



T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT PULMONER EMBOLİ'DE KIRMIZI HÜCRE DAĞILIM
GENİŞLİĞİNDE ARTIŞ VE BUNUN HASTANE İÇİ MORTALİTE
İLE İLİŞKİSİ

Dr. Ali ZORLU
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS
2010



**T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT PULMONER EMBOLİ'DE KIRMIZI HÜCRE DAĞILIM
GENİŞLİĞİNDE ARTIŞ VE BUNUN HASTANE İÇİ MORTALİTE
İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Ali ZORLU
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Doç. Dr. Mehmet Birhan Yılmaz
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS
2010**

Bu tez, Cumhuriyet Üniveristesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Doç. Dr. Ahmet Yılmaz

Üye: Doç. Dr. Mehmet Birhan Yılmaz

Üye: Doç. Dr. Okan Onur Turgut

Bu tez, 30/09/2010 tarih ve 2010/4 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile uygun görülen Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi'ne göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince yetiŐmemde büyük katkıları bulunan Anabilim Dalı başkanımız Sayın Doç. Dr. Ahmet YILMAZ, Bilim Dalımızın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. İzzet Tandoğan, Doç. Dr. Okan Onur Turgut, Yrd. Doç. Dr. İbrahim Gül, Yrd. Doç. Dr. Zekeriya Küçükdurmaz ve Yrd. Doç. Dr. Hekim Karapınar'a uzmanlık eğitimim boyunca yaptıkları akademik katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Bana kardiyolojiyi sevdiren ve üzerimden emeğini eksik etmeyen değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Birhan Yılmaz' a teşekkürü ayrı bir borç bilirim.

Eğitim hayatım ve asistanlığım süresince özveri ile beni her konuda destekleyen değerli aileme ve eŐime de teşekkür ederim.

Dr. Ali ZORLU

ÖZET

AKUT PULMONER EMBOLİ' DE KIRMIZI HÜCRE DAĞILIM GENİŞLİĞİNDE ARTIŞ VE BUNUN HASTANE İÇİ MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ

Dr. Ali ZORLU
Tıpta Uzmanlık
Sivas
2010

Giriş: Akut Pulmoner Emboli (APE) sık görülen bir kardiyopulmoner hastalık olup, yıllar içinde erken tanı, risk değerlendirilmesi ve gelişen tedavi yöntemleri ile mortalite ve morbiditesinde önemli oranda azalma sağlanmıştır. Kırmızı hücre dağılım genişliği (KDHG), alyuvarların hacimlerindeki değişkenliği gösteren bir indeks olup anizotозisin derecesini saptamak için kullanılabilir. Kırmızı hücre dağılım genişliği düzeyinin birçok anemi türünde, hemoglobinopatilerde ve kan transfüzyonu gibi bazı durumlarda arttığı bilinmekle beraber, son yıllarda yapılan araştırmalarda; akut miyokard infarktüsü, kalp yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon gibi kardiyopulmoner hastalıklarda da yükseldiği ve prognozla güçlü bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir.

Yöntem ve Gereçler: Ocak 2008 ile Ocak 2010 tarihleri arasında acil servisten akut pulmoner emboli şüphesiyle Göğüs hastalıkları ve Kardiyoloji bölümlerine yatırılıp tanısı doğrulanan ardışık 96 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubuna yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş sağlıklı 51 erişkin dahil edildi. APE hastaları serum KHDG düzeylerine göre üç tertile ayrıldı; KHDG değeri \leq %13.9 olanlar birinci tertil, %14.0-16.2 arasında olanlar 2. tertil ve \geq %16.3 olanlar 3. tertil olarak sınıflandırıldı. KHDG düzeyi ile hastaların hemodinamik durumu ve hastane içi mortalite arasındaki ilişki değerlendirildi.

Sonuçlar: Yüksek KHDG düzeylerine sahip hastalarda kalp hızları daha yüksek (106 ± 16 vs 109 ± 21 vs 119 ± 19 atım/dk, sırasıyla, $p=0.010$) sistolik ve diyastolik kan basınçları daha düşük (115 ± 19 vs 104 ± 20 vs 99 ± 13 mmHg, sırasıyla, $p=0.003$,

71±16 vs 64±15 vs 60±12 mmHg, sırasıyla, p=0.012), parsiyel oksijen basınçları daha düşük (55±14 vs 52±11 vs 47±11 mmHg, sırasıyla, p=0.046) ve oksijen saturasyonları daha azdı (87±8 vs 86±8 vs 80±10 %, sırasıyla, p=0.006). Atriyal fibrilasyon yüksek KHDG düzeylerine sahip hastalarda daha sık izlendi (2(7) vs 8(27) vs 12(40) n,% , sırasıyla, p=0.010). Yüksek KHDG düzeylerine sahip hastalarda düşük düzeydekilere göre, ejeksiyon fraksiyonu daha düşük (r:-0.338, p=0.003), sağ kalp boşluklarında dilatasyon çıkma olasılığı daha yüksek (14(58) vs 18(78) vs 25(93) n,%, sırasıyla, p=0.015), triküspit yetersizliği daha ciddi (3/10/11/0 vs 1/7/9/5 vs 0/5/11/10, yok/hafif/orta/şiddetli, sırasıyla, p=0.023), sistolik pulmoner arter basıncı daha yüksekti (36±14 vs 46±17 vs 53±19 mmHg, sırasıyla, p=0.002). Anemi, yüksek KHDG düzeylerine sahip hastalarda daha sık tespit edildi (7(22) vs 13(41) vs 18(56) n,%, sırasıyla, p=0.019). Hastalar, hastaneye yatış sonrası ortalama 11 gün (aralık: 1-40) takip edildi ve takip sürecinde toplam 20 hasta (21%) öldü. Ölen hastaların ortalama KHDG değerleri yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (%16.9±1.9 vs %15.1±2.6, p=0.005). Kırmızı hücre dağılım genişliği açısından birinci tertilde olan hastalar arasında ölenlerin oranı %3 (n=1), 2. tertilde ölenlerin oranı %25 (n=8) ve 3. tertilde ölenlerin oranı %34 (n=11) olup fark istatistiksel açıdan önemliydi (p=0.007). Kaplan-Meier eğrisi ile, KHDG sınıfı ile hastaların ölüm riskinin anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterildi. KHDG değerinin hastane içi mortaliteyi göstermek için kullanılabilecek optimal cut-off değeri 14.6, duyarlılığı %95 ve özgüllüğü %66 olarak saptandı (AUC 0.758, 95% CI 0.662 to 0.854). Yapılan çok değişkenli regresyon analizinde, KHDG ve D-dimer düzeylerinin APE'de hastane içi mortaliteyi gösteren bağımsız ön gördürücüler olduğu tespit edildi.

Tartışma: Biz bu çalışmamızda, APE hastalarında, KHDG düzeyi arttıkça hastaların hemodinamik parametrelerinin kötüleştiğini ve sonuçta hastane içi mortalite oranlarının yükseldiğini gösterdik. Gelecekte; APE hastalarının uzun dönem mortalitesini ön görmede KHDG'nin rolü üzerine prospektif ve büyük hasta popülasyonuna sahip çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akut pulmoner emboli, kırmızı hücre dağılım genişliği, kardiyopulmoner hastalık, anemi, hastane içi mortalite

SUMMARY

INCREASED RED CELL DISTRIBUTION WIDTH IN ACUTE PULMONARY EMBOLISM AND ITS RELATION WITH IN HOSPITAL MORTALITY

Introduction: Acute pulmonary embolism (APE) is a frequent cardiopulmonary disease of which mortality and morbidity has been reduced by time by the early diagnosis, risk assessment and novel therapeutic approaches. Red cell distribution width (RDW), is an index which represents the differences in red cell volumes and used for the anisocytosis degree. RDW level was found to be increased in many anemia types, haemoglobinopathies and blood transfusion and also found to be strongly associated with prognosis in acute myocardial infarction, heart failure and pulmonary hypertension by novel studies.

Methods: We included 96 patients whom were hospitalized by cardiology and chest disease services of our hospital with confirmed APE diagnosis among January 2008 and January 2010. We also included 51 age and gender matched adults as the control group. We separated the study group into three tertiles based on their RDW levels; $RDW \leq 13.9\%$ as the tertile I, $RDW 14.0-16.2\%$ as the tertile II and $RDW \geq 16.3\%$ as the tertile III. We evaluated the relation among the RDW levels and the haemodynamic parameters and in-hospital mortality.

Sonuçlar: Heart rate (106 ± 16 vs 109 ± 21 vs 119 ± 19 beat/min, respectively, $p=0.010$) was higher but systolic and diastolic blood pressures (115 ± 19 vs 104 ± 20 vs 99 ± 13 mmHg, respectively, $p=0.003$, 71 ± 16 vs 64 ± 15 vs 60 ± 12 mmHg, respectively, $p=0.012$), partial oxygen pressure (55 ± 14 vs 52 ± 11 vs 47 ± 11 mmHg, respectively, $p=0.046$) and oxygen saturations (87 ± 8 vs 86 ± 8 vs 80 ± 10 %, respectively, $p=0.006$) were lower in the patients with high RDW levels. Atrial fibrillation was more frequent in the patients with high RDW levels ($2(7)$ vs $8(27)$ vs $12(40)$ n,% , respectively, $p=0.010$). We observed lower ejection fraction ($r:-0.338$, $p=0.003$), higher probability

for consecutive right heart dilatation (14(58) vs 18(78) vs 25(93) n,%, respectively, $p=0.015$), more severe tricuspid regurgitation (3/10/11/0 vs 1/7/9/5 vs 0/5/11/10 trivial/mild/moderate/severe, respectively, $p=0.023$), higher systolic pulmonary artery pressure (36 ± 14 vs 46 ± 17 vs 53 ± 19 mmHg, respectively, $p=0.002$) in the patients with high RDW levels compared to the ones with low. Also anemia was more frequent in patients with high RDW (7(22) vs 13(41) vs 18(56) n,%, respectively, $p=0.019$). We followed-up the patients for 11 days (1-40 days) after the hospitalization and 20 (21%) of them were deceased in this time. We found that the mean RDW level was significantly higher in the deceased patients (16.9 ± 1.9 vs 15.1 ± 2.6 , $p=0.005$). Death rates were 3% ($n=1$) , 25% ($n=8$) and 34% ($n=11$) in the first, second and third tertiles respectively based on the RDW. We showed the association among the RDW class and the death risk with Kaplan-Meier curve. Optimal cut-off value of the RDW to show the in-hospital mortality was 14.6 with a sensitivity of 95% and specificity of 66%. We found the RDW and D-dimer levels as the independent prognostic factors for in-hospital mortality in APE by multi-variate regression analysis.

Conclusion: We showed that high levels of RDW in APE is associated with increases in-hospital mortality and worsened haemodynamic parameters. It is necessary to evaluate the relation among the RDW with long term mortality in APE by further prospective studies with larger cohorts.

Keywords: Acute pulmonary embolism, red cell distribution width, cardiopulmonary disease, anemia, in-hospital mortality

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİS VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1. Tanım	1
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Zemin hazırlayan etkenler	2
2.4. Fizyopatoloji	4
2.5. Pulmoner embolinin ciddiyeti	5
2.6. Tanı	7
2.6.1. Klinik tablo	7
2.6.2. Klinik açıdan olasılığı değerlendirilmesi	9
2.6.3. D-Dimer	11
2.6.4. Kompresyon ultrasonografisi ve bilgisayarlı tomografik venografi	11
2.6.5. Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi	11
2.6.6. Bilgisayarlı tomografi	12
2.6.7. Pulmoner anjiyografi	12
2.6.8. Ekokardiyografi	12
2.6.9. Tanı stratejileri	13
2.6.9.1. Yüksek riskli pulmoner emboli şüphesi	17
2.6.9.2. Yüksek riskli olmayan pulmoner emboli şüphesi	17

2.6.9.2.1. Bilgisayarlı anjiyografiye dayalı strateji	17
2.6.9.2.2. Alt bacak kompresyon ultrasonografisinin rolü	18
2.6.9.2.3. Ekokardiyografinin rolü	18
2.7. Tedavi	19
2.7.1. Hemodinamik destek ve solunum desteği	19
2.7.2. Tromboliz	21
2.7.3. Cerrahi pulmoner embolektomi	22
2.7.4. Perkütan kateterle embolektomi ve fragmantasyon	22
2.7.5. Başlangıçta ve uzun süreli antikoagülasyon-ikincil profilaksi	23
2.7.6. Tedavi stratejileri	25
2.7.6.1. Yüksek riskli pulmoner emboli şüphesi	25
2.7.6.2. Yüksek riskli olmayan pulmoner emboli şüphesi	26
2.8. Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği	27
3. YÖNTEM VE GEREÇLER	28
4. SONUÇLAR	29
4.1. APE ve kontrol gruplarının risk faktörleri ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması	29
4.2. KHDG düzeylerine göre tertillere ayrılmış APE hastalarının bazal karakteristik özellikleri	30
4.3. KHDG düzeylerine göre tertillere ayrılmış APE hastalarının mevcut klinik bulguları	30
4.4. APE hastalarında KHDG düzeylerinin hastane içi mortalite ile olan ilişkisi	31
5. TARTIŞMA	40
5.1. Prognostik Değerlendirme	41
5.1.1. Hemodinamik durumun klinik değerlendirmesi	41
5.1.1.1. Hipotansiyon ve Şok	41
5.1.1.2. Sağ ventrikül işlev bozukluğunun belirteçleri	42
5.1.1.2.1. Ekokardiyografi	42
5.1.1.2.2. Bilgisayarlı tomografi	42
5.1.1.2.3. Beyin Natriüretik Peptid	43
5.1.1.2.4. Sağ ventrikül işlev bozukluğunun diğer belirteçleri	43

5.1.1.3. Miyokart hasarı belirteçleri	44
5.1.1.3.1. Kardiyak troponinler	44
5.1.1.3.2. Miyokart hasarının yeni belirteçleri	45
5.1.1.3.3. Miyokart hasarı belirteçlerinin ve sağ ventrikül işlev bozukluğunun kombinasyonu	45
5.1.1.4. Ek risk belirteçleri	46
5.1.1.4.1. Klinik ve rutin laboratuvar testleri	46
5.2. Kırmızı hücre dağılım genişliği	47
5.2.1. Kırmızı hücre dağılım genişliği ve Kalp Yetersizliği	48
5.2.2. Kırmızı hücre dağılım genişliği ve Koroner Arter Hastalığı	49
5.2.3. Kırmızı hücre dağılım genişliği ve Pulmoner Hipertansiyon	50
5.2.4. Patofizyoloji	50
5.2.5. Kısıtlılıklar	51
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR	53
8. EKLER	

SİMGELER VE KISALTMALAR

APE	: Akut pulmoner emboli
PE	: Pulmoner emboli
VTE	: Venöz tromboemboli
DVT	: Derin ven trombozu
KHDG	: Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği
KY	: Kalp yetersizliği
BNP	: Beyin Natriüretik Peptid
NT-proBNP	: N-terminal pro Beyin Natriüretik Peptid
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
RV	: Sağ ventrikül
LV	: Sol ventrikül
pO ₂	: Parsiyel oksijen basıncı
D(A-a)O ₂	: Alveoler-arteriyel oksijen gradyanı
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ICOPER	: International Cooperative Pulmonary Embolism Registry
RBC	: Red Blood Cell
PIOPED	: Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis
MAPPET	: Management and Prognosis in Pulmonary Embolism Trial
CARE	: Cholesterol and Recurrent Events
V/Q sintigrafisi:	Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi

KUS	: Kompresyon ultrasonografisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
ÇDBT	: Çok dedektörlü Bilgisayarlı Tomografi
TDBT	: Tek dedektörlü Bilgisayarlı Tomografi
NPD	: Negatif Prediktif Değer
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
rtPA	: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü
KVA	: K vitamini antagonisti
INR	: Uluslararası normalleştirilmiş oran
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
CV	: "Coefficient Variation"
OTH	: Ortalama trombosit hacmi
MCV	: "Mean corpuscular volume"
LDH	: Laktat dehidrojenaz
TDG	: Trombosit dağılım genişliği
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
AF	: Atriyal fibrilasyon
TY	: Triküspit yetersizliği
SPAB	: Sistolik pulmoner arter basıncı
SKBD	: Sağ kalp boşluklarında dilatasyon
H-FABP	: Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein
VCI	: Vena cava inferior

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Yüksek riskli pulmoner emboli hastalarında önerilen tedavi algoritması	14
Şekil 2: Yüksek riskli olmayan pulmoner emboli hastalarında önerilen tedavi algoritması	15
Şekil 3: Kaplan Meier Eğrisi	38
Şekil 4: ROC Eğrisi	39

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Venöz tromboemboliye zemin hazırlayan etkenler	3
Tablo 2: Akut pulmoner embolide risk katmanlandırması için kullanılan temel belirteçler	6
Tablo 3: Pulmoner emboliye bağlı beklenen erken mortalite oranına göre risk katmanlandırması	7
Tablo 4: Pulmoner emboli şüphesi taşıyan hastalarda, nihai tanıya göre, belirti ve bulguların prevalansı	8
Tablo 5: Pulmoner emboli için klinik tahmin kuralları, Wells puanı ve gösden geçirilmiş Cenevre puanı	10
Tablo 6: Şok ve hipotansiyon olmayan hastalarda (yüksek riskli olmayan PE) klinik olasılığa göre PE tanısına yönelik, geçerliliği sınanmış tanı ölçütleri	16
Tablo 7: APE ve kontrol gruplarının karşılaştırılması	32
Tablo 8: APE hastalarının bazal karakteristik özellikleri	33
Tablo 9: APE hastalarının klinik bulguları	34
Tablo 10: KHDG düzeylerinin hemodinamik, ekokardiyografik ve laboratuvar parametreleri ile korelasyonu	35
Tablo 11: APE hastalarının klinik durumları ve laboratuvar parametrelerinin hastane içi mortalitelerine göre karşılaştırılması	36
Tablo 12: APE hastalarında çok değişkenli regresyon analizinde mortalite öngörücüleri	37
Tablo 13: APE'li hastalarda tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite ile ilişkili rutin olarak kullanılan klinik tahmin etmenleri	47

Giriş ve Amaç

Akut Pulmoner Emboli (APE) sık görülen bir kardiyopulmoner hastalık olup, yıllar içinde erken tanı, risk değerlendirilmesi ve gelişen tedavi yöntemleri ile mortalite ve morbiditesinde önemli oranda azalma sağlanmıştır (1). Gelişen sağ ventrikül disfonksiyonu, düşük kan basıncı ve yüksek troponin ve plazma beyin natriüretik peptid (BNP) düzeyleri, pulmoner emboli hastalarında en önemli prognostik risk göstergeleri olup, optimal tedavi stratejisini belirlemede kritik bir rol üstlenmektedir (1).

Kırmızı hücre dağılım genişliği (KHDG, red cell distribution width), alyuvarların hacimlerindeki değişkenliği gösteren bir indeks olup anizositozisin derecesini saptamak için kullanılabilir. Eritrosit histogramlarından direkt olarak hesaplanmakta ve laboratuvar sonuçlarının üzerinde standart bir istatistiksel değer şeklinde sunulmaktadır (2). KHDG düzeyinin birçok anemi türünde, hemoglobinopatilerde ve kan transfüzyonu gibi bazı durumlarda arttığı bilinmekle beraber, son yıllarda yapılan araştırmalarda; koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon gibi kardiyopulmoner hastalıklarda da yükseldiği ve prognozla güçlü bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (2-9). Ancak APE hastalarının risk sınıflandırılmasında KHDG düzeylerinin potansiyel yararı hakkında daha önce yapılan bir çalışma mevcut değildir.

Biz bu çalışmamızda; APE hastalarında KHDG düzeyleri ve olumsuz sonuçları arasındaki olası ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Tanım

Pulmoner emboli (PE), pulmoner arter ve/veya dallarının sistemik venler aracılığı ile taşınan trombus veya trombus dışı maddeler ile (hava, yağ, tümör hücresi, amniyotik sıvı, septik materyal gibi) tıkanması sonucu, yaşamı tehdit eden akut, ama potansiyel olarak geri dönüşlü sağ ventrikül yetersizliğine yol açabilen kardiyopulmoner bir hastalıktır (1,10).

Epidemiyoloji

Pulmoner emboli ve derin ven trombozu (DVT), venöz tromboemboli (VTE) ile ilgili iki klinik tablodur ve zemin hazırlayan etkenler ortaktır. Olguların çoğunda PE, DVT'nin bir sonucudur. Proksimal DVT'si olan hastaların yaklaşık %50'sinde, genellikle klinik olarak semptomsuz seyreden, akciğer sintigrafisinde saptanan PE vardır. (8) PE'li hastaların yaklaşık %70'inde, duyarlı tanı yöntemleri kullanılırsa bacaklarda DVT saptanabilir (11,12).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hastaneye yatan hastalar arasında PE sıklığı, 1979-1999 yılları arasında toplanan verilere göre %0.4'tür. (13) Yılda 100.000 kişi başına, 40-53 kişiye PE tanısı konmasına karşılık, ABD'de yıllık insidansın 600.000 olgu olduğu tahmin edilmektedir (14). Avrupa'da buna karşılık gelen değerler bilinmemektedir. Fransa'da yaşayan 342.000 kişiyi içeren topluma dayalı, daha yakın zamanlı bir çalışmada, VTE ve PE insidansları sırasıyla 18.3 ve 6.0/10 000/yıl olarak belirlenmiştir. Ancak otopsi verileri bulunmamaktadır (15).

Zemin hazırlayan etkenler

Pulmoner emboli, tanımlanabilir zemin hazırlayan herhangi bir etken olmaksızın da ortaya çıkabilir; ancak bu etkenlerden biri ya da daha fazlası genellikle belirlenebilir (ikincil PE). İdiyopatik ya da uyarılmamış PE görülen hastaların oranı, Uluslararası Eşgüdümlü Pulmoner Emboli Kayıt Sistemi'nde (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry: ICOPER) %20 olarak bildirilmiştir (16).

Günümüzde, VTE'nin hastayla ilgili ve koşullarla ilgili risk faktörleri arasındaki etkileşimin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (17,18). Hastayla ilgili zemin hazırlayan etkenler genellikle kalıcıyken, koşullarla ilgili zemin hazırlayan etkenler sıklıkla geçicidir (Tablo 1) (19).

Tablo 1: Venöz tromboemboliye zemin hazırlayan etkenler

Zemin hazırlayan etken	Hastayla ilgili	Koşullarla ilgili
Güçlü zemin hazırlayan etkenler (olasılık oranı > 10)		
Kırık (kalça ya da bacak)		+
Kalça ya da diz eklemi replasmanı		+
Majör genel cerrahi		+
Majör travma		+
Omurilik hasarı		+
Orta düzeyde zemin hazırlayan etkenler (olasılık oranı 2-9)		
Artroskopik diz cerrahisi		+
Santral venöz kateter		+
Kemoterapi		+
Kronik kalp ya da solunum yetersizliği	+	
Hormon yerine koyma tedavisi	+	
Malignite	+	
Oral kontraseptif tedavisi	+	
Paralitik inme	+	
Gebelik/doğum sonrası		+
Önceki VTE	+	
Trombofili	+	
Zayıf zemin hazırlayan etkenler (risk oranı < 2)		
Yatak istirahati > 3 gün		+
Oturmaya bağlı hareketsizlik		+
İleri yaş	+	
Laparoskopik cerrahi (örneğin; kolesistektomi)		+
Obezite	+	
Gebelik/doğum öncesi	+	
Varisler	+	

Hastayla ilgili zemin hazırlayan etkenler arasında; 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. Zemin hazırlayan etkenlerin olup olmadığının belirlenmesi ve görece öneminin tahmini (19) hem tanısal amaçlar hem de birincil önlemeye ilişkin verilecek kararlar açısından klinik olasılığın değerlendirilmesinde yardımcı olabilir.

İdiyopatik PE ile miyokart infarktüsü ve inme gibi kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki olduğu, kısa süre önce bildirilmiştir (20.21). Obez kişilerde, sigara içenlerde ve sistemik hipertansiyon ya da metabolik sendromdan etkilenen hastalarda PE riskinin yüksek olduğunun bildirilmesi, arteriyel tromboemboli ile VTE arasındaki bağlantıya duyulan ilgiyi tazelemiştir.

Fizyopatoloji

Akut PE'nin sonuçları esas olarak hemodinamiktir ve pulmoner arter yatağının >%30-50'si tromboemboli ile tıkanıldığında aşırı hale gelir (22). Büyük ve/veya çok sayıda emboli, pulmoner damar direncini aniden (ardıyık artışı) artırabilir ve sağ ventrikül (RV) bunu karşılayamaz. Genellikle elektromekanik uyumsuzluk şeklinde gelişen ani ölüm ortaya çıkar (23). Bunun dışında hasta, akut RV yetersizliğine bağlı şok ve ölümlerle sonuçlanabilen senkop ya da sistemik hipotansiyon ile başvurabilir. Ventriküller arası septumun sağa doğru çıkıntı yapması, diyastolik sol ventrikül (LV) işlev bozukluğu sonucunda sistemik kalp debisini daha da fazla bozar (24). RV yetersizliğine rağmen, akut emboli atağını atlatan hastalarda, sistemik sempatik sistemi aktive eder. İnotropik ve kronotropik uyarılma ve Frank-Starling mekanizması, artmış pulmoner arteriyel basınç ile sonuçlanır ve bu da, istirahat halinde pulmoner akımın, sol ventrikül dolumu ve debisinin yeniden düzenlenmesine yardımcı olur. Sistemik vazokonstriksiyon ile birlikte bu kompensatuvar mekanizmalar sistemik kan basıncını stabilize edebilir. (25)

Yineleyen emboli ve/veya RV işlevinin bozulması sonucu, genellikle ilk 24-48 saat içinde hemodinamik kararlılığın ikincil bozulması da söz konusu olabilir. Bunun nedeni, tanı konmamış ya da yeterince tedavi edilmemiş VTE'de sık görülen erken yinelemeler olabilir. (26)

PE'de solunum yetersizliği, baskın olarak hemodinamik bozuklukların bir sonucudur. Bir PE atağı sırasında ortaya çıkan hipoksiye katkı da bulunan bazı etkenler vardır (27). Düşük kalp debisi, akciğer dolaşımına giren karma venöz kanın satürasyonunun azalması ile sonuçlanır. Kılcal damar yatağında, akımın azaldığı bölgeler ve tıkanmamış damarların bulunduğu aşırı akım bölgeleri ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna yol açarak, hipoksemiye katkıda bulunur. Hastaların yaklaşık üçte birinde, açık foramen ovale aracılığıyla sağdan sola şant sonucunda, sağ ve sol atriyum arasında gelişen tersine dönmüş basınç gradyanı ağır hipoksemiye ve paradoksal embolizasyon ile inme riskinin artmasına yol açar (28). Daha küçük ve distal emboliler, hemodinamiği etkilemese de, alveoler pulmoner kanama alanları oluşmasına yol açarak, hemoptizi, plörezi ve genellikle hafif plevral efüzyona neden olur. Bu klinik tablo “pulmoner infarkt” olarak bilinir. Gaz alışverişi üzerindeki etkisi, önceden kalp-solunum sistemi hastalığı olanlar dışında, genellikle hafiftir.

Pulmoner embolinin ciddiyeti

Pulmoner embolinin ciddiyeti, akciğer içi embolilerin dağılımı, şekli ve yükünden çok, PE'ye bağlı erken mortalite riskiyle belirlenir. Bu nedenle, güncel kılavuzlar “masif”, “submasif” ve “masif olmayan” şeklinde yanıtıcı olabilecek terimler yerine, PE'ye bağlı erken mortalite riskinin tahmini düzeyinin kullanılmasını tavsiye etmektedir. PE'de erken ölüm (hastanedeki ya da 30 gün içindeki mortalite olarak tanımlanır) riski, risk belirteçlerinin olup olmamasına dayanarak, farklı düzeylere ayrılabilir. PE'de risk katmanlandırması için kullanılan risk belirteçleri pratik açıdan üç gruba ayrılabilir (Tablo 2).

Tablo 2: Akut pulmoner embolide risk katmanlandırılması için kullanılan temel belirteçler

1. Klinik belirteçler	Şok ve hipotansiyon ^a
2. Sağ ventrikül işlev bozukluğu belirteçleri	Ekokardiyografide RV dilatasyonu, hipokinezi ya da aşırı basınç yüklenmesi Spiral BT'de RV dilatasyonu BNP ya da NT-Pro BNP yükselmesi Sağ kalp kateterizasyonunda artmış sağ kalp basıncı
3. Miyokart hasarı belirteçleri	Kardiyak troponin T ya da I pozitifliği ^b

BNP = beyin natriüretik peptidi; NT-proBNP = N-terminal proBNP; SKK = sağ kalp kateterizasyonu; RV = sağ ventrikül.

^a Yeni başlayan aritmi, hipovolemi ya da sepsis olmaması halinde, sistolik kan basıncının >15 dakika süreyle ≥ 40 mmHg düşmesi ya da <90 mmHg olması şeklinde tanımlanır.

^b Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein (H-FABP) bu grupta yeni kullanılmaya başlanan bir belirteçtir; ancak uygunluğunun doğrulanması gerekmektedir.

Klinik belirteçlerin varlığı açısından yatak başında klinik değerlendirme, yüksek riskli ve yüksek riskli olmayan PE'nin gruplandırılmasına olanak tanır (Tablo 3). Bu sınıflama, en uygun tanı stratejisi ve başlangıç tedavisi seçiminde yardımcı olduğu için, PE şüphesi taşıyan hastalarda da uygulanmalıdır.

Tablo 3: Pulmoner emboliye bağlı beklenen erken mortalite oranına göre risk katmanlandırılması

PE'ye bağlı erken mortalite riski	KLİNİK (şok ya da hipotansiyon)	RV işlev bozukluğu	Miyokard hasarı	Tedavinin potansiyel etkileri
Yüksek >%15	+	+ ^a	+ ^a	tromboliz yada embolektomi
Orta %3-15	-	+	+	Hastaneye başvuru
	-	+	-	
	-	-	+	
Düşük > %1	-	-	-	erken taburcu olma yada evde tedavi

^a şok ya da hipotansiyon varsa, PE'ye bağlı erken mortalite açısından yüksek riskli olarak sınıflandırmak için RV işlev bozukluğunun doğrulanması gerekmez.

PE = pulmoner emboli; RV = sağ ventrikül.

Yüksek riskli PE, zgl tanı ve tedavi stratejileri gerektiren, yaşamı tehdit eden acil bir durumdur (kısa süreli mortalite >%15) (16,29).

Yüksek riskli olmayan PE, sağ ventrikül işlev bozukluğu ve/veya miyokart hasarı belirteçlerinin olup olmamasına göre, orta ya da düşük riskli PE olmak üzere daha da ileri düzeyde gruplandırılabilir. Orta riskli PE tanısı, sağ ventrikül işlev bozukluğu veya miyokart hasarı ile ilgili en az bir belirteç pozitif ise konur. Düşük riskli PE tanısı, sağ ventrikül işlev bozukluğu ve miyokart hasarı ile ilgili kontrol edilen bütün belirteçler negatif bulunduğunda konur (PE'ye bağlı kısa dönemdeki mortalite <%1).

Tanı

Klinik tablo:

Bir hastada, klinik tabloya göre PE olasılığını değerlendirmek, tanı testi sonuçlarının yorumlanması ve uygun tanı stratejisinin belirlenmesinde çok önemli bir konudur. Olguların %90'ında PE 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, PE'li hastaların %90'ından fazlasında bildirilmiştir (30,31). Senkop, PE'nin nadir görülen ama önemli bir bulgusu olup, ciddi derecede azalmış hemodinamik rezervin göstergesi olabilir. En ağır olgularda, şok ve arteriyel hipotansiyon bulunabilir. Dispne ile birlikte ya da tek başına plöretik göğüs ağrısı, PE'nin en sık rastlanan bulgularından biridir (Tablo 4). Ağrının nedeni genellikle, hemoptizinin eşlik edebildiği pulmoner infarkt ve alveoler kanamaya yol açan distal embolilerdir (32). Tek başına görülen, hızlı başlangıçlı dispne genellikle, pulmoner infarktüs sendromundan daha belirgin hemodinamik sonuçları olan, daha santral bir PE'ye bağlıdır. Sağ ventrikül iskemisini yansıtabilen, retrosternal, angina benzeri bir ağrı izlenebilir. Bazen, dispnenin başlangıcı haftalar içinde son derece ilerleyici bir özellik gösterebilir ve PE tanısı, ilerleyici dispnenin diğer klasik nedenlerinin bulunamaması sonucunda konabilir. Daha önceden kalp yetersizliği ya da akciğer hastalığı olan hastalarda, artan dispne PE'ye işaret eden tek belirti olabilir.

Tablo 4: PE şüphesi taşıyan hastalarda, nihai tanıya göre, belirti ve bulguların prevalansı

	Doğrulanmış PE (n=219)	Dışlanmış PE (n=546)
Belirtiler		
Dispne	%80	%59
Göğüs ağrısı (plöretik)	%52	%43
Göğüs ağrısı (substernal)	%12	%8
Öksürük	%20	%25
Hemoptizi	%11	%7
Senkop	%19	%11
Bulgular		
Taşipne (≥ 20 /dk)	%70	%68
Taşikardi (> 100 /dk)	%26	%23
DVT bulguları	%15	%10
Ateş	%7	%17
Siyanoz	%11	%9

DVT = derin ven trombozu

Bireysel klinik belirtiler ve bulgular, ne duyarlı ne de özgündürler ve bu nedenle de çok yardımcı olmazlar (Tablo 4). Akciğer filmi genellikle anormaldir ve en sık karşılaşılan bulgular (lineer atelektazi, plevral efüzyon ya da hemidiyafram yükselmesi) özgül değildir (33). Buna karşılık akciğer filmi, dispne ve göğüs ağrısının diğer nedenlerini dışlamak açısından çok yararlıdır. PE genellikle hipoksemi ile ilişkilidir; ancak PE'li hastalarda %20'ye varan oranda arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) ve alveoler-arteriyel oksijen gradyanı [D(A-a)O₂] normaldir (34). 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 elektrokardiyografi (EKG) bulguları, özellikle yeni ortaya çıkmışsa yararlı olabilir (35,36). Yine de, bu değişiklikler genellikle PE'nin daha ağır biçimleriyle ilişkilidir ve herhangi bir nedene bağlı sağ ventrikül yüklenmesinde de görülebilirler.

Özetle, klinik belirtiler ve rutin laboratuvar testleri akut PE tanısının dışlanması ya da doğrulanmasını sağlamamakla birlikte, şüphe derecesini artırır.

Klinik açıdan olasılığın değerlendirilmesi

Bireysel belirtilerin, bulguların ve yaygın olarak kullanılan testlerin sınırlı duyarlılığı ve özgüllüğüne rağmen, bu değişkenlerin klinisyen tarafından (37-40) ya da bir tahmin yöntemi aracılığıyla (41-43) bir araya getirilmesi, PE şüphesi olan hastaların, artan PE prevalansına karşılık gelecek şekilde, klinik ya da test öncesi kategorilere ayrılmasını olanaklı kılar. Bu yaklaşım, PE ile ilgili bütün tanı algoritmalarında temel basamak haline gelmiştir.

Kesin klinik kararın değeri bazı büyük çalışmalarda gösterilmiştir (37-40) ve bunlardan biri; Pulmoner Emboli Tanısı ile ilgili Prospektif Araştırma'dır (Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis [PIOPED]) (37). Bu çalışmada, üç temel bulgu saptanmıştır: (i) hastaları klinik açıdan PE'nin olasılığına göre üç kategoriye ayırma oldukça doğru bir yaklaşımdır, artan klinik olasılığa paralel olarak PE prevalansı da artar (düşük, %9; orta, %30; yüksek, %68); (ii) hastaların %90'ında klinik olasılık düşük ya da orta derecelidir (yani yüksek değildir) ve (iii) ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisinde aynı sonuç için, PE prevalansı, test öncesi ya da klinik olasılığa göre önemli ölçüde değişir.(37)

Kesin karara varmada temel sınırlamalar, standardizasyon eksikliği ve bunu öğretmenin imkansız olmasıdır. Bu nedenle, son birkaç yıl içinde bazı kesin klinik

tahmin kuralları geliştirilmiştir. En sık kullanılan klinik tahmin kuralı, Wells ve arkadaşları (43) tarafından geliştirilmiş olan Kanada kuralıdır (Tablo 5). Gözden geçirilmiş Cenevre kuralı Avrupa'da da kullanılmaktadır (41). Basittir ve bütünüyle klinik değişkenlere dayanmaktadır; standardize edilmiştir.

Tablo 5: PE için klinik tahmin kuralları: Wells puanı ve gözden geçirilmiş Cenevre puanı

Gözden geçirilmiş Cenevre puanı		Wells puanı	
Değişken	Puan	Değişken	Puan
Zemin hazırlayan etkenler		Zemin hazırlayan etkenler	
> 65 yaş	+1	Önceden geçirilmiş DVT ya da PE	+1.5
önceden geçirilmiş DVT ya da PE	+3	Yakın zamanlı cerrahi girişim yada immobilizasyon	+1.5
son 1 ay içinde cerrahi girişim yada kırık	+2	Kanser	+1
Belirtiler			
Tek taraflı alt bacak ağrısı	+3	Hemoptizi	+1
Hemoptizi	+2		
Klinik bulgular			
Kalp atım hızı		Kalp atım hızı	
75-94 vuru/dk	+3	> 100 vuru/dk	+1.5
≥ 95 vuru/dk	+5		
Alt bacak derin veninde	+4	DVT klinik bulguları	+3
palpasyonda ağrı ve tek taraflı ödem			
		Klinik karar	
		Alternatif tanı PE olasılığından daha düşük +3	
Klinik olasılık	Toplam	Klinik olasılık (3 düzeyli)	Toplam
Düşük	0-3	Düşük	0-1
Orta	4-10	Orta	2-6
Yüksek	≥ 11	Yüksek	≥ 7
		Klinik olasılık (2 düzeyli)	
		PE muhtemel değil	0-4
		PE muhtemel	≥ 4

Özetle, klinik değerlendirme, ister kesin bir klinik karara isterse geçerliliği sınırlanmış bir tahmin kuralına göre yapılmış olsun, hastaları, artan PE prevalansına karşılık gelen olasılık kategorilerine göre sınıflamayı olası kılar.

D-dimer

Duyarlılığı yüksek bir testte D-dimer sonucunun negatif olması, klinik olasılığın düşük ya da orta düzeyde olduğu hastalarda PE tanısını güvenli biçimde dışlarken, orta duyarlılıkta bir test, PE tanısını, yalnızca klinik olasılığın düşük olduğu hastalarda dışlar. Yakın zamanda uygulamaya giren iki düzeyli klinik olasılık değerlendirme şeması kullanılırken, negatif D-dimer sonucu, PE'nin muhtemel olmadığı hastalarda, duyarlılığı yüksek ya da orta derecede bir test ile PE tanısını güvenli biçimde dışlar.

Kompresyon ultrasonografisi ve bilgisayarlı tomografik venografi

Hastaların %90'ında, PE alt bacakta DVT'den kaynaklanır (44). Venografi kullanılan klasik bir çalışmada, kanıtlanmış PE'si olan hastaların %70'inde DVT bulunmuştur (45). Günümüzde, alt bacak kompresyon ultrasonografisi (KUS), DVT tanısında venografinin yerini büyük ölçüde almıştır. Proksimal DVT'de KUS'un duyarlılığı %90'ın üzerinde, özgüllüğü %95 civarındadır (46,47). PE'li hastalarda KUS ile proksimal DVT'ye yönelik araştırma, hastaların yaklaşık %20'sinde pozitif sonuç verir. KUS, tek detektörlü BT kullanıldığında, yalancı negatiflik oranını azaltmak için destekleyici bir işlem olarak uygulanabilir ya da kontrast madde veya radyasyon açısından kontrendikasyon taşıyan hastalarda BT'den kaçınmak için yapılabilir. BT venografi ile BT anjiyografinin birlikte kullanılması, maruz kalınan radyasyon miktarını anlamlı ölçüde artırır ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇDBT) kullanıldığında, yararlı değildir.

Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi

Ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisi, PE şüphesi taşıyan hastalarda sağlam ve yeri iyi belirlenmiş bir tanı testidir. Testin son derece güvenli olduğu kanıtlanmıştır ve sadece birkaç alerjik reaksiyon bildirilmiştir. Testin temel prensibi, akciğer kılcal damarlarının küçük bir bölümünü bloke ederek, akciğer perfüzyonunun doku düzeyinde değerlendirilmesini sağlayan teknetyum (Tc)-99m işaretli albumin makroagregatlarının 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 (48,49).

Normal perfüzyon sintigrafisi PE'nin dışlanması son derece güvenlidir. Geçerliliği daha az sınırlanmış olmakla birlikte, klinik açıdan PE olasılığının düşük olduğu bir hastada, tanı koydurmayan V/Q sintigrafisinin varlığı, PE'nin dışlanmasında kabul edilebilir bir ölçüttür. Yüksek olasılıklı ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, yüksek düzeyde bir olasılıkla PE tanısını ortaya koyar; ancak klinik açıdan olasılığın düşük olduğu seçilmiş hastalarda, yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi pozitif öngördürücü değerinin (PPD) düşük olması nedeniyle, böyle hastalarda başka testler yapılması da düşünülebilir. V/Q sintigrafisi ile klinik olasılığın diğer bütün kombinasyonlarında, başka testlerin de yapılması gerekir (50-56).

Bilgisayarlı tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografinin, şüpheli PE'de karar vermedeki yeri, mevcut teknolojide yakın zamanda elde edilen gelişmelerle değişmiştir. Büyük ve yöntem açısından sağlam olan iki klinik çalışmada, tek detektörlü BT'nin (TDBT) duyarlılığının %70, özgüllüğünün ise %90 civarında olduğu bildirilmiştir (57,58). Uzamsal ve zamansal çözünürlüğü ile arteriyel opasifikasyon kalitesi yüksek olan ÇDBT'nin kullanıma girmesinden beri, BT anjiyografi rutin klinik uygulamada, şüpheli PE'de pulmoner damarlanmanın görüntülenmesi için seçilecek yöntem haline gelmiştir. Pulmoner arterlerin en azından segmental düzeye kadar yeterli görüntülenmesine olanak tanır (59-61). İlk çalışmalarda (62), PE için duyarlılık ve özgüllüğün %90'ın üzerinde olduğu bildirilmişse de, yeni ve büyük bir çalışma olan PIOPED II serisinde ÇDBT'de (başlıca dört detektörlü) duyarlılığın %83, özgüllüğün %96 olduğu saptanmıştır (63).

Pulmoner anjiyografi

Pulmoner anjiyografi güvenilir, ancak invazif bir testtir ve günümüzde, invazif olmayan görüntülemenin sonuçları kuşku olduğu zaman kullanılabilir. Anjiyografi uygulandığında, doğrudan hemodinamik ölçümler yapılmalıdır (64-66).

Ekokardiyografi

Sağ ventrikül dilatasyonu, PE'li hastaların en az %25'inde bulunur ve ekokardiyografi ya da BT ile tanı konması, risk katmanlandırmasında yararlıdır. PE tanısında kullanılan ekokardiyografi ölçütleri, genellikle triküspit yetersizliği jet akım hızı ve sağ ventrikül boyutlarına dayanmakla birlikte, çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Bildirilen duyarlılığın %60-70 olması nedeniyle, negatif sonuç PE'yi

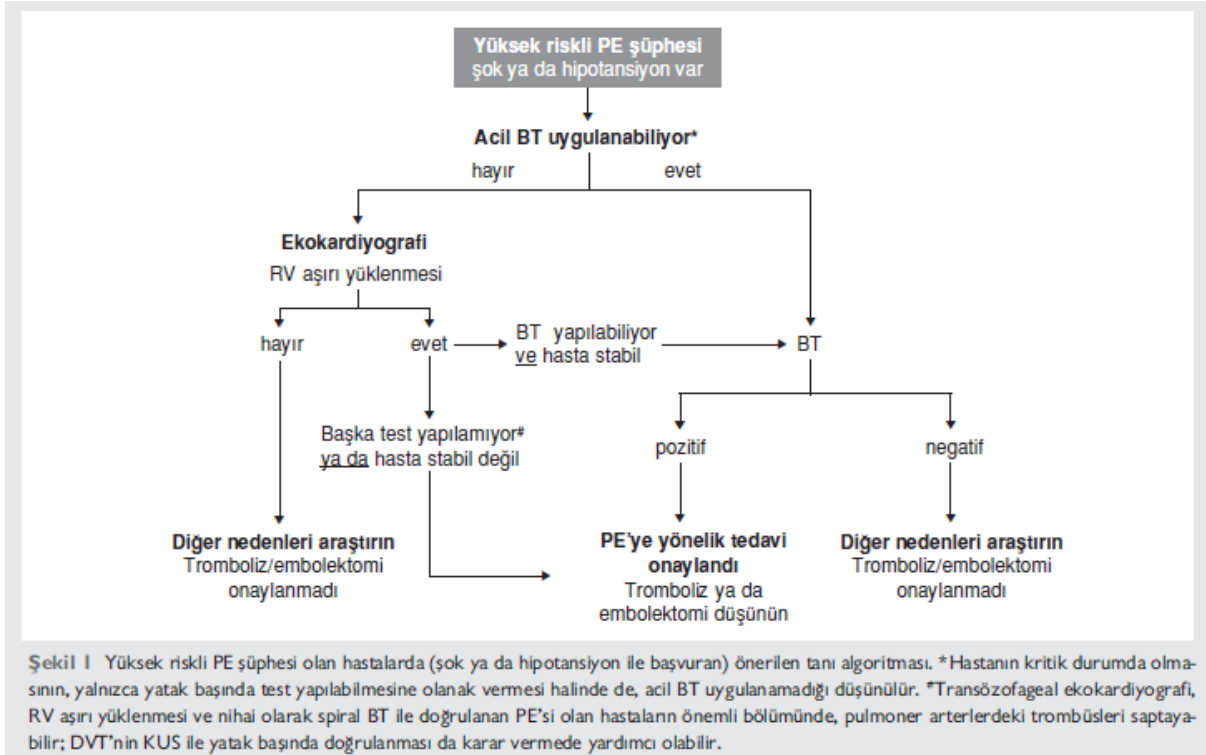
dışlamaz (67,68-73). Öte yandan, sağ ventrikül aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğu ile ilgili bulgular, akut PE olmaksızın, eş zamanlı kalp ya da solunum sistemi hastalığına da bağlı olabilir (74). Bazı ekokardiyografik bulguların daha özgül olduğunu düşündüren veriler sınırlıdır (75,76). Akut PE tanısında potansiyel yararı olan farklı ekokardiyografi ölçüt grupları, semptomatik 100 hastayı içeren ve hastaların %62'sinin yoğun bakım biriminden sevk edildiği bir seride karşılaştırılmıştır. Bozulmuş RV ejeksiyon paternine (60-60 bulgusu) ya da RV serbest duvarının apeksine göre kasılabilirliğinin azalmış olmasına (McConnell bulgusu) dayanan ölçütler, önceden beri var olan kalp-solunum sistemi hastalığına rağmen, görüldüğü kadarıyla daha yüksek PPD'ye sahiptir (76). Buna bağlı olarak, ekokardiyografik incelemenin, PE şüphesi olan, hemodinamik açıdan stabil, normotansif hastalarda elektif tanı stratejisinin bir unsuru olarak kullanılması tavsiye edilmemektedir (77). Şok ya da hipotansiyonla başvuran, yüksek riskli PE şüphesi taşıyan hastalarda, RV aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğu ile ilgili ekokardiyografi bulgularının bulunmaması, pratik anlamda, hemodinamik dengesizlik nedeni olarak PE'nin dışlanmasını sağlar. Ayrıca ekokardiyografi, kalp tamponatı, akut valvüler işlev bozukluğu, akut miyokart infarktüsü ya da hipovolemiyi saptayarak şok nedeninin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Tersine, hemodinamik açıdan dengesiz, PE şüphesi olan bir hastada RV basıncı aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğunun kesin olmayan bulguları PE tanısına yaklaştırır ve hastanın kritik durumu nedeniyle, yatak başı tanı araçları ile yetinilecekse, PE'ye yönelik agresif tedaviyi haklı kılar.

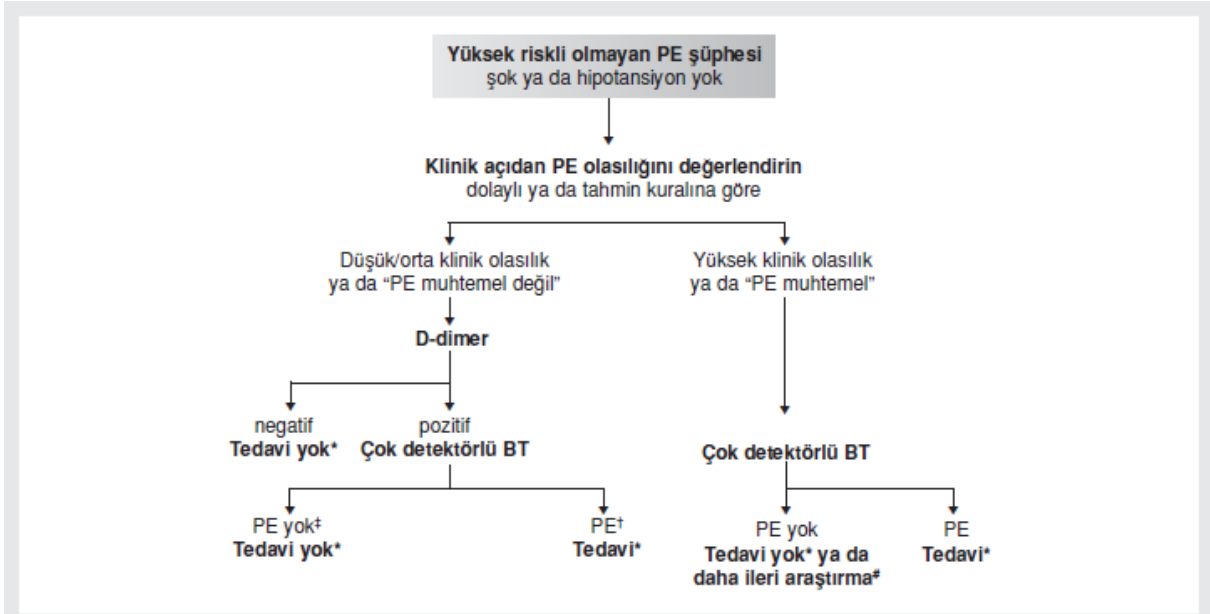
Özetle, PE şüphesi taşıyan, durumu kritik bir hastada yatak başında ekokardiyografi yapılması, özellikle acil tedavi kararlarının verilmesi açısından yararlıdır. Şok ya da hipotansiyon olan bir hastada, RV aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğuna ilişkin ekokardiyografi bulgularının yokluğu, hemodinamik bozulmanın nedeni olarak PE'yi dışlar. Ekokardiyografinin yüksek riskli olmayan PE hastalarındaki temel rolü, hastaları orta ve düşük risk kategorilerine ayıran bir prognostik gruplama yapılabilmesini sağlamaktır.

Tanı stratejileri

Yüksek riskli ve yüksek riskli olmayan PE şüphesi, tanı stratejileri farklı olduğu için, ayırt edilmesi gereken iki farklı durumdur. Genel olarak, yeterli klinik farkındalığın olması halinde, hastalık şüphesi taşıyan kişilerde PE prevalansı düşüktür (yakın zamanlı büyük serilerde %10-35) (78-81,82). Kesin tanı ölçütü olan pulmoner

anjyografi invazif, pahalı ve bazen de yorumlanması güç bir testtir (83,84). Bundan ötürü, invazif olmayan tanı yaklaşımlarına gerek vardır ve çeşitli klinik değerlendirme kombinasyonları, plazma D-dimer ölçümü, alt bacak KUS, V/Q akciğer sintigrafisi ve daha yeni olan BT, pulmoner anjiyografiye gerek olmadığını ortaya koymak amacıyla değerlendirilmiştir. Bu stratejiler, acil servise PE şüphesi ile başvuran hastalarda (79,81,82,86) ya da hastanede yatış sırasında (88) veya hem acil servise başvuru hem de hastanede yatış sırasında (78,80,87) uygulanmıştır. Yakın zamanlı bir araştırmada, klinik açıdan PE şüphesine rağmen, antikoagülasyonun ertelenmesinde, kanıta dayalı tanı stratejilerine uyumda başarısızlığın, 3 aylık izlem sırasında gelişen VTE ataklarında ve ani ölümden anlamlı artışla ilişkili olduğu saptanmıştır (89). Şüpheli PE'ye yaklaşımın, belirli klinik ortamlardaki yerel koşullarda testlerin uygulanabilirliğine göre değişebileceği unutulmamalıdır. Şüpheli PE'ye yönelik en açık tedavi algoritmaları şekil 1 ve 2'de verilmiştir. Tersine, Tablo 6 gerektiğinde kanıta dayalı alternatif algoritmalar oluşturmak için gereken bilgiyi vermektedir.





Şekil 2 Yüksek riskli olmayan PE 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 veya yüksek) ya da iki düzeyli şema (PE muhtemel değil veya PE muhtemel). Orta derecede duyarlı bir test kullanılırken, D-dimer ölçümü, klinik olasılığın düşük olduğu ya da "PE muhtemel değil" sınıfında yer alan hastalarla sınırlı tutulmalıdır. Buna karşılık, duyarlılığı yüksek olan testler klinik açıdan PE olasılığı düşük ya da orta olan hastalarda kullanılabilir. Plazma D-dimer ölçümü, hastanede yatan hastalarda gelişen PE şüphesinde sınırlı kullanım alanına sahiptir. *PE'ye yönelik antikoagülan tedavi. †En proksimaldeki trombus en azından segmental ise BT, PE için tanı koydurucu kabul edilir. ‡Tek detektörlü BT negatif ise, PE'yi güvenle dışlamak için negatif bir proksimal alt bacak venöz ultrasonografisine gereksinim vardır. *Klinik olasılığın yüksek olduğu hastalarda çok detektörlü BT negatif ise, PE'ye yönelik tedaviyi ertelemeden önce daha fazla araştırma yapılması düşünülmelidir (metne bakınız). PE, pulmoner emboli.

Tablo 6: Şok ve hipotansiyon olmayan hastalarda (yüksek riskli olmayan PE) klinik olasılığa göre PE tanısına yönelik, geçerliliği sınanmış tanı ölçütleri

Tanı ölçütleri	Klinik açıdan PE olasılığı		
	Düşük	orta	yüksek
Pulmoner embolinin dışlanması			
Normal pulmoner anjiyografi	+	+	+
D-dimer			
Negatif sonuç, duyarlılığı yüksek test	+	+	-
Negatif sonuç, orta derecede duyarlı test	+	-	-
V/Q Sintigrafi			
Normal Akciğer sintigrafisi	+	+	+
Tanı koydurucu olmayan akciğer sintigrafisi	+	-	-
Tanı koydurucu olmayan akciğer sintigrafisi ve	+	+	±
Negatif proksimal KUS			
Toraks BT Anjiyografi			
Normal TDBT ve negatif proksimal KUS	+	+	±
Yalnızca normal çok detektörlü BT	+	+	±
Pulmoner embolinin doğrulanması			
PE'yi gösteren pulmoner anjiyografi	+	+	+
Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi	±	+	+
Proksimal DVT'yi gösteren KUS	+	+	+
Toraks BT anjiyografi			
PE'yi (en azından segmental) gösteren tek ya da çok detektörlü spiral BT	±	+	+
Subsegmental PE'yi gösteren tek ya da çok detektörlü spiral BT	±	±	±

Yüksek riskli pulmoner emboli şüphesi

En fazla kanıt hemodinamik açıdan stabil, yüksek riskli olmayan PE şüphesi taşıyan hastalarla ilgili olduğu halde, yaşamı tehdit eden acil bir durum olduğu ve şok ya da hipotansiyonla başvuran hastalar farklı bir klinik sorun oluşturduğu için, yüksek riskli PE şüphesi taşıyan hastalar değerlendirmede öncelik sahibi olmalıdır. Bu hastalarda klinik olasılık genellikle yüksektir ve ayırıcı tanı kardiyojenik şoku, akut valvüler işlev bozukluğunu, tamponat ve aort diseksiyonunu içerir. Bundan ötürü, bu durumda en yararlı başlangıç testi, hemodinamik sonuçların nedeni akut PE ise, akut pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül aşırı yüklenmesine ilişkin dolaylı bulguları gösteren ekokardiyografidir. Transtorasik ekokardiyografide, bazen sağ kalpte geçişte trombüs bulunabilir (90-93). Yapılabildiğinde transözofageal ekokardiyografi, pulmoner arterdeki trombüsün doğrudan görüntülenmesine olanak verir (94-96). Buna karşılık, stabil olmayan ya da diğer testlerin yapılamadığı bir hastada, yalnızca uyumlu dolaylı ekokardiyografi bulgularına dayanılarak PE tanısı kabul edilebilir (şekil 1). Hasta destekleyici tedavi ile stabilize edilebilirse, kesin tanıya yönelik araştırma yapılmalıdır. Pulmoner dolaşımdaki yüksek trombüs yükü nedeniyle, BT genellikle tanıyı doğrulayabilir. Stabil olmayan hastalarda mortalite riski taşıdığı (84) ve trombolize bağlı kanama riskini artırdığı için (97,98), konvansiyonel pulmoner anjiyografiden kaçınılmalıdır.

Yüksek riskli olmayan pulmoner emboli şüphesi

Bilgisayarlı anjiyografiye dayalı strateji

Bilgisayarlı tomografi anjiyografisi, şüpheli PE'nin araştırılmasında, toraksa yönelik esas görüntüleme yöntemi haline gelmiştir (99,100). V/Q sintigrafisi hâlâ geçerliliğini koruyan bir seçenek olmakla birlikte, kesin olmayan sonuç oranının yüksek olması nedeniyle daha az sıklıkta kullanılmaktadır (37). Ancak, PE şüphesi olan hastaların çoğunda hastalık olmadığı için, BT ilk sırada uygulanacak inceleme olmamalıdır. Acil servise başvuran hastalarda, klinik olasılık değerlendirmesi ile birlikte plazma D-dimer ölçümü atılması gereken ilk mantıklı adım olup, hastaların yaklaşık %30' unda PE tanısının dışlanmasına olanak verir ve bu yaklaşımla, tedavisiz bırakılan hastalarda 3 aylık tromboemboli riski %1'in altındadır (78,79,81). D-dimer ölçümü, klinik olasılığın yüksek olduğu hastalarda, bu hasta topluluğundaki negatif öngördürücü değerinin (NPD) düşük olması nedeniyle yapılmamalıdır (101). Hastanede yatan hastalarda da daha az yararlıdır; çünkü klinik açıdan önemli negatif

sonuç elde etmek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı yüksektir. Çoğu merkezde, ÇDBT artmış D-dimer düzeyi saptanan hastalarda ikincil test, yüksek klinik olasılığın söz konusu olduğu hastalarda ise birincil test olarak kullanılmaktadır (Şekil 2). TDBT ya da ÇDBT, pulmoner arteriyel ağaçta, en azından segmental düzeyde bir pıhtı gösterdiğinde, PE için tanı koydurucu kabul edilir. Negatif ÇDBT sonucunun, geniş ölçekli sonlanım çalışmalarında PE'yi güvenle dışladığı gösterilmiştir (78,81,102,103). Düşük NPD'si nedeniyle TDBT, PE tanısının güvenle dışlanabilmesi için venöz ultrasonografi ile birlikte kullanılmalıdır (104).

Alt bacak kompresyon ultrasonografisinin rolü

Alt bacak KUS'un rolü hâlâ tartışmalıdır. Düşük duyarlılığı nedeniyle TDBT kullanıldığında, KUS da yapılması zorunludur (57,58). KUS, PE'li hastaların %30-50'sinde DVT'yi gösterir (46,47) ve PE şüphesi taşıyan hastalarda proksimal DVT bulunması, daha fazla inceleme gerektirmeksizin antikoagülan tedavi uygulanması için yeterlidir (105). Bu nedenle, BT için görece kontrendikasyonların (böbrek yetersizliği, kontrast maddeye karşı alerji) söz konusu olduğu hastalarda BT'den önce KUS yapılması makul olabilir; böylece proksimal DVT'si olan hastalarda BT yapılmasının önüne geçilebilir (PE'de distal DVT bulunması açısından özgüllük belirgin ölçüde düşüktür) (106). PE'li hastalarda proksimal DVT'nin yineleyen VTE riskini artırdığı gösterilmiş olduğu için, KUS, risk gruplamasında rol oynayabilir (107).

Ekokardiyografinin rolü

Ekokardiyografi, yüksek riskli olmayan PE şüphesinde önemli bir rol oynamaz. Gerçekten de, bu yöntemin duyarlılığı sınırlıdır (%60-70 civarında) (67,71-73) ve negatif ekokardiyografi sonucu PE'nin dışlanmasını sağlamaz. Özgüllüğü %90 civarındadır ve klinik açıdan PE olasılığının orta ya da yüksek olduğu hastalarda sağ ventrikül işlev bozukluğu bulgularını gösteren bir ekokardiyografi, kuramsal olarak, tanının doğrulandığını düşündürmeye yetecek ölçüde yüksek bir inceleme sonrası PE olasılığı verir (67,71-73). Yüksek riskli olmayan PE'de ekokardiyografinin başlıca rolü, orta ya da düşük risk kategorilerinden oluşan prognostik gruplamayı sağlamasıdır.

Tedavi

Hemodinamik destek ve solunum desteği

Düşük sistemik debi ile sonuçlanan akut RV yetersizliği, yüksek riskli PE hastalarında başta gelen ölüm nedenidir. Bu nedenle, PE ve RV yetersizliği olan hastalarda destek tedavi yaşamsal önem taşır. Deneysel çalışmalar, agresif hacim genişletici tedavinin, mekanik aşırı gerilme ve/veya kasılabilirliği baskılayan refleks mekanizmalar aracılığıyla RV işlevini daha da kötüleştirebileceğini göstermektedir (108). Öte yandan, küçük bir klinik çalışmada, kardiyak indeksi düşük, normotansif akut PE hastalarında 500 mL dekstran infüzyonu sonrası kardiyak indeksin 1.6'dan 2.0 L/dak/m²'ye çıktığı izlenmiştir (109). Görüldüğü kadarıyla, orta dereceli bir sıvı tedavisi, kardiyak indeksi düşük ve kan basıncı normal olan PE'li hastalarda kalp indeksinin artmasına yardımcı olabilmektedir.

İzoproterenol, pulmoner vazodilatasyonu da uyarıcı inotropik bir ilaçtır; ancak bu olumlu etkiler karşısında periferik vazodilatasyon genellikle ağır basar. Sonuçta gelişen hipotansiyon, RV perfüzyonunda azalmaya ve iskemiye yol açabilir (110). Noradrenalin, bir yandan periferik alfa reseptörlerini uyararak ve sistemik kan basıncını yükselterek RV koroner perfüzyonunu artırırken, bir yandan da doğrudan pozitif inotropik etki göstererek görünüşe göre RV işlevini düzeltmektedir. Noradrenalinin PE üzerindeki etkilerine ilişkin klinik veri bulunmamaktadır ve kullanımı olasılıkla, hipotansif hastalarla sınırlı kalmalıdır (111). PE nedeniyle yoğun bakım birimine başvurusu gereken az sayı da hasta içeren bir seride, dobutamin kalp debisini artırmış, sabit bir arteriyel PO₂'de oksijen taşınmasını ve doku oksijenlenmesini olumlu etkilemiştir (112). Kardiyak indeksi düşük, kan basıncı normal olan PE'li 10 hastayı içeren bir başka çalışmada, orta dozda intravenöz dobutamin infüzyonu ile kardiyak indekste %35 oranında artış olduğu gözlenmiş; kalp hızı, sistemik arteriyel basınç ya da ortalama pulmoner arteriyel basınçta anlamlı bir değişiklik olmamıştır (113). Buna göre, kardiyak indeksi düşük, kan basıncı normal olan PE hastalarında dobutamin ve/veya dopamin kullanımı düşünülebilir. Ancak, kardiyak indeksi fizyolojik değerlerin üzerine çıkarmak, akımın (kısmen) tıkalı damarlardan tıkalı olmayan damarlara yeniden dağılımını sağlayarak, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu daha da artırabilir (110,112). Adrenalin, noradrenalin ile dobutaminin yararlı etkilerini bir araya getirirken, dobutaminin sistemik vazodilatatör

etkilerini göstermez (110). Şok görülen PE hastalarında, adrenalın yararlı etkiler gösterebilir (114).

Vazodilatörler, hayvanlarda pulmoner arteriyel basıncı ve pulmoner vasküler direnci azaltır; PE'li hastalarda da, daha az ölçüde olmakla birlikte, aynı etkileri gösterir (115,116). Başlıca sorun, bu ilaçların sistemik (intravenöz) uygulama sonrası gösterdiği etkinin pulmoner damar yatağına özgü olmamasıdır. Bu sınırlamayı aşmak için, inhalasyon yoluyla vazodilatörler uygulanabilir (117). Küçük klinik çalışmalardan elde edilen verilere göre, nitrik oksit inhalasyonu, PE'li hastalarda hemodinamik durum ve gaz alışverişini düzeltebilir (118-120). PE'ye ikincil gelişen pulmoner hipertansiyon tedavisinde inhale aerosol şeklinde kullanılan prostasiklin ile ilgili az veri bulunmaktadır (117, 121,122).

DeneySEL ön veriler, akut PE'de levosimendanın, pulmoner vazodilatasyon oluşturmakla birlikte RV kasılabilirliğini artırması sonucu, sağ ventrikül-pulmoner arter bağlantısını yeniden düzenleyebileceğini düşündürmektedir (123).

PE'de endotelin antagonistleri ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleri kullanımına olan ilgi giderek artmaktadır. DeneySEL çalışmalarda, endotelin reseptörlerinin antagonizması, masif PE'nin neden olduğu pulmoner hipertansiyonun şiddetini azaltmıştır (124,125). Sildenafil infüzyonu da, deneySEL PE'de pulmoner arter basıncındaki artışı düşürmüştür.

PE'li hastalarda hipoksemi ve hiperkapniye sık rastlanır; ancak bunların ağırlığı, olguların çoğunda orta derecedir. Açık foramen ovale, sağ atriyum basıncının sol atriyum basıncını aşması sonucu gelişen şanta bağlı hipoksemiye kötüleştirebilir (126,127). Hipoksemi, genellikle nazal oksijen uygulamasıyla azalır ve mekanik ventilasyon nadiren gerekir. Ateş ve ajitasyonu azaltmaya yönelik önlemlerle ve solunum işi aşırı düzeydeyse mekanik ventilasyon uygulanarak, oksijen tüketimi en aza indirilmelidir. Mekanik ventilasyon gerektiğinde, istenmeyen hemodinamik etkilerin sınırlandırılması için özen gösterilmelidir. Özellikle, mekanik ventilasyonun uyardığı pozitif intratorasik basınç venöz dönüşü azaltarak, masif PE'li hastalarda RV yetersizliğini kötüleştirebilir. Bu nedenle, pozitif ekspiriyum sonu basıncı temkinli uygulanmalıdır. İnspiriyum sonu plato basıncını 30 cm H₂O'nun altında tutabilmek için, düşük tidal volümler (yaklaşık 6 mL/kg yağsız vücut ağırlığı) kullanılmalıdır (128).

Özetle, şok ya da hipotansiyonla karşımıza çıkan, şüpheli ya da doğrulanmış PE'li hastalarda, hemodinamik destek ve solunum desteği uygulanması gerekir.

Tromboliz

Randomize çalışmalar (129,130,131-136) tutarlı biçimde trombolitik tedavinin, tromboembolik tıkanmayı hızla çözdüğünü ve hemodinamik parametreler üzerinde yararlı etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Küçük bir çalışmada, 72 saatlik streptokinaz tedavisinden sonra kardiyak indekste %80'lik bir artış ve pulmoner arteriyel basınçta %40 düzeyinde bir azalma izlenmiştir (137). Plazminojen Aktivatörü İtalyan Çok Merkezli Çalışması 2'de, seri anjiyografiler, 100 mg rekombinan doku plazminojen aktivatörünün (rtPA), 2 saatlik infüzyon sonunda vasküler tıkanmada %12 oranında bir azalma sağladığını, buna karşılık, heparin alan hastalarda değişiklik olmadığını ortaya koymuştur (131). rtPA etkisinin ana pulmoner arter basıncında %30 azalma ve kardiyak indekste %15 artışla ilişkili olduğu bulunmuştur. Trombolizle ilgili en büyük çalışmalardan biri, rtPA tedavisinden 3 saat sonra ekokardiyografide, ortalama RV diyastol sonu alanında anlamlı azalma olduğunu göstermiştir (129). Genel olarak, hastaların yaklaşık %92'si, ilk 36 saat içinde klinik ve ekokardiyografik düzelmeye dayanarak, trombolize yanıt verenler şeklinde sınıflanabilir (138). En büyük yarar, tedaviye belirtilerin başlangıcından sonraki 48 saat içinde başladığında gözlenir, (135) ancak 6-14 günden beri belirtileri olan hastalarda da tromboliz yarar sağlayabilir (139). Etkinin hızlı başlamasına rağmen, trombolizin heparine üstün olan hemodinamik yararları ilk birkaç gün ile sınırlıdır. Tedaviden bir hafta sonra, vasküler tıkanma (130,131) ve RV işlev bozukluğunun geri dönmesi açısından (140) tromboliz uygulanan hastalarla heparin tedavisi uygulanan hastalar arasında farklılık izlenmemiştir. Trombolitik tedavi, özellikle de zemin hazırlayan faktörler ya da komorbiditelerin bulunması halinde, anlamlı bir kanama riski taşır. Randomize çalışmalardan (130,131,133,141-147) özetlenen veriler, %13 oranında majör kanama ve %1.8 oranında intrakraniyal/ölümcül kanamaya işaret etmektedir. Bu çalışmalar arasında en yeni olanlarda (129,141) yaşamı tehdit eden kanama daha az oranda bildirilmiştir. Bu, son 10 yılda giderek daha fazla benimsenen bir strateji olarak, PE tanısının doğrulanmasında invazif olmayan görüntüleme yöntemleri kullanıldığında, (148) trombolize bağlı kanama oranlarının daha düşük olduğu gözlemiyle de uyumlu gözükmektedir.

Trombolizin, PE'li hastaların klinik sonlanımı üzerindeki genel etkilerinin değerlendirilmesi zordur. Tromboliz çalışmaları, bir istisna (141) dışında, klinik son noktalara yönelik olarak tasarlanmamıştır. Kanama riskinin, trombolizden sağlanacak olası klinik yararlar karşısındaki ağırlığını belirlemede, yüksek riskli, orta riskli ve düşük riskli PE'nin doğal seyrini ve prognozunu akılda tutmak önemlidir. Buna bağlı olarak, miyokart infarktüsünde mutlak olarak düşünülen tromboliz kontrendikasyonları (örneğin; son 3 hafta içinde cerrahi girişim ya da son 1 ay içinde gastrointestinal kanama geçirmiş olma), yaşamı tehdit eden, yüksek riskli PE bulunan bir hastada görece kontrendikasyon haline gelebilir.

Özetle, kardiyojenik şok ve/veya persistan arteriyel hipotansiyon tablosuyla gelen, yüksek riskli PE hastalarının birinci sıra tedavisi, çok az mutlak kontrendikasyonu olan trombolitik tedavidir. Yüksek riskli olmayan hastalarda trombolizin rutin kullanımı tavsiye edilmemekle birlikte, orta riskli PE grubundaki seçilmiş hastalarda, kanama riskini artıran durumların ayrıntılı biçimde gözden geçirilmesini takiben, tromboliz uygulanabilir. Trombolitik tedavi, düşük riskli PE hastalarında kullanılmamalıdır.

Cerrahi pulmoner embolektomi

Geleneksel olarak, pulmoner embolektomi, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanması gerekebilecek hastalar için saklanmıştır. Kontrendikasyonları olan ya da trombolize yetersiz yanıt veren hastalarda, açık foramen ovalesi ve kalp içi trombüsü olanlarda da uygulanır (138,149) Perkütan femoral kanülasyon ile taşınabilir vücut dışı destek sistemleri, dolaşım ve oksijenlenmeyi sağlayıp, kesin tanı için zaman kazandırarak, kritik durumlarda yararlı olabilir (150-152). Güncel cerrahi tekniklerle uygulanan pulmoner embolektomi, trombolizin mutlak kontrendike olduğu ya da başarısız olduğu yüksek riskli PE hastalarında değerli bir tedavi seçeneğidir.

Perkütan kateterle embolektomi ve fragmantasyon

Kısmen tıkanmış bir pulmoner trunkusu ya da majör pulmoner arterleri açmak için uygulanan perkütan teknikler, yüksek riskli PE'deki bazı kritik durumlarda hayat kurtarıcı olabilir (153,154). Mevcut kanıtlar olgu sunumları ya da hasta serileriyle sınırlı olmakla birlikte, bu tür işlemler, mutlak kontrendikasyonların olduğu durumlarda trombolize alternatif olarak, trombolizin hemodinamiği düzeltmede başarılı olamadığı durumlarda yardımcı tedavi olarak ya da hemen kardiyopulmoner bypass

yapılamayacak durumlarda cerrahiye alternatif olarak gerçekleştirilebilir. Başarılı trombüs fragmantasyonunu takiben çarpıcı bir hemodinamik düzelme elde edilebilir. Hemodinamik düzelme sonrasında, anjiyografi sonucuna bakılmaksızın, işlemin hemen sonlandırılması önemlidir. Orta dereceli görünen anjiyografik değişikliğe rağmen, pulmoner kan akımında önemli bir düzelme olabilir. Perkütan işlemlerin komplikasyonları arasında, kateter giriş yerinde, genellikle femoral vende lokal hasar, kalp yapılarının perforasyonu, tamponat ve kontrast madde reaksiyonları yer alır. İliyak ve kaval akım anjiyografik olarak değerlendirilebilir; ancak kalan trombüsle obstrüksiyon nadiren bir sorun olabilir.

Özetle, kateterle embolektomi ya da proksimal pulmoner arterdeki pıhtıların fragmantasyonu, trombolizin mutlak kontrendike olduğu ya da başarısız kaldığı, yüksek riskli PE hastalarında, cerrahi tedaviye bir alternatif olarak düşünülebilir.

Başlangıçta ve uzun süreli antikoagülasyon-ikincil profilaksi

Antikoagülan tedavi, PE'li hastaların tedavisinde çok önemli bir rol oynar. PE'de başlangıçta uygulanan antikoagülasyonun amacı; kabul edilebilir kanama komplikasyonları oranıyla, ölümü ve tekrarlayan olayları önlemektir. Hızlı antikoagülasyon yalnızca, intravenöz fraksiyonlanmamış heparin, cilt altı düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ya da cilt altı fondaparinux gibi parenteral antikoagülanlarla sağlanabilir (155). Tedavi uygulanmayan hastalardaki yüksek mortalite oranı göz önüne alınarak, PE şüphesi olan hastalarda, kesin tanının doğrulanması için beklenirken, antikoagülan tedavi uygulanması düşünülmelidir. Parenteral antikoagülanlarla tedaviyi takiben genellikle oral K vitamini antagonistlerine (KVA) başlanır. Randomize kontrollü bir çalışmada, yalnızca KVA ile tedaviye başlama, heparini takiben KVA uygulanmasıyla karşılaştırılmış ve yalnızca KVA uygulanan hastalarda yineleyen VTE'nin üç kat daha yüksek olduğunun gösterilmesiyle, KVA'lara ek olarak, başlangıçta heparin uygulanmasının gerekli olduğu ortaya konmuştur (156). Böbrek yetersizliği olan hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparinler dikkatli kullanılmalıdır ve doz anti-Xa düzeyine göre ayarlanmalıdır. Ağır böbrek bozukluğu (kreatinin klirensi <30 mL/dak) olan hastalarda, başlangıç antikoagülasyonunda, böbreklerden atılmadığı ve kanama riski yüksek hastalarda antikoagülan etkisi hızla geri dönebildiği için, intravenöz fraksiyonlanmamış heparin tercih edilmelidir. Diğer bütün akut PE olgularında, fraksiyonlanmamış heparin yerine, subkütan uygulanan kiloya göre ayarlanmış

DMAH, monitörizasyon gerekmeksizin uygulanabilir. Hemodinamik açıdan dengesiz olan, yüksek riskli PE hastalarında DMAH kullanılması tavsiye edilemez; çünkü bu tür hastalar, PE’de bu ilaçların etkinliğini ve güvenliliğini sınavan randomize çalışmalara alınmamıştır (157).

KVA'lara olabildiğince erken dönemde ve mümkünse, başlangıç antikoagülanı ile aynı günde başlanmalıdır. Uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) peş peşe en az 2 gün 2.0-3.0 bulunduğunda, parenteral antikoagülanlar kesilmelidir. Varfarin kullanılıyorsa, 5 ya da 7.5 mg’lık başlangıç dozu, daha yüksek dozlara tercih edilir. Hastanede yatan hastaları içeren iki çalışma, varfarine 5 mg doz ile başlamanın, 10 mg ile başlamaya göre daha az oranda aşırı antikoagülasyona yol açtığını göstermiştir. Birlikte değerlendirildiğinde bu veriler, daha genç (<60 yaş) ve başka sağlık sorunu olmayan hastalarda, varfarine genellikle 10 mg, daha yaşlı ve hastanede yatan hastalarda ise 5 mg dozla başlanabileceğini düşündürmektedir. PE’li hastaların uzun süreli antikoagülan tedavisi ile, ölümcül ve ölümcül olmayan yineleyici VTE olaylarının önlenmesi amaçlanmaktadır. KVA’lar hastaların büyük çoğunluğunda kullanılırken, DMAH kanserli hastalarda KVA'lara karşı etkili ve güvenli bir seçenek olabilir (158,159). KVA'larda doz ayarlaması, hedef INR’yi 2.5 (2.0-3.0 aralığında) tutacak şekilde yapılmalıdır.

Farklı sürelerde uygulanan antikoagülan tedavileri değerlendiren klinik çalışmalar, karşılaştırılan tedavi sürelerine göre üçe ayrılmaktadır: (i) kısa ile orta süreli tedavilerin karşılaştırılması; (ii) farklı orta süreli tedavilerin karşılaştırılması; (iii) süresi belirsiz tedavinin orta süreli tedaviyle karşılaştırılması. Bu çalışmalardan elde edilen temel bulgular şunlardır: (i) antikoagülan tedavi süresi, uyarılmamış VTE’si olan hastalarda 4-6 haftayla sınırlı tutulmamalıdır; (ii) antikoagülanlar 6-12 ay sonra kesildiğinde, 3 ay sonra kesildiğindeki benzer yineleme riski beklenir; (iii) süresi belirsiz tedavi yineleyen VTE riskini yaklaşık %90 oranında azaltır; ancak majör kanama riski bu avantajı kısmen gölgelemektedir (160-162) Genel olarak, KVA’lar tedavi sırasında yineleyen VTE’yi önlemede son derece etkili olmakla birlikte, tedavi kesildikten sonraki yineleme riskini ortadan kaldırmamaktadır (162). Bu nedenle, belirli bir hastada antikoagülan tedavi süresi, tedavinin kesilmesinden sonraki tahmini yineleme riskiyle, tedavi sırasındaki kanama komplikasyonları riski arasında bir dengeyi yansıtır. Ek bir faktör, INR’si 2-3 olan hastalarda tedavinin elverişsiz olması ve düzenli laboratuvar takibinin gerekmesidir.

Pulmoner emboli hastalarında, immobilizasyonun klinik sonlanım üzerindeki yararına ya da zararına dair kanıt yoktur. Gerçekten de, verilerin çoğu DVT'li hastalarla ilgilidir. Yeni çalışmalar, bu hastalarda, immobilizasyon ile karşılaştırılan bacak kompresyonu ve erken ambulasyonda, tekrarlanan rutin akciğer sintigrafilerinde saptanan yeni PE insidansının benzer olduğunu göstermiştir (165,166). Son çalışmaların bulgularını bir araya getiren yakın zamanlı bir Cochrane incelemesinde, kompresyon çorabı giymenin, proksimal DVT'li hastalarda, indeks olaydan 2 yıl sonra, posttrombotik sendrom'un kümülatif insidansını belirgin ölçüde azalttığı tahmin edilmiştir (167).

Yeni çalışmalarda, PE'li hastaların ayaktan (evde) tedavi olasılığı araştırılmıştır; bu çalışmalardan hiçbiri akut PE'li hastaları hastanede ya da evde tedavi görmek üzere randomize etmemiştir. Bu yaklaşımın, düşük riskli PE'si olan seçilmiş hastalar için saklanması makuldür. Hızlı etkili oral antikoagülanlar, başlangıç VTE tedavisinde parenteral ilaçların yerini alabilir. Bazı yeni antikoagülanlar, özellikle de monitörizasyon gerektirmeyen Xa ve IIa inhibitörleri, klinik açıdan değerlendirilmektedir.

Tedavi stratejileri

Yüksek riskli pulmoner emboli

Şok ya da hipotansiyonla başvuran PE'li hastalar (daha önceleri "klinik masif" PE olarak ele alınırdı), özellikle başvurudan sonraki ilk birkaç saat içinde, hastanede ölüm açısından yüksek risk altındadır (168). Hipotansiyon ve şok durumunda DMAH ve fondaparinuxs kullanımı denenmemiş olduğu için, bu hastalarda, başlangıç antikoagülasyonu için intravenöz fraksiyonlanmamış heparin tercih edilmelidir. Bugüne kadar, yalnızca küçük bir randomize çalışmada, yüksek riskli PE'de heparine karşı trombolizin (streptokinaz) yararları özgül olarak ele alınmıştır (169). Yüksek riskli PE hastalarını içeren beş çalışmanın birleştirilmiş verileri, görüldüğü kadarıyla, tromboliz sonrası ölüm ve PE yinelemesinde anlamlı bir azalma olduğunu düşündürmektedir (170). Bu nedenle, mutlak bir kontrendikasyon olmadığı sürece, yüksek riskli PE hastalarında tromboliz uygulanmalıdır. Kontrollü olmayan veriler de, sağ kalpte serbest trombüsü olan PE'li hastalarda, trombolizin cerrahiye karşı güvenli ve etkili bir alternatif olduğunu düşündürmektedir (171,172). Tromboliz açısından mutlak kontrendikasyon olan ya da trombolizin hemodinamik durumu düzeltmede

başarısız kaldığı durumlarda, tercih edilecek tedavi cerrahi embolektomidir. Eğer bu işlem hemen uygulanamıyorsa, kateterle embolektomi ya da trombüs fragmantasyonu düşünülebilir; ancak bu tür girişimlerin güvenilirliği ve etkinliği henüz yeterince belgelenmemiştir.

Yüksek riskli olmayan pulmoner emboli

Yüksek riskli olmayan PE'nin söz konusu olduğu normotansif hastalarda kısa süreli prognoz genellikle iyidir. Ağır böbrek işlev bozukluğu bulunmayan, yüksek riskli olmayan akut PE'li olguların çoğunda, kiloya göre ayarlanmış dozlarda, monitörizasyon gerektirmeksizin, subkütan yolla uygulanan DMAH ya da fondaparinuxs seçilecek tedavidir. Altı çalışmanın birleştirilmiş verileri, bu grupta trombolitik tedavinin herhangi bir klinik yarar sağladığını göstermemiştir (170). Orta riskli pulmoner emboli, başvuru sırasında hemodinamik açıdan stabil görünen, ancak RV işlev bozukluğuna ve/veya miyokart hasarına dair kanıt bulunan hastaları tanımlar. Yakın zamanlı bir çalışmada, orta riskli PE'nin söz konusu olduğu ve tromboliz için görece kontrendikasyon bulunmayan 256 hasta, heparin ya da rtPA tedavisi uygulanmak üzere randomize edilmiştir (141). Birincil son nokta olan hastanede ölüm ya da tedavinin artırılmasını gerektiren klinik bozulma, heparin grubuyla karşılaştırıldığında tromboliz grubunda anlamlı ölçüde azalmıştı. Aradaki fark, hastanede yatarken heparin grubunda ikincil (acil) trombolize daha sık gereksinim duyulmasına bağlıydı; buna karşılık genel mortalite oranı trombolizden etkilenmemiştir. Buna bağlı olarak, trombolizin risk/yarar oranı, orta riskli PE hastalarında, özellikle de kanama riski artmış olmayanlarda seçilmiş hastalar lehine olabilir gibi gözükmemektedir.

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

KIRMIZI HÜCRE DAĞILIM GENİŞLİĞİ

1922 yılında Price-Jones, pernisiyöz anemili hastaların, eritrosit ortalama çaplarının sağlıklı bireylere göre büyük, hemoraji sonrası anemi gelişen hastaların eritrosit çaplarının ise küçük olduğunu periferik yayma preparatlarında yaptığı direkt ölçümlerle gözlediğini bildirmiştir. Ayrıca pernisiyöz anemili hastaların eritrositlerinde boyut farklılıklarının dağılımını belirleyen değişim katsayılarının (CV = Coefficient Variation) normallere oranla iki kat fazla, hemorajik anemilerde ise %50'den fazla olduğu bildirilmiştir. Eritrosit boyut farklılıklarındaki heterojenite (anizositozis) KHDG olarak rapor edilmiş ve yetişkin anemilerinin sınıflanmasında faydalı bir gösterge olarak kullanılmaya başlanmıştır (173-177). KHDG'deki ufak değişimleri yayma preparatlarda görmek güçtür. Bugün bir çok yeni hematolojik analiz cihazı, gelişmiş teknolojinin getirdiği kolaylıkla anemi gelişmeden önce eritrosit problemlerinin saptanmasına olanak sağlamakta ve bu değişiklikleri bir histogram halinde göstererek klinisyeni uyarmaktadır. Örneğin demir eksikliğinde KHDG, diğer parametrelerden önce artmaktadır (6). Oysa, yalnız küçük eritrositler aşıkâr olduğunda ortalama eritrosit hacmi (Mean corpuscular volume, MCV) normalin altına düşer. Benzer durum, pernisiyöz anemide de görülür ve KHDG öncelikle yükselir. Bunu MCV artışı takip ederek hasta anemik olur. Pernisiyöz anemide, ciddi nörolojik bozukluklar anemiden bağımsız gelişir. Bu nedenle erken tanı çok önemlidir. KHDG'deki anlamlı herhangi bir yükseklik, erken tanı için iyi bir uyarıcıdır. KHDG aynı zamanda anemi ayırıcı tanısında da faydalıdır. Örneğin, demir eksikliği anemisinde KHDG artışı görülürken, heterozigot talasemide görülmez. Halbuki, her iki durumda da MCV azalabilir. Demir eksikliği ve folik asit eksikliği anemilerinin her ikisi de anisositoz ile karakterizedir ve her iki durumda da MCV normal olabilirken, KHDG anlamlı olarak artar. KHDG deki değişiklik veya normal değer önemli bir tanısâl göstergedir (6). Otomatik kan sayımı cihazları, KHDG'yi eritrositlerin %95'indeki volüm dağılımının değişim katsayısından, aşağıdaki formüle göre hesaplayarak bulurlar ve yüzde ile ifade ederler. Normal KHDG %11.5-14.5 aralığındadır.

Eritrosit hacim dağılımının standart sapması
KHDG: _____x100

MCV

Hemoglobin sentezine ait 3 gen eksikliği hemoglobin elektroforezinde, hemoglobin H'in gözlenmesi ile tanımlanabilir. Bu tip hastalar genelde anemiktir. Mikrositoz ve yüksek KHDG değerlerine sahiptirler. Homozigot beta talasemi; artmış bir KHDG ve hemoglobin elektroforezinde anormallikle karakterizedir. B12 vitamini ile folik asit eksiklikleri, makrositozla karakterizedir ve her iki durumda da KHDG yüksektir. Kanıtlanmış otoimmün hemolitik anemi ve soğuk aglütinin hastalığında KHDG yüksektir. Son olarak kazanılmış idiyopatik sideroblastik hastalıklar, karaciğer hastalıkları ve üremide de yüksek KHDG gözlenir (2-6).

YÖNTEM VE GEREÇLER:

Ocak 2008 ile Ocak 2010 tarihleri arasında acil servisten akut pulmoner emboli (APE) şüphesiyle Göğüs hastalıkları ve Kardiyoloji servislerine yatırılan ardışık 139 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Kronik karaciğer hastalığı olan 6 hasta, kronik böbrek hastalığı olan 5 hasta, malignite saptanan 4 hasta, daha önce anemi nedeniyle tedavi gören 8 hasta, son 6 ay içerisinde herhangi bir nedenden dolayı eritrosit süspansiyonu verilen 6 hasta çalışma dışı bırakıldı. Yatış sonrası yapılan ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ve/veya çok kesitli spiral bilgisayarlı tomografi sonrası tanısı doğrulanan toplam 96 adet akut pulmoner emboli hastası çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubuna ise yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş sağlıklı 51 erişkin dahil edildi. APE hastaları serum KHDG düzeylerine göre üç tertile ayrıldı; KHDG değeri ≤ 13.9 olanlar Tertil I, 14.0-16.2 arasında olanlar Tertil II ve ≥ 16.3 olanlar tertil III olarak sınıflandırıldı Her bir grup 32'şer hastadan oluştu. Veriler; hastaların acile getiriliş öncesi şikayetleri ve şikayetlerinin süresi, pulmoner emboliye yatkınlık oluşturan durumlar, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı hikayesi, acil servise kabul esnasındaki vital bulgular, kan gazı analizi, d-dimer, elektrokardiyogram (EKG), alt bacak doppler ultrasound, transtorasik ekokardiyogram, kontrastlı spiral bilgisayarlı tomografi ve ventilasyon-perfüzyon sintigrafisini içeren tanısal işlemlerden oluşturuldu. Hemoglobin düzeyi kadınlarda 12, erkeklerde 13 gr/dl'nin altında ise anemi olarak kabul edildi (178). Daha önce herhangi bir nedenden dolayı yapılan koroner anjiyografi sonrası en az bir koroner arterinde %50 ve daha ciddi darlığı olan hastalar, daha önce akut koroner sendrom veya stabil angina pectoris nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar ve koroner arterlerine revaskülarizasyon uygulanan hastalar koroner arter hastası olarak değerlendirildi. APE ve kontrol grupları risk faktörleri ve laboratuvar

bulguları açısından karşılaştırıldı. KHDG düzeylerine göre tertillere ayrılmış APE hastalarının mevcut klinik bulguları ve KHDG düzeylerinin hemodinamik, ekokardiyografik ve laboratuvar parametreleri ile korelasyonu değerlendirildi. Hastaların hastane içi mortaliteleri tespit edildi. Acil servise başvuru sırasında laboratuvar testleri için tüm hastalardan kan alındı. Sağ ventrikül yüklenmesinin elektrokardiyografik bulguları olan S1Q3T3, sağ dal bloğu paterni ve sağ prekordiyal derivasyonlarda T dalga değişiklikleri değerlendirildi. Hastaların transtorasik ekokardiyografileri son kılavuzlara uygun olarak kabul sonrası ilk 24 saat içerisinde yapıldı. Sağ ventrikül işlev bozukluğunu değerlendirmek amacıyla, ekokardiyografide RV dilatasyonu, triküspit yetersizliği jet akım hızında artış ve sistolik pulmoner arter basıncında artış parametrelerine bakıldı.

İstatistiksel analiz

Parametrik değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca, kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. İstatistiksel işlemler SPSS 15 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois) ve MedCalc kullanılarak değerlendirildi. Bağımsız parametreler bağımsız iki grup arasında t testi ile, bağımsız üç grup arasında ANOVA veya Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Binominal dağılmayan parametrik değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki kare testi ile değerlendirildi. Korelasyon analizi Pearson korelasyon testi (parametrik) ya da Spearman korelasyon (ordinal) testi ile yapıldı. KHDG düzeyleri ortanca değere göre ikiye ayrıldı ve ölen ve yaşayan hastaların parametreleri karşılaştırıldı. Hastane içi mortaliteyi etkileyen bağımsız parametreler için çok değişkenli lojistik regresyon testi kullanıldı. Duyarlılık ve özgüllük tayini için ROC eğrisi analizi yapıldı. Sağkalım analizi için, ortanca değere göre ikiye ayrılan KHDG değerleri Kaplan-Meier eğrisi ile test edildi. P değeri ≤ 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

APE ve kontrol gruplarının risk faktörleri ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması:

Grupların risk faktörleri ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması Tablo 7'de özetlendi. APE hastalarının ortalama yaşları 62 ± 16 yıl, kontrol grubunun 60 ± 7 yıl olup gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0.196$). APE hastalarının %53'ü, kontrol grubunun ise %61'i kadın hastalardan oluşmakta olup gruplar

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.238$). Hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve KOAH mevcudiyeti açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$, tablo 7). Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; KHDG (15.5 ± 2.6 vs 13.8 ± 1.5 %, $p<0.001$), troponin I (0.15 ± 0.3 vs 0.01 ± 0.01 ng/ml, $p=0.005$), d-dimer (4157 ± 4793 vs 123 ± 64 ng/ml, $p<0.001$), hemoglobin (12.9 ± 2 vs 13.9 ± 1.5 gr/dl, $p=0.001$), ortalama trombosit hacmi (8.4 ± 1.2 vs 7.9 ± 0.8 fL, $p=0.003$), albumin (2.8 ± 0.6 vs 3.7 ± 0.4 g/dL, $p<0.001$), kreatinin (1.3 ± 1.0 vs 0.9 ± 0.3 mg, $p=0.001$), laktat dehidrojenaz (409 ± 584 vs 184 ± 60 IU/L, $p<0.001$), alanin aminotransferaz (85.6 ± 187 vs 23 ± 13 IU/L, $p=0.002$), aspartat aminotransferaz (83 ± 191 vs 27 ± 16 IU/L, $p=0.006$) ve trombosit dağılım genişliği (16.6 ± 0.7 vs $16.4\pm 0.7\%$, $p=0.028$) değerlerinin gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı olduğu saptandı.

Tertillerine ayrılmış KHDG düzeylerine göre APE hastalarının bazal karakteristik özellikleri

Tertillere ayrılmış KHDG düzeylerine göre APE hastalarının bazal karakteristik özellikleri Tablo 8'da özetlendi. Yaş, cinsiyet, geliş semptomları, semptom süreleri, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı gibi risk faktörleri, immobilizasyon, önceki PE, DVT ve cerrahi girişim öyküsü gibi PE'ye yatkınlık oluşturan durumlar açısından alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık izlenmedi ($p>0.05$, tablo 8). KOAH; 1. tertilde saptanmazken, 2. tertilde %23 ve 3. tertilde %25 oranında saptandı. Bu istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ($p=0.014$).

Tertillerine ayrılmış KHDG düzeylerine göre APE hastalarının mevcut klinik bulguları ve KHDG düzeylerinin hemodinamik, ekokardiyografik ve laboratuvar parametreleri ile korelasyonu

Tertillerine ayrılmış KHDG düzeylerine göre APE hastalarının mevcut klinik bulguları ve KHDG düzeylerinin hemodinamik, ekokardiyografik ve laboratuvar parametreleri ile korelasyonu Tablo 9 ve 10'de özetlendi. Yüksek KHDG düzeylerine sahip hastalarda kalp hızları daha yüksek (106 ± 16 vs 109 ± 21 vs 119 ± 19 atım/dk, sırasıyla, $p=0.010$) sistolik ve diastolik kan basınçları daha düşük (115 ± 19 vs 104 ± 20 vs 99 ± 13 mmHg, sırasıyla, $p=0.003$, 71 ± 16 vs 64 ± 15 vs 60 ± 12 mmHg, sırasıyla, $p=0.012$), parsiyel oksijen basınçları daha düşük (55 ± 14 vs 52 ± 11 vs 47 ± 11 mmHg, sırasıyla, $p=0.046$) ve oksijen saturasyonları daha azdı (87 ± 8 vs 86 ± 8 vs 80 ± 10 %, sırasıyla, $p=0.046$).

sırasıyla, $p=0.006$). Atriyal fibrilasyon yüksek KHDG düzeylerine sahip hastalarda daha sık izlendi (2(7) vs 8(27) vs 12(40) n,%, sırasıyla, $p=0.010$). Yüksek KHDG düzeylerine sahip hastalarda düşük düzeydekilere göre, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu daha düşük ($r:-0.338$, $p=0.003$), sağ kalp boşluklarında dilatasyon çıkma olasılığı daha yüksek (14(58) vs 18(78) vs 25(93) n,%, sırasıyla, $p=0.015$), triküspit yetersizliği daha ciddi (3/10/11/0 vs 1/7/9/5 vs 0/5/11/10, yok/hafif/orta/şiddetli, sırasıyla, $p=0.023$), sistolik pulmoner arter basıncı daha yüksekti (36 ± 14 vs 46 ± 17 vs 53 ± 19 mmHg, sırasıyla, $p=0.002$). Anemi, yüksek KHDG düzeylerine sahip hastalarda daha sık tespit edildi (7(22) vs 13(41) vs 18(56) n,%, sırasıyla, $p=0.019$). EKG' de sağ dal bloğu, S1Q3T3 paterni ve T dalga anormalliği gelişimi, spiral BT bulgularında pulmoner arter tutulum yüzdeleri ve DVT görülme oranlarının KHDG düzeyleri ile ilişkisi bulunmadı ($p>0.05$, tablo 9).

APE hastalarında KHDG düzeylerinin hastane içi mortalite ile olan ilişkisi

Hastalar hastaneye yatış sonrası ortalama 11 gün (1-40 gün arası) takip edilmiş olup takip sürecinde toplam 20 hasta (21%) öldü. Ölen hastaların ortalama KHDG değerleri yaşayanlara göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksek saptandı (16.9 ± 1.9 vs 15.1 ± 2.6 , $p=0.005$). Birinci tertilde ölenlerin oranı %3, 2. tertilde ölenlerin oranı %27 ve 3. tertilde ölenlerin oranı %34 olup tertiller arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.007$). Hastalar, hastaneye yatış sonrası ortalama 11 gün (aralık: 1-40) takip edildi ve takip sürecinde toplam 20 hasta (21%) öldü. Ölen hastaların ortalama KHDG değerleri yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (16.9 ± 1.9 vs 15.1 ± 2.6 , $p=0.005$). Kırmızı hücre dağılım genişliği açısından birinci tertilde olan hastalar arasında ölenlerin oranı %3 ($n=1$), 2. tertilde ölenlerin oranı %25 ($n=8$) ve 3. tertilde ölenlerin oranı %34 ($n=11$) olup fark istatistiksel açıdan önemliydi ($p=0.007$). KHDG, ortanca değer üstü ve altı olacak şekilde ikiye ayrıldı ve Kaplan-Meier eğrisi ile KHDG sınıfına göre hastaların ölüm riskinin anlamlı şekilde farklı olduğu gösterildi (Şekil 3). KHDG değerinin hastane içi mortaliteyi göstermek için kullanılacak optimal cut-off değeri 14.6, duyarlılığı %95 ve özgüllüğü %66 olarak saptandı (AUC 0.758, 95% CI 0.662 to 0.854). Yapılan çok değişkenli regresyon analizinde, KHDG ve D-dimer düzeylerinin APE'de hastane içi mortaliteyi gösteren bağımsız ön gördürücüler olduğu gösterildi.

Tablo 7: APE ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

	APE (n=96)	Kontrol (n=51)	p
Ortalama yaş (y)	62±16	60±7	0.196
Cinsiyet (n, % kadın)	51 (53)	31(61)	0.238
Hipertansiyon (n,%)	38 (40)	21(41)	0.494
Diyabetes mellitus (n,%)	22(23)	15(29)	0.252
Koroner arter hastalığı (%)	18(20)	8(16)	0.357
KOAH(n,%)	15(16)	6(12)	0.327
Hemogram parametreleri			
Hemoglobin (gr/dl)	12.9±2	13.9±1.5	0.001
KHDG (%)	15.5±2.6	13.8±1.5	<0.001
OTH (fL)	8.4±1.2	7.9±0.8	0.003
MCV (fL)	87±6.6	83.6±9.5	0.014
TDG (%)	16.6±0.7	16.4±0.7	0.028
Biyokimya parametreleri			
D dimer (mg/ml)	4157±4793	123±64	<0.001
Troponin I (ng/ml)	0.15±0.3	0.01±0.01	0.005
Albumin (gr/dl)	2.8±0.6	3.7±0.4	<0.001
Kreatinin (mg/dl)	1.3±1.0	0.9±0.3	0.001
LDH (IU/L)	409±584	184±60	<0.001
ALT (IU/L)	85.6±187	23±13	0.002
AST (IU/L)	83±191	27±16	0.006

KHDG: Kırmızı hücre dağılım genişliği, OTH: Ortalama trombosit hacmi, MCV: mean korpuskuler volume, TDG: Trombosit dağılım genişliği, LDH: Laktat dehidrojenaz, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Asparat aminotransferaz

Tablo 8: APE hastalarının bazal karakteristik özellikleri

	KHDG tertils				p
	Tüm hastalar (n=96)	<14.0 (n=32)	14.0-16.2 (n=32)	=>16.3 (n=32)	
Ortalama yaş (y)	62±16	59±15	63±16	66±16	0.282
Cinsiyet (n, % kadın)	51(53)	17 (53)	15(47)	19(59)	0.605
Geliş semptomları					
Nefes darlığı (%)	55(59)	20(65)	17 (55)	18(56)	0.705
Göğüs ağrısı (%)	26(28)	9(29)	8(26)	9(28)	0.958
Hemoptizi (%)	8(9)	0(0)	4(13)	4(13)	0.116
Senkop(%)	8(9)	2(7)	3(10)	3(9)	0.881
Semptom süresi					
< 6 saat (%)	6(7)	1(3)	3(10)	2(6)	0.601
6-12 saat (%)	4(4)	0(0)	3(10)	1(3)	0.163
12-24 saat (%)	21(23)	8(27)	8(26)	5(16)	0.507
> 24 saat (%)	62(67)	21(70)	17 (55)	24(75)	0.248
Hipertansiyon (n, %)	38(40)	10(31)	15(47)	13(41)	0.437
Diyabetes mellitus (%)	22(23)	8(25)	10(31)	4(13)	0.192
Koroner arter hastalığı (%)	18(20)	6(20)	8(27)	4(13)	0.402
KOAH (%)	15(16)	0(0)	7(23)	8(25)	0.014
İmmobilizasyon (%)	25(27)	10(33)	10(32)	5(16)	0.207
PE öyküsü (%)	6(7)	2(7)	3(10)	1(3)	0.570
DVT öyküsü (%)	4(4)	1(3)	1(3)	2(6)	0.798
Cerrahi operasyon öyküsü (%)	25(27)	8(27)	10(32)	7(22)	0.649

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, PE: Pulmoner emboli, DVT: Derin ven trombozu

Tablo 9: APE hastalarının klinik bulguları

	KHDG Tertiles				p
	Tüm hastalar (n=96)	=<13,9 (n=32)	14.0-16.2 (n=32)	=>16.2 (n=32)	
Kalp hızı (atım/dk)	111±20	106±16	109±21	119±19	0.010
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	106±19	115±19	104±20	99±13	0.003
Diastolik kan basıncı (mmHg)	65±15	71±16	64±15	60±12	0.012
O2 saturasyonu (%)	85±9	87±8	86±8	80±10	0.006
O2 parsiyel basıncı (mm Hg)	51±12	55±14	52±11	47±11	0.046
EKG					
Atrial fibrilasyon (n,%)	22(24)	2(7)	8(27)	12(40)	0.010
Sağ dal bloğu (%)	28(32)	7(24)	8(28)	13(43)	0.239
S1Q3T3 (%)	22(25)	7(24)	8(27)	7(23)	0.923
T dalga değişiklikleri (%)	33(38)	10(35)	10(35)	13(43)	0.719
Ekokardiyogram					
LV Ejeksiyon fraksiyonu (%)	55±9	58±6	53±9	53±11	0.139
Sağ kalp boşluklarında dilatasyon,hipokinezi (n,%)	57(77)	14(58)	18(78)	25(93)	0.015
Triküspit yetersizliği (yok/hafif/orta/şiddetli)	4/22/31/15	3/10/11/0	1/7/9/5	0/5/11/10	0.023
Pulmoner arter basıncı (mmHg)	45±18	36±14	46±17	53±19	0.002
Laboratuvar bulguları					
Hemoglobin (gr/dl)	13±2	13.7±1.4	12.9±2.1	12.3±2.2	0.016
Anemi mevcudiyeti(n,%)	38(40)	7(22)	13(41)	18(56)	0.019
MCV(fL)	87±6.6	89±3	88±5	85±9	0.041
Albumin (gr/dL)	2.8±0.6	3.2±0.5	2.7±0.6	2.6±0.6	0.001
Kreatinine (mg/dL)	1.3±0.9	0.9±0.3	1.4±0.8	1.5±1.4	0.028
Total protein (mg/dL)	6.5±0.7	6.7±0.6	6.5±0.8	6.3±0.7	0.126
LDH(IU/L)	409±584	268±122	443±662	532±753	0.192
Troponin I (ng/mL)	0.15±0.4	0.09±0.14	0.3±0.6	0.1±0.15	0.182
D-dimer (mg/mL)	4157±4793	3478±3447	4641±6245	4231±4128	0.691
C reactive protein (mg/L)	67±61	64±70	65±51	73±61	0.853
Kan şekeri (mg/dL)	148±68	152±69	141±55	152±81	0.754

ALT (IU/L)	86±187	48±56	89±230	121±222	0.305
AST(IU/L)	83±192	54±84	55±114	142±296	0.115
Kreatinin kinaz MB (U/L)	18±13	19±15	18±13	16±10	0.777
OTH (fL)	8.5±1.2	8.2±0.9	8.6±1.5	8.6±1.2	0.219
TDG (%)	16.6±0.7	16.5±0.6	16.6±0.6	16.8±0.8	0.178
Spiral Bilgisayarlı tomografi bulguları (%)					
Ana pulmoner arter tutulumu	8(9)	1(3)	4(13)	3(11)	0.356
Ana pulmoner arter dal tutulumu	56(62)	16(50)	21(68)	19(68)	0.250
Ana pulmoner arter segment tutulumu	21(23)	11(34)	6(20)	4(14)	0.152
Ana pulmoner arter sub-segment tutulumu	6(7)	4(13)	0(0)	2(7)	0.134
Derin ven trombozu mevcudiyeti (%)	32(33)	15(47)	9(28)	8(25)	0.196
Hastane içi mortalite (%)	20(21)	1(3)	8(25)	11(34)	0.007

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, OTH: Ortalama trombosit hacmi, TDG: Trombosit dağılım genişliği, LDH: Laktat dehidrojenaz, MCV: Mean corpuscular volume, LV: Sol ventrikül

Tablo 10: KHDG düzeylerinin hemodinamik, ekokardiyografik ve laboratuvar parametreleri ile korelasyonu

	r	p
Kalp hızı (atım/dk)	0.374	<0.001
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	-0.333	0.002
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	-0.309	0.004
O2 saturasyonu (%)	-0.300	0.006
LV Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	-0.338	0.003
Sistolik pulmoner arter basıncı (mmHg)	0.352	0.002
Albumin (gr/dL)	-0.340	0.002
Kreatinin (mg/dL)	0.286	0.005
Hemoglobin (gr/dl)	-0.266	0.009
MCV (fL)	-0.265	0.009
TDG (%)	-0.256	0.012

MCV: Mean corpuscular volume, TDG: Trombosit dağılım genişliği, LV: Sol ventrikül

Tablo 11: APE hastalarının klinik durumları ve laboratuvar parametrelerinin hastane içi mortalitelerine göre karşılaştırılması

	Hastane içi mortalite (-) (n=76)	Hastane içi mortalite (+) (n=20)	p
KHDG (%)	15.1±2.6	16.9±1.9	0.005
KHDG sınıf II (n,%)	29(38.2)	18(90)	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	1.1±0.5	2.0±1.7	0.040
ALT (IU/L)	51±82	233±365	0.050
D dimer (mg/ml)	2844±2524	9327±7575	0.004
Kalp hızı (atım/dk)	108±19	125±15	0.002
Sistolik kan basıncı (mmHg)	108±18	94±19	0.004
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	67±15	54±10	0.002
Oksijen saturasyonu (%)	86±8	76±8	0.000
PO2 (mmHg)	54±12	41±11	0.000
sPAB(mmHg)	42±18	55±15	0.007
Sağ dal bloğu (%)	26	56	0.024
SKBD (%)	70	100	0.006

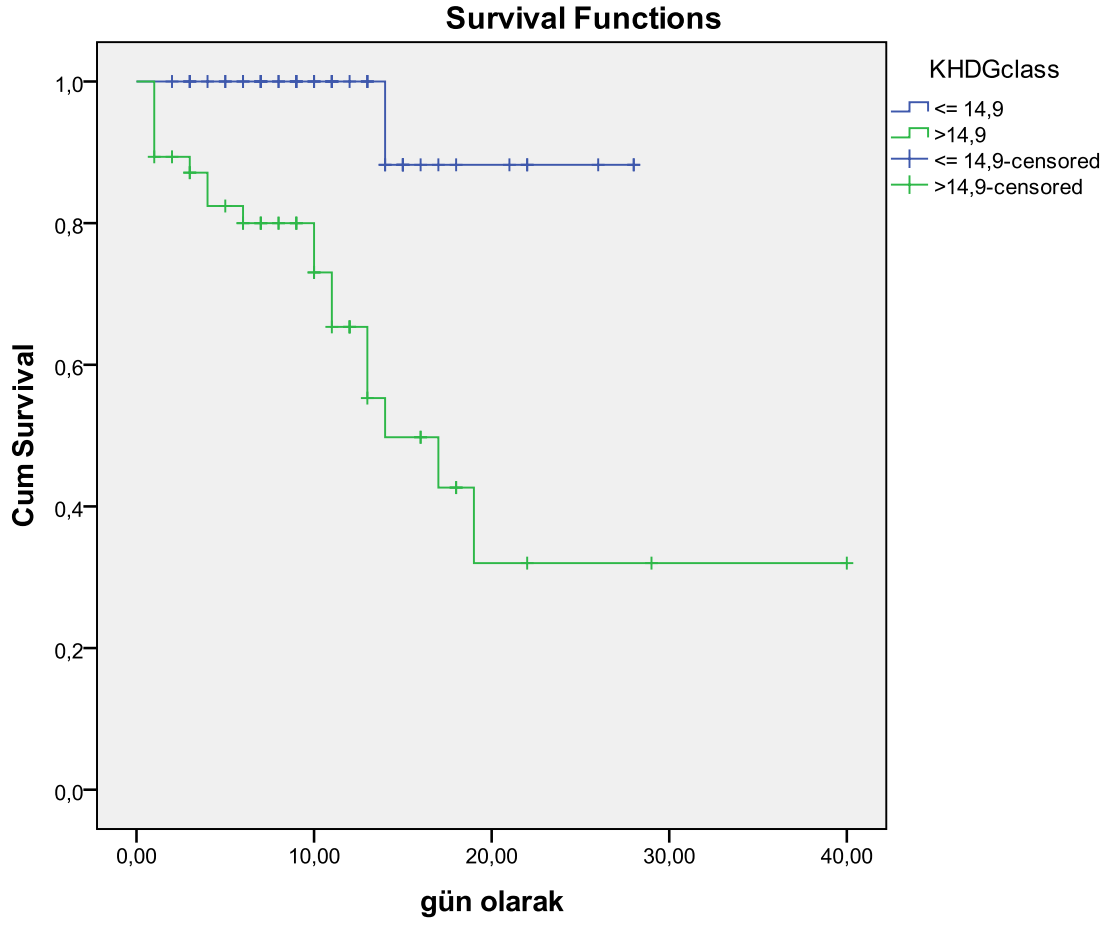
KHDG: Kırmızı hücre dağılım genişliği, ALT: Alanin aminotransferaz, pO2: Parsiyel oksijen basıncı, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, SKBD: Sağ kalp boşluklarında dilatasyon

Tablo 12: APE hastalarında çok değişkenli regresyon analizinde mortalite öngördürücüleri

	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
			Lower	Upper
KHDG sınıf II	,047	43172,625	1,163	1603003353,815
Kreatinin	,447	1,881	,369	9,592
ALT	,117	,992	,982	1,002
D-dimer	,045	1,001	1,000	1,001
Kalp hızı	,077	,826	,669	1,021
Sistolik kan basıncı	,087	,756	,549	1,041
Diyastolik kan basıncı	,461	,924	,749	1,140
oksijensaturasyonu	,904	1,008	,879	1,157
pO2	,077	,612	,355	1,054
sPAB	,086	,804	,626	1,032
Sağ dal bloğu mevcudiyeti	,240	9,449	,223	400,276
SKBD	,998	31509242,241	,000	-

KHDG sınıf: Ortanca KHDG değerine göre sınıflandırma, sınıf II: ortanca üstü, ALT: Alanin aminotransferaz, pO2: parsiyel oksijen basıncı, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, SKBD: Sağ kalp boşluklarında dilatasyon

ŞEKİL 3: Kaplan Meier Eğrisi



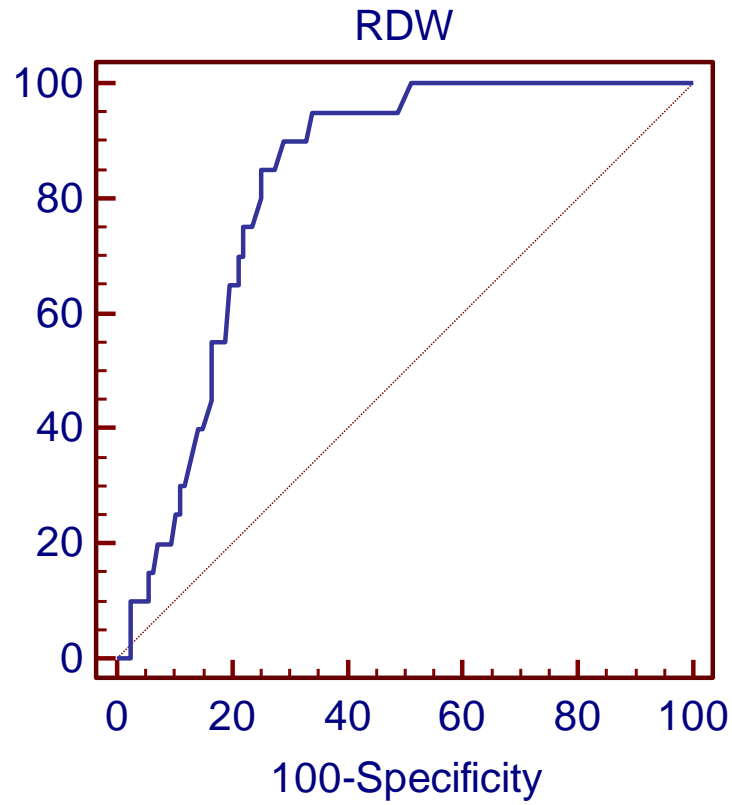
Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	18,067	1	,000

The vector of trend weights is -1, 1. This is the default.

KHDG class: Median KHDG değerine göre sınıflandırma

Şekil 4: ROC Eğrisi



Area Under the Curve

Test Result Variable(s):KHDG

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,758	,049	,000	,662	,854

TARTIŞMA

PE tanısıyla eşzamanlı olarak, risk sınıflaması ve tedavi kararının verilmesinde prognostik değerlendirme yapılması gerekir. PE'de risk gruplamasının aşamaları vardır; hemodinamik durum değerlendirmesi ile başlar ve laboratuvar testlerinin yardımıyla devam eder. Şok ya da persistan arteriyel hipotansiyon (yeni başlayan aritmi, hipovolemi ya da sepsis olmaması halinde, sistolik kan basıncının >15 dakika süreyle ≥ 40 mmHg düşmesi ya da <90 mmHg olması şeklinde tanımlanır) varlığında, yüksek riskli PE tanısı konur ve bu, özgül tedavi gerektiren, yaşamı tehdit eden acil bir durumdur (179,180).

Geride kalan, yüksek riskli olmayan, normotansif hastalarda, sağ ventrikül işlev bozukluğu belirteçlerinin (181) ve/veya miyokart hasarının (182) varlığı, orta riskli PE grubunu belirler. İşlev bozukluğu ve hasar ile ilgili belirteçlerin her ikisinin de pozitif olduğu orta riskli PE hastalarında riskin, sonuçların uyumsuz olduğu hastalardakine göre daha yüksek olması muhtemeldir. Kısa vadedeki mortalitenin %30'un üzerinde olduğu bildirilmiş olmakla birlikte, kesin bir sonuç ifade etmek için veriler hâlâ yetersizdir (183, 184). Sağ ventrikül işlev bozukluğu ya da miyokart hasarı ile ilgili kanıt bulunmayan, hemodinamik açıdan stabil hastalarda düşük riskli PE söz konusudur. Yüksek riskli olmayan PE'nin söz konusu olduğu bir hasta, miyokart işlev bozukluğu belirteçlerinden en az biri ve miyokart hasarı belirteçlerinden en az biri değerlendirilmişse, düşük riskli PE kategorisine alınabilir.

Rutin olarak toplanan klinik veriler ve laboratuvar verilerinin de, ağırlıklı bir puana entegre edilmeleri halinde, akut PE'de prognostik değeri olabilir (Tablo 13). Hastanın aynı zamanda önceden var olan durumunu ve eşlik eden hastalıklarını da göz önüne alan böyle bir puan, aksi takdirde düşük riskli PE grubunda olabilecek hastaların erken taburcu edilmesini ve ayaktan tedavisini düşünürken yardımcı olabilir.

Pulmoner arter yatağının embolik tıkanma yükünün anatomik dağılımı anjiyografi (Miller ve Walsh puanları) spiral BT (obstrüksiyon indeksi) ya da akciğer sintigrafisi ile değerlendirilebilir. Buna karşılık, risk gruplamasında anatomik değerlendirme, PE'nin işlevsel (hemodinamik) sonuçlarına dayalı değerlendirmeye göre daha az anlam taşır ve günümüzde, prognostik amaçlarla kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Özetle, hemodinamik durumun, sağ ventrikül işlev bozukluğu bulguları ve miyokart hasarı bulgularının, hastayla ilişkili ek faktörlerin değerlendirilmesi, optimum risk sınıflaması için yararlıdır.

Prognostik değerlendirme

Hemodinamik durumun klinik değerlendirmesi

Hipotansiyon ve şok

Akut PE'de şok ve hipotansiyonun prognostik önemine ilişkin mevcut kanıtlar yakın zamanda gözden geçirilmiştir (179). Veriler en fazla ICOPER ve Pulmoner Embolide Tedavi ve Prognoz Çalışması (Management and Prognosis in Pulmonary Embolism Trial [MAPPET]) kayıt sistemi gibi gözlemsel çalışmalardan elde edilmiştir (16,29). ICOPER verilerinin "post hoc" analizinde, tüm nedenlere bağlı 90 günlük mortalitenin, sistolik kan basıncı (SKB) <90 mmHg olan hastalarda %52.4 (%95 GA, %43.3-62.1), buna karşılık normotansif hastalarda %14.7 (%95 GA, %13.3-16.2) olduğu saptanmıştır (180). MAPPET verilerine göre, SKB'de en azından 15 dakika süreyle en az 40 mmHg'lık düşme olması ya da SKB'nin <90 mmHg olması şeklinde tanımlanan sistemik hipotansiyon, şok ile karşılaştırıldığında, daha düşük bir risk taşıyor gözükmemektedir (hastanede tüm nedenlere bağlı mortalite, sırasıyla %15.2'ye karşılık %24.5) (29). Bununla birlikte, beklenen mortalite yine de çok yüksektir ve bir hastanın, acil agresif tedaviye başlanmasını gerektiren yüksek riskli PE kategorisinde sınıflandırılmasını haklı kılar (185).

PE'li bir hastada, senkop ve kalp durması gelişebilir. Çoğu olguda, böyle bir atak, yüksek riskin göstergesi olan persistan sistemik hipotansiyon ve/veya şoka bağlıdır. Bilinci hemen yerine gelen ve kan basıncı stabil olan az sayıda hastada, risk değerlendirmesi her olguya göre ayrı yapılmalıdır. Sağ ventrikül işlev bozukluğu ve sağ kalpte yüzen ya da proksimal ven yerleşimli trombüslere bağlı, yakın görünen bir emboli olasılığının olup olmadığı da dikkate alınmalıdır.

Özetle, şok ve hipotansiyon akut PE'de yüksek erken ölüm riskinin temel belirteçleridir.

Sağ ventrikül işlev bozukluğunun belirteçleri

Ekokardiyografi

Sağ ventrikül işlev bozukluğunu düşündüren ekokardiyografik bulguların, PE'li hastaların en az %25'inde ortaya çıktığı bildirilmiştir (181). Bir meta-analizde, sağ ventrikül işlev bozukluğu ile ilgili ekokardiyografi bulguları olan hastalarda PE'ye bağlı mortalite riskinin iki kat yüksek olduğu saptanmıştır (186). Yedi çalışmadan ikisi, PE'li normotansif hastalarda risk tahminini içermektedir (68,187). Böyle hastalarda sağ ventrikül işlev bozukluğunun duyarlılığı %56-61 olup, PE'ye bağlı erken mortalitede %4-5'lik bir mutlak artış ile ilişkili bulunmuştur (186). Daha da önemlisi, bildirilen serilerin çoğunda ekokardiyografi bulguları normal olan hastalarda sonlanım mükemmel, PE'ye bağlı mortalite <%1'dir (68-70). Ne yazık ki, yayımlanmış çalışmalarda RV dilatasyonu, hipokinezi, artmış RV/LV çapı oranı ve triküspit yetersizliği jet akım hızında artışı da içeren sağ ventrikül işlev bozukluğuna ait farklı ekokardiyografi bulguları kullanılmıştır (181,188). Bu nedenle, ekokardiyografide sağ ventrikül işlev bozukluğunun herkes tarafından kabul edilmiş bir tanımı yoktur; yalnızca bütünüyle normal bir sonuç, düşük riskli PE açısından tanımlayıcı kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda RV basıncı aşırı yüklenmesinin ekokardiyografi bulguları (artmış triküspit yetersizliği doruk gradyanı ve sağ ventrikül ejeksiyonu akselerasyon süresinde kısalma gibi), bir hastanın sağ ventrikül işlev bozukluğu sınıfına ayrılması için yeterli kabul edildiğinden, bu durum özellikle önemlidir (68). Sağ ventrikül işlev bozukluğuna ek olarak ekokardiyografi de, her biri PE'de ikiye katlanmış mortalite riskine işaret eden iki özgül belirteci tanımlayabilir; açık foramen ovale aracılığıyla sağdan sola şant ve sağ kalpte trombüs varlığı (189).

Bilgisayarlı tomografi

Pulmoner anjiyografide kontrastlı, EKG'ye bağlı olmayan spiral BT kullanımı, sağdan sola ventrikül boyutları oranının değerlendirilmesine olanak tanır; ancak RV işlevi hakkında doğrudan bilgi vermez. TDBT ile RV ve LV'nin en uzun minör ekseninin belirlenmesi, ilgili yatay torasik düzlemlerin görülmesini gerektirir. PE tanısı doğrulanmış ve başlangıçta stabil olan 120 hastanın %58'inde RV/LV oranı >1.0 bulunmuştur ve PE'ye bağlı 30 günlük mortaliteye göre PPD %10'dur (%95 GA, %2.9-17.4). Bir arada kullanılan >1.0 değerinde RV/LV ile BT'de >%40 değerindeki vasküler obstrüksiyon indeksi, PE'ye bağlı 3 aylık mortalite için PPD'yi %18.8'e çıkarmıştır. Olaysız bir sonlanım için, ≤1.0 değerindeki RV/LV oranının prediktif

değeri %100'dür (%95 GA, %94.3-100). Aynı grup tarafından yapılan iki çalışmada, 16 detektörlü BT ile elde edilen sonuçlar bildirilmiştir. Bir pilot çalışmada, kalbin yeniden formatlanmış, EKG'ye bağlı olmayan dört odalı görüntüsünden ölçülen RV/LV oranı >0.9 bulunmuştur ve bu, prognozu daha kötü olan PE'li hastaların belirlenmesinde aksiyel görüntüler kullanılarak yapılan ölçümlerden biraz daha iyidir (190,191). Daha küçük hasta topluluklarına ilişkin bildirimler göz önüne alındığında, çalışmaların çoğu BT görüntülemenin, PE tanısı doğrulanmış hastalarda risk gruplamasına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (192). En fazla değer taşıdığı konu, görüldüğü kadarıyla, RV dilatasyonu olmamasına dayanarak düşük riskli hastaların tanımlanmasıdır. Ventriküller arası septum şekli ya da pulmoner arter boyutları gibi BT ile elde edilen diğer indekslerin prognostik değeri olduğu saptanmamıştır; BT ile elde edilen daha karmaşık bir vasküler obstrüksiyon indeksinin değeri ise belirsizdir (193-195).

Beyin natriüretik peptid

Ventrikül işlev bozukluğu, beyin natriüretik peptidin (BNP) salınmasına yol açan artmış miyokart gerilmesiyle ilişkilidir. Akut PE'de BNP ya da N-terminal proBNP (NT-proBNP) düzeylerinin, sağ ventrikül işlev bozukluğu ve hemodinamik bozulmanın ağırlığını yansıttığını gösteren kanıtlar giderek artmaktadır (196-199). Yeni çalışmalar, sağ ventrikül işlev bozukluğu belirteçleri olarak BNP ya da NT-proBNP'nin, ekokardiyografi ile elde edilenlere ek olarak prognostik bilgi sağladığını düşündürmektedir (199,200). Yükselmiş BNP ya da NT-proBNP konsantrasyonları daha kötü sonlanım ile ilişkili olduğu halde, bunların PPD'si düşüktür (%12-26). Öte yandan, düşük BNP ya da NT-proBNP düzeyleri, kısa vadedeki mortalite açısından prognozu iyi olan ya da komplikasyonlu bir klinik sonlanım gösteren hastaların belirlenmesinde güvenle kullanılabilir (NPD %94-100) (197,201-205).

Sağ ventrikül işlev bozukluğunun diğer belirteçleri

Jügüler ven dolgunluğu, kalp tamponatı ya da mediastinal tümörlerden kaynaklanmıyorsa, PE'li hastalarda sağ ventrikül işlev bozukluğunun güvenilir bir bulgusu olabilir. Triküspit yetersizliği üfürümü ve RV galosu gibi diğer klinik bulgular daha öznel ve bu nedenle yanıltıcı olabilir. RV zorlanmasına ilişkin EKG'de V1-V4 derivasyonlarında ters T dalgası, V1 derivasyonunda QR paterni, klasik S1Q3T3 paterni ve tam olmayan ya da tam sağ dal bloğu gibi yeni ortaya çıkan bulgular yararlı olmakla birlikte, sınırlı duyarlılığa sahiptirler (206-208). Sağ kalp

kateterizasyonu, RV dolum basınçlarının ve kalp debisinin doğrudan değerlendirilmesine olanak verir; ancak akut PE'de risk gruplaması için rutin kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Özetle, akut PE'de sağ ventrikül işlev bozukluğu, kısa vadede orta dereceli mortalite riski ile ilişkilidir. Sağ ventrikül işlev bozukluğu bulgularına dayanan prognostik değerlendirme, herkes tarafından kabul edilen ölçütlerin bulunmaması (bazı çalışmalarda pulmoner hipertansiyonun izole bulgularını içerir) nedeniyle sınırlıdır.

Miyokart hasarı belirteçleri

Kardiyak troponinler

Masif pulmoner emboli nedeniyle kaybedilen hastaların otopsisinde, koroner arterlerin açık olmasına rağmen gelişen transmüral RV infarktüsü saptanmıştır (209,210). Bazı gözlemsel çalışmalarda, PE'de yükselmiş kardiyak troponin düzeyleri bildirilmiştir (200,204,211-218). RV miyokardı aslında tek kaynak olmayabilir; buna karşılık, artmış plazma troponin düzeylerinin, PE'li hastalarda daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu defalarca bildirilmiştir (219). Daha önceki bir çalışmada, >0.1 ng/mL olarak tanımlanan pozitif troponin T testi prevalansının, masif olmayan, submasif ve klinik olarak masif PE'li hastalarda sırasıyla %0-35 ve %50 olduğu bildirilmiştir (213). Pozitif troponin T testi hastanede %44 düzeyinde mortalite ile ilişkili bulunurken, negatif troponin T için bu oran %3'tür (olasılık oranı [OO], 15.2; %95 GA, 1.2-190.4). Bir başka çalışmada, troponin I ve T düzeyleri hem hastanedeki mortalite hem de komplikasyonlu klinik seyir ile bağıntılı bulunmuştur (215). Ayrıca, troponin T için 0.01 ng/mL kadar düşük sınır değerlerinin kullanıldığı PE'li hastalarda hastanedeki mortalitenin artmış olduğu bildirilmiştir (OO, 21.0; %95 GA, 1.2-389.0) (217). Uygulamadan 6-12 saat sonra, tekrar kan örneği alınması düşünülmelidir; çünkü başlangıçta negatif olan sonuçlar pozitifleşebilir ve bunun, prognostik açıdan önemi olabilir (217). Büyük bir tedavi çalışmasından köken alan bir alt çalışmada, submasif PE'li 458 hastadan elde edilen veriler analiz edilmiş ve bu hastaların %13.5'inde, klinik tablonun ortaya çıkmasından sonraki 24 saat içinde ölçülen kardiyak troponin I düzeylerinin >0.5 ng/mL olduğu bulunmuştur. Kardiyak troponin yükselmesi, üç aylık izlemde bütün nedenlere bağlı ölümden 3.5 kat yüksek riskle ilişkili bulunmuştur (%95 GA, 1.0-11.9) (212).

Miyokart hasarının yeni belirteçleri

Akut PE'de miyokart hasarının diğer biyolojik belirteçlerinin prognostik değeri ile ilgili az sayıda bildirim vardır. Yakın zamanda, miyokart hasarının erken dönem belirteçlerinden biri olan kalp tipi yağ asidi bağlayıcı proteinin (H-FABP), başvuruda PE risk sınıflamasında, troponin ya da miyogloblin ölçümlerinden üstün olduğu bildirilmiştir. H-FABP'nin >6 ng/mL düzeyinde, PE'ye bağlı erken mortalite için PPD ve NPD'sinin sırasıyla %23-37 ve %96-100 olduğu saptanmıştır (220,221).

Miyokart hasarı belirteçlerinin ve sağ ventrikül işlev bozukluğunun kombinasyonu

Troponin ve NT-proBNP'nin eşzamanlı ölçümlerinin normotansif PE'li hastaları daha doğru sınıfladığı bulunmuştur. Hem kardiyak troponin T hem de NT-proBNP düzeylerinin yüksek olduğu grupta PE ile ilişkili 40 günlük mortalite %30'u aşmıştır. Yalnızca NT-proBNP yükselmesi olan hastalarda orta düzeyde bir mortalite (%3.7) saptanmıştır; her iki biyolojik belirteç düzeyinin de düşük olması ise kısa vadedeki prognozun iyi olduğunu göstermiştir (200). Alternatif bir yaklaşım, troponin testinin ekokardiyografi ile birlikte kullanılmasıdır. Bir çalışmada, >0.1 ng/mL düzeyinde kardiyak troponin I ile ekokardiyografide >0.9 değerindeki RV/LV oranının bir arada kullanılmasıyla, 30 günlük bütün nedenlere bağlı mortalitenin %38 olduğu bir alt grup belirlenmiştir (222). Miyokart hasarına ilişkin biyokimyasal bulguların olmadığı grupta korunmuş RV işlevi, prognozun mükemmel olduğu hastaları belirlemiştir (204,222,223).

Mevcut veriler, yüksek riskli olmayan PE'li hastalarda tedavi kararının verilmesinde, belirteçler için belirli sınır değerlerinin önerilmesine olanak sağlamamaktadır.

Özetle, PE'li hastalarda miyokart hasarı, troponin T ya da I testi ile saptanabilir. Pozitif sonuçlar akut PE'de kısa vadede orta dereceli bir mortalite ile ilişkilidir. Miyokart hasarı bulgularına dayalı prognostik değerlendirme, herkes tarafından kabul edilmiş ölçütlerin bulunmaması nedeniyle sınırlıdır. Hasara işaret eden yeni belirteçler ve sağ ventrikül işlev bozukluğu belirteçlerinin birlikte değerlendirilmesi, akut PE'li hastaların alt gruplara ayrılması işlemini daha da geliştirebilir

Ek risk belirteçleri

Klinik ve rutin laboratuvar testleri

Rutin klinik ve laboratuvara ilişkin değerlendirme sırasında derlenen çeşitli değişkenlerin PE'de prognostik önemi vardır. Bunların pek çoğu, indeks PE atağının ciddiyetinden çok, daha önceden var olan durum ve hastadaki bireysel komorbiditeler ile ilişkilidir. Örneğin; ICOPER kayıt sisteminde yaşı >70 olması, kanser, konjestif kalp yetersizliği ve kronik obstrüktif kalp hastalığı prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (16). Klinik ve laboratuvara dayalı başka özellikler de araştırılmış ve prognostik gruplama için risk puanları öne sürülerek, (224) bunların geçerlilikleri sınanmıştır (225,226). Bu risk puanlarında, prognozla ilişkili klinik değişkenler ve/veya laboratuvar belirteçleri kullanılır. Bunlardan bazıları, erken taburcu edilmeye ve ayaktan tedavi görmeye aday olan düşük riskli hastaların belirlenmesini amaçlarken, (225-227) diğer modeller, daha yoğun tedaviden yarar görebilecek yüksek riskli hastaların saptanmasına yöneliktir (204,217).

Genevre prognostik puanı sekiz puanlı bir sistem ve istenmeyen sonlanımla ilgili altı tahmin etmeni kullanır. Kanser ve hipotansiyon (<100 mmHg), her biri 2 puan; kalp yetersizliği, önceden geçirilmiş DVT, arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2 <8$ kPa) ve ultrasonografi ile kanıtlanmış DVT, her biri 1 puan.169 Erkek olmak, taşikardi, hipotermi, zihinsel durum değişikliği, düşük arteriyel oksijen satürasyonunun da klinik prognostik belirteçler olduğu belirlenmiş ve bunlar, risk değerlendirme ile ilgili klinik modelde kullanılmışlardır (224). Bu risk puanlamasında, hastaları tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite açısından, çok düşükten başlayıp çok yükseğe varan beş risk sınıfına ayıran bir puan elde etmek için, 11 klinik değişken kullanılmıştır (Tablo 13).

Tablo 13: Akut PE'li hastalarda tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite ile ilişkili rutin olarak kullanılan klinik tahmin etmenleri

Değişken	Puan
Yaş	1/yıl
Erkek	10
Kanser	30
Kalp yetersizliği	10
Kronik akciğer hastalığı	10
Kalp atım hızı >110/dak	20
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	30
Solunum hızı ≥30/dak	20
Vücut sıcaklığı <36°C	20
Oryantasyon bozukluğu, letarji, stupor, koma	60
SaO2 <%90	20

Risk kategorileri (tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite, %): sınıf I, <65 puan (%0); sınıf II, 66-85 puan (%1); sınıf III, 86-105 puan (%3.1); sınıf IV, 106-125 puan (%10.4); sınıf V >125 puan (%24.4). Düşük risk = sınıf I ve II (%0-1). SaO2 = pulsoksimetri.

Artmış serum kreatinin düzeylerinin de, akut PE'li hastalarda anlamlı prognostik öneme sahip olduğu bildirilmiştir (16,200). Bir başka çalışmada, 1500 µg/L' nin altındaki D-dimer düzeylerinin, bütün nedenlere bağlı 3 aylık mortalite tahmininde %99 NPD'ye sahip olduğu bulunmuştur (228).

Özetle, klinik değerlendirme ve rutin laboratuvar testleriyle elde edilen çok sayıda değişken akut PE'de prognozla ilişkilidir. Son risk sınıflamasında hastayla ilişkili olarak önceden var olan etkenlerin de göz önüne alınması yararlı olabilir.

Kırmızı hücre dağılım genişliği

KHDG, kırmızı kan hücrelerinin hacimlerindeki varyasyonu ifade etmekte olup rutin tam kan sayımı ile kolayca ölçülebilmektedir (2). Klasik bilgilerimize göre; KHDG düzeyi demir eksikliği anemisi, B12 ve folik asit eksikliği, kronik hastalık anemisi, hemoglobinopatiler gibi inefektif kırmızı kan hücre üretimi durumlarında ve hemoliz, kan transfüzyonu gibi kırmızı hücre yıkımı durumlarında yükselebilmektedir (2-6).

Son yıllarda farklı olarak KHDG'nin kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklarla da ilişkisi olduğu gösterilmiştir (7-9, 229-240).

Kırmızı hücre dağılım genişliği ve Kalp Yetersiziği

İlk olarak Felker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; artmış KHDG düzeylerinin kronik kalp yetersiziği hastalarında morbidite ve mortalitenin kuvvetli bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir. Hatta KHDG'nin, kalp yetersizliğinde kötü sonlanımlar için risk ölçümünde yaygın olarak kullanılan ejeksiyon fraksiyonu, NYHA fonksiyonel kapasite ve renal fonksiyondan bile istatistiksel olarak daha fazla ilişkili olduğu gözlenmiştir (7). Bu çalışmadan sonra KHDG ve KY arasındaki ilişkiyi değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Förhécz ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; öncekini destekler şekilde KY hastalarında KHDG düzeyinin morbidite ve mortalitenin bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir. Yeni olarak; KY hastalarında KHDG düzeyi ile inflamasyon ve akut faz reaksiyonu (IL-6, TNF reseptör 1 ve 2, CRP ve prealbumin), inefektif eritropoezis (serum demir, ferritin, and soluble transferrin reseptör düzeyleri), beslenme yetersiziği (total kolesterol ve albumin düzeyleri) ve bozulmuş renal fonksiyon parametrelerinin korele olduğunu gözlenmiştir (229). Bu 2 çalışmada APE ile yatırılan hastalardaki başvuru anındaki KHDG değerlerine bakılmıştı. Pascual-Figal ve arkadaşları farklı olarak; akut KY ile yatırılan ve tedavi edilen hastaların taburculuk sırasında KHDG düzeylerine baktılar ve hastaları ortalama 38 ay takip ettiler. Sonuçta tedavi sonrası klinik durumu stabilleşen hastaların taburculuk sırasında alınan KHDG düzeylerinin hemoglobin, düzeyleri ve anemi durumundan bağımsız olarak, uzun dönem kötü sonlanımlarla ilişkili olduğunu gösterdiler (230).

Oh J ve arkadaşları ise kalp yetersiziği hastalarında ekokardiyografi parametreleri ve KHDG düzeyi arasındaki ilişkiye bakmışlardır. Yüksek KHDG düzeyleri ile artmış E/E' düzeyinin korelasyonunu ve akut KY hastalarında KHDG'nin sol ventrikül dolum basıncı ile çok kuvvetli bir ilişkiye sahip olduğunu göstermişlerdir (231). Daha sonra yapılan ardışık üç çalışma ile ayrıca KY hastalarında KHDG düzeyinin (NT-proBNP) ve (BNP) düzeyleri ile olan ilişkisine bakılmıştır ve üçünde de birbirleri ile korele oldukları saptanmıştır. KHDG'nin, BNP'nin sahip olduğu prognostik değere ek katkıda bulunduğu gözlenmiştir (232-234). Bu çalışmalardan farklı olarak Van Kimmenade ve arkadaşları, KHDG düzeyinin BNP ile korele

olmasıyla birlikte, beslenme durumu, transfüzyon hikayesi ve inflamasyonla açık bir ilişkisinin olmadığını belirtmişlerdir (234).

Sonuç olarak; yapılan çalışmalarda KHDG düzeyi akut ve kronik kalp yetersizliğinde artmakta, sol ventrikül dolum basıncıyla korelasyon göstermekte ve hemoglobin düzeyinden bağımsız olarak prognozla kuvvetli ilişki içerisinde olmaktadır. Bir çalışmada gösterilememiş olmasıyla birlikte, inflamasyon, beslenme eksikliği, böbrek fonksiyonları ve inefektif eritropoezis ile ilişkili görülmektedir.

Kırmızı hücre dağılım genişliği ve Koroner arter hastalığı

KHDG düzeyinin koroner arter hastalığı ile ilişkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur (7, 235-240). İlk olarak Tonelli ve arkadaşlarının yapmış olduğu Cholesterol and Recurrent Events (CARE) çalışmasının post-hoc analizinde; daha önce miyokard infarktüsü geçirmiş fakat semptomatik kalp yetersizliği gelişmeyen hastalarda bazal KHDG değerlerinin ölüm ve kardiyovasküler olay gelişmesinin güçlü ve bağımsız bir prediktörü olduğunu gösterilmiştir. Yüksek KHDG düzeylerinin hastaların kardiyak nedenli ölüm, nonfatal miyokard infarktüsü, yeni gelişen KY ve stroke ile ilişkili olduğunu saptanmıştır (7).

Çavuşoğlu ve arkadaşların yaptıkları çalışmada, önceki verileri destekler şekilde sonuçlar elde edilmiştir. Populasyon olarak herhangi bir nedenden dolayı koroner anjiyografi yapılmış hasta grubu alınmış ve 2 yıl boyunca takip edilmiştir. Sonuçta; KHDG düzeylerinin tüm nedenlere bağlı mortalitenin göstergesi olduğunu saptamışlardır (235).

Poludasu ve arkadaşları benzer şekilde fakat bu sefer perkutan koroner girişim yapılmış hastaların 4 yıllık takipleri sonucunda, KHDG düzeyi yüksek olan hastaların mortalitelerinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir (237). Fukuta ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; önceki verilere ek olarak, koroner arter hastalığı olanlarda BNP düzeylerinin KHDG ile korele olduğunu fakat CRP' nin korele olmadığını göstermişlerdir. BNP düzeyini etkileyecek tüm parametreler dahil edildiğinde sadece KHDG' nin BNP düzeyini bağımsız predikte ettiği gözlenmiştir (236). Bütün bu çalışmalarda KAH'da KHDG düzeyi bakılmış olmasına rağmen akut koroner sendromda çalışılmamıştır. Lippi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma ile ilk olarak KHDG'nin akut koroner sendromda da yükseldiği ve klinik kötü sonlanımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar daha sonraki bir çok çalışma ile de desteklenmiştir

(238-240). Dabbah ve arkadaşları ise, AKS ile yatırılan ve tedavi edilen hastaların hastanede yatışı sürecinde KHDG düzeyine bakmışlar ve yatıştan taburculuğa kadarki süreçte KHDG düzeyi artan hastaların sonraki dönemde kötü prognoza sahip olduklarını saptamışlardır (240).

Kırmızı hücre dağılım genişliği ve Pulmoner Hipertansiyon

KHDG'nin kalp yetersizliği ve koroner arter hastalığı ile olan ilişkisi gösterildikten sonra KHDG'ye olan ilgi giderek artmaktadır. Son olarak Hampole ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; herhangi bir nedenden dolayı pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda KHDG düzeyinin hastaların mortalitelerini gösteren bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir. Hatta NT-Pro-BNP'den bile daha güçlü bir prognostik indikatör olduğu belirtilmiştir (9).

Patofizyoloji

KHDG'nin kardiyopulmoner hastalıklarda artışının kesin sebebi bilinmemekte beraber bununla ilişkili birçok mekanizma öne sürülmüştür:

1. Kronik kardiyovaskulopulmoner hastalıklarda hastaların mevcut klinik durumları nedeniyle beslenme yetersizliği gelişmekte, komorbid hastalıklar bulunmakta ve böbrek fonksiyonlarında bozulma ortaya çıkmaktadır. Sonuçta hastalarda anemi gelişmekte ve bu da KHDG düzeyinde artışa sebep olmaktadır.
2. Kalp yetmezliği, akut miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıklarda inflamatuvar sitokinlerin salınımının arttığı ve prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Sitokin salınımı ile kemik iliği fonksiyonları etkilenmekte, eritropoetin indüklediği eritrosit maturasyonunu inhibe olmakta ve böylece KHDG yüksekliği ortaya çıkmaktadır.
3. Eritropoeziste norohormonal ve adrenerjik sistemin aktivasyonunun etkili olduğu bilinmektedir. Anjiyotensin II oluşumuna yol açan durumlarda eritroid progenitör hücreler direkt stimule olmakta ve KHDG düzeyi artmaktadır.
4. Akciğer fonksiyonlarının kötü olduğu durumlarda ve dialize giren hastalarda KHDG düzeyinin arttığı gözlenmiş olup muhtemelen bu durumlarda artan KHDG düzeyinin oksidatif stresle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Akut pulmoner emboli ise kompleks bir hastalık olup KHDG artışına yol açabilecek muhtemel birçok mekanizmaya sahiptir:

1. APE'ye predispoze olan birçok durum KHDG düzeyini artırabilmektedir. Örneğin kronik immobilize olan hastalarda gelişen beslenme yetersizliğine sekonder olarak anemi gelişebilmekte, APE öncesi travma ve cerrahi operasyon geçiren hastaların kanında hemoliz gelişebilmektedir.
2. APE nedeniyle hastaların böbrek fonksiyonları bozulabilmektedir.
3. Hastalarda ciddi hipoksi gelişebilmekte ve buna sekonder nörohormonal ve adrenerjik sistem aktive olmaktadır.
4. Pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetersizliği gelişmesine bağlı olarak inflamatuvar sitokin salınımı artmaktadır.

Sonuçta bunların her birine ikincil olarak KHDG düzeyinde artış gözlenebilir. Kesin patofizyolojik mekanizma netleşmemiştir.

Bilgilerimize göre; APE hastalarında KHDG'nin risk stratifikasyonundaki önemi hakkında çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın sonuçları, acile başvuruda ölçülen bazal KHDG değeri ile hastane içi mortalite arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki olduğunu göstermektedir. KHDG ile mortalite arasındaki bu ilişki diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ek prognostik bilgi sağlamaktadır. Bu çalışmada ayrıca, artmış olarak ölçülen bazal KHDG değerlerinin APE hastalarının kötüleşen hemodinamik parametreleriyle de ilişkili olduğunu tespit ettik.

Kısıtlılıklar:

Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır. Dolayısıyla, olumlu ya da olumsuz pek çok faktör dikkatten ve değerlendirmeden kaçmış olabilir. Bunun üstesinden gelmenin yolu prospektif bir çalışmadır. Ancak, PE'de hemodinaminin diğer pek çok unsurdan daha önemli olması ve bu unsurların sıklıkla atlanmadan ölçülmesi ya da kaydedilmesi (kan basıncı, arter kan gazı vs) ve daha önceki prospektif serilerin bulgularına göre önemli kabul edilen tüm verilere ulaşılmış olması sebebiyle kaybın minimal olduğu düşünülebilir. Yine de, mortalitenin az olması, ciddi vakaların tetkik ya da herhangi bir ölçüm yapmadan (hatta hastaneye gelmeden) ölmüş olması, hasta profillerin değişkenliği bulguların olduklarından farklı zarar kat sayılarına sahip olmasına yol açabilir. Bu durumda izlenecek en iyi yol farklı merkezlerin katılımını

sağlamak olabilir. Bu çalışma tersiyer bir merkeze yapılan başvurular sonrası PE tanısı alan hastaları değerlendirmiştir. Dolayısıyla hasta profili daha ciddi PE'leri içeriyor olabilir. Düşük riskli PE hastaları ile ilgili net bir bilgi sunamaz.

SONUÇ Biz bu çalışmamızda, APE hastalarında, KHDG düzeyi artıkça hastaların hemodinamik parametrelerinin kötüleştiğini ve sonuçta hastane içi mortalite oranlarının yükseldiğini gösterdik. Gelecekte; APE hastalarının uzun dönem mortalitesini ön görmede KHDG'nin rolü üzerine prospektif ve büyük hasta popülasyonuna sahip çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, 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). *Eur Heart J*. Sep 2008;29(18):2276-2315.
2. Karnad A, Poskitt TR. The automated complete blood cell count. Use of the red blood cell volume distribution width and mean platelet volume in evaluating anemia and thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 1985;145:1270 –1272.
3. Thompson WG, Meola T, Lipkin M Jr, Freedman ML. Red cell distribution width, mean corpuscular volume, and transferrin saturation in the diagnosis of iron deficiency. *Arch Intern Med* 1988;148: 2128–2130.
4. Comeaux L, Fife DJ, McKenzie SB. *Instructor's Guide for Clinical Laboratory Hematology*. Upper Saddle River, NJ: Pearson/Prentice- Hall, 2004.
5. Aslan D, Gumruk F, Gurgey A, Altay C. Importance of RDW value in differential diagnosis of hypochrome anemias. *Am J Hematol* 2002; 69:31–33.
6. Bessman JD, Gilmer PR Jr, Gardner FH. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983;80:322–326.
7. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:40–47.
8. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M; for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation*. 2008 Jan 15;117(2):163-168.
9. Hampole CV, Mehrotra AK, Thenappan T, Gomberg-Maitland M, Shah SJ. Usefulness of red cell distribution width as a prognostic marker in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2009 Sep 15;104(6):868-72.

10. Palevsky HI, Kelley MA, Fishman AP, Pulmonary thromboembolic disease. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA(eds). Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. New York: International Edition McGraw Hill, 1297-329,1998.
11. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history,pathophysiology, and diagnosis. Chest 2002;122:1440–1456.
12. Van Beek EJ, Brouwerst EM, Song B, Stein PD, Oudkerk M. Clinical validity of anormal pulmonary angiogram in patients with suspected pulmonary embolism— a critical review. Clin Radiol2001;56:838–842.
13. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. Am J Cardiol 2005;95:1525–1526.
14. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis 1975;17:259–270.
15. 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;83:657–660.
16. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 1999;353:1386–1389.
17. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. J Clin Pathol2004;57:1254–1257.
18. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. Arch Intern Med 2002;162:1245–1248.
19. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation 2003;107(23 Suppl. 1):I9–16.
20. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, Silingardi M, Salvi R, Taliani MR et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2005;26:77–83.

21. 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;370:1773–1779.
22. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28:288–294.
23. Morpurgo M, Marzagalli M. Death in pulmonary embolism. In: Morpurgo M, ed. *Pulmonary Embolism*. New York: Marcel Dekker, 1994. p107–114.
24. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997;111:209–217.
25. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:870–874.
26. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986;315:1109–1114.
27. Sergysels R. Pulmonary gas exchange abnormalities in pulmonary embolism. In: Morpurgo M, ed. *Pulmonary Embolism*. New York: Marcel Dekker, 1994. p89–96.
28. Kasper W, Geibel A, Tiede N, Just H. Patent foramen ovale in patients with haemodynamically significant pulmonary embolism. *Lancet* 1992;340:561–564.
29. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165–1171.
30. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:997–1005.

31. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864–871.
32. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112:974–979.
33. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000;118:33–38.
34. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996;109:78–81.
35. Rodger M, Makropoulos D, Turek M, Quevillon J, Raymond F, Rasuli P et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2000;86:807–9, A10.
36. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005;25:843–848
37. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990;263:2753–2759.
38. Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroyer C et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002;360:1914–1920.
39. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000;160:512–516.
40. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190–195.

41. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165–171.
42. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416–420.
43. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001;161:92–97.
44. Sevitt S, Gallaher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinicopathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961;48:475–489.
45. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983;98:891–899.
46. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:1044–1049.
47. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;128:243–245.
48. Alderson PO. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1987;13 Suppl.:S6–10.
49. Miller RF, O'Doherty MJ. Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nucl Med* 1992;19:355–368.
50. Gray HW, McKillop JH, Bessent RG, Fogelman I, Smith ML, Moran F. Lung scanning for pulmonary embolism: clinical and pulmonary angiographic correlations. *Q J Med* 1990;77:1135–1150.

51. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Raskob GE, Gill GJ, Jay RM et al. Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1985;88:819–828.
52. Hull RD, Raskob GE, Carter CJ, Coates G, Gill GJ, Sackett DL et al. Pulmonary embolism in outpatients with pleuritic chest pain. *Arch Intern Med* 1988;148:838–844.
53. McBride K, La Morte WW, Menzoian JO. Can ventilation-perfusion scans accurately diagnose acute pulmonary embolism? *Arch Surg* 1986;121:754–757.
54. Spies WG, Burstein SP, Dillehay GL, Vogelzang RL, Spies SM. Ventilation-perfusion scintigraphy in suspected pulmonary embolism: correlation with pulmonary angiography and refinement of criteria for interpretation. *Radiology* 1986;159:383–390.
55. Alderson PO, Biello DR, Sachariah KG, Siegel BA. Scintigraphic detection of pulmonary embolism in patients with obstructive pulmonary disease. *Radiology* 1981;138:661–666.
56. Cheely R, McCartney WH, Perry JR, Delany DJ, Bustad L, Wynia VH et al. The role of noninvasive tests versus pulmonary angiography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Med* 1981;70:17–22.
57. Perrier A, Howarth N, Didier D, Loubeyre P, Unger PF, de Moerloose P et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2001;135:88–97.
58. Van Strijen MJ, de Monye W, Kieft GJ, Pattynama PM, Prins MH, Huisman MV. Accuracy of single-detector spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective multicenter cohort study of consecutive patients with abnormal perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost* 2005;3:17–25.
59. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001;219:629–636.
60. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-

hold technique—comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992;185:381–387.

61. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* 2003;227:455–460.
62. Winer-Muram HT, Rydberg J, Johnson MS, Tarver RD, Williams MD, Shah H et al. Suspected acute pulmonary embolism: evaluation with multi-detector row CT versus digital subtraction pulmonary arteriography. *Radiology* 2004;233:806–815.
63. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317–2327.
64. Perrier A, Bounameaux H. Acute pulmonary embolism: diagnosis. In: Peacock AJ, Rubin L, eds. *Pulmonary Circulation*. London: Arnold, 2004. p414–428.
65. Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002;162:2537–2541.
66. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110:744–749.
67. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Br Med J* 2005;331:259.
68. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G et al. Short term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817–2822.
69. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997;134:479–487.

70. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997;77:346–349.
71. Miniati M, Monti S, Pratali L, Di Ricco G, Marini C, Formichi B et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med* 2001;110:528–535.
72. Rudoni RR, Jackson RE, Godfrey GW, Bonfiglio AX, Hussey ME, Hauser AM. Use of two-dimensional echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolus. *J Emerg Med* 1998;16:5–8.
73. Perrier A, Tamm C, Unger PF, Lerch R, Sztajzel J. Diagnostic accuracy of Doppler-echocardiography in unselected patients with suspected pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 1998;65:101–109.
74. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2003;21:180–183.
75. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996;78:469–473.
76. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijalkowska A, Kober J et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002;90:507–511.
77. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol* 2004;93:1197–1199.
78. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172–179.

79. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98–107.
80. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:812–821.
81. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352:1760–1768.
82. Kline JA, Webb WB, Jones AE, Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Ann Emerg Med* 2004;44:490–502.
83. van Beek EJ, Brouwerst EM, Song B, Stein PD, Oudkerk M. Clinical validity of a normal pulmonary angiogram in patients with suspected pulmonary embolism—a critical review. *Clin Radiol* 2001;56:838–842.
84. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85:462–468.
85. Miron SD, Wiesen EJ, Feiglin DH, Cohen AM, Bellon EM. Generation of parametric images during routine Tc-99 m PYP inhalation/Tc-99 m MAA perfusion lung scintigraphy. Technical note. *Clin Nucl Med* 1991;16:501–505.
86. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190–195.
87. Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroyer C et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002;360:1914–1920.

88. Miron SD, Wiesen EJ, Feiglin DH, Cohen AM, Bellon EM. Generation of parametric images during routine Tc-99 m PYP inhalation/Tc-99 m MAA perfusion lung scintigraphy. Technical note. *Clin Nucl Med* 1991;16:501–505.
89. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006;144:157–164.
90. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;79:1433–1435.
91. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest* 2005;127:1051–1053.
92. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol* 2005;99:381–388.
93. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2245–2251.
94. Krivec B, Voga G, Zuran I, Skale R, Pareznik R, Podbregar M et al. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest* 1997;112:1310–1316.
95. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, Chlebus M, Kuch-Wocial A, Pruszynski B et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs spiral CT. *Chest* 1997;112:722–728.
96. Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y, Fourme T, Loubieres Y, Jardin F et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med* 1998;24:429–433.

97. Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002;162:2537–2541.
98. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110:744–749.
99. Schoepf UJ, Savino G, Lake DR, Ravenel JG, Costello P. The age of CT pulmonary angiography. *J Thorac Imaging* 2005;20:273–279.
100. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58:470–483.
101. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164:2483–2487.
102. Ghanima W, Almaas V, Aballi S, Dorje C, Nielsens BE, Holmen LO et al. Management of suspected pulmonary embolism (PE) by D-dimer and multi-slice computed tomography in outpatients: an outcome study. *J Thromb Haemost* 2005;3:1926–1932.
103. Elias A, Cazanave A, Elias M, Chabbert V, Juchet H, Paradis H et al. Diagnostic management of pulmonary embolism using clinical assessment, plasma D-dimer assay, complete lower limb venous ultrasound and helical computed tomography of pulmonary arteries. A multicentre clinical outcome study. *Thromb Haemost* 2005;93:982–988.
104. Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroyer C et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002;360:1914–1920.
105. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006;95:963–966.

106. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004;91:187–195.
107. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000;84:548–552.
108. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984;60:132–135.
109. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999;27:540–544.
110. Layish DT, Tapson VF. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest* 1997;111:218–224.
111. Prewitt RM. Hemodynamic management in pulmonary embolism and acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med* 1990;18:S61–S69.
112. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:130–136.
113. Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Margairaz A. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. *Crit Care Med* 1985;13:1009–1012.
114. Boulain T, Lanotte R, Legras A, Perrotin D. Efficacy of epinephrine therapy in shock complicating pulmonary embolism. *Chest* 1993;104:300–302.
115. Delcroix M, Melot C, Lejeune P, Leeman M, Naeije R. Effects of vasodilators on gas exchange in acute canine embolic pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 1990;72:77–84.
116. Huet Y, Brun-Buisson C, Lemaire F, Teisseire B, Lhoste F, Rapin M. Cardiopulmonary effects of ketanserin infusion in human pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:114–117

117. Webb SA, Stott S, van Heerden PV. The use of inhaled aerosolized prostacyclin (IAP) in the treatment of pulmonary hypertension secondary to pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1996;22:353–355.
118. Capellier G, Jacques T, Balvay P, Blasco G, Belle E, Barale F. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1997;23:1089–1092.
119. Moreno H Jr, Tanus-Santos JE. Nitric oxide inhalation during massive pulmonary embolism. *Anesth Analg* 1999;88:1188.
120. Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P, Weinbroum AA. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung* 2006;184:1–5.
121. Zwissler B, Welte M, Habler O, Kleen M, Messmer K. Effects of inhaled prostacyclin as compared with inhaled nitric oxide in a canine model of pulmonary microembolism and oleic acid edema. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:634–640.
122. Demling RH. Role of prostaglandins in acute pulmonary microvascular injury. *Ann N Y Acad Sci* 1982;384:517–534.
123. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2007;35:1948–1954.
124. Tanus-Santos JE, Gordo WM, Udelsmann A, Cittadino MH, Moreno H Jr. Nonselective endothelin-receptor antagonism attenuates hemodynamic changes after massive pulmonary air embolism in dogs. *Chest* 2000;118:175–179.
125. Lee JH, Chun YG, Lee IC, Tudor RM, Hong SB, Shim TS et al. Pathogenic role of endothelin 1 in hemodynamic dysfunction in experimental acute pulmonary thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1282–1287.

126. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998;97:1946–1951.
127. Estagnasie P, Djedaini K, Le Bourdelles G, Coste F, Dreyfuss D. Atrial septal aneurysm plus a patent foramen ovale. A predisposing factor for paradoxical embolism and refractory hypoxemia during pulmonary embolism. *Chest* 1996;110:846–848.
128. Sevransky JE, Levy MM, Marini JJ. Mechanical ventilation in sepsis-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(11 Suppl.):S548–S553.
129. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing rightventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507–511.
130. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation* 1973;47(2 Suppl. II):1–108.
131. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:520–526.
132. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study by the PIOPED Investigators. *Chest* 1990;97:528–533.
133. Levine M, Hirsh J, Weitz J, Cruickshank M, Neemeh J, Turpie AG et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990;98:1473–1479.
134. Marini C, Di Ricco G, Rossi G, Rindi M, Palla R, Giuntini C. Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Respiration* 1988;54:162–173.

135. Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand* 1978;203:465–470.
136. Tibbutt DA, Chesterman CN. Pulmonary embolism: current therapeutic concepts. *Drugs* 1976;11:161–192.
137. Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA, Fletcher EW, Hamill J, Holt JM et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br Med J* 1974;1:343–347.
138. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;129:1043–1050.
139. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;80:184–188.
140. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, Kasper W. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998;82:966–970.
141. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, Kerr IH et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:239–245.
142. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, Markis J, Sharma GV, Dawley D et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988;2:293–298.
143. Sors H, Pacouret G, Azarian R, Meyer G, Charbonnier B, Simonneau G. Hemodynamic effects of bolus vs 2-h infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism. A randomized controlled multicenter trial. *Chest* 1994;106:712–717.

144. Verstraete M, Miller GA, Bounameaux H, Charbonnier B, Colle JP, Lecorf G et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988;77:353–360.
145. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143–1150.
146. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997;111:1241–1245.
147. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit JA, Elliott CG, Friedenberg WR, Heiselman DE et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:24–30.
148. Stein PD, Hull RD, Raskob G. Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. Consideration of noninvasive management. *Ann Intern Med* 1994;121:313–317.
149. Yalamanchili K, Fleisher AG, Lehrman SG, Axelrod HI, Lafaro RJ, Sarabu MR et al. Open pulmonary embolectomy for treatment of major pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2004;77:819–823.
150. Hsieh PC, Wang SS, Ko WJ, Han YY, Chu SH. Successful resuscitation of acute massive pulmonary embolism with extracorporeal membrane oxygenation and open embolectomy. *Ann Thorac Surg* 2001;72:266–267.
151. Misawa Y, Fuse K, Yamaguchi T, Saito T, Konishi H. Mechanical circulatory assist for pulmonary embolism. *Perfusion* 2000;15:527–529.
152. Davies MJ, Arsiwala SS, Moore HM, Kerr S, Sosnowski AW, Firmin RK. Extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1801–1803.

153. Brady AJ, Crake T, Oakley CM. Percutaneous catheter fragmentation and distal dispersion of proximal pulmonary embolus. *Lancet* 1991;338:1186–1189.
154. Timsit JF, Reynaud P, Meyer G, Sors H. Pulmonary embolectomy by catheter device in massive pulmonary embolism. *Chest* 1991;100:655–658.
155. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl.): 401S–428S.
156. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;327:1485–1489.
157. Samama MM, Poller L. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med* 1995;15:119–123.
158. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005;23:2123–2129.
159. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004;22:1944–1948.
160. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:393–398.
161. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:1661–1665.

162. Schulman S. The effect of the duration of anticoagulation and other risk factors on the recurrence of venous thromboembolisms. Duration of Anticoagulation Study Group. *Wien Med Wochenschr* 1999;149:66–69.
163. Junger M, Diehm C, Storiko H, Hach-Wunderle V, Heidrich H, Karasch T et al. Mobilization versus immobilization in the treatment of acute proximal deep venous thrombosis: a prospective, randomized, open, multicentre trial. *Curr Med Res Opin* 2006;22:593–602.
164. Trujillo-Santos J, Perea-Milla E, Jimenez-Puente A, Sanchez-Cantalejo E, del Toro J, Grau E et al. Bed rest or ambulation in the initial treatment of patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest* 2005;127:1631–1636.
165. Junger M, Diehm C, Storiko H, Hach-Wunderle V, Heidrich H, Karasch T et al. Mobilization versus immobilization in the treatment of acute proximal deep venous thrombosis: a prospective, randomized, open, multicentre trial. *Curr Med Res Opin* 2006;22:593–602.
166. Trujillo-Santos J, Perea-Milla E, Jimenez-Puente A, Sanchez-Cantalejo E, del Toro J, Grau E et al. Bed rest or ambulation in the initial treatment of patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest* 2005;127:1631–1636.
167. Kolbach DN, Sandbrink MW, Hamulyak K, Neumann HA, Prins MH. Nonpharmaceutical measures for prevention of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (1):CD004174.
168. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978–981.
169. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes GM, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2:227–229.
170. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110:744–749.

171. Rose PS, Punjabi NM, Pearse DB. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest* 2002;121:806–814.
172. Chartier L, Bera J, Delomez M, Asseman P, Beregi JP, Bauchart JJ et al. Free- floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation* 1999;99:2779–2783.
173. Bergin JJ.: Evaluation of anemia. Coting the most out of the MCV, RDW, and others. *Postgrad, Med.* 77 (8) 253-269,1985.
174. Bessman J.D.: Beterogeneity of rad cell volume: Quantitation, clinical correlations, and possible mechanisms. *Johns hopkins Med J.* 146 (6) 226-230,1980.
175. Bessman J.D.: Feinstaen DI. Quantitative anisocytosis as a discriminant between iron deficiencyand thalassemia minor. *Blood* 53(2) 288-293,1979.
176. Fossat C; David M; Harle J.R. Sainty D et al: New parameters in Erythrocyte counting: Value of Histograms. *Arch Pathol Lab. Med.* III 1150-1154,1987.
177. Monzon CM; Beaver DB, Dillan TD: Evaluation of Erythrocyte Disorders with mean corpuscular volume (MCV) and red cell distribution width (RDW) *Clin. Pediatr.* 26 (12) 632-637,1987.
178. World Health Organization. Nutritional Anemia: Report of a WHO Scientific Group World Health Organization. Geneva: World Health Organization, 1968.
179. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:496–501.
180. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113:577–582.
181. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004;125:1539–1545.

182. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427–433.
183. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005;26:2166–2172.
184. Scridon T, Scridon C, Skali H, Alvarez A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005;96:303–305.
185. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:e28–e32.
186. Ten Wolde M, Sohne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Buller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164:1685–1689.
187. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing rightventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507–511.
188. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777–1781.
189. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998;97:1946–1951.
190. van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJ, Putter H et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology* 2005;235:798–803.

191. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, Kipfmueller F, Solomon SD, Costello P et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;109:2401–2404.
192. Ghaye B, Ghuysen A, Bruyere PJ, D’Orio V, Dondelinger RF. Can CT pulmonary angiography allow assessment of severity and prognosis in patients presenting with pulmonary embolism? What the radiologist needs to know. *Radiographics* 2006;26:23–39.
193. Wu AS, Pezzullo JA, Cronan JJ, Hou DD, Mayo-Smith WW. CT pulmonary angiography: quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome initial experience. *Radiology* 2004;230:831–835.
194. Araoz PA, Gotway MB, Trowbridge RL, Bailey RA, Auerbach AD, Reddy GP et al. Helical CT pulmonary angiography predictors of in-hospital morbidity and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *J Thorac Imaging* 2003;18:207–216.
195. Ghuysen A, Ghaye B, Willems V, Lambermont B, Gerard P, Dondelinger RF et al. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax* 2005;60:956–961.
196. Kruger S, Merx MW, Graf J. Utility of brain natriuretic peptide to predict right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;108:e94–e95.
197. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyna M et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003;22:649–653.
198. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, Romkes H, van der Wall EE, van Veldhuisen DJ et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001;86:1193–1196.
199. Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right

- ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006;97:1386–1390.
200. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005;26:2166–2172.
201. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:1576–1578.
202. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2545–2547.
203. Ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, Sohne M, Boomsma F, Mulder BJ et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2082–2084.
204. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:1573–1579.
205. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Kaczynska A, Kucher N. Persistent NT-proBNP elevation in acute pulmonary embolism predicts early death. *Clin Chim Acta* 2007;382:124–128.
206. Kucher N, Walpoth N, Wustmann K, Noveanu M, Gertsch M. QR in V1—an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003;24:1113–1119.
207. Lewczuk J, Ajlan AW, Piszko P, Jagas J, Mikulewicz M, Wrabec K. Electrocardiographic signs of right ventricular overload in patients who underwent pulmonary embolism event(s). Are they useful in diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension? *J Electrocardiol* 2004;37:219–225.
208. Pudukollu G, Gowda RM, Vasavada BC, Khan IA. Role of electrocardiography in identifying right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005;96:450–452.

209. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez OP, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1988;9:534–540.
210. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes GM, Arriaga-Nava R, Valencia S Rosado-Buzzo A et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2:227–229.
211. Douketis JD, Crowther MA, Stanton EB, Ginsberg JS. Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2002;162:79–81.
212. Douketis JD, Leeuwenkamp O, Grobara P, Johnston M, Sohne M, Ten Wolde M et al. The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005;3:508–513.
213. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102:211–217.
214. Janata K, Holzer M, Laggner AN, Mullner M. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *Br Med J* 2003;326:312–313.
215. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002;106:1263–1268.
216. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1632–1636.
217. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijalkowska A et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003;123:1947–1952.

218. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003;145:821–825.
219. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427–433.
220. Kaczynska A, Pelsers MM, Bochowicz A, Kostrubiec M, Glatz JF, Pruszczyk P. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta* 2006;371:117–123.
221. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007;28:224–229.
222. Scridon T, Scridon C, Skali H, Alvarez A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005;96:303–305.
223. Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess OM. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003;24:1651–1656.
224. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1041–1046.
225. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, Verschuren F, Meyer G, Obrosky DS et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2006;27:476–481.
226. Nendaz MR, Bandelier P, Aujesky D, Cornuz J, Roy PM, Bounameaux H et al. Validation of a risk score identifying patients with acute pulmonary embolism, who are at low risk of clinical adverse outcome. *Thromb Haemost* 2004;91:1232–1236
227. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2006;166:169–175.

228. Aujesky D, Roy PM, Guy M, Cornuz J, Sanchez O, Perrier A. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;96:478–482.
229. 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. *Am Heart J*. 2009 Oct;158(4):659-66. Epub 2009 Aug 26.
230. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, Caro C, Manzano-Fernandez S, Sánchez-Mas J, Garrido IP, Valdes M. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2009 Sep;11(9):840-6.
231. Oh J, Kang SM, Hong N, Choi JW, Lee SH, Park S, Shin MJ, Jang Y, Chung N. Relation between red cell distribution width with echocardiographic parameters in patients with acute heart failure. *J Card Fail*. 2009 Aug;15(6):517-22.
232. Jackson CE, Dalzell JR, Bezlyak V, Tsorlalis IK, Myles RC, Spooner R, Ford I, Petrie MC, Cobbe SM, McMurray JJ. Red cell distribution width has incremental prognostic value to B-type natriuretic peptide in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009 Dec;11(12):1152-4.
233. Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J, Cleland JG, Clark AL. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009 Dec;11(12):1155-62.
234. Van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, van der Meer P, Felker GM, Januzzi JL Jr. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010 Feb;12(2):129-36.
235. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, Battala VR, Poludasu S, Eng C, Marmur JD. Relation between red blood cell distribution width (KHDG) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *Int J Cardiol*. 2010 May 28;141(2):141-6.

236. Fukuta H, Ohte N, Mukai S, Saeki T, Asada K, Wakami K, Kimura G. Elevated plasma levels of B-type natriuretic Peptide but not C-reactive protein are associated with higher red cell distribution width in patients with coronary artery disease. *Int Heart J.* 2009 May;50(3):301-12.
237. Poludasu S, Marmur JD, Weedon J, Khan W, Cavusoglu E. Red cell distribution width (KHDG) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost.* 2009 Sep;102(3):581-7.
238. Lippi G, Filippozzi L, Montagnana M, Salvagno GL, Franchini M, Guidi GC, Targher G. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width on admission in patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(3):353-7.
239. Nabais S, Losa N, Gaspar A, Rocha S, Costa J, Azevedo P, Basto L, Pereira MA, Correia A. Association between red blood cell distribution width and outcomes at six months in patients with acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol.* 2009 Sep;28(9):905-24.
240. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010 Feb 1;105(3):312-7.