

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

**ACİL SERVİSTE PULMONER EMBOLİ ŞÜPHELİ HASTALARDA PNEMONİ
PULMONER EMBOLİ AYIRICI TANISINDA PROKALSİTONİN SEVİYELERİNİN
DEĞERİ**

ACİL TIP ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

Dr. Gamze TÜTEN

Trabzon - 2011

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

**ACİL SERVİSTE PULMONER EMBOLİ ŞÜPHELİ HASTALARDA PNEMONİ
PULMONER EMBOLİ AYIRICI TANISINDA PROKALSİTONİN SEVİYELERİNİN
DEĞERİ**

ACİL TIP ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

Dr. Gamze TÜTEN

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Süleyman TÜREDİ**

Trabzon - 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresince yanında çalışmaktan mutluluk duyduğum, her zaman bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tezimin hazırlanmasında desteklerini esirgemeyen değerli Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanımız Doç.Dr. Abdülkadir GÜNDÜZ'e, tez çalışmalarımı beraber yürüttüğüm ve tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen, tez danışmanım Yrd. Doç.Dr. Süleyman TÜREDİ'ye ve tezime katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Süha TÜRKMEN'e; tezimin biyokimyasal çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Araş. Gör. Ahmet MENTEŞE'ye; eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm asistan, hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma; her zaman yanımda olan eşim Ali TÜTEN'e ve hekim olmamda maddi, manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen annem Kadriye ÖNAL'a ve rahmetli babam Mehmet Kaya ÖNAL'a ve son olarak evimizin neşesi, gözümün nuru, hayatımın anlamı biricik kızım Elif Naz'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gamze TÜTEN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pulmoner Emboli	3
2.2. Pnömoniler.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR.....	59
7. ÖZET	61
8. SUMMARY	63
9. KAYNAKLAR.....	65

KISALTMALAR

APTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı	MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
BNP	: Beyin Tipi Natriuretik Hormon	Na	: Sodyum
CRP	: C-Reaktif Protein	NPV	: Negatif Prediktif Değer
BT	: Bilgisayarlı Tomografi	PCT	: Prokalsitonin
BTPA	: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi	PE	: Pulmoner Emboli
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı	PIOPED	: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	PNL	: Polimorfonükleer Lökosit
DVT	: Derin Ven Trombozu	PPV	: Pozitif Prediktif Değer
EKG	: Elektrokardiyografi	PSI	: Pneumonia Ciddiyet İndeksi
EKO	: Ekokardiyografi	rTPA	: Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü
HGP	: Hastanede Gelişen Pnömoni	RV	: Sağ Ventrikül
ICOPER	: International Cooperative Pulmonary Embolism Registry	SBİP	: Sağlık Bakımı İle ilişkili Pnömoni
IL-6	: İnterlökin-6	SGOT	: Serum Glutamik Oksaloasetik Transaminaz
INR	: International Normalised Ratio	SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
KC	: Karaciğer	SKB	: Sistolik Kan Basıncı
KKY	: Konjestif Kalp Yetersizliği	SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	TKP	: Toplum Kökenli Pnömoni
KUS	: Kompresyon Ultrasonografi	TMP-SMX	: Trimetoprim /Sulfametoksazol
KVH-SVH	: Koroner-Serebral Vasküler Hastalık	TNF-a	: Tümör Nekroz Faktörü
LAP	: Lenfadenopati	V/Q	: Ventilasyon / Perfüzyon Oranı
LDH	: Laktat dehidrogenaz	VİP	: Ventilatör Bağımlı Pnömoni
		VTE	: Venöz Tromboemboli

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. PE Risk Faktörleri	9
Tablo 2. ICOPER Çalışması PE Semptomlar Sıklığı	11
Tablo 3. ICOPER Çalışması PE Bulguları Sıklığı.....	11
Tablo 4. PE İçin Modifiye Wells Klinik Olasılık Skorlaması	19
Tablo 5. Geneva Skorlaması	19
Tablo 6. Akut PE'nin Dışlanması Çeşitli D-Dimer Testlerinin Tanısal Verimi	20
Tablo 7. CURB-65 Skorlaması	33
Tablo 8. Pnömoni Ağırlık Skoru (PSI: Pneumonia Severity Index).....	34
Tablo 9. Pnömoni Tedavisinde Dikkate Alınması Gereken Değişirici Faktörler	34
Tablo 10. Yoğun Bakım Ünitesine Yatırılma Ölçütleri.....	37
Tablo 11. TKP'de Etkenlerin Gruplara Göre Dağılımı.....	38
Tablo 12. TKP'de Gruplara Göre Antibiyoterapi	38
Tablo 13. Çalışma Grubunu Oluşturan 176 Vakanın Demografik, Klinik ve Laboratuar Verileri	47
Tablo 14. Prokalsitonin Düzeylerinin PE ve Pnömoni Tanısındaki Sensitivite, Spesifite, NPV ve PPV Değerleri	51

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. PE Kuşku Hastalarda Klinik ve D-Dimer Skorlaması.....	26
Şekil 2. PE Tanısında Prokalsitonin İçin Oluşan ROC Eğrisi	50
Şekil 3. Pnemoni tanısında prokalsitonin için oluşun ROC Eğrisi	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner emboli (PE) ve pnemoniler acil servislere sık müracaat eden oldukça yaygın hastalıklardır. PE tedavi edilmediğinde yüksek mortaliteye sahip bir hastalık olmasının yanı sıra tanısında pulmoner anjiyografi veya spiral BT gibi kompleks tanı yöntemleri gerektirdiğinden sosyo-ekonomik maliyeti oldukça yüksek bir hastalıktır. Dispne ve göğüs ağrısının bir diğer önemli nedeni pnemonilerde, yüksek mortalite oranlarının yanı sıra yanlış tanı koyulmasına bağlı fazla ve/veya gereksiz antibiyotik kullanımı ile önemli bir ekonomik kayba yol açmaktadırlar (1).

Her iki hastalık için benzer risk faktörleri vardır. Bunlar; malign hastalıklar, immobilizasyon, kronik kalp hastalıkları, sigara içimi, obezite, geçirilmiş stroke, yakın zamanda cerrahi ve alkolizmdir. PE'nin klinik tanısının koyulması; semptom ve bulguların diğer birçok hastalık ile karışması nedeni ile zorluk taşır. PE'nin en yaygın semptomları; açıklanamayan dispne, takipne, göğüs ağrısı, ateş ve derin ven trombozu bulgularının varlığıdır. Pnemonilerin en yaygın semptomları ise dispne, ateş, öksürük, balgam üretimi ve plerotik göğüs ağrısıdır. Hem PE hem de pnemonilerde görülen benzer semptomlar tanısız karışıklığa yol açar. Ateş PE tanısı alan hastalarda %26'dan fazla oranda görülür. Bu durum özellikle pnemoni ve plörit gibi hastalıklarla karıştırılmasına sebep olur. Tüm bu ateşle seyreden pulmoner durumlarda (pnemoni, plörit, vb.) lökositoz ve C-reaktif protein yüksekliği de sıklıkla görülür. Benzer şekilde D-dimer yüksekliği de tüm bu patolojilere eşlik edebileceğinden PE'yi dışlamada güvenilirliği azalmaktadır (1).

Gerek ön planda pnemoni düşünölsün gerekse PE düşünölsün bu iki hastalığın ayırıcı tanısında ön planda kontrastlı spiral BT kullanılmaktadır. Maliyeti, her merkez tarafından kolay elde edilebilir olmayışı, kontrast nefropatisi ve anafilaksi gibi yan etkileri spiral BT'nin kullanımını kısıtlamakta ve tanısal yaklaşımı etkilemektedir. Bu nedenlerden dolayı yardımcı tanı aracı olarak biyokimyasal parametrelerin tanı değeri önemi korumakta ve yeni parametrelerin bulunması için araştırmalar devam etmektedir. Bu amaçla CRP, D-dimer gibi biyokimyasal parametreler önemi korumaktadır. Ancak belirli kısıtlılıklarından dolayı günümüzde hala; potansiyel olarak spiral BT'nin kullanım gereksinimini azaltacak ve/veya spiral BT kullanılmadığı durumlarda ayırıcı tanıya yön verecek yeni biyokimyasal parametrelere ihtiyaç vardır.

Bakteriyel enfeksiyonların tanısında Prokalsitonin (PCT) yeni ve yaygın olarak kullanıma giren bir markırdır. Troid C hücrelerinden üretilen kalsitonin prohormonudur. Sağlıklı kişilerde düşük veya ölçülemeyecek seviyelerde iken, sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda seviyesi artar. Pnemoni hastalarında artış olduğu gösterilmekle birlikte PE hastalarda PCT seviyelerinin artıp artmadığına ait literatür bilgisi çok kısıtlıdır (2,3). Delevaux ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş çalışmada 40 ateşli pulmoner patoloji düşünölen hastanın tetkikleri retrospektif olarak incelenmiş ve 30'unda pnemoni 10'unda PE saptanmıştır. PCT seviyeleri PE'li hastalarda düşük bulunmuşken; pnemonili hastalarda belirgin olarak yüksek değeri elde edilmiştir (2). Bu öncü çalışma verileri değerlendirilerek acil servise dispne, ateş gibi şikayetlerle başvuran ve PE ve/veya pnemoni ayırıcı tanısı gereken hastalarda PCT yardımcı bir tanı aracı olabileceği hipotezi ile planladığımız bu çalışmada; acil servise başvuran PE veya pnemoni şüphesiyle spiral BT çekilen hastaların PCT seviyelerine bakarak pnemoni-PE ayırımında PCT tanısal değerinin araştırılması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Emboli

PE, pulmoner arter ve/veya dallarının sistemik venler aracılığı ile taşınan trombus veya trombus dışı maddeler ile (hava, yağ, tümör hücreleri, amniotik sıvı, septik materyal gibi) tıkanmasıdır. Pulmoner damar yatağında tıkanıklık sıklıkla derin bacak venlerinde yerinden kopan trombus veya kopan parçasına bağlı gelişmekte (% 90'nın üzerinde), diğer trombus dışı nedenler nadiren karşımıza çıkmaktadır (4,5,6).

PE; mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenemez bir hastalıktır. Klinik belirtiler eşlik eden hastalıklar nedeniyle maskelenebilir ve gecikebilir. Hastalığın tanı ve tedavisi kadar venöz tromboemboli (VTE) riski altındaki bireylerin korunması da önemlidir.

Pulmoner Embolide Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre VTE'nin ortalama yıllık insidansı yaklaşık 1/1000 olup, görülme sıklığı yaşla birlikte artar (7,8). VTE insidansının mevsimsel değişiklik gösterdiği ve insidansın erkeklerde daha yüksek olduğuna dair bulgular mevcuttur (7,8). Ancak hastalığın klinik semptom ve bulguları nonspesifik olduğu için gerçek insidansın belirlenmesi çok güçtür. Hastalardan yarısından fazlasına tanı konulamamakta ve bu grupta nüks ve mortalite oranlarının çok daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (9).

PE olguların %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülür (10,11,12). Nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır (13). Ölüm oranı ortalama % 17,5 olup PE gelişimini takiben ilk 3 ay içinde en yüksek değerdedir (14,15).

Pulmoner Embolide Patogenez ve Risk Faktörleri

PE, %90 oranında proksimal derin VTE neden olup; her iki hastalığın patofizyolojisi benzer olup her iki hastalık için ortak risk faktörleri geçerlidir (4,5,6).

Venöz tromboembolizm patogenezindeki primer faktörler, 1856 yılında Rudolf Virchow tanımlanan triadı oluşturan;

1. Damar endotelinde hasar
2. Venöz staz
3. Hiper koagülabitedir.

VTE'nin %80'den fazlasında bu üç faktörden birine yol açan kazanılmış ve/veya kalıtsal risk faktörleri (Tablo 1) saptanır (15). Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik VTE olgularında nüks olasılığı kazanılmış ve/veya kalıtsal faktör saptananlara göre daha yüksektir. Bu olgular kanser ve trombofili açısından daha iyi araştırılmalıdır. Kalıtsal risk faktörü taşıyan trombozlu hastaların % 50'sine cerrahi, uzamış yatak istirahati, gebelik veya oral kontraseptif kullanımı gibi kazanılmış risk faktörlerinden biri eşlik etmektedir. Bazı hastalar birden fazla kalıtsal veya kazanılmış risk faktörü taşıyabilirler. Bu durumda VTE riski ve fatal komplikasyonlar belirgin olarak artar (16).

PE'nin patofizyolojik etkileri hem pulmoner arter sisteminde mekanik tıkanıklığa hem de vazoaktif ve bronkoaktif mediyatörlerin salınmasına bağlıdır. Mediyatör salınmasında temel nokta akciğerde trombosit degranülasyonudur. Trombosit degranülasyonu sonucu açığa çıkan mediyatörler; prostoglandinler, katekolaminler,

serotonin ve histamindir. Bunlar bronkokonstrüksiyonla birlikte pulmoner arterde vazokonstrüksiyona neden olurlar. Vazokonstrüksiyon öncelikli etki olup ventilasyon/perfüzyon bozukluğu ile sonuçlanır (17).

PE'nin patofizyolojik etkileri şunlardır:

1. Vasküler tıkanıklıktan dolayı pulmoner vasküler direncin yükselmesi
2. Vasküler tıkanıklık sonucu oluşan alveolar ölü boşluğun artması nedeniyle gaz değişiminin bozulması ve hipokseminin oluşması
3. Gaz değişim yüzeyinin kaybına bağlı karbondioksit transferinin bozulması
4. Refleks stimülasyona cevap olarak alveolar hiperventilasyonun oluşması
5. Bronkokonstrüksiyondan dolayı hava yolu direncinde artış
6. Akciğer ödemi, akciğer hemorajisi ve sürfaktan kaybı ile pulmoner kompliansta azalma, arteriyel pO₂'nin düşmesi (hipoksemi) ve alveolo-arteryel oksijen gradiyentinde artma en sık görülen patofizyolojik değişikliklerdir (18).

Kalıtsal Risk Faktörleri

Kalıtsal trombofili VTE olgularının yaklaşık % 25-50'sinde bulunur (19). Kalıtsal trombofili faktörlerinin toplumdaki prevalansı bölgesel farklar göstermektedir. Bunlar içinde en sık rastlanan ikisi faktör V Leiden ve protrombin G 21210A mutasyonlarıdır. Bu iki faktör % 50-60 olguda birlikte bulunabilir. Bunları takiben ikinci sıklıkta Protein C, protein S ve antitrombin III eksiklikleri saptanmaktadır. Disfibrinojenemi grubu faktörlere çok daha az sıklıkta rastlanmaktadır (20,21). Faktör V Leiden mutasyonu, doğal bir antikoagülan etkinliğe sahip olan aktive protein C'ye rezistans gelişimine neden olur (22). Bu genetik defekt heterozigot olarak Avrupa ve Amerika'da beyazlarda %5 civarında, Afrika ve Asya popülasyonlarında daha düşük oranlarda bildirilmiştir (23,24). Heterozigot taşıyıcılarda yaşam boyu VTE riski 5-10 kat artar, bu oran homozigot taşıyıcılarda 80 kata

ulaşabilir (25). Faktör V Leiden mutasyonu gebelik, postpartum periyod ve oral kontraseptif kullanımında VTE için önemli bir risk faktörüdür. Örneğin oral kontraseptif ile beraber kullanıldığında VTE riski en az 10-30 kat artar (26,27).

Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan tekrarlayan VTE atakları olanlarda, ailesinde VTE öyküsü saptananlarda, tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlarda, olağan dışı bölgelerde (üst ekstremitte, batın içi venler) tromboz gelişenlerde, varfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda ve yenidoğan tromboz öyküsü olanlarda kalıtsal risk faktörlerinin araştırılması gerekir (28).

Kazanılmış Risk Faktörleri

Kazanılmış risk faktörlerinden başlıcaları; geçirilmiş tromboz öyküsü, son 3 ayda cerrahi tedavi, santral venöz katater varlığı, travma, immobilizasyon, malignite varlığı, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, miyeloproliferatif hastalıklar ve antifosfolipid sendromu olarak sayılabilir (29). Üst ekstremitelerde DVT gelişme sıklığı alt ekstremitte derin venlerine göre daha azdır. Üst ekstremitte derin ven trombozu saptanan 512 olgunun % 38'inde tromboz kanser ile % 45'inde santral venöz katater varlığı ile ilişkili bulunmuştur (30).

Önceden geçirilmiş VTE öyküsü nüks için majör risk faktörleri arasındadır. (31). Malignite varlığında tümör tarafından prokoagülan karakterde maddelerin salınımı hiperkoagülabiliteye neden olmaktadır. Santral venöz katater kullanımı, immunosupresif tedavi veya sitotoksik kemoterapi bu olasılığı daha da arttırmaktadır (32,33,34,35).

Trombotik risk özellikle ortopedik, majör vasküler, kanser cerrahisi ve nöroşirurji sırasında çok yüksektir. Yaşlılık, VTE öyküsü, malignite veya kalp yetmezliği gibi kronik medikal hastalık, trombofili, uzamış cerrahi, anestezi ve immobilizasyon varlığında daha da artar (36). 40 yaşın altında, 30 dakikadan kısa anestezi alacak, ek risk faktörü taşımayan

minör elektif, abdominal veya torasik cerrahi uygulanacak hastalar düşük riskli grubu oluştururlar. Bu grupta profilaksi uygulanmadığında proksimal DVT gelişimi % 1 'in altındadır. 40 yaşın üzerinde, 30 dakikadan fazla genel anestezi alacak, en az bir ek risk faktörü taşıyan hastalar orta risk grubundadırlar. Bu hastalarda proksimal DVT yaklaşık %10, fatal PE %0.3-0.7 oranında görülür. Yüksek riskli hastalar 40 yaşın üzerinde 30 dakikayı geçen malignite cerrahisi veya ortopedik işlemlerin uygulanacağı kişilerdir. Bu grupta proksimal DVT gelişimi % 10-20, fatal PE ise %1-5 arasındadır (37). Majör travmalarda tromboz riski belirgin olarak artar. Majör baş yaralanmalarında %54, pelvik fraktürlerde %61, tibia fraktüründe % 77 ve femur fraktüründe % 77 oranında DVT gelişimi bildirilmiştir (38). Spinal kord yaralanmalarında bu oranlar daha yüksek olabilir.

Gebelikte venöz dönüş kısıtlaması ve hiperkoagülabilité eğilimi nedeniyle tromboz riski en az 5 kat artar (39). Post-partum dönemde, pre-eklampsi gelişenlerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk yüksektir (19). Menapoz sonrası dönemde yaş ve obezite gibi ek faktörlere de bağlı olarak tromboz risk artışı 5-7 kata kadar ulaşabilir (19). Özellikle genç kadınlarda oral kontraseptif kullanımı toplam süre ile ilişkili olmaksızın ilk 4 ayda belirgin artar (40). Kullanım kesildikten sonraki 3 ay içinde risk giderek azalır. Hormon replasman tedavisinin ilk bir yılı içinde VTE insidansının 2 kat arttığı gösterilmiştir (41). Hormon replasman tedavisinde östrojenin dozuna ve progesteron varlığına bağlı olarak tromboz riski yükselir (42). Konjestif kalp yetmezliği, inme, miyokard infarktüsü, solunum yetersizliği ve uzun süreli oturma gibi immobilizasyon nedenleri önemli tromboz riski oluştururlar (43). Bir haftalık immobilizasyonun bile tromboz riskini arttırdığı bildirilmiştir. Kalp yetmezliğinde DVT gelişimi yanında, özellikle atriyal fibrilasyonu bulunan hastalarda intrakardiyak trombüs oluşumu da artar. KOAH hastalarında akut ataklarda % 3,3-8,9 oranında PE saptanmıştır

(44,45). Bacak hareketlerinin kısıtlandığı uzamış uçak yolculuklarında VTE riski 2-4 kat artmaktadır. Uzun mesafeli (10.000 km. üzerindeki) yolculuklarda PE insidansı % 5'e kadar bildirilmiştir (46).

Tablo 1. PE Risk Faktörleri**Çevreye ait faktörler**

- Uzun süren hava yolculuğu
- Obezite
- Sigara içiciliği
- Hipertansiyon
- İmmobilizasyon

Doğal nedenler

- İleri yaş

Kadınlara ait sağlık sorunları

- Oral kontraseptifler (sadece progesteron içeren ve özellikle üçüncü kuşak ilaçlar)
- Gebelik
- Hormon replasman tedavisi

Medikal hastalıklar

- Önceden geçirilmiş PE yada DVT
- Kanser
- Konjestif kalp yetmezliği
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Diabetes mellitus
- İnflamatuvar barsak hastalığı
- Antipsikotik ilaç kullanımı
- Uzun süreli santral venöz katater kullanımı
- Kalıcı pacemaker
- İnternal kardiyak defibrilatör
- Kol parazisi ile birlikte inme
- Yoğun bakım yada hastaneye tekrarlayan yatış
- Variköz venler

Cerrahi

- Travma
- Ortopedik cerrahi (özellikle total kalça replasmanı)
- Genel cerrahi (özellikle kanser için)
- Jinekolojik ve ürolojik cerrahi (özellikle kanser için)
- Nörocerrahi (özellikle beyin tümörleri)

Trombofili

- Faktör V Leiden mutasyonu
- Protrombin gen mutasyonu
- Hiperhomosisteinemi
- Antifosfolipid antikor sendromu
- Antitrombin III, Protein C yada S eksikliği
- Faktör VIII yada XI' in yüksek konsantrasyonu
- Lipoprotein (a)'nın yüksekliği

Trombotik olmayan etkenler

- Hava
- Amniotik sıvı
- Kemik fragmanları, kemik iliği
- Yağ
- Sement
- Partiküller (intravenöz ilaç kullanımı sonucunda saç, talk gibi)

Klinik

PE'de klinik bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, rezolusyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına ve hastanın kardiyopulmoner fonksiyon rezerv durumuna göre değişebilir. Klinik bulgular ve belirtiler; nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi ve bacak şişliğidir. Fizik muayene bulguları ise; takipne, taşikardi, inspiryum sonu raller, P2 sesinde şiddetlenme, ateş, konfüzyon, wheezing, plevral frotman, siyanoz, hipotansiyon ve şok şeklinde olabilir (5,6,47).

PE klinik olarak; hipotansiyon ve/veya şok tablosunun eşlik ettiği masif PE, normal sistemik kan basıncına karşılık sağ ventriküler yüklenmenin (dilatasyon ve hipokinezi) eşlik ettiği submasif PE ve sistemik kan basıncı/sağ ventrikül fonksiyonlarının normal bulunduğu non-masif PE olarak 3 grupta tanımlanmıştır.

2454 hastayı kapsayan ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) çalışmasında PE ilişkin en sık karşılaşılan semptom (**Tablo 2**) ve bulgular (**Tablo 3**) görülmektedir (48). Dispne, takipne, taşikardi, plevra ağrısı, öksürük ve hemoptizi gibi semptomlar sadece PE'ye spesifik değildir. Dolayısı ile tek başına klinik yaklaşım PE tanısı için yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır (49). Bu semptom ve bulguların hiçbiri PE için spesifik değildir.

Klinik bulgular; PE büyüklüğüne, lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, rezolusyon hızına, ilk kez mi, yoksa tekrarlayıcı mı, olduğuna ve hastanın kardiyopulmoner fonksiyon rezervine bağlı olarak değişebilir (50,51,52). PE'de önceden kardiyopulmoner problemi bulunmayan hastalarda, dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. PE'de dispne tek semptom olabilir. Özellikle haftalar içinde progresif olarak artan dispne varlığında PE'den kuşkulunmalıdır. Olguların yarısından fazlasında dispne ve

takipneyle birlikte plevral ağrı saptanır. Hemoptizi yakınması olguların %10'undan daha azında görülür.

Tablo 2. ICOPER Çalışması PE Semptomlar Sıklığı

Anormallikler	%
Dispne	82
Göğüs ağrısı	49
Öksürük	20
Senkop	14
Hemoptizi	7
Asemptomatik	7

Tablo 3. ICOPER Çalışması PE Bulguları Sıklığı

Anormallikler	%
Kardiyak genişleme	27
Plevral efüzyon	23
Diyafram elevasyonu	20
PA genişlemesi	19
Atelektazi	18
İnfiltratlar	17
Pulmoner konjesyon	14
Oligemi	8
Pulmoner enfarktüs	5
Havalanma fazlalığı	5

PE ayrıca görüntüleme bulguları ve trombüsün uzanımı ve sonuçlarına görede 3 gruba ayrılabilir.

1) Masif tromboemboli: Dolaşımsal kollapsa yol açacak kadar büyük bir embolinin santral pulmoner artere yerleşerek pulmoner damar yatağının büyük kısmından geçen kan akımının durması halidir. PE'nin ağır formu olup hastalarda tedaviye dirençli hipotansiyon ve hipoksemi mevcuttur. Genel olarak bu etkilerin oluşması için pulmoner arteriyel dolaşımın % 40-50'sinden fazlasının tıkanması gerekir (53,54). Masif PE'ye bağlı şok ve/veya hipotansiyon, yeni başlamış aritmi, sepsis

veya hipovolemi olmaksızın sistemik kan basıncının <90 mmHg olması olarak tanımlanır (55). Masif PE tüm PE olgularının % 5'inde görülür ve mortalitesi % 40 civarındadır (53,54).

2) Akut pulmoner infarktüs: PE'lilerin % 10'unda pulmoner infarktüs oluşur. Akut başlangıçlı ciddi plevral ağrı, nefes darlığı ve hemoptizi ile karakterizedir. Enfarktüsle birlikte sıklıkla hemorajik plevral efüzyon gelişir (56).

3) Enfarktüssüz PE: Daha hafif bir klinik olan submasif PE oksijen tedavisi ile düzeltilebilen hipoksemi ve normal sistemik hemodinami şeklinde görülür. Eğer zamanında tanı konur ve tedavisi yapılırsa mortalitesi % 2 civarındadır. Tanı ve tedavideki yetersizlik durumunda ise mortalite 10 kat artmaktadır (53,54).

Küçük trombüslerin neden olduğu tekrarlayan emboliler sonucu kronik pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Uzun süreli nedeni açıklanamayan nefes darlığı, egzersiz kapasitesinde azalma ve pulmoner hipertansiyonu olan olgularda düşünülmelidir (56).

Tanı Yöntemleri

PE ve DVT aynı hastalığın birer klinik tablosu olduğu için tanı yaklaşımında da bazı paralellikler vardır. PE tanısı için öncelikle hastalıktan kuşkulandırılması gerekir. Dispne ve takipne PE'nin en sık rastlanan semptom ve bulgusudur. Özellikle nedeni açıklanamayan dispne ve takipne varlığında PE olasılığı akla gelmelidir. Tanı için pulmoner anjiyografi altın standart bir testtir. Kolay ulaşılamayan ve birçok olumsuzluğu bulunan bu invaziv test yerine artık günümüzde klinik olasılık belirlenmesi ile birlikte D-dimer, akciğer sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi gibi non-invaziv incelemelerin yer aldığı tanı algoritmaları kullanılmaktadır. Tüm tanı olanaklarına rağmen otopside PE saptanan olguların yaklaşık yarısına önceden PE tanısının konulmadığı da bir gerçektir (57). Klinik ve fizik muayene bulguları özgün değildir. Akciğer grafisi, EKG, biyokimyasal

incelemeler ve arter kan gazlarının klinik değerlendirmeye katkısı vardır. Ancak bunlar kesin tanı için yeterli olamazlar.

Laboratuvar Bulguları

PE olgularında lökositoz, sedimantasyon hızında artma, bilirubin yükselmesi olmaksızın LDH veya SGOT artışı saptanabilir. Bu bulgular nonspesifiktir.

D-dimer: D-dimer, akut tromboz varlığında endojen fibrinolitik sistemin aktivasyonu ile birlikte trombüs lizisine bağlı olarak ortama salınan fibrin yıkım ürünüdür (58). Venöz tromboembolizm dışında birçok durumda (Malignite varlığı, ciddi enfeksiyonlar, cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, SLE, gebelik gibi) D-dimer testi pozitif sonuçlanabilir (59). D-dimer düzeyi cerrahiden sonra bir hafta yüksek kalabilir. Bu nedenle PE kuşkulu hastada pozitif bulunması PE varlığını kanıtlamaz.

D-dimer ölçümü için kantitatif ve kalitatif yöntemler kullanılır. Kantitatif ölçüm için ELISA ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, M DA, IL-test) yöntemler, kalitatif ölçümler için Mikrolateks, "Red celf aglütinasyon (Simpli- RED) ve klasik Lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır (59,60,61).

Kantitatif D-dimer testleri daha duyarlıdır. Klasik lateks aglütinasyon testi ve Red celi aglütinasyon testi (Simpli-RED) düşük-orta duyarlılık, ELISA ve Turbidimetrik testler ise yüksek duyarlılık olarak kabul edilir (61).

ELISA ile $> 500\text{ng/ml}$ şeklinde alınan sonuç pozitif sayılır. PE saptanan hastaların % 95'inde D-dimer testi pozitif sonuçlanır (58). Buna karşılık subsegmenter yerleşimli PE olgularında D-dimer pozitifliği % 50 civarında bulunmuştur (62). ELISA testi kullanılmış ise normal bir D-dimer testinin negatif prediktif değeri %95 civarındadır (63). D-dimer testi negatifliği, özellikle genç, ek hastalığı bulunmayan ve PE kuşkusu ile ayaktan incelenen hastalarda ve acil servislerde klinik skorlama ile birlikte PE tanısının dışlanması

amacıyla kullanılır (64,65) Düşük-orta klinik olasılıklı olguların yaklaşık % 30'unda hastalık tek başına D-dimer testi ile dışlanır (66,67). Yaşlı, ek hastalığı bulunan ve hastanede tedavi gören kanser ve yoğun bakım ünitesindeki PE kuşkulu hastalarda kullanımı çok güvenilir değildir (59). PE yönünden klinik olasılığı yüksek olan hastalarda testin negatif bulunması hastalığı tek başına dışlatamaz.

BNP: Kalpte ventriküllerde sentez ve sekrete edilen 17 aminoasitli bir kardiyak peptittir. BNP kardiyak miyositlerin gerilimine cevap olarak salınır ve hormonal olarak vazodilatasyon, diürez ve natriürez uyarır (68). BNP konjestif kalp yetmezlikli hastada ventrikül disfonksiyonunu belirlemede sensitif ve spesifik bir markırdır. Submassif PE hastalarında sağ ventrikül disfonksiyonu varlığında yükselmektedir (69). PE tanısından ziyade eşlik eden sağ ventrikül disfonksiyonu tanısında değerlidir.

Arteriyel kan gazı: Alveolo-arteriyel oksijen gradiyentinin ölçülmesi ve hipoksemi için arteriyel kan gazı PE'nin araştırılmasında temel araçtır. Hastaların çoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanır (70,58). Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir. PIOPED (prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis) çalışmasında pulmoner anjiyografi ile PE saptanan ve saptanmayan hastaların ortalama PaO₂ değerleri sırasıyla 70 ve 72 mmHg bulunmuştur. Aynı çalışmada önceden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan hastaların % 26'sında PaO₂ değeri > 80 mmHg saptanmıştır (71). Arter kan gazlarının normal bulunması PE tanısını dışlatmaz (72).

Bu nedenle PE tanısında değeri kısıtlıdır. Arter kan gazlarından ayrıca PE'nin şiddetini belirlemede ve tedaviye cevabı izlemede yararlanılır.

Akciğer Grafisi

PE olgularının yaklaşık % 20-25 inde akciğer grafisi normaldir (71). Akut hipoksemi ile karşımıza gelen ve obstrüksiyon saptanmayan bir hastada akciğer grafisi normal

bulduğunda, ilk olarak PE olasılığı düşünülmelidir. Akciğer grafisinde; fokal infiltrat, segmenter- subsegmenter kollaps (plate atelektazi, diyafragma yükselmesi), plevral efüzyon, Fleischer işareti (pulmoner arterde genişleme), ani damar kesilmesi (Palla bulgusu), sağ ventrikülde belirginleşme gözlenebilir (71,73,74).

Özellikle segmenter tıkanmalarda ilgili alanda damarsal kayba bağlı olarak saydamlık artışı gözlenir (Westermarck işareti). Özellikle periferik infarktüs gelişen PE olgularında sinüs bölgelerinde plevral tabanlı opasiteler görülebilir (Hampton hörgücü). Bu bulguların hiçbiri PE için özgün değildir (75).

Elektrokardiyografi (EKG)

PE seyrinde görülen sinüs taşikardisi ve EKG anormallikleri nonspesifik bulgulardır ve tanıdan ziyade ayırıcı tanıda daha faydalıdır. Küçük periferik PE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir. En sık rastlanan EKG bulguları % 70'e kadar görülebilen nonspesifik ST-T dalga değişiklikleridir (76). Prekordiyal derivasyonlarda yaygın T dalga negatifleşmesinin görülmesi, ciddi sağ ventrikül disfonksiyonu ile korelasyon gösterir (77). Masif olgularda DII, DIII ve aVF'de büyük p dalgaları, sağ ventrikül yüklenme bulguları ve S1Q3T3 paterni gözlenebilir. Ayrıca atriyal aritmiler, inkomplet sağ dal bloku veya sağ eksen sapması görülebilir.

Ekokardiyografi (EKO)

PE olgularının % 30-40'ında sağ ventrikül genişlemesi, sağ ventrikül disfonksiyonu, triküsbit regürjitasyonu, sağ kalp boşluklarında hareketli trombüs ve pulmoner hipertansiyon gibi eko kardiyografik bulgular mevcuttur (78). Bu olgular yüksek mortalite ve morbidite riski taşırlar. Ciddi PE olgularında eko kardiyografik incelemede patent foramen ovale varlığı yüksek mortalite ve paradoksal arteriyel tromboembolizm riskini gösterir. PE olgularının en az yarısında normal bulgular saptandığından dolayı, ekokardiyografi PE için

rutin tanısal bir test olarak kullanılmamalıdır. Ekokardiyografi, masif PE'de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu ve/veya dilatasyonunun, dolayısıyla trombolitik tedavi gereksiniminin belirlenmesinde kullanılır. Ekokardiyografi aynı zamanda masif PE ile karışabilecek aort diseksiyonu, miyokard infarktüsü ve perikard tamponadı gibi patolojilerin ayırıcı tanısında çok yararlıdır.

Spiral BT

Spiral BT Pulmoner Anjiyografi (BTPA) multidedektörlü ince kesit tarama olanağı veren BT'lerin kullanıma girmesiyle periferik trombüsler daha iyi görüntülenmekte ve tanısal doğruluk oranı artmaktadır. BTPA, tek bir soluk tutulması ile pulmoner arterlerin dinamik kontrastlı incelenmesini sağlar. Bu yöntemle ancak santral pulmoner damarlar (ikinci-dördüncü dallanmalar) sağlıklı olarak görüntülenebilir. Segment düzeyinin periferindeki tıkanmalarda yöntem duyarsızdır. Yöntemin lobar ve segmenter emboliler için duyarlılığı çok sayıdaki çalışmalarda %64-100 (ortalama % 95.5), özgüllüğü %89-100 (ortalama % 97.6) olarak bildirilmiştir. Subsegmenter ve daha periferik embolilerde duyarlılığı % 36'ya kadar düşmektedir. BTPA'nın normal bulunması izole subsegmental PE ekarte edememektedir (79). BTPA pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmenter düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) BTPA'nın subsegment ve ötesi periferik trombüslere duyarlılığı artar. Kontrastlı çekim için kreatinin değerlerine dikkat edilmelidir. Böbrek yetmezlikli ve kreatinin klirensi 50 mL/dk altındaki hastalarda bu yöntem tercih edilmemelidir. Bu değerleri sınırda olan hastalar inceleme öncesi ve sonrası yeterli düzeyde hidrate edilmelidir. BTPA'nın sintigrafiye göre önemli bir avantajı vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesidir. Son yıllarda BTPA sırasında aynı protokolün bir parçası olarak yapılan indirek BT venografi çekimleri ile alt ekstremitte proksimal

venlerinin incelemesi sağlanmaktadır. İndirek BT venografi hastaya ek kontrast madde verilmesini ve hastanın daha yüksek radyasyona maruz kalmasını gerektirir. Bu yöntem ile iliak ven ve vena kava inferior da görüntülenebilmektedir. PIOPED II çalışmasında çok detektörlü spiral BT'nin PE tanısı için duyarlılığı %83 iken, BT venografi ile bu oranın %93'e yükseldiği bildirilmiştir (80).

Pulmoner Anjiyografi

Standart kontrastlı pulmoner anjiyografi PE tanısında altın standart testtir. Genellikle perkütan femoral ven kateterizasyonu yolu ile pulmoner arter dalına kontrast enjeksiyonu şeklinde uygulanır. Dolma defekti veya damarda ani kesilme PE'yi gösterir. Günümüzde noninvaziv görüntüleme yöntemleri ve tanısal algoritmalar sayesinde pulmoner anjiyografiye gereksinim azalmıştır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRA'da dolaşım ve solunuma bağlı hareket artefaktları, kan akımı, akciğerlerin hava içermesi nedeni ile oluşan manyetiğe ait duyarlılıklar PE'yi değerlendirmede sorunlar oluşturmaktadır. Son yıllarda MRA görüntülemeindeki yenilikler sonucu geliştirilen yeni sekanslar (single-breath hold three dimensional gradient recalled echo sequences) ile kontrast madde verilerek yapılan tetkiklerde son derece kaliteli görüntüler sağlanmaktadır. Santral, lobar ve segmental embolileri büyük bir doğrulukla göstermektedir. Fakat BT'de olduğu gibi subsegment embolileri göstermede yetersiz kalmaktadır (81).

Pulmoner Emboli İçin Tanı Yöntemleri

Klinik olasılık değerlendirmesi: Klinik semptom ve bulguların nonspesifik olmasına karşılık, hastaların taşıdıkları ve klinik çalışmalarda VTE ile ilişkili oldukları belirlenmiş bazı risk faktörleri ile birlikte değerlendirildiklerinde klinik olarak PE olasılığı

tahmin edilebilmektedir (82,83). Klinik olasılık tahmininin yararı çeşitli klinik çalışma serilerinde gösterilmiştir (82,84,85).

PE kuşkulu hastalarda yapılan ve pulmoner anjiyografi ile kanıtlı olguların oluşturduğu PIOPED çalışmasında düşük, orta ve yüksek klinik olasılıklı olgularda PE prevalansı sırasıyla % 9, %30 ve % 68 olarak saptanmıştır (82). Bu amaçla değişik skorlamalar kullanılmakla birlikte Tablo 4 ve 5 de görülen Well's (Canadian) ve modifiye Geneva skorlamaları en sık kullanılanlardır (86,87). 2003 Yılında revize edilen Well's skorlamasında PE kuşkulu hastalar klinik olarak düşük, orta, yüksek olasılıklı olarak üç grupta veya "olası" ve "olası değil" şeklinde iki grupta sınıflanmaktadır.

Acil polikliniğe PE kuşkusu ile başvuran hastalarda yapılan pulmoner anjiyografi kontrollü 4 çalışmayı içeren bir analizde Wells ve Geneva skorlamasının uygulandığı olgularda; kliniği düşük olasılıklı olarak bulunanlarda PE prevalansı % 10, orta olasılıklılarda % 30-40 ve yüksek olasılıklı bulunanlarda % 67-81 olarak saptanmıştır (88).

Bu bulgular, düşük/orta klinik skorlamının özellikle D-dimer gibi diğer non-invaziv tanı yöntemlerinin negatifliği ile birlikte PE'nin dışlanmasını öngörebileceğini göstermektedir. Günümüzde klinik olasılık belirlenmesi ile ilgili skorlamalar özellikle PE tanısının dışlanması amacıyla D-dimer negatifliği, normal spiral BT, normal sintigrafi ve negatif alt ekstremité ultrasonografisi gibi noninvaziv yöntemlerle birlikte değerlendirilmektedir.

Tablo 4. PE İçin Modifiye Wells Klinik Olasılık Skorlaması

Değişken	3
DVT semptom/bulguları	3
Muhtemel PE tanısı	1,5
Kalp hızı>100	1,5
4 hafta öncesinde immobilizasyon/cerrahi	1,5
Geçirilmiş DVT/PE	1
Hemoptizi	1
Malignite	1
Toplam puan	Test olasılığı
• <2	• Düşük
• 2-6	• Orta
• >6	• Yüksek

Tablo 5. Geneva Skorlaması

Bulgu	Puan
>65 yaş	1
Daha önce DVT veya PE öyküsü	3
1 hafta içinde cerrahi yada ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı :75-94/dakika	3
Kalp hızı :>95/dakika	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4
Toplam puan	Test olasılığı
• 0-3 puan	• Düşük
• 4-10 puan	• Orta
• ≥11 puan	• Yüksek

Ayaktan Nonmasif PE Kuşkulu Olgularda Tam Yaklaşımı

Bilgisayarlı anjiyografiye dayalı strateji

BT anjiyografi, şüpheli PE'nin araştırılmasında, toraksa yönelik esas görüntüleme yöntemi haline gelmiştir (89,19). V/Q sintigrafisi hâlâ geçerliliğini koruyan bir seçenek olmakla birlikte, kesin olmayan sonuç oranının yüksek olması nedeniyle daha az sıklıkta kullanılmaktadır (82).

Ancak, PE şüphesi olan hastaların çoğunda hastalık olmadığı için, BT ilk sırada uygulanacak inceleme olmamalıdır. Acil servise başvuran hastalarda, klinik olasılık değerlendirmesi ile birlikte plazma D-dimer ölçümü atılması gereken ilk mantıklı adım olup, hastaların yaklaşık %30'unda PE tanısının dışlanmasına olanak verir ve bu yaklaşımla, tedavisiz bırakılan hastalarda 3 aylık tromboemboli riski (Tablo 6) %1'in altındadır (66,90,91,92,93).

Tablo 6. Akut PE'nin Dışlanmasında Çeşitli D-Dimer Testlerinin Tanısal Verimi

Seri	Klinik olasılık	Hastalar (n)	D-dimer <500 g/L [n (%)]	3 aylık tromboembolik risk [% (%95 GA)]
Vidas D-dimer	Düşük ya da orta ^a	3367	1184 (%33)	0.1 (0-0.5)
Tinaquant	Düşük ³	2071	857 (%32)	0.6 (0.2-1.4)
SimpliRED	Düşük	930	437 (%47)	0.2 (0-1.3)

D-dimer ölçümü, klinik olasılığın yüksek olduğu hastalarda, bu hasta topluluğundaki NPD'sinin düşük olması nedeniyle yapılmamalıdır (94). Hastanede yatan hastalarda da daha az yararlıdır; çünkü klinik açıdan önemli negatif sonuç elde etmek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı yüksektir. Spiral BT, pulmoner arteriyel ağaçta, en azından segmental düzeyde bir pıhtı gösterdiğinde, PE için tanı koydurucu kabul edilir. Negatif Spiral BT sonucunun, geniş ölçekli sonlanım çalışmalarında PE'yi güvenle dışladığı gösterilmiştir (90,92,95,96). Düşük NPD'si nedeniyle Spiral BT, PE tanısının güvenle dışlanabilmesi için venöz ultrasonografi ile birlikte kullanılmalıdır (84,92). Klinik açıdan PE olasılığının yüksek olduğu hastalarda, Spiral BT ile ilgili yalancı negatif sonuçlar bildirilmiştir. Ancak bu durum sık değildir ve böyle hastalarda 3 aylık tromboemboli riski düşüktür (90).

Bu nedenle, daha ileri tetkik yapılmasının gerekli olup olmadığı ve bu tür testlerin özellikleri tartışmalıdır.

Alt Bacak Kompresyon Ultrasonografisinin Rolü

Alt bacak KUS'un rolü hâlâ tartışmalıdır. Klinik olasılığın yüksek olmadığı hastalarda, negatif Spiral BT sonucunun PE'yi güvenle dışladığını göstermektedir (90,92). Yine de KUS, Spiral BT kullanılırken yararlı olabilir. KUS, PE'li hastaların %30-50'sinde DVT'yi gösterir (97,98) ve PE şüphesi taşıyan hastalarda proksimal DVT bulunması, daha fazla inceleme gerektirmeksizin antikoagülan tedavi uygulanması için yeterlidir (87). Bu nedenle, BT için görece kontrendikasyonların (böbrek yetersizliği, kontrast maddeye karşı alerji) söz konusu olduğu hastalarda BT'den önce KUS yapılması makul olabilir; böylece proksimal DVT'si olan hastalarda BT yapılmasının önüne geçilebilir (PE'de distal DVT bulunması açısından özgüllük belirgin ölçüde düşüktür) (99). PE'li hastalarda proksimal DVT'nin yineleyen VTE riskini artırdığı gösterilmiş olduğu için, KUS, risk gruplamasında rol oynayabilir (100).

V/Q Sintigrafisinin Rolü

V/Q sintigrafisinin yapılabildiği merkezlerde, bu yöntem, D-dimer düzeyi yüksek olan ve iyotlu kontrast maddeye karşı alerji ya da böbrek yetersizliği gibi BT açısından kontrendikasyonu olan hastalar için geçerli bir seçenektir. V/Q akciğer sintigrafisi (normal ya da yüksek olasılıklı), PE şüphesi olan acil servis hastalarının yaklaşık %30-50'sinde tanı koydurucudur (82,85,101,102).

Kesin sonuca varılamayan hastaların sayısı, klinik olasılık göz önüne alınarak daha da azaltılabilir (82).

Gerçekten de, düşük olasılıklı akciğer sintigrafisi ve klinik açıdan düşük PE olasılığı bulunan hastalarda, PE prevalansı çok düşüktür (82,85,103). Bu kombinasyonun NPD'si,

alt bacak KUS'unda DVT görülmemesi ile daha da azaltılabilir. Bir çalışmada, bu kombinasyonla hastaların ek olarak %24'ünde PE tanısı dışlanabilmiştir (66) ve tedavisiz bırakılan hastalarda 3 aylık tromboemboli riski yalnızca %1.7 bulunmuştur (85).

D-dimer, KUS, akciğer sintigrafisi ve klinik değerlendirmeyi bir araya getiren bir sonlanım çalışmasında, çalışmadaki hastaların %89'unda PE tanısı kesin olarak konabilmiş ya da dışlanabilmiştir (66). İki tanı stratejisinin karşılaştırıldığı yakın zamanlı bir çalışmada, hastaların %99'u pulmoner anjiyografi ya da BT olmaksızın, V/Q sintigrafisi, klinik olasılık ve KUS (bütün hastalarda başlangıç KUS'u ve seçilmiş hastalarda 1. haftada tekrarlanan KUS) kombinasyonu ile güvenli bir yaklaşım uygulanmıştır (104). PE'nin dışlandığı 611 hastadan yalnızca 6'sında (%1.0, %95 GA, %0.5-2.1), izlem sırasında VTE gelişmiştir. Tekrarlanan KUS'un verimi çok düşük bulunmuştur (78 incelemeden yalnızca birinde DVT) (104).

Ekokardiyografinin Rolü

Ekokardiyografi, yüksek riskli olmayan PE şüphesinde önemli bir rol oynamaz. Gerçekten de, bu yöntemin duyarlılığı sınırlıdır (%60-70 civarında) (105,106-108) ve negatif ekokardiyografi sonucu PE'nin dışlanmasını sağlamaz. Özgüllüğü %90 civarındadır ve klinik açıdan PE olasılığının orta ya da yüksek olduğu hastalarda sağ ventrikül işlev bozukluğu bulgularını gösteren bir ekokardiyografi, kuramsal olarak, tanının doğrulandığını düşündürmeye yetecek ölçüde yüksek bir inceleme sonrası PE olasılığı verir.

PE'de ekokardiyografinin başlıca rolü, orta ya da düşük risk kategorilerinden oluşan prognostik gruplamayı sağlamasıdır.

Tedavi

Yüksek riskli pulmoner emboli: Şok ya da hipotansiyonla başvuran PE'li hastalar (daha önceleri "klinik masif" PE olarak ele alınır), özellikle başvurudan sonraki ilk birkaç saat içinde, hastanede ölüm açısından yüksek risk altındadır. Hipotansiyon ve şok durumunda DMAH ve fondaparinuxs kullanımı denenmemiş olduğu için, bu hastalarda, başlangıç antikoagülasyonu için intravenöz fraksiyonlanmamış heparin tercih edilmelidir. Bugüne kadar, yalnızca küçük bir randomize çalışmada, yüksek riskli PE'de heparine karşı trombolizin (streptokinaz) yararları özgül olarak ele alınmıştır. Yüksek riskli PE hastalarını içeren beş çalışmanın birleştirilmiş verileri, görüldüğü kadarıyla, tromboliz sonrası ölüm ve PE yinelenmesinde anlamlı bir azalma olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, mutlak bir kontrendikasyon olmadığı sürece, yüksek riskli PE hastalarında tromboliz uygulanmalıdır. Kontrollü olmayan veriler de, sağ kalpte serbest trombüsü olan PE'li hastalarda, trombolizin cerrahiye karşı güvenli ve etkili bir alternatif olduğunu düşündürmektedir.

Tromboliz açısından mutlak kontrendikasyon olan ya da trombolizin hemodinamik durumu düzeltmede başarısız kaldığı durumlarda, tercih edilecek tedavi cerrahi embolektomidir. Eğer bu işlem hemen uygulanamıyorsa, kateterle embolektomi ya da trombüs fragmentasyonu düşünülebilir; ancak bu tür girişimlerin güvenilirliği ve etkinliği henüz yeterince belgelenmemiştir.

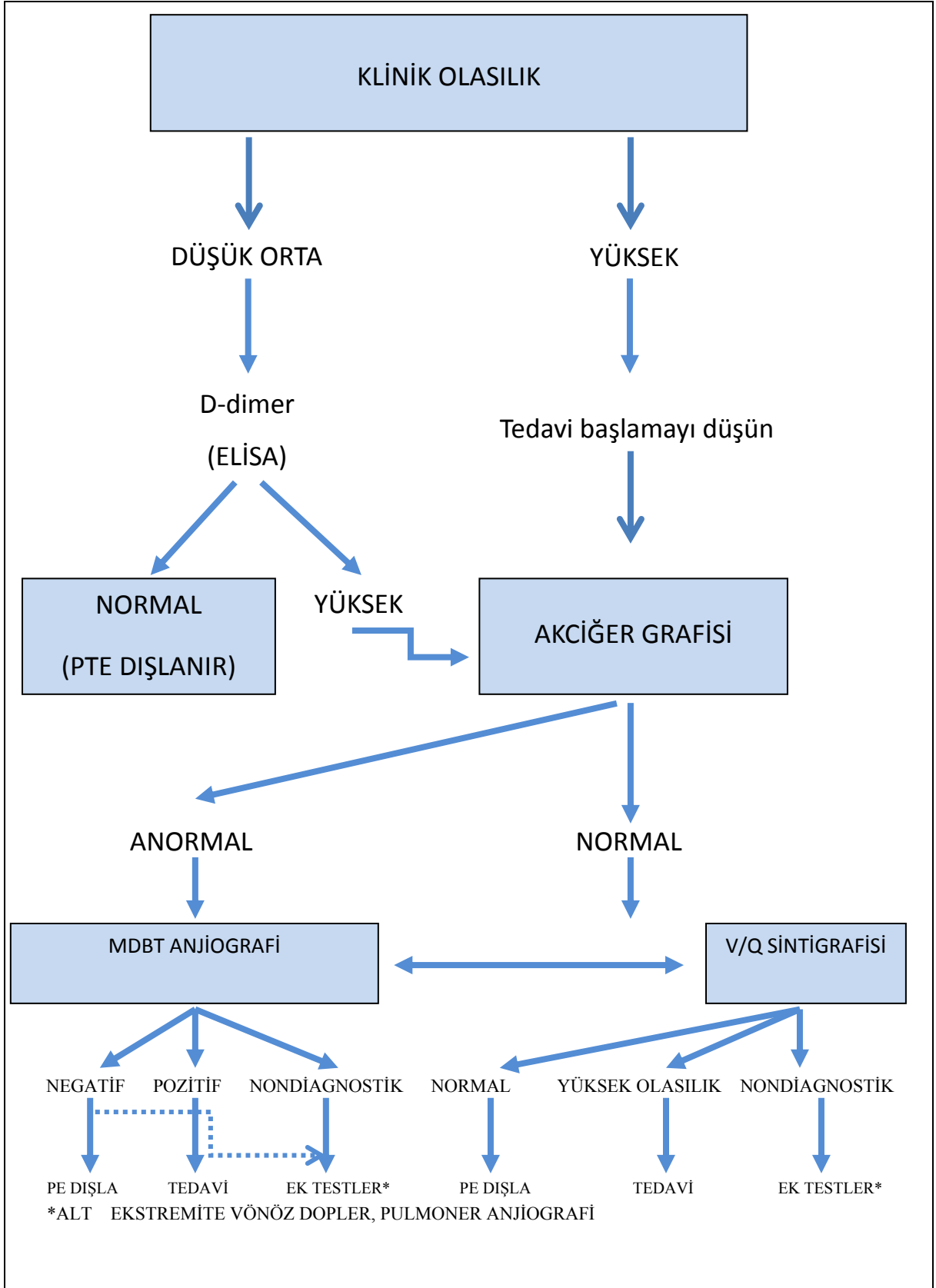
Yüksek riskli olmayan pulmoner emboli: Yüksek riskli olmayan PE'nin söz konusu olduğu normotansif hastalarda kısa süreli prognoz genellikle iyidir. Ağır böbrek işlev bozukluğu bulunmayan, yüksek riskli olmayan akut PE'li olguların çoğunda, kiloya göre ayarlanmış dozlarda, monitörizasyon gerektirmeksizin, subkütan yolla uygulanan

DMAH ya da fondaparinuks seçilecek tedavidir. Altı çalışmanın birleştirilmiş verileri, bu grupta trombolitik tedavinin herhangi bir klinik yarar sağladığını göstermemiştir.

Orta riskli pulmoner emboli, başvuru sırasında hemodinamik açıdan stabil görünen, ancak RV işlev bozukluğuna ve/veya miyokard hasarına dair kanıt bulunan hastaları tanımlar. Yakın zamanlı bir çalışmada, orta riskli PE'nin söz konusu olduğu ve tromboliz için görece kontrendikasyon bulunmayan 256 hasta, heparin ya da rtPA tedavisi uygulanmak üzere randomize edilmiştir. Birincil son nokta olan hastanede ölüm ya da tedavinin artırılmasını gerektiren klinik bozulma, heparin grubuyla karşılaştırıldığında tromboliz grubunda anlamlı ölçüde azalmıştı. Aradaki fark, hastanede yatarken heparin grubunda ikincil (acil) trombolize daha sık gereksinim duyulmasına bağlıydı; buna karşılık genel mortalite oranı trombolizden etkilenmemiştir. Buna bağlı olarak, trombolizin risk/yarar oranı, orta riskli PE hastalarında, özellikle de kanama riski artmış olmayanlarda seçilmiş hastalar lehine olabilir gibi gözükmektedir. Bu hasta grubunun uygun tedavisine ilişkin çelişkili durumu çözmek amacıyla, çok uluslu büyük bir Avrupa çalışması başlatılmıştır.

Düşük riskli pulmoner emboli: PE ile ilgili başlıca risk faktörlerinin bulunmadığı, uygun ayaktan bakım ve antikoagülan tedavinin sağlanması koşuluyla erken taburcu edilebilecek hastaları tanımlar. Kanama riskinin yanı sıra önceden var olan, hastayla ilgili olmayan, özgül olmayan risk faktörleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Yüksek Riskli PE	Tavsiye Düzeyi	Kanıt Düzeyi
○ Yüksek riskli PE hastalarında fraksiyonlanmamış heparin ile antikoagülasyona gecikmeden başlanmalıdır.	I	A
○ Sağ ventrikül yetersizliğinin ilerlemesini ve PE'ye bağlı ölümü önlemek için, sistemik hipotansiyon düzeltilmelidir.	I	C
○ Hipotansif PE hastalarında vazopresif ilaçlar tavsiye edilir.	I	C
○ Kalp debisi düşük, kan basıncı normal olan PE hastalarında dopamin ve dobutamin kullanılabilir	IIa	B
○ Agresif sıvı tedavisi uygulanması tavsiye edilmez	III	B
○ Hipoksemili hastalara oksijen uygulanmalıdır.	I	C
○ Kardiyojenik şok ve/veya persistan arteriyel hipotansiyon ile başvuran yüksek riskli PE hastalarında trombolitik tedavi kullanılmalıdır	I	A
○ Trombolizin mutlak kontrendike olduğu ya da başarısızlıkla sonuçlandığı yüksek riskli PE hastalarında, cerrahi pulmoner embolektomi uygulanması tavsiye edilir.	I	C
○ Proksimal arterdeki pıhtılarda, kateterle embolektomi ya da fragmantasyon, trombolizin mutlak kontrendike olduğu yada başarısızlıkla sonuçlandığı yüksek riskli hastalarda cerrahi tedaviye alternatif olarak düşünülebilir.	IIb	C
Yüksek riskli olmayan PE		
○ Klinik açıdan orta ya da yüksek riskli PE olasılığı bulunan hastalarda, tanıya yönelik araştırmalar sürerken, gecikmeksizin antikoagülasyona başlanmalıdır.	I	C
○ Yüksek riskli olmayan PE'li hastaların çoğunda başlangıç tedavisi olarak DMAH ya da fondaparinux kullanılması tavsiye edilmektedir	I	A
○ Yüksek kanama riski taşıyan hastalarda ve ağır böbrek yetersizliği olanlarda tavsiye edilen başlangıç tedavisi, aPTT'yi normalin 1.5-2.5 katı olacak şekilde fraksiyonlanmamış heparin kullanılmalıdır:	I	C
○ Fraksiyonlanmamış heparin, DMAH ya da fondaparinux ile başlangıç tedavisine en az 5 gün boyunca devam edilmeli ve	I	A
○ peş peşe 2 gün süreyle hedef INR düzeylerine ulaşılmışından sonra, K vitamini antagonistlerine geçilmelidir.	I	C
○ Yüksek riskli olmayan PE hastalarında tromboliz uygulanması tavsiye edilmemektedir; ancak orta riskli seçilmiş PE hastalarında uygulaması düşünülebilir.	IIb	B
○ Düşük riskli PE hastalarında trombolitik tedavi uygulanmamalıdır	III	B



Şekil 1. PE Kuşkulu Hastalarda Klinik ve D-Dimer Skorlaması

2.2. Pnömoniler

Tanımlar ve Sınıflandırma

Pnömoni akciğer parankiminin inflamasyonudur. Bu inflamasyon, duman, radyasyon gibi fiziki nedenlere; aspirasyon, gaz yağı alımı sonrası olduğu gibi kimyasal nedenlere; kemoterapik ajanlarla tedavi sırasında olduğu gibi ilaçlara; organik tozların inhalasyonu sonrasında oluşan aşırı duyarlılık reaksiyonlarına bağlı olarak meydana gelebilir de, en sıklıkla virüs, bakteri, mantar parazit gibi mikroorganizmalarla ortaya çıkar. İnfeksiyöz pnömoniler farklı amaçlar ve bakış açılarına göre bir kaç şekilde sınıflandırılmaktadır.

Hastanede gelişen pnömoni (HGP); Genellikle hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen ve hastanın yatışında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoni olguları ile, hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içerisinde ortaya çıkan pnömoni olarak tanımlanır (109,110).

Ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP); Entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invaziv mekanik ventilasyon desteğindeki hastada entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömonidir (111).

Sağlık Bakımı ile İlişkili Pnömoni (SBİP); SBİP'ye ait yayınlar sınırlıdır. Ancak tanı ve tedavilerinin HGP'de tanımlananlar gibi yapılması önerilmektedir.

Aşağıdaki özelliklerden birine sahip kişilerde gelişen pnömonilerdir (109).

Son 90 gün içinde iki gün veya daha fazla hastanede yatma

- Sağlık bakımı için uzun süreli bakım evinde kalma
- Evde infüzyon tedavisi (antibiyotik dahil)
- Evde bası yarası bakımı yapılması
- Son 30 gün içinde hemodiyaliz merkezine tedavi amaçlı devam etme
- Aile bireylerinde çok ilaca dirençli bakteri infeksiyonu varlığı

Toplum kökenli pnömoni (TKP); Bilinen herhangi bir immün yetmezlik durumu olmayan kişilerin toplumdan edindiği patojenlere bağlı olarak ortaya çıkan pnömonileri kapsar. Pratikte acil servise başvuran hastalarda sıklıkla toplum kökenli pnömoniler (TKP) izlendiğinden, pnömoniler TKP üzerinden anlatılacaktır. TKP'lerde klinik tablo empirik tedavi yaklaşımı açısından ikiye ayrılır,

Tipik Pnömoni: Üşüme titreme ile birden yükselen ateş, öksürük, pürülan balgam, plöritik tipte yan ağrısı, fizik muayenede konsolidasyon bulguları, radyolojik olarak sıklıkla lobar tutulum ve genellikle lökositozla karakterize bakteriyel pnömonidir.

Atipik Pnömoni: Daha çok genç kişilerde ateş, halsizlik, baş ağrısı gibi prodromal belirtiler ile birlikte subakut bir başlangıç ve kuru ya da mukoid balgam, öksürük, hırıltılı solunum gibi yakınmalarla karakterize, radyolojik olarak genellikle nonlober tutulum gösteren, fizik muayene ve radyolojik bulguları arasında çoğu kez uyumsuzluk olan, akciğer dışı sistemik organ tutulumuna ilişkin belirti ve bulguların görülebildiği pnömonilerdir. Başlıca atipik pnömoni etkenleri Mycoplasma ve Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila ve virüslerdir.

Epidemiyoloji

Toplum kökenli pnömoniler (TKP), gerek birinci gerekse ikinci ve üçüncü basamakta görev yapan; erişkin yada pediatrik yaş grubuna hizmet veren tüm hekimlerin, günlük hekimlik pratiklerinde sıklıkla karşılaştıkları bir toplum sağlığı sorunudur. TKP, tüm dünyada hekim başvurularının, hastaneye yatışların, tedavi giderlerinin, iş okul günü kayıplarının ve ölümlerin önemli bir kısmından sorumludur (112,113).

Amerika birleşik devletlerinde yılda yaklaşık 5.6 milyon kişide TKP oluştuğu ve bunların 1.1 milyonunun hastanede tedavisinin gerektiği bildirilmektedir (114). Avrupa da yıllık insidans %0.5-1.1 olarak bildirilmektedir (115).

T.C Sağlık Bakanlığı verilerine göre son iki ay içerisinde hekim tanısı konmuş hastalıklar arasında pnömoni insidansı %1.15 ile 15. Sırada yer almıştır (113). Yine Sağlık Bakanlığı 2004 yılı sağlık istatistiklerine göre, tüm hastane yatışlarının %1.9'u pnömoniler nedeni ile meydana gelmektedir (116).

Pnömoni, İngiltere ve ABD'de ölüm nedenlerinin arasında 6. Sırayı almaktadır (117). Sağlık Bakanlığı 2004 yılı sağlık istatistikleri incelendiğinde, bir yıllık dönemde hastanede gerçekleşen ölümlerin %1.8'inin pnömonilere bağlı olduğu ve yine tüm pnömonilerin %1.5 kadarının fetal seyrettiği görülmektedir (116).

Etyoloji

Tüm tanısal olanakların kullanılmasına karşılık TKP'de ancak %67 civarındaki olguda etken saptanabilmektedir (118). Eski yıllarda akut TKP'lerin %50-90'ından S. pneumoniae sorumlu tutulurken, son yıllarda yayınlanan raporlarda bu oran %16-60 arasında bildirmiştir (118,119,120,121). TKP olgularının %3-15'inde etiyolojik ajan H.influenzae'dir (123,125). Özellikle KOAH'lı hastalarda gelişen TKP olgularında bu etken sık olarak saptanır. M.pneumoniae ve C.pneumoniae sırasıyla %0-30 ve %2-3 olarak bildirilmektedir (123).

Laboratuvar olanaklarının artması ile bu etkenlerin saptanması sıklığı arasında sıkı bir ilişki vardır. S.aureus TKP'den %5-25 oranında sorumlu bulunmaktadır. Özellikle yaşlı hastalarda ve influenza infeksiyonunu takiben gelişen TKP olgularında S.aureus sık olarak saptanır (120, 122). Olguların %2-5'inde de iki veya daha fazla patojen elde edilmiştir (124,125).

Mikrobiyolojik Tanı

Klinik ve radyolojik bulgularla pnömoni tanısı konan hastada ikinci aşama etkenin doğru olarak tanımlanmasıdır. Bu, doğru antibiyotiği seçmek; olası klinik seyir ve

prognozu öngörmek ve hastaya gereken tıbbi bakım ve desteği sağlamak açısından önemlidir. Ancak ne var ki, etyolojik tanıya ulaşmak, her türlü invaziv tanısal yaklaşımların uygulanabildiği merkezlerde bile, olguların yarısından azında mümkün olabilmektedir (124,126).

Ayaktan tedavi edilen çoğu TKP olgusunda bu durum pek sorun oluşturmaz. Çünkü mikrobiyolojik araştırmanın tedavi tercihlerini etkilediği konusunda çok az kanıt vardır. Bundan öte, mortalitenin spesifik herhangi bir mikroorganizmanın tayini ile bir ilişkisi görülmemektedir (127).

Bir organizmanın izole edilemediği durumlarda etkenler, büyük olasılıkla *S.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, virüsler ve *Chlamydia* türü gibi atipik organizmalardan oluşur ki, bu tür hastaların birçoğu, muhtemelen uygun antibiyotikler almaktadır ya da viral kökenli ise antibiyotik kullanmasına gerek olmamaktadır. Bu bakımdan etken izolasyonu, TKP'lerin tedavisinde ve prognozunda çok belirleyici olmamaktadır (128).

Laboratuvar İncelemeleri

Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin pnömoni tanısındaki katkıları sınırlıdır. Ancak, hastalığın prognozunu tayinde, hastaneye yatış kararı verilmesinde, tedavi seçiminde ve antibiyotik dozunun belirlenmesinde yararlıdır. Tipik pnömonilerde lökositoz, polimorfonükleer lökosit (PNL) artışı, sola kayma, eritrosit sedimentasyon hızında, transaminazlar, alkalen fosfataz ve bilirubinde, BUN ve kreatinin değerlerinde yükselme, elektrolit dengesizliği görülebilir. Bu tetkikler ağır pnömoni olgularında çalışılmalıdır. Viral pnömonilerde lökosit sayısı normal olabilir. Atipik pnömonilerde lenfositoz görülebilir. Arter kan gazları analizinde hipoksemi ve bazen beraberinde hiperkarbi olabilir. Solunum sıkıntısıyla başvuran hastalarda nabız oksimetresiyle oksijenizasyon değerlendirilmelidir. Pnömonili bir hastada siyanoz, ciddi

dispne, hipotansiyon, KOAH, bilinç bulanıklığı varsa, kan gazlarına mutlaka bakılması gerekir. Ağır TKP'li olgularda oksijenizasyonun değerlendirilmesinde üç saatlik bir gecikmenin, mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir.

Diğer Tetkikler

C Reaktif Protein (CRP)

Erişkin TKP olgularının izleminde C reaktif protein (CRP) yararlı bir indikatör olabilir. Pnömoni hastalarında hastalığın şiddetini ve tedaviye cevabı gösteren kolay, ucuz bir yöntemdir. Ateş ve lökositozla karşılaştırıldığında CRP daha duyarlı bulunmuştur. TKP tanısıyla hastaneye yatırılan olgularının büyük çoğunluğunda (%95-100) CRP düzeyi >50 mg/L bulunmuştur. Mycoplasma ve viral pnömonilere göre, özellikle bakteriyemik pnömokoksik pnömonilerde CRP düzeyleri çok daha yüksektir. CRP yüksekliğinin (>100 mg/L) pnömoniyi KOAH egzesarasyonlarından ayırmada kullanılabileceği öne sürülmüştür. CRP düzeyi, pnömoninin tedaviye yanıtını değerlendirmede yararlı olabilir. TKP olgularında başlangıç CRP düzeyinde %50 civarında bir düşme ortalama 3,3 günde olmaktadır. Tedavinin dördüncü gününde CRP'de %50 düşmenin olmaması tedaviye yanıtızsızlık ya da komplikasyon (ampiyem, vb) düşündürür (129,130,131,132).

CRP ile PE arasındaki tek çalışma Abul Y. ve arkadaşlarının yaptığı sağ ventrikül fonksiyonları ve akut PE prognozundaki yeri ile ilgili çalışma olup CRP nin VTE indikatörü (PE'nin değil) olabileceği vurgulanmıştır (133).

D-Dimer

D-dimer ELISA testi ayaktan tedavi edilen ve düşükten orta dereceye kadar şüphe duyulan hastalarda PE'nin dışlanmasında daha başka pahalı testlere ihtiyaç duymadan uygulanabilir. Hastanede yatan hastalarda PE için başlangıçta görüntüleme testleri

yapılmalıdır, çünkü komorbid durumlara sekonder olarak D-dimer düzeyi zaten yüksek bulunacaktır (134).

Akut / kronik akciğer hasarında intravasküler ve ekstrasvasküler hasar beraber gelişir. Parankimal akciğer hastalıklarında inflamatuvar cevabın bir bölümü olarak geçicibir fibrin yapılanması oluşur, fibrozis ve yeniden yapılanmaya neden olan bir seri olay gelişir. Sonuç olarak D-dimer yüksek bulunabilir. Pnömonilerde de intraalveoler fibrin yıkımı veya sistemik fibrinolitik aktivite nedeniyle olduğu düşünülen D-dimer yüksekliği saptanmaktadır. Özellikle ciddi pnömonide yüksek olduğu ve bu olgularda kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (134).

Klinik Yaklaşım ve Tedavi

Pnömoni olgularında, tedaviye gecikmeden başlanması, özellikle yaşlı hastalarda prognozu olumlu yönde etkileyebilmektedir (135,136).

Tüm invaziv işlemler ve gelişmiş laboratuvar desteğine karşın, TKP olgularının yarısından fazlasında etken saptanamamaktadır (126,137). Üstelik bu mümkün olsa bile zaman gerektirmektedir. Bu durum hiç olmazsa, başlangıçta empirik antibiyotik tedavisini zorunlu hale getirmektedir. Pnömonili bir hastada doğru empirik antibiyotiğin seçimi ve hastanın hastaneye yatırılmasının gerekip gerekmediği kararının verilmesi için olgular gruplara ayrılmaktadır.

TKP'lerin tedavisinde penisilinler, sefalosporinler, makrolidler, kinolonlar gibi birçok antibiyotik kullanılmaktadır (138,139,140,141,142). Antibiyotik seçiminin hastanın prognozu, ilaç direnci ve tedavi maliyeti açısından yaşamsal önemi vardır. Son yıllarda yayımlanan tanı ve tedavi rehberlerinde bazı ölçütler esas alınarak başlangıçta önerilen empirik tedavi yaklaşımına göre olgular gruplara ayrılmaktadır.

Sınıflama ve Empirik Tedavi Yaklaşımı

Gruplamalarda göz önüne alınan başlıca ölçütler; yaş, hastaneye yatırılma gereksinimi, eşlik eden başka bir hastalığın varlığı, hastalığın şiddeti ve belirli patojenlere zemin hazırlayan durumlardır.

Pnömoni olguları karşısında verilmesi gereken ilk karar, hastanın hastaneye yatırılmasının zorunlu olup olmadığıdır. Bu kararı verirken hekime yardımcı olması için bazı objektif ölçütler tanımlanmıştır. Bu ölçütleri kullanmak, bir yandan gereksiz hastaneye yatışları azaltacağı gibi, diğer yandan yüksek riskli hastaların da tanınmasını kolaylaştıracaktır. Son yıllarda güncellenen birçok tedavi rehberi, bu konuda CURB-65 (Tablo 7) ve PSI (Pneumonia severity index) (Tablo 8) indekslerini önermektedir. Her iki indeksin geçerliliği çok sayıda hasta üzerinde denenerek gösterilmiştir (143,144,145).

Tablo 7. CURB-65 Skorlaması

-
1. Confusion (Konfüzyon)
 2. Urea (Üre) >42.8 mg/dL, (BUN ölçülüyorsa >20 mg/dL [7 mmol/l])
 3. Respiratory rate (Solunum sayısı) ≥ 30 /dk.
 4. Blood pressure (Kan basıncı) (Sistolik <90 mmHg veya Diyastolik ≤ 60 mmHg)
 5. Yaş ≥ 65 yıl
- * Her bir ölçütün varlığı 1 puan olarak hesaplanır
-

Tablo 8. Pnömoni Ağrlık Skoru (PSI: Pneumonia Severity Index)

Ölçüt	Puan	Ölçüt	Puan
YAŞ			
• ERKEK	Yıl		
• KADIN	Yıl-10		
Huzurevinde kalmak	10	Akciğer Radyogramı	
		• Plevral efüzyon	10
Komorbidite		Laboratuvar Bulguları	
• Tümör varlığı	30	• BUN ≥ 30 mg/dl	20
• KC hastalığı	20	• Na < 130 mmol/L	20
• KKY	10	• Glukoz ≥ 250 mg/dl	10
• KVVH-SVH	10	• Htc $< \%30$	10
• Böbrek hastalığı	10		
Vital Bulgular		Oksijenasyon	
• Mental bozukluk	20	• Arter pH < 7.35	
• SS ≥ 30 /dk	20	• PaO ₂ < 60 mmHg	30
• Sistolik TA < 90 mmHg	20	• SaO ₂ $< \%90$	10
• Isı $< 35^{\circ}\text{C}$ veya $\geq 40^{\circ}\text{C}$	15		10
• Kalp hızı ≥ 125 /dk.	10		

Buna rağmen, hastaneye yatış kararının klinik bir karar olduğu unutulmamalıdır. Bu ölçütlere uymasa da, hekim, hastanın klinik durumunu ve sosyal endikasyonları (evsiz, fiziksel ve mental engelli, yalnız yaşayan, oral alım yetersizliği veya ulaşım güçlükleri olan vb...) dikkate alarak hastasını yatırabilir (Tablo 9).

Tablo 9. Pnömoni Tedavisinde Dikkate Alınması Gereken Değişirici Faktörler

• 65 yaş ve üzeri	• Bir yıl içinde pnömoni tanısı ile yatış
• Eslik eden hastalık	• Aspirasyon şüphesi
• KOAH	• Splenektomi
• Bronşektazi	• Alkolizm
• Kistik fibroz	• Malnütrisyon
• Diyabet	• Huzurevinde yaşama
• Böbrek hastalığı	• Kortikosteroid kullanma Prednizolon ≥ 10 mg/gün, 3 ay süreyle)
• Konjestif kalp yetmezliği	• Prednizolon ≥ 10 mg/gün, 3 ay süreyle)
• Karaciğer hastalığı	• İmmunosüpresif tedavi
• Malignite	• İnfluenza sonrası gelişen pnömoni
• Serebrovasküler hastalık	

CURB-65 veya PSI indeksine göre hastaneye yatışı gerekmeyen olgular (Grup I) ayakta takip ve tedavi edilebilir. Ayakta takip ve tedavi edilebilen bu olgular, Tablo 9 'da verilen değiştirici faktörlerinin varlığı veya yokluğuna göre Grup IA ve IB olarak iki alt gruba ayrılırlar.

Bunun dışında kalan, yani CURB-65 skoru ≥ 2 veya PSI puanı IV ve V ile uyumlu olan hastaların (Grup II ve III), tedavisi ise hastaneye yatırılarak yapılmalıdır.

Hastaneye yatırılan olgulardan yoğun bakım desteği gerektirenler (Grup III) yoğun bakım ünitesine veya yoğun bakım ünitesi olan bir merkeze nakledilmelidir. Hangi hastaların yoğun bakıma alınması gerektiği konusunda tanımlanan ölçütler Tablo 10'da görölmektedir. Bu ölçütlerden bir major veya en az üç minör kriteri taşıyan hastaların yoğun bakımda izlenmesi uygun olacaktır. TKP olguları için tanımlanan bu ölçütler yanında, hekim, genel yoğun bakıma yatış kriterleri açısından da hastayı değerlendirmelidir.

GRUP 1 A

Başlıca sorumlu patojenler; S.pneumoniae, M.pneumoniae, Respiratuar virüsler, C.pneumoniae'dır.

Bu hastalarda empirik antibiyotik tedavisi düzenlenirken dikkat edilmesi gereken önemli nokta; hastalığın seyrinin tipik mi, yoksa atipik mi oluşudur. Tablo tipik pnömoniye uyuyorsa, radyolojik tutulum lobar ise ve fizik muayenede inspiryum sonu ince raller veya konsolidasyon bulguları saptanıyorsa öncelikle pnömokoksik pnömoni düşünölmelidir. Bu olgularda aşırı duyarlılık yoksa penisilin tedavisi ilk seçenek olmalıdır (Prokain penisilin, amoksisilin, ampisilin, penisilin V vb.). Bu olguların tedavisinde sefalosporinler, penisilinlere bir alternatif olarak düşünölmemelidir.

Tipik klinik tabloya rağmen akciğer filminde bronkopnömonik infiltrasyon saptanan hastaların balgamları incelenerek, kaliteli balgamda Gram (+) diplokoklar görüldüğünde pnömokoksik pnömoni düşünülerek penisilin tedavisi seçilmelidir.

Klinik ve radyolojik bulgularla atipik pnömoni düşünülen olgularda ve penisilin allerjisi olanlarda makrolid grubundan bir antibiyotik (Eritromisin veya daha az gastrointestinal yan etkileri nedeniyle roksitromisin, klaritromisin, azitromisin gibi yeni kuşak makrolidler) seçilmelidir. Tipik/atipik pnömoni ayırımının yapılamadığı olgularda yine makrolidler ilk seçenek olmalıdır.

GRUP 1B

Bu grupta sorumlu patojenler; S.pneumoniae, Respiratuar virüsler ve H.influenzae başta olmak üzere aerobik Gr (-) basiller ve S.aureus'dur.

Önerilen tedavi ise; 2. kuşak (sefuroksim, sefprozil, sefaklor)) veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü (sulbaktam/ampisilin, amoksisilin/klavulanik asit)'dür. Etken olarak Legionella düşünülen olgularda tedaviye bir makrolid eklenmelidir. Beta-laktam allerjisi olan hastalarda TMP-SMX alternatif olabilir.

GRUP 2

Sorumlu patojenler S.pneumoniae ve H.influenzae başta olmak üzere, aerobik gr (-) basiller, L.pneumophila, S.aureus ve C.pneumoniae'dir.

Önerilen tedavi ise; 2. kuşak (sefuroksim)) veya nonpsödomonal 3. kuşak (seftriakson, seftizoksim, sefodizim, sefotaksim) sefalosporinler veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü (sulbaktam/ampisilin, amoksisilin/klavulanik asit)'dür. Etken olarak Legionella düşünülen olgularda tedavide bir makrolid kullanılmalıdır. Eğer Legionella kanıtlanmışsa tedaviye rifampisin eklenmelidir (146).

GRUP 3

Sorumlu patojenler *S.pneumonia* ve *L.pneumophila* başta olmak üzere, *aerobik Gram (-) basiller* ve *M. Pneumonia* ve Respiratuar virüsler' dir. Bu nedenle tedavide mutlaka bir makrolid yer almalı ve aşağıdaki seçeneklerden biri ile kombine edilmelidir. Bu gruptaki tedavilerin tümü (rifampisin hariç) parenteral olarak uygulanmalıdır.

- Anti-psödomonal aktivitesi olan 3. kuşak sefalosporin (Seftazidim, Sefaperazon)
- 4. kuşak sefalosporin (Sefepim)
- Siprofloksasin
- İmipenem/ silastatin
- Meropenem

Psödomonas pnömonilerinin yüksek mortalitesi nedeniyle en azından tedavinin ilk günlerinde bir aminoglikozid antibiyotik (AGA) tedaviye eklenmelidir. Kültür sonucunda psödomonas saptanmazsa AGA kesilir. Sorumlu patojen olarak Legionella kanıtlanmışsa tedaviye rifampisin eklenmelidir.

Tablo 10. Yoğun Bakım Ünitesine Yatırılma Ölçütleri

Major

- İnvazif mekanik ventilasyon gereği
- Vazopressör gerektiren septik şok

Minör

- Solunum sayısı ≥ 30 /dak.
 - PaO₂/FIO₂ ≤ 250
 - Akciğer radyogramında multilober infiltratlar
 - Konfüzyon/dezoryantasyon
 - Üremi (BUN ≥ 20 mg/dL)
 - Lökopeni (Lökosit < 4000 /mm³)
 - Trombositopeni (Trombosit $< 100 000$ /mm³)
 - Hipotermi ($< 36^{\circ}\text{C}$)
 - Yoğun sıvı yüklemesi gerektiren hipotansiyon
-

* Tek major veya en az üç minör ölçütün var olması koşulu aranmalıdır.

Tablo 11. TKP'de Etkenlerin Gruplara Göre Dağılımı

Grup I	Grup II	Grup III
Ayakta Tedavi	Klinikte Tedavi	Yoğun Bakım Biriminde Tedavi
Hastaneye yatış ölçütleri yok	Yoğun bakıma yatış ölçütleri yok	Yoğun bakım birimine yatırılma ölçütleri var
CURB-65 <2 (PSI I-III)	CURB-65 ≥2 (PSI IV-V)	a) Pseudomonas riski yok b) Pseudomonas riski var
a) Değiştirici faktör yok		
b) Değiştirici faktör var		

Tablo 12. TKP'de Gruplara Göre Antibiyoterapi

Grup I	Grup II	Grup III
Ayakta Tedavi	Klinikte Tedavi	Yoğun Bakım Biriminde Tedavi (İV tedavi)
Grup IA		Grup IIIA
• Amoksisilin	• 3. kuşak anti Pseudomonas olmayan sefalosporin	Grup II ile aynı antibiyotikler İV
• Makrolid	• Betalaktamaz inhibitörlü aminopenisilin	Grup IIIB
Grup IB	+	Anti-pseudomonas sefalosporin
• 2.-3. kuşak oral sefalosporin	• Makrolid	+
• Amoksisilin+klavulanat	• Tek başına yeni florokinolon	Siprofloksasin veya Aminoglikozid
±		+
• Makrolid veya Doksisiklin ^Ψ		Makrolid

3. Prokalsitonin

İlk olarak yeni doğan sepsisinde tanımlanmış olan ve kalsitonin hormonunun öncül molekülü olan prokalsitonin, sepsisin erken tanısında en erken ve en çok çalışılan moleküllerden biridir. Bununla birlikte elde edilen sonuçlar halen tartışmalıdır (147, 148, 149).

Hormonal etkisi yoktur. Kardiyojenik şokta elde edilen PCT düzeylerinin septik şoka göre çok daha düşük olması nedeniyle PCT artışının organ perfüzyonunun bozulması

sonucu değil, inflamatuvar yanıt sonucu geliştiği belirlenmiştir. İnfeksiyöz bir uyarı sonrası makrofajlardan bu molekülün sentezi ve salınım mekanizması kesin olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Deneysel olarak PCT'nin endotoksin enjeksiyonundan 3-6 saat sonra yükselmeye başladığı, 24 saat değişmeden yüksek kaldığı gösterilmiştir. PCT üretiminde endotoksin ve sepsis ile ilişkili pro-inflamatuvar sitokinlerin belirli bir uyarıcı etkisi vardır. PCT'nin plazmada saptanmasından önce TNF-a ve IL-6'nın pik yapması, hedef hücreden PCT salınımının uyarılmasında bu sitokinlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Endotoksinden sonra en güçlü uyarıcı TNFa'dır (150).

Sepsiste PCT'nin esas üretim yeri tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte karaciğer ve akciğerdeki nöroendokrin hücreler tiroid dışı PCT üretim yerleridir. PCT'nin olası siklooksijenaz enzimi inhibisyonu mekanizması üzerinden, lenfositlerde prostaglandin ve tromboksan sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (151).

Sağlıklı erişkinlerde PCT'nin normal değeri $<0,1$ ng/mL'dir. Enfeksiyon varlığında bu değer beş kat ve üzerine çıkmaktadır. Ciddi enfeksiyonlarda ise 1000 ng/mL'nin üzerinde değerlerle karşılaşılabilmektedir. PCT immunokromatografik ve immunofloresan yöntemlerle 30 dakika gibi kısa bir süre içinde ölçülebilir. PCT enfeksiyonun ağırlık derecesinin belirlenmesinde, prognozunun tahmininde ve tedaviye yanıtının izlenmesinde yararlı bir göstergedir. Ağır enfeksiyon sırasında yüksek olan PCT düzeyleri, uygun tedavi ile düşmektedir. Bossink ve ark. (152) sepsisli hastalarda yaptıkları bir çalışmada daha sonrasında kan kültür pozitifliği saptanan olgularda PCT'nin ateş ve lökositozdan daha iyi bir tanısal gösterge olduğunu bildirmişlerdir. Al-Nawas ve ark. (153) nın çalışmasında sadece SIRS'ı olan hastalarda PCT düzeyini daha düşük, sepsisi olan hastalarda bu değerden 10 kat, septik şoku olan hastalarda ise 50 kat daha yüksek bulmuşlardır. PCT ölçümünün ciddi sepsis tanısının konulmasında ve prognozunu kötü olduğunun

belirlenmesinde anlamlı olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, sepsisin erken tanısındaki değeri konusundaki veriler daha azdır. CRP'den daha önce artması ve yarılanma ömrünün CRP'ye göre kısa olması sonucu daha dinamik bir seyir gözlenmesi nedeniyle PCT'nin CRP'den daha iyi bir gösterge olduğu ileri sürülmektedir (148,149). Bununla birlikte her iki parametrenin birlikte kullanılması prediktif değeri artıracaktır (148). PCT ve CRP düzeylerinin karşılaştırıldığı 12 çalışmayı kapsayan meta analizde, bakteriyel enfeksiyonu diğer enfeksiyon dışı sistemik inflamatuvar yanıtta ayırt etmede PCT'nin CRP'den daha yararlı olduğu bildirilmiştir (154). PCT'nin ayrıca sepsis tanısında IL-6, IL-8 ve laktat düzeylerinden daha yararlı olduğu gösterilmiştir (149).

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. Buna göre:

- PCT < 0,1 mcg/L - Bakteriyel enfeksiyonu göstermez, antibiyotikler verilmemelidir.
- PCT 0,1-0,25 mcg/L - Bakteriyel enfeksiyonunun zayıf göstergesidir, antibiyotikler verilmeyebilir.
- PCT 0,25-0,5 mcg/L -Daha kuvvetli bakteriyel enfeksiyon göstergesidir, antibiyotik verilir.
- PCT > 0,5 mcg/L - Bakteriyel enfeksiyonun güçlü göstergesidir, antibiyotik kesinlikle verilmelidir.

Ancak hastanın klinik gidişinin de bu konuda karar vermede etkisi olmalıdır (155,156). Bazı çalışmalarda da PCT düzeyleri yüksek olan olgularda hem pnömoni şiddet

indeksi ile bu düzey arasında sıkı ilişki olduğu, hem de ölümlerin bu olgularda daha fazla olduğu görülmüştür (157).

Toikka ve arkadaşlarının bakterial ve viral pnemonili çocuklarda yaptığı çalışmada PCT değerlerini bakteriyal pnemonilerde (median 2,09 ng/mL vb. 0.56 ng/mL, P=0.019) daha yüksek bulmuştur (1ng=1000 pg)(158).

Castelli ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmaya göre kardiyojenik şok, kardiyak cerrahi içeren majör cerrahi işlemler, pankreatit, yanık travmaları ve kaza yaralanmaları gibi nonenfeksiyöz olaylarda PCT düzeyinin yükseldiği tespit edilmiştir (159).

Whang ve ark. (160) PCT'in ısı şoku, travma gibi eneksiyon dışı inflamatuvar durumlarda da yükseldiğini göstermişlerdir. Polikistik over sendromlu kadınlarda yapılan bir çalışmada, PCT'inobesiteyle ilişkili olarak aterosklerozda yükseldiği ve kronik endotelial inflamasyonun bir markırı olarak kullanılabileceğini belirtmiştir (161).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma tek merkezli, prospektif klinik bir çalışmadır. Araştırmaya KTÜ Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Nisan - Eylül 2009 tarihleri arasında acil servise başvuran PE veya pnemoni şüphesi olan ve çok kesitli toraks BT tetkiki yapılan hastalar çalışmaya dâhil edildiler. Acil servise başvuran ve yapılan değerlendirmeler sonunda PE-pnemoni hastalıklarının ayırıcı tanı algoritminde yer alan muayene ve laboratuvar bulguları (Akciğer grafisi, C-reaktif proteini D-dimer) ile PE veya pnemoni şüphesi oluşan hastalar standart veri formu ile kayıt altına alındı. Aşağıda belirtilen hariç tutulma kriterlerine sahip olan hastalar çalışmanın devamında değerlendirilmeye alınmadı.

Hariç tutulma kriterleri

1. Yaşı; 18 yaşından küçük olan hastalar
2. Kontrast madde allerjisi olan hastalar
3. Spiral BT çekilmesini engelleyecek ek tıbbi sorunu olan hastalar
4. Çalışma süreci içerisinde kesin tanısı koyulamadan hayatını kaybeden hastalar
5. Çalışmaya katılmayı reddeden hastalar
6. Dış merkezde tanı koyulup tedavi aldıktan sonra merkezimize sevk olmuş hastalar

Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Hastalarda PE ve/veya pnemoni kesin tanısı için referans tetkik olarak toraks spiral BT sonuçları esas alındı. Toraks spiral BT sonuçlarına göre hastalar aşağıdaki şekilde gruplandırıldı.

Grup A: PE- pnemoni şüphesi ile toraks spiral BT tetkiki yapılan ve sonucunda sadece PE tanısı alan hastalar.

Grup B: PE- pnemoni şüphesi ile toraks spiral BT tetkiki yapılan ve sonucunda sadece pnemoni tanısı alan hastalar.

Grup C: PE- pnemoni şüphesi ile toraks spiral BT tetkiki yapılan ve sonucunda hem PE hemde pnemoni tanısı alan hastalar.

Grup D: PE- pnemoni şüphesi ile toraks spiral BT tetkiki yapılan ve sonucunda ne PE nede pnemoni tanısı alan hastalar.

Çalışma Protokolü

1. aşama: PE veya pnemoni şüphesi olan ve ayırıcı tanıda zorluk yaşanarak spiral tomografi çekilen tüm hastalara hasta bilgilerini içeren (risk faktörleri, fizik muayene bulguları, EKG bulguları, akciğer grafisi bulguları, kan gazı, D-dimer gibi laboratuvar bulguları) çalışma formu dolduruldu.

2. aşama: Çalışmaya dâhil edilen hastalardan PCT ölçümleri için yaklaşık 10 mL kan örneğinin seperatörlü biyokimya tüpüne mümkün olduğunca hemolizden kaçınarak ve santrifüjlenerek serumu ayrılıp -80 derece de tüm örneklerin eş zamanlı çalışılacağı süreye kadar (ortalama 6 ay) muhafaza edildi.

3. aşama: Hastalarda PE ve/veya pnemoni kesin tanısı için referans tetkik olarak toraks spiral BT sonuçları esas alındı. Toraks spiral BT sonuçlarına göre hastalar aşağıdaki şekilde gruplandırıldı.

Grup A: PE-pnemoni şüphesi ile spiral tomografi çekilen ve sonucunda sadece PE tanısı alan hastalar;

Grup B: PE-pnemoni şüphesi ile spiral tomografi çekilen ve sonucunda sadece pnemoni tanısı alan hastalar;

Grup C: PE-pnemoni şüphesi ile spiral tomografi çekilen ve sonucunda hem PE hem de pnemoni saptanan hastalar;

Grup D: PE-pnemoni şüphesi ile spiral tomografi çekilen ve sonucunda ne PE nede pnemoni saptanmayan hastalar olarak sınıflandırıldı.

5. aşama: Vaka toplama süreci sonunda PCT ölçümleri ELİSA yöntemi kullanılarak KTÜ Biyokimya AD laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Serum PCT seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (RayBio, Catalog No. ELH-PROCALC-001) kullanılarak belirlendi. Örneklerin absorbanları VERSA (Designed by molecular Divices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Sonuçlar pg/mL cinsinden verildi.

6. aşama: Çalışma sonunda Grup A, B, C, D, hastalarından elde edilen veriler SPSS 16.0 yazılım programına yüklenerek istatistiksel değerlendirme yapıldı.

İstatistiksel değerlendirme yapılırken verileri normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (post hoc Bonferironi), normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi (post hoc Mann Whitney U testi) kullanıldı. Ölçümsel değerler ortalama ve standart sapma ile sayımla elde edilen veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$, çoklu karşılaştırmalarda 0,05/karşılaştırma sayısı alındı. PE ve pnemoni tanısı için optimal

prokalsitonin cut-off değeri belirlenmesinde ROC analizi yapılıp duyarlılık, seğicilik değeri belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışma süreci boyunca 196 PE ve/veya pnemoni şüpheli hasta kayıt altına alındı. Bu hastalardan 20'si yukarıda belirtilen hariç tutma kriterlerine sahip oldukları için çalışma dışı tutuldular [spiral BT çekilmesini engelleyecek ek tıbbi sorunu olan hastalar (n=6), çalışma süreci içerisinde kesin tanısı koyulamadan hayatını kaybeden hastalar (n=2), çalışmaya katılmayı reddeden hastalar (n=7), dış merkezde tanı koyulup tedavi aldıktan sonra merkezimize sevk olmuş hastalar (n=5).]

Bu hariç tutulan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi sonucu 89'u erkek 87'si kadın toplam 176 vaka değerlendirilmeye alındı. Çalışma grubumuzu oluşturan 176 vaka çekilen toraks spiral BT sonuçlarına göre 61 vaka Grup A (Sadece PE); 55 vaka Grup B (Sadece Pnemoni), 12 vaka Grup C (PE+Pnemoni) ve 48 vaka Grup D (PE ve Pnemoni dışı tanı alan hastalar)'yi oluşturacak şekilde 4 gruba ayrıldı.

Çalışma grubumuzu oluşturan 176 hastanın değerlendirilen demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 13'te sunuldu.

Tablo 13. Çalışma Grubunu Oluşturan 176 Vakanın Demografik, Klinik ve Laboratuvar Verileri

	Grup A (n=61; %)	Grup B (n=55; %)	Grup C (n=12; %)	Grup D (n=48; %)	P değeri
Ortalama Yaş (mean±SD)	66.2±16.1	67.0±14.5	74.1±11.1	67.7±15.6	
Cinsiyet n, (%)					
Erkek	28, (45.9)	32, (58.2)	8, (66.7)	21, (50.6)	
Kadın	33, (54.1)	23, (41.8)	4, (33.3)	27, (56.3)	
Semptomlar n, (%)					
Ateş	1, (1,9)	1, (1,9)	2, (16,7)	5, (10,4)	9
Öksürük	13,(21,3)	18,(32,7)	6, (50)	10, (20,8)	47
Dispne	45,(73,8)	45,(81,8)	9, (75)	35, (72,9)	134
Göğüs Ağrısı*	25, (41)	7, (12,7)	2, (16,7)	10, (20,8)	44 * 0.003
Hemoptizi	8, (13,1)	3, (5,5)	2, (16,7)	2, (4,2)	15
Senkop/Bilinç Bulanıklığı	9, (14,8)	6, (10,9)	3, (25)	12, (25)	30
DVT bulguları	5, (8,2)	2, (3,6)	0, (0)	2, (4,2)	9
Vital Bulguları (mean±SD)					
Kalp hızı (vuru/dk)	100.5±27.1	105.1±30.5	102.6±31.7	102.2±26.8	
Solunum sayısı (soluk/dk)	24.5±6.3 ^a	25.3±7.4 ^b	39.1±31.3 ^{a,b,c}	22.9±7.1 ^c	a,b,c, p<0.0001
SKB (mmHg)	117.1±25.6	123.9±26.5	119.1±50.8	117.1±28.5	
DKB (mmHg)	73.6±16.1	74.2±15.6	72.5±22.2	71.4±18.3	
Vücut ısısı (C ⁰)	36.4±0.5	36.6±0.7	37.1±0.9	36.4±0.8	
Fizik Muayene Bulguları n, (%)					
Ral*	23, (39,7)	44, (80)	11, (100)	21, (44,7)	99 * <0.0001
Ronküs [£]	5, (8,2)	20, (36,4)	3, (27,2)	8, (17)	36 £ 0.003
Tuber Sulf	0, (0)	3, (5,5)	1, (9,1)	0, (0)	4
Dvt Bulgusu	5, (8,2)	1, (1,8)	0, (0)	2, (4,3)	8
Solunum Seslerinde Kabalaşma	1, (1,6)	3, (5,5)	0, (0)	2, (4,2)	6
X-ray bulguları n (%)					
Plevral Efüzyon	29, (47,5)	33, (60)	6, (50)	23, (47,9)	91
Atektazi	22, (36,1)	21, (38,2)	7, (58,3)	25, (52,1)	75
Diafram Elevasyonu	23, (37,7)	15, (27,3)	3, (25)	10, (29)	51
Hampton Bulgusu	1, (1,6)	0, (0)	1, (8,3)	0, (0)	2
Westermark Bulgusu	0, (0)	0, (0)	0, (0)	0, (0)	0
Pulmoner Arterdilasyonu	9, (14,8)	6, (10,9)	2, (16,7)	3, (6,3)	20
İnfiltrasyon*	8, (13,3)	44, (80)	9, (75)	8, (17)	69 * <0.0001
Mediastinal Adenopati [£]	3, (5)	12, (22,2)	5, (41,7)	6, (12,8)	26 £ 0.004
KTO Artışı	3, (4,9)	9, (16,4)	2, (16,7)	11, (22,9)	25

Tablo 13'ün devamı

	Grup A (n=61; %)	Grup B (n=55; %)	Grup C (n=12; %)	Grup D (n=48; %)	P değeri
EKG Bulguları n, (%)					
S1	19, (31,1)	7, (12,7)	3, (25)	8, (16,7)	37
Q3	22, (36,1)	12, (21,8)	3, (25)	10, (20,8)	47
T3*	24, (39,3)	12, (21,8)	3, (25)	7, (14,6)	46 * 0.02
S1Q3T3 [‡]	17, (27,9)	4, (7,3)	2, (16,7)	3, (6,3)	26 ‡ 0.004
Sinüs Taşikardisi	14, (23)	14, (25,5)	3, (25)	17, (35,4)	48
Sağ Aks Sapması	2, (3,3)	4, (7,3)	1, (8,3)	0, (0)	7
RBBB	1, (1,8)	1, (1,6)	0, (0)	3, (6,3)	5
Atrial Fibrilasyon	13, (21,3)	16, (29,1)	3, (25)	8, (16,7)	40
T Değişiklikleri	9, (14,8)	4, (7,3)	1, (8,3)	7, (14,6)	21
Risk Faktörleri n, (%)					
PE Öyküsü	1, (1,6)	2, (3,6)	1, (8,3)	3, (6,3)	7
DVT Öyküsü	5, (8,2)	1, (1,8)	1, (8,3)	2, (4,2)	9
Variköz Ven	5, (8,2)	3, (5,5)	1, (8,3)	4, (8,3)	13
Kr. Venöz Yetmezlik	2, (3,3)	0, (0)	0, (0)	0, (0)	2
Stroke	3, (4,9)	5, (9,1)	2, (16,7)	6, (12,5)	16
KOAH*	10, (16,4)	24, (43,6)	4, (33,3)	13, (27,7)	51 * 0.01
KKY/KAH	21, (34,4)	16, (29,1)	2, (16,7)	13, (29,5)	52
Koagülopati	1, (1,6)	1, (1,8)	0, (0)	3, (6,4)	5
Kanser	4, (6,6)	6, (10,9)	0, (0)	8, (16,7)	18
Yakın Cerrahi	12, (19,7)	3, (5,5)	1, (8,3)	9, (18,8)	25
Yakın Travma	1, (1,6)	2, (3,6)	2, (16,7)	2, (4,2)	7
İmmobilizasyon	30, (49,2)	21, (38,2)	8, (66,7)	16, (33,3)	75
Obezite	14, (23)	11, (20)	2, (16,7)	11, (22,9)	38
Büyük Kemik Kırığı	1, (1,6)	2, (3,6)	1, (8,3)	2, (4,2)	6
Laboratuvar (mean±SD)					
D-dimer (mcg/mL)	9.9±10.9 ^a	4.8±7.2 ^a	6.9±7.6	7.7±10.8	a, p=0.03
Prokalsitonin (pg/mL)	2929.4 ± 1005.2	2784.1 ± 755.6	2793.6 ± 836.2	2680.2 ± 948.7	
Olasılık Skorları (median±SD)					
Wells Skoru	3.0±2.5	2.5±2.1	3.0±2.1	1.5±1.9	
Genova Skoru	5.0±2.3	6.0±1.9	6.5±2.4	6.0±2.3	

Bu tabloya göre başvuru semptomlarından sadece göğüs ağrısı şikâyeti PE hastalarında diğer hasta gruplarına göre anlamlı derecede fazla olduğu saptandı (p=0.003).

Çalışma grubunu oluşturan hastalarımızın başvuru anında bakılan vital parametrelerden vücut ısısı, SKB, DKB ve kalp hızı ve solunum sayısı PE ile pnemoni ayırıcı tanısında yönlendirici olacak şekilde farklılık arz etmiyordu ($p>0.05$). Fakat, bu parametrelerden sadece solunum sayısı hem PE hem de pnemoninin beraber olduğu hastalarda diğer gruplara göre anlamlı derecede fazla olduğu saptandı ($p<0.0001$).

Fizik muayene bulguları değerlendirildiğine pnemoni hastalarında hem ral hemde ronküs diğer gruplardan anlamlı derece fazla olduğu saptandı ($p<0.0001$ ral için; $p=0.003$ ronküs için).

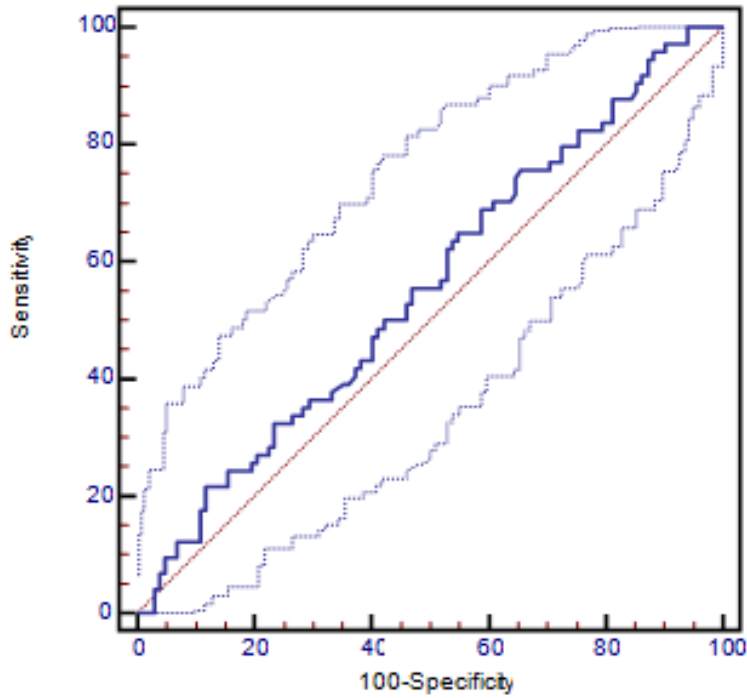
X-ray bulgularından akciğer parenkiminde infiltrasyon görüntüsü ve mediastinal lenf adenopati pnemonili hastalarda diğer grupla göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.0001$ infiltrasyon için; $p=0.004$ mediastinal LAP için).

EKG bulguları incelendiğinde PE ile pnemoni ayırıcısına yardımcı olabilecek şekilde sadece DIII'te T negatifliği (T3 bulgusu) ve DI'de derin S, DIII'te patolojik Q dalgası ve T negatifliğinden oluşan S1Q3T3 bulguları PE hastalarında diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p=0.02$ T3 için; $p=0.004$ S1Q3T3 için).

Risk faktörleri içerisinde sadece KOAH hastalığı olanlarda pnemoni sıklığının daha fazla olduğu ($p=0.01$); diğer risk faktörlerinin PE ve pnemoni gruplarında benzer olduğu ve bu nedenle PE ile pnemoni ayırımında yol gösterici olamayacakları saptandı.

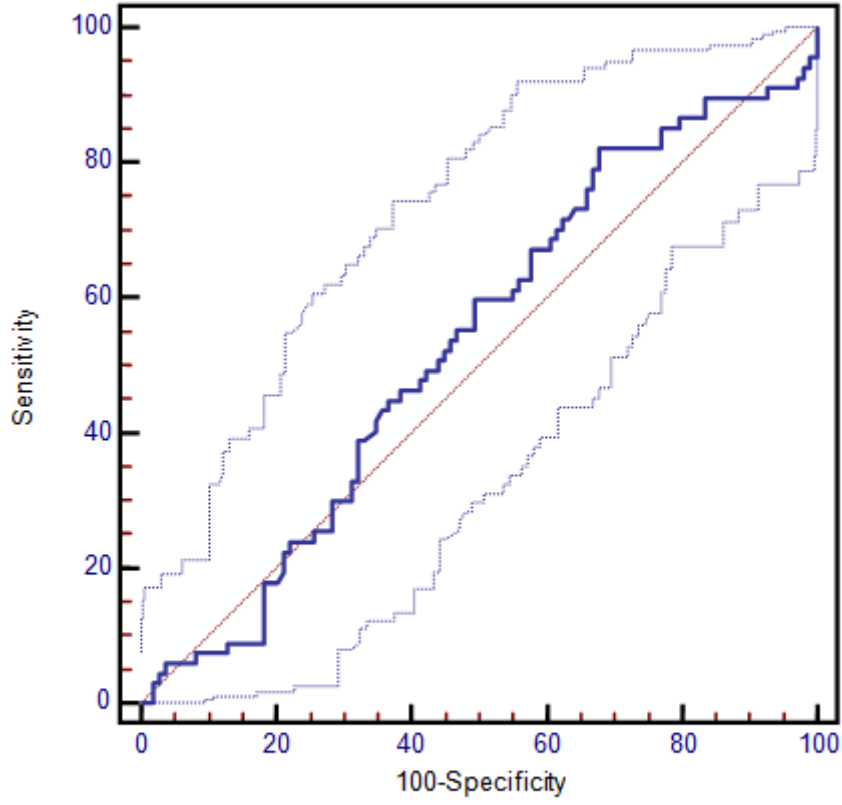
Çalışma grubunu oluşturan hastalarımızın laboratuvar parametrelerinde kan gazı, Prokalsitonin seviyeleri PE ile pnemoni ayırıcı tanısında yönlendirici olacak şekilde farklılık arz etmez iken ($p>0.05$); sadece D-dimer düzeyleri PE hastalarında diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0.03$). PE şüphesinde kullanılan olasılık skorları incelendiğinde ne Wells nede Genova skorlamasının PE ile pnemoni ayırımında değerli olmadıkları saptandı ($p>0.05$). Her ne kadar prokalsitonin düzeyleri yapılan

değerlendirmede PE ve pnemoni ayırıcı tanısında faydalı olmayacağı saptandı ise de mevcut verilerimiz ile Prokalsitonin düzeylerinin PE ve pnemoni tanısındaki sensitivite, spesifite değerlerini belirledik. Yaptığımız ROC analizi Şekil 2 ve 3'te ve bu analizin sonucunda Prokalsitonin düzeylerinin PE ve pnemoni tanısındaki sensitivite, spesifite, NPV ve PPV değerleri Tablo 14'te sunuldu.



* AUC=0.555; %95 CI(0.478-0.630)

Şekil 2. PE Tanısında Prokalsitonin İçin Oluşan ROC Eğrisi*



* AUC=0.531; %95 CI (0.454-0.606)

Şekil 3. Pnemoni Tanısında Prokalsitonin İçin Oluşan ROC eğrisi*

Tablo 14. Prokalsitonin Düzeylerinin PE ve Pnemoni Tanısındaki Sensitivite, Spesifite, NPV ve PPV Değerleri

	Cut-off	Sensitivite	Spesifite	NPV	PPV
PE	2011.9 pg/ml	68.9	41.1	64.6	45.9
Pnemoni	1965.8 pg/ml	82.1	32.1	74.5	42.6

5. TARTIŞMA

Pumoner emboli tanısında kullanımı birkaç seri ile sınırlı olsada; bakteriyel enfeksiyon tanısında Prokalsitonin yeni ve yaygın olarak kullanıma giren bir markıdır. Troid C hücrelerinden üretilen kalsitonin prohormonudur. Sağlıklı kişilerde düşük veya ölçülemeyecek seviyelerde iken, sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda ve SIRS'ta sepsiste, septik şokta seviyesi artar (147).

İnflamasyon durumunda PCT'nin salınımı iki önemli yolla olur birincisi mikropların ürettiği toksinlerin (endotoxin) direk etkisine bağlı olarak ikincisi ise hücre bağımlı ümmün sisteminin pro inflamatuvar (interlukin 1b, tümör nekroz faktör alfa vb) mediatörleri aracılığı ile olmaktadır (162).

Pnemoni PE ayırımını yapmak amacıyla PCTnin bir biyokimyasal markır olarak değerini araştıran birkaç çalışmadan biri olan Köktürk ve arkadaşlarının çalışmasında 24 PE ve 22 TKP'li hasta yer almıştır. Bunun için hastaları ateşli PE (Grup:1 n:8), ateşsiz PE (Grup:2 n:16) ve TKP (Grup:3 n:22), 3 gruba ayırmışlardır. 57 PE'li hasta çeşitli nedenlerle (antibiyotik tedavisi alması, AC ca, idrar yolu enfeksiyonu, majör cerrahi, majör travma, alt solunum yolu enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyonu) dışlanmıştır. PCT değerleri Grup 1'de 0.48 ± 0.77 ng/mL, grup 2'de 0.14 ± 0.17 ng/mL, grup 3'te 2.24 ± 0.99 ng/mL bulunmuş olup Grup 1 ve 3 arasında p değeri < 0.001 , Grup 2 ve 3 arasında p değeri 0.000 olup istatistiksel fark bulunmuştur. Hasta gruplarına; grup 1 ve 2 antikoagülan tedavi, grup 3 antimikrobiyal tedavi verilmiş olup tedavi sonrası 3 günde PCT değerleri ile

ilk değerler karşılaştırılmıştır. Grup 1 ve 2’de PCT değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p=0.262$ ve $p=0.119$). Grup 3 hastalarda antimikrobiyal tedavi sonrasında PCT değerlerinde istatistiksel anlamlı dūřuř izlenmiştir ($p=0.000$). Kōktürk ve arkadaşları çalışma sonuçlarına gōre PCT değerinin ateşli PE ve pnemoni ayırıcı tanısında CRP’den daha gūvenilir markır olarak kullanılabileceğini ancak çalışma dışlanma kriterleri nedeni ile dūřuk olan hasta sayısının önemli bir kısıtlayıcı faktōr olduğunu belirtmiş ve daha geniş ateşli ve ateşsiz PE’li hastalarla çalışmanın desteklenmesinin gerektiğini vurgulamıştır (3).

Benzer konu ile ilgili yapılmış diğer bir alışma Delēvaux ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Delēvaux ve arkadaşları 1999 ve 2001 tarihleri arasında ateř ile başvuran veya sedimentasyon yūkseklēęi saptanan hastalarda PCT değerlerini ōlmüřtūr. PCT cut off değerini 0.5 ng/mL alındığında 200 hastada PCT yūkseklēęi mevcut olup ateşli pulmoner patoloji tespit edilen hastalar çalışmaya dāhil edilmiştir. Hastalar pnemoni ve/veya plōrit (grup 1 n:30) ve PE (grup 2 n:10) olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışmaya dāhil edilen 10 PE’li hastanın 7’sinde D-dimer değerleri pozitif çıkarken; bu 10 hastanın hepsinde PCT değerleri $<0.5\text{ng/mL}$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında PCT dūzeyleri aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (2). Delēvaux ve arkadaşlarına gōre PE ve venōz trombozlarda PCT değerlerinde artış olmamaktadır. D-dimer yūkseklēęi saptanan olgularda, normal PCT olması durumunda olası PE araştırılması gerektiğini önermişlerdir.

Literatūrdeki iki yayından biri olan Kōktürk ve arkadaşlarının yayınında TKP grubunda PCT değerleri PE gruplarına gōre oldukça yūsek saptanmışve gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (3). Delēvaux ve arkadaşları çalışmasında ise PE gruplarında PCT değerleri anlamlı değerlere ulaşmamıştır (2). Bizim alışmamızda PCT değerleri izole PE hastalarında ortalama 2929.4 ± 1005.2 saptanmış olup Delēvaux ve arkadaşlarının

sonuçları ile uyumlu değildi. Ancak benzer olarak PCT PE ve pnemoni ayırımında kullanılabilecek şekilde gruplar arasında farklılık arz etmiyordu. Köktürk ve arkadaşları ise PCT'nin PE ve pnemoni ayırımında yardımcı alabileceğini önermelerine rağmen bu sonuç çalışmamızca desteklenmemekteydi.. Sonuçların farklı olmasının nedeni her iki yayında da hasta dışlanma kriterlerinin (travma, ekstrapulmoner enfeksiyonlar, majör cerrahi, AC kanseri, ampirik antibiyotik tedavisi, mekanik ventilasyon) çok geniş tutulması ve pür pulmoner embolili hasta ile pnemoni karşılaştırması yapılmaya çalışılmasına bağlı olabileceğini düşündük. Ancak biz çalışmamıza pnemoni ve PE ön tanıları ayırımı için spiral BT tetkiki yapılan tüm hastaları çalışmaya dâhil ettik. Ayrıca PE gelişmesini takiben AC dokusunda enfarkt ve inflamatuvar hücre birikimi ve dahası süperimpoze enfeksiyonların meydana gelebileceğide göz önünde tutulmalıdır. Ayrıca pnemoni PE ayırımında klinik faydalı biyokimyasal markırın iki hastalığıda neredeyse keskin sınırlarla ayırması beklenir. Acil servise başvuran hastalar genellikle eşlik eden birden fazla hastalığa sahiptir. Sonuçlarımıza göre PCT her ne kadar pür PE ve enfeksiyon ayırımında başarılı olsada klinik pratikte aynı oranda başarıya sahip değildir.

PE tanısında çeşitli biokimyasal markırlar kullanılmıştır. Bunların en iyi bilineni ve bugün hala kullanılmakta olan D-dimer testidir. D-dimer testi fibrinoliziste, nonspesifik bir markırdır. PE'de plasminin, fibrin pıhtılarını eritmesi nedeniyle endojen fibrinolizis meydana gelir ve hastaların nerdeyse tümünde D-dimer düzeyi yüksek tesbit edilir (163,164).

Literatürlerde var olan birkaç meta-analizde D-dimer testi, PE tanısı ve dışlanmasında değerlendirilmiştir. Brown ve arkadaşlarını yapmış olduğu analizde; D-dimer testi PE tanısı ve dışlanmasında kullanılmıştır. Onbir çalışmayı içeren bir metaanalizde ELISA testi ile 2.126 hasta çalışılmış, yine dokuz çalışmadan oluşan

analizde latexturbidimetrik testi ile 1.901 hastalara bakılmış sonuçlar karşılaştırılmıştır. (60,165). Her iki çalışma ortak olarak değerlendirildiğinde D-dimer için cutt-of değeri 500 ng/ml olarak bulunmuştur. Bu analizlerde ELISA testinin PE tanısı için sensitivitesi %95, spesifitesi %45 olarak bulunmuştur. Latexturbidometrik testide ise sensitivite %93, spesifite %51 elde edilmiştir. ELISA testinde, D-dimer komorbid olmayan hastalarda komorbid hastalara göre yüksek oranda spesifiteye sahipti, ancak sensitivitesi daha azdı. Testin spesifikliğı üç günden fazla semptomları olan hastalarda ve yaşlılarda düşmektedir. Araştırmacıların ortak kararı, her iki testte de D-dimer'in yüksek sensitiviteye sahip olduğu ve bu yüzden PE için düşük ve orta olasılıklı hastalarda, PE'nin dışlanmasında yardımcı olabileceğı şeklindedir (165).

Stein ve arkadaşları D-dimer testinin, PE ve DVT tanısındaki değerini araştıran 78 çalışmayı değerlendirdiklerinde; DVT için ELISA ve kantitatif hızlı ELISA testinin, sensitivitesini sırayla %95 ve %96 oranında, PE tanısında ise ELISA ve kantitatif hızlı ELISA testinin sensitivitesini %96 ile %97 gibi yüksek oranlarda buldular. Bu çalışmalarda çıkan ortak sonuca göre ELISA testinin özellikle kantitatif hızlı ELISA testinin negatif prediktif değeri yüksektir. Negatif D-dimer testi, PE tanısının dışlamasını destekleyici nitelikteydi (58).

D-dimer karaciğer hastalıkları, yüksek romatoid faktör, inflamasyon, malignite, travma, gebelik, yakın zamanda cerrahi ve ileri yaş gibi durumlarda yanlış pozitiflik verebilir. Aynı zamanda PE dışında DVT, aterosklerotik kalp hastalıkları, maligniteler, renal hastalıklar, mezenterik hastalıklar, serebrovasküler strok gibi hastalıklarda pozitif olabileceğı akılda tutulmalıdır. Normal D-dimer düzeyi klinik olasılık ne olursa olsun PE için çok yüksek negatif prediktif değere sahiptir. Bir çalışmada, PE şüphesi olan 1.109 hastada D-dimer düzeyi normal bulunan 547 hastanın sadece 2'sinde PE gelişmiştir ve

negatif prediktif değeri %99.6 olarak hesaplanmıştır. Tanısal algoritmanın içine D-dimer testinin dâhil edilmesi torax tomografisi isteme sıklığını azaltarak maliyeti düşürebilir, fakat özellikle hastanede yatmakta olan hastalarda testin tanısal değerinin azaldığı unutulmamalıdır (75). Ayrıca D-Dimer testi gebelerde PE nin dışlanmasında uygulanabilir değildir, gebelerde yanlış pozitiflik riskinin yüksek olduğu iyi bilinir (167).

Çalışmamızda D-dimer düzeyleri literatürdeki bulgulara paralel olarak, PE hastalarında diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0.03$).

Çalışmamızdaki EKG bulguları incelendiğinde; PE ile pnemoni ayırımına yardımcı olabilecek şekilde sadece DIII'te T negatifliği (T3 bulgusu) ve DI'de derin S, DIII'te patolojik Q dalgası ve T negatifliğinden oluşan S1Q3T3 bulguları PE hastalarında diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p=0.02$ T3 için; $p=0.004$ S1Q3T3 için). Göğüs ağrısı PE ve pnemonide sıklıkla izlenebilen bir semptom olup pnemonilerde % 18-39 (168) ve PE'de yaklaşık %49 olarak bulunmaktadır. Çalışmamızda başvuru semptomlarından sadece göğüs ağrısı şikâyeti PE hastalarında diğer hasta gruplarına göre anlamlı derecede fazla olduğu saptandı ($p=0.003$).

Çalışma grubunu oluşturan hastalarımızın başvuru anında bakılan vital parametrelerden vücut ısısı, SKB, DKB ve kalp hızı ve solunum sayısı PE ile pnemoni ayırıcı tanısında yönlendirici olacak şekilde farklılık arz etmiyordu ($p>0.05$). Fakat bu parametrelerden sadece solunum sayısı hem PE hem de pnemoninin beraber olduğu hastalarda diğer gruplara göre anlamlı derecede fazla olduğu saptandı ($p<0.0001$).

Murphy RL ve arkadaşları 50 pnemonili ve 50 kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada solunum seslerinin analizini değerlendirmiştir (169). Bu çalışmada inspiratuar ral; pnemonili hastaların %81'inde, kontrol grubu hastaların %28'inde; expiruar ral; pnemonili hastaların %65'inde, kontrol grubu hastaların %9'ünde; inspiratuar ronkus;

pnemonili hastaların %18'inde, kontrol grubu hastalarında %1'inde; expiruar ronkus; pnemonili hastaların %19'inde, kontrol grubu hastalarında %0'inde tespit edilmiştir. Pnemonili hastaların %7'sinde ral ve ronkus yokken, kontrol grubunda bu oran %69 idi. İki grup arasında solunum sesleri sensitivitesini 0.90 ve 0.78, spesifitesini 0.94 ve 0.88, pozitif prediktif değerini 0.94 ve 0.87 olarak bulmuştur. Çalışmamızda ral görülme oranını pnemonili hastalarda yüksek bulduk (%81 ve %100). Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($P<0,0001$). Ronküs görünme oranı PE'li hastalarda düşük olup (%8,2) diğer gruplarda yüksekti. (Grup 2 %36,4, Grup 3 %27,2, Grup 4 %17). Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($P=0,003$).

EKG genellikle PE'de anormaldir ancak bulgular nonspesifik ve duyarsızdır. PE'li hastaların % 33'ünde normal EKG bulguları vardır. En sık görülen bulgular sinüs taşikardisi ve nonspesifik ST segment ve T dalga değişiklikleridir. Sağ kalp gerilmesine bağlı değişiklikler kuvvetle PE'yi düşündürür ve V1-V4 prekordial derivasyonlardaki T dalgası ters dönmesini, geçici sağ dal bloğunu (RBBB), QRS aksında yeni sağ yada sol aks sapmasını, ani başlangıçlı atrial fibrilasyon veya diğer atrial aritmileri, sağ ventrikül hipertrofisi ve/veya sağ atrium genişleme EKG bulgularını içerir. S1Q3T3 dalga formu PE düşündürür. Sağ kalp yüklenme bulguları prekordial derivasyonlarda T dalga ters dönmesi şeklinde ortaya çıkar.

Ferrari ve arkadaşları koroner bakım ünitesinde hepsi de pulmoner anjiyografi yapılan akut PE ile yatan 80 hastada; V1-V4 derivelerinde % 68 negatif T dalgaları, % 50 S1Q3T3 deseni, % 29 periferik alçak gerilim, % 26 sinüs taşikardisi, veya % 22 oranında eksik ya da tam RBBB, % 5 pulmoner P dalgası ve % 9 normal bir EKG bulundu. Anterior iskemik desen masif PE'de (anjiyografik belirlenmiş), % 85'inde, nonmasif PE'lilerde %19 oranında gözlemlendi. Masif PE'de ön T dalga inversiyonları için % 85'lik bir duyarlılık,

% 81 özgüllük, % 93 pozitif prediktif değer ve % 65 negatif prediktif değer vardı (77).Jackson ML ve arkadaşlarının 46.237 hastada yaptığı kohort çalışmasında pnemoni ile çok çeşitli risk faktörlerinin ilişkisi incelenmiştir. Çalışmada pnemoni ile en çok ilişkili olan komorbiditenin KOAH hastalığı olduğu bulunmuştur (170). Çalışmamızda risk faktörleri içerisinde sadece KOAH hastalığı olanlarda pnemoni sıklığının daha fazla olduğu ($p=0.01$); diğer risk faktörlerinin PE ve pnemoni gruplarında benzer olduğu ve bu nedenle PE ile pnemoni ayırımında yol gösterici olamayacakları saptandı.

Sonuç olarak çalışmamız bulgularına göre acil servise dispne, ateş gibi şikâyetlerle başvuran ve PE ve/veya pnemoni ayırıcı tanısı gereken hastalarda PCT yardımcı bir tanı aracı olarak kullanılamaz. Literatürdeki benzer çalışmalar ile uyumlu olmayan çalışmamız bulgularının daha geniş serili çalışmalar ile değerlendirilmesi uygun olacaktır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya göre başvuru semptomlarından sadece göğüs ağrısı şikâyeti PE hastalarında diğer hasta gruplarına göre anlamlı derecede fazla olduğu saptandı ($p=0.003$).
2. Çalışma grubunu oluşturan hastalarımızın başvuru anında bakılan vital parametrelerden vücut ısısı, SKB, DKB ve kalp hızı ve solunum sayısı PE ile pnemoni ayırıcı tanısında yönlendirici olacak şekilde farklılık arz etmiyordu ($p>0.05$). Fakat, bu parametrelerden sadece solunum sayısı hem PE hem de pnemoninin beraber olduğu hastalarda diğer gruplara göre anlamlı derecede fazla olduğu saptandı ($p<0.0001$).
3. Fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde pnemoni hastalarında hem ral hemde ronküs diğer gruplardan anlamlı derece fazla olduğu saptandı ($p<0.0001$ ral için; $p=0.003$ ronküs için).
4. X-ray bulgularından akciğer parenkiminde infiltrasyon görüntüsü ve mediastinal lenf adenopati pnemonili hastalarda diğer grupla göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.0001$ infiltrasyon için; $p=0.004$ mediastinal LAP için).
5. EKG bulguları incelendiğinde PE ile pnemoni ayırımına yardımcı olabilecek şekilde sadece DIII'te T negatifliği (T3 bulgusu) ve DI'de derin S, DIII'te patolojik Q dalgası ve T negatifliğinden oluşan S1Q3T3 bulguları PE

hastalarında diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p=0.02$ T3 için; $p=0.004$ S1Q3T3 için).

6. Risk faktörleri içerisinde sadece KOAH hastalığı olanlarda pnemoni sıklığının daha fazla olduğu ($p=0.01$); diğer risk faktörlerinin PE ve pnemoni gruplarında benzer olduğu ve bu nedenle PE ile pnemoni ayırımında yol gösterici olamayacakları saptandı.
7. Çalışma grubunu oluşturan hastalarımızın laboratuvar parametrelerinde kan gazı, PCT seviyelerinde PE ile pnemoni ayırıcı tanısında yönlendirici olacak şekilde farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
8. Çalışma gruplarında sadece D-dimer düzeyleri PE hastalarında diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0.03$).
9. PE şüphesinde kullanılan olasılık skorları incelendiğinde ne Wells ne de Genova skorlamasının PE ile pnemoni ayırımında değerli olmadıkları saptandı ($p>0.05$).
10. Çalışmamız bulgularına göre acil servise dispne, ateş gibi şikayetlerle başvuran ve PE ve/veya pnemoni ayırıcı tanısı gereken hastalarda PCT yardımcı bir tanı aracı olarak kullanılamaz.

7. ÖZET

PNEMONİ PULMONER EMBOLİ AYIRICI TANISINDA PROKALSİTONİNİN YERİ

Amaç: Bakteriyel enfeksiyonların tanısında Prokalsitonin yeni ve yaygın olarak kullanıma giren bir markırdır. Sağlıklı kişilerde düşük veya ölçülemeyecek seviyelerde iken, sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda seviyesi artar. Pnemoni hastalarında artış olduğu gösterilmekle birlikte PE hastalarda PCT seviyelerinin artıp artmadığına ait literatür bilgisi çok kısıtlıdır. Bu konuda yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Yöntem: Tek merkezli, prospektif klinik bir çalışma olan araştırmamıza Nisan-Eylül 2009 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi acil servisine başvuran PE veya pnemoni şüphesi olan ve spiral BT tetkiki yapılan hastalar çalışmaya dâhil edildiler. Acil servise başvuran ve yapılan değerlendirmeler sonunda PE-pnemoni hastalıklarının ayırıcı tanı algoritminde yer alan muayene ve laboratuvar bulguları (Akciğer grafisi, C-reaktif proteini D-dimer) ile PE veya pnemoni şüphesi oluşan hastalar standart veri formu ile kayıt altına alındılar. Çalışma grubumuzu oluşturan 176 vaka çekilen spiral BT sonuçlarına göre 61 vaka Grup A (Sadece PE); 55 vaka Grup B (Sadece Pnemoni), 12 vaka Grup C (PE+Pnemoni) ve 48 vaka Grup D (PE ve Pnemoni dışı tanı alan hastalar)'yi oluşturacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Çalışma sonunda Grup A, B, C, D, hastalarının PCT düzeyi ve diğer klinik parametreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma sonuçlarımıza göre başvuru semptomlarından sadece göğüs ağrısı şikâyetinin PE hastalarında diğer hasta gruplarına göre anlamlı derecede fazla olduğu saptandı($p=0.003$). Pnemoni hastalarında hem ral hemde ronkus diğer gruplardan anlamlı derecede yüksekti($p<0.0001, p=0.003$). Akciğer parankiminde infiltrasyon görüntüsü ve mediastinal lenf adenopati pnemonili hastalarda diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti($p<0.0001, p=0.004$). EKG bulguları incelendiğinde PE ile pnemoni ayırımına yardımcı olabilecek şekilde sadece DIII'te T negatifliği (T3 bulgusu) ve DI'de derin S, DIII'te patolojik Q dalgası ve T negatifliğinden oluşan S1Q3T3 bulgularının PE hastalarında diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı($p=0.02, p=0.004$).

Çalışma grupları arasında PCT seviyelerinin PE-Pnemoni ayırıcı tanısında kullanılacak şekilde farklılık arz etmediği saptandı ($p>0.05$). PE-Pnemoni ayırımında PCT için belirlenen optimal cutoff 2011 pg/ml, sensitivite 68.9, spesifite 41.1, NPV 64,6 ve PPV 45.9 olarak tespit edildi.

Çalışma grupları arasında sadece D-dimer düzeyleri ise PE hastalarında diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek saptandı.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamız bulgularına göre acil servise dispne, ateş gibi şikayetlerle başvuran ve PE ve/veya pnemoni ayırıcı tanısı gereken hastalarda PCT yardımcı bir tanı aracı olarak kullanılamaz. Literatürdeki benzer çalışmalar ile uyumlu olmayan çalışmamız bulgularının daha geniş serili çalışmalar ile değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner emboli, pnemoni, prokalsitonin.

8. SUMMARY

THE PLACE OF PROCALCITONIN IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PNEUMONIA AND PULMONARY EMBOLISM

Aim: Procalcitonin (PCT) is a new and increasingly widely used marker in the diagnosis of bacterial infections. While it may be at low or negligible levels in healthy individuals, these levels rise in systemic bacterial infections. PCT has been shown to rise in pneumonia patients, though there are only very limited data in the literature regarding whether PCT levels also increase in pulmonary embolism (PE) patients. New studies are needed on this subject.

Method: Patients presenting to the Karadeniz Technical University Medical Faculty Emergency Department between April and September 2009 with suspected PE or pneumonia and administered spiral CT were enrolled in this single-center, prospective, clinical study. Patients applying to the emergency department and with examination and laboratory findings (pulmonary imaging, C-reactive protein, D-dimer) within the diagnostic algorithm for PE and pneumonia and with suspected PE or pneumonia were recorded using standard data forms. Our study group of 176 cases was divided into four groups on the basis of the spiral CT results; 61 cases in Group A (PE only), 55 in Group B (pneumonia only), 12 in Group C (PE + pneumonia) and 48 in Group D (patients with diagnoses other than PE and pneumonia). At the end of the study, Group A, B, C and D patients' PCT levels and other parameters were compared.

Results: Of the symptoms at presentation, only chest pain was significantly higher in the PE patients compared to the remaining groups ($p=0.003$). Both rales and rhonchi were significantly higher in the pneumonia patients than in the other groups ($p<0.0001$, $p=0.003$). Pulmonary parenchymal infiltration and mediastinal lymphadenopathy were significantly greater in the pneumonia patients compared to the other groups ($p<0.0001$, $p=0.004$). According to the ECG results, only T negativity in DIII (T3 finding), a deep S wave in DI, a pathological Q wave in DIII and SIQ3T3 findings stemming from T negativity were significantly higher in the PE patients compared to the other groups in such a way as to assist in the differentiation of PE and pneumonia ($p=0.02$, $p=0.004$).

PCT levels among the study groups exhibited no differences that might be used in the differential diagnosis of PE and pneumonia ($p>0.05$). Optimal cut-off of 2011 pg/ml, sensitivity of 68.9, specificity of 41.1, NPV of 64.6 and PPV of 45.9 were determined for PCT in the differentiation of PE and pneumonia.

Only D-dimer levels were significantly higher in PE patients than in the other study groups.

Conclusion: Our findings indicate that PCT cannot be used as an assistant diagnostic tool in patients presenting to the emergency department with complaints such as dyspnea and fever and requiring differential diagnosis for PE and/or pneumonia. Our study stands in contrast to similar research in the literature, and its findings should now be evaluated with wider series studies.

Key Words: Pulmonary embolism, pneumonia, procalcitonin.

9. KAYNAKLAR

1. MSöderberg M, Hedström U, Sjunnesson M, Lärfars G, Jorup-Rönström C. Initial symptoms in pulmonary embolism differ from those in pneumonia: a retrospective study during seven years. *Eur J Emerg Med.* 2006;13:225-9.
2. Delèvaux I, André M, Aumaître O, Bègue RJ, Colombier M, Piette JC. Procalcitonin measurement for differential diagnosis between pulmonary embolism and pneumonia. *Crit Care Med.* 2003;31:661.
3. Köktürk N, Kanbay A, Bukan N, Ekim N. The Value of Serum Procalcitonin in Differential Diagnosis of Pulmonary Embolism and Community-Acquired Pneumonia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010;19.
4. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet.* 2001;109:369-84.
5. Palevsky, HI. Thromboembolic disease. In *Pulmonary and Respiratory Therapy Secrets*, 3rd Edition, edited by P.E. Parsons and J.E. Heffner, Mosby/Elsevier Inc., Philadelphia, PA, 2006:269-84.
6. Palevsky HI, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary thromboembolic disease. In: Fishman AP, Elias JA, Grippi MA et al (eds). *Pulmonary Disease and Disorders.* New York: McGraw-Hill, 1998:1297-329.
7. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158:585-93.
8. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med.* 2002;162:1182-9.
9. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism 1979 to 1998. *Am J Cardiol.* 2004;93:1197-9.
10. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, Folsom AR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med.* 2004;117:19-25.

11. 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.
12. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, Iotti M, Tormene D, Simioni P, Pagnan A. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica.* 2007;92:199-205.
13. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, Moia M, Guazzaloca G, Bertoldi A, Tomasi C, Scannapieco G, Ageno W. 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.
14. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol.* 2005;95:1525-6.
15. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107:14-8.
16. Bertina, RM. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost.* 2001;86:92-103.
17. Joffe HV, Goldhaber SZ. Upper-extremity deep vein thrombosis. *Circulation.* 2002;106:1874-80.
18. Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism. *Lancet.* 2004;363:1295-305.
19. 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.
20. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic States associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med.* 2003;138:128-34.
21. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood.* 2008;112:19-27.
22. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90:1004-8.
23. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA.* 1997;277:1305-7.

24. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Leone G. Epidemiology of factor V Leiden: Clinical implications. *Semin Thromb Hemost*. 1998;24:367-79.
25. Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Intern Med*. 1997;127:895-903.
26. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1527-35.
27. Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet*. 1994;344:1453-7.
28. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation*. 2006;114:28-32.
29. Lawrence M, Leung LK. Overview of the causes of venous thrombosis. *UpToDate* 2009
30. Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, Valle R, Barrón M, Guil M, Monreal M; RIETE Investigators. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. *Chest*. 2008;133:143-8.
31. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125:1-7.
32. Piccioli A, Falanga A, Baccaglioni U, Marchetti M, Prandoni P. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:694-9.
33. Kooij JD, van der Zant FM, van Beek EJ, Reekers JA. Pulmonary embolism in deep venous thrombosis of the upper extremity: more often in catheter-related thrombosis. *Neth J Med*. 1997;50:238-42.
34. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166:458-64.
35. Bauer KA. Venous thromboembolism in malignancy. *J Clin Oncol*. 2000;18:3078-83.
36. Rogers SO Jr, Kilaru RK, Hosokawa P, Henderson WG, Zinner MJ, Khuri SF. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg*. 2007;204:1211-21.

37. Merli GJ. Update. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism prophylaxis in orthopedic surgery. *Med Clin North Am.* 1993;77:397-411.
38. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med.* 1994;331:1601-6.
39. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med.* 2005;33:294-300.
40. Kujovich JL. Hormones and pregnancy: thromboembolic risks for women. *Br J Haematol.* 2004;126:443-54.
41. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004;292:1573-80.
42. Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med.* 2005;2 Suppl A:18-27.
43. Beasley R, Raymond N, Hill S, Nowitz M, Hughes R. eThrombosis: the 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility. *Eur Respir J.* 2003;21:374-6.
44. 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.
45. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB, Remy-Jardin M. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med.* 2006 21;144:390-6.
46. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizieres M, Sordelet D, Lapandry C, Cupa M, Adnet F. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med.* 2001 ;345:779-83.
47. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2000;21:1301-36.
48. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) *Lancet.* 1999 ;353:1386-9.
49. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, Newton EC, Godleski JJ. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med.* 1982;73:822-6.

50. Arseven O. Masif pulmoner embolizm. Turkish Journal of Intensive care medicine. 2004;4:168-78.
51. Arseven O. Venöz tromboembolizm. In: Travma. Eds: Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul 2005;24:1339-42.
52. Arseven O. Venöz tromboembolizm. Türk Toraks Derneği VI 118.Kış Okulu Kurs Kitabı 2007:156-17.
53. Schoenfeld CN. Pulmonary Embolism. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds)
54. Emenrcensy Medicine: A comprehensive Studt Guide (5th ed). New York, McGraw-Hill Co, 2000;396-401,
55. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2000;21:1301-36.
56. Harold IP, Mark AK, Alfred PF. Pulmonary thromboembolic disease. İn: Fishman AP (ed). Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. Ed: AP Fishman. Mc Graw-Hill Newyork1998;1297-1329,
57. Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJ. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. Chest. 2001;120:791-5.
58. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, Biel RK, Bharadia V, Kalra NK. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. Ann Intern Med. 2004;140:589-602.
59. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. Arch Intern Med. 2002;162:747-56.
60. Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. Clin Chem. 2003;49:1846-53.
61. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, Anderson D, Crowther M, Weitz JI, Bormanis J, Brill-Edwards P, Turpie AG, MacKinnon B, Gent M, Hirsh J. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. Ann Intern Med. 1998;129:1006-11.
62. De Monyé W, Sanson BJ, Mac Gillavry MR, Pattynama PM, Büller HR, van den Berg-Huysmans AA, Huisman MV; ANTELOPE-Study Group. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:345-8.

63. Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, Elliott CG, Fedullo PF, Hales CA, Hull RD, Hyers TM, Leeper KV Jr, Morris TA, Moser KM, Raskob GE, Shure D, Sostman HD, Taylor Thompson B. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1043-66.
64. Lee AY, Hirsh J. Diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Annu Rev Med.* 2002;53:15-33.
65. Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, Unger P-F, Junod A. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med.* 1996;156:531-6.
66. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger PF, Patenaude JV, Bounameaux H. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet.* 1999;353:190-5.
67. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, Leftheriotis G, Barghouth G, Cornuz J, Hayoz D, Bounameaux H. 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.
68. Ogawa Y, Nakao K, Itoh H, Suga S, Imura H. [Molecular biology of the natriuretic peptide system]. *Nippon Rinsho.* 1992;50:2885-92.
69. Fengler BT, Brady WJ. Fibrinolytic therapy in pulmonary embolism: an evidence-based treatment algorithm. *Am J Emerg Med.* 2009;27:84-95.
70. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allescica G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:864-71.
71. 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 pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest.* 1991;100:598-603.
72. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest.* 1995;107:139-43.
73. 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.

74. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spiral computed tomography replace the ventilation-perfusion scan? *Clin Chest Med.* 2003;24:29-38.
75. Okay K, Cemri M, Cengel A. [Acute pulmonary embolism]. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2005;5:221-6.
76. Stein, PD, Saltzman, HA, Weg, JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1991;68:1723-4.
77. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, Mihoubi A, Morand P, Baudouy M. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads-80 case reports. *Chest* 1997;111:537.
78. Gibson NS, Sohne M, Buller HR. Prognostic value of echocardiography and spiral computed tomography in patients with pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11:380-4.
79. Lorut C, Ghossains M, Horellou MH, Achkar A, Fretault J, Laaban JP. A noninvasive diagnostic strategy including spiral computed tomography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1413-8.
80. Arseven O, Sevinç C, Alata H F et al. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzla Hı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10.
81. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, Kumar AB, Davis SJ, Fallon MJ, Morris IT, Drury PJ, Cala LA. Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology.* 1999;210:353-9.
82. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA.* 1990;263:2753-9.
83. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med.* 2001;161:92-7.
84. Musset D, Parent F, Meyer G, Maître S, Girard P, Leroyer C, Revel MP, Carette MF, Laurent M, Charbonnier B, Laurent F, Mal H, Nonent M, Lancar R, Grenier P, Simonneau G; Evaluation du Scanner Spirale dans l'Embolie Pulmonaire study group. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet.* 2002;360:1914-20.
85. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, Unger PF, Junod A, Patenaude JV, Bounameaux H. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal

results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med.* 2000;160:512-6.

86. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. 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.
87. 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.
88. Perrier A, Bounameaux H. Cost-effective diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2001;86:475-87.
89. Schoepf UJ, Savino G, Lake DR, Ravenel JG, Costello P. The Age of CT Pulmonary Angiography. *J Thorac Imaging.* 2005;20:273-9.
90. Van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruip MJ, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FW, Nijkeuter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW; Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA.* 2006;295:172-9.
91. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med.* 2001;135:98-107.
92. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, Furber A, Revel MP, Howarth N, Davido A, Bounameaux H. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2005;352:1760-8.
93. Leclercq MG, Lutisan JG, van Marwijk Kooy M, Kuipers BF, Oostdijk AH, van der Leur JJ, Büller HR. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and D-dimer levels: a management study. *Thromb Haemost.* 2003;89:97-103.
94. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2004;164:2483-7.
95. Ghanima W, Almaas V, Aballi S, Dörje C, Nielssen BE, Holmen LO, Almaas R, Abdelnoor M, Sandset PM. Management of suspected pulmonary embolism (PE) by

D-dimer and multi-slice computed tomography in outpatients: an outcome study. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1926-32.

96. Elias A, Cazanave A, Elias M, Chabbert V, Juchet H, Paradis H, Carrière P, Nguyen F, Didier A, Galinier M, Colin C, Lauque D, Joffre F, Rousseau H. Diagnostic management of pulmonary embolism using clinical assessment, plasma D-dimer assay, complete lower limb venous ultrasound and helical computed tomography of pulmonary arteries. A multicentre clinical outcome study. *Thromb Haemost.* 2005;93:982-8.
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.
99. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H, Ducassé JL, Didier A, Colin C, Rousseau H, Nguyen F, Joffre F. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2004;91:187-95.
100. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost.* 2000;84:548-52.
101. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998 ;129:997-1005.
102. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Raskob GE, Gill GJ, Jay RM, Leclerc JR, David M, Coates G. Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest.* 1985;88:819-28.
103. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ.* 2005;331:259.
104. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, Lang E, Stiell I, Kovacs G, Dreyer J, Dennie C, Cartier Y, Barnes D, Burton E, Pleasance S, Skedgel C, O'Rourke K, Wells PS. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298:2743-53.

105. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ*. 2005;331:259.
106. Miniati M, Monti S, Pratali L, Di Ricco G, Marini C, Formichi B, Prediletto R, Michelassi C, Di Lorenzo M, Tonelli L, Pistolesi M. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med*. 2001;110:528-35.
107. Rudoni RR, Jackson RE, Godfrey GW, Bonfiglio AX, Hussey ME, Hauser AM. Use of two-dimensional echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolus. *J Emerg Med*. 1998;16:5-8.
108. Perrier A, Tamm C, Unger PF, Lerch R, Sztajzel J. Diagnostic accuracy of Doppler-echocardiography in unselected patients with suspected pulmonary embolism. *Int J Cardiol*. 1998;65:101-9.
109. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:388-416.
110. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 1997;46:1-79.
111. Rello J, Ausina V, Castella J, Net A, Prats G. Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. Influence of level of consciousness with implications for therapy. *Chest*. 1992;102:525-9.
112. Gwatkin DR. Acute respiratory infections in under-fives: 15 million deaths a year. *Lancet* 1985;2:699.
113. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi Ulusal Hastalık Yüku ve Maliyeti Etkinlik Projesi, 2004 (www.toraks.org.tr).
114. Özlü T, Çetinkaya F, Öztuna F, Bülbül Y. Trabzon Merkez Sağlık Ocaklarına Başvuran Olgularda Solunum Yolu İnfeksiyonlarının Değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi* 2002;3: 41.
115. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax*. 2001;56 Suppl 4:IV1-64.
116. Türkiye İstatistik Kurumu, Sağlık İstatistikleri (<http://www.tuik.gov.tr>).
117. Garibaldi RA. Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults: incidence, etiology and impact. *Am J Med* 1985;78:32-7.

118. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis*. 2010;50:202-9.
119. Sullivan RJ Jr, Dowdle WR, Marine WM, Hierholzer JC. Adult pneumonia in a general hospital. Etiology and host risk factors. *Arch Intern Med*. 1972;129:935-42.
120. Marrie TJ, Poulin-Costello M, Beecroft MD, Herman-Gnjidic Z. Etiology of community-acquired pneumonia treated in an ambulatory setting. *Respir Med*. 2005;99:60-5.
121. Wattanathum A, Chaoprasong C, Nunthapisud P, Chantaratchada S, Limpairojn N, Jatakanon A, Chanthadisai N. Community-acquired pneumonia in southeast Asia: the microbial differences between ambulatory and hospitalized patients. *Chest*. 2003;123:1512-9.
122. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest*. 2005;128:3854-62.
123. Guthrie R. Community-acquired lower respiratory tract infections: etiology and treatment. *Chest*. 2001;120:2021-34.
124. Fang GD, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu VL, Kapoor W, Grayston JT, Wang SP, Kohler R, Muder RR. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1990;69:307-16.
125. de Roux A, Ewig S, García E, Marcos MA, Mensa J, Lode H, Torres A. Mixed community-acquired pneumonia in hospitalised patients. *Eur Respir J*. 2006;27:795-800.
126. Bates JH, Campbell GD, Barron AL, McCracken GA, Morgan PN, Moses EB, Davis CM. Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest*. 1992;101:1005-12.
127. Theerthakarai R, El-Halees W, Ismail M, Solis RA, Khan MA. Nonvalue of the initial microbiological studies in the management of nonsevere community-acquired pneumonia. *Chest*. 2001;119:181-4.
128. Lidman C, Burman LG, Lagergren A, Ortqvist A. Limited value of routine microbiological diagnostics in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis*. 2002;34:873-9.
129. Kolsuz M, Erginel S, Alataş O, Alataş F, Metintaş M, Uçgun I, Harmanci E, Colak O. Acute phase reactants and cytokine levels in unilateral community-acquired pneumonia. *Respiration*. 2003;70:615-22.

130. Bircan A, Kaya O, Gökirmak M, Oztürk O, Sahin U, Akkaya A. [C-reactive protein, leukocyte count and ESR in the assessment of severity of community-acquired pneumonia]. *Tuberk Toraks*. 2006;54:22-9.
131. Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, Spiers EM, Winter JH. C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest*. 1995;108:1288-91.
132. Hansson LO, Hedlund JU, Orqvist AB. Sequential changes of inflammatory and nutritional markers in patients with community-acquired pneumonia. *Scand J Clin Lab Invest*. 1997;57:111-8.
133. Abul Y, Karakurt S, Ozben B, Toprak A. C-reactive protein in acute pulmonary embolism. *J Investig Med*. 2011;59:8-14.
134. Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Grau E, Querol-Borrás JM, Climent JL, Gomez E, Martinez I. Plasma d-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2004;126:1087-92.
135. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 2004;164:637-44.
136. Alves DW, Kennedy MT. Community-acquired pneumonia in casualty: etiology, clinical features, diagnosis, and management (or a look at the "new" in pneumonia since 2002). *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10:166-70.
137. Tew J, Calenoff L, Berlin BS. Bacterial or nonbacterial pneumonia: accuracy of radiographic diagnosis. *Radiology*. 1977;124:607-12.
138. Hatipoğlu ON, Taşan Y, Yüksekol i, et al. Sequential IV cefuroxime/oral cefuroxime axetil versus sequential IV ampicillin-sulbactam/oral amoxicilline-clavulanate therapy in moderate community-acquired pneumonia. *Turk Respir J* 2000;1:40-5.
139. Hatipoglu ON, Tasan Y. A comparative efficacy and safety study of clarithromycin, roxithromycin and erythromycin stearate in mild pneumonia. *Yonsei Med J*. 2000;41:340-4.
140. Saltoğlu N, Taşova Y, Yılmaz G, Mıdıklı D, Köksal F, Aksu HS, Dünder iH. Toplumda edinilmiş pnömoni: etyoloji, prognoz ve tedavi. *Flora* 1999;4:245-52.
141. Özlü T. Yaşlılarda pnömoni. In: Numanoglu N, Willke A, eds *Güncel Bilgiler Işığında Pnömoniler*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2000:332-45.
142. Arseven O. Toplumda edinilmiş alt solunum yolu infeksiyonları: klinik yaklaşım, ampirik tedavi ve yeni makrolidler. *Ankem Derg* 1991;5:312-9.

143. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243-50.
144. España PP, Capelastegui A, Quintana JM, Soto A, Gorordo I, García-Urbaneja M, Bilbao A. A prediction rule to identify allocation of inpatient care in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2003;21:695-701.
145. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58:377-82.
146. de Vries PA, van der Werf TS, Manson WL, Zijlstra JG.[Choice of antimicrobial therapy for Legionella infection]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005;149:452-7.
147. Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, Thomas R. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med.* 2000;26:1232-8.
148. 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.
149. Müller B, Becker KL, Schächinger 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.
150. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1605-8.
151. 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.
152. Bossink AW, Groeneveld AB, Thijs LG. Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-alpha1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. *Clin Infect Dis.* 1999;29:398-407.
153. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res.* 1996;1:331-3.
154. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:206-17.

155. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Müller B. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 ;174:84-93.
156. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, Huber P, Müller B, Tamm M. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest.* 2007;131:9-19.
157. Masiá M, Gutiérrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, Hernández I. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest.* 2005;128:2223-9.
158. Toikka P, Irjala K, Juvén T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M, Ruuskanen O. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:598-602.
159. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, et al. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004;8:234-42.
160. Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nysten ES, Snider RH, Simon GL, Goldberg RL, Becker KL. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3296-301.
161. Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, De Geyter C, Keller U, Müller B. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6014-21.
162. Summah H, Qu JM. Biomarkers: a definite plus in pneumonia. *Mediators Inflamm.* 2009;2009:675753.
163. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation.* 2003;108:2726-9.
164. 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.
165. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, Birmingham JM, Goldhaber SZ. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2002;40:133-44.
166. Heim SW, Schectman JM, Siadaty MS, Philbrick JT. D-dimer testing for deep venous thrombosis: a metaanalysis. *Clin Chem.* 2004;50:1136-47.

167. Boehlen F, Epiney M, Boulvain M, Irion O, de Moerloose P. [Changes in D-dimer levels during pregnancy and the postpartum period: results of two studies]. *Rev Med Suisse*. 2005;1:296-8.
168. Norbert Suttorp, Tobias Welte, Reinhard Marre *Community-acquired pneumonia* Springer 2007;31.
169. Murphy RL, Vyshedskiy A, Power-Charnitsky VA, Bana DS, Marinelli PM, Wong-Tse A, Paciej R. Automated lung sound analysis in patients with pneumonia. *Respir Care*. 2004;49:1490-7.
170. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA, Jackson LA. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1642-50.