

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE AKUT PULMONER EMBOLİ
TANISI İLE KAN HEMOGLOBİN DÜZEYİNİN
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. ÇAĞDAŞ CAN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE AKUT PULMONER EMBOLİ
TANISI İLE KAN HEMOGLOBİN DÜZEYİNİN
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. ÇAĞDAŞ CAN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
YRD.DOÇ.DR. RIDVAN ATILLA**

İZMİR-2011

İÇİNDEKİLER

I	TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ	iv
II	KISALTMALAR	v
III	ÖZET	1
IV	İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	2
V	GİRİŞ ve AMAÇ	3
VI	GENEL BİLGİLER	5
VII	GEREÇ VE YÖNTEM	12
VIII	BULGULAR	13
IX	TARTIŞMA	17
X	KISITLILIKLAR	20
XI	SONUÇLAR	21
XII	KAYNAKLAR	22

1. TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

Tablo 1. Wells pulmoner emboli skoru

Tablo 2. Cinsiyete göre normal kan değerleri

Tablo 3. Olgu-kontrol grubu sayı ve yüzdeleri

Tablo 4. Olgu-kontrol grubu istatistik bulguları

Tablo 5. Olgu-kontrol gruplarının altmışbeş yaş üstü ve altı istatistik bulguları

Tablo 6. Olgu-kontrol gruplarının anemi riskine ait istatistik bulguları

Tablo 7. Olgu-kontrol gruplarının demografik, kan ve wells verilerine ait istatistik bulguları

Tablo 8. Olgu grubunda minör-masif pulmoner emboli saptanmasına ait bulgular

Şekil 1. Nonmasif pulmoner emboli şüphesi olan hastaya yaklaşım

Şekil 2. İntravenöz kontrastlı torakal bilgisayarlı tomografide pulmoner arter yerleşimli pıhtı oluşumu görülmekte

Şekil 3. Olgu ve kontrol gruplarında yaş ile hemoglobin arasındaki korelasyon analizi

KISALTMALAR

PE	Pulmoner emboli
DVT	Derin ven trombozu
DEÜTF	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
INR	Uluslar arası Normalizasyon oranı
ICD	Hastalıkların uluslararası sınıflaması
HG	Hemoglobin
RDW	Kırmızı küre dağılım genişliği

Teşekkür

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında her aşamasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Rıdvan Atilla'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen hocalarım Doç. Dr. Gürkan Ersoy'a, Doç. Dr. Hakan Topaçoğlu'na, Doç. Dr. Sedat Yanturalı'ya ve Yrd Doç. Dr. Neşe Çolak Oray'a,

Tezimde emeği geçen Acil Tıp anabilim dalındaki asistan arkadaşlarıma, tüm acil servis çalışanlarına,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu zorlu dönemde de yanımda olan, eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan sevgili aileme

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Çağdaş Can

III. ÖZET

ACİL SERVİSTE AKUT PULMONER EMBOLİ TANISI İLE KAN HEMOGLOBİN DÜZEYİNİN İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Giriş:

Pulmoner emboli, toplardamar sistemindeki normal dışı pıhtı oluşumu ve bu pıhtının pulmoner arterleri tıkanması ile karakterizedir.

Kanı oluşturan bileşenlerdeki değişkenlikler, endotelial fonksiyonları etkileyerek, çeşitli faktörlerin salınımına neden olur. Literatürde kan viskozitesi, hematokrit, hemoglobin ile pıhtılaşma arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda, düşük hemoglobin nedenli azalmış kan viskozitesi sonucunda, endotel hücrelerinden anti-trombotik medyatörlerin salınımlarının azalacağı ve bu durumunun tromboz ile sonuçlanabileceğini yönünde sonuçlar vardır.

Fakat literatürde kan hemoglobin düzeyi ile pulmoner emboli riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda kan hemoglobin düzeyi ile pulmoner emboli arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 01.01.2007 ile 31.12.2009 arasında, Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Acil Servisine başvurmuş ve son tanı olarak pulmoner emboli hastaları ile aynı dönemdeki kontrol grubuyla birebir eşleştirmeli olgu-kontrol yöntemi kullanılarak 402 hasta (201 hasta, 201 kontrol) içericek şekilde yapıldı. Onsekiz yaş üstünde pulmoner emboli saptanan hastaların yaş, cinsiyet, hemoglobin, hematokrit, eritrosit ortalama hacmi, kırmızı küre dağılım genişliği, trombosit değerleri ve Wells skorları kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 402 kişinin, 110 tanesi kadın idi, yaş ortalaması $63,0 \pm 17$ olarak saptandı. Pulmoner emboli olan grupta kan hemoglobin düzey ortalaması $11,6 \pm 2,0$ g/dl iken, kontrol grubunun ortalaması $13,0 \pm 1,7$ g/dl olarak saptandı ($p < 0.001$). Çalışmaya dahil edilen olguların kırmızı kan hücrelerinin dağılım genişliği ortalamaları yüzde $16,0 \pm 3,0$ iken kontrol grubunun kırmızı hücrelerinin ortalamaları yüzde $14,0 \pm 3,0$ olarak bulundu (t-test, $p < 0.001$). Çalışmaya dahil edilen 201 olgudan 61 tanesinde orta-yüksek risk wells skoru saptanırken kontrol grubunda düşük risk wells skoru saptanan hasta sayısı beş tane idi ($p = 0,000$).

Sonuç: Bu çalışma, serum düşük hemoglobin düzeyinin, pulmoner emboli oluşumunda bağımsız bir risk faktörü olabileceği yönünde sonuçlar göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: pulmoner emboli, hemoglobin, acil servis.

IV. SUMMARY

Investigation Of Relationship Between Blood Hemoglobin Level And Acute Pulmonary Embolism In Emergency Setting

Introduction: Pulmonary emboli occur when a proximal portion of a venous clot breaks off, travels through the veins, traverses the right ventricle, and lodges in the pulmonary arteries. Haematological variables influence endothelial function through the release of several factors. Clinical studies have described an association among blood viscosity, haematocrit, haemoglobin and macro and microangiopathy. These studies have emphasized that low blood hemoglobin induced low blood viscosity, through the reduction of vessel wall stress, might inhibit the anti-thrombotic functions of endothelial cells and that's the reason of thrombosis.

There is no clinical studies in literature which emphasize that low blood hemoglobin levels increase the risk of pulmonary embolism development. The goal of this study is to determine whether there is any relationship between serum hemoglobin value and pulmonary embolism.

Material and Method: This one-on-one case-control study made in the Dokuz Eylul University Hospital Emergency Medicine between 01.01.2007 and 31.12.2009 which included 402 cases (201 patients, 201 control). Age, sex, hemoglobin, haematocrit, mean corpuscular volume, red cell distribution width, platelet and Wells' scores of these cases at the age of 18 or above that exhibited pulmonary embolism are compared with the control group.

Results: The mean age of 402 cases included in this study were 63.0 ± 16.6 , 110 of them were women. The mean blood hemoglobine levels were 11.6 ± 2.0 g/dl in group with pulmonary embolism and 13.0 ± 1.7 g/dl in the control group ($p < 0.001$). The mean blood red cell distribution width levels were $16,0 \pm 3,0$ in the group with pulmonary embolism and $14,0 \pm 3,0$ in the control group. In the group of pulmonary embolism which is included 201 cases, the 61 patient have middle-high risk wells score and the five patients have low risk well score. ($p = 0,000$)

Conclusion

This study showed that serum low hemoglobin levels may be the independent risk factor in the formation of pulmonary embolism.

Keywords: pulmonary embolism, serum hemoglobin, emergency department.

V. GİRİŞ VE AMAÇ:

Pulmoner emboliden şüphelenmek için önce hastalardaki pıhtılaşmaya yatkınlık oluşturan faktörleri ortaya koymak gerekir (1). Bu nedenle pulmoner emboli sadece hastalık olarak değil aynı zamanda altta yatan bir venöz göllenmenin göstergesi olarak da algılanmalıdır.

Normal koşullar altında mikrotrombüsler venöz dolaşım sistemi içinde kendiliğinden emilime uğrarlar. Bazı patolojik süreçler sonucu mikrotrombüsler fibrinolitik süreçten kurtulur. Pulmoner tromboemboli derin venöz toplayıcı sistemden trombüs parçalarının koparak toplayıcı sistem ile kalbin sağ ventrikülüne ve sonrasında da pulmoner arteriyel sisteme aktarımı sonucu oluşur. Bu süreç akciğer arteriyel sisteminin akut olarak tıkanması ile karakterizedir (2).

Venöz tromboembolinin görülme sıklığı 1000 hastada %0.85 ile %1,9 arasındadır (3,4). Çoklu travma geçiren hastaların %47'sinde derin ven trombozu (DVT) saptandı (5,6). Venöz tromboembolizm riskini arttıran çeşitli faktörler vardır. Virchow üçlemesi pıhtılaşmaya neden olan faktörleri ortaya koymuştur. Bunlar hiperkoagübalite, staz ve endotelial fonksiyon bozukluğudur (7). Uzun tedavi gerektiren kronik hastalıklarda (konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, nefrotik sendrom, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, myeloproliferatif hastalık gibi) ve herediter geçişle karakterize birtakım hastalıkların (protein C veya S eksikliği, faktör V leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, plazminojen-aktivasyon inhibitör bozuklukları, hiperhomosisteinemi ve plasma faktör VIII konsantrasyon yüksekliği) DVT riskini arttırdığı görülmüştür (7,8).

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri hastalığı hemolitik anemi, kemik iliği fonksiyon bozukluğu ve venöz tromboz ile karakterizedir (9).

İmmobilitenin anemiyi tetiklediği bilinmektedir. Aynı zamanda immobilite stazı arttırarak venöz tromboemboli riskini de arttırmaktadır (10).

Postpartum anemi sezeryan uygulanan gebelerde daha sık görülmektedir(11). Sezeryan uygulaması ile çocuk sahibi olan gebelerde ölüm riski anestezi, enfeksiyon kanama ve bunun sonucunda anemi nedeni ile yüksektir (12)

Klinik çalışmalar kanıtladı ki ortopedik cerrahiden 7-14 gün sonra hastaların %40-60'ında derin ven trombozu görülür. Özellikle kalça fraktürü sonrasında DVT riski artmaktadır. Cerrahi sonrasında hastanede yatan hastalarda DVT görülme yüzdesi yaklaşık olarak %10-40 arasındadır (13).

Pulmoner embolinin en sık nedeni DVT dir. DVT'una neden olan risk faktörlerini sıraladığımız (immobilite, travma, cerrahi ameliyat, malignite gibi) hasta gruplarının aynı zamanda anemi için risk altında olduğunu görmekteyiz. Örnek vermek gerekirse cerrahi girişim yapılan hastalarda ve çoklu travma hastalarında hemoraji riskinin olduğu söylenebilir.

Kronik hastalığı olanlarda, immobil kişilerde ve sezaryen operasyonu geçirenlerde anemi için risk faktörü grubuna girmelerinin yanında, tüm bu faktörlerin tromboemboli ile ilişkisi de bilinmektedir (7,8,10,12).

Literatürde hemoglobin düzeyinin pulmoner emboliye etkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi acil servisine başvurup pulmoner emboli tanısı almış erişkin hastalardaki kan hemoglobin düzeyleri ile akut pulmoner emboli tanısı arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı hedefledik.

VI. GENEL BİLGİLER

1. Pulmonary Embolinin Genel Özellikler

1.1 Tanım ve Patogenez

Venöz tromboemboli oluşum mekanizmaları ve risk faktörleri hakkındaki bilgilerimiz zamanla artış gösterecek şekilde tanısal yaklaşımlar halen hastalığa ışık tutmakta yetersiz kalmaktadır. Pulmoner emboli şüresi için ilk önce hangi süreçlerin bu durumu oluşturduğunu bilmeliyiz (1). Pulmoner emboli sadece bir hastalık değil altta yatan bir pıhtılaşma kaskat kusuru olarak algılanmalıdır. Sağlıklı bir insanda vucutta oluşan pıhtı parçaları toplardamar sistemi içinde kendiliğinde emilerek yok edilirler. Bir takım patolojik süreçler sonucunda dolaşım sistemi içindeki kan pıhtıları fibrinolitik süreçten kurtulur. Pulmoner tromboemboli derin venöz toplayıcı sistemden trombüs parçalarının koparak toplayıcı sistem ile kalbin sağ ventrikülüne ve sonrasında da pulmoner arteriyel sisteme aktarımı sonucu oluşur. Bu süreç akciğer arteriyel dolaşım sisteminin ani olarak tıkanması ve fonksiyonlarının bozulması ile karakterizedir (2).

1.2 Sıklık

Venöz tromboembolinin görülme sıklığı 1000 hastada %0.85 ile %1,9 arasındadır (3,4). Son 25 yıl içinde venöz tromboemboli saptanma sıklığında belirgin bir değişiklik saptanmadı.1966-1990 yılları arasında otopsi yüzdeleri %55 den %30'a düşüş gösterdi. Bu nedenle gerçek tromboemboli vakaları hakkında net bilgiye sahip olmakta zorluk çekilmektedir. (15).

1.3 Ölüm/ Hastalık Görülme Sıklığı

Pulmoner emboli sağkalım oranları açısından ikiye ayrılır: masif ve non-masif pulmoner emboli. Masif pulmoner embolide mortalite %30 ile 60 arasında değişir (16,17,18). Nonmasif pulmoner embolide mortalite antikoagülan tedavi altında üç-altı ay içinde %5'den azdır. Hastalığın tekrarlama oranı da %5'in altında saptanır. Ancak on yıllık pulmoner emboli tekrarlama riski %30 kadardır (19).

1.4 Irk

Pulmoner emboli görülme sıklığı en fazla Afro-amerikalılarda saptanır. Asyalılar ve Hintliler de belirgin olarak görülme oranı düşüktür (19,20).

1.5 Cinsiyet

Kadın ve erkekler arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte, kadınlarda pulmoner emboli tekrarlama riskinin daha az olduğu saptandı (21).

1.6 Yaş

Her iki cinsiyette yaş ile birlikte pulmoner emboli riskinde artış saptandı (14,15,21).

1.7 Klinik

Pulmoner emboli sıklıkla ani başlayan nefes darlığı ve göğüs ağrısının eşlik ettiği klinik süreçlerde akla gelmelidir. Bu hastalarda nefes darlığı %70-80 oranında, göğüs ağrısı ise %60-70 oranında saptanmaktadır.%10-20 oranında hastada ise hemoptizi yakınması mevcuttur (22,23,24). Pulmoner emboli hastalarında karakteristik bir takım semptomlar saptanmaktadır. Bunlar derin ven trombozu, tekrarlayan senkop atakları, plöretik göğüs ağrısı, nefes darlığı ve çarpıntıdır (25,26).

2. Pulmoner Embolinin Nedenleri

Tromboembolizm riskini arttıran çeşitli faktörler vardır. Virchow triadı trombogenesisize neden olan üç faktörü ortaya koymuştur. Bunlar hiperkoagübalite, staz ve endotelial disfonksiyondur (7). Uzun hastane yatışları gerektiren kronik hastalıklarda (konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, nefrotik sendrom, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, myeloproliferatif hastalık gibi) DVT riskinin arttığı saptandı. (7,8).

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri hastalığı hemolitik anemi, kemik iliği fonksiyon bozukluğu ve venöz tromboz ile karakterizedir (9).

İmmobil hastaların serum hemoglobin değerlerinde anlamlı düşüş olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda immobilite toplardamar sisteminde kanın göllenmesine neden olarak venöz tromboemboli riskini arttırmaktadır (10).

Sezeryan ameliyatı uygulana gebeler ile normal doğum yapan gebelerin serum hemoglobin değerleri kıyaslandığında postpartum anemi sezeryan uygulanan gebelerde daha sık görülmektedir (11). Sezeryan uygulaması ile çocuk sahibi olan gebelerde ölüm oranı özellikle venöz tromboembolizm nedeni ile yüksektir (12).

Ortopedik cerrahiden 7-14 gün sonra hastaların %40-60'ında derin ven trombozu görülür. Özellikle pelvik bölge kırıkları nedeniyle cerrahi uygulanmış hastalarda DVT görülme yüzdesi yaklaşık olarak %10-40 arasındadır (13).

3. Pulmoner Emboli ve Teşhis

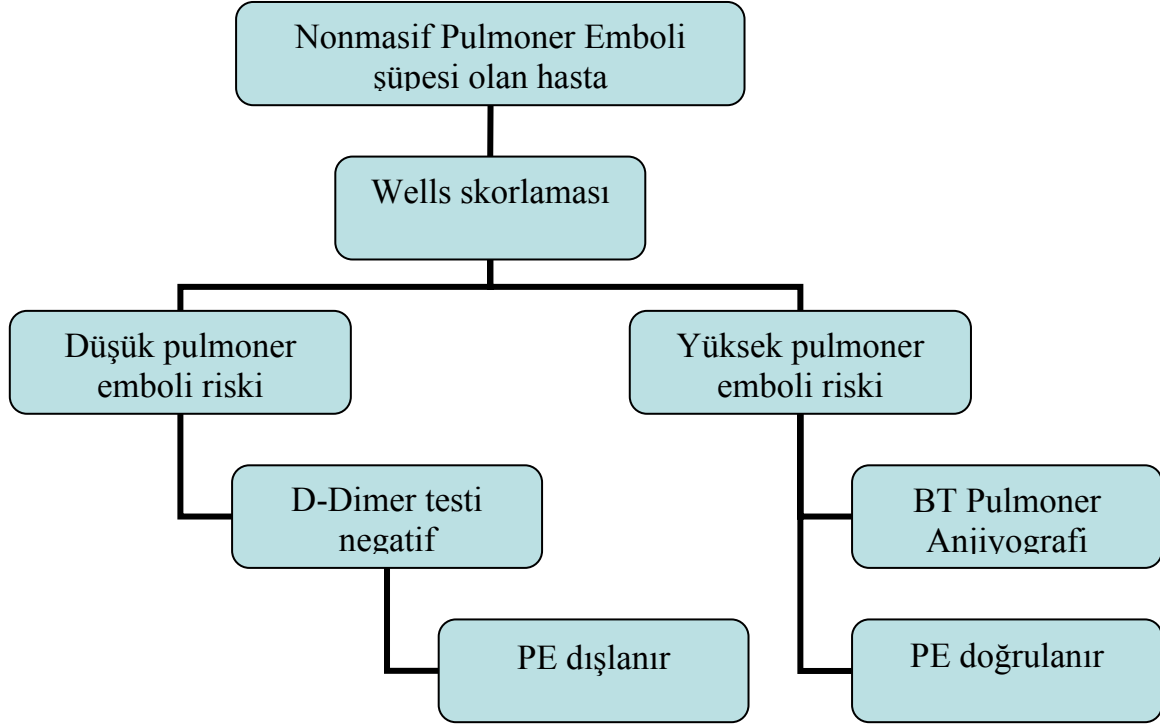
Wells skoru pulmoner emboli olasılık skorlama sistemidir. Bir takım risk faktörlerinin olup olmasına göre puan verilmesi sonucu toplam skora göre olasılık hesabına dayanır (28). “Wells skoru” Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1: Pulmoner Emboli “Wells Skoru” (28)

Değişkenler	Puan
Derin ven trombozunu düşündüren klinik bulgular (bacaklarda çap farkı, homans pozitifliği)	3.0
Pulmoner emboli dışında başka tanı olasılığı düşük	3.0
Kalp hızı>100 atım/dk	1.5
İmmobilizasyon (>3 gün), son 4 hafta içinde geçirilmiş cerrahi girişim	1.5
Daha önce geçirilmiş pulmoner emboli veya derin ven trombozu öyküsü	1.5
Hemoptizi	1.0
Malignansi	1.0
	Klinik şüphe yüksek>4 Klinik şüphe düşük<4 puan

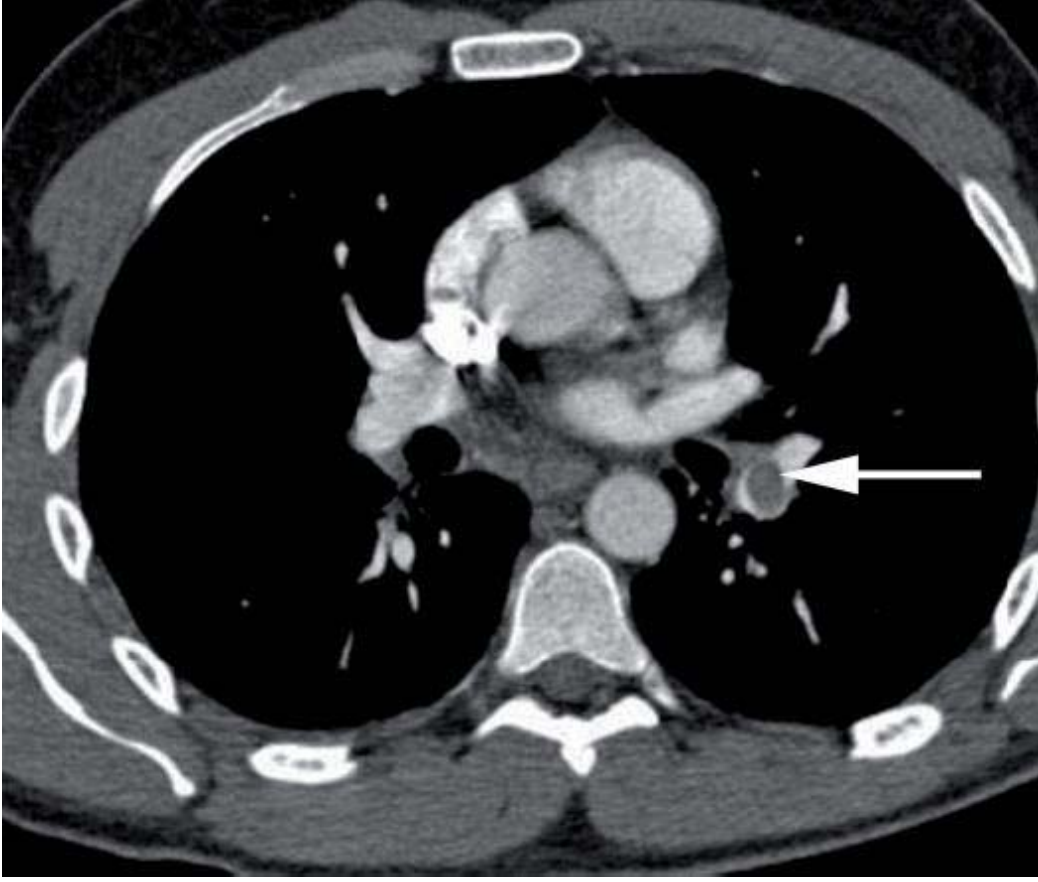
Venöz tromboembolide D-Dimer serum markırının düzeyinin sensitivitesi oldukça yüksektir (27). Wells skorlaması sonucu düşük puan almış hastalarda serum D-Dimer düzeyleri tanısal amaçlı güvenli bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Düşük risk grubu hastalarındaki düşük serum D-Dimer düzeyleri varlığında pulmoner emboli olasılığı %1’in altına düşmektedir (28).

Nonmasif pulmoner emboli şüpesi olan hastaya yaklaşım algoritması Şekil 1’de gösterildi.



Şekil 1. Nonmasif pulmoner emboli şüpesi olan hastaya yaklaşım

İntravenöz kontrastlı bilgisayarlı pulmoner anjiyografi pulmoner emboli tanısı koymada yüksek spesifite göstermektedir (28,29). Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi pulmoner emboli tanısı koymada kullanılan alternatif yöntemlerden birtanesidir. Bu uygulama aynı zamanda renal fonksiyonları bozuk olan hastalarda kontrast bağımsız olduğundan etkin kullanım alanı bulmuştur (30).



Şekil-2: Kontrastlı bilgisayarlı tomografide pulmoner arter yerleşimli pıhtı oluşumu

4. Tedavi

Antikoagülasyon pulmoner emboli tedavisinde kullanılan ana tedavi biçimidir. Barritt ve Jordan'ın yaptığı çalışmada pulmoner embolisi olan hastaların bir kısmı antikoagüle edildi. Kontrol grubu ise antikoagüle edilmedi. Sonuç olarak antikoagüle olan grupta sağkalım %100 iken, kontrol grubunun %25'inde ölüm görülmüştür (31).

4.1 Antikoagülasyon

Warfarin'in geçikmiş antikoagülasyon etkinliği nedeni ile akut pulmoner emboli tanısı konan hastalarda erken dönemde düşük molekül ağırlıklı heparin fraksiyone olmayan heparin kadar güvenli ve etkin kullanılır. Aynı zamanda terapotik etkinlik kanıtı için monitörizasyon gerekliliği olmaması avantajlarından bir tanesidir (32).

Düşük riskli pulmoner emboli hastalarında teorik olarak düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılması desteklense de, bunu destekleyen yeterli çalışma elimizde yoktur (33,34,35).

4.2 Trombolitik Tedavisinin Yeri

Hemodinamik anstabilite halinde (sistolik KB<90 mmHg) antikoagülasyon uygulaması mortaliteyi düşürmeyeceği için tromboliz bu hasta grubu için gerekli olacaktır. Hemodinamik stabilite durumunda bile düşük prognoz belirtileri olan sağ ventrikül dilatasyonu veya yüksek troponin değerleri söz konusu ise trombolitik tedavi akla getirilmelidir (36).

4.3 Antikoagülasyon süresi

Erken dönemde düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı sonrasında antikoagülasyon sürecinde Warfarin kullanımı önerilmektedir. Tedavide INR düzeyi 2.0-3.0 olacak şekilde en az üç aylık tedavi rejimi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda daha kısa uygulanan tedavi biçimlerinde tekrarlayan tromboz atakları görüldüğü saptandı.

Etiyolojisi bilinen trombotik süreçler halinde (örn: cerrahi öykü) rekürens düşük olup 3-6 aylık antikoagülasyon tedavisi yeterli olacaktır (37).

5. Anemi ve Pulmoner Emboli

Anemi tüm dünya üzerinde yaklaşık %33 oranında görülmektedir. Aneminin kendisi bir hastalık olmayıp zeminde yatan bir hastalığın uzantısı olarak saptanmaktadır. Tüm dünyada aneminin en sık sebepleri demir eksikliği, talasemiler, hemoglobinopatiler, ve folat eksikliğidir. Yaş ile birlikte anemi görülme sıklığında artış saptanmaktadır. Acil serviste saptanan hasta grubunun bir kısmı mevcut anemisi nedeni ile semptomatik olurken bir kısmı da insidental olarak saptanmaktadır (38).

Kırmızı kan hücrelerinin konsantrasyonunun düşmesine anemi denilmektedir. Eritrosit sirkülasyon hızı yaklaşık 120 gündür. Yapım veya yıkımdaki herhangi bir düzensizlik bu döngüyü bozarak kan hemoglobin değerlerinde değişiklikler yaratmaktadır (39). Tam kan sayımındaki kırmızı küre sayısı, hemoglobin, ve hematokrit düzeylerindeki düşüklük anemi olarak adlandırılmaktadır (40,41).

Tablo 2. Cinsiyete göre normal kan değerleri.

	Erkek	Kadın
RBC (milyon/mm³)	4.5-6.0	4.0-5.5
Hb (g/dl)	14-17	12-15
Htc (%)	42-52	36-38
MCV (fl)	78-100	78-102

Aneminin tedavisi hastanın kliniğine, etyolojiye, ve semptomlara göre değişmektedir. Acil servisteki erken müdahale akut kan kaybı ile gelen hastalara yapılmaktadır. Kan transfüzyonu kararı hastaların klinik görünümüne, yaşına, komorbid hastalıklarına göre verilmelidir (42,43).

Uzamış hospitalizasyon gerektiren kronik hastalıklarda (konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, nefrotik sendrom, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, myeloproliferatif hastalık gibi) DVT riskinin arttığı görülmüştür (7,8). Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri hastalığı hemolitik anemi, kemik iliği fonksiyon bozukluğu ve venöz tromboz ile karakterizedir (9). İmmobilitenin anemiye tetiklediği bilinmektedir. Aynı zamanda immobilite toplardamar kan akım hızını yavaşlatarak venöz tromboemboli riskini arttırmaktadır (10). Postpartum anemi sezeryan uygulanan gebelerde daha sık görülmektedir (11). Sezeryan uygulaması ile çocuk sahibi olan gebelerde anne ölüm riski anestezi, puerperal enfeksiyon ve venöz tromboembolizm nedeni ile yüksektir (12). Ortopedik cerrahiden 7-14 gün sonra hastaların %40-60'ında derin ven trombozu görülür. Özellikle pelvik bölge kırıkları sonrasında DVT riski artmaktadır. Cerrahi sonrasında hastanede yatan hastalarda derin ven trombozu görülme yüzdesi yaklaşık olarak %10-40 arasındadır (13).

Yukarıda belirtildiği üzere neden sonuç ilişkisine göre bakıldığında risk faktörleri olarak kabul edilen tüm bu hastalık gruplarının anemik hasta risk grubunda da olduğu düşünülebilir. Cerrahi girişim yapılan hastalarda yapılan girişimlere ikincil kan kaybı olacağı ve çoklutravma hastalarında da çoklu organ travmasına ikincil kanama riskinin olabileceği söylenebilir. Kronik hastalığı, immobilizasyonun, sezaryen operasyonu geçirenlerde anemi için risk faktörü olduğu saptanması yanı sıra, tüm bu faktörlerin tromboemboli ile ilişkisi de bilinmektedir. Yukarıda belirtilen risk faktörlerinde aslında çoklu bağımsız değişken olaya etki ediyor olabilir.

VII. Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Tipi Ve Populasyonu

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Çalışma birebir eşleştirilmiş olgu kontrol çalışması olarak yürütüldü. Çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi hastanesine 01.01.2007 ile 31.12.2009 tarihleri arasında başvurup pulmoner emboli(ICD 10 kodlamasına göre I-26) tanısı alan hastalar olgu grubunu oluşturdu. Bu yıllar arasında bu tanıya sahip olan hastaların dosyaları incelenip demografik özelliklerinin yanı sıra hastalara ait hemoglobin değerleri kaydedildi. Kaydedilen olgu grubuna eşdeğer bir grup oluşturmak için olgular ile aynı zamanda acil servise başvuran benzer cinsiyet ve ± 2 yaş diliminde olan pulmoner emboli tanısı almamış olan hastalar kontrol grubunu oluşturdu. Kontrol grubunu oluşturacak hastaların seçimi randomizasyon cetveline göre aynı gün içerisinde gelen benzer yaş ve cinsiyet grubundan rastlantısal olarak seçilmiştir. ICD 10 kodlama sistemine göre I-26 tanısı konmuş hastaların protokol numaralarına ulaşılarak intravenöz kontrast uygulanım sonrası çekilen pulmoner bilgisayarlı tomografi sonuçları pulmoner emboli ile uyumlu gelen hastalar çalışmanın hasta grubunu oluşturmuştur.

Veri analizi:

Çalışma ve kontrol grubu kan hemoglobin düzeyleri karşılaştırıldı. Verilerin analizinde iki grup arasındaki ortalamaların karşılaştırılmasında student-t testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Verilerin \pm standart sapma ve yüzde değerler olarak verildi. İstatistiksel olarak 0,05 değerinin altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi.

VIII. BULGULAR

1. Sosyodemografik ve Genel Veriler:

Çalışmamızda 01.01.2007 ile 31.12.2009 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Acil Servisine toplam 162153 hastanın başvurduğu bulundu. Bu hastaların toplam 212 tanesinde pulmoner emboli saptandı. Hastaların 11 tanesinin dosyasına veri kaybı nedeni ile ulaşılamadı; bu nedenle çalışma 201 olgu grubu, 201 kontrol grubu karşılaştırılarak yapıldı. Çalışmaya alınan olgu grubunun %55'i kadın iken ve kontrol grubunun %54,7'si kadındı. Olgu ve kontrol gruplarında cinsiyetler ve yaş ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark yoktu.(sırasıyla $X^2=1,796$, $p=0,180$ ve $X^2=2,194$, $p=0,139$)

Tablo-3. Olgu ve kontrol grubu sayı ve yüzdeleri

	Olgu grubu		Kontrol grubu		Top lam	
	n	%	n	%	n	%
Kadın	110	49,8	111	50,2	221	54,9
Erkek	91	50,2	90	49,8	181	45,1
Yaş ortalaması	62.9±16.6		63.6±16.6		63.0 ± 16.6	

Tablo-4. Olgu ve kontrol grubu istatistik bulguları

	Olgu Grubu Sayısı (%)	Kontrol Grubu Sayısı (%)
Erkek	91 (50,2)	90 (49,8)
Kadın	110 (49,8)	111 (50,2)

$X^2=1,796$, $p=0,180$ ve $X^2=2,194$, $p=0,139$

Tablo-5. Olgu-kontrol gruplarının altmışbeş yaş üstü ve altı istatistik bulguları

Yaş	65 yaş altı		65 yaş üstü		Top lam	
	n	%	n	%	n	%
Kontrol	96	48	105	52	201	100
Hasta	95	47	106	53	201	100
Toplam	191		211		402	
X ² : 0,010, p: 0,920						

2. Kan düzeylerine ait veriler

Çalışmaya dahil edilen olguların hemoglobin ortalamaları 11,5±2,0 g/dl iken kontrol grubunun hemoglobin ortalamaları 13,0±2,0 g/dl olarak bulundu (t-test, p<0,001).

Çalışmaya dahil edilen olguların hematokrit ortalamaları yüzde 34,0±6,0 iken kontrol grubunun hematokrit ortalamaları yüzde 40,0±5,0 olarak bulundu (t-test, p<0,001).

Çalışmaya alınan olgu grubundaki kadınların hemoglobin ortalamaları 11,0 ±2,0 g/dl iken erkeklerdeki hemoglobin ortalamaları 12,0±2,0 g/dl (t-test, p≥0.05) olarak saptandı.

Kontrol grubuna alınan kadınların hemoglobin ortalamaları 12,5±2,0 g/dl iken, erkeklerdeki hemoglobin ortalaması 13,5±2,0 g/dl (t-test, p: 0.04) olarak saptandı.

Cinsiyetlere göre hemoglobin ortalamalarına baktığımızda erkek olguların hemoglobin ortalamaları 12,0±2,0 g/dl iken, kontrol grubundaki erkeklerin hemoglobin ortalamaları 13,5±2,0 (t-test, p<0.001) olarak saptandı.

Cinsiyetlere göre ayırdığımızda kadın olgu grubunun hemoglobin ortalaması 11,0±2,0 g/dl iken, kontrol grubundaki kadınların hemoglobin ortalamaları 12.5±2,0 g/dl (t-test, p<0.001) olarak saptandı.

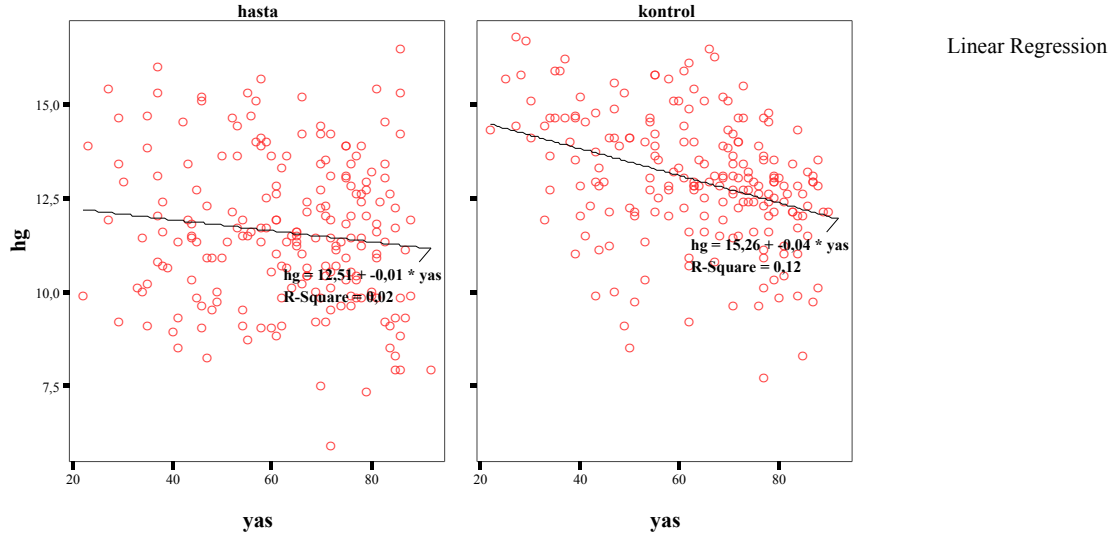
Çalışmaya dahil edilen olguların kırmızı kan hücrelerinin dağılım genişliği ortalamaları yüzde 16,0±3,0 iken kontrol grubunun kırmızı hücrelerinin ortalamaları yüzde 14,0±3,0 olarak bulundu (t-test, p<0.001).

Olgu grubundaki 65 yaş altı hastaların hemoglobin ortalamaları 12,0±2,0 g/dl iken, 65 yaş üstü hastaların hemoglobin ortalamaları 11,0±2,0 g/dl (t-test, p:0.13) olarak saptandı.

Sadece kontrol grubu değerlendirildiğinde 65 yaş altındakilerin hemoglobin değer ortalamaları 13,0±2,0 g/dl iken, 65 yaş üstündekilerin hemoglobin ortalaması 12,5±1,5 g/dl (t-testi, p<0.001) olarak saptandı.

Olgu grubunun yaş ile hemoglobin değerleri arasında korelasyon testi yaptığımızda r: -0,124 olarak saptandı.

Kontrol grubunun yaş ile hemoglobin değerleri arasındaki korelasyon analizi ise r: -0,353 olarak saptandı.



Şekil 3. Olgu ve kontrol gruplarında yaş ile hemoglobin arasındaki korelasyon analizi

Tablo-6. Olgu-kontrol gruplarının anemi riskine ait istatistik bulguları

Anemi Riski	Var		Yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Kontrol	26	13	175	87	201	100
Hasta	36	18	165	82	201	100
Toplam	62		340		402	

X²: 4,353, p: 0,360

Tablo-7. Olgu-kontrol gruplarının demografik, kan ve wells verilerine ait istatistik bulguları

	Tüm	Hasta	Kontrol	P değeri
Yaş	63.0 ± 17.0	62.9±16.6	63.6±16.6	0,987
Erkek	181 (45)	91 (50,2)	90 (49,8)	0,180
Hb	12,28	11,5±2,0	13,0±2,0	0,000
Htc	36,28	34,0±6,0	40,0±5,0	0,000
MCV	86,49	86,0±8,0	87,0±5,5	0,032
RDW	15,13	16,0±3,0	14,0±3,0	0,000
Trombosit	254,60	266±121	243±76,5	0,018
Wells (Orta-yüksek risk)	67 (16,6)	61 (15)	5 (1,2)	0,000

Tablo-8. Olgu grubunda minör-masif pulmoner emboli saptanmasına ait bulgular

Pulmoner emboli	Minör		Masif		Top lam	
	n	%	n	%	n	%
Hasta	180	89,5	21	11,5	201	100
Toplam	180		21		201	

IX. TARTIŞMA

Bu çalışmada akut pulmoner emboli tanısı alan hastalarda düşük kan hemoglobin düzeyi ile tanı arasında anlamlı ilişki bulundu.

Çalışmadaki bulgulara göre kan hemoglobin düzeyi düşüklüğü hastalarda pulmoner emboli gelişmesi yönünden risk oluşturmaktadır. Literatürde kan hemoglobin düzeyi ile pulmoner emboli arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma bulunmamaktadır. Ancak pulmoner emboli saptanan hastalarda düşük kan hemoglobin değerlerinin mortaliteyi arttırdığına yönelik yayınlar mevcuttur (44).

Çalışmamızda olgu grubunda kan hemoglobin değerlerinin kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Bu konuda literatürde henüz kan hemoglobin düzeyi düşüklüğünün pulmoner emboli için risk faktörü olarak gösterilmemiş olmasına rağmen Wells kriterlerinden taşikardi, Geneva kriterlerinden ise yaş faktörü bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlandı. Bu risk faktörlerinden yaş faktörü anemi ile ilişkilendirilebilir. Yaşlı popülasyonda anemi daha sık görülmektedir (38). Taşikardi akut veya kronik olarak anemi olarak ilişkilendirilebilir. Bu kriterleri bir arada düşündüğümüzde pulmoner emboli hastalığı için anemi bağımsız değişken risk faktörü olabileceği söylenebilir. Anemik hastalardaki endotelial disfonksiyon trombozun nedeni olabilir (45). Literatürdeki bilgileri değerlendirdiğimizde düşük hemoglobin ve hematokrit değerlerinin düşük kan viskozitesi ile ilişkili olduğunu ve bu durum sonucunda hastaların damar endotelindeki anti-trombotik mekanizmanın doğru çalışmaması nedeniyle tromboza eğilimli olabileceği söylenebilir.

Literatürde pulmoner emboli hastalarındaki anemi sağkalım açısından prognostik faktör olarak kullanılmaktadır (44). Diğer bir tanımlama ile derin anemide hastalar tromboza daha güçlü bir şekilde predispoze olabilir ve trombotik sürecin hızlı gelişebileceği söylenebilir.

Çoklu travma sonucunda kanama, uzamış immobilizasyon, kronik hastalıklara ikincil anemi, cerrahi operasyon ve sezeryan ameliyatı gibi durumlar sonucunda hastaların serum hemoglobin değerlerinin düşük olabileceği söylenebilir. Aynı zamanda bu hasta grupları tromboembolik komplikasyonlar için risk faktörü altındadır.

Literatürü incelediğimizde pulmoner emboli ile cinsiyet arasında herhangi bir ilişkinin olmadığını görmekteyiz (21). Bu çalışmada da olgu grubunda cinsiyetler arasında pulmoner emboli gelişmesi açısından anlamlı farkın olmadığı görülmektedir.

Kan hemoglobin değerlerinin normal populasyonda cinsiyetler arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir (40,41). Bu çalışmada olgu grubundaki kadın ve erkekler arasında hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Pulmoner emboli cinsiyetler arasındaki beklenen ve fizyolojik olarak görülen hemoglobin değer farklılıklarını ortadan kaldırdı. Bu durumda anemi, pulmoner embolide bağımsız değişken risk faktörü olarak görülebilir.

Yaş ile birlikte pulmoner emboli riski artmaktadır (15,21). Çalışmamızda 65 yaş üstü ve altı olgu grubunda kontrol grubunun aksine kan hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Pulmoner emboli yaş artışı sonucunda beklenen kan hemoglobin değer farklılıklarını ortadan kaldırdı. Bu durum bize aneminin, diğer bir deyişle düşük kan viskozitesinin, pulmoner emboli nedeni olma hipotezimizi kuvvetlendirmiştir.

Olgu ve kontrol gruplarının yaş ile hemoglobin değerleri arasındaki korelasyon analizine baktığımızda olgu grubunda korelasyon analizin anlamlı olmadığı ancak kontrol grubunda ters yönde düşük olarak anlamlı korelasyonun varlığının olduğunu saptadık. Bu bulgu bize yaş artışı ile azalan hemoglobin değerlerinin olgu grubunda daha az olduğunu; yaş artışı ile beklenen fizyolojik kan değeri düşüklüğünün görülmediğini, başka bir deyişle pulmoner embolinin yaş ilerlemesi ile beklenen fizyolojik hemoglobin farklılıklarını ortadan kaldırabileceği hipotezimizi kuvvetlendirdi.

Solunum sistemi hastalıklarında kanda kırmızı küre dağılım genişliği (RDW) düzeyi prognozu belirlemede kullanılmaktadır (46). Bu çalışmada kan rdw düzeyi ile pulmoner emboli arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bulgular kan rdw düzeyi yüksekliğinin hastalarda pulmoner emboli gelişmesi yönünde risk oluşturduğunu göstermektedir. Kan rdw düzey yüksekliğinin nedeni altta yatan anemi olabilir. Literatürde kan rdw düzeyi ile pulmoner emboli arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Hasta ve kontrol gruplarındaki anemi riskine ait istatistik bulguları anlamlı olarak farklı saptanmadı. Çalışmamızda anemi riski olarak alınan değişkenler demir eksikliği anemisi nedeni ile tedavi alma, son bir ay içinde geçirilmiş gastrointestinal kanama öyküsü, son bir ay içinde travmaya ikincil hospitalizasyon ve kemik iliği tutulumu yaratan hematolojik maligniteler olarak sınıflandırıldı. Bu durum bize oluşturulan grupların anemi riski açısından homojen olduğunu ve çalışma sonuçlarının doğruluğunu desteklemektedir.

Wells skorunu düşük (2 puanın altı) ve orta-yüksek (2 puan ve üstü) olarak sınıflandırıp olgu ve kontrol gruplarının skorlarını incelediğimizde gruplar arasında anlamlı farkın olduğunu gördük. Olgu grubunda Wells skoru orta-yüksek olan hasta sayısı anlamlı şekilde yüksek saptandı. Wells kriterlerini oluşturan değişkenlerin (cerrahi, taşikardi,

immobilizasyon.) anemi saptanma açısından riskli grubu kapsadığından hipotezimizi destekler nitelikte idi.

X.KISITLILIKLAR

ICD 10 kodlama sistemine göre I-26 ICD tanı kodu ile sonuçlandırılan dosyalara retrospektif olarak ulaşılmış, bilgisayarlı pulmoner anjiyografi ile pulmoner emboli tanısı konmuş hastalar hasta grubunu oluşturduğundan tanısal yaklaşımlar klinik ile değil görüntüleme ile sınırlı kaldı.

XI. SONUÇLAR

Bu çalışmada akut pulmoner emboli tanısı alan hastalarda düşük kan hemoglobin düzeyi ile tanı arasında anlamlı ilişki bulundu.

Pulmoner emboli olan hasta grubunda cinsiyetten ve yaştan bağımsız kan hemoglobin değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında düşük olduğu saptandı.

XI. KAYNAKLAR

- 1) Jeffery A. Kline. Pulmonary Embolism, Emergency Medicine, A Comprehensive Study Guide, Judith E. Tintinalli, Gabor D. Kelen, J. Stephan Stapczynski. Sixth Edition, Chapter 56, s386, 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc.
- 2) Craig Feied. Thromboembolism, Emergency Medicine, Concepts and Clinical Practice, Rosen and Barkin, Fourth Edition, Chapter 107, s 1773, 1998.
- 3) Ho WK, Hankey GJ, Eikeboom JW. The incidence of venous thromboembolism: a prospective, community-based study in Perth, Western Australia Med J Aust., 2008; 189(3): 144-147.
- 4) Access economics burden of venous thromboembolism in Australia: Report for the Australia and New Zealand working party on the management and prevention of venous thromboembolism, 2008; 189(3): 1-49.
- 5) Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism; the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy Chest 2004; 126(3 suppl): 338S-400S.
- 6) Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalar JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. N Eng J Med., 1994; 331 (24); 1601-1606.
- 7) Geerls WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al: American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008: 133(6suppl): 381S-453S.
- 8) Samama MM: An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients, the Sirius study. Arch Intern Med 2000, 160(22): 3415-3420.
- 9) Peffault de latour R, Amoura Z, Socie G; Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Rev Med Interne, 2010; 31(3): 200-7.
- 10) Abe R, Shiga Y, Maruyama Y, A study of anemia and life activity in the elderly. Nippon Ronen Igakkai Zasshi, 1994; 31(1): 60-5.
- 11) Bergmann RL, Richter R, Bergmann KE; Prevalence and risk factors for early postpartum anemia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010; 150(2): 126-31.
- 12) Deneux-Tharoux C, Carmona E, Bouvier-Calle MH. Postpartum maternal mortality and cesarean delivery. Obstet Gynecol 2006; 108(3Pt1): 541-8.
- 13) Geerts WH, Pineo GF, Helt JA, et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest, 2004; 126: 338S-400S.

- 14) Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*, 1998; 158(6): 585-93.
- 15) Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*, 2002; 121(3): 877-905.
- 16) Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (Icooper). *Lancet*, 1999; 353(9162): 1386-9.
- 17) Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2008; 358(10): 1037-52.
- 18) Meyer G, Planquette B, Sanchez O. Long-term outcome of pulmonary embolism. *Curr Opin Hematol* 2008; 15(5): 499-503.
- 19) Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med* 2003; 163(14): 1711-7.
- 20) Keenan CR, White RH. The effects of race/ethnicity and sex on the risk of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13(5): 377-83.
- 21) Moysidis T, Kröger K, Moerchel C. Pulmonary embolism in young males and females in Germany: data from the Federal Statistical Office, *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2010; 21(6): 511-5.
- 22) Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*, 2010; 121:1896–903.
- 23) M Anganelli D, Palla A, Donnamaria V, Giunti C. Clinical features of pulmonary embolism: doubts and certainties. *Chest*, 1995; 107: 25–32.
- 24) Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest*, 1997; 112: 974–9.
- 25) Courtney DM, Kline JA, Kabrhel C, et al. Clinical features from the history and physical examination that predict the presence or absence of pulmonary embolism in symptomatic emergency department patients: results of a prospective, multicenter study. *Ann Emerg Med*, 2010; 55: 307–15.
- 26) West J, Goodacre S, Sampson F. The value of clinical features in the diagnosis of acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis, *Q J Med* 2007, 100(5): 763–9.
- 27) Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009; 113: 2878–87.

- 28) Wells PS, Anderson DR, Rodger M. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the model utility with the SimpliREDD-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:418
- 29) Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1760–8.
- 30) Huisman MV, Klok FA. Diagnostic management of clinically suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2009; 7(Suppl 1): 312–7.
- 31) Barritt DW, Jordan SC . Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet*, 1960; 1: 1309–12.
- 32) Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med*, 2004; 140: 175–83.
- 33) Squizzato A, Galli M, Dentali F, Ageno W. Outpatient treatment and early discharge of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Respir J*, 2009; 33: 1148–55.
- 34) Janjua M, Badshah A, Matta F, et al. Treatment of acute pulmonary embolism as outpatients or following early discharge—a systematic review. *Thromb Haemost*, 2008; 100: 756–61.
- 35) Hull RD. Treatment of pulmonary embolism: the use of low-molecular weight heparin in the inpatient and outpatient settings. *Thromb Haemost* 2008; 99: 502–10.
- 36) Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 8th ed. *Chest*, 2008; 133: 454–545S.
- 37) Kearon C. Long-term management of patients after venous thromboembolism. *Circulation*, 2004; 110: 10–8.
- 38) Robin R. Hemphill, evaluation of anemia and the bleeding patient, *A Comprehensive Study Guide*, Judith E.Tintinalli, Gabor D.Kelen, J.Stephan Stapczynski Sixth Edition, Chapter 218, s1319, 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc.
- 39) Beutler E: The common anemias. *JAMA*, 1988; 259(16): 2433-7.
- 40) Hermiston ML, Mentzer WC: A practical approach to the evaluation of the anemic child. *Pediatr Clin North Am*, 2002, 49(5): 877-91.
- 41) Hord JD: Anemia and coagulation disorders in adolescents. *Adolesc Med*, 1999; 10(3): 359-67.
- 42) Goldhill D, Boralessa H: Anemia and red cell transfusion in the critically ill. *Anaesthesia*, 2002; 57(6): 527-9

- 43) Crosby E: Re-evaluating transfusion trigger: How low is safe? *Am J Ther*, 2002; 9(5): 411-6.
- 44) Jiménez D, Escobar C, Martí D. Association of anaemia and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost*, 2009; 102(1): 153-8.
- 45) Irace C, Scarinci F, Scoria V. Association among low whole blood viscosity, haematocrit, haemoglobin and diabetic retinopathy in subjects with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol.*, 2011; 95(1): 94-8.
- 46) Chen PC, Sung FC, Chien KL, Hsu HC, Su TC, Lee YT, Red blood cell distribution width and risk of cardiovascular events and mortality in a community cohort in Taiwan, *Am J Epidemiol.* 2010 Jan 15;171(2):214-20. Epub 2009 Dec 14.