

TC.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**PULMONER TROMBOEMBOLİDE ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ'NİN
PROGNOSTİK ROLÜ**

**PROGNOSTIC VALUE OF RED CELL DISTRIBUTION WIDTH IN PATIENTS
WITH PULMONARY EMBOLISM**

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHTAP PEHLİVANLAR KÜÇÜK

TRABZON 2014

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**PULMONER TROMBOEMBOLİDE ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ'NİN
PROGNOSTİK ROLÜ**

**PROGNOSTIC VALUE OF RED CELL DISTRIBUTION WIDTH IN PATIENTS
WITH PULMONARY EMBOLISM**

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHTAP PEHLİVANLAR KÜÇÜK

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. FUNDA ÖZTUNA

TRABZON 2014

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Pulmoner Embolizm

2.1.1. Giriş

2.1.2. Akut PTE’de Epidemiyoloji – Mortalite

2.1.3. Akut PTE’de Patofizyoloji

2.1.4. Akut PTE’de Risk faktörleri

2.1.4.1. Hastayla İlgili Risk Faktörleri

2.1.4.2. Derin Ven Trombozu (DVT)

2.1.4.3. Yüzeysel Ven Trombozu (YVT)

2.1.5. Akut PTE Hastalarında Başvuru Kliniği

2.1.6. Akut PTE’de Tanısal Yaklaşım ve Tetkikler

2.1.6.1. Birinci Basamak Tanısal Testler

2.1.6.2. Klinik Risk Değerlendirmesi

2.1.6.3. İkinci Basamak Tanısal Testler

2.2. Eritrosit Dağılım Genişliği - RDW (Red Cell Distribution of Width)

2.2.1. Kan Düzeyinin Arttığı Durumlar

2.2.2. Kan Düzeyinin Azaldığı Durumlar

2.3. Pulmoner Emboli Olgularının Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH) Açısından İzlemi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizayını

3.2. Olgular

3.3. İzlem

3.4. İstatiksel analiz

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubu

4.2. Hastaların Genel Özellikleri

4.3. Çalışma Grubu Verileri

4.4. Hasta Gruplarının RDW Düzeyine Göre Karşılaştırılması

4.5. EKO Parametrelerinin Mortaliteyi Göstermedeki Değeri – ROC Analizi

4.6. Korelasyon Analizleri

4.7. Pulmoner Emboli Olgularında Mortalite Prediktörleri

4.8. Pulmoner Emboli Olgularının Başvuru ve 6. Ay Takipleri

5. TARTIŞMA

6. SONUÇ

7. KAYNAKLAR

KISALTMALAR

- **ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
- **AKG:** Arter Kan Gazı
- **aPTT:** Activated Partial Thromboplastin Time
- **BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- **BTPA:** Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi
- **BUN:** Blood Urea Nitrogen
- **CRP:** C-Reaktif Protein
- **ÇDBT:** Çok Dedektörlü BT
- **DMAH:** Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
- **DSA:** Dijital Substraksiyon Anjiyografi
- **DVT:** Derin Ven Trombozu
- **EKG:** Elektrokardiyografi
- **EKO:** Ekokardiyogram
- **KBY:** Kronik Böbrek Yetmezliği
- **KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
- **KTEPH:** Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon
- **KUS:** Kompresyon Ultrasonografisi
- **PA:** Pulmoner Arter
- **PAB:** Pulmoner Arter Basıncı
- **PHT:** Pulmoner Hipertansiyon
- **PTE:** Pulmoner Emboli
- **PVR:** Pulmoner Vasküler Rezistans
- **RA:** Sağ Atrium
- **RDW:** Red Cell Distribution of Width -Eritrosit Dağılım Genişliği
- **RV:** Sağ Ventrikül
- **RVEF:** Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
- **RVOT:** Sağ Ventrikül Çıkış Yolu
- **SPESE:** Basitleştirilmiş PTE Ciddiyet Skorlaması
- **T. Jet Vel. :** Triküspit Jet Velosite - Triküspit Doruk Geri Kaçış Hızı
- **TAPSE:** Triküspit Annuler Plane Systolic Excursion

- **TASV:** Triküspit Annuler Sistolik Velosite
- **TDBT:** Tek Dedektörlü BT
- **tPA:** Tissue Plasminogen Activator
- **TSV:** Triküspit S' Velositesi
- **USG:** Ultrasonografi
- **V/Q Sintigrafisi:** Ventilasyon-Perfüzyon Sintigrafisi
- **VTE:** Venöz Tromboemboli
- **YVT:** Yüzeysel Ven Trombozu

TABLolar ve ŐEKİLLER LİSTESİ

Tablo-1: Venöz Tromboz Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Tablo-2: Wells Yöntemine Göre Pulmoner Emboli Klinik Skorlaması

Tablo-3: PHT Varlığını Saptamada Doruk Triküspit Geri Kaçış Hızını (t.jetvel.) ve Dinlenme Halinde Doppler ile Hesaplanan PA Sistolik Basıncını (normal atrial basıncın 5mmHg olduğu varsayılarak) ve PHT'yi Düşündüren Ek EKO Değişkenleri Temel Alan Takdiri Ölçütler

Tablo-4: Grup-1 (RDW < %15.2) ve Grup-2 (RDW ≥ %15.2) Pulmoner Emboli Olgularında Demografik Veriler

Tablo-5: Grup-1 (RDW < %15.2) ve Grup-2 (RDW ≥ %15.2) Pulmoner Emboli Olgularında Risk Faktörleri Karşılaştırılması

Tablo-6: Grup-1 (RDW < %15.2) ve Grup-2 (RDW ≥ %15.2) Pulmoner Emboli Hastalarında Laboratuvar Değerleri

Tablo-7: Grup-1 (RDW < %15.2) ve Grup-2 (RDW ≥ %15.2) Pulmoner Emboli Olgularında EKO Değişkenleri

Tablo-8: Ölen ve Yaşayan PTE Hastalarında Laboratuvar Testlerinin Değerlendirilmesi

Tablo-9: Ölen ve Yaşayan Pulmoner Emboli Hastalarında EKO Parametreleri

Tablo-10: Pulmoner Embolide Mortalite Prediktörleri (Multivaryant Lojistik Regresyon Analizi)

Tablo-11: PTE Hastalarının Başvuru ve 6. Ay Verileri

Şekil-1: Yüksek Riskli PTE Şüphesinde Tanı Algoritması

Şekil-2: Yüksek Riskli Olmayan PTE Şüphesinde Tanı Algoritması

Şekil-3: PTE 'de Mortalite Değerlendirmede RDW ROC Eğrisi

Şekil-4: Mortal Seyreden PTE Olgularında RDW Ortanca Değerini Gösteren Grafik

Şekil-5: Mortal Seyreden Hastalarda Triküspit Jet Velositenin ROC Eğrisi

Şekil-6: RDW İle Yaş ve TAPSE Arasındaki Korelasyon

1. GİRİÇ VE AMAÇ

Pulmoner emboli (PTE) sık karşılaşılan bir kardiyovasküler acil durumdur. Pulmoner arteriyel yatağın tıkanması sonucu, yaşamı tehdit eden akut, ama sıklıkla geri dönüşlü sağ ventrikül yetersizliğine yol açabilir.

Eritrosit dağılım genişliği (RDW) ise rutin hemogramda çalışılan eritrosit maturasyonunu gösteren ve özellikle anemide artan bir parametredir. Son yıllarda özellikle kardiyovasküler hastalığı olanlarda (myokard enfaktüsü, koroner arter hastalığı) RDW seviyesinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Yine yoğun bakımda ölen hastalarda ve pulmoner hipertansiyonu (PHT) olanlarda RDW seviyesi daha yüksek bulunmuştur.

RDW seviyesinin inflamasyon ve nutrisyonel bozukluklarda yükseldiğine dair literatür bilgisi mevcuttur. PTE vakalarında inflamasyon biyobelirteçlerinden CRP, troponin ve NT-proBNP seviyelerinin yükseldiği bilinmektedir. Dolayısıyla kan RDW düzeyinin de PTE'nin seyrinde yüksek bulunması olasıdır.

Çalışmamızda, akut dönemde PTE ağırlık tayininde; Ekokardiyografi (EKO) ve RDW'nin beraber kullanımıyla mortalite, sağ ventrikül yetmezliği; kronik dönemde ise KTEPH (Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon) gelişimi öngörülebilir mi ve bu hastalarda RDW'nin anlamlı eşik değeri saptanabilir mi sorularına cevap arandı. Bu güne kadar yapılan birçok çalışma geriye dönük, heterojen bir hasta grubunu içermekte ve anlık değişikliklerin gözlemine olanak sağlamaksızın veri toplama şeklinde oluşturulmuştur. Bu çalışma PTE olgularında RDW düzeyini etkileyecek birçok olası durum dışlanarak daha homojen bir hasta grubunun ileriye dönük takibi şeklinde planlanmıştır.

Bu çalışmada günlük rutin laboratuvar tetkikleri içerisinde çalışılan basit, ucuz ve kolay elde edilebilir bir test olan RDW ile PTE tanılı hastalarda akut dönemde mortaliteyi öngörmek ve kronik dönemde prognozu tayin etmede fikir sahibi olabilmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Pulmoner Embolizm

2.1.1. Giriş

PTE, genellikle derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonudur. Çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması ile gelişir. Mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç ve önlenebilir bir hastalıktır.

Venöz tromboemboli (VTE); venöz trombozis ve PTE'den meydana gelen, her gün oluşan sayısız ölümlerden sorumludur. Semptom ve klinik bulguların sadece bu hastalığa özgü olmaması tanı güçlüklerine neden olmaktadır [1, 2]. Uygun tanı yöntemleri kullanıldığında DVT' si olan hastaların % 50'sinde PTE saptanabilir. PTE'li hastaların da yaklaşık % 70'inde uygun tanı yöntemleri kullanılırsa DVT saptanabilir [3].

Klinik tabloya göre, başlangıç tedavisi esas olarak tıkanmış pulmoner arterlerden (PA) kan akımının yeniden sağlanmasıdır. Hem başlangıç tedavisi hem de yeni emboli oluşumunu önlemek için uzun süreli antikoagülasyon tedavisi, geçerliliği kabul edilmiş tedavi yöntemidir [4].

2.1.2. Akut PTE'de Epidemiyoloji – Mortalite

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre VTE' nin ortalama yıllık insidansı yaklaşık 1/1000 olup, yaşla birlikte artar ve 80 yaşından sonra 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir [5, 6]. Yılda 100 000 kişi başına 40-53 kişiye PTE tanısı konmasına karşılık, ABD'de yıllık insidansın 600 000 olgu olduğu tahmin edilmektedir [7]. Fransa'da yaşayan 342.000 kişiyi içeren topluma dayalı, daha yakın zamanlı bir çalışmada, VTE ve PTE insidansları sırasıyla 18.3 ve 6.0/10 000/yıl olarak belirlenmiştir [8].

Yaklaşık 20 yıllık süre içerisinde 42 milyon ölümün incelendiği bir çalışmada 600.000 kişinin (~%1.5) PTE nedeni kaybedildiği saptanmıştır, bu değerler şüphesiz normal rakamların altındadır, muhtemelen yarıdan çok PTE olgusu tanı alamadan

kaybedilmektedir [9, 10]. Tedavi edilmemiş PTE olgularında mortalite %30 civarındadır. Bu ölümlerin çoğunun nedeni tekrarlayan embolilerdir [11]. Diğer bir kaynağa göre PTE'de ilk 30 günlük erken mortalite oranı % 7 ile 11 arasında değişmektedir. PTE ile başvuran hastalarda, yineleyen ataklar; DVT ile başvuran hastalara göre üç kat daha fazla ortaya çıkma eğilimindedir [12].

VTE olgularının %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülür [13, 14]. Nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır [15].

2.1.3. Akut PTE'de Patofizyoloji

PTE olgularının çoğu (yaklaşık %75) alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanır. Daha az oranda sağ kalp, renal, üst ekstremitte venlerinden de kaynaklanabilir. Sık gözlenmeyen fakat önemli olan diğer bir kaynak, özellikle kadınlarda pelvik venlerdir. Klinik olarak tanı alan olguların çoğu da iliofemoral venlerden köken alır [16, 17]. Baldır ven trombüslerinin çoğu spontan regrese olurken tedavi edilmeyen olguların %20-30 kadarında sebat eder ve proksimal venlere kadar uzanır. Alt ekstremitte trombüslerinin çoğu kan akımın yavaşladığı ve bifurkasyon alanlarına yerleşirler.

Akciğerlere seyahat eden büyük trombüsler ana pulmoner arterlere ve lobar dallara yerleşerek hemodinamik instabiliteye neden olurken, daha küçük trombüsler distal pulmoner arter dallarına ulaşarak parietal plevrada inflamatuvar yanıtı tetikleyerek plevral ağrı nedeni olurlar. Küçük emboliler plevral ağrı yanı sıra irrite eden öksürük, hemoptizi, ateş, sürtünme sesi, plevral konsolidasyon nedeni olurlar.

Tüm olguların %10 kadarında enfarktüs oluşur ve sıklıkla akut pnömoni ile karışır, bunlar da özellikle zeminde kardiyovasküler problemi olan hastalardır [18]. PTE'nin damar yatağını tıkamasıyla birlikte önce ölü boşluk ventilasyonu, ardından histamin-serotonin gibi mediatörlerin salınımına bağlı olarak terminal bronşiolerde bronkokonstriksiyon, ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği, difüzyon azalması ve şant sonucu hipoksemi gelişir. Perfüzyonu bozulan segmentte takipneye bağlı hipokapni ve azalmış sürfaktan nedeniyle 24-48 saat içerisinde çizgisel atelektaziler oluşur [19-21]. Hipotansiyon sol ventrikül ön yükünü azaltarak ve sağ ventrikül outflowunu engelleyerek pulmoner vasküler rezistansı (PVR) arttıran azalmış kardiyak outputa bağlıdır. PVR trombüsün oluşturduğu vasküler yataktaki fiziksel obstrüksiyon ve oluşan vazokonstriksiyona bağlı artar.

Damar yatağının %75'inden fazlasının aniden tıkanıdığı masif embolizm sonucu yeterli pulmoner perfüzyonu sağlamak için sağ ventrikül sistolik basıncının kısa sürede 50 mmHg ve ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) kısa sürede 40 mmHg'nin üzerine çıkması ile akut sağ ventrikül dilatasyonu, sistolik disfonksiyonu ve kardiyovasküler kollaps (sistemik hipotansiyon, şok) gelişir [22].

Normal bireylere göre zeminde kardiyopulmoner hastalığı olanlarda PTE sonrası kardiyak outputta azalma daha sık olmaktadır. Ayrıca koroner arter hastalığı olanlarda sağ ventrikül yetmezliği gelişme olasılığı daha yüksektir [23].

2.1.4. Akut PTE'de Risk Faktörleri

PTE tanımlanabilir zemin hazırlayan herhangi bir etken olmaksızın da ortaya çıkabilir; ancak bu etkenlerden biri ya da daha fazlası genellikle belirlenebilir. International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) 'a göre bu oran %20 olarak bildirilmiştir [24].

2.1.4.1. Hastayla İlgili Risk Faktörleri

Bu grupta yaş, daha önce geçirilmiş VTE öyküsü, aktif kanser, ekstremitte parezisi ile birlikte nörolojik hastalık, kalp hastalığı ya da akut solunum yetersizliği gibi uzun süre yatmayı gerektiren hastalıklar ve konjenital ya da edinsel trombofili, hormon yerine koyma tedavisi ve oral kontraseptif kullanımı yer almaktadır [25]. Bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik olgularda malignite ve trombofili olasılığı daha yüksektir [25]. Diabetes mellitus hastalarında da PTE riski yüksektir [6, 26]. Malign hastalıklar ile VTE ilişkisi iyi bilinmektedir [27]. Kanser hastalarında %4-28 oranında VTE saptanır [28, 29]. Tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde, lokalize olanlara göre risk 1.4 - 21.5 kat fazladır [30]. İmmünespresif ya da sitotoksik kemoterapi alan hastalarda risk daha da artar. Ek olarak bayanlarda obezite ($\geq 29 \text{ kg/m}^2$), ağır sigara içiciliği (> 25 sigara /her gün) hipertansiyon, otoimmün hastalıklar da sayılabilir [31].

VTE insidansı yaşla birlikte artar ve bu; hem idiyopatik hem de sekonder PTE için geçerlidir [8, 32]. Akut PTE'li hastalarda yaş ortalaması 62'dir; hastaların yaklaşık %65'i 60 yaş ya da üzerindedir. Elli yaşından genç olanlarla karşılaştırıldığında, 80 yaşın

üzerinde olan hastalarda gözlenen oranlar sekiz kat yüksektir [33]. Ancak ileri yaşın bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı halen tartışmalı bir konudur.

Yine idiyopatik PTE ile myokard enfarktüsü ve inme gibi kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir [34, 35]. Santral venöz kateter ya da transvenöz pacemaker uygulanan hastalarda üst ekstremitede DVT veya PTE gelişme riski artmaktadır [36]. Travma hastalarında ilk bir hafta içerisinde PTE riski normal popülasyona göre yüksektir. PTE riski gebelikte beş kat artmaktadır [37]. Özellikle post-partum dönemde, pre-eklampsi gelişenlerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk yüksektir [38]. Oral kontraseptif kullanımı da riski arttıran diğer bir faktördür [19]. Postmenapozal hormon replasman tedavisinde kullanılan östrojenin dozu arttıkça ve ek olarak progesteron eklendikçe VTE riski 2 - 5 kat kadar artar [39, 40].

2.1.4.2. Derin Ven Trombozu (DVT)

PTE DVT'nin sık görülen bir komplikasyonudur. DVT olgularının %50'den fazlasında görülür. Bu nedenle DVT'ye zemin hazırlayan nedenler aynı zamanda PTE nedenidir. VTE nedenleri kalıtsal ve kazanılmış olmak üzere iki gruba ayrılırlar [41, 42]. Kalıtsal nedenleri: Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, protein S eksikliği, protein C eksikliği, antitrombin eksikliği, disfibrinojenemi olarak sayılabilirken kazanılmış bozukluklar Tablo-1'de sıralanmıştır. VTE' ye yol açan majör teori Virchow triadı olarak adlandırılır;

1. Azalmış kan akımı (staz)
2. Vasküler endotelial hasar
3. Hiperkoagülabilite

VTE olgularının %75'inde bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörleri saptanır [43, 44].

Tablo-1: Venöz Tromboz Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Edinsel bozukluklar
Malignensi
Santral venöz kateterin varlığı
Cerrahi, özellikle ortopedik
Travma
Gebelik
Oral Kontraseptifler
Hormon replasman terapisi
Tamoxifen, talidomid, lenalidomid
Immobilizasyon
Konjestif yetersizlikler
Antifosfolipid antikor sendromu
Myeloproliferatif bozukluklar
Polisitemia Vera
Esansiyel trombositopeni
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
İnflamatuvar bağırsak hastalığı
Nefrotik sendrom

Hastalarda sıklıkla VTE nedeni olarak birden çok faktör bir arada bulunur. VTE prevalansının araştırıldığı toplum temelli bir çalışmada hastaların %56'sında altta sıralanan altı faktörün üçünden fazlası saptanmıştır [45];

- Önceki ay 48 saatten çok immobilité
- Hastane başvurusu
- Cerrahi
- Malignensi
- Son 3 ayda geçirilmiş enfeksiyon
- Tekrarlayan hastane yatışları

2.1.4.3. Yüzeysel Ven Trombozu (YVT)

Derin ven trombozundan daha az ciddi bir durumdur, kalıtsal ya da kazanılmış trombofilik durumlara bağlı olabilir ve DVT'ye ya da PTE'ye progrese olabilir [46, 47]. Alt extremité YVT'sinin ultrasonla doğrulandığı 63 hasta ile yapılan ve DVT, variköz

venler, malignite, otoimmün hastalıkların olmadığı bir çalışmada alttaki gözlemler yapılmıştır [48];

- %32 hastada geçen 4 yıllık sürede DVT gelişmiştir
- %24 hastada tekrarlayan YVT atakları gelişmiştir

Bazı hasta gruplarında genetik risk faktörlerinin özellikle araştırılması gerekir [49, 50].

Bu durumlar aşağıda belirtilmiştir:

- > 40 yaş nedeni açıklanamayan tekrarlayan VTE atakları
- Ailesinde VTE öyküsü saptananlarda
- Olağan dışı bölgelerde (üst ekstremité, batin içi venler) tromboz gelişenlerde
- Tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlarda
- Warfarine bağılı deri nekrozu öyküsü olanlarda
- Neonatal tromboz öyküsü olanlarda

Majör cerrahi girişim, VTE'ye neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45 - 90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim VTE riskini 6 - 22 kat artırır, yine kısa süreli (1 hafta) immobilite de risk faktörleri arasındadır [5].

2.1.5. Akut PTE Hastalarında Başvuru Kliniği

Olguların % 90'ında PTE şüphesi, tek başına ya da bir arada görülen dispne, göğüs ağrısı ve senkop gibi klinik belirtiler sonucunda doğar. Bazı serilerde dispne, takipne ya da göğüs ağrısı, PTE'li hastaların %90'ından fazlasında bildirilmiştir [51]. En ağır olgularda, şok ve arteryel hipotansiyon bulunabilir. Dispne ile birlikte ya da tek başına plöretik göğüs ağrısı, PTE'nin en sık rastlanan bulgularından biridir. Retrosternal anjina benzeri bir ağrı, sağ ventrikül iskemisi ile ilişkili olabilir. Bazı olgularda dispne yavaş seyirli ve diğer tanımlarla karışabilecek nitelikte olabilir, böyle olgularda semptom başlangıcından haftalar sonra diğer nedenler ekarte edilerek PTE tanısı konulabilir. PIOPED [52] ve UPET [53] çalışmalarında PTE geçiren olgularda görülen en sık semptomlar nefes darlığı ve göğüs ağrısı, en sık bulgu takipne olarak belirtilmiştir.

2.1.6. Akut PTE'de Tanısal Yaklaşım ve Tetkikler

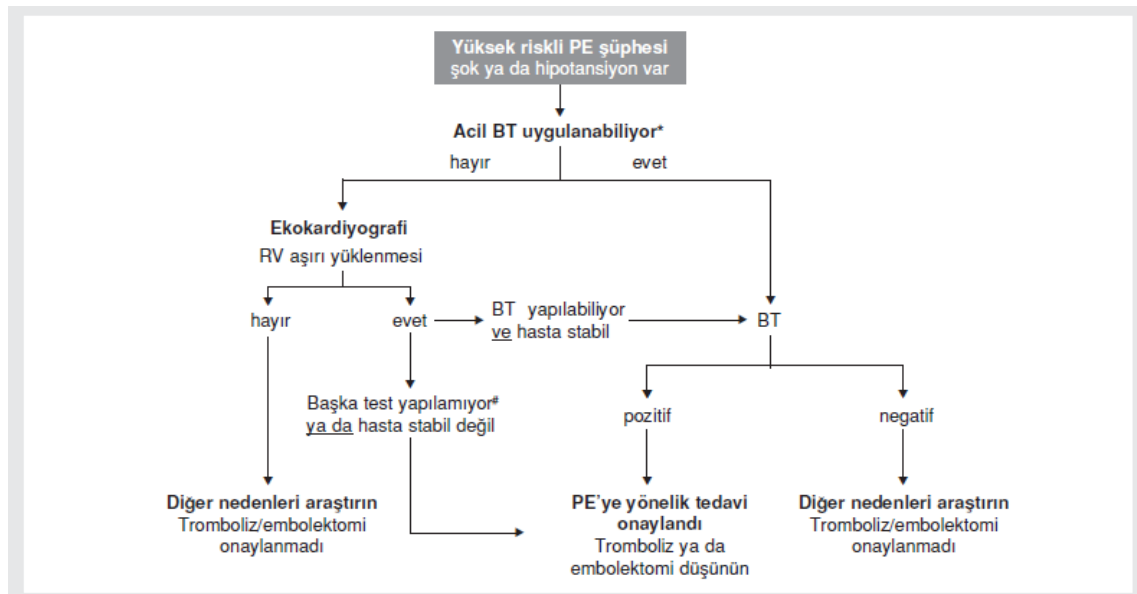
Klinik bulgular, rutin laboratuvar verileri, elektrokardiyogram (EKG), akciğer grafisi ve arteryel kan gazları PTE tanısı koymada veya dışlamada yeterli olmamaktadır. Dispne,

plörit, göğüs ağrısı, takipne, taşikardi gibi nonspesifik bulgular ve VTE risk faktörlerinden bir veya birkaçının bulunması PTE kuşkusu doğurur ama PTE tanısı koydurmaz.

PTE tanısında altın standart olarak kabul edilen pulmoner anjiyografi ise invaziv, pahalı ve komplikasyonları olan bir yöntemdir [54, 55]. Bu nedenle, PTE kuşkusu karşısında en azından hangi olguda ileri incelemenin gerektiğinin belirlenmesine yardımcı olacak tanı algoritmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. PTE kuşkulu hastaların ancak %25'ine objektif testlerle (Spiral BT, doppler USG) doğrudan tanı konulabilmektedir [52, 56].

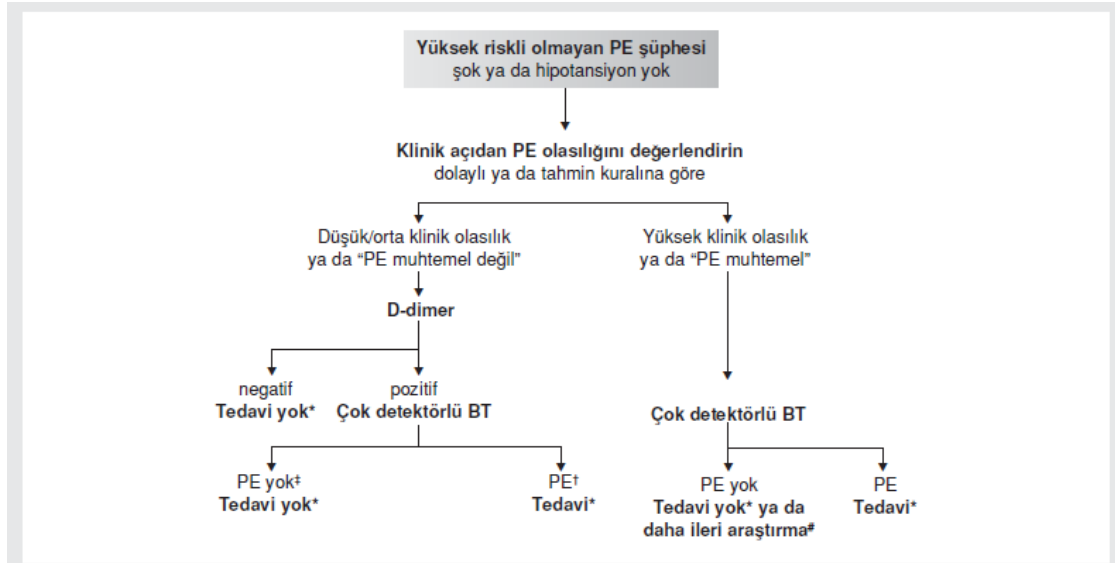
Tanı stratejileri; klinik tabloya (submasif–masif–nonmasif), yaşa, akciğer rezervine, ek hastalıklarının varlığına ve şiddetine göre farklılıklar gösterebilir. Masif PTE’de hipotansiyon-şok veya kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur. Submasif PTE’de normal sistemik kan basıncına karşılık EKO’da saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları söz konusudur. Non-masif PTE’de ise, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal bulunur [57, 58].

Şekil-1: Yüksek Riskli PTE Şüphesinde Tanı Algoritması*[59]



Şekil 1:Yüksek riskli PE şüphesi olan hastalarda (şok ya da hipotansiyon ile başvuran) önerilen tanı algoritması. *Hastanın kritik durumda olmasının, yalnızca yatak başında test yapılabilmesine olanak vermesi halinde de, acil BT uygulanamadığı düşünülür. *Transözofageal ekokardiyografi, RV aşırı yüklenmesi ve nihai olarak spiral BT ile doğrulanmış PTE'si olan hastaların önemli bölümünde, pulmoner arterdeki trombüsleri saptayabilir. DVT'nin KUS ile yatak başında doğrulanması da karar vermede yardımcı olabilir.

Şekil-2: Yüksek Riskli Olmayan PTE Şüphesinde Tanı Algoritması* [59]



Şekil 2: Yüksek riskli olmayan PTE şüphesi (şok ve hipotansiyon yok) taşıyan hastalar için önerilen tanı algoritması. Klinik olasılığı değerlendirmek için iki farklı şema kullanılabilir; üç düzeyli şema (klinik olasılık düşük, orta, yüksek) ya da iki düzeyli şema (PTE muhtemel değil veya PTE muhtemel). Orta derecede duyarlı bir test kullanılırken, d-dimer ölçümü, klinik olasılığın düşük olduğu ya da "PTE muhtemel değil" sınıfında yer alan hastalarla sınırlı tutulmalıdır. Buna karşılık, duyarlılığı yüksek olan testler klinik açıdan PTE olasılığı düşük ya da orta olan hastalarda kullanılabilir. Plazma d-dimer ölçümü, hastanede yatan hastalarda gelişen PTE şüphesinde sınırlı kullanıma sahiptir. *PTE'ye yönelik antikoagülan tedavi. †En proksimaldeki trombüs en azından segmental ise BT, PTE için tanı koydurucu kabul edilir. ‡TD BT negatif ise, PTE'yi güvenle dışlamak için negatif bir proksimal alt bacak venöz ultrasonografisine gerek vardır.*Klinik olasılığın yüksek olduğu hastalarda ÇDBT negatif ise PTE'ye yönelik tedaviyi ertelemeyen önce daha fazla araştırma yapılması düşünülmelidir.

*Akut Pulmoner Emboli' de Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavisi Görev Grubu

2.1.6.1. Birinci Basamak Tanısal Testler

Akciğer filmi genellikle anormaldir, başlıca bulgular lineer atelektazi, plevral efüzyon, hemidiyafram yükselmesi, Hampton hörgücü, Westernmark işareti, hiler dolgunluk olmakla beraber özgül değildir [60].

Arter kan gazı PTE'de genellikle hipoksemi ile ilişkilidir ancak PTE'li hastaların %20' ye varan oranda arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) ve alveoler-arteriyel oksijen gradyanı [D (A-a)O₂] normaldir [61]. EKG'de V1 - V4 derivasyonlarında ters dönmüş T dalgası ya da V1 derivasyonunda QR paterni, klasik S1Q3T3 tipi ve tam olmayan ya da tam sağ dal bloğu gibi sağ ventrikül yüklenmesine ait EKG bulguları yeni ortaya çıkmışsa yararlı olabilir [62, 63]. D-dimer ise endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür [64, 65]. D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür [66, 67]. D-dimer sonucunun negatif olması klinik olasılığın düşük ya da orta düzeyde olduğu hastalarda PTE tanısını dışlarken, yüksek klinik kuşkulu hastada PTE'yi dışlamada kullanılamaz.

2.1.6.2. Klinik Risk Değerlendirmesi

Bireysel belirtilerin, bulguların ve yaygın olarak kullanılan testlerin sınırlı duyarlılığına ve özgüllüğüne rağmen, bu değişkenlerin klinisyen tarafından [52, 68] ya da bir tahmin yöntemi aracılığıyla [69, 70] bir araya getirilmesi, PTE şüphesi olan hastaların, artan PTE prevalansına karşılık gelecek şekilde ayrılmasına olanak kılar. Bunun için en sık kullanılan klinik tahmin kuralı, Wells ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş Wells kuralıdır [71] (Tablo-2). Gözden Geçirilmiş Cenevre Kuralı Avrupa'da da kullanılmaktadır. Basittir ve tamamıyla klinik değişkenlere dayanmaktadır. Ayrıca, Wells kuralına göre daha dar çerçevede olmakla birlikte geçerliliği sınanmıştır [71].

Hangi kural baz alınıralsa alınsın, düşük olasılıklı PTE hastaların oranı %10 civarında, orta olasılık kategorisindekilerin oranı %30, yüksek klinik olasılık kategorisindekilerin oranı ise %65'tir.

Tablo-2: Wells Yöntemine Göre Pulmoner Emboli'de Klinik Skorlaması

Kriterler	Puan
DVT'ye ait klinik bulgu	3
PTE'den daha öncelikli düşünülebilecek başka bir ön tanının bulunmaması	3
Kalp hızı > 100/dakika	1.5
Son bir ay içinde geçirilmiş operasyon ya da immobilizasyon	1.5
Geçirilmiş DVT veya PTE öyküsü	1.5
Hemoptizi	1
Malignite	1

Puanlama: <2: Düşük olasılık, 2-6: Orta olasılık, >6: Yüksek olasılık

Birinci basamak testlerden ve klinik risk skorlamasından sonra çeşitli testlerle PTE tanısı koymak için girişimler başlatılır. Özetle en sık kullanılan birkaç yöntem tekniklerin uygun basamaklarda ve klinik başvuruya göre sırasıyla kullanımını esasına dayanır.

2.1.6.3. İkinci Basamak Tanısal Testler

a. Spiral CT: Modern teknoloji ürünü çok dedektörlü BT (ÇDBT) tromboembolik hastalığın tanısı ve yönetilmesine yönelik olarak, pulmoner vasküler yatağın değerlendirilmesinde sık kullanılan güvenilir bir yöntemdir [72, 73]. BT anjiyografi pulmoner arter yatağındaki trombüsün segmenter düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda yöntemin negatif ayırt edici değeri sırasıyla %96 ve %89 bulunmuştur. Buna karşılık yüksek klinik olasılıklı PTE kuşkulu hastalarda ise ancak %60 olarak saptanmıştır [74]. Daha önce yapılmış çalışmalarda Spiral BT'nin negatif ayırt edici değeri %95 - 100 arasında değişebilmektedir [75, 76].

Kontrastlı BT anjiyografi ile pulmoner arterlerde tam tıkanma, bantlar ve ağlar ya da intimal düzensizlikler gibi tipik anjiyografik KTEPH bulguları güvenilir şekilde saptanabilir [73, 77]. Segmental düzeye kadar bir trombüsü gösteren tek dedektörlü BT (TDBT) ya da ÇDBT, çoğu durumda PTE için yeterli kanıt kabul edilebilir; buna karşılık, DVT olmayan bir hastadaki izole subsegmental trombüslerde tedaviye gerek olup olmadığı açık değildir.

Klinik olasılığın yüksek olmadığı hastalarda, negatif TDBT sonucu, PTE'yi güvenle dışlayabilmek için negatif kompresyon ultrasonografisi (KUS) sonucuyla birlikte değerlendirilmelidir; ÇDBT ise tek başına kullanılabilir. Klinik olasılık yüksek olduğu halde ÇDBT' si negatif olan nadir hastalarda, daha fazla test yapılmasının zorunlu olup olmadığı konusu henüz açık değildir [74].

b. Akciğer Sintigrafisi: Ventilasyon - perfüzyon (V/Q) sintigrafisi, PTE şüphesi taşıyan hastalarda sağlam ve yeri iyi belirlenmiş bir tanı testidir. Temel prensibi, akciğer kılcal damarlarının küçük bir bölümünü bloke ederek, akciğer perfüzyonunun doku düzeyinde değerlendirilmesini sağlayan teknesyum (Tc)-99m işaretli albümin makro agregatlarının intravenöz enjeksiyonuna dayanır. Pulmoner arter dallarında tıkanma olan yerlerdeki periferik kılcal damar yatağına bu parçacıklar ulaşamayacağı için, sonuçta elde edilen görüntülerde bu alanlar "soğuk" olarak görülecektir. Ek olarak ventilasyon sintigrafisi yapılmasının nedeni, reaktif vazokonstrüksiyona bağlı hipoperfüzyonun emboli dışı nedeni olarak hipoventilasyonun (perfüzyon-ventilasyon uyumluluğu) belirlenmesi yoluyla özgülüğü arttırmaktır. PTE'de ventilasyonun, perfüzyonu azalmış segmentlerde normal olması beklenir (perfüzyon-ventilasyon uyumsuzluğu) [78, 79].

Normal perfüzyon sintigrafisi PTE'nin dışlanmasında son derece güvenlidir. Geçerliliği daha az sınılanmış olmakla birlikte, klinik açıdan PTE olasılığının düşük olduğu

bir hastada tanı koydurmeyen V/Q sintigrafisinin kombinasyonu, PTE'nin dışlanması kabul edilebilir bir ölçüttür. Yüksek olasılıklı ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, yüksek düzeyde bir olasılıkla PTE tanısını ortaya koyar; ancak klinik açıdan olasılığın düşük olduğu seçilmiş hastalarda, yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi pozitif prediktif değerinin düşük olması nedeniyle, böyle hastalarda başka testler yapılması da düşünülebilir. V/Q sintigrafisi ile klinik olasılığın diğer bütün kombinasyonların, başka testlerin de yapılması gerekir [66].

c. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi: PTE büyük ölçüde alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanır [80]. PTE kuşkulu hastada alt ekstremitte ultrasonografisinin pozitif bulunması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanmasını sağlar. DVT araştırmak için en sık kullanılan teknikler arasında alt ekstremitelerin venöz kompresyon ultrasonografisi, iki yönlü doppler USG ve renkli doppler USG yer almaktadır [81]. Günümüzde, alt bacak KUS, DVT tanısında venografinin yerini büyük ölçüde almıştır. Proksimal DVT'de KUS'un duyarlılığı %90'ın üzerinde, özgüllüğü %95 civarındadır [82, 83]. Ultrasonografisi tanısal olmayan ancak PTE kuşkusu olan olgularda seri ultrasonografik izlem (5, 7, 14. günler) önerilir [81].

d. Ekokardiyografi ve Sağ Kalp Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi: PTE olgularının yaklaşık %25'inde sağ ventrikül dilatasyonu saptanmaktadır. EKO masif/submasif PTE'de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesinde ve masif PTE ile karışabilen; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, myokard enfarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır [84, 85]. Şok ya da hipotansiyonla başvuran, yüksek riskli PTE şüphesi taşıyan hastalarda, Sağ ventrikül (RV) aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğu ile ilgili EKO bulgularının bulunmaması, pratik anlamda, hemodinamik dengesizlik nedeni olarak PTE'nin dışlanmasını sağlar. PTE şüphesi taşıyan, durumu kritik bir hastada yatak başında EKO yapılması, özellikle acil tedavi kararlarının verilmesi açısından yararlıdır.

EKO yüksek riskli olmayan PTE şüphesinde önemli bir rol oynamaz. Gerçekten de, bu yöntemin duyarlılığı sınırlıdır (%60 - 70 civarında) ve negatif EKO sonucu PTE'nin dışlanmasını sağlamaz [84, 86]. EKO'nun PTE şüphesi olan, hemodinamik açıdan stabil, normotansif hastalarda elektif tanı stratejisinin bir unsuru olarak kullanılması tavsiye edilmemektedir [87].

EKO pulmoner hipertansiyon takibinde de önemli yer tutar. Pulmoner arter basıncı (PAB) da dâhil olmak üzere sağ kalp hemodinamikleriyle bağıntılı birçok değişkenin

saptanmasına olanak verir ve PHT'den kuşkulanan olgularda bu inceleme mutlaka yapılmalıdır.

Pulmoner Arter Basıncı: PAB'ın hesaplanmasında triküspit doruk geri kaçış jet hızı (triküspit jet velosite) temel alınır. Basitleştirilmiş Bernoulli denkleminde Triküspit geri kaçış hızı ile triküspit yetersizliğindeki doruk basınç gradyanı arasındaki ilişki temel alınmaktadır. Bernoulli denklemi = $4 \times (\text{Triküspit geri kaçış hızı})^2$. Bu denklem PA sistolik basınç hesaplanmasında sağ atriyal basıncın göz önünde bulundurulmasına olanak vermektedir. Sağ atriyal basınç inferior vena kavanın çapı ve bu venin solunum sırasındaki değişkenliği temelinde hesaplanabilir, ancak çoğu zaman sabit bir değer olarak 5 ya da 10 mmHg esas alınmaktadır. Teorik olarak, ortalama PAB değerinin PA sistolik basınç değeri temelinde hesaplanması mümkündür [88];

PA sistolik basınç = Triküspit yetersizliği basınç gradyanı + hesaplanan sağ atriyal basınç

Ortalama PAB = $0.61 \times \text{PA sistolik basınç} + 2 \text{ mmHg}$ [88]

EKO 'da PHT'yi düşündürür, ancak daha çok hastalığın ileri evrelerinde görülen ve duyarlılığı tartışmalı bulgular;

- Sağ kalp odacıklarının boyutlarının artması,
- İnterventriküler septum biçim ve işlev anormallikleri,
- RV duvar kalınlığında artış
- Dilate ana pulmoner arter

Ekokardiyografide sağ kalp değerlendirilmesinde göz önüne alınan bazı diğer parametreler;

RA Boyutu: Apikal 4 boşlukta, ventrikül sistolü sonunda ölçülür.

- RA alanı $> 18 \text{ cm}^2$
- RA major-axis $> 53 \text{ mm}$
- RA minor-axis $> 44 \text{ mm}$ olması dilatasyon belirtisidir.

RV boyutları: En iyi apikal dört boşlukta, diyastol sonu maksimum çap alınmalıdır.

- Bazalde $> 42 \text{ mm}$
- Mid seviyede $> 35 \text{ mm}$
- Longitudinal $> 86 \text{ mm}$ olması RV dilatasyon belirtisi

RV çıkış yolu (RVOT): Diyastol sonu, QRS üzeri proksimalde $> 33 \text{ mm}$ (PLAX) distalde $> 27 \text{ mm}$ olması RVOT dilatasyonunu gösterir.

RV duvar kalınlığı: Subkostal veya sol parasternal M-mode veya 2-D Diyastolde $> 5 \text{ mm}$ kalınlık hipertrofiyi gösterir [89].

RV / LV çapı: Birçok çalışmada sağ ventrikül dilatasyonunu tanımlamada en sık sağ ventrikül diyastol sonu çapının, sol ventrikül diyastol sonu çapına oranı (RV/LV) kullanılmıştır. Genellikle literatürde, RV/LV > 0.6 - 1 oranları mortalite açısından anlamlı bulunmuştur. Fremont ve arkadaşlarının 950 hastayı içeren retrospektif çalışmalarında RV/LV \geq 0.9 oranının mortaliteyi 2.6 kat artırdığı bulunmuştur [89].

TAPSE (Triküspit annuler plane systolic excursion): Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun basit bir ekokardiyografik ölçüsüdür. Triküspit anuler düzlem sistolik hareketi değerlendirmek için apikal dört boşluk görüntüde, triküspit anulus lateral serbest duvar ile birleştiği noktadan M – mod trase elde edilir, < 16 mm RV disfonksiyon, longitudinal fonksiyonu gösterir. Sağ ventrikül hareketinin büyük kısmının, ince sağ ventrikül duvarında longitudinal olarak yerleşen subendokardiyal - miyokardiyal lifler vasıtasıyla olduğu ve bu nedenle uzun ekseninde anuler düzlem apeks arasında meydana gelen triküspit anulus hareketinin global sağ ventrikül fonksiyonları hakkında bilgi verdiği düşüncesine dayanan bu ölçümün; sağ ventrikül sistolik fonksiyonları hakkında doğrudan bilgi verdiği ve RVEF ile korelasyonunun iyi olduğu gösterildiği için rutin kullanımda önerilmektedir [89, 90].

PHT tanısında EKO'nun duyarlılığı %63 - 100, özgüllüğü ise %60 - 98 arasında değişmektedir [91]. Dolayısıyla doppler yöntemi ile ölçülen bir sPAB eşik değerine göre sağlıklı bir PHT tanımı yapmak zordur [73, 88]. Bu nedenle, doppler EKO ile PHT'nin doğru tanısı için sağ kalp kateterizasyonu referanslığında çeşitli sPAB eşik değerleri belirlenmeye çalışılmıştır. Yapılan çalışmalarda; kardiyomiyopatik süreçlerde boyut olarak normal görünse bile sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, triküspit kapağın anuler planda egzürsasyonu (TAPSE) ve doku doppler EKO ile elde edilen Triküspit S' velositesi (TSV) yöntemlerinin kullanılabileceği gösterilmiştir.

Triküspit Jet Velosite (Triküspit Doruk Geri Kaçış Hızı): PAB'ın hesaplanmasında kullanılan bir parametredir, triküspit jet velosite sağ atrium basıncı eklenerek sağ ventrikül sistolik basıncını ölçmede kullanılır. Genellikle triküspit jet velosite > 2.8-2.9 m/s olması sağ atrium basıncını 3-5 mmHg varsayarak sPAB'ın yaklaşık 36 mmHg olduğunu gösterir [89].

Tablo-3: PHT Varlığını Saptamada Doruk Triküspit Jet Velosite ve Dinlenme Halinde Doppler ile Hesaplanan PA Sistolik Basıncını (atrial basıncın 5 mmHg olduğu varsayılarak) ve PHT'yi Düşündüren Ek EKO Değişkenleri Temel Alan Takdiri Ölçütler [92];

Klinik kombinasyonlar	Sınıf-a	Düzyey-b
Ekokardiyografik tanı: PHT olasılık dışı		
Triküspit geri kaçış hızı ≤ 2.8 m/s, PA sistolik basıncı ≤ 36 mmHg ve PHT'yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenler yok	I	B
Ekokardiyografik tanı: PHT mümkün		
Triküspit geri kaçış hızı ≤ 2.8 m/s, PA sistolik basıncı ≤ 36 mmHg ama PHT'yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenler var	IIa	C
Triküspit geri kaçış hızı 2.9-3.4 m/s, PA sistolik basıncı 37-50 mmHg ve PHT'yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenler var ya da yok	IIa	C
Ekokardiyografik tanı: PHT olası		
Triküspit geri kaçış hızı >3.4 m/s, PA sistolik basıncı >50 mmHg ve PHT'yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenler var ya da yok	I	B
PH taramasında egzersiz sırasında doppler ekokardiyografi tercih edilmektedir.	III	C

a: tavsiye sınıfı, b: kanıt düzeyi

Sınıf I Belli bir tedavi veya işlemin kârlı, yararlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıt ve/veya genel görüş birliği

Sınıf II Belli bir tedavi veya işlemin yararlı/etkili olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya farklı görüşler

Sınıf IIa Kanıtların/görüşlerin ağırlığı yararlılık/etkililik yönünde

Sınıf IIb Kanıtlar/görüşler yararlılık/etkililiği daha az destekliyor

Sınıf III Belli bir tedavi ya da işlemin yararlı/etkili olmadığı, bazı durumlarda zararlı olabileceği yönünde kanıt ya da genel görüş birliği

Kanıt Düzeyi A: Veriler birden çok rastgele yönlü klinik çalışmadan ya da meta-analizden elde edilmiştir

Kanıt Düzeyi B: Veriler tek bir rastgele yönlü klinik çalışmadan veya rastgele yöntem kullanılmayan büyük boyutlu çalışmalardan elde edilmiştir

Kanıt Düzeyi C: Uzmanların görüş birliği ve/veya küçük boyutlu çalışmalar, geriye dönük çalışmalar, kayıt çalışmaları

2.2. Eritrosit Dağılım Genişliği - RDW (Red Cell Distribution Width)

RDW eritrositlerimizin büyüklüklerindeki değişkenliğin hesaplanması yoluyla belirlenir. Test edilen tüm eritrositlerin çaplarının değişkenliğidir. Bazı anemilerde örneğin pernisiyöz anemide eritrositlerin boyutlarındaki değişkenlik (anizositoz) (şekillerindeki değişkenlikle birlikte-poikilositoz) RDW'de artışa neden olabilir. Artmış RDW karma eritrosit topluluğuna işaret etmektedir. Olgunlaşmamış eritrositler daha büyük olma eğilimindedir [93].

Şu formülle hesaplanır:

$$RDW, \% = \text{Eritrosit volümünün standart deviasyonu (fL)} / \text{MCV (fL)} \times 100$$

Referans Değerler: 0-6 ay: 16.8 ± 1.9

>6 ay: 13.2 ± 1.6

2.2.1. Kan Düzeyinin Arttığı Durumlar: Eritrosit hücre çapını değiştiren genellikle nutrisyonel anemiler, myelodisplastik, megaloblastik, myelofizik, sideroblastik anemiler, homozigot talasemiler, bazı hemoglobinoopatiler ve artmış retikülositoz. Homojen eritrositlerle karakterli kronik hastalık anemisi, akut kan kaybı, aplastik anemi, talasemi trait, herediter sferositoz, Hb E hastalığı ve taşıyıcılığında normal aralıkta bulunur.

2.2.2. Kan Düzeyinin Azaldığı Durumlar: Bilinen böyle bir tablo yoktur [93].

Hematolojik nedenler dışında RDW'nin kan düzeyinin önemli olduğu diğer durumlar ve yapılan çalışmalar da mevcuttur; akut ve kronik kalp yetmezliklerinde RDW N-terminal pro-peptitten bağımsız olarak sol ventrikül yetmezliği ile ve kalp yetmezliğinde kötüleşen semptomlar ve hastane yatış oranları ile bağdaştırılabilir. Sonuç olarak RDW akut ve kronik kalp yetmezliğinin güçlü bir belirteci olarak gösterilmiştir [94, 95].

Kardiyopulmoner hastalıklarda RDW artışının nedeni tam olarak açıklığa kavuşmamıştır ancak birkaç teori mevcuttur. İlki eşlik eden komorbid faktörler, nutrisyonel eksiklikler, renal yetmezlik gibi durumlara sekonder gelişen hafif anemi ve buna ikincil artmış RDW düzeyleridir [96, 97]. İkincisi akut myokard enfarktüsünde ve kalp yetmezliğinde inflamatuvar sitokinlerin salınımı kemik iliği fonksiyonlarını etkileyerek, eritropoetin tarafından indüklenen eritrosit maturasyonunu inhibe eder ve böylece RDW düzeyleri artar, üçüncüsü de artmış angiotensin-II tarafından direkt olarak stimule edilen eritroid progenitör hücre aktivasyonudur. Sonuç olarak kötü kardiyopulmoner rezervi olan hastalarda oksidatif strese bağlı RDW artışı olur [98, 99]. RDW artışının koroner arter hastalığı ile ilişkisini değerlendiren birçok çalışma yayınlanmıştır [96, 97]. Renal disfonksiyon, malnutrisyon, inefektif eritropoezde RDW kan düzeylerinde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir [95, 100]. Günümüzde RDW de artık CRP ve diğer inflamatuvar belirteçler gibi, inflamasyonu göstermede önerilen bir parametredir [101]. Yapılan bir çalışmada IL-6 ve RDW'nin idiyopatik pulmoner hipertansiyonla ilişkili olduğu da gösterilmiştir [102]. KOAH'ın oksidatif stres, nörohumoral aktivite, sitokin salınımı ve adrenerjik sistem aktivasyonu ile ilişkili inflamatuvar bir durum olduğu ve RDW artışı ile seyrettiği gösterilmiştir [103]. Yine KOAH hastalarında yapılan bir diğer çalışmada yüksek RDW düzeyleri ile sağ ventrikül yetmezliği ilişkilendirilmiştir [104]. Akut PTE de RDW artışına neden olabilen kompleks bir kardiyovasküler durumdur. Erken dönem mortalite belirteci olarak gösterilmiştir. Kronik immobilizasyona sekonder nutrisyonel yetmezlikler ve sekonder anemiler, travma ve cerrahi sonrası akut PTE öncesi gelişebilen hemolizler ve kan replasmanı, pulmoner arterin obstrüksiyonuna sekonder nörohumoral ve adrenerjik sistem aktivasyonu ile inflamatuvar sitokin salınımı ve bunlara sekonder ciddi hipoksi ve

renal yetmezlik gibi birçok faktörün birlikteliği ile komplike durumlarda da artan RDW'nin asıl patofizyolojisinin açığa çıkarılması gerekmektedir. Birçok faktörün incelendiği bir çalışmada sadece RDW > %14.6 artışının ve atakta şok varlığının PTE'de erken mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [105]. İleriye dönük 162 hasta ile yapılan bir çalışmada artmış RDW değerinin pulmoner hipertansiyonda artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hemodinamik değişkenlerle RDW arasında bir ilişki bulunmamış, korelasyon analizlerinde sadece sağ atrial basınç ile RDW arasında zayıf bir bağlantı saptanmıştır. Pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliğinde artan RDW'nin altında yatan mekanizma henüz net olarak bilinmemektedir [106]. Yüksek RDW düzeyleri PTE hastalarında inflamatuvar stres gibi çeşitli patolojik süreçleri yansıtmaktadır ve buda PTE hastalarında kötü prognostik bir belirteç olabilir [107]. Aynı çalışmada PTE'de mortalite belirteci olarak bilinen Troponin-T düzeyi ile korele olarak RDW değerlerinde de artış gözlenmiştir.

2.3. Pulmoner Emboli Olgularının Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH) Açısından İzlemi

PTE atağı sonrası bir iki gün içerisinde endojen trombolitik sistemin aktive olması ile trombüs rezolüsyonu başlar ve 10-14 gün içerisinde büyük oranda tamamlanır [108]. Tam rezolüsyon ve pulmoner arterlerin restorasyonu 4-8 haftayı bulur. PTE'den sonra olguların %50-80'inde tam rezolüsyon gerçekleşir, diğer kısmında ise kısmi rezolüsyon olur ve organize rezidüel trombüs kalır [108-110].

Olguların yaklaşık yarısında akut dönemde PAB yükselir [17, 34]. Bunların çoğunda tedavinin birinci ayı içerisinde spontan tromboliz ve pulmoner arterlerdeki vazokonstrüksiyonun çözülmesi ile PAB normale döner [111].

KTEPH akut veya tekrarlayan tromboemboliler sonrası çözünmeyen organize trombüslerin pulmoner arter yatağını tamamen veya kısmen tıkamasına bağlı progresif PHT gelişmesi ile karakterizedir [72, 112]. Yapılan çalışmalarda KTEPH gelişimi için risk faktörleri olarak hastanın splenektomi öyküsünün olması, ventrikülo-atrial şantlar, enfekte pacemaker, tiroid replasman tedavisi, önceki ya da rekurren emboli atakları, kronik venöz ülserler, aktif malignite tanımlanmıştır [113]. KTEPH insidansını araştırmak üzere birçok çalışma dizayn edilmiştir, 239 hasta ile yapılan ve vakaların ortalama 36 ay izlendiği bir seride ilk PTE atağı sonrası KTEPH gelişim insidansı % 0.4 [114]. Bununla birlikte,

günümüzde KTEPH' in gerçek insidansının % 0.5-2 civarında olduğuna inanılmaktadır [73].

PHT, dinlenme halinde sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncında (PAB) ≥ 25 mm Hg artış (PKUB < 15 , PVR < 2 Wood) şeklinde tanımlanmıştır [115, 116].

KTEPH, semptom ve bulgularının genellikle nonspesifik olması nedeniyle günlük pratikte kolaylıkla gözden kaçabilen bir durumdur. Temel yakınma egzersiz dispnesi ve efor kapasitesinde ilerleyici azalmadır. Özellikle eforla gelişen nonproduktif öksürük; akciğer enfarktüsüne bağlı plöretik vasıflı atipik göğüs ağrıları ve genellikle bronşiyal arterlerden kaynaklanan hemoptiziler görülebilir. Hastalığın ileri dönemlerinde sağ ventrikül disfonksiyonunun giderek artması ile göğüste sıkışma hissi / anjina, çarpıntı, halsizlik, baş dönmesi, senkop ve istirahat dispnesi görülür.

Olguların çoğunda tromboembolik olay ile KTEPH belirtilerinin gelişmesi arasında, aylar veya yıllar süren, hiçbir semptomun olmadığı bir dönem bulunur [108, 112]. Böylece hastalık belirtilerinin başlaması ile KTEPH tanısı arasındaki süre bir kaç ay ile bir kaç yıl arasında değişebilmektedir. Bu nedenle akut PTE sonrası hayatta kalan olguların KTEPH bulgu ya da semptomları açısından izlenmesi önerilmektedir [73].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Dizaynı

Çalışmamız, Fakültemiz Yerel Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Haziran 2012 ve Temmuz 2013 arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde yürütüldü. Çalışmaya Göğüs Hastalıkları servisi, polikliniği ve üniversitemiz acil servisine başvuran akut PTE tanısı konulan ayaktan ve yatarak takip edilen hastalar alındı. Çalışmaya ilgili tarihte başvuran ve PTE tanısı alan yeni olgular alındı ve hastalar tanı anından sonra 6. aya kadar prospektif olarak takip edildi. İlk 90 gün içerisinde tüm nedenlere bağlı mortalite gelişen olgular kaydedildi.

Objektif olarak doğrulanmış BTPA (Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi) veya yüksek olasılıklı akciğer perfüzyon sintigrafisi veya alt ekstremitte doppler USG'de DVT varlığında orta olasılıklı perfüzyon sintigrafisi veya yüksek klinik olasılık ve destekleyen laboratuvar parametreleri ve EKO bulguları olan hastalar akut PTE tanısı alan tüm yeni olgular (dışlama kriterleri dikkate alınarak) çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya <18 yaş altı olanlar, gebeler, bilinen hematolojik malignitesi olanlar, son 2 hafta içinde transfüzyon hikâyesi olanlar, diyalize giren KBH hastaları, kemoterapi alan hastalar, sol kalp yetmezliği olanlar, kendi isteği ile onam vermeyen hastalar alınmadı.

3.2. Olgular

Olgular onamları alındıktan sonra; başlangıç tedavisi ile 3 ya da risk faktörü değerlendirmesine göre 6 ay süre ile takip edildi. Nonmasif olgular aPTT takibi ile normalin 1.5-2.5 katı olacak şekilde standart heparin dozu ayarlanarak (80 U/kg bolus ve takiben 18 U/kg/saat sürekli infüzyon) ve trombüs yükü az, klinik stabil olgular da düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) 2x100 IU/kg/g tedavileri ile izlendi. Masif PTE'li hastalara tPA (tissue plasminogen activator) 100 mg/2saat ve takiben standart heparin verildi. Klinik ve takip açısından uygun hastalarda ilk bir hafta içerisinde oral antikoagülan tedavisine geçildi. Antikoagülan tedavinin mutlak kontraendike olduğu veya rekurren VTE riski yüksek olan hastalara vena kava filtresi takıldı. Hastalar tedavileri süresince düzenli poliklinik takibi ile izlendi.

Hastalar poliklinik ziyaretlerinde yaş, cinsiyet, ilk başvuru şikâyeti, vital bulgular, parmak ucu O₂ saturasyonu, tanı şekli (BTPA, Sintigrafisi, Doppler USG, Klinik Tanı),

BTPA'daki trombüs lokalizasyonu (ilk başvuru anında) , doppler USG ile DVT varlığı, EKO'da sağ yetmezlik bulguları (PAB, sağ ventrikül dilatasyonu, TAPSE, triküspit jet velosite, RV/LV) aldığı başlangıç ve idame tedaviler, tedaviye ait komplikasyonlar, akut dönemde Wells skoru, sPESI eşlik eden diğer hastalıklar, laboratuvar parametreleri (Hemogram, RDW, CRP, BUN, d-dimer, troponin, sedimentasyon, kreatin) ile takip edildi.

3.3. İzlem

Hastalar, tanı anında, tedavi altında 3. ayda ve 6. ayda poliklinik kontrolleri ile takip edildi. Takiplere gelmeyen hastalar telefon görüşmeleri ile tekrar kontrollere çağırıldı. İkamet değişikliği nedeni ile ya da ek komorbid faktörleri nedeni ile immobil hastalar diğer ikamet adresine yakın sağlık kurumlarını tercih ettiklerinden izlem sürecine dâhil edilemedi ve çalışmaya alınamadı. Hastalar kontrollerde antikoagülan tedavi uyumu, laboratuvar parametreleri, KTEPH ilişkili semptomlar ve bulgular (egzersiz veya istirahat dispnesi, halsizlik, göğüs ağrısı, baş dönmesi gibi) açısından izlendi. Tüm akut PTE olgularının kayıtları detaylı EKO'da KTEPH - rekurren VTE gelişimi, RDW değerleri açısından incelendi.

Ekokardiyografik incelemeler, Vivid 7 system (GE VingmedUltrasound, Horten, Norway) ile 3.4 mhz transducer probu kullanılarak 2-D, konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografi ile yapıldı. Doppler EKO ile istirahatte sPAB > 35 mmHg olması pulmoner hipertansiyon olarak tanımlandı sPAB, modifiye Bernoulli eşitliği kullanılarak Triküspit regürjitasyon basınç gradientine ($TIBG=4v^2$) ortalama sağ atrium basıncının (5 mmHg) eklenmesi yolu ile hesaplandı. İstatistiklerde rakamsal verilerin karşılaştırılmasında referans olarak RV çapı (parasternal > 30 mmHg ve dört boşlukta mid seviyede >35 dilatasyon), TAPSE (≤ 1.5 cm-sağ ventrikül sistolik yetmezlik), RV/LV (≥ 0.9 -sağ ventrikül dilatasyonu), triküspit jet velosite ($> 2.8-2.9$ m/s iken PAB ~ 36 mmHg) değerleri ve ROC analizinde saptanan eşik değerler baz alındı. Hastaların ejeksiyon fraksiyonlarına göre, sistolik kalp yetmezliği ve perikardiyal mayisi olan olgular RDW düzeyini etkileyeceğinden çalışma dışı bırakıldı.

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA), 16-dedektör çok kesitli (Siemens sensation 16, Almanya) tarayıcı ile 1.25 kesit kalınlığı, kesit kolimasyon 4x1, masa hızı 56 mm/rotasyon, rotasyon zamanı 0.5 sn, kW 80, mAs 120 inceleme parametrelerinde yapıldı. 100 ml kontrast madde (iopromide) intravenöz yolla 2 ml/sn hızda power enjektör ve bolustracking yöntemi ile verildi. Ana pulmoner arter, lobar segmental ve subsegmental

dolum defektleri değerlendirildi. BTPA akut PTE tansında kullanıldı, takip hastalarında ekokardiyografi, alt extremité doppler USG kullanıldı, d-dimer düzeylerinde patoloji saptanmayan olgularda yeniden BT anjiyo ile değerlendirme yapılmadı. Sadece KTEPH şüphesi olan olgular pulmoner arterleri tamamen veya ekzantrik veya konsanrik daraltan organize trombüs, distal bölgelerde vasküler kalibrasyon azalması veya parankimde mozaik perfüzyon görünümü ve pulmoner arter dilatasyonu saptanması gibi durumları saptamak için BTPA ile değerlendirildi.

Kreatin yüksekliği gibi nedenlerle BTPA çekilemeyen olgular sintigrafi ile değerlendirildi. Sintigrafik inceleme, yüksek çözünürlüklü kolimatör geniş görüş alanlı gama kamera (Siemens E-cam Dual-Head; Siemens) ile yapıldı. Görüntüler 4 standart projeksiyonda (anterior, posterior, sağ posterioroblik ve sol posterioroblik) elde edildi. Hastalardan alınan kan örnekleri, hemogram analizi için Beckman Coulter LH-750, Hematology Analyzer kullanılarak çalışıldı. Hücreler; coulter yöntemi, bir parçacık (örneğin bir hücre) iletken bir sıvı içinde küçük bir apertürden geçerken elektrik direncindeki değişiklikleri algılayıp ölçerek hücreleri sayma ve büyüklüklerine göre ayırma yöntemi ile ayrıldı. $RDW, \% = \frac{\text{Eritrosit hacminin standart sapması} \times 100}{MCV}$, referans değeri % 11.6-16.5 olarak alındı.

3.4. İstatiksel analiz

Hastalar RDW düşük ve yüksek gruplar olmak üzere 2 gruba ayrıldı, uygun eşik değeri saptamada ROC analizi kullanıldı;

Grup-1: $RDW < \%15.2$

Grup-2: $RDW \geq \%15.2$

Çalışmada ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırmaları Student-t testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılması ise Mann-Whitney U ve Wilcoxon testi ile yapıldı. Niteliksel verilerin analizleri ki-kare testi ile yapıldı. Ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma, sayımla elde edilen veriler ise sayı (%) olarak gösterildi. Bazı rakamsal verilerin eşik değerleri ROC analizi ile saptandı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubu

Çalışmamız Haziran 2012 ve Temmuz 2013 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları Servis, Poliklinik ve konsültasyonlarında değerlendirilen akut PTE olgularının verileri taranarak ve takip edilerek prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya akut PTE tanısı ile 98 hasta alındı. Dahil edilme kriterlerinin karşılayan 56 hastanın verileri RDW değerleri ve EKO parametreleri ile istatistiksel analize alındı. Dahil edilemeyen hastalardan dışlama kriterleri gereği; 11 hasta aktif kemoterapi almaları ve sol kalp yetmezliği, 16 hasta 3. aydan sonra tedavilerinin kesilmesi sonrası takiplere gelmemeleri ya da dış kurumlara başvurmaları, 10 hasta kan transfüzyonu ve/veya hematolojik malignite, 5 hasta acil serviste ya da göğüs hastalıkları servisimizde genel tıbbi durumu uygun olmadığından ve detaylı EKO ile değerlendirilemeden eksitus olduğundan; toplamda 42 hasta takip olgularının oluşturduğu çalışma grubuna alınamadı.

Başvuru verileri değerlendirilen 56 hastadan 14'ü akut PTE sonrası ilk 90 gün içinde kaybedildi, 12 hastanın 6. ay takiplerine gelmemelerinden dolayı ilk 3 aylık verileri kaydedildi. Toplam 30 hasta 6 ay boyunca klinik, laboratuvar parametreleri, kontrol EKO ve doppler ultrasonografi ile değerlendirildi. Hastaların risk faktörleri, komorbiditeleri, diğer demografik verilerinin hesaplanmasına 98 hasta dâhil edildi.

4.2. Hastaların Genel Özellikleri

Kliniğimize akut PTE ile başvuran 98 hastanın yaş ortalaması 67.57 (± 16.7), hastaların %59.2'si (58) kadın ve %40.8'i (40) erkekti.

Başvuru yakınmalarına bakıldığında hastaların 78'inde (%79.6) dispne, 35'inde (%35.7) göğüs ağrısı, 11'inde (%11.2) bacak ağrısı, 6'sında (%6.1) yan ağrısı, 4'ünde (%4.1) hemoptizi, 2'sinde (%2) ateş mevcuttu. Hastaların büyük çoğunluğunda birden çok semptom vardı. Tüm olguların %18.4 (18)'u sigara kullanmaktaydı.

Hastalar PTE'ye yol açabilecek risk faktörlerine göre değerlendirildiğinde 58 hasta (%59.2) immobilité, 25 hasta (%25.5) eşlik eden malign bir hastalık, 15 hasta (%15.3) geçirilmiş operasyon, 11 hasta (%11.2) geçirilmiş emboli, 9 hasta (%9.1) idiyopatik, 5 hasta (%5.1) koagülasyon faktör eksiklik ya da gen mutasyonuna sahipti.

Hastaların 87'si (%88.8) spiral CT, 6'sı (%6.1) sintigrafi, diğer hastalar klinik ve doppler ultrasonografi bulguları gibi ek verilerle tanı aldı. Spiral CT ile tanı alan 86 hastanın 19'unda (%19.4) bilateral ana pulmoner arter, 4'ünde (%4.1) sol ana pulmoner arter, 6'sında (%6.1) sağ ana pulmoner arter tutulumu mevcuttu. 32 (%32.7) hastada bilateral lobar arterlerde tutulum vardı, yine 34 (%34.7) hastada bilateral segment tutulumu mevcuttu. Tüm hastaların 18'inde (%18.4) fizik muayenede homans pozitifliği.

Başlangıç tedavisi olarak 65 hastada (%66.3) düşük molekül ağırlıklı heparin, 33 hastada (%33.7) standart heparin kullanıldı. Sekiz (%8.2) hastaya da başlangıç tedavisi olarak standart heparin yanı sıra masif PTE kabul edilerek trombolitik tedavi verildi. Kalıcı risk faktörü olan 1 hastaya vena cava filtresi takıldı. Takibinde uygun hastaların tedavisine oral antikoagülan ile devam edildi.

PTE klinik risk skorlamaları yapılan 98 hastanın Wells skoru 57 hastada (%58.2) orta, 24 hastada (%24.5) düşük, 17 hastada (%17.3) yüksekti. Aynı olgular PTE ciddiyet skorlamasında (sPESI) yüksek olan 79 hasta (%80.6) ve düşük olan 19 hasta (%19.4) olarak analiz edildi.

Akut PTE ile başvuran hastalarda en sık görülen komorbid durumlar sırasıyla en sık hipertansiyon %36.7, eşlik eden kanser %33.7, KAH %19.4, diyabetes mellitus %15.3, kalp yetmezliği %12.2, KOAH %12.2, önceki DVT %10.2 olarak saptandı. Birden çok morbiditesi olan hastalar mevcuttu. Tüm hastaların %19.3 (19)' ü kaybedildi, mortalite oranlarının yüksek olması hastaların 3. basamak sağlık kuruluşunda takip edilen komorbiditeleri yüksek ve ileri yaştaki hastalar olmasına bağlandı.

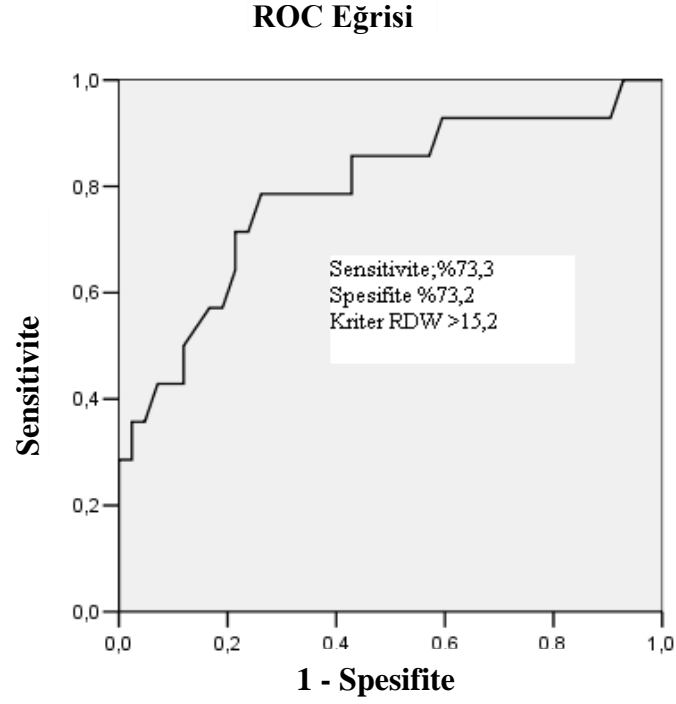
4.3. Çalışma Grubu Verileri

Çalışma grubuna alınan 56 hastanın yaş ortalaması 65.6 (± 16.87) idi. Bu hastaların %60.7 (34) bayan, %39.3 (22) erkekti. Tüm hastalarda RDW ortalaması %15.2 (± 2.2) (12.8-24.9) olarak saptandı.

Başvuru verileri değerlendirilen 56 hastada mortalite değerlendirmesinde RDW için uygun eşik değerini belirlemede ROC analizi kullanıldı. RDW eşik değeri \geq %15.2 alındığında mortaliteyi göstermede duyarlılık %73.3, özgüllük %73.2 olarak bulundu (AUC: 0.755, %95 CI; 0.622-0.860, $p=0.005$) (Şekil-3). Hastaların takibinde ilk 3 aylık mortalite oranları kaydedildi; anlamlı bir istatistiksel veri olarak RDW'si \geq %15.2 olan 24 hastanın 11'i (%45.8) ölüyor, RDW'si $<$ %15.2 olan 32 hastanın ise 3'ünde (%9.4) ölüm meydana geldi ($p=0.005$).

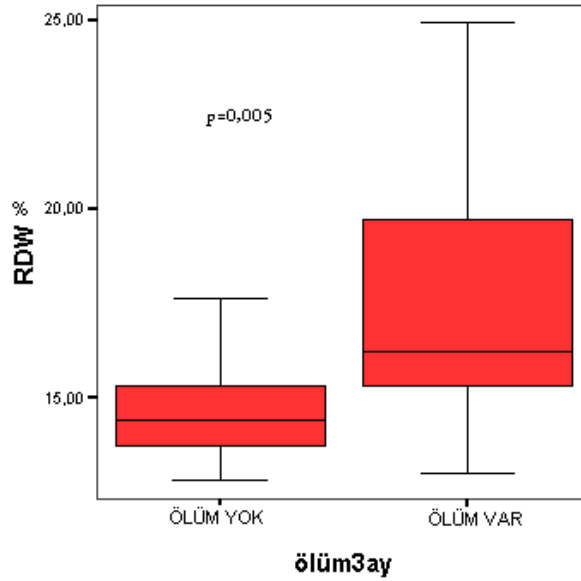
Akut PTE' de mortaliteyi göstermede RDW'nin negatif ayırt edici değeri %88.2, pozitif ayırt edici değeri %50 olarak bulundu.

Şekil-3: PTE'de Mortalite Değerlendirmede RDW ROC Eğrisi



AUC: 0.755, %95 CI; 0.622-0.860, p=0.005

Şekil-4: Mortal Seyreden PTE Olgularında RDW Ortanca Değerini Gösteren Grafik



4.4. Hasta Gruplarının RDW Düzeyine Göre Karşılaştırılması (Grup-1: RDW < %15.2, Grup-2: RDW ≥ %15.2)

Hastalar demografik verilerine göre her iki grupta değerlendirildi. RDW yüksek grupta yaş ortalaması 72.88 (±13.48) idi, düşük grupta ise 60.2 (±17.31) idi (p=0.005). RDW yüksek grupta hastaların daha ileri yaşta olduğu gözlemlendi ancak gruplar arasında cinsiyet açısından fark saptanmadı (Tablo-4).

Tablo-4: Grup-1 (RDW < %15.2) ve Grup-2 (RDW ≥ %15.2) Pulmoner Emboli Olgularında Demografik Veriler

Karakteristik Özellikler	Total n=56	RDW<%15.2 n=32	RDW≥%15.2 n=24	*p
Yaş Ortalama (±Std)	65.68 ±16.87	60.28 ±17.31	72.88 ±13.48	0.005
Cinsiyet, Kadın (%)	34 (60.7)	19 (59.4)	15 (62.5)	1.000
Sigara (%)	12 (21.4)	9 (28.1)	3 (12.5)	0.280

*RDW < %15.2 ve RDW ≥ %15.2 olan gruplar karşılaştırıldı.

Veriler standart deviasyon ve yüzdeleri ile verilmiştir.

Hastalar risk faktörlerine göre değerlendirildiğinde gruplar arasında immobilitesi ve malignitesi olan hastalarda RDW daha yüksekti. Grup-1 (RDW < %15.2)'de immobil hasta sayısı 11 (%34.4) iken Grup-2 (RDW ≥ %15.2)'de 16 (%66.7) idi (p=0.013). Malignite Grup-1 (RDW < %15.2)'de 5 kişide (%15.6) saptanırken, Grup-2 (RDW ≥ %15.2)'de 12 kişide (%50.0) saptandı (p=0.013) (Tablo-5).

Tablo-5: Grup-1 (RDW < %15.2) ve Grup-2 (RDW ≥ %15.2) Pulmoner Emboli Olgularında Risk Faktörleri Karşılaştırılması

Risk Faktörleri	Total n=56 (%)	RDW< %15.2 n=32 (%)	RDW ≥ %15.2 n=24 (%)	*p
Operasyon	12 (21.4)	8 (25.0)	4 (16.7)	0.072
İmmobilite	27 (48.2)	11 (34.4)	16 (66.7)	0.034
Malignite	17 (30.4)	5 (15.6)	12 (50.0)	0.013
Obezite	1 (1.8)	1 (3.1)	0	1.000
Geçirilmiş Emboli	6 (10.7)	2 (6.3)	4 (16.7)	0.385
F V Leiden	4 (7.1)	4 (12.5)	0	0.127

*RDW<%15.2 ve RDW ≥%15.2 olan gruplar karşılaştırıldı.

Birden çok risk faktörü olan hastalar mevcuttur.

Çalışma grubuna alınan 56 hastada almakta oldukları başvuru ve idame tedavilerinde her iki grup arasında fark yoktu. Laboratuvar parametrelerinden hastaların ortalama hemoglobin değeri 12.5g/dl ±1.7, BUN (Blood urea nitrogen) 20.3 mg/dl ± 13.9, CRP 6.59g/dl ± 6.73, periferik oksijen saturasyonu %91.8 ± 6, d-dimer 9.1 µg/ml ±11.4, sedimentasyon 46 ± 28.6 izlendi. Troponin yüksekliği (Troponin-I ≥0.04 ng/ml, troponin-T ng/ml ≥ 0.014) ise 27 (%48.2) hastada saptandı. Grup-1'de ortalama RDW % 13.95 ± 0.65 iken, Grup-2'de ortalama % 17.09 ± 2.30 olarak saptandı (p<0.001). Diğer parametreler açısından iki grupta anlamlı fark izlenmedi (Tablo-6).

Tablo-6: Grup-1 (RDW < %15.2) ve Grup-2 (RDW ≥ %15.2) Pulmoner Emboli Hastalarında Laboratuvar Değerleri

Laboratuvar	Total n=56	RDW< %15.2 n=32	RDW≥%15.2 n=24	*p
RDW %	15.29 ±2.21	13.95 ±0.65	17.09 ±2.30	<0.001
CRP (mg/dl)	6.59 ±6.73	6.43 ±7.28	6.80 ±6.05	0.842
Hemoglobin (g/dl)	12.54 ±1.79	12.87±1.79	12.10 ±1.72	0.111
BUN (mg/dl)	20.39 ±13.95	18.05 ±8.33	23.51 ±18.82	0.195
O2 Saturasyonu %	91.83 ±6.0	92.17±4.93	91.37 ±7.27	0.627
D-Dimerµg/ml(min-max)	9.19(0.74-45)	10.88(0.74-43.40)	6.94(1.41-45)	0.987
**Troponin yüksekliği ng/ml%	27 (48.2)	14 (43.8)	13 (54.2)	0.616

* RDW<%15.2 ve RDW ≥%15.2 olan gruplar karşılaştırıldı.

** Troponin-I ≥0.04, Troponin T ≥0.014

Veriler standart deviasyonu ile verilmiştir.

RDW ile karşılaştırılacak diğer değişkenlerden ekokardiyografik değerlendirmede tüm hastaların ortalama EF değeri, pulmoner arter basıncı, ortalama parasternal RV çapı, RV/LV oranı, TAPSE (triküspit annuler plane systolic excursion) değeri, triküspit jet velosite parametrelerine bakıldı (Tablo 7). Grup-1 (RDW < %15.2)'de TAPSE değeri 2.20 cm ± 0.43 iken Grup-2 (RDW ≥ %15.2) 'de ortalama 1.85 cm ± 0.53 idi. Bu da sağ ventrikül sistolik yetmezliğini gösterme açısından her iki grup arasında fark olduğunu gösterdi (p=0.007).

Tablo-7: Grup-1 (RDW < %15.2) ve Grup-2 (RDW \geq %15.2) Pulmoner Emboli Olgularında EKO Değişkenleri

EKO Değişkenleri	Total n=56	RDW< %15.2 n=32	RDW \geq %15.2 n=24	*p
PAB (mmHg)	35.18 \pm 15.60	34.25 \pm 15.53	36.47 \pm 15.97	0.606
RV (cm)	32.28 \pm 6.23	31.40 \pm 4.44	33.45 \pm 7.98	0.226
EF (min-max)	63.21 (45-65)	64.06 (55-65)	62.08 (45-65)	0.169
RV/LV	0.76 \pm 0.23	0.73 \pm 0.13	0.81 \pm 0.31	0.243
TAPSE (cm)	2.05 \pm 0.50	2.20 \pm 0.43	1.85 \pm 0.53	0.007
T. jet.vel. (m/s)	2.41 \pm 0.70	2.37 \pm 0.73	2.46 \pm 0.67	0.649

*RDW< %15.2 ve RDW \geq %15.2 olan gruplar karşılaştırıldı.

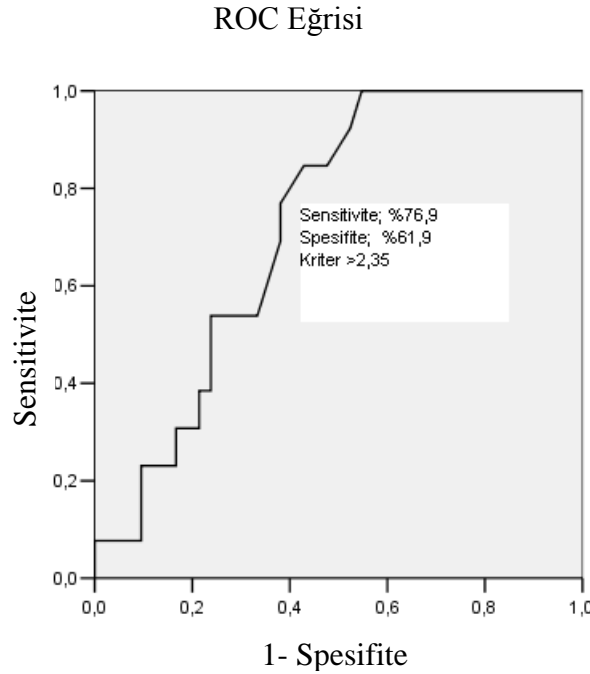
*Veriler standart deviasyonu ile verilmiştir.

4.5. EKO Parametrelerinin Mortaliteyi Göstermedeki Değeri – ROC Analizi

Akut PTE olgularında sağ kalp yetmezliği gelişimi ile mortalite ilişkilendirildiğinde RV/LV oranı, TAPSE ve triküspit jet velosite değerlerinin mortaliteyi göstermedeki eşik değerleri ROC analizi ile belirlendi.

Triküspit jet velosite'nin mortal seyreden ve seyretmeyen hastalarda ROC analizi ile eşik değeri hesaplandı. Triküspit jet velosite değeri için > 2.35 m/s sınırı alındığında duyarlılığı % 76.9, özgüllüğü % 61.9 olarak saptandı (AUC: 0.724, %95 CI: 0.591-0.858, p=0.033) (Şekil-5). Ölen 13 hastanın 10'unda (%76.9) triküspit jet velosite bu değer üzerinde iken, sağ kalan 42 hastanın 16'sında (%38.1) triküspit jet velosite >2.35 m/s idi (p=0,033).

Şekil-5: Mortal Seyreden Pulmoner Emboli Hastalarında Triküspit Jet Velositenin ROC Eğrisi



(AUC: 0,724, %95 CI: 0,591-0,858, p=0,033)

ROC analizi ile değerlendirildiğinde RV/LV oranı için eşik değer ≥ 0.73 alındığında mortaliteyi göstermede duyarlılık %64.3, özgüllük %53 olarak saptandı (AUC:0.651, CI:0.48-0.82, p=0.092). Bu değerler mortaliteyi gösterme açısından anlamlı bulunmadı. TAPSE değeri için hastalarda ROC analizi ile anlamlı bir eşik değer saptanamadı, istatistiklerde literatürler taranarak elde edilen eşik değer kullanıldı (TAPSE ≤ 1.5 cm) [89].

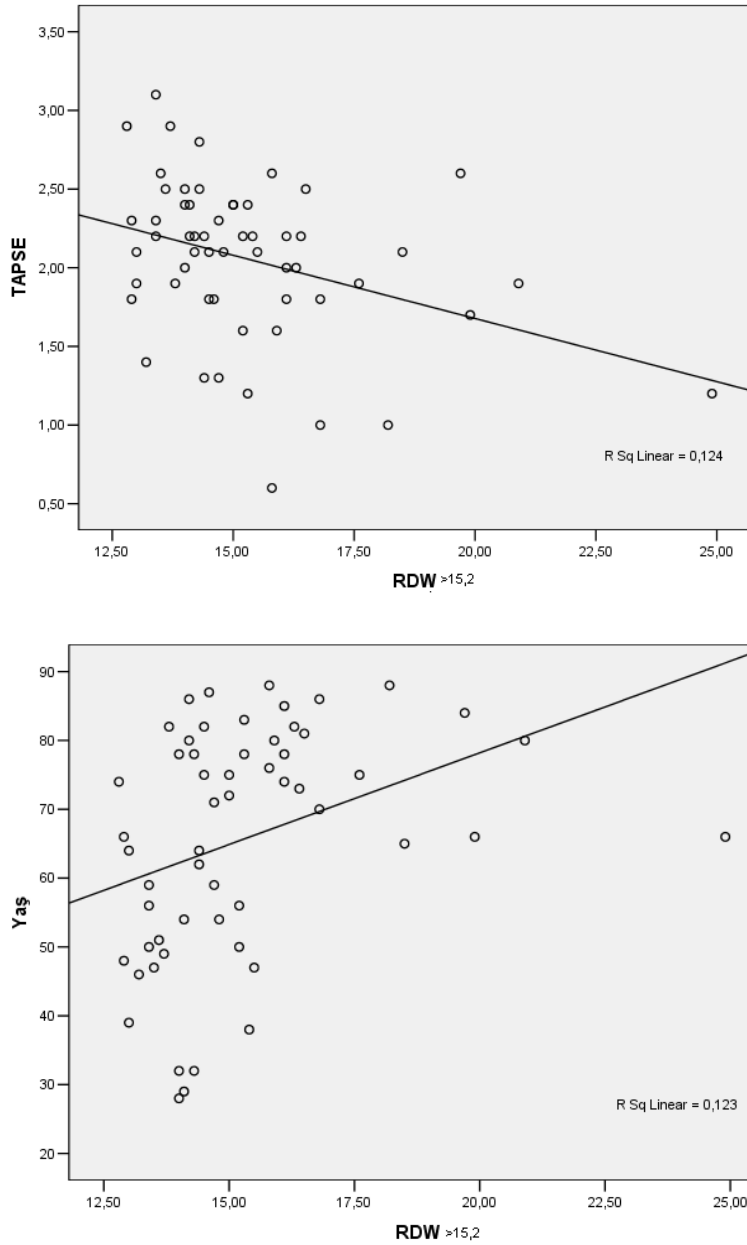
4.6. Korelasyon Analizleri

RDW ile yaş (p=0.008, r= .350) ve BUN (p<0.001, r = .496) arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif, TAPSE arasında ise negatif yönde anlamlı korelasyon izlendi (p= 0.008, r= -,352) (Şekil-6).

Yine BUN ile yaş (p< 0.001, r= .522), RV/LV (p< 0.009, r= .345) arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon izlenirken, sağ ventrikül yetmezliğini göstermede kullanılan

EKO parametrelerinden RV/LV ile TAPSE arasında negatif ($p= 0.001$, $r= -.443$), triküspit jet velosite arasında ise pozitif ($p= 0.025$, $r= .302$) yönde korelasyon mevcuttu. Hemoglobin, troponin yüksekliği ve diğer laboratuvar parametreleri ile RDW arasında negatif ya da pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmadı.

Şekil-6: RDW ile Yaş ve TAPSE Arasındaki Korelasyon Eğrileri



4.7. Pulmoner Emboli Olgularında Mortalite Prediktörleri

Ölen ve yaşayan hastalarda klinik (solunum sayısı, nabız, saturasyon, ateş), laboratuvar (hemoglobin, d-dimer, CRP, troponin, BUN, kreatin) ve EKO'da sağ kalp yetmezliğini gösteren veriler karşılaştırıldı.

Mortal seyreden hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde RDW, solunum sayısı ve BUN artışı mevcuttu (Tablo-8). Ayrıca komorbidite olarak KOAH' ı olan 7 PTE hastasının 5'i (%71.4) kaybedildi, bu da istatistiksel olarak anlamlı idi ($p= 0.008$).

Tablo-8: Ölen ve Yaşayan PTE Hastalarında Laboratuvar Testlerinin Değerlendirilmesi

Laboratuvar	Total n= 56(%)	Yaşayan n= 42(%)	Ölen n= 14(%)	*p
BUN (>30mg/dl)	18 (32.1)	9 (21.4)	9 (64.3)	0.006
Solunum Say. (>30)	8 (14.3)	3 (7.1)	5 (35.7)	0.018
RDW % (\geq %15.2)	24 (42.9)	13 (31.0)	11 (78.6)	0.005

* Ölüm olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldı.

Yine mortal seyreden olgularda EKO'da değerlendirilen ve sağ kalp yetmezliğini tanımlamasında değerli olan TAPSE ve triküspit jet velosite değerlerinde ölen ve yaşayan hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo-9).

Tablo-9: Ölen ve Yaşayan Pulmoner Emboli Hastalarında EKO Parametreleri

EKO Parametreleri	Total n=56 (%)	Yaşayan n=42 (%)	Ölen n=14 (%)	*p
TAPSE (\leq 1.5 cm)	8 (14.3)	3 (7.1)	5 (35.7)	0.018
T. jet vel. (\geq 2.35 m/sn)	26 (47.3)	16 (38.1)	10 (76.9)	0.033
PAB (>35 mmhg)	21 (38.2)	13 (31.7)	8 (57.1)	0.170
RV / LV (\geq 0.73)	30 (53.6)	21 (50.0)	9 (64.3)	0.536

*Ölüm olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldı.

Ki-kare testi ile PTE mortalitesinde anlamlı bulunan parametreler BUN (mg/dl), solunum sayısı (>30), RDW (\geq %15.2), komorbidite olarak KOAH, TAPSE (\leq 1.5 cm), t. jet velosite (\geq 2.35 m/sn) ve yaş, multivaryant lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi (Tablo-10).

Tablo-10: Pulmoner Emboli'de Mortalite Prediktörleri (Multivaryant Lojistik Regresyon Analizi)

Özellikler	OR	%95 CI	*p
Yaş	1.0	0.9-1	0.907
BUN> 20(mg/dl)	5.2	1-25.1	0.038
RDW> 15,2 (%)	7.9	1.5-40.9	0.013
T. jet vel. \geq 2,5 (m/sn)	5.5	1-28.8	0.042

Multivaryant Lojistik Regresyon analizi PTE mortalitesinde RDW değeri mortaliteyi göstermede bağımsız risk faktörü olarak 7.9 kat (%95 CI; 1.5-40.9 p=0.013) anlamlı bulundu. Ayrıca akut PTE hastalarında ilk 3 aylık dönemde mortaliteyi göstermede BUN, RDW düzeyi ve triküspit jet velosite anlamlı bulundu.

4.8. Pulmoner Emboli Olgularının Başvuru ve 6. Ay Takipleri

Altı ay takip edilen 30 PTE hastasının 1. ve 6. ay verileri karşılaştırıldı. Hastaların geliş PAB ortalaması $31.37 \text{ mmHg} \pm 14.78$ iken 6. ay takiplerinde bu ortalama $24.24 \text{ mmHg} \pm 7.24$ değerine gerilemişti bu da istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.004). Yine EKO değerlendirmesinde triküspit jet velosite değeri geliş ortalaması $2.28 \text{ m/s} (\pm 0.66)$ iken 6.ayda 2.01 ± 0.50 olarak saptandı (p=0.005). TAPSE değeri gelişte ortalama $2.24 \text{ cm} \pm 0.37$ iken 6. ayda $2.41 \text{ cm} \pm 0.36$ idi (p=0.033).

RDW düzeyinin değerlendirilmesinde 1 hastanın verileri dışlanarak istatistik yapıldı. (Bazal RDW değeri PTE öncesinde de normal sınırın üzerinde anlamlı derecede yüksek; obezite hipoventilasyonu ve kronik tip-1 solunum yetmezliği olan hasta) RDW düzeyinde ölüm olmayan hastaların 6 aylık izleminde akut ve takip sonrası dönemde fark saptanmadı. CRP ve d-dimer düzeyinde de takipte istatistiksel olarak anlamlı değişim vardı (Tablo-11).

Tablo-11: PTE Hastalarının Başvuru ve 6. Ay Verileri

Parametre	Geliş Ort. (std. dev)	6. Ay Ort. (std. dev)	*p
PAB(mmHg)	31.37 ±14.78	24.24 ±7.24	0.004
RV(cm)	30.90 ±4.83	29.63 ±4.31	0.132
RV/LV	0.72 ±0.15	0.73 ±0.21	0.770
EF(min-max)	64.00 (55-65)	64.16 (50-65)	0.666
TAPSE (cm)	2.24 ±0.37	2.41 ±0.36	0.033
T. Jet Vel. (m/s)	2.28 ±0.66	2.01 ±0.50	0.005
RDW %	14.33 ±1.0	14.7±1.1	0.078
HGB (g/dl)	12.50 ±1.77	13.02 ±1.74	0.095
Kreatin	0.85 ±0.40	0.84 ±0.38	0.778
BUN (mg/dl)	16.83 ±8.10	17.3 ±9.90	0.578
CRP (min-max)	6.69 (0.11-26.0)	1.68 (0.12-17.10)	< 0.001
D-Dimer (min-max)	8.38 (1.21-40.0)	0.85 (0.17-2.20)	< 0.001

*Normal dağılıma uymayan EF, CRP VE d-dimer Wilcoxon testi ile değerlendirildi.

5. TARTIŞMA

RDW koroner arter hastalığı, akut miyokard enfarktüsü, akut ve kronik kalp yetmezlikleri ve pulmoner hipertansiyon gibi kardiyopulmoner hastalıkların prognostik değerlendirilmesinde güçlü bir belirteç olarak gösterilmiştir. RDW rutin kan parametreleri içinde bakılan ve kırmızı kan hücrelerinin heterojenitesini gösteren (anizositoz) yeni tanımlanmış bir belirteçtir. RDW'nin bazı olgularda artışı ve kimi çalışmalarda mortalite ile ilişkilendirilmesi muhtemelen inflamatuvar durumlarda artması ile ilişkilidir [97, 102].

Zorlu ve ark.'nın 2012 yılında yayınladıkları ve 136 akut PTE hastasını dâhil ettikleri çalışmalarında RDW > %14.6 değerini mortaliteyi göstermede % 95.2 duyarlılık ve %53 özgüllük ile anlamlı bulmuşlardır (AUC: 0.734, %95CI: 0.646-0.822) [105]. Özsu ve ark. da optimal RDW değerini \geq %15 olarak aldıkları çalışmalarında tüm nedenlere bağlı ölüme negatif ayırt edici değeri %93 (95% CI: 90-95) olarak saptamışlardır. Multivaryant analizde ise RDW \geq %15 değerini artmış mortaliteyi göstermede 1.2 kat anlamlı olarak bulunmuşlardır [107]. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalarla paralel olarak RDW eşik değeri \geq %15.2 alındığında mortaliteyi göstermede duyarlılık %73.3, özgüllük %73.2 olarak bulunmuştur. Akut PTE'de mortaliteyi göstermede RDW'nin negatif ayırt edici değeri ise benzer şekilde %88.2 olarak saptanmıştır. Multivaryant analizde RDW yüksekliği mortaliteyi göstermede 7.9 kat anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda RDW düşük grup; Grup-1 (RDW < %15.2) ve yüksek grup; Grup-2 (RDW \geq %15.2) arasında 90 günlük mortalite açısından anlamlı fark saptanmıştır (p=0.005). RDW'si \geq %15.2 olan 24 hastanın 11'i (%45.8) ölümler, RDW < %15.2 olan 32 hastanın 3'ünde (%9.4) ölüm meydana gelmiştir. Şen ve ark. ise retrospektif 208 PTE hastasını kapsayan çalışmalarında tüm nedenlere bağlı ölümlerde RDW > %16,25 değerini mortaliteyi göstermede 4.08 kat anlamlı bulmuşlardır (95 % CI: 1.229–13.335, p= 0.021) [117]. Bu oran çalışmamızda özellikle mortal olgularda daha kuvvetli bir oranda (7.9 kat) yüksek bulunmuştur.

Zhang ve ark. yakın zamanda yoğun bakım hastalarını dâhil ederek yaptıkları ve primer sonlanımı hastane mortalitesi olan retrospektif bir çalışmada taradıkları 1,539 PTE hastasının 1.084'ü yaşarken 455'i kaybedilmiştir. Aynı çalışmada ROC analizi ile saptanan değerlere göre hastalar RDW>%14.8 ve \leq %14.8 olarak gruplandırılmıştır. Çok değişkenli modelde RDW bağımsız değişken olarak mortaliteyi göstermede anlamlı bulunmuştur (OR: 1.1, p=0.002). RDW artışı daha çok oksidatif strese inflamatuvar yanıt mekanizmasıyla açıklanmıştır [118]. Çalışmamızda PTE sonrası 90 gün içinde tüm nedenlere bağlı ölümlerde anlamlı RDW artışı saptanmışken bu çalışmada ise

kardiyovasküler - pulmoner hastalık, batin ve nörocerrahi operasyonu geçiren ve ölen hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [118].

Çalışmamızda RDW'yi arttırabilecek sol kalp yetmezliği, hematolojik malignite, aktif kemoterapi alan malign hastalar, gebeler, diyalize giren KBY hastaları, son 2 hafta içinde eritrosit transfüzyonu alan hastaların dışlanması daha güvenilir homojen bir grup hasta ile yeni bir veri oluşturma imkânı sağlamıştır. Bu kriterler göz önüne alındığında tüm gruptan kalan 30 hastanın 6 aylık izleminde pulmoner hipertansiyon gelişmemesi nedeni ile RDW'nin KTEPH ile ilişkisi saptanamamıştır. KTEPH insidansını ortaya koymak üzere yapılan çalışmalarda Vittorio Peng ve ark.'ı çalışmalarında 6 aylık takipte %1; 1 yıllık takipte %3.1, 2 yıllık takipte; 3.8 olarak saptamışlardır [119]. 1 yıllık takipte KTEPH gelişimini %1.3 [120] ve %5.1 [111] olarak tanımlayan çalışmalarda mevcuttur. Dolayısıyla 6 aylık takipte takiplere riayet eden kısıtlı hasta sayısı ve takip süresinin kısa olması nedeni ile literatürlerle korele olarak pulmoner hipertansiyon gelişmemesi şaşılmayacak bir durumdur.

Yaşayan 30 hastanın başvuru ve 6. ay verileri karşılaştırıldığında ise PAB, CRP, d-dimer düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler saptanırken TAPSE düzeyi beklendiği gibi anlamlı şekilde artmıştır. Yaşayan hastaların RDW takibinde pozitif ya da negatif yönde anlamlı bir değişim izlenmemiştir. Bu da RDW'nin genel durumu kötü mortal seyreden vakalarda akut dönemde anlamlı artış gösterdiğini, ancak genel klinik durumu stabil olgularda izlemede anlamlı bir parametre olmadığını göstermiştir. Artmış RDW düzeylerinin mortalite üzerine olan etkisini kesin ortaya koyacak mekanizmalar henüz net değildir. Ancak çalışmamızda da ortaya konduğu gibi birçok çalışmada ileri sürülen; PTE akut döneminde inflamatuvar sitokin artışı, kemik iliği fonksiyonlarının baskılanması, eritrosit maturasyonunda azalma, oksidatif stres artışı gibi nedenlerle RDW düzeyinde artış, özellikle mortal seyreden hastalarda bu mekanizmaların daha da baskın olması nedeni ile muhtemeldir [98, 99, 103, 105, 121].

Perlstein ve ark. tarafından kardiyovasküler hastalıklar, kanser, kronik alt solunum yolu hastalıklarında mortalite ile RDW ilişkisinin incelendiği 15.852 hasta ile yapılan çalışmada, yüksek RDW düzeylerinin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi 5 kat arttırdığı, aynı zamanda CRP (>3.0 mg/L) yüksek olgularda RDW düşük ve yüksek gruplar arasında 2.7 kat fark olduğunu saptamışlardır [122]. CRP düşük ve yüksek gruplar arasında RDW yönünden bir fark izlenmemiş, CRP yüksekliğinin mortaliteyi % 45 arttırdığı saptanmıştır (HR, 1.45; 95% CI, 1.30-1.62). Bu sonuçlar göz önüne alınarak, diğer birçok çalışmanın aksine mortal seyreden hastalardaki RDW artışı akut inflamasyonla ilişkilendirilmemiştir

[122]. Aynı doğrultuda Çelik ve ark.'nın sağ kalp yetmezliği ile RDW düzeyini karşılaştırdıkları çalışmalarında $RDW \leq \%13.6$ ve $RDW > \%13.6$ gruplar arasında ortalama CRP düzeyinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.227$). Çalışmamızda Grup-1 ($RDW < \%15.2$) - Grup-2 ($RDW \geq \%15.2$) ve yine ölen-yaşayan gruplar arasında CRP düzeylerinde anlamlı fark saptanmamış ancak akut dönem ve 6 aylık takip sonrasında CRP düzeyinde anlamlı değişim izlenmiştir. Hastaların başvuru anında ortalama CRP düzeyi 6.69 mg/l (0.11-26.0) ; 6. ayda ise 1.68 mg/l (0.12-17.10) olarak saptanmıştır. Bu da PTE'de artmış inflamatuvar mekanizmalar ile akut dönemde artan CRP düzeylerinde kronik süreçte istatistiksel olarak anlamlı bir azalma lehine değerlendirilmiştir ($p<0.001$). Ancak artmış CRP düzeyi ile RDW ve mortalite arasında ilişki saptanmamıştır.

Özsu ve ark.'nın çalışmalarında PTE' de RDW yüksek ve düşük grupların karşılaştırılmasında $RDW < \%15$ grupta yaş ortalaması 67 (20-95) iken $RDW \geq \%15$ olan grupta yaş ortalaması 70 (21-95) olarak saptanmış bu da istatistiksel olarak anlamlı olarak gösterilmiştir ($p<0.001$) [107]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde Grup-1 ($RDW < \%15.2$)'de yaş ortalaması 60.28 ± 17.31 iken Grup-2 ($RDW \geq \%15.2$)'de 72.88 ± 13.48 şekilde anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.005$). Zorlu ve ark. ise RDW düşük ve yüksek gruplar arasında yaş açısından fark saptamamışlardır [105]. Yine 2009 yılında Perlstein ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada 80 yaş üstü ve altı olarak gruplanan hastalarda RDW yüksekliğinin mortalite ile ilişkisine bakılmış, her ki yaş grubunda mortalite açısından fark saptanmamıştır (%95 CI; 1.13 (1.04-1.22 $P=0.480$)). Çalışmamızda ise akut PTE'de RDW'si yüksek hastaların yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur. Bu durumda zaten ileri yaşta komorbiditeler, katabolizmanın artışı, nutrisyonel yetersizlikler, demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi nedenleri ile beklenen artmış RDW düzeylerinde şüphesiz bizim çalışmamızda ve diğer birçok literatür verisinde olduğu gibi yeni bir inflamatuvar durum olarak PTE'nin de katkısı vardır.

PTE prognozunda önemli olan değerlendirmelerden bir diğeri de sağ kalp yetmezliğinin gelişip gelişmediği konusudur. RDW düzeyini mortalite ile ilişkilendirdiğimiz çalışmamızda aynı zamanda kötü prognozu gösteren ve masif- submasif PTE'ye gidişte sıklıkla değerlendirdiğimiz sağ kalp fonksiyonları da RDW düzeyi ile karşılaştırılmıştır. PTE'de sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede Triküs pit annuler hareketlerini inceleyen Park ve ark.'nın çalışmaları sonucu olarak TAPSE ve TASV (Triküs pit annuler sistolik velosite) ile diğer ekokardiyografik parametreler arasında anlamlı korelasyon saptamış ancak klinik değerlendirmeler ve kardiyak ya da

herhangi nedene bağılı ölüm arasında ilişki saptamamışlardır. Kırk dört PTE hastasının başvuru anında TAPSE ortalaması 1.5 ± 4 cm iken takiplerde bu değer 2.2 ± 3 cm düzeyine kadar yükselmiş bu da istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$) [123]. Bizim çalışmamızda 30 hastanın geliş ve 6. ay takiplerindeki TAPSE ve ek olarak PAB ölçümünde kullanılan triküspit jet velosite değerleri arasında da anlamlı fark izlenmiştir (sırasıyla $p=0.033$, $p=0.005$).

Çalışmamızda ölen 14 hastanın 10'unda triküspit jet velosite değeri ≥ 2.35 m/sn iken, yaşayan 42 hastanın 16'sında bu değer üzerinde bulunmuştur. ROC analizi ile mortaliteyi gösterme açısından anlamlı saptanan bu değer iki grup arasında yapılan karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı olarak izlenmiştir ($p=0.033$). Öte yandan skleroderma hastalarında triküspit yetersizlik akım hızının semptomatik hastalarda > 2.5 m/saniye ya da semptomlardan bağımsız olarak > 3.0 m/s olması temelinde ileriye yönelik tarama yapılmasının güvenilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, ekokardiyografik PAH tanılarının % 45'inde sonucun yalancı pozitif olduğu belirlenmiştir [124]. Bu nedenle triküspit jet velosite'ye ek olarak, pulmoner kapak yetersizlik akım hızında artış ve sağ ventrikülden pulmoner artere kan akışında hızlanma zamanının kısa olması gibi diğer doppler bulguları, sağ kalp boyutlarında genişleme, sağ ventrikül hipertrofisi veya ana pulmoner arterde dilatasyon varlığı ile pulmoner hipertansiyon tanısı desteklenmelidir. PAB hesaplanmasında kullanılan bu değer mortaliteyi ve sağ kalp yetmezliğini gösterdiğine dair daha çok çocuk hastalarda ve hematolojik hastalıklarda yapılmış çalışmalar mevcut olup, daha geniş detaylı diğer EKO verilerinin de değerlendirildiği ileri yaş grubu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatür taramalarında TAPSE < 16 mm olması sağ ventrikül sistolik disfonksiyonunu göstermektedir [89, 91]. Pruszczyk ve ark. EKO'nun normotansif PTE hastalarında prognostik değerini araştıran çalışmalarında; TAPSE ≤ 1.5 cm olan grupta 30 günlük mortaliteyi gösterme açısından RV/LV (> 0.9) oranına tercih edilebileceğini ortaya koymuşlardır (HR: 0.64, %95 CI 0.54-0.7; $p < 0.0001$) [125]. Çalışmamızda ölen ve yaşayan hasta grupları karşılaştırıldığında yaşayan 42 hastanın 3 (%7.1)' inde TAPSE ≤ 1.5 mm iken ölen 14 hastanın 5'inde (%35.7) bu değer üzerinde bulunmuştur ($p=0.018$). RV/LV (≥ 0.73) oranında ise ölen ve ölmeyen gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.0536$). Sonuç olarak bizim çalışmamızda da akut PTE 'de düşük TAPSE düzeyleri sağ kalp yetmezliğini ve mortaliteyi göstermede anlamlı bir ekokardiyografik parametre olarak ortaya konmuştur.

Çalışmamızda TAPSE açısından Grup-1 ($RDW < \%15.2$) ve Grup-2 ($RDW \geq \%15.2$) arasında anlamlı fark izlenmiştir. Grup - 1'de ortalama değer $2.20 \text{ cm} \pm 0.43$ ve Grup - 2 de $1.85 \pm 0.53 \text{ cm}$ ($p=0.007$). Bu da RDW yüksek olan grupta aynı zamanda sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarında da azalma olduğunu göstermiş, ölçülen TAPSE değerleri kılavuz verileri kadar düşük olmasa da; RDW ve TAPSE arasında anlamlı şekilde negatif korelasyon izlenmiştir ($p=0.008$, $r = -,352$). Yani çalışmamız, RDW düzeyleri arttıkça sağ ventrikül sistolik yetmezliği gelişme riskinde de anlamlı oranda artış olduğunu ortaya koymuştur. Triküspit jet velosite ve RV/LV değerleri açısından iki grup arasında fark izlenmemiş ancak RV/LV ile TAPSE arasında negatif ($p=0.001$, $r = -,443$), triküspit jet velosite arasında ise pozitif ($p=0.025$, $r = ,302$) yönde korelasyon bulunmuştur. Bu da ölçümü yapılan ve sağ yetmezlik açısından değerli bilgiler sunan bu verilerin birbiri ile bağlantılı ancak sadece TAPSE düzeyinin RDW düzeyi ile korelasyon gösterdiğini; ölen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptadığımız TAPSE değerinin mortaliteyi ve belki de sağ ventrikül yetmezliğini öngörmede RV/LV oranına tercih edilebileceğini göstermiştir.

Ölen hastalarda komorbid durumlara bakıldığında çalışmamızda KOAH' ı olan 7 PTE hastasının 5'inin ($\%71.4$) kaybedildiği görülmüştür ($p=0.008$). KOAH hastalarında artmış ölüm nedeni; zaten artmış oksidatif strese PTE'nin de katkıda bulunarak inflamatuvar sitokinlerle zemindeki hastalığın şiddetini arttırması ve salınan mediatörler aracılığı ile bronkospazmı arttırarak stabil KOAH hastalarını atağa sokması gösterilebilir. Çalışmamızda KOAH'ı olan PTE hastalarında yüksek mortalite düzeyleri saptanmasında RDW açısından homojen grup oluşturulmak üzere birçok hastanın dışlanmasıyla hasta sayısının az olması ve KOAH olgularının atak sınıflamasının yapılmamış olması gösterilebilir

Sincer ve ark.'nın 39 KOAH hastası ile yaptıkları çalışmalarında KOAH'ta sağ ventrikül yetmezliğini saptamada tek bağımsız parametre olarak RDW yüksekliğini göstermişlerdir (OR:2.098, $p=0.17$), (Duyarlılık $\%70$, özgüllük $\%93.1$, RDW eşik değeri $>\%17.7$) [104]. Bizim çalışmamızda ise PTE'de RDW düşük ve yüksek gruplar arasında KOAH sıklığı açısından fark saptanmamıştır, hasta sayısının kısıtlılığı bu durumun nedeni olabilir. KOAH akut alevlenmelerinde PTE sıklığını araştıran Wang ve ark.'nın meta analizlerinde 762 hastanın 145'inde PTE saptanmış, çalışmalarda PTE insidans aralığı $\%3.3$ - $\%33.0$ arasında izlenmiş ve KOAH'ta özellikle atak halindeki hastaların PTE açısından yakın izlenmesi gerektiği kanısına varılmıştır [126].

Sonuç olarak yüksek RDW düzeyleri akut PTE'de mortaliteyi göstermede bağımsız bir belirteç olarak bulunmuştur. Bu yönüyle klinikte bu hastaların yakın izlemi önemlidir. Ayrıca RDW yüksekliğinin PTE hastalarında sağ kalp yetmezliğini gösteren TAPSE düzeyi ile korele olduğu ve sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını yansıtabileceği aynı zamanda TAPSE'nin PTE hastalarında mortaliteyi göstermede RV/LV oranına tercih edilebileceği gösterilmiştir.

6. SONUÇLAR

1. Akut PTE hastalarında RDW eşik değeri \geq %15.2 alındığında mortaliteyi göstermede duyarlılık %73.3, özgüllük %73.2 olarak bulunmuştur. RDW' nin negatif ayırt edici değeri %88.2 olarak saptanmıştır. Multivaryant analizde ise RDW yüksekliği akut PTE hastalarında mortaliteyi göstermede bağımsız risk faktörü olarak 7.9 kat anlamlı bulunmuştur ($p=0.013$).

2. Grup-1 (RDW<%15.2) olan grupta yaş ortalaması 60.28 ± 17.31 iken Grup-2 (RDW \geq %15.2)'de 72.88 ± 13.48 olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.005$). Yaşla artması beklenen RDW düzeylerine PTE'nin de büyük oranda katkıda bulunduğu tespit edilmiştir.

3. TAPSE düzeyinde Grup-1 (RDW<%15.2) ve Grup-2 (RDW \geq %15.2) arasında anlamlı fark izlenmiştir. Grup -1 'de ortalama değer $2.20 \text{ cm} \pm 0.43$ ve Grup -2 de $1.85 \pm 0.53 \text{ cm}$ ($p=0.007$). RDW düzeyleri arttıkça sağ ventrikül sistolik yetmezliği gelişme riskinde anlamlı oranda artış olduğu ve artmış RDW düzeylerinin EKO'da sadece TAPSE düzeyi ile negatif korelasyon sağladığı ortaya konulmuştur.

4. Ölen ve yaşayan hasta grupları karşılaştırıldığında mortaliteyi göstermede TAPSE ($\leq 1.5 \text{ cm}$) ve T. jet vel. ($\geq 2.35 \text{ m/sn}$) 'de anlamlı değişim gözlenirken, (sırasıyla, $p=0.018$ ve $p=0.033$) RV/LV oranında anlamlı fark izlenmemiştir. Mortaliteyi öngörmeye sağ kalp yetmezliğini değerlendirmede kullanılan parametrelerden TAPSE ve triküspit jet velosite RV/LV oranından daha değerli bulunmuştur.

5. Multivaryant Lojistik Regresyon analizi ile akut PTE hastalarında ilk 3 aylık dönemde mortaliteyi göstermede BUN $> 20 \text{ mg/dl}$, RDW \geq %15.2 ve triküspit jet velosite $\geq 2.5 \text{ m/sn}$ değerleri bağımsız risk faktörleri olarak anlamlı bulunmuştur.

6. KOAH'ı olan PTE hastalarında yüksek mortalite düzeyleri %71.4 saptanmakla beraber hasta sayısının kısıtlılığı ve KOAH olgularının atak sınıflamasının yapılmaması nedeni ile kesin bir neden sonuç ilişkisine varılamamıştır. Ancak genel olarak komorbidite olarak KOAH'ın, PTE hastalarında mortaliteye katkıda bulunduğu belirlenmiştir.

7. Altı ay takip edilen 30 PTE hastasının 1. ve 6. ay verileri karşılaştırıldığında EKO'da ortalama sPAB, TAPSE, triküspit jet velosite değerlerinde, laboratuvar olarak d-dimer, CRP değerlerinde anlamlı fark izlenmiştir.

8. Hastalar risk faktörlerine göre değerlendirildiğinde gruplar arasında immobilitesi ve kanseri olan hastalarda RDW daha yüksek bulunmuştur. Grup-1 (RDW < %15.2)'de immobil hasta sayısı 11 (%34.4) iken Grup-2 (RDW \geq %15.2)'de 16 (%66.7) idi (p=0.034). Kanser Grup-1'de 5 kişide (%15.6) saptanmışken, Grup-2'de 12 kişide (%50.0) saptanmıştır (p=0.013).

7. KAYNAKLAR

1. Arseven O: Pulmoner Tromboembolide Klinik ve Laboratuvar Bulguları, Tanı Yaklaşımı. In: Pulmoner Tromboemboli. edn. Edited by M M. Eskişehir: SD Toraks Yayınları; 2001: 95-105.
2. Arseven O: Akut pulmoner embolizm. In: Göğüs hastalıkları acilleri. edn. Edited by N THE. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2000: 247-265.
3. Kearon C: Natural history of venous thromboembolism. *Seminars in vascular medicine* 2001, 1(1):27-37.
4. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, Leveau P, Furber A: Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Annals of internal medicine* 2006, 144(3):157-164.
5. Rosendaal F: Risk factors in venous thrombotic disease. *Thrombosis and Hemostasis - Stuttgart* 1999, 82:610-619.
6. 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. *Archives of internal medicine* 2002, 162(10):1182-1189.
7. Dalen JE, Alpert JS: Natural history of pulmonary embolism. *Progress in cardiovascular diseases* 1975, 17(4):259-270.
8. Oger E: Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000, 83(5):657-660.
9. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S: Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Archives of internal medicine* 2011, 171(9):831-837.
10. Kroger K, Kupper-Nybelen J, Moerchel C, Moysidis T, Kienitz C, Schubert I: Prevalence and economic burden of pulmonary embolism in Germany. *Vascular medicine (London, England)* 2012, 17(5):303-309.
11. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV: Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Archives of internal medicine* 2003, 163(14):1711-1717.
12. Stein PD, Kayali F, Olson RE: Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *The American journal of cardiology* 2004, 93(9):1197-1199.
13. 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. *The American journal of medicine* 2004, 117(1):19-25.
14. Hron G, Kollars M, Binder BR, Eichinger S, Kyrle PA: Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA* 2006, 296(4):397-402.
15. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, Moia M, Guazzaloca G, Bertoldi A, Tomasi C et al: Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *The New England journal of medicine* 2001, 345(3):165-169.
16. Kistner RL, Ball JJ, Nordyke RA, Freeman GC: Incidence of pulmonary embolism in the course of thrombophlebitis of the lower extremities. *American journal of surgery* 1972, 124(2):169-176.

17. van Langevelde K, Sramek A, Vincken PW, van Rooden JK, Rosendaal FR, Cannegieter SC: Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Haematologica* 2013, 98(2):309-315.
18. Moser KM: Venous thromboembolism. *The American review of respiratory disease* 1990, 141(1):235-249.
19. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *European heart journal* 2000, 21(16):1301-1336.
20. Goldhaber SZ, Elliott CG: Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation* 2003, 108(22):2726-2729.
21. Elliott CG: Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992, 101(4 Suppl):163-171.
22. Benotti JR, Dalen JE: The natural history of pulmonary embolism. *Clinics in chest medicine* 1984, 5(3):403-410.
23. Moser KM, LeMoine JR: Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Annals of internal medicine* 1981, 94(4 pt 1):439-444.
24. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M: Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999, 353(9162):1386-1389.
25. Cohen AT, Edmondson RA, Phillips MJ, Ward VP, Kakkar VV: The Changing Pattern of Venous Thromboembolic Disease. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis* 1996, 26(2):65-71.
26. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM: The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *Chest* 2005, 128(5):3568-3571.
27. Piccioli A, Falanga A, Baccaglioni U, Marchetti M, Prandoni P: Cancer and venous thromboembolism. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2006, 32(7):694-699.
28. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP: Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002, 87(4):575-579.
29. Lee AY, Levine MN: Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003, 107(23 Suppl 1):I17-21.
30. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH: Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Archives of internal medicine* 2006, 166(4):458-464.
31. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al.: A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997, 277(8):642-645.
32. Nordstrom M, Lindblad B: Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population--the city of Malmo, Sweden. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* 1998, 106(3):378-384.
33. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'. *Archives of internal medicine* 1997, 157(15):1665-1670.
34. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, Silingardi M, Salvi R, Taliani MR, Poggio R, Imberti D, Ageno W, Pogliani E et al: A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *European heart journal* 2005, 26(1):77-83.
35. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P: Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007, 370(9601):1773-1779.

36. Frizzelli R, Tortelli O, Di Comite V, Ghirardi R, Pinzi C, Scarduelli C: Deep venous thrombosis of the neck and pulmonary embolism in patients with a central venous catheter admitted to cardiac rehabilitation after cardiac surgery: a prospective study of 815 patients. *Internal and emergency medicine* 2008, 3(4):325-330.
37. Stone SE, Morris TA: Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Critical care medicine* 2005, 33(10 Suppl):S294-300.
38. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003, 58(6):470-483.
39. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR: Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2004, 292(13):1573-1580.
40. Wu O: Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gender medicine* 2005, 2:S18-S27.
41. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC: Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *British journal of haematology* 2010, 149(6):824-833.
42. Goldhaber SZ: Risk factors for venous thromboembolism. *Journal of the American College of Cardiology* 2010, 56(1):1-7.
43. Dickson BC: Venous thrombosis: on the history of Virchow's triad. *Univ Toronto Med J* 2004, 81(3):166-171.
44. Bagot CN, Arya R: Virchow and his triad: a question of attribution. *British journal of haematology* 2008, 143(2):180-190.
45. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, Becker RC, Goldberg RJ: The Worcester Venous Thromboembolism Study: A Population-Based Study of the Clinical Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Journal of general internal medicine* 2006, 21(7):722-727.
46. Chengelis DL, Bendick PJ, Glover JL, Brown OW, Ranval TJ: Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. *Journal of vascular surgery* 1996, 24(5):745-749.
47. Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier M-T, Chanut M, Gillet J-L, Guennevez H, Leandri C, Mismetti P: Superficial Venous Thrombosis and Venous Thromboembolism A Large, Prospective Epidemiologic Study. *Annals of internal medicine* 2010, 152(4):218-224.
48. Martinelli I, Cattaneo M, Taioli E, De Stefano V, Chiusolo P, Mannucci PM: Genetic risk factors for superficial vein thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis - Stuttgart* 1999, 82:1215-1217.
49. McGehe WG, Klotz TA, Epstein DJ, Rapaport SI: Coumarin necrosis associated with hereditary protein C deficiency. *Annals of internal medicine* 1984, 101(1):59-60.
50. Piazza G, Goldhaber SZ: Acute pulmonary embolism part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006, 114(2):e28-e32.
51. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D et al: Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Annals of internal medicine* 1998, 129(12):997-1005.
52. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *Jama* 1990, 263(20):2753-2759.
53. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation* 1973, 47(2 Suppl):I11-108.

54. Stein P, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan R, Hales C, Saltzman H, Vreim C, Terrin M, Weg J: Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992, 85(2):462-468.
55. Oğuzülgen İK, Ekim NN, Habeşoğlu MA, Demirel K, Kitapçı M: Pulmoner tromboembolizm tanısında klinik ve radyonüklid inceleme parametrelerinin karşılaştırılması. *Toraks Dergisi* 2003, 4:236-241.
56. Hull RD, Hirsh J, CARTER CJ, JAY RM, DODD PE, OCKELFORD PA, COATES G, GILL GJ, TURPIE AG, DOYLE DJ: Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Annals of internal medicine* 1983, 98(6):891-899.
57. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di RICCO G, Tonelli L, Allesscia G, Pistolesi M: Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999, 159(3):864-871.
58. Stein PD, Henry JW: Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *CHEST Journal* 1997, 112(4):974-979.
59. Members ATF, Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJB, Ferreira D et al: Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2008, 29(18):2276-2315.
60. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M: Chest Radiographs in Acute Pulmonary Embolism Results From the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *CHEST Journal* 2000, 118(1):33-38.
61. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC: Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996, 109(1):78-81.
62. Rodger M, Makropoulos D, Turek M, Quevillon J, Raymond F, Rasuli P, Wells PS: Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *The American journal of cardiology* 2000, 86(7):807-809, a810.
63. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides S: Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *European Respiratory Journal* 2005, 25(5):843-848.
64. Van Belle A, Buller H, Huisman M, Huisman P, Kaasjager K, Kamphuisen P, Kramer M, Kruip M, Kwakkel-van Erp J, Leebeek F: Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *Jama* 2006, 295(2):172-179.
65. 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. *Annals of internal medicine* 2001, 135(2):98-107.
66. Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, Prins MH, Buller HR: Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Annals of internal medicine* 2003, 138(12):941-951.
67. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM: Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2007, 5(2):296-304.

68. Perrier A, Desmarais S, Miron M-J, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger P-F, Patenaude J-V, Bounameaux H: Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *The Lancet* 1999, 353(9148):190-195.
69. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A: Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Annals of internal medicine* 2006, 144(3):165-171.
70. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A: Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Archives of internal medicine* 2001, 161(1):92.
71. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie A, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M: Derivation of a Simple Clinical Model to Categorize Patients Probability of Pulmonary Embolism-Increasing the Models Utility with the SimpliRED D-dimer. *Thrombosis and Haemostasis - Stuttgart* 2000, 83(3):416-420.
72. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, De Perrot M, Cerrina J, Ladurie F, Lehouerou D, Humbert M: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2004, 23(4):637-648.
73. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal* 2009, 30(20):2493-2537.
74. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV, Jr., Popovich J, Jr., Quinn DA, Sos TA et al: Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *The New England journal of medicine* 2006, 354(22):2317-2327.
75. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy Vr, Duhamel A, Remy J, Remy-Jardin M: Peripheral Pulmonary Arteries: How Far in the Lung Does Multi-Detector Row Spiral CT Allow Analysis? 1. *Radiology* 2001, 219(3):629-636.
76. Peterson KL: Acute Pulmonary Thromboembolism Has Its Evolution Been Redefined? *Circulation* 1999, 99(10):1280-1283.
77. Reichelt A, Hoeper MM, Galanski M, Keberle M: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *European journal of radiology* 2009, 71(1):49-54.
78. Alderson P: Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1987, 13(1):S6-S10.
79. Miller RF, O'Doherty MJ: Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nucl Med* 1992, 19(5):355-368.
80. Sevitt S, Gallagher N: Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinicopathological study in injured and burned patients. *British Journal of Surgery* 1961, 48(211):475-489.
81. Cogo A, Lensing AWA, Wells P, Prandoni P, Büller HR: Noninvasive Objective Tests for the Diagnosis of Clinically Suspected Deep-Vein Thrombosis. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis* 1995, 25(1-2):27-39.
82. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J: The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Annals of internal medicine* 1998, 129(12):1044-1049.

83. Perrier A, Bounameaux H: Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Annals of internal medicine* 1998, 128(3):243; author reply 244.
84. Miniati M, Monti S, Pratali L, Di Ricco G, Marini C, Formichi B, Prediletto R, Michelassi C, Di Lorenzo M, Tonelli L: Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *The American journal of medicine* 2001, 110(7):528-535.
85. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, De Moerloose P, Slosman D, Didier D, Junod A: Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *European Respiratory Journal* 1999, 13(6):1365-1370.
86. Perrier A, Tamm C, Unger P-F, Lerch R, Sztajzel J: Diagnostic accuracy of Doppler-echocardiography in unselected patients with suspected pulmonary embolism. *International journal of cardiology* 1998, 65(1):101-109.
87. Miniati M, Monti S, Bauleo C, Scoscia E, Tonelli L, Dainelli A, Catapano G, Formichi B, Di Ricco G, Prediletto R et al: A diagnostic strategy for pulmonary embolism based on standardised pretest probability and perfusion lung scanning: a management study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2003, 30(11):1450-1456.
88. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM: Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009, 179(7):615.
89. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB: Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography: Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2010, 23(7):685-713.
90. Rushmer RF, Crystal DK, Wagner C: The functional anatomy of ventricular contraction. *Circulation Research* 1953, 1(2):162-170.
91. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, Loyd JE: Screening, Early Detection, and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST Journal* 2004, 126(1_suppl):14S-34S.
92. Members ATF, Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal* 2009, 30(20):2493-2537.
93. [<http://www.conalar.com/tag/rdw>]
94. Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J, Cleland JG, Clark AL: Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *European journal of heart failure* 2009, 11(12):1155-1162.
95. FöhrécZ Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L: Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship

- with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *American heart journal* 2009, 158(4):659-666.
96. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M: Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2008, 117(2):163-168.
 97. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D: Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 2010, 105(3):312-317.
 98. Kato H, Ishida J, Imagawa S, Saito T, Suzuki N, Matsuoka T, Sugaya T, Tanimoto K, Yokoo T, Ohneda O: Enhanced erythropoiesis mediated by activation of the renin-angiotensin system via angiotensin II type 1a receptor. *The FASEB journal* 2005, 19(14):2023-2025.
 99. Gossman J, Burkhardt R, Harder S, Lenz T, Sedlmeyer A, Klinkhardt U, Geiger H, Scheuermann E-H: Angiotensin II infusion increases plasma erythropoietin levels via an angiotensin II type 1 receptor-dependent pathway. *Kidney international* 2001, 60(1):83-86.
 100. van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, van der Meer P, Felker GM, Januzzi JL: Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *European journal of heart failure* 2010, 12(2):129-136.
 101. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC: Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2009, 133(4):628-632.
 102. Rhodes CJ, Wharton J, Howard LS, Gibbs JSR, Wilkins MR: Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2011, 97(13):1054-1060.
 103. Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, Somers VK: Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *CHEST Journal* 2005, 128(5):3618-3624.
 104. Sincer I, Zorlu A, Yilmaz MB, Dogan OT, Ege MR, Amioglu G, Aydin G, Ardic I, Tandogan I: Relationship between red cell distribution width and right ventricular dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care* 2012, 41(3):238-243.
 105. Zorlu A, Bektasoglu G, Kukul Guven FM, Dogan OT, Gucuk E, Refiker Ege M, Altay H, Cinar Z, Tandogan I, Yilmaz MB: Usefulness of admission red cell distribution width as a predictor of early mortality in patients with acute pulmonary embolism. *The American journal of cardiology* 2012, 109(1):128-134.
 106. Hampole CV, Mehrotra AK, Thenappan T, Gomberg-Maitland M, Shah SJ: Usefulness of red cell distribution width as a prognostic marker in pulmonary hypertension. *The American journal of cardiology* 2009, 104(6):868-872.
 107. Ozsu S, Abul Y, Gunaydin S, Orem A, Ozlu T: Prognostic value of red cell distribution width in patients with pulmonary embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2012:365-370.
 108. Arseven O: Pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşması raporu, vol. 10. İstanbul: Türk Toraks Derneği; 2009.
 109. Auger WR, Kim NH, Kerr KM, Test VJ, Fedullo PF: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clinics in chest medicine* 2007, 28(1):255-269, x.
 110. Stein PD, Yaekoub AY, Matta F, Janjua M, Patel RM, Goodman LR, Gross ML, Denier JE: Resolution of pulmonary embolism on CT pulmonary angiography. *AJR American journal of roentgenology* 2010, 194(5):1263-1268.

111. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L: Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999, 99(10):1325-1330.
112. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006, 113(16):2011-2020.
113. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, Weltermann A, Adlbrecht C, Schneider B, Kneussl M, Rubin LJ, Kyrle PA, Klepetko W et al: High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2003, 90(3):372-376.
114. Poli D, Grifoni E, Antonucci E, Arcangeli C, Prisco D, Abbate R, Miniati M: Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2010, 30(3):294-299.
115. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT et al: Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension Results from a National Prospective Registry. *Annals of internal medicine* 1991, 115(5):343-349.
116. Hatano S, Strasser T: Primary Pulmonary Hypertension: Report on a WHO Meeting, Geneva, 15-17 October 1973: World Health Organization; 1975.
117. Sen HS, Abakay O, Tanrikulu AC, Sezgi C, Taylan M, Abakay A, Kaya H, Senyigit A: Is a complete blood cell count useful in determining the prognosis of pulmonary embolism? *Wiener klinische Wochenschrift* 2014:347-354.
118. Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H: Red cell distribution width is associated with hospital mortality in unselected critically ill patients. *Journal of thoracic disease* 2013, 5(6):730-736.
119. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S et al: Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *The New England journal of medicine* 2004, 350(22):2257-2264.
120. Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, Dainelli A, Giuntini C: Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine* 2006, 85(5):253-262.
121. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL et al: Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *Journal of the American College of Cardiology* 2007, 50(1):40-47.
122. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA: Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Archives of internal medicine* 2009, 169(6):588-594.
123. Park JH, Kim JH, Lee JH, Choi SW, Jeong JO, Seong IW: Evaluation of right ventricular systolic function by the analysis of tricuspid annular motion in patients with acute pulmonary embolism. *Journal of cardiovascular ultrasound* 2012, 20(4):181-188.
124. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, Cabane J, Francès C, Launay D: Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis & Rheumatism* 2005, 52(12):3792-3800.
125. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Cierzynski M, Kurnicka K, Dzikowska-Diduch O, Palczewski P, Wyzgal A: Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovascular imaging* 2014, 7(6):553-560.

126. Wang F, Cheng ZZ, Wang JL, Han WZ, Sun NN: [Incidence of pulmonary embolism in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis]. *Zhonghua yi xue za zhi* 2013, 93(24):1868-1871.