şişliği	15 (21)	13 (28)	1 (2)	29 (17)	0.001
Hemoptizi	8 (11)	3 (7)	7 (12)	18 (10)	>0.05
Siyanoz	3 (4)	6 (13)	1 (2)	10 (6)	0.040

4.3. Fizik Muayene ve Akciğer Grafisi Bulguları

Her 3 grupta başvuru anındaki nabız, solunum sayısı ve sistolik/diastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Pnömoni grubunda, solunum sistemi fizik muayene bulgularından ral ve ronküs diğer gruplara göre anlamlı yüksek olarak bulundu (Sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.034$). ‘Solunum seslerinde azalma’ ise pnömoni grubunda daha düşüktü ($p=0.007$). Grup 1’de 17,

Grup 2’de 9 hastada akciğer grafisi normalken Grup 3’te sadece 1 hastada normal olarak değerlendirildi. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). Grupların solunum sistemi fizik muayenesi ve akciğer grafisi bulguları Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Fizik muayene ve akciğer grafisi bulgularının karşılaştırılması

	Grup 1 (70 hasta) n (%)	Grup 2 (46 hasta) n (%)	Grup 3 (57 hasta) n (%)	Tüm hastalar (173 hasta) n (%)	p
Nabız (vuru/dk)	92±18	98±19	97±18	95±18	>0.05
Solunum sayısı (soluk/dk)	25±6	25±5	26±6	25±6	>0.05
SKB (mmHg)	120±25	118±21	120±24	119±24	>0.05
DKB (mmHg)	73±14	73±13	72±12	73±13	>0.05
Ral	23 (33)	17 (37)	37 (69)	77 (45)	0.001
Ronküs	3 (4)	2 (4)	9 (16)	14 (8)	0,034
Solunum seslerinde azalma	31 (44)	26 (57)	15 (26)	72 (41)	0,007
DVT bulgusu	23 (33)	18 (39)	0	41 (24)	<0.001
Akciğer grafisinde anormallik	49 (74)	34 (79)	56 (98)	139 (84)	0.001

(SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı)

4.4. Risk Faktörleri ve Komorbid Hastalıklar

Grup 1 ve Grup 2 arasında risk faktörleri açısından anlamlı fark saptanmadı. En sık karşılaşılan risk faktörleri maligniteler (%27), cerrahi öyküsü (%19), immobilité (%19) ve nörolojik hastalıklar (%19) olurken tüm PE hastalarının 13’ünde (%11) risk faktörü saptanamadı. Ateşi olan PE ve ateşi olmayan PE hastalarına ait risk faktörleri karşılaştırması Tablo 13’te gösterilmiştir.

Pnömoni hastalarında en sık karşılaşılan komorbid durumlar; maligniteler (%26.3), KOAH (%21.1), immünsüpresyon (%15.8), nörolojik hastalıklar (%12.3), KKY (%8.8), koroner arter hastalığı (%7), diabetes mellitus (%7) ve astımdı (%3.5).

Tablo 13. Risk faktörleri

	Grup 1 (70 hasta) n (%)	Grup 2 (46 hasta) n (%)	Tüm PE hastaları (116 hasta) n (%)	p
Malignite	21 (30)	10 (22)	31 (27)	>0.05
Cerrahi	11 (16)	11 (24)	22 (19)	>0.05
İmmobilizasyon	16 (23)	6 (13)	22 (19)	>0.05
Nörolojik hastalık	14 (20)	8 (17)	22 (19)	>0.05
Geçirilmiş VTE	11 (16)	3 (7)	14 (12)	>0.05
KKY	7 (10)	3 (7)	10 (9)	>0.05
Travma	4 (6)	4 (9)	8 (7)	>0.05
Obezite	6 (9)	2 (4)	8 (7)	>0.05
Genetik	4 (6)	0	4 (3)	>0.05
Seyahat	2 (3)	2 (4)	4 (3)	>0.05
OKS kullanımı	3 (4)	1 (2)	4 (3)	>0.05
Risk faktörü yok	5 (7)	8 (17)	13 (11)	>0.05

4.5. CT, EKO ve Doppler USG Bulguları

Grup 1 ve Grup 2 arasında EKO, alt ekstremite doppler USG ve CT bulguları karşılaştırıldı. EKO’da PAB ve EF değerleri, alt ekstremite doppler USG’de trombüs varlığı, CT’de trombüs ile tıkanan pulmoner arter seviyesi ve ek radyolojik bulgular değerlendirilmeye alındı. PE hastalarında ortalama PAB 40 mmHg, EF ise %59 olarak ölçüldü. Hastaların %64’ünde doppler USG’de alt ekstremitelerde trombüs saptandı. 50 hastada (%44) ana pulmoner arterler, 75 hastada (%65) lobar arterler ve 104 hastada (%90) segmenter/subsegmenter arterlerde trombüs saptandı. En sık görülen CT bulgusu ise atelektazi (%55), plevral efüzyon (%34) ve konsolidasyon (%32) olarak değerlendirildi. Bu bulguların hiçbirinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. EKO, alt ekstremite doppler USG ve CT bulguları Tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 14. EKO, Doppler USG ve CT bulguları

	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Tüm PE hastaları n (%)	p
PAB (mmHg) (Ort±SD)	39±18	43±19	40±18	>0.05
EF (%) (Ort±SD)	58±12	61±8	59±10	>0.05
USG'de alt ekstremitelerde trombüs	27(63%)	17 (65%)	44 (64%)	>0.05
Ana pulmoner arter	30 (43)	20 (44)	50(44)	>0.05
Lober arter	44 (63)	31 (69)	75 (65)	>0.05
Segmenter/subsegmenter arter	61 (87)	43 (96)	104 (90)	>0.05
Konsolidasyon	21 (30)	16 (36)	37 (32)	>0.05
İnfarkt	9 (13)	8 (18)	17 (15)	>0.05
Buzlu cam	10 (14)	9 (20)	19 (17)	>0.05
Atelektazi	37 (53)	26 (58)	63 (55)	>0.05
Plevral efüzyon	24 (34)	15 (33)	39 (34)	>0.05

4.6. Tedavi Yöntemleri

Grup 1'de 69 hastada (%99) antikoagülan, 2 hastada (%3) trombolitik ve 4 hastada (%6) vena kava filtresi tedavileri uygulanırken Grup 2'de 44 hastada (%96) antikoagülan, 5 hastada (%11) trombolitik, 2 hastada (%4) vena kava filtresi tedavileri uygulandı. Grup 1 ve Grup 2 arasında tedavi yöntemleri arasında fark saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Tedavi yöntemleri

	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Tüm PE hastaları n (%)	p
Antikoagülan	69 (99)	44 (96)	113 (97)	>0.05
Trombolitik	2 (3)	5 (11)	7 (6)	>0.05
Vena cava filtresi	4 (6)	2 (4)	6 (5)	>0.05

4.7. Laboratuvar bulguları

Beyaz küre sayısı ve sedimentasyon değerleri pnömoni grubunda diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu. Ateşi olan PE ve ateşi olmayan PE grupları arasında ise anlamlı fark saptanmadı. Arter kan gazları (AKG) bakımından her 3 grup arasında anlamlı fark yoktu. Gruplar ait beyaz küre sayısı, sedimentasyon ve AKG değerleri Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Beyaz küre, sedimentasyon ve AKG değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (Ort ± SD)	Grup 2 (Ort ± SD)	Grup 3 (Ort ± SD)	Tüm hastalar (Ort ± SD)	p
Beyaz küre (/uL)	10652±5004	10600±3977	13191±6388	11475±5378	<0.001
Sedimentasyon	56,2±34,5	51±32,3	84.9±32,1	65±36	<0.001
Ph	7.44±0.08	7.44±0.07	7.40±0.11	7.43±0.09	>0.05
PO ₂	69±16	66±16	67±13	67±15	>0.05
PCO ₂	37±13	32±7	39±19	36±13	>0.05
HCO ₃	25±5	22±4	23±6	23±5	>0.05
sO ₂	92±6	92±6	92±6	92±6	>0.05

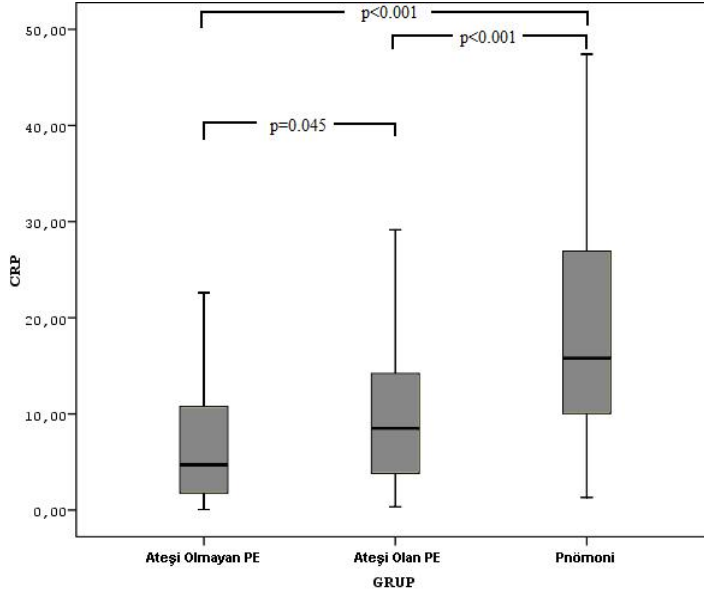
Pnömoni grubunda CRP ve PCT değerleri Grup 1 ve Grup 2'ye göre yüksek bulunurken ($p<0.001$), D-dimer seviyesi daha düşük bulundu ($p<0.001$). Grup 1 ve Grup 2 arasında yapılan istatistiksel analizde Grup 2'de Grup 1'e göre D-dimer ve CRP değerlerinde anlamlı yükseklik olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.006$ ve $p=0.045$). Grup 1 ve Grup 2 arasında PCT için anlamlı fark saptanmadı. PCT, CRP ve D-dimer değerlerinin karşılaştırılması Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. PCT, CRP ve D-dimer değerlerinin karşılaştırılması

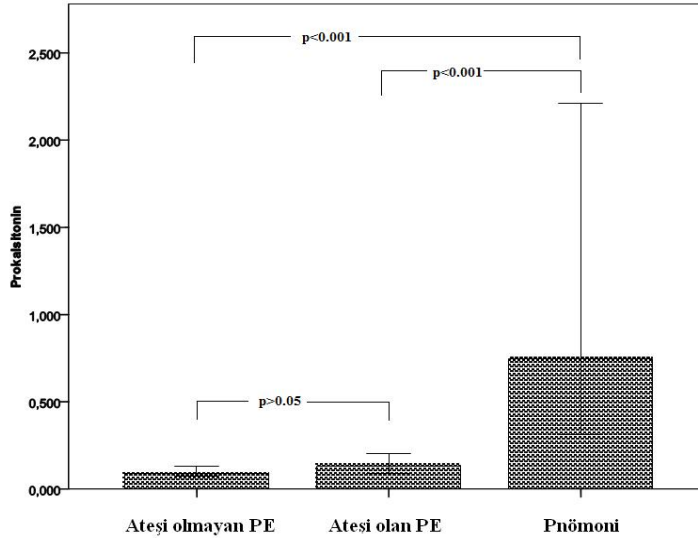
	Grup 1 (median/min- max)	Grup 2 (median/min- max)	Grup 3 (median/min- max)	Tüm hastalar (median/min- max)	p
PCT (ng/mL)	0.087 (0.02-100)	0.131 (0.028-17.14)	0.74 (0.02-100)	0.147 (0.002-100)	<0.001
CRP (mg/dL)	4.7 (0.05-35)	8.5 (0.32-39)	15.8 (1.3-50)	8.8 (0.05-50)	<0.001
D-dimer (mcg/mL)	7.88 (0.35-56)	12.45 (1.32-50.2)	1.91 (0.22-14.43)	6 (0.2-56)	<0.001

Gruplar arasında CRP, PCT ve D-dimer ortalanca değerlerini gösteren grafikler sırasıyla Şekil 3, Şekil 4 ve Şekil 5'te gösterilmiştir.

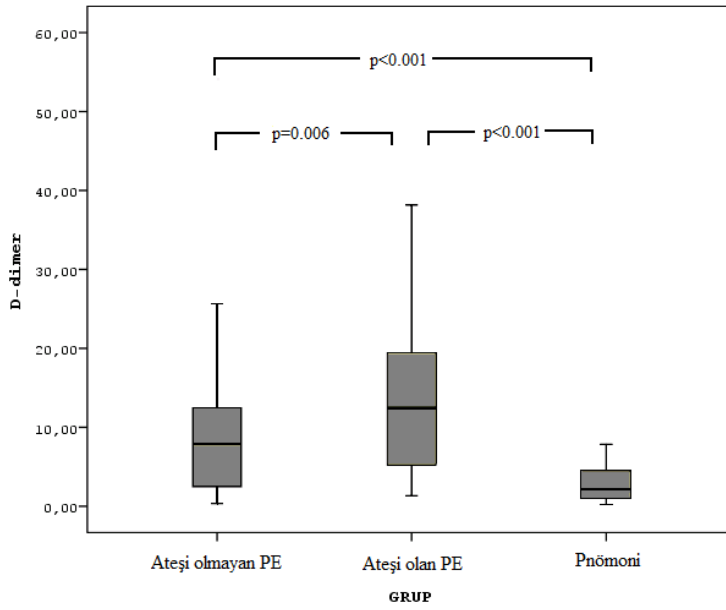
Şekil 3. Gruplar arasında CRP ortalanca değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4. Gruplar arasında PCT ortalanca değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 5. Gruplar arasında D-dimer ortanca değerlerinin karşılaştırılması



Tüm gruplarda CRP, D-dimer ve PCT değerleri, ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ölen hastalarda PCT ortanca değeri 0.7 ng/mL, CRP ortanca değeri 14.2 mg/dL, D-dimer ortanca değeri ise 7.61 mcg/mL olarak bulundu (Tablo 18).

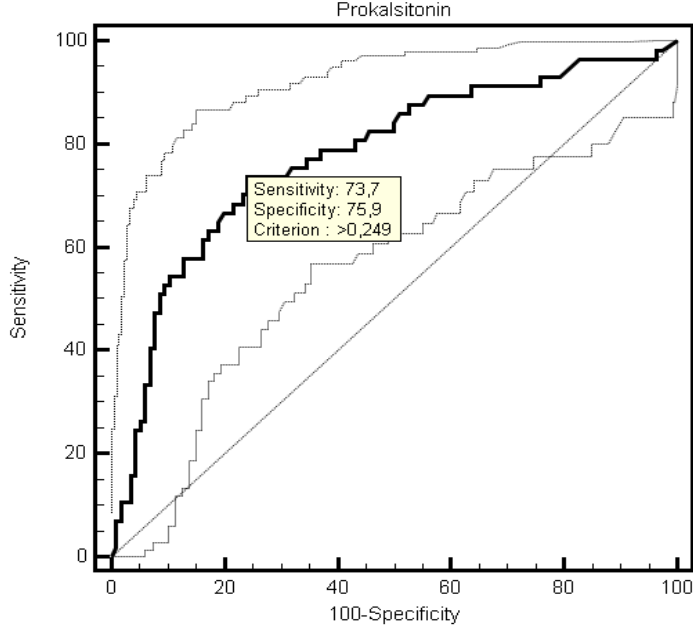
Tablo 18. Ölen ve sağ kalan hastalarda CRP, D-dimer ve PCT seviyelerinin karşılaştırılması

	Ölen hastalar (median/min-max)	Sağ hastalar (median/min-max)	Tüm hastalar (median/min-max)	p
PCT (ng/mL)	0.7 (0.086-100)	0.1 (0.02-49.2)	0.14 (0.02-100)	<0.001
CRP (mg/dL)	14.2 (1.3-42.5)	8.6 (0.05-50)	8.8 (0.05-50)	0.017
D-dimer (mcg/mL)	7.61 (1.68-55.6)	5.24 (0.22-50.2)	6 (0.22-55.6)	0.045

PCT seviyesinin PE ve pnömoni ayırımında eşik değerini bulmak için ROC analizi yapıldı. PCT'nin cut-off değeri >0.249 ng/mL alındığında spesifitesi %75.9, sensitivitesi %73.7 olarak bulundu (AUC:0.778, CI:0.708-0.837). PCT değeri ≤0.249 ng/mL olan 54 hastanın ikisi ölüirken PCT>0.249 ng/mL olan 15 hastanın 8'i öldü. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.01). PCT ≤0.249 ng/mL olduğunda

mortalite için negatif prediktif değer %96.3, pozitif prediktif değer %53.3 olarak bulundu. Pnömoni tanısı için PCT ROC eğrisi Şekil 6’da gösterilmiştir.

Şekil 6. Pnömoni tanısı için PCT ROC eğrisi



Area under the ROC curve (AUC)	0,778
Standard Error ^a	0,0397
95% Confidence Interval ^b	0,708 to 0,837
z statistic	7,001
Significance level P (Area=0.5)	0,0001

5. TARTIŞMA

Pulmoner emboli nonspesifik belirti ve bulguları nedeni ile tanısı zor konulan, mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Spesifik belirti ve bulgularının olmaması nedeniyle tanısı atlanan hastalıkların başında gelmektedir. Gecikmiş tanı ve tedavi mortaliteyi arttırmaktadır. Risk faktörleri ve klinik şüphe varlığında ileri tanısal testler ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. PE hastalarında eşlik edebilen öksürük, plöritik ağrı, takipne ve taşikardi yanında, benzer radyografik görünümler nedeniyle pnömoni sıklıkla ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken hastalıklar arasında yer almaktadır. PE’de karşılaşılan şikayet ve fizik muayene bulgularından biri de yüksek ateştir. PE’de ateş genellikle 38.3°C’yi geçmemesine rağmen pulmoner infarkt gelişen olgularda sekonder pnömonitise bağlı olarak ateş olabilir. PE’de ateşin nedeninin hastalığın kendisi mi, eşlik eden pnömoni gibi bir enfeksiyon mu olduğunu öngörmek genellikle zordur. Özellikle antibiyoterapi seçiminde bu durum kritik role sahiptir. Günümüzde bu ayrımı yapabilmemizi sağlayacak yeterli kanıt yoktur. Stein ve arkadaşlarının çalışmasında malignensi, travma, pnömoni ve diğer enfeksiyonlar gibi olası ateş nedenlerinin dışlanmasıyla 311 PE hastasının 43’ünde (%14) ateş yüksekliği saptanmıştır (8). Bizim çalışmamızda 116 PE hastasının 46’sında (%40) $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ ateş yüksekliği saptandı. Her ne kadar pnömoni dışı enfeksiyonu olan hastalar dışlansa da malignite, travma, cerrahi gibi durumların varlığı ateşi olan PE hasta sayısının yüksek oluşunu açıklayabilir.

Çalışmamızda hastaların genel yaş ortalaması 65 ± 17 , Grup 1’de 67 ± 16 , Grup 2’de 65 ± 16 , Grup 3’te ise 62 ± 19 idi. PE hastalarında kadın cinsiyet daha fazlayken (%67) pnömoni grubunda erkek hakimiyeti (%74) mevcuttu. PE insidansının yaş ile birlikte arttığı ve 50 yaş üzerinde kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir (86). 353 PE hastasıyla yapılan bir çalışmada hastaların 212’si (%60) kadın ve tüm hastaların yaş ortalaması $64,7\pm 18$ olarak bulunmuştur (87). Sigara içen/içmiş hastalar pnömoni grubunda PE hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olarak bulundu ($p<0.001$). Bu anlamlı fark, pnömoni grubunda erkek hasta sayısının daha fazla olması ve *erkek hastalarda daha fazla sigara içimi ya da öyküsü olması* ile açıklanabilir. *Sigara, uzun sürede KOAH ve kalp damar hastalıkları gibi komorbid hastalıklara yol açarak ve solunum sistemi savunma mekanizmalarını zayıflatarak pnömoni için risk faktörü oluşturmaktadır* (88,89).

PE'de semptomlar embolinin yerleşim yeri, yaygınlığı, hastanın yaşı ve eşlik eden hastalıklar gibi birçok duruma göre değişmektedir. 2454 hastayı kapsayan bir çalışmada PE hastasında en sık karşılaşılan şikayetler; nefes darlığı (%82), göğüs ağrısı (%49), öksürük (%20), senkop (%14) ve hemoptizi (%7) olarak belirtilmiştir (36). Çalışmamızda ateşi olan ve olmayan PE gruplarında en sık karşılaşılan şikayet dispneydi (sırasıyla %79 ve %83). Buna karşın dispne şikayetinde ve hastaların hekime başvurmasında en etkili şikayetlerden biri olan hemoptizide gruplar arasında fark saptanmadı. Göğüs ağrısı, senkop, bacak şişliği ve siyanoz şikayetleri PE hastalarında pnömoni hastalarına göre anlamlı yüksekti. Bu şikayetlerin varlığı PE-pnömoni ayırıcı tanısında hekime yardımcı olabilir. Çalışmamızda pnömoni grubunda en sık karşılaşılan şikayetler; öksürük (%83), dispne (%70), balgam (%68) ve ateş yüksekliği (%68) idi. Pnömoni hastalarında öksürük, balgam çıkartma ve ateş yüksekliği şikayetleri PE hastalarına göre anlamlı yüksek bulundu. Türkiye'de çeşitli kliniklerde yapılan çalışmalarda da TKP hastalarında en sık karşılaşılan şikayetler çalışmamızda da olduğu gibi öksürük, balgam, nefes darlığı ve ateşi (90,91).

PE'de klinik tabloya göre fizik muayene bulguları değişmektedir. Masif PE'de hipotansiyon ve vital organlarda perfüzyon azalmasına ikincil bulgular saptanırken, infarktüs gelişen hastalarda plevral sıvıya ait solunum sistemi bulguları, infarktüs gelişmeyen hastalarda ise takipne ve taşikardi saptanabilir (4). Bir çalışmada PE hastalarının %57'sinde takipne (>20/dk), %26'sında taşikardi (>100/dk), %21'inde ral, %5'inde ronküs ve %47'sinde DVT bulgusu saptanmıştır (92). Bir çalışmada hastaneye yatırılan ciddi TKP olgularının en sık saptanan oskültasyon bulgusu ral (%75), ronküs (%17), solunum seslerinde azalma (%10) ve bronşiyal solunum sesi (%10) olarak saptanmıştır (93). Çalışmamızda her 3 grupta nabız, solunum sayısı ve kan basınçları arasında anlamlı farklılık yoktu. Ral ve ronküs pnömoni grubunda daha sık görüldü (sırasıyla %69, %16). Solunum seslerinde azalma PE hastalarında anlamlı şekilde daha fazla saptandı (Grup 1 %44, Grup 2 %57). DVT bulguları Grup 1'de hastaların %33'ünde, Grup 2'de %40'ında saptanırken pnömoni hastalarının hiçbirinde DVT bulgusu yoktu ($p>0.001$).

PE'de akciğer grafisi bulguları hastalığa spesifik değildir. Bir çalışmada 383 PE hastasında en sık rastlanan radyografik bulgu atelektazi ve/veya parankimal infiltrasyon olarak bulunmuş, hastaların %12'sinde akciğer grafisi normal olarak

değerlendirilmiştir (94). Başka bir çalışmada 117 PE hastasının 19'unda (%16) akciğer grafisi normal olarak saptanmıştır (7). Çalışmamızda pnömoni grubunda sadece bir hastada (%2), Grup 1'de 21 hastada (%26) ve Grup 2'de 12 hastada (%21) akciğer grafisi normal olarak saptandı (p=0.001). Normal akciğer grafisi ile başvuran hastalarda uygun klinik varlığında PE ayırıcı tanılar arasında mutlaka düşünülmalıdır.

VTE hastalarının %80'inden fazlasında kazanılmış ve/veya kalıtsal risk faktörleri saptanır (25). VTE risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada en sık risk faktörleri; ≥ 40 yaş (%88.5), obezite (%37.8), VTE öyküsü (%26), malignite (%22.3), 5 günden fazla yatak istirahati (%12) ve cerrahi (%11.2) olarak sıralanmıştır. Hastaların %96,3'ünde bir ya da daha fazla risk faktörü saptanmıştır (95). Ülkemizde 1991 yılından itibaren günümüze kadar yayınlanan 75 klinik çalışmanın derlendiği bir çalışmada genel olarak immobilizasyon, cerrahi, travma ve VTE öyküsü en sık saptanan risk faktörleri olarak belirtilmiştir (96). Çalışmamızda tüm PE hastaları arasında en sık görülen risk faktörleri; malignite (%27), cerrahi (%19), immobilizasyon (%19), nörolojik hastalık (%19), geçirilmiş VTE (%19) ve obezite (%7) olarak saptandı. Hastaların 13'ünde (%11) risk faktörü saptanmadı. Ateşi olan PE ve ateşi olmayan PE grupları arasında risk faktörleri açısından fark saptanmadı. Çalışmamızda risk faktörü olmayan hasta oranının daha yüksek olmasının, ileri yaşın tek başına VTE için risk faktörü olarak kabul edilmemesi nedeniyle olduğu düşünüldü.

Alt ekstremitte Doppler US alt ekstremitte venöz yapılarının incelenbilmesi açısından kolay uygulanabilir, noninvaziv, düşük maliyetli, hasta tarafından tolere edilmesi kolay bir yöntemdir. Bunlarla birlikte venöz tromboz tanısında başarılı sonuçlar veren bir tetkik olması ve altın standart olarak kabul edilen konvansiyonel venografinin invaziv bir inceleme yöntemi olmasından dolayı klinik altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Proksimal DVT'de alt ekstremitte US'nin duyarlılığı %90'ın üzerinde, özgüllüğü %95 civarındadır. Alt ekstremitte US, PE'li hastaların %30-50'sinde DVT olduğunu gösterir (97,98). Atmış üç PE hastasını kapsayan retrospektif bir çalışmada hastaların %63.5'ine alt ekstremitte venöz Doppler incelemesi yapılmış, 20 olguda (%31,7) derin ven trombozu tespit edilmiştir (99). Başka bir çalışmada DVT açısından alt ekstremitte Doppler ultrasonografi ile incelenen 21 hastanın 15'inde (%71.4) DVT saptanmıştır. Bu hastaların %32'sinde

fizik muayenede DVT bulguları mevcuttu (100). Çalışmamızda alt ekstremitte Doppler US yapılan 64 PE hastasının 44'ünde (%64) trombüs izlendi. Trombüs saptanan olguların 29'unda (%66) fizik muayenede DVT bulguları mevcuttu. Ateşi olmayan PE ve ateşi olan PE grupları arasında alt ekstremitte venöz Doppler USG bulguları arasında fark saptanmadı.

PE tedavisinde ilk tedavi seçeneği antikoagülan ilaçlar iken, masif olgularda ve akut sağ kalp yetmezliği gelişenlerde trombolitik tedavi tercih edilmelidir (4). Standart heparin klasik antikoagülan tedavi gibi görülse de son yıllarda yapılan geniş serili çalışmalarda düşük molekül ağırlıklı heparinlerin rekürrensi önlemede en az standart heparin kadar etkili olduğu gösterilmiştir (101,102). Çalışmamızda 113 PE hastasına (%97) antikoagülan tedavi, 7 hastaya (%6) trombolitik tedavi verilirken 6 hastaya (%5) vena cava inferior filtresi takıldı.

Günümüzde koagülasyon aktivitesini en iyi gösteren laboratuvar belirteci olarak kabul edilmektedir ve hastaların neredeyse tümünde D-Dimer düzeyi yüksek tespit edilir. Normal D-Dimer düzeyi klinik olasılık ne olursa olsun çok yüksek negatif prediktif özelliğe sahiptir. Bir çalışmada, PE şüphesi olan 1109 hastada D-Dimer düzeyi normal bulunan 547 hastanın sadece 2'sinde PE gelişmiştir ve negatif prediktif değer %99.6 olarak hesaplanmıştır (103). Bu nedenle özgüllüğü düşük bir testtir. Pnömoni olgularında vasküler konjesyon alveoller içerisinde fibrin birikimine neden olabilmektedir. Alveol boşluklar içerisindeki fibrinin yıkımı ile D-dimer serum seviyelerinin yükselebildiği bildirilmiştir (104,105). Tutulan akciğer alanının genişliği ile D-dimer düzeyleri arasında ilişki bulunmuştur (106). Bizim çalışmamızda ateşi olan PE hastalarında diğer iki gruba göre ve ateşi olmayan PE hastalarında pnömoni grubuna göre anlamlı yüksek D-dimer seviyeleri mevcuttu. Ayrıca ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre D-dimer seviyeleri anlamlı yüksek olarak ölçüldü. Ateşi olan PE grubunda ve ölen hastalarda D-dimer seviyelerinin yüksek oluşu, bu hastalarda trombüs yükünün daha fazla olması ile açıklanabilir.

Birçok çalışmada PE hastalarında akut faz reaksiyonuna bağlı olarak nötrofil sayısı, CRP ve D-dimer seviyelerinin arttığı bildirilmiştir. Hogg ve arkadaşlarının bir çalışmasında acil servise PE şüphesi ile kabul edilen 354 hastada CRP'nin PE tanısındaki rolü araştırılmıştır. PE tanısında CRP değeri için area under the ROC curve (AUC) 0.77 (95% CI 0.69 to 0.84) olarak bulunmuştur. Sonuç olarak CRP'nin PE ile ilişkili olduğu fakat tanı koydurmadığı ifade edilmiştir (107). Abul ve

arkadaşlarının bir çalışmasında 56 PE hastasında serum CRP, troponin-T ve NT pro-BNP seviyeleri ölçülmüş ve transtorasik EKO ile sağ ventrikül fonksiyonları incelenmiştir. Otuz bir hastada sağ ventrikül disfonksiyonu saptanmış ve bu hastalarda daha yüksek CRP ve NT pro-BNP seviyeleri ölçülmüştür. NT pro-BNP>1000 pg/mL olan hastalarda mortalite istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulunmuştur. CRP ve troponin-T seviyeleri yüksek olan hastalarda mortalite oranı artmış olsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Sonuç olarak CRP, PE hastalarında sağ ventrikül disfonksiyonu ve prognoz ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir (108). Steeghs ve arkadaşlarının çalışmasında 363 hastada CRP, D-dimer çalışılmış ve hastalara klinik olasılık skorlaması uygulanmıştır. CRP <5 mg/L ve klinik olasılığı düşük olan hastalarda sensitivite %96.7, spesivite %43 ve negatif prediktif değer (NPV) %99.1 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde D-dimer <500 µg/L ve klinik olasılık düşük olan hastalarda sensitivite %96.7, spesivite %67.9, NPV %99.4 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak CRP'nin tek başına ya da klinik olasılık skorlaması ile birlikte kullanımı pulmoner embolinin dışlanmasında güvenli olarak bulunmuştur (109). Başka bir çalışmada daha CRP ve/veya D-dimer seviyelerinin normal oluşunun PE tanısını ekarte ettirdiği belirtilmiştir (110). Bizim çalışmamızda CRP ortanca değerleri gruplarda sırayla 4.7 mg/dL, 8.5 mg/dL ve 15.8 mg/dL olarak ölçüldü. Pnömoni grubunda diğer iki gruba göre ve ateşi olan PE grubunda ateşi olmayan PE grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek CRP seviyeleri mevcuttu. Ölen hastalarda CRP düzeyleri sağ kalanlara göre anlamlı yüksek bulundu.

Prokalsitonin düzeyinin hastalığın şiddeti ile korele olarak arttığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur (111). Birçok çalışmada PCT'nin infeksiyonun neden olduğu inflamasyonu göstermede CRP'den daha üstün olduğu gösterilmiştir (112). PCT viral infeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar, cerrahi travmalarda ya çok az artar ya da hiç artmaz. Bu nedenle PCT bakteriyel ve nonbakteriyel inflamasyonun ayırıcı tanısında kullanılabilir (113). PCT ölçümü sistemik inflamasyonla seyreden infeksiyonların tanısında, bakteriyel infeksiyonların seyri ve tedavisinin kontrolünde, sepsis, şok ve multiorgan yetmezlik sendromunda tedavi kontrolü ve prognoz belirlenmesinde endikedir (114). Ayrıca inflamasyonun ve sebebi bilinmeyen ateşin kaynağının ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Örneğin akut pankreatit bilier-toksik etyolojisinin ayırımında (115), ARDS'nin bakteriyel-toksik

etyolojisinin ayrımında (116), immünsüprese hastalarda sebebi bilinmeyen ateşin kaynağının bakteriyel veya nonbakteriyel olduğunun ayrımında (117), otoimmün hastalıkların akut bakteriyel infeksiyondan ayrımında (118) kullanılmakta olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Literatürde pulmoner emboli ve pnömoni ayırıcı tanısında prokalsitoninin değerini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur.

Bunlardan biri olan Köktürk ve arkadaşları 24 kanıtlanmış PE ve 22 pnömoni hastasını çalışmaya almışlardır. Hastalar ateşi olan PE (n=8), ateşi olmayan PE (n=16) ve toplum kökenli pnömoni (n=22) olarak gruplanmıştır. Tanının ilk günü ve tedavinin 3. gününde serum PCT ve sistemik inflamatuvar belirteçler çalışılmıştır. Pnömoni grubunda serum PCT seviyeleri, ateşli ve/veya ateşsiz PE gruplarına göre anlamlı yüksek olarak bulunmuştur. Pnömoni grubunda başlangıç ve antibiyoterapinin 3. gününde çalışılan PCT seviyeleri arasında anlamlı düşüş olurken, PE gruplarında antikoagülan tedavi ile anlamlı düşüş sağlanamamıştır. Buna ek olarak CRP, sedimentasyon ve lökosit sayısı 3 grupta da antibiyotik ve antikoagülan tedavi ile önemli ölçüde azalmıştır. Sonuç olarak CRP, sedimentasyon ve lökosit sayısı ateşli PE-pnömoni ayırıcı tanısı için güvenli olarak görülmezken, PCT ölçümünün değerli bir yöntem olabileceği belirtilmiştir (11).

Literatürdeki diğer çalışmada 10 PE hastası ve 30 bakteriyel pnömoni hastasında PCT çalışılmıştır. Bakteriyel pnömoni hastalarının %72'sinde PCT pozitif saptanmış (>0.5 ng/mL), ortanca PCT değeri 2.1 ng/mL olarak ölçülmüştür. PE hastalarında CRP ve D-dimer seviyeleri yüksek olarak saptanırken, PCT seviyeleri <0.5 ng/mL olarak ölçülmüştür. Yazara göre ateş yüksekliği ile başvuran, D-dimer yüksekliği ve normal PCT seviyesi olan pulmoner patolojili hastalarda pulmoner emboli akla gelmelidir. Sonuç olarak PCT'nin PE hastalarında artmadığı ve pnömoni ile ayırıcı tanısında kullanılabileceği belirtilmiştir (10).

Çalışmamızda pnömoni grubunda PCT ortanca değeri 0.74 ng/mL olarak bulundu. Pnömoni hastalarının 23'ünde (%40.3) PCT<0,5 ng/mL, 15'inde (%26.3) PCT<0.25 ng/mL idi. Bilindiği üzere PCT'nin bir dezavantajı lokalize infeksiyon ve atipik ajanlara bağlı gelişen infeksiyonlarda yalancı negatiflik olabilmesidir. Pnömoni hastalarında, ateşi olan ve olmayan PE hastalarına göre PCT değerleri anlamlı yüksek olarak bulundu (p<0.001). Her iki PE grubunda da ortanca PCT değerleri 0.5 ng/mL eşliğinin altında kaldı. Ateşi olan ve olmayan PE grupları arasında PCT değerleri açısından anlamlı fark oluşmazken CRP değerleri ateşi

yüksek olan PE grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu durum PCT'nin CRP'ye göre infeksiyona bağlı inflamasyonu göstermede daha spesifik olmasıyla açıklanabilir. Dolayısıyla PE hastalarda eşlik eden ateşin hastalığın doğal seyri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak ateş yüksekliği olan PE ve pnömoni ayırımında PCT değerli bir belirteç olarak kullanılabilir. PCT'nin sepsis, şok ve multiorgan yetmezliği gibi hayatı tehdit eden durumlarda yükseldiği bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ölen hastalarda PCT ortanca değeri sağ kalan hastalara göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p<0.001$). PCT değeri ≤ 0.249 ng/mL olan 54 hastanın ikisi ölümlerinde PCT > 0.249 ng/mL olan 15 hastanın 8'i öldü. PCT ≤ 0.249 ng/mL alındığında mortalite için negatif prediktif değer %96.3, pozitif prediktif değer %53.3 olarak bulundu.

Bu çalışmanın limitasyonlarından birisi hastalarda kontrol PCT çalışılmamasıdır. Zira pnömoni grubunda PCT seviyelerinin tedavi ile anlamlı olarak düşerken PE'de düşüş olmaması da ateşin pulmoner emboliye atfedilmesine neden olacaktır.

6. SONUÇLAR

1. Başvuru şikayetlerinden göğüs ağrısı, senkop, bacak şişliği ve siyanoz PE hastalarında daha sık görülürken öksürük, balgam ve ateş pnömoni hastalarında istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır.

2. Ral ve ronküs pnömoni hastalarında daha fazlayken DVT muayene bulguları ve solunum seslerinde azalmayla PE hastalarında daha sık karşılaşılmıştır. Nabız, solunum sayısı ve kan basınçları arasında fark saptanmamıştır.

3. Pnömoni hastalarının %98'inde akciğer grafisinde anormallik saptanırken tüm PE hastalarının %29.5'inde akciğer grafisi normal olarak bulunmuştur.

4. PE hastalarında en sık karşılaşılan risk faktörleri maligniteler (%27), cerrahi öyküsü (%19), immobilite (%19) ve nörolojik hastalıklar (%19) olurken tüm PE hastalarının 13'ünde (%11) risk faktörü saptanamamıştır.

5. Beyaz küre sayısı, sedimentasyon, CRP ve PCT değerleri pnömoni grubunda diğer gruplara göre anlamlı yüksek olarak bulunmuştur. D-dimer değerleri pnömoni grubunda diğer gruplara göre anlamlı düşük olarak bulunmuştur. Ateşi olan PE hastalarında ateşi olmayan PE hastalarına göre D-dimer ve CRP değerleri anlamlı yüksek olarak bulunurken iki grup arasında PCT değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Dolayısıyla PCT enfeksiyona bağlı inflamasyonu göstermede diğer akut faz reaktanlarına göre daha spesifiktir.

6. Ölen hastalarda PCT, CRP ve D-dimer seviyeleri sağ kalan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu. PCT ≤ 0.249 ng/mL olduğunda mortalite için negatif prediktif değer %96.3, pozitif prediktif değer %53.3 olarak bulunmuştur.

7. Pnömoni tanısı için PCT değeri >0.249 ng/mL alındığında spesifite %75.9, sensitivite %73.7 olarak bulunmuştur.

8. Sonuç olarak PCT, ateşi olan pulmoner emboli hastalarında pnömoninin dışlanmasında değerli bir biyomarker olarak kullanılabilir. Böylelikle bu hastalarda hem tanı gecikmesi önlenir hem de gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilebilir.

7. ÖZET

PULMONER TROMBOEMBOLİ OLGULARINDA, PNÖMONİNİN DIŞLANMASINDA PROKALSİTONİN ÖLÇÜMÜNÜN DEĞERİ

Amaç: Pulmoner emboli (PE) hastaları nonspesifik semptomlarla ve bazen ateş yüksekliğiyle başvurumaktadırlar. Bu nedenle bu hastalar pnömoni ile karışabilmektedir. Prokalsitonin (PCT) pnömoni tanısında yüksek sensitiviteye sahiptir. Bu çalışmada PE-pnömoni ayırıcı tanısında PCT rolü araştırıldı.

Yöntem: Çalışmaya Haziran 2010-Mayıs 2011 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğinde yatırılarak tedavi edilen 173 PE ve pnömoni hastası alındı. Hastalar ateşi olan PE (n:46), ateşi olmayan PE (n:70) ve pnömoni (n:57) olmak üzere 3 ana grup halinde değerlendirildi. Hastalardan ilk 24 saat içerisinde alınan kan örneğinde hastanemiz biyokimya laboratuvarında PCT ve diğer akut faz reaktanları çalışıldı.

Bulgular: Çalışma sonucunda PCT değerleri pnömoni grubunda (0.74 ng/mL), ateşi olmayan PE (0.087 ng/mL) ve ateşi olan PE (0.131 ng/mL) gruplarına göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p<0.001$). Diğer akut faz reaktanlarından C-reaktif protein (CRP), lökosit sayısı ve sedimentasyon hızı pnömoni grubunda diğer iki gruba göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$). Ateşi olan PE hastalarında, ateşi olmayan PE hastalarına göre D-dimer ve CRP değerleri anlamlı yüksek olarak bulunurken iki grup arasında PCT değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Ölen hastalarda PCT, CRP ve D-dimer seviyeleri sağ kalan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$, $p=0.017$, $p=0.045$ sırasıyla). PCT ≤ 0.249 ng/mL olduğunda mortalite için negatif prediktif değer %96.3, pozitif prediktif değer %53.3 olarak bulundu. Pnömoni tanısı için PCT değeri >0.249 ng/mL alındığında spesifite %75.9, sensitivite %73.7 olarak bulundu.

Sonuç: PCT, ateşi olan pulmoner emboli hastalarında pnömoninin dışlanmasında değerli bir biyomarker olarak kullanılabilir. Böylelikle bu hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımı önlenebilir.

Anahtar kelimeler: Pulmoner emboli, prokalsitonin, pnömoni, ateş

8. SUMMARY

DIAGNOSTIC VALUE OF PROCALCITONIN MEASUREMENT IN DISCRIMINATION OF PULMONARY EMBOLISM FROM PNEUMONIA

Background: PE patients are referred to the hospital with nonspecific symptoms, sometimes with high fever. Therefore, these patients may be misdiagnosed as pneumonia. PCT has a high sensitivity for the diagnosis of pneumonia. The role of PCT in the differential diagnosis of PE and pneumonia was investigated in this study.

Material and Methods: 173 PE and pneumonia patients who admitted to the Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Department of Chest Diseases Clinic were included in the study between June 2010 and May 2011. Patients were evaluated in the 3 groups; PE patients with fever (n:46), PE patients without fever (n:70) and pneumonia patients (n:57). Blood samples taken from patients within the first 24 hours of admission were studied at biochemistry laboratory of our hospital for procalcitonin and other acute phase reactants.

Results: PCT values in pneumonia group was significantly higher than both PE group without fever and PE group with fever in the study ($p < 0.001$). Other acute phase reactants including CRP, leukocytes and sedimentation rate were found to be higher in pneumonia group than the other groups ($p < 0.001$). D-dimer and CRP values were found to be higher in PE patients with fever than PE patients without fever. But PCT did not differ in each group. PCT, CRP and D-dimer levels were found to be higher in the patients who died than the patients who survived ($p < 0.001$, $p = 0.017$, $p = 0.045$ respectively). Negative predictive value and positive predictive value for mortality at the level of PCT ≤ 0.249 ng/mL was 96.3% and 53.3% respectively. PCT > 0.249 ng/mL had specificity of 75.9% and sensitivity of 73.7% for the diagnosis of pneumonia.

Conclusion: PCT may be used as a biomarker to exclude the pneumonia in PE patients with fever. Therefore unnecessary use of antibiotics in these patients may be prevented

Keywords: Pulmonary embolism, procalcitonin, pneumonia, fever

9. KAYNAKLAR

1. Palevsky HL, Kelly MA, Fishman AP. Pulmonary thromboembolic disease. In: Fishman AP, ed. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill, 1998; 1297-329.
2. Wagenvoort CA. Pathology of pulmonary thromboembolism. Chest 1995; 107: 10-7.
3. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. Am J Kardiol 2005; 95: 1525-6.
4. Arseven O. Akut pulmoner embolizm. Türkteş H, Ekim N, eds. Göğüs Hastalıkları Acilleri. Ankara: Bilimsel Tıp, 2000; 247-65.
5. Manganelli D, Palla A, Donnamaria V, Giuntini C. Clinical features of pulmonary embolism. Chest 1995; 107: 25-32.
6. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal 2008; 29: 2276-315.
7. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, Weg JG. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no preexisting cardiac or pulmonary disease. Chest 1991; 100: 598-603.
8. Stein PD, Afzal A, Henry JW, Villareal CG. Fever in Acute Pulmonary Embolism Chest 2000; 117: 39-42.
9. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. Int J Antimicrob Agents 2002; 20: 1-9.
10. Delevaux I, Andre M, Aumaitre O, Begue RJ, Colombier M, Piette JC. Procalcitonin measurement for differential diagnosis between pulmonary embolism and pneumonia. Crit Care Med. 2003 Feb; 31(2): 661.
11. Köktürk N, Kanbay A, Bukan N, Ekim N. The Value of Serum Procalcitonin in Differential Diagnosis of Pulmonary Embolism and Community-Acquired Pneumonia. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2010 August, 16(4).
12. Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Phlippoteau C, Simonneau G. High prevalance of detectable deep venous trombosis in patients with acute pulmonary embolism. Chest 1999; 116: 903-8.

- 13.** Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
- 14.** Ogren M, Bergqvist D, Eriksson H, Lindblad B, Sternby NH. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23796 consecutive autopsies. *Eur Heart J* 2005; 26; 1108-14.
- 15.** Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008; 117: 1711–16.
- 16.** Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1197-9.
- 17.** Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64.
- 18.** Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, Ageno W. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130: 172-5.
- 19.** Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-8.
- 20.** Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, Moia M et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin optimal duration Italian trial investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 165-9.
- 21.** Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Otero R, Perez Rodriguez E et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 580-94.
- 22.** Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007; 44: 62-9.
- 23.** Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, Weltermann A et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. 2003; 290: 1071-4.

24. Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, Schulman KL. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. *Am J Hematol*. 2011 Feb; 86(2): 217-20.
25. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 14-8.
26. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: Epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Circulation* 2003; 108: 2726-9.
27. Nijkeuter M, Honevs M, Davidson B, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism; a systematic review. *Chest* 2006; 129: 192-7.
28. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610-9.
29. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *Thromb Haemost* 2005; 3: 1187-94.
30. Darze ES, Latado AL, Guimaraes AG, Guedes RA, Santos AB, de Moura SS, Passos LC. Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. *Chest* 2005; 128: 2576-80.
31. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002; 87: 575-9.
32. Erelel M, Cuhadaroglu C, Ece T, Arseven O. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002; 96: 515-8.
33. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA*. 1997 Feb 26; 277(8): 642-5.
34. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-84.
35. Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: Pathophysiologic factors, detection and therapeutic implications. *Am Heart J* 1995; 130: 1276.

36. Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-9.
37. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005.
38. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allescica G et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864-71.
39. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416-20.
40. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144: 165-71.
41. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000; 118: 33-8.
42. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Chen JT, Greenspan RH, Ravin CE. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology*. 1993 Oct; 189(1): 133-6.
43. Stein PD, Athanasoulis C, Greenspan RH, Henry JW. Relation of plain chest radiographic findings to pulmonary arterial pressure and arterial blood oxygen levels in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1992; 69: 394-6.
44. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996; 109: 78-81.
45. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107: 139.
46. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, Biel RK. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann intern Med* 2004; 140: 589-602.

47. 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: 357-61.
48. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, Coates G. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891-9.
49. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1044-9.
50. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 128: 243-5.
51. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, Ekim N, Erkan L, Fındık S, Karabay Ö et al. Türk Toraks Derneği pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10 (Ek 11).
52. Anderson PO, Martin EC. Pulmonary embolism: Diagnosis with multiple imaging modalities. *Radiology* 1987; 164: 297-312.
53. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-9.
54. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, LEEPER KV et al. Multi-detector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-27.
55. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, Vreim CE et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-8.
56. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1433-5.
57. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? *Clin Chest Med* 2003; 24: 13-28.
58. Krivec B, Voga G, Zuran I, Skale R, Pareznik R, Podbregar M, Noc M. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach

with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest* 1997; 112: 1310-6.

59. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, Didier D et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190-5.

60. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172-9.

61. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, Leftheriotis G et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-Dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004; 116: 291-9.

62. Boyacı H, Yıldız F, Başığit İ, Pala A. Pulmoner emboli tanısında klinik skorlama yöntemlerinin yeri. *Solunum Hastalıkları* 2006; 17: 111-5.

63. Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weightbased heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1645-9.

64. Quinlan DJ, McQuinlan A, Eikelboom JW. Low-molecularweight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140: 175-83.

65. Van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 18: CD001100.

66. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-15.

67. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, Elias D et al. Sub- cutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous

unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001; 134: 191-202.

68. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003; 24: 73-91.

69. Becker DM, Philbrick JT, Selby JB. Inferior vena cava filters: indications, safety, effectiveness. *Arch Intern Med* 1992; 157: 1985-94.

70. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber SZ, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. ACCP evidence based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 454-545.

71. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006; 113: 577-82.

72. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007; 30: 556-73.

73. Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49 (1): 57-61.

74. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 1999; 27: 2172-6.

75. Meisner M, Tschakowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J. Procalcitonin-influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 597-601.

76. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 679-88.

77. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-8.

78. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 79-87.

- 79.** Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 202-9.
- 80.** Ertuğrul Ö, Ertuğrul MB. Prokalsitonin ve İnfeksiyon. *Klimik Dergisi* 2005; 18: 59-62.
- 81.** Ugarte H, Silva E, Mercan D, De mendonça A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498- 504.
- 82.** Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 977-83.
- 83.** Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systemic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206-17.
- 84.** Brunkhorst R, Ebenhard OK, Haubitz M, Brunkhorst EM. Procalcitonin for discrimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infection. *Intensive Care Med* 2000; 26: 199-201.
- 85.** Meisner M. Procalcitonin (PCT) A new, innovative infection parameter Biochemical and clinical aspects-3. Revised and expanded edition. New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart. 2000.
- 86.** Stein PD, Huang H, Afzal A, Noor HA. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital: relation to age, sex, and race. *Chest*. 1999; 116(4): 909-13.
- 87.** Labyk A, Ciurzynski M, Jankowski K, Kostrubiec M, Lichodziejewska B, Bienias1 P, Pedowska–Wloszek J, et al. Acute pulmonary embolism: analysis of consecutive 353 patients hospitalised in a single centre. A 3–year experience. *Kardiol Pol* 2012; 70: 15-22.
- 88.** Özlü T, Özinel MA, Tokbaş A, Erdinç E. In vitro effect of cigarette smoke on the growth of bacterial flora in the respiratory tract. *J Smoking-Related Disorders*, 1994; 5: 33-5.
- 89.** Özlü T, Felek S, Kılıç SS. Comparison of oropharyngeal flora in smokers and non-smokers. *J Smoking-Related Disorders*, 1994; 5: 37-40.
- 90.** Özlü T, Bülbül Y, Özsu S. Ulusal Verilerle Toplum Kökenli Pnömoniler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55 (2): 191-212.

- 91.** Uzaslan AEK, Akar B, Turan F, Ursavaş A, Özyardımcı N, Yüksel EG, Karadağ M ve ark. Kliniğimizde izlenen toplum kökenli pnömonili olguların retrospektif değerlendirilmesi. *Akciğer Arşivi* 2000; 1: 17-21.
- 92.** Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales PA, Hull RD et al. Clinical Characteristics of Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Am J Med.* 2007 October; 120(10): 871-9.
- 93.** Çilli A, Özdemir T, Ögüş C, Kara A. Ciddi toplum kökenli pnömonide etyoloji ve prognostik faktörler. *Tuberk Toraks* 2001; 49: 312-6.
- 94.** Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Chen JT, Greenspan RH, Ravin CE. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: Observations from the PIOPED study. *Radiology* 1993; 189: 133-6.
- 95.** Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;10: 19-16.
- 96.** Ozsu S, Ozlü T, Bülbül Y. Ulusal verilerle tromboembolizm. *Tuberküloz ve Toraks.* 2009; 57(4): 466-82.
- 97.** Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1044-9.
- 98.** Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 128: 243-5.
- 99.** Hacıevliyagil SS, Mutlu LC, Kızılcın Ö, Günen H, Gülbaş G. Altmışüç pulmoner emboli olgusunun retrospektif değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2004; 15: 15-21.
- 100.** Sevim T, Ataç G, Öngen A, Özmen İ, Kapaklı N, Horzum G, Tahaoğlu K. Yirmibeş pulmoner emboli olgusunun değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2001; 12: 39-43.
- 101.** THESEE study group. A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997;337: 663-9.
- 102.** American-Canadian Thrombosis Study Group. Low-molecular weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 229-36.

- 103.** Dunn KL, Wolf JP, Dorfman DM, Fitzpatrick P, Baker JL, Goldhaber SZ. Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1475–8.
- 104.** Quick G, Eisenberg P. Bedside measurement of D-dimer in the identification of bacteremia in the emergency department. *J Emerg Med* 2000; 19: 217- 23.
- 105.** Kubzik L. The lung. In: Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, Collins T (eds). *Robbins Pathologic Basis Of Disease*. 6th ed. WB. Saunders; 1999: 697- 755.
- 106.** Ribelles JMQ, Tenias JM, Grau E, Querol-Borras JM, Climent JL, Gomez E, Martinez I. Plasma D-dimer levels correlate with outcomes in patients with communityacquired pneumonia. *Chest* 2004, 124; 4: 1087- 92.
- 107.** Kerstin Hogg. CRP in the diagnosis of pulmonary embolism. *Emerg Med J* 2010;27:A4 doi:10.1136/emj.2010.103150.08.
- 108.** Abul Y, Karakurt S, Ozben B, Toprak A, Celikel T. C-reactive protein in acute pulmonary embolism. *J Investig Med*. 2011 Jan; 59(1): 8-14.
- 109.** Steeghs N, Goekoop RJ, Niessen RW, Jonkers GJ, Dik H, Huisman MV. C-reactive protein and D-dimer with clinical probability score in the exclusion of pulmonary embolism. *Br J Haematol*. 2005 Aug; 130(4): 614-9.
- 110.** Cooper TJ, Prothero DL, Gillett MG, Pallister CJ, Mitchelmore AE, Goddard PR, Wallington TB et al. Laboratory investigation in the diagnosis of pulmonary thromboembolism. *Q J Med*. 1992 May; 83(301): 369-79.
- 111.** Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002; 46: 398-404.
- 112.** Christ-Crain M, Muller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J*. 2007; 30(3): 556-73.
- 113.** Karzai W, Oberhoffer M, Meier HA, Reinhart K. Procalcitonin- A new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997; 24: 329-34.
- 114.** Türker G, Balbay ÖA. Yeni bir infeksiyon belirteci olarak prokalsitonin ve solunum hastalıklarındaki önemi. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11: 321-7.
- 115.** Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer J, Grunert A, Beger H. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 831-40.

- 116.** Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med.* 1999 Oct; 27(10): 2172-6.
- 117.** Al-Nawas B, Shah PM. Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. *Infection* 1996; 24: 434-6.
- 118.** Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheumatism* 1997; 40: 1250-6.