

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



AKUT PULMONER EMBOLİ TANISI ALMIŞ HASTALARDA
EKOKARDİYOĞRAFİK OLARAK DEĞERLENDİRİLEN SAĞ KALP
FONKSİYONLARI VE KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ARASINDAKİ
İLİŞKİ

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Dr. Tuba BAYRAM

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Beste ÖZBEN SADIÇ

İSTANBUL - 2018

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



AKUT PULMONER EMBOLİ TANISI ALMIŞ HASTALARDA
EKOKARDİYOĞRAFİK OLARAK DEĞERLENDİRİLEN SAĞ KALP
FONKSİYONLARI VE KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ARASINDAKİ
İLİŞKİ

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Dr. Tuba BAYRAM

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Beste ÖZBEN SADIÇ

İSTANBUL - 2018

ÖNSÖZ

Eğitim sürem boyunca gerek tıbbi gerek tıp dışı konularda engin bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum, kendisi ile birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, hiçbir konuda ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, bugüne gelmemde en büyük emek sahibi, her işini olduğu gibi tez sürecimi de kusursuz bir titizlik ve özveri ile yönetip gecesini gündüzüne katıp çalışan, çok değerli tez Hocam Prof. Dr. Beste ÖZBEN SADIÇ' a,

Eğitim sürem boyunca bilgi ve becerilerimin gelişmesinde önemli katkıları olan değerli Hocam ve emekli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ayşe Yelda BAŞARAN' a,

Eğitim sürem boyunca bilgi ve becerilerimin gelişmesinde önemli katkıları olan değerli öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Osman YEŞİLDAĞ' a, Prof. Dr. Okan ERDOĞAN' a, Prof. Dr. Bülent MUTLU' ya, Prof. Dr. M. Kürşat TİGEN'e, Prof. Dr. Nurten SAYAR' a, Doç. Dr. Alper KEPEZ' e, Doç. Dr. Ahmet Altuğ ÇİNÇİN' e, Doç. Dr. Murat SÜNBÜL' e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, Doç. Dr. Emre GÜREL' e, Doç. Dr. Halil ATAŞ' a, Uzm. Dr. B. Gönenç KANAR'a, Uzm. Dr. Dursun Akaslan' a ve Uzm. Dr. Anıl Şahin'e,

Tez çalışmamda fikir ve katkılarıyla yardımcı olan, değerli Hocam Prof. Dr. Emel Eryüksel'e ve birlikte çalıştığım arkadaşım Dr. Özge Can Bostan'a,

Bu zorlu asistanlık sürecinde her durumda birbirimize destek olduğumuz başta bütün değerli mesai arkadaşlarım kardiyoloji asistan hekimlerine,

Öğrencilik ve asistanlık sürem boyunca her türlü desteği sağlayan, her zaman yanımda olan değerli aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Tuba BAYRAM

Ekim 2018, İstanbul

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
ÖNSÖZ	iii
TABLolar LİSTESİ	vii
RESİMLER LİSTESİ	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Akut Pulmoner Emboli	4
2.1.1. Akut pulmoner embolinin tanımı ve epidemiyolojisi	4
2.1.2. Venöz tromboemboliye neden olabilecek risk faktörleri	5
2.1.3. Akut pulmoner embolide patofizyoloji ve hemodinami	6
2.1.4. Akut pulmoner embolide klinik değerlendirme	8
2.1.5. Akut pulmoner emboli tanısı	8
2.1.6. Akut pulmoner embolide tedavi	12
2.2. Pulmoner Embolide Ekokardiyografi ile Sağ Kalbin Değerlendirilmesi	13
2.2.1. Pulmoner embolide sağ ventrikül boyut ve fonksiyonlarının konvansiyonel ekokardiyografik parametreler ile değerlendirilmesi	14

2.2.1.1. Sağ ventrikül boyutu ve duvar kalınlığı	15
2.2.1.2. Sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları	16
2.2.1.3. Sol ventrikül eksantrisite indeksi	21
2.2.1.4. Pulmoner arter ve pulmoner arter basıncı	21
2.2.2. Pulmoner embolide sağ atriyum boyut ve fonksiyonlarının konvansiyonel ekokardiyografik parametreler ile değerlendirilmesi	23
2.2.3. Pulmoner embolide sağ ventrikül fonksiyonlarının “Speckle Tracking” ekokardiyografi ile değerlendirilmesi	24
2.2.3.1. “Speckle Tracking” ekokardiyografi	24
2.2.3.2. Pulmoner embolide sağ ventrikül fonksiyonlarının “Speckle Tracking” ekokardiyografi ile değerlendirilmesi	27
2.2.4. Pulmoner embolide sağ atriyum fonksiyonlarının “Speckle Tracking” ekokardiyografi ile değerlendirilmesi	29
2.2.4.1. Sağ atriyumun fazık fonksiyonları	29
2.2.4.2. Sağ atriyumun fazık fonksiyonlarının “Speckle Tracking” ekokardiyografi ile değerlendirilmesi	30
2.3. Kalp Hızı Değişkenliği ve Pulmoner Embolide Yeri	31
2.3.1. Kalp hızı değişkenliğinin fizyolojisi	32
2.3.2. Kalp hızı değişkenliği ölçüm metodları	33
2.3.3. Pulmoner embolide kalp hızı değişkenliği	34
3. ARAÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Çalışmanın Tasarımı	35

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri	35
3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Ölçütleri	36
3.4. Çalışma Protokolü	36
3.5. Ekokardiyografik İnceleme	36
3.6. Kalp Hızı Değişkenliği Değerlendirilmesi	40
3.7. İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	53
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları	56
6. SONUÇ	58
7. KAYNAKLAR	61
8. ETİK KURUL ONAYI	70

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Wells klinik skorlaması

Tablo 2: Orijinal ve başıtleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI) skorlaması

Tablo 3: Sağ ventrikül disfonksiyonunu tanımlamada kullanılan kriterler

Tablo 4: Sağ ventrikül fonksiyonlarının değerdendirilmesinde kullanılan parametrelerin normal değerdeleri

Tablo 5: Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri

Tablo 6: Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametreleri

Tablo 7: Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi ile ölçülen sol ventrikül parametreleri

Tablo 8: Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi ile ölçülen sol atriyum parametreleri

Tablo 9: Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının konvansiyonel ekokardiyografi ile ölçülen pulmoner arter parametreleri

Tablo 10: Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi ile ölçülen sağ ventrikül parametreleri

Tablo 11: Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi ile ölçülen sağ atriyum parametreleri

Tablo 12: Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının “speckle tracking” metodu ile ölçülen sol ve sağ ventrikül mekanik kasılma süreleri ile mekanik dispersiyon verileri

Tablo 13: Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının 24 saatlik ritm Holter ile değerdendirilen kalp hızı parametreleri

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Sağ ventrikül boyutunun değerlendirilmesi

Resim 2: Sağ ventrikül fraksiyone alan değişimi ölçümü

Resim 3: Triküspit anüler düzlemin sistolik hareketinin ölçümü

Resim 4: Triküspit anülüs doku Doppler trasesi

Resim 5: Miyokardiyal performans indeksinin ölçümü

Resim 6: Triküspid yetersizlik zirve hızının ve sağ atriyum basıncının tahmini

Resim 7: Akut pulmoner embolili bir hastada sağ atriyum ve ventrikülde dilatasyon

Resim 8: “Speckle tracking” ekokardiyografi ile sol ventrikül global longitudinal strain değerlendirilmesi

Resim 9: Sağ ventrikül serbest duvarının “Speckle tracking” ekokardiyografi ile değerlendirilmesi

Resim 10: Speckle tracking metodu ile ölçülen mekanik dispersiyon

Resim 11: Sağ ventrikül serbest duvar (üst) ve global (alt) longitudinal strain hesaplaması

Resim 12: Sağ atriyumun maksimal, minimal ve pre-A hacmi

Resim 13: Sağ atriyum fazık fonksiyonlarının “Speckle tracking” metodu ile değerlendirilmesi

Resim 14: Sağ ve sol ventrikül strain analizi

Resim 15: Speckle tracking metodu ile ölçülen mekanik dispersiyon (solda senkronize kasılan sağ ventrikül; sağda ise asenkronize kasılan sağ ventrikül)

Resim 16: Speckle tracking metodu ile sağ atriyum ve sol atriyum strain ölçümü

Resim 17: Sağ ve sol atriyumun hacim eğrileri

SİMGELER ve KISALTMALAR:

A: Mitral geç doluş velositesi

A’: Mitral anülüs doku Doppler geç diyastolik velosite

AEF: Aktif boşalma fraksiyonu

ASE: Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti

ASV: Aktif stroke volüm

BNP: Beyin natriüretik peptit

BT: Bilgisayarlı tomografi

CRP: C-reaktif protein

DVT: Derin ven trombozu

DT: Deselerasyon zamanı

E: Mitral erken doluş velositesi

E’: Mitral anülüs doku Doppler erken diyastolik velosite

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EI: Ekspansiyon indeksi

EKG: Elektrokardiyografi

ESC: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti

GLS: Global longitudinal strain

H-FABP: Kalp tipi yağ asit bağlayıcı protein

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HRV: Kalp hızı değişkenliği

hs-CRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein

ICT: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı

IVRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı

IVS: İnterventriküler septum kalınlığı

KB: Kan basıncı

LA: Sol atriyum

LAV: Sol atriyum hacmi

LAVi: Sol atrium volüm indeksi

LAVmax: Sol atriyum maksimum hacmi

LAVmin: Sol atriyum minimum hacmi

LAVpre A: Sol atriyum atriyal kontraksiyon öncesi hacmi

LV: Sol ventrikül

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LV: Sol ventrikül

LVD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı

LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

LVESV: Sol ventrikül sistol sonu hacmi

LVMi: Sol ventrikül kitle indeksi

LVS: Sol ventrikül sistol sonu çapı

LVSD6: Sol ventrikül mekanik dispersiyon

MPI: Miyokard performans indeksi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NT-proBNP: N-terminal probeyin natriüretik peptit

PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon

PE: Pulmoner emboli

PEF: Pasif boşalma fraksiyonu

PESI: “Pulmonary Embolism Severity Index”

PET: Pulmoner ejeksiyon zamanı

PLSS: Maksimum zirve negatif sistolik strain

pNN50: 50 msn'den fazla değişkenlik gösteren ardışık RR intervallerinin oranı

PSV: Pasif stroke volüm

PW: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı

RA: Sağ atriyum

RAV: Sağ atriyum hacmi

RAVi: Sağ atriyum hacim indeksi

RAVmax: Sağ atriyum maksimum hacmi

RAVmin: Sağ atriyum minimum hacmi

RAVpre A: Sağ atriyum atriyal kontraksiyon öncesi hacmi

RMSSD: Ardışık RR intervallerinin ‘‘coupling’’ intervalleri arasındaki farkın karekökü

RR: Tüm normal atımlar arasındaki sürenin ortalaması

RV: Sağ ventrikül

RV FWS: Sağ ventrikül serbest duvar zirve longitudinal strain

RVOT: Sağ ventrikül çıkış yolu

RVS: Triküspit anüler sistolik hız

RVSD6: Sağ ventrikül mekanik dispersiyon

SDANN: Tüm kayıta her 5 dakikalık segmentteki normal RR intervalleri ortalamasının standart sapması

SDNN: Tüm normal RR intervallerin standart sapması

SDNN indeksi: Tüm kayıta her 5 dakikalık segmentteki normal RR intervallerinin standart sapmalarının ortalaması

sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

TAPSE: Triküspit kapak anüler planın apekse doğru sistolik hareketi

TDI: Doku Doppler görüntüleme

TEE: Transözafagial ekokardiyografi

TEF: Total boşalma fraksiyonu

TSV: Total stroke volüm

VTE: Venöz tromboemboli

ÖZET

Amaç: Pulmoner emboli hastalarında akut sağ ventrikül (RV) basınç yüklenmesine bağlı olarak RV fonksiyonlarında bozulma gelişebilir. Ani kardiyak ölüm pulmoner hipertansiyon hastalarında önemli bir mortalite nedenidir ve kalp hızı değişkenliği ani ölüm ve aritmileri öngörmede kullanılan bir yöntemdir. Çalışmamızın amacı, akut pulmoner emboli hastalarında sağ atriyum (RA) ve RV fonksiyonlarının “Speckle tracking” ekokardiyografi yöntemi ile değerlendirilmesi ve hastaların kalp hızı değişkenliklerinin (HRV) incelenmesidir.

Metod: Çalışmamıza 76 akut pulmoner emboli hastası ile 50 sağlıklı kontrol ardışık olarak dahil edilmiştir. Tüm hastaların ve kontrol grubunun RA hacim ve fazik fonksiyonları ile RV fonksiyonları konvansiyonel ve “Speckle tracking” ekokardiyografi yöntemi ile değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubuna 24 saatlik ritm Holter tetkiki yapılarak “Time domain” ve “Frequency domain” analizler ile kalp hızı değişkenlikleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Pulmoner emboli grubunda 5 hasta masif, 34 hasta submasif, 37 hasta nonmasif emboli olarak sınıflandırıldı. Masif ve submasif pulmoner emboli hastalarında, konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerden RV çapı, miyokard performans indeksi ile sistolik pulmoner arter basıncı nonmasif ve kontrol grubuna göre artmışken, RV fraksiyonel alan değişimleri ve triküspit anüler plan sistolik hareketi değerleri anlamlı olarak düşüktü. Nonmasif pulmoner embolili hastaların konvansiyonel ekokardiyografik parametreleri kontrol grubu ile benzerken “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen RV “global longitudinal strain” değerleri anlamlı olarak düşüktü. RA fazik fonksiyonları masif ve submasif pulmoner emboli hastalarında anlamlı olarak düşükken nonmasif pulmoner emboli ve kontrol grubunda benzerdi. Tüm pulmoner emboli hasta gruplarında kalp hızı değişkenliği parametreleri (SDNN24, SDANNi, SDNNi) anlamlı olarak düşük bulundu.

Sonuç: Akut pulmoner emboli hastalarında RA ve RV fonksiyonları etkilenmektedir. Konvansiyonel parametrelere göre RA ve RV fonksiyonlarının korunduğu kabul edilen nonmasif pulmoner emboli hastalarında dahi “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile RA ve RV fonksiyonlarının etkilendiği gösterilmiştir. Pulmoner emboli hastalarında kalp hızı değişkenliği azalmaktadır ve bu bulgu hastalarda ilave aritmi ve ani kardiyak riski oluşturmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Pulmoner emboli, sağ atriyum, sağ ventrikül, “Speckle tracking” ekokardiyografi, kalp hızı değişkenliği

SUMMARY

Background: Right ventricular (RV) functions are impaired due to acute RV pressure overload in patients with pulmonary embolism (PE). Sudden cardiac death constitutes a major cause of mortality in pulmonary hypertension and alterations in heart rate variability (HRV) are predictive of sudden cardiac death and arrhythmic events. The aim of the study was to evaluate the right atrial (RA) and RV functions of the patients with acute PE by speckle tracking echocardiography and to assess their HRV.

Methods: Seventy-six patients with acute PE and fifty controls were consecutively included. All PE patients and controls underwent conventional and two-dimensional speckle tracking echocardiography to determine RA volumes and phasic functions and RV global longitudinal strain (GLS). All PE patients and controls underwent a 24-hour Holter electrocardiogram for HRV assessment by time- and frequency-domain analysis.

Results: Five patients had massive PE while 34 patients had submassive PE and 37 patients had nonmassive PE. Massive and submassive PE patients had significantly larger RV, increased myocardial performance index and systolic pulmonary artery pressure while they had significantly lower RV fractional area change and tricuspid annular plane systolic excursion compared to nonmassive PE patients and controls. While there were not any significant differences in conventional echocardiographic parameters between nonmassive PE patients and controls, RV GLS assessed by “speckle tracking” echocardiography was significantly lower in nonmassive PE patients. RA phasic functions were impaired in massive and submassive PE patients compared to nonmassive PE patients and controls. All PE groups had significantly decreased HRV parameters (SDNN24, SDANNi, SDNNi) compared to controls.

Conclusion: Acute PE impairs RA and RV functions. Even in nonmassive patients, “speckle tracking” echocardiography revealed that RA and RV functions were impaired although the conventional echocardiographic parameters were similar to those of controls. PE patients had decreased HRV indicating a high risk for malignant arrhythmic events and sudden cardiac death in PE patients.

Keywords: Pulmonary embolism, right atrium, right ventricle, “Speckle tracking” echocardiography, heart rate variability

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pulmoner emboli, kardiyovasküler hastalıklarda miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler hastalıktan sonra üçüncü sıklıkta ölüm nedenidir. Akut pulmoner emboli venöz tromboembolinin en ciddi ve erken komplikasyonu olup sıklıkla bacak derin venlerinde oluşan bir trombüsün koparak pulmoner arter ve/veya dallarını tıkamasıyla oluşur.

Pulmoner emboli, pulmoner arter basıncında artışa yol açarak sağ kalpte genişleme ve sağ ventrikül fonksiyonlarında bozulmaya yol açar. Özellikle masif ve submasif pulmoner emboli hastalarında sağ ventrikül boyut ve fonksiyonları etkilenmişken tanımlama gereği nonmasif pulmoner emboli hastalarında sağ kalp boyutları ve fonksiyonlarının korunduğu kabul edilir. Pulmoner emboli hastalarının sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde daha çok sağ ventrikül çapı, fraksiyonel alan değişimi, miyokard performans indeksi, triküspit anüler plan sistolik hareketi, pulmoner arter sistolik basıncı ve triküspit anülüs S velositesi gibi konvansiyonel ekokardiyografik yöntemlerden yararlanılmaktadır. Konvansiyonel ekokardiyografik parametrelere göre subklinik ventriküler disfonksiyonu göstermede daha üstün bulunması ve atriyumların fazık fonksiyonlarının değerlendirilmesine olanak sağlaması nedeniyle “speckle tracking” ekokardiyografi son yıllarda atriyal ve ventriküler fonksiyonların değerlendirilmesinde daha çok kullanılmaya başlanmıştır. Pulmoner emboli hastalarında sağ atriyum ve sağ ventrikül strain değerlerinde azalma olduğuna yönelik az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Ani kardiyak ölüm pulmoner hipertansiyonlu hastalarda önemli bir ölüm nedenidir. Kalp hızı değişkenliği, atımdan atıma değişen kalp hızının istatistiksel bir ölçütü olup azalmış kalp hızı değişkenliğinin ani kardiyak ölüm ve aritmiler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Pulmoner hipertansiyon hastalarında kalp hızı değişkenliğinin azaldığı ve ventriküler malign aritmi riskinin arttığı gösterilmiştir. Ancak akut pulmoner emboli hastalarında kalp hızı değişkenliğine yönelik yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı, akut pulmoner emboli hastalarının sağ ventrikül ve atriyum fonksiyonlarının “speckle tracking” ekokardiyografi ile değerlendirilmesi ve hastaların kalp hızı değişkenliklerinin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Pulmoner Emboli

2.1.1. Akut pulmoner embolinin tanımı ve epidemiyolojisi:

Akut pulmoner emboli (PE) venöz tromboembolinin en ciddi ve erken komplikasyonu olup pulmoner arter ve dallarının trombüs, tümör, yağ veya hava ile kısmi veya tam olarak tıkanması sonucu gelişen ve ölümcül seyredebilen acil kardiyovasküler bir sorundur.

Pulmoner emboli, sıklıkla bacak derin venlerinde oluşan bir trombüsün koparak pulmoner arter ve/veya dallarını tıkamasıyla oluşur. (1) Venöz tromboemboli (VTE) tanımı derin ven trombozu ve pulmoner emboliyi kapsar. Venöz tromboemboli epizotlarının yaklaşık üçte ikisini derin ven trombozu (DVT) oluştururken, üçte birini DVT'nin eşlik ettiği ve etmediği PE vakaları oluşturur. (2) DVT en sık bacak derin venlerinde görülse de, kol, mezenter ve serebral venlerde de oluşabilir. (3, 4) Klinik olarak ortaya çıkan PE'lerin % 90'ının alt ekstremitelerin proksimal derin venlerinden kaynaklandığı bilinmektedir fakat derin ven trombuslarının 2/3'ü sessiz kalmakta ve gözden kaçmaktadır. Derin ven trombozu seyrinde pulmoner sintigrafi yapılan bir çalışmada hastaların % 40'ında klinik olarak sessiz seyreden PE bulunmuştur. (5) Ayrıca akut PE seyrinde ultrasonografik olarak derin venlerde trombus olguların çoğunda gösterilememektedir.

Pulmoner emboli, kardiyovasküler hastalıklarda miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler hastalıktan sonra üçüncü sıklıkta ölüm nedenidir. Yıllık görülme sıklığı 100.000de 100-200 arasındadır. (6) Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidansı %0.1'in üzerindedir ve tanıyı takiben ilk 3 aydaki mortalite oranı % 15'e varmaktadır. (7) Hastaneye yatırılmış kişiler arasında prevalansı %0.4 iken, topluma dayalı çalışmalarda insidansı %6-20/10.000/yıl civarındadır. (8,9) Her yaş grubunda erkeklerde görülme sıklığı daha fazladır ve mortalite

oranları erkek cinsiyette, yaşlılarda ve zencilerde daha yüksek saptanmıştır. (10, 11) Tedavi edilmemiş hastalarda 30 günlük mortalite %30 iken, erken tedavi edilmiş hastalarda bu oran %10'dur. (12) Tedavi edilmiş hastaların %0.5-5'te kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişmektedir. (9)

Çalışmalar incelendiğinde son 25 yılda VTE insidansında önemli bir değişiklik olmadığı görülmekle birlikte PE mortalite ve morbiditesi yıllar içinde özellikle tanı, tanıdan sonraki risk değerlendirilmesi ve tedavi konusundaki gelişmeler ve uzun dönem antikoagülasyon sayesinde azalmıştır. (6, 13)

2.1.2. Venöz tromboemboliye neden olabilecek risk faktörleri:

Venöz tromboz patogenezinde vasküler hasar, staz ve hiperkoagülabilite (Virchow triadı) yer almaktadır. VTE' ye neden olabilecek risk faktörleri bu üç süreçle ilişkili olup hastalarda sıklıkla birden fazla risk faktörü mevcuttur.

Faktör V Leiden ve protrombin gen (G20210A) mutasyonları, antitrombin III, protein C ve S eksiklikleri, antifosfolipit veya antikardiyolipin antikorları, hiperhomosisteinemi ile faktör VIII, IX ve XI' in düzeylerinin yüksek olması kalıtsal risk faktörleri arasında sayılabilir. (14) Erken yaşta oluşan ve nedeni açıklanamayan tromboembolilerde, embolinin ataklar halinde seyrettiği durumlarda, alışlagelen bölgelerin dışında tromboz gelişenlerde, ailesinde erken yaşta tromboemboli öyküsü olanlarda, neonatal tromboz durumunda ve warfarin'e bağlı deri nekrozu gelişen hastalarda kalıtsal risk faktörlerinin varlığı mutlaka araştırılmalıdır.

İleri yaş (>70), cerrahi işlemler, kalça kırıkları, immobilizasyon, travma, sigara, obezite, kanser, kalp yetersizliği, doğum kontrol hapları, hiperviskozite sendromları, gebelik ve postpartum dönem edinsel risk faktörlerindendir. Trombofilik predispozisyonu bulunan hastalarda dahi normal homeostatik dengeden tromboza geçiş olabilmesi için belirtilen durumlardan birinin gerçekleşmesi gerekir.

Akut PE'de tartışmalar her ne kadar edinsel ve kalıtsal hiperkoagülopati üzerine yoğunlaşmışsa da, aterosklerotik hastalıklar ile spontan venöz tromboz arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir. (15)

2.1.3. Akut pulmoner embolide patofizyoloji ve hemodinami:

Pulmoner kan akımının mekanik olarak tıkanmasına ikincil olarak pulmoner vasküler rezistansın sağ ventrikülün (RV) karşılayamayacağı düzeye yükselmesi ve aktive olan plateletlerden vazokonstriktör ve bronkokonstrüktör mediatörlerin salınması APE'nin temel patofizyolojik mekanizmalarıdır. (16) Pulmoner embolinin klinik bulguları embolinin büyüklüğüne, tıkanan pulmoner vasküler ağacın seviyesine, altta yatan kardiyopulmoner hastalığın varlığına ve ciddiyetine bağlıdır. Sekonder nörohumoral yanıtlar (trombositlerden serotonin, plazmadan trombin ve dokulardan histamin salınımı gibi) patofizyolojik ve hemodinamik sonuçlara katkıda bulunurlar ve benzer vasküler obstrüksiyona rağmen her hastada farklı klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olurlar.

Pulmoner emboli hastalarının büyük kısmında hipoksemi gelişir. Azalmış arteriyel PO_2 (hipoksemi) ve artmış alveolar-arteriyel oksijen basınç farkı, PE' de en temel değişikliklerdir. Önceden kardiyopulmoner hastalığı yokken mikst venöz oksijen içeriğinin azalması akciğer vaskülaritesinin azalmasına, kalp debisinin düşmesine, kan akımının ventilasyon/perfüzyon oranı düşük alanlara yeniden dağılmasına ve atelektatik alanlara kan akımı ile şant olmasına bağlıdır. Pulmoner vasküler yatağın azalması ve nörohumoral etkilerle oluşan bronkokonstriksiyon hipoksemiye neden olup pulmoner vazokonstriksiyon gelişir. Bunun sonucunda pulmoner arter basıncı artar, RV ard yükünün artması RV hipertansiyonu, hipokinezi, dilatasyonu ve triküspit kapağın anüler dilatasyonu sonucu triküspit yetmezliği ile sonuçlanır. Bronkopulmoner arteriyel anastomozların açılması ve pulmoner arteriyovenöz şantların gelişmesi pulmoner basıncı azaltsa da hipoksiyi artırır. (17) Hastaların 1/3'ünde sağ atriyum (RA) ve sol atriyumlar (LA) arası basınç dengesinin tersine dönmesi nedeniyle açık foramen ovaleye bağlı sağdan sola şant görülebilir ve bu durumda daha derin hipoksemi ile paradoksik embolizasyon ve stroke dahi görülebilir. Artmış ölü boşluk solunumu CO_2 ' nin eliminasyonunu azaltsa da medulladaki kemoreseptörler PCO_2 ' deki artışları algılayarak dakikadaki ventilasyon sayısını arttırırlar ve PCO_2 normal hatta sıklıkla da düşük seyreder.

Pulmoner embolinin hemodinamik sekelleri, tıkanan pulmoner vasküler yatağın büyüklüğüne, embolinin sayısına, infarktüs gelişmesine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmamasına, altta yatan kardiyopulmoner hastalığa ve endotelial veya trombositler mediyatörlerin pulmoner yatak üzerine etkilerine bağlıdır. Sağlıklı bireylerde küçük bir alanda

oluşan PE' nin hemodinamik ve klinik belirtileri genelde saptanamazken altta yatan kardiyovasküler hastalık durumunda küçük bir emboli bile hastanın kliniğini aniden bozar. Altta yatan kardiyopulmoner hastalık yokluğunda, pulmoner arterlerin esnek yapısı nedeniyle, pulmoner vasküler alanın %25-30' unun tıkanması pulmoner arter basıncını artırır. Pulmoner arter basıncında belirgin artış ve kalp debisinde düşüş gelişmesi için pulmoner vasküler yatağın en az %40-50' sinin tıkanması gerekir. Pulmoner vasküler yatakta %75'e yaklaşan tıkanma durumunda, RV artan ardyükü kompanse etmede yetersiz kalarak dilate olmaya başlar. Pulmoner embolinin sebep olduğu vazokonstriksiyon ve salgılanan tromboksan A2 ve serotonin de pulmoner vasküler direncin artmasında katkıda bulunurlar. Önceden normal olan RV tarafından akut olarak maksimum oluşturulabilecek ortalama pulmoner arter basıncı 40 mmHg'dır. Ancak pulmoner arter basıncı >40mmHg olduğunda, ince duvarlı RV pompa fonksiyonu yetersiz hale gelmeye başlar. Artmış RV hacmi ve basıncı, duvar tansiyon ve gerilimini artırır. Sağ ventrikül kontraksiyon süresi uzar. Ventriküllerin desenkronizasyonu sonucunda sağ dal bloğu gelişebilir. Sağ ventrikül kontraksiyon süresi uzadıkça erken diyastolik fazda interventriküler septumda sola doğru balonlaşma gelişebilir ve bu durum sol ventrikülün (LV) diyastolik dolumunda azalmaya yol açarak kardiyak outputun ve sistolik arteriyel basıncın azalmasına ve hemodinamik unstabiliteye neden olur.

Hipoksi sempatik tonusu arttırarak sistemik vazokonstriksiyona neden olur. Sistemik vazokonstriksiyonla beraber tüm kompensatuvar mekanizmalar vasküler basıncın artmasını sağlar ve bir süre bu mekanizmalar sayesinde kan basıncı normal olarak sağlanır. Masif emboli olgularında ilk 12 ile 48 saat içinde normal sistemik basınç gözlenebilir ve hemodinamik kararlılığın sürdüğü izlenimi doğabilirken aniden gelişen, vazopressör ajanlara dirençli sistemik arteriyel hipotansiyon ve kardiyak arrest görülebilir. (17) Tanıda aritmi, hipovolemi ve sepsis gibi nedenler dışlandığında 90 mmHg' nin altında seyreden kan basıncında masif emboli düşünülmelidir. Masif embolinin aksine, altta yatan kardiyovasküler hastalığı olmayan submasif embolili hastalarda kalp debisinde beklenmedik artış olabilir. Sistemik vazokonstriksiyonla beraber venöz dönüşün ve atım volümün artışı ve taşikardinin de varlığı ile kardiyak debi artar. (18)

Pulmoner infarktüs ise PE' li olguların ancak %10' unda görülür, bunun nedeni bronşiyal kanlanma ve hava yolları ile oksijenizasyonun sürmesidir. Hemodinamiyi bozmasalar bile distal küçük emboliler de alveolar hemorajiye sebep olabilir ve bunun sonucunda hemoptizi, plevral efüzyon görülebilir ancak genellikle az miktarda olur.

2.1.4. Akut pulmoner embolide klinik değerlendirme

Akut PE klinik açıdan hiçbir belirti vermeden gelişebileceği gibi kardiyojenik şok ve ölüme neden olan masif emboliye kadar değişik şekillerde prezente olabilir. Tanı öncelikle klinik şüpheyeye dayanır. Hastalara zamanında ve doğru tanı konulduğunda mortalite % 10' un altına düşmektedir. (19)

Pulmoner embolide görülen başlıca semptomlar; nefes darlığı, plöretik tarzda göğüs ağrısı, hemoptizi, çarpıntı, öksürük, senkop, anksiyete ve sersemlik hissidir. Akut sağ kalp yetersizliğinin muayene bulgularına sahip masif emboli dışında fizik muayene bulguları özgün değildir. Taşikardi, taşipne, siyanoz, boyunda venöz distansiyon, ral ve ronküs ile DVT' nin geliştiği alt ekstremitelerde şişlik PE bulgularındandır.

Altta yatan başka bir kardiyopulmoner problemi olmayan hastalarda nefes darlığı, taşipne, göğüs ağrısı, çarpıntı ve senkop gibi bulgularının bir ya da birkaçının varlığında akla PE olasılığı gelse de, bu semptomların görüldüğü hastaların yaklaşık yarısında, yapılan tetkiklerle akut PE dışlanmıştır. (20) Pulmoner emboli tanısında genel olarak semptomların ve klinik bulguların duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşüktür. Embolinin ayırıcı tanısında viral veya bakteriyel plörit, pnömoni, pnömotoraks, perikardit, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya kalp yetersizliği alevlenmesi yer almalıdır.

2.1.5. Akut pulmoner emboli tanısı:

Akut pulmoner emboli tanısı öykü ve fizik muayene bulgularına ilave, elektrokardiyografi, akciğer grafisi, laboratuvar tetkikleri (arteriyel kan gazı, D dimer, brain natriüretik peptid, troponin I ve T), venöz ultrasonografi ve görüntüleme metotlarının kombinasyonu ile konulur.

Dispne, takipne, göğüs ağrısı ve senkop gibi semptom ve bulgular tanı koydurucu değildir, ancak tanı testlerinden önce hastalığın 'klinik olasılığının' derecelendirilmesini sağlayarak, izlenecek tanı şemasını belirler. (9) Rutin laboratuvar testleri PE tanısını koydurtmaz ancak

diğer tanıları doğrulamak ya da dışlamak amaçlı kullanımları yararlıdır. Hipoksemi çoğu hastada görülür ancak PO₂' nin normal olması PE' yi dışlamaz.

Hipotansif ve şok tablosundaki hastalarda imkan varsa acil pulmoner anjiyografi yapılması, imkan yoksa ekokardiyografi ile RV yüklenmesinin araştırılması önerilir. Hipotansiyona rağmen RV' ün sağlam olduğunun görülmesi hipotansiyonu açıklayacak başka nedenler araştırılmasını gerektirir.

Hemodinamik olarak iyi durumda olan ve PE' den şüphelenilen hastalarda öncelikle klinik olasılık değerlendirilmelidir. Klinik belirti ve bulgularının hiçbiri duyarlı ya da özgül olmadığından birden fazla bulgunun kullanıldığı algoritmalar geliştirilerek hastalık olasılığının saptanmasına çalışılmıştır. Bu amaçla pekçok skorlama sistemi geliştirilmiştir. En yaygın kabul gören skorlama sistemleri, Wells ve modifiye Genova skorlama sistemleridir. Genova skorlaması dahil diğer skorlama sistemlerinin Wells skorlamasına üstün olmadıkları gösterildiğinden şu an için geçerli ve en yaygın kullanılan sistem Wells klinik skorlamasıdır (Tablo 1). Orjinal veya basitleştirilmiş Wells skoruna göre klinik olasılık belirlenmeli (≥ 6 puan: yüksek risk; 2-6 puan: orta risk; < 2 puan: düşük risk veya ≤ 4 puan: PE klinik olasılığı zayıf; > 4 puan: PE klinik olasılığı kuvvetli), ardından tanıya yönelik ileri incelemeler risk grubuna göre şekillendirilmelidir.

Tablo1: Wells klinik skorlaması

	Puan
DVT şüphesi	3
PE' den daha az olasılıklı başka tanı seçeneği	3
Nabız > 100 /dakika	1,5
DVT/PE öyküsü	1,5
İmmobilizasyon (< 4 hafta)	1,5
Aktif malignite	1
Hemoptizi	1

DVT: Derin ven trombozu, **PE:** Pulmoner emboli

Düşük veya orta olasılıklı olan hastalarda D-dimer testi yapılması, pozitif bulunur ise pulmoner bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi çekilmesi önerilmektedir. D-dimer bir fibrin yıkım ürünüdür ve trombüs oluşumu ile eş zamanlı olarak trombolitik sistem de devreye girdiğinden kandaki düzeyi artır. Bu yüzden negatif bulunması düşük ve orta riskli hastalarda pulmoner emboli tanısını dışlar. PE şüphesi olan 1109 hastada yapılan bir çalışmada D-dimer düzeyi normal bulunan 547 hastanın sadece ikisinde PE gelişmiştir ve negatif prediktif değer %99,6 olarak bulunmuştur. (21) Klinik değerlendirmede pulmoner emboli olasılığı yüksek ise yalancı pozitif sonuçlar nedeni ile D-dimer testinin yeri yoktur, doğrudan pulmoner BT anjiyografi çekilmesi önerilmektedir. Ayrıca D-dimer için sabit sınır değer yerine yaşa göre düzeltilmiş sınır değer kullanılması önerilmektedir (50 yaş ve üzerinde yaş x 10 mcg/L).

Günümüzde multidetektör BT anjiyografi rutin klinik uygulamada tercih edilen görüntüleme metodudur. Pulmoner BT anjiyografide en az segmenter seviyede pulmoner emboli görülmesi anlamlı kabul edilmektedir. Sadece bir segmentte ya da subsegmenter düzeyde emboli saptanması ek inceleme yapılmasını ve kanama riskine göre bireyselleştirilmiş tedaviyi gerektirir. Yüksek riskli ya da pulmoner emboli olasılığı yüksek olan bir hastada pulmoner BT anjiyografi negatif çıkar ise ventilasyon perfüzyon sintigrafisi ve alt ekstremitelere yönelik kompresyon ultrasonografisi gibi ek incelemeler yapılması gerekir. Bu tetkikler sonucunda PE tanısı konulduğunda prognozun değerlendirilmesi için “Pulmonary Embolism Severity Index” (pulmoner embolizm şiddet indeksi; PESI) veya basitleştirilmiş PESI skorlamasının kullanılması ve hastanın masif, submasif, non-masif şeklinde ya da yüksek riskli veya yüksek riskli olmayan PE şeklinde sınıflandırılan hangi klinik forma dahil olduğunun tespit edilmesi önerilir.

Güncel olmayan masif /submasif/nonmasif PE sınıflamasında; masif akut PE’ de BT anjiyografide ana pulmoner arterde emboli ile birlikte , hastanın hemodinamisinde bozulmayı işaret eden hipoksi, hipotansiyon ve şok tablosu, D-dimer ve kardiyak enzimlerinde çok yükselme, ekokardiyografide pulmoner arter basıncında artış ve sağ kalp boşluklarında da genişleme görülür. Submasif PE hastaları ise normotansif, ekokardiyografide RV yetmezlik bulguları olan gruptur. Nonmassif veya küçük PE olarak adlandırılan grupta ise kan basıncı, sağ kalp boyut ve fonksiyonları normal olan hastalar vardır. Tedavi seçiminde bu grupta çok önemlidir. Özellikle masif ve submasif embolilerin tedavisinde hastaneye yatış ve trombolitik tedavi seçeneğini de içeren daha agresif bir tedavi yaklaşımı gerekir. (22)

Güncel olarak kullanılan sınıflamada ise hipotansiyon (sistolik kan basıncında 40 mmHg’

den daha fazla düşüş ve bu hipotansiyonun hipovolemi, aritmi, sepsis gibi bir duruma bağlı olmaması) veya şok varlığında yüksek riskli PE, yokluğunda yüksek riskli olmayan PE’ den söz edilir.

PESI skorumlama sisteminde yaş, erkek cinsiyet, kanser, kronik kalp ve akciğer hastalığı, taşikardi, kan basıncı, solunum sayısı, vücut ısısı, mental durum ve arteriyel oksijen saturasyonu yer almaktadır (Tablo 2).

Tablo 2: Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI) skorumlaması

Değişken	Orijinal PESI	Basitleştirilmiş PESI
Yaş	Yaş/yıl	1 (Yaş>80)
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser öyküsü	+30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10	
Nabız ≥ 110 /dakika	+20	1
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg	+30	1
Solunum hızı ≥ 30 /dakika	+20	
Vücut ısısı $< 36^{\circ}\text{C}$	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
Arteriyel oksijen saturasyonu	+20	1
PESI		Basitleştirilmiş PESI
Düşük risk	Yüksek risk	Düşük risk: 0
Sınıf I: ≤ 65	Sınıf III: 86-105	Yüksek risk: ≥ 1
Sınıf II: 66-85	Sınıf IV: 106-125	
	Sınıf V: > 125	

PESI: “Pulmonary Embolism Severity Index”

PESI I - II veya basitleştirilmiş PESI 0 ise 30 günlük mortalite riski de ≤ 1 'dir ve ayaktan tedavi edilebilecek olan hasta grubunu belirlemede %97 gibi yüksek negatif prediktif değere sahiptir. (23-25) Öte yandan yüksek riskli grupta (PESI sınıf III-V) mortalite sırasıyla %4,8, %13,6 ve %25 olarak bildirilmiştir. (26)

2.1.6. Akut pulmoner embolide tedavi:

Tedavi stratejisine hastaların erken dönem mortalite risk sınıflaması yapılarak karar verilmelidir. Klinik olarak pulmoner emboli olasılığı orta veya yüksek ise tanısal işlemler sürerken tedaviye başlanmalıdır. Ekokardiyografi ile saptanmış RV yüklenmesi ve işlev bozukluğu mortalite riskini öngördürür. Biyobelirteçlerden beyin natriüretik peptit (BNP), N-terminal probeyin natriüretik peptit (NT- proBNP), D-dimer, troponin I ve T ile kalp tipi yağ asit bağlayıcı protein (H-FABP), hemodinamik olarak iyi durumda olan hastalarda pozitif öngördürücü değerlerinden çok negatif öngördürücü değerlerinin yüksek olması nedeni ile erken taburculuk konusunda karar vermek için kullanılabilir. Basitleştirilmiş PESI ≥ 1 olan ve pozitif biyobelirteçleri ve RV yüklenmesi olan hastalar orta- yüksek risk grubunda kabul edilir ve bu hastaların daha yakın takibi gerekir çünkü kurtarıcı reperfüzyon tedavisine ihtiyaç duyabilirler. PESI'den bağımsız olarak biyobelirteç pozitifliği ya da RV yüklenme bulgularından birinin varlığında hastalar orta- düşük risk grubunda yer alır ve hastanede takip edilmeleri önerilir. Basitleştirilmiş PESI 0 ya da PESI I- II olan ve biyobelirteçleri negatif, RV işlevleri normal olan hastalar hastaneye yatış gerektirmeden ayaktan takip edilebilir.

Akut dönemde (ilk 5-10 gün) subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin, subkutan fondaparinux veya intravenöz unfraaksiyone heparin önerilmektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparinler arasında enoksaparin, tinzaparin, nadroparin ve dalteparin yer almaktadır. Akut dönemde başlanan tedaviye warfarin veya yeni oral antikoagülanlar (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) ile devam edilebilir.

Hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalarda acil pulmoner reperfüzyon tedavisi gerekir. Bu durumda kullanılacak olan trombolitik ajanlar streptokinaz, ürokinaz ve rekombinan doku plazminojen aktivatörüdür. Ayrıca orta-yüksek riskli hastalarda da hemodinamik instabilite gelişir ise kurtarıcı trombolitik tedavi uygulanabileceği (sınıf IIa,

kanıt düzeyi B) 2014' te Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) tarafından yayınlanan akut PE kılavuzunda belirtilmiştir. (1)

Sağ kalpte hareketli trombüsü bulunanlar için trombolitik tedavi yüksek mortalite riski nedeni ile tartışmalıdır. Bu hastalarda cerrahi embolektomi düşünülmelidir. Ayrıca trombolitik tedavi kontrendike ise veya başarısız olursa cerrahi embolektomi düşünülmelidir. Bu son gruba giren hastalar için perkütan yolla trombüsün uzaklaştırılması 2014 ESC kılavuzunda sınıf IIa, kanıt düzeyi C olarak yer almıştır.

Alta yatan predispozan bir risk faktörü varlığında gelişen PE' ye provake PE denir ve bu hastalarda tedavi 3 aydır. Provake olmayan PE' de tedavi süresi en az 3 ay olup belirli bir neden olmaksızın gelişen ilk PE atağından sonra kanama riski düşükse daha uzun süreli antikoagülan kullanılabileceği belirtilmiştir. Provake olmayan PE' nin ikinci atağından sonra ömür boyu antikoagülan tedavi önerilir.

Uzun süreli tedavi alması gereken ancak antikoagülan tedavi almasında sakınca olan hastalarda inferior vena cava filtreleri önerilmektedir.

2.2. Pulmoner Embolide Ekokardiyografi ile Sağ Kalbin Değerlendirilmesi

Ekokardiyografi yatak başı yapılabilen, hızlı sonuç veren, kolay ulaşılabilir, ucuz ve hasta için risk taşımayan, invaziv olmayan bir tanı aracıdır. Ekokardiyografinin akut pulmoner embolide kullanımı giderek artmaktadır. Pulmoner emboli şüphesi olan hastalarda ekokardiyografi sağ kalp boyut ve fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, hastanın risk sınıflamasının hızlı ve doğru olarak yapılmasında, hemodinamik durumun ve tedavi yanıtının takibinde de kullanılmaktadır. Akut pulmoner embolide ekokardiyografik olarak kötü prognoz bulgularının varlığı daha agresif tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmektedir. Transtorasik ekokardiyografinin PE tanısında duyarlılığı düşük olup [duyarlılığı %29-52 özgüllüğü ise %87-96 arasında değişmektedir (27)] görüntü elde edilmesinin ve yorumlanmasının operatör

bağımlı olması en önemli kısıtlılığıdır.

Akut PE' de hastaların %25-40'ında ekokardiyografi bulguları mevcuttur. (28) Sağ ventrikülde dilatasyon ve hipokinezi, interventriküler septumun anormal hareketi, triküspit yetmezliği ve vena kava inferiorda inspiratuar küçülmenin olmayışı akut PE' de en sık görülen ekokardiyografi bulgularıdır. (29) Ekokardiyografi ile ayrıca, kalbin sağ tarafında yer almakta olan trombüsleri veya nadir de olsa santral yerleşimli pulmoner arter trombüsü görüntülenebilir. Pulmoner arterler içindeki özellikle ana pulmoner arterdeki trombüsü göstermede transözafagial ekokardiyografi (TEE) daha faydalıdır. Transözafagial ekokardiyografi ana pulmoner trunkus, sağ pulmoner arter ve sol pulmoner arterin proksimal kısmı ve dört pulmoner ven için üstün görüntüleme sağlar. Ancak yine de anatomik olarak ana pulmoner arter ve bunun ana dallarından daha periferde yer alan embolilerin TEE ile bile gözden kaçma olasılığın mevcut olduğu unutulmamalıdır.

2.2.1. Pulmoner embolide sağ ventrikül boyut ve fonksiyonlarının konvansiyonel ekokardiyografik parametreler ile değerlendirilmesi:

Normal RV hilal şeklinde karmaşık bir yapıdır ve LV' ü bir taraftan sarar. Karmaşık yapısı nedeniyle RV' ün tek bir ekokardiyografik pencereden tümüyle değerlendirilmesi mümkün olmaz. Bu nedenle RV' ü değerlendirirken bir çok transtorasik pencereden (parasternal uzun ve kısa aks, sağ ventrikül “inflow” (giriş yolu), sağ ventrikül “otflow” (çıkış yolu), apikal 4 boşluk ve subkostal) yararlanmak gerekir. Sağ ventrikül yapısının karmaşıklığı, kantitatif değerlendirmeyi güçleştirmektedir ve bu nedenle RV günlük ekokardiyografi pratiğinde sıklıkla kalitatif olarak değerlendirilmektedir.

Normal koşullarda RV, düşük olan pulmoner vasküler dirence karşı çalıştığı için ince duvarlı, düşük basınçlı ve kompliyansı yüksek olan bir yapıdır. Sağ ventrikül boyut ve fonksiyonundaki değişiklikler pulmoner vasküler direnç ve sol boşluklardan iletilen yük artışının göstergesidir. Ayrıca RV' ün displazisi, infarktüsü gibi intrensek bozuklukları da RV' de dilatasyona ya da duvarların incelmesine neden olabilir. Bu nedenlerle RV boyutları ve duvar kalınlığının ölçümü RV fonksiyon değerlendirmesinin bir parçası olmalıdır.

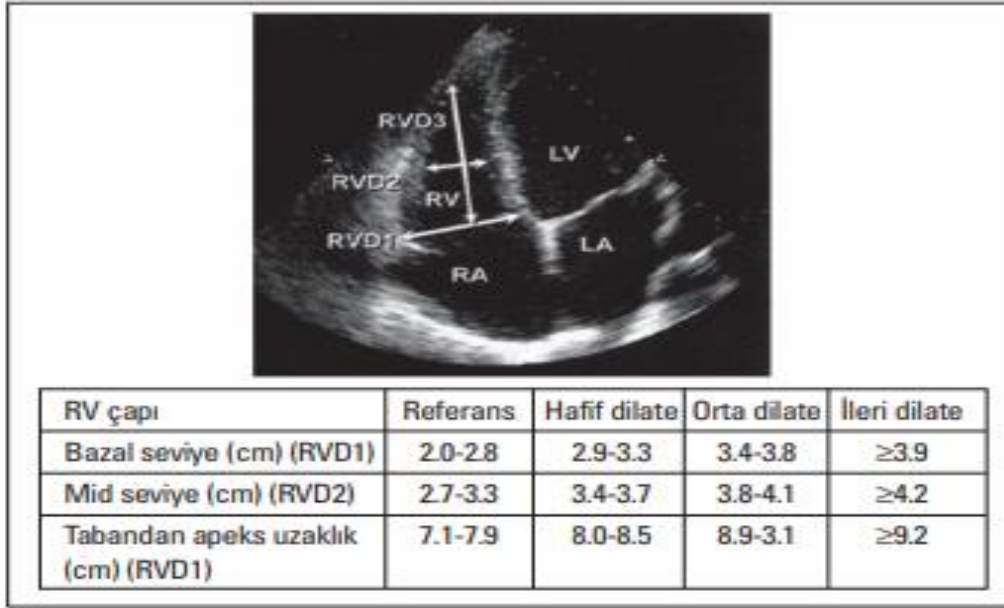
Akut PE olgularında, RV disfonksiyonunu tanımlamada; RV dilatasyonu, RV duvarında hipokinezi, interventriküler septumun paradoks hareketi, triküspit yetmezliği, pulmoner arter çapının artışı ve RV diyastol sonu çapının LV diyastol çapına oranında artış gibi parametreler kullanılmaktadır (Tablo 3). (30-32) Akut PTE olgularında transtorasik ekokardiyografide, RV fonksiyon bozukluğu ile erken mortalite ve kötü klinik seyir ilişkilidir. (33, 34)

Tablo 3: Sağ ventrikül disfonksiyonunu tanımlamada kullanılan kriterler

Kalitatif sağ ventrikül dilatasyonu ve hipokinezisi (apikal, subkostal veya transözofageal 4-boşluk görüntülerde)
Prekordiyal görüntülerde sağ ventrikül diyastol sonu çapı >30 mm
Pik triküspid yetmezlik velositesi >2.8 m/sn veya inspiratuar kollapsı azalmış vena kava inferior varlığında >2.5 m/sn
Sağ ventrikül hipertrofisi (>5-7 mm)
Vena kava inferiorun inspiratuar kollapsının azalması
Sağ ventrikül diyastol sonu alanı/sol ventrikül diyastol sonu alanı >0.6
Sağ pulmoner arter çapı>12 mm/m ²

2.2.1.1. Sağ ventrikül boyutu ve duvar kalınlığı:

Sağ ventrikül büyüklüğünü değerlendirmenin en kolay yolu RV ve LV boyutlarının karşılaştırılmasıdır. Sağ ventrikül/sol ventrikül diyastolik minör eksen boyutları ve apikal 4 boşluk görüntülerde RV diyastolik alanının LV diyastolik alanından daha büyük olması, kardiyak apekse RV' ün de katılması RV' ün dilate olduğunu gösterir. Apikal 4 boşluk pencerede, RV çaplarının ölçümü Resim 1' de gösterilmiştir. Sağ ventrikül çapı bazal seviyede 2.9-3.3 cm ve orta seviyede 3.4-3.7 cm ise hafif; bazal seviyede ≥ 3.9 cm ve orta seviyede ≥ 4.2 cm ise ileri derecede RV dilatasyonu olduğu söylenebilir. Ekokardiyografide apikal 4 boşluk görüntüde, RV end-diyastolik volümü / LV end-diyastolik volümü 0.6' nın üzerinde ise RV disfonksiyonu ve dolayısıyla kötü prognoz lehinedir. (35)



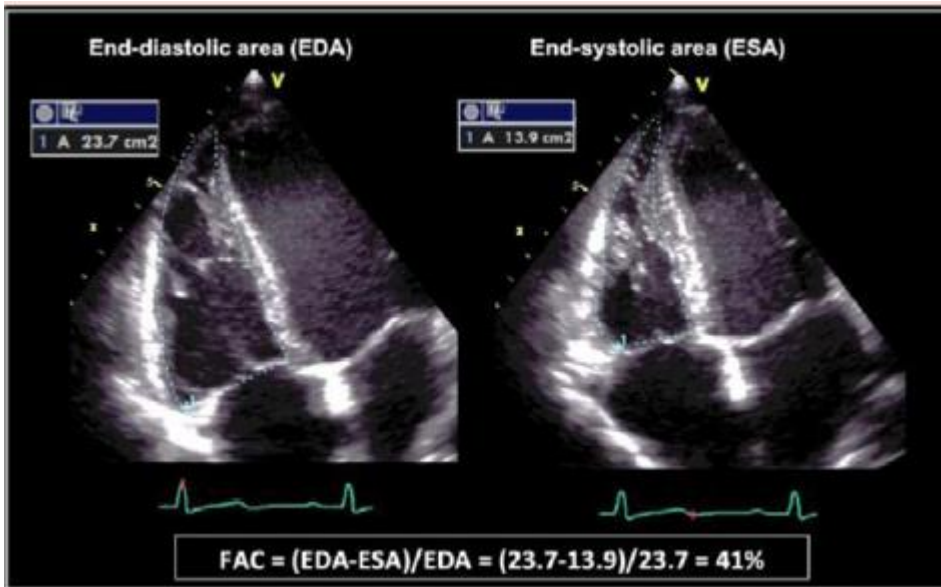
Resim 1: Sağ ventrikül boyutunun değerlendirilmesi

Akut PE' de, RV ardyükünün akut olarak artışı RV dilatasyonuna sebep olur. Uzun dönemde RV hipertrofisi gelişebilir. Modifiye parasternal uzun eksen pencerede RV inflow görüntüde ölçülen RV lateral duvar kalınlığının 3.4 ± 0.8 mm olduğu bildirilmiştir. Klinikte pratik olarak lateral duvar kalınlığının 5 mm üzeri olması RV hipertrofisi olarak değerlendirilmektedir. Sağ ventrikül basınç yükü varlığında RV lateral duvarı gibi interventriküler septumda da hipertrofi meydana gelebilir. Sağ ventrikül duvar kalınlığı için subkostal pencereden triküspit kapak korda düzeyinden, elektrokardiyografide (EKG) R dalgasının tepe noktasındayken yapılan ölçümlerin daha tutarlı ve RV pik sistolik basıncı ile daha iyi uyum sağladığı gösterilmiştir.

2.2.1.2. Sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları:

Sağ ventrikülün karmaşık geometrik yapısı ve endokardiyal sınırların her zaman iyi değerlendirilememesi nedeni ile RV sistolik fonksiyonu sıklıkla kalitatif olarak değerlendirilir. Sağ ventrikül disfonksiyonu, ventilasyon perfüzyon sintigrafisinde $>30\%$ perfüzyon defekti olan PE hastalarının 92% ' sinde tespit edilmiştir. (36) Çoğu çalışmada RV disfonksiyonu kriteri olarak RV serbest duvarının kalitatif hipokinezi alınmıştır. (7)

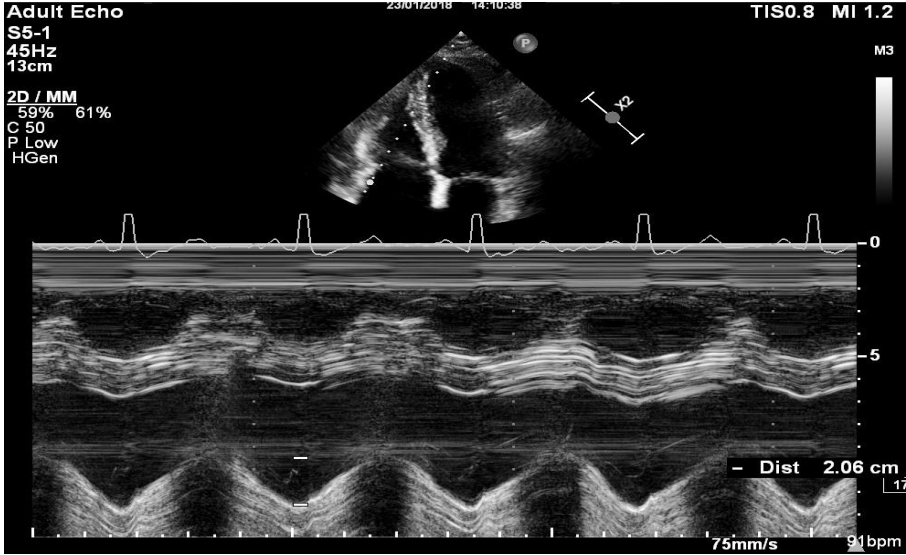
Apikal 4 boşluk görüntülerde RV' ün diyastol ve sistol sonu alanlarının farkının diyastol sonu alanına oranı ile RV fraksiyone alan değişimi hesaplanabilir (Resim 2). Ancak RV fonksiyonu ardyük ve transseptal basınç farkından oldukça etkilendiği için alan değişimi rutin olarak kullanılmaz. Ekokardiyografide ölçülen RV fraksiyone alan değişimi manyetik rezonans görüntülemeye ve radyonüklid incelemede ölçülen RV ejeksiyon fraksiyonu ile uyumlu bulunmuştur. Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişiminin normal değerleri %32-60' tır; %25-31 arasındaki değerler hafif, ≤ 17 olan değerler ağır derecede sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu olarak kabul edilir.



Resim 2: Sağ ventrikül fraksiyone alan değişimi ölçümü

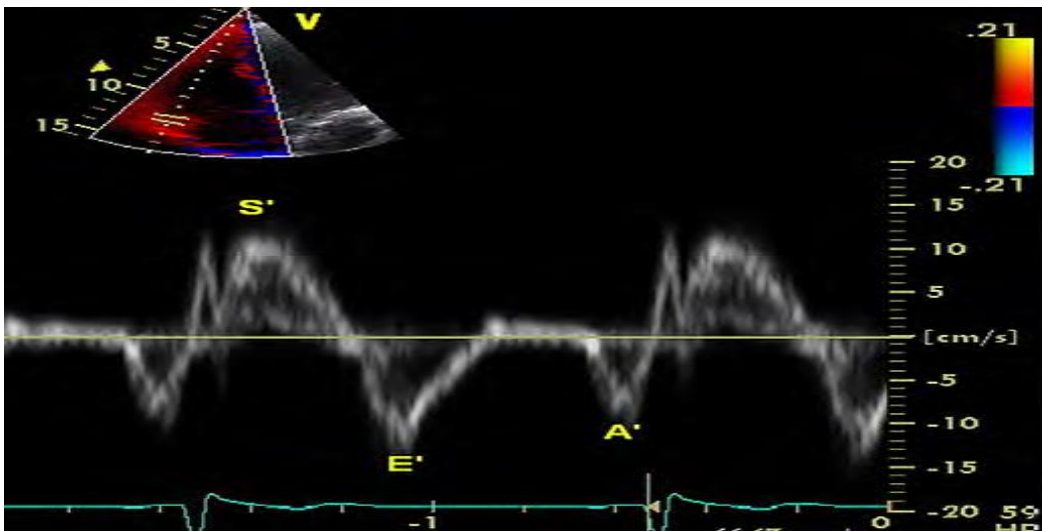
Sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirirken triküspit kapak Doppler incelemesi ve triküspit anülüsün doku Doppler incelemesi kullanılmaktadır. Ekspiryum sonunda yapılan triküspit kapak Doppler inflow incelemesinde E/A<1 ve erken diyastolik deselerasyon zamanının uzamış olması (>160ms) RV diyastolik disfonksiyonu göstermektedir. Triküspit anülüsten yapılan doku Doppler incelemesinde ise sistolik (S) ve erken diyastolik (E') velositeler azalmıştır; E'/A'<1 ve izovolümetrik relaksasyon zamanının 10msn'den büyük olması RV diyastolik disfonksiyonu tanısı koyulmasına yardımcıdır.

Sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu değerlendirmede triküspid anülüsün apikale sistolik ekskürsyonu (TAPSE) ve triküspit anülüsün longitudinal hızı (RV S) kullanılacak parametrelerdir (sırasıyla Resim 3 ve Resim 4).



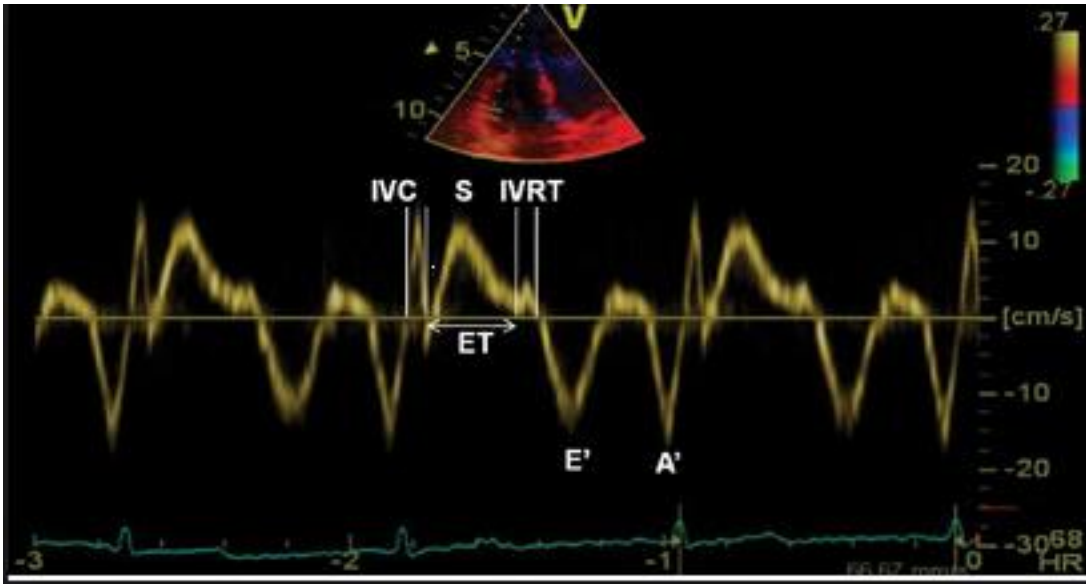
Resim 3: Triküspit anüler düzlemin sistolik hareketinin ölçümü.

TAPSE' nin normal değeri 15-20 mm ve RV S'nın normal değeri 15.5 ± 2.6 cm/sn olup TAPSE <15mm ve RV S <11.5cm/sn olması RV sistolik disfonksiyonunu gösterir. İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (PAH) hastalarda triküspit anülüsün sistolde apikale yer değiştirmesinin kateter ile karşılaştırıldığında RV sistolik fonksiyonu ile uyumlu olduğu ve prognostik önemi olduğu gösterilmiştir. (37) Otuz beş akut PE hastasının 6 ay süre ile seri ekokardiyografiler ile takip edildiği bir çalışmada, TAPSE, RV' nin apikal sistolik velositesinin bazal sistolik velositeye oranı ve RV' nin bazal segmentinin geç diyastolik velositesi PE' nin yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. (38)



Resim 4: Triküspit anülüs doku Doppler trasesi

Global ventrikül performansını yansıtan miyokardiyal performans indeksi (MPI), izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ve izovolümetrik kontraksiyon zamanının (ICT) toplamının pulmoner ejeksiyon zamanına (PET) bölünmesi ile hesaplanır [Tei indeksi=(ICT+IVRT)/PET]. Apikal 4 boşluk görüntüde triküspit yetersizlik akımı süresinden (veya transtriküspit Doppler trasesinde diyastolik akımın bitiminden bir sonraki diyastolik akım başlangıcına kadar geçen süreden) parasternal kısa aks görüntüden “pulsed wave” Doppler ile RV çıkış yolu akım örneğinden elde edilen ejeksiyon süresi çıkarılıp kalan değerin ejeksiyon süresine bölünmesi ile bulunur. Ayrıca triküspit anülüs doku Doppler trasesinden yararlanılarak da RV miyokardiyal performans indeksi hesaplanabilir (Resim 5).



Resim 5: Miyokardiyal performans indeksinin ölçümü

Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksinin normal değeri 0.28 ± 0.04 ’ tür. Sistolik disfonksiyonda izovolümetrik kontraksiyon süresinde uzama ve ejeksiyon süresinde kısalmaya bağlı; diyastolik disfonksiyonda ise izovolümetrik relaksasyon zamanında uzamaya bağlı olarak MPI artar. PAH hastalarında RV sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak, RV MPI’ da artış saptanır ve bu artışın kötü prognoz ve olumsuz olayları öngörmede yararlı bir prediktör olduğu bildirilmiştir. (39) Pulmoner hipertansiyonu olan 100 hastanın dahil edildiği bir çalışmada doku Doppler görüntüleme metodu ile akut PE olan hastalarda kronik pulmoner hipertansiyonu olan hastalara göre RV MPI’ nin arttığı, LV MPI’ nin ise azaldığı gösterilmiş ve RV MPI/LV MPI >1.2 olması akut PE tanısında %82 duyarlı ve %83 özgül

bulunmuştur. (40) Bir başka çalışmada lateral triküspid anülüsten doku Doppler görüntüleme ile elde edilen RV Tei indeksinin >0.55 olması APE tanısında %85 duyarlı ve %78 özgül bulunmuştur. Aynı çalışmada, mitral E velositesinin RV Tei indeksine bölünmesi ile elde edilen M indeksinin < 112 olmasının APE için duyarlılığı ve özgüllüğü %92 olarak bulunmuştur. (41)

İzovolümik kontraksiyon periyodunda RV içindeki basınç değişimini yansıtan dP/dT , RV' ün kontraksiyon gücünün göstergesidir. İzovolümik kontraksiyon periyodunda sürekli dalga (continuous wave) Doppler ile alınan triküspit yetersizliği velositesindeki değişim dP/dT' yi yansıtır. Triküspit yetersizliği velositesinin 2m/s ile 1m/s düzeyindeki gradiyent farkı ($4 \times 2^2 - 4 \times 1^2$) saniye değerinden zamana bölünerek elde edilir; RV $dP/dT = 12 \text{ mmHg/saniye}$.

Son kılavuzda belirtilen RV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerin normal değerleri Tablo 4' te özetlenmiştir. (42)

Tablo 4: Sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerin normal değerleri

	Ortalama $\pm$ Standart sapma	Anormal kabul etme sınırı
TAPSE (mm)	$24 \pm 3,5$	<17
Pulsed Doppler S hızı (cm/s)	$14,1 \pm 2,3$	$<9,5$
Renkli Doppler S hızı (cm/s)	$9,7 \pm 1,85$	$<6,0$
RV fraksiyone alan değişimi (%)	49 ± 7	<35
Pulsed Doppler MPI	$0,26 \pm 0,085$	$>0,43$
Doku Doppler MPI	$0,38 \pm 0,08$	$>0,54$
E dalga deselerasyon zamanı (ms)	180 ± 31	<119 veya >242
E/A	$1,4 \pm 0,3$	$<0,8$ veya $>2,0$
E'/A'	$1,18 \pm 0,33$	$<0,52$
E'	$14,0 \pm 3,1$	$<7,8$
E/e'	$4,0 \pm 1,0$	$>6,0$

TAPSE: Triküspit anüler düzlemin sistolik hareketi; **S:** Triküspit anüler sistolik velosite; **RV:** Sağ ventrikül; **MPI:** Miyokard performans indeksi; **E:** Triküspit erken doluş velositesi; **A:** Triküspit geç doluş velositesi; **E':** Triküspit anülüs doku Doppler erken diyastolik velosite; **A':** Triküspit anülüs doku Doppler geç diyastolik velosite

2.2.1.3. Sol ventrikül eksantrite indeksi:

Septal düzleşme RV ve LV arasındaki anormal basınç farkına bağlıdır. Normal kalpte LV' deki daha yüksek basınca bağlı olarak LV' ün yuvarlak şekli tüm kalp döngüsü boyunca korunmaktadır. Sağ ventrikül basıncı arttıkça septumun bu normal kurvatürü değişerek düzleşmekte ve LV' e doğru yer değiştirmektedir. Sağ ventrikülde yalnız volüm yükü olan durumlarda septum diyastolde düzleşmişken, basınç yükü söz konusu olduğunda hem diyastol hem de sistolde düzleşir. Septal düzleşme LV eksantrite indeksi ile kantifiye edilebilmektedir. Parasternal kısa aks görüntülerde kordal düzeyde LV' ün interventriküler septuma paralel olan aksının aynı görüntüde septuma dik olan aksına oranı şeklinde hesaplanır. Normal bireylerde bu oran 1 veya 1'e yakındır. Septal düzleşme durumunda bu oran 1' den büyük olmaktadır. İdiyopatik PAH' u olan 59 hastada yapılan bir çalışmada, LV eksantrite indeksinin ≥ 1.7 ve TAPSE' nin ≤ 15 mm olmasının kötü prognoz göstergesi oldukları gösterilmiştir. (43)

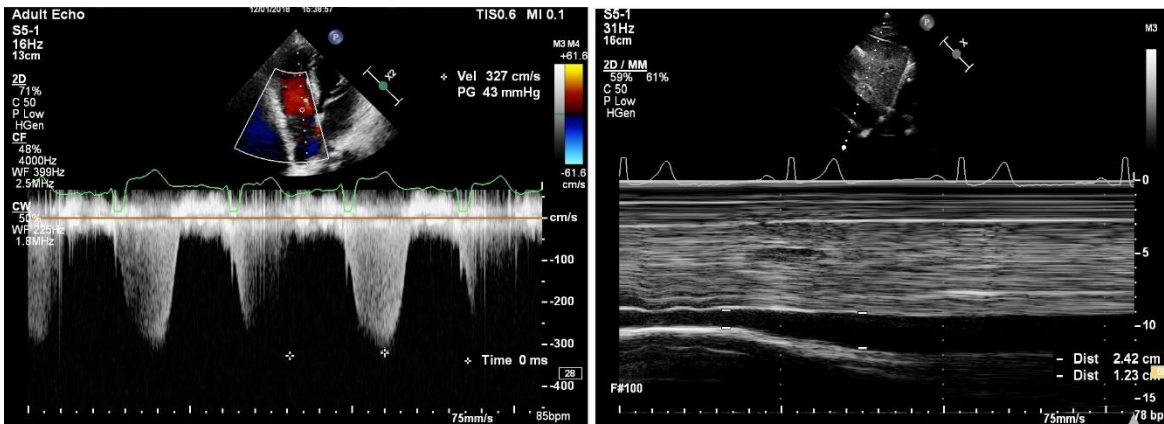
RV fonksiyonları değerlendirilirken RV çıkış yolu (RVOT) ve pulmoner arter çapları da değerlendirilmelidir. RVOT parasternal kısa akstan aortik kapak düzeyinden ve pulmoner kapak düzeyinden değerlendirilir. Yine aynı pencereden pulmoner arter çapları ölçülür.

2.2.1.4. Pulmoner arter ve pulmoner arter basıncı:

Kronik pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda pulmoner arter sıklıkla genişler. Pulmoner arterin çapı kapak altı seviyede 1.5 - 2.1 cm' dir; pulmoner arter çapı 2.2 - 2.5 cm ise hafif, ≥ 3.0 cm ise ileri dilate demektir. Pulmoner hipertansiyonda pulmoner kapağın M mod incelemesinde sistolde karakteristik W şeklinde açılım görülür. Pulmoner kapak sistolde hızlı açılır, sistol ortasında yarı kapanır ve geç sistolde kısmen yeniden açılır. Pulmoner kapağın sistolde bu şekilde hareket etmesi olasılıkla pulmoner vasküler rezistans artışına ve proksimal pulmoner arter içinde sistolik basınç dalgasının erken yansımasına bağlıdır. Diyastol boyunca pulmoner arter ile RV arasındaki basınç farkının büyük olması nedeniyle atriyal kontraksiyon ile pulmoner kapak parsiyel olarak bile olsa açılmaz. Bu da normalde atriyal kontraksiyona bağlı görülen presistolik "a" dalgasının kaybolmasına yol açar. Sağ ventrikül preeksiyon süresinin RV ejeksiyon süresine oranı uzar.

Pulmoner darlık veya RV çıkış yolunda darlık bulunmadığı durumlarda sistolik pulmoner

arter basıncının RV basıncına eşit olduğu kabul edilir. Tahmini pulmoner arter basıncı hesabında en güvenilir yöntem triküspit yetersizliği üzerinden yapılan ölçümdür (Resim 6). Sadeleştirilmiş Bernoulli denkleminde triküspit yetersizlik jetinin maksimum hızını kullanarak transtriküspit gradiyent hesaplanır ve transtriküspit gradiyente ortalama RA basıncı eklenerek kateterizasyon ile elde edilene çok yakın RV sistolik basınç değerleri elde edilir. Sistolik pulmoner arter basıncı hesaplanırken Doppler kursorünün yetersizlik akımına paralel düşülmesi önemlidir. Sistolik pulmoner arter basıncı Bernoulli denklemi kullanılarak, apikal 4 boşluk veya RV giriş yolu pencerelerinden elde edilen triküspit yetersizlik akımının tepe hızının karesinin 4 katına RA basıncının eklenmesi ile bulunur. Sağ atriyal basınç subkostal görüntüden inferiyor vena kavanın çapı ve venin solunum sırasındaki değişkenliğine (inspiratuvar kollapsı) göre tahmin edilir. Inferiyor vena kava çapı normalde 1.2 - 2.3 cm' dir ve inspiryumda %50' den fazla küçülür. Çoğu zaman sabit bir değer olarak 5 ya da 10 mmHg esas alınsa da inferiyor vena kava normalse (<2,1cm) ve inspiryumla >%50 kollabe oluyorsa 3mmHg; genişse (>2,1cm) ya da inspiryumda <%50 kollabe oluyorsa 15mmHg, ara değerler için 8mmHg; geniş ve inspiryumda hiç kollabe olmuyorsa en az 20mmHg olarak kabul edilmelidir. (44)



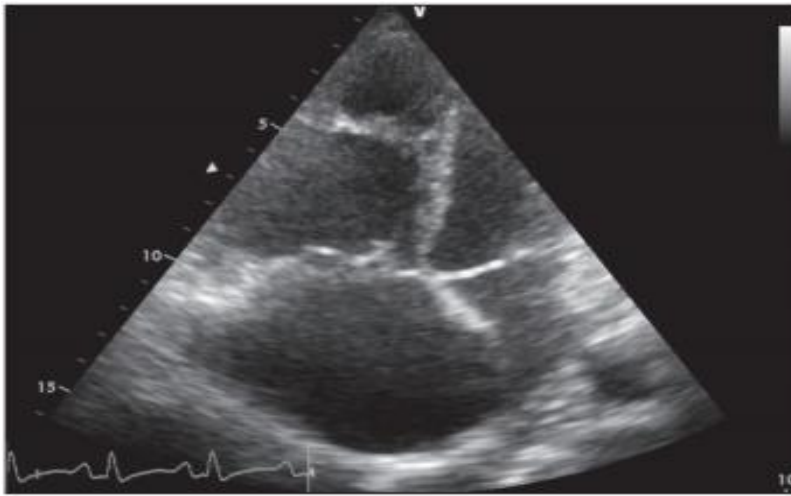
Resim 6: Triküspid yetersizlik zirve hızının ve sağ atriyum basıncının tahmini

Pulmoner hız akselerasyon zamanı (pulmoner kapaktan geçen akımın başlangıcından tepe noktasına kadar geçen süre) ortalama pulmoner arter basıncının tayininde kullanılabilir [79 - (0.45 x pulmoner hız akselerasyon zamanı formülü ile]. Pulmoner velosite akselerasyon zamanının normal değeri >130 msn olup pulmoner hipertansiyonda bu süre kısalır. Pulmoner hız akselerasyon zamanı kalp hızı ve kardiyak debiden etkilenebilir.

‘McConnell bulgusu’ akut PE’ de RV serbest duvarının orta segmentinin hipokinetik, ancak apikalının normokinetik olmasıdır. Sağ ventrikül apikalının hiperdinamik LV apikali tarafından çekilmesi, RV’ nin art yükünde meydana gelen artış nedeni ile RV’ nin daha sferik hale gelmesi ve basınç yükünün özellikle serbest duvar orta segmentine doğru dağılması ve serbest duvarın segmenter iskemisi ‘McConnell bulgusunun’ patofizyolojik mekanizmaları olarak öne sürülmüştür. (45) ‘60/60 bulgusu’ Doppler ekokardiyografi ile triküspid yetmezliği basınç gradient <60 mmHg olan bir hastada pulmoner akselerasyon zamanının ≤ 60 ms olmasıdır. Hem ‘McConnell’ hem de ‘60/60’ bulgusu akut PE için duyarlılığı düşük, ancak özgüllüğü yüksek bulgulardır. (46) Bir başka çalışmada pulmoner vasküler yatağın $<25\%$ ’ini ilgilendiren küçük akut PE’ de pulmoner akselerasyon zamanının kısaldığı, daha geniş alanı ilgilendiren akut PE’lerde ise ‘McConnell bulgusu’ ile uyumlu olacak şekilde RV serbest duvarının orta segmentinin pik sistolik strain’inin azaldığı görülmüştür. (47)

2.2.2. Pulmoner embolide sağ atriyum boyut ve fonksiyonlarının konvansiyonel ekokardiyografik parametreler ile değerlendirilmesi:

Sağ atriyum en sık apikal 4 boşluk görüntülerden, uzun aks boyutu ve buna dik interatriyal septum ile lateral duvar arasında uzanan küçük aks boyutu ölçülerek değerlendirilir. Kabaca LA boyutlarının aşılması RA dilatasyonu düşündürür (Resim 7).



Resim 7: Akut pulmoner embolili bir hastada sağ atriyum ve ventrikülde dilatasyon

Sağ atriyum küçük boyutu normalde 2.9-4.5 cm arasındadır; küçük boyutu 4.6-4.9 cm arasında iken hafif, 5.0-5.4 cm arasında ise orta ve 5.4 cm' den büyük ise ciddi derecede RA dilatasyondan bahsedilir. Sağ atriyum hacim indeksinin normal değeri ise kadınlarda $21 \pm 6 \text{ mL/m}^2$ ve erkeklerde $25 \pm 7 \text{ mL/m}^2$ dir. Akut PE hastalarında artmış RV diyastolik basıncı ve fonksiyonel triküspit yetersizliğine bağlı olarak RA dilate olur ve artmış RA boyutu kötü prognoz belirteçlerindendir.

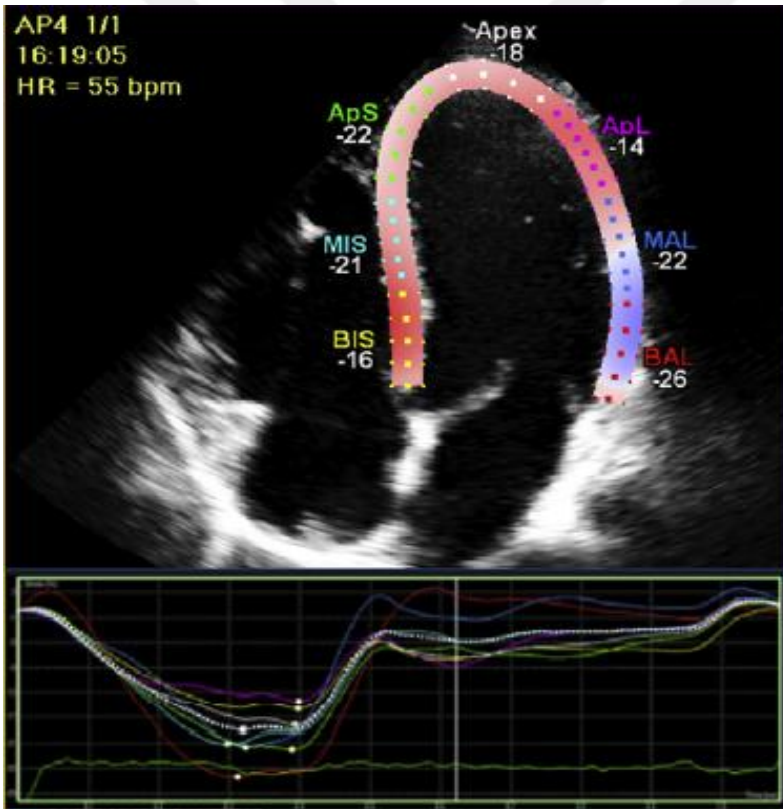
2.2.3. Pulmoner embolide sağ ventrikül fonksiyonlarının “Speckle Tracking” ekokardiyografi ile değerlendirilmesi:

2.2.3.1. “Speckle Tracking” ekokardiyografi:

Strain ve strain rate ekokardiyografi, doku Doppler prensibine dayalı kardiyak görüntüleme metodudur. İlk kez Mirskey ve Parmley miyokardın mekanik özelliklerini değerlendirmek amacıyla miyokardiyal straini tanımlamışlardır. (48) Heimdal ve ark. ise ilk kez 1982’ de doku Doppler metodu ile longitudinal gerçek zamanlı strain ve strain rate ölçümelerini tanıtmışlardır. (49) Strain ve strain rate ekokardiyografi 1990’ lı yılların sonunda ventriküler performansı ölçen birer metod olarak hayata geçmiştir. Strain ve strain rate ekokardiyografi, doku Doppler ekokardiyografideki miyokardiyal komşu segmentlerin translasyon ve gerilmesinden etkilenmediğinden bölgesel miyokardiyal işlevin değerlendirilmesinde daha üstün bir yöntemdir. Aynı zamanda doku Doppler incelemede görüntülenen bölgedeki miyokardiyal segmentin ölçülen hızı açığa bağımlı olması ve maksimal hızların kesin belirlenmesini zorlaştırması da strain ve strain rate ekokardiyografinin bölgesel duvar hareketlerinin nicel olarak incelenmesinde daha ön planda olmasını sağlamaktadır. (50)

Kalp kasından yansıyan ultrason dalgalarının interferansı iki boyutlu gri skala görüntüde her bir bölgesinde diğerinden farklı, rastgele ve düzensiz bir parlaklık (speckle) oluşturur. Bu parlaklıkların rastgele dizilişi aynı zamanda her bir miyokard bölgesi için parmak izi gibi özel görünümünü sağlar. Parlak yansımalar miyokard hareketiyle birlikte hareket ettiği için bir frame’ den diğerine geçildiğinde bu parmak izi niteliğindeki parlak yansımalar kısmen şeklini koruyarak farklı bir konuma hareket eder. Böylece, bir frameden gri skala yansımaları tanımlanmış referans bir bölgenin sonraki framede farklı lokasyonları tarayarak en benzer

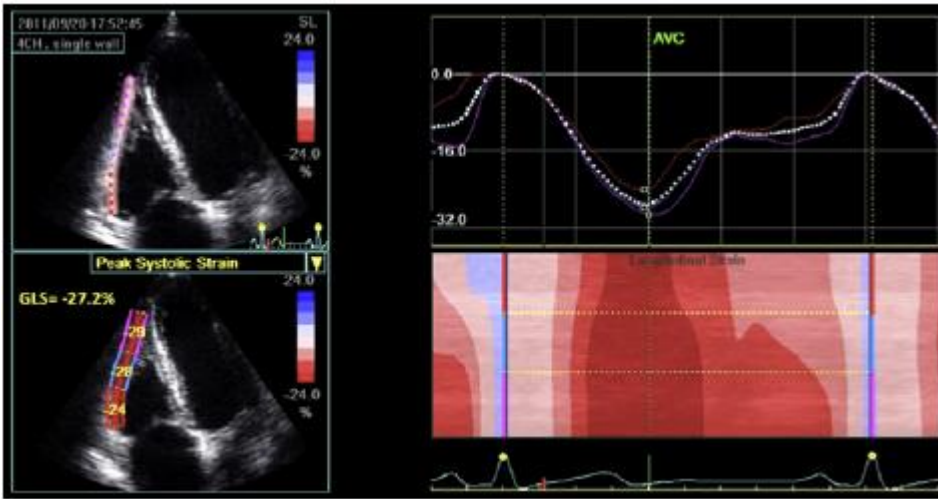
yansıma paterni gösteren bölgeyi bulan bir arama algoritması yardımıyla yeni pozisyonu tespit edilebilir. (51) Bu durumda 2D gri skala görüntüde “Speckle tracking” yöntemiyle bir miyokard bölgesinin siklus boyunca hareket-zaman eğrisi elde edilebilir. Buradan ilgi alanın hızı, hareket eğrisinin zaman derivatifi alınarak veya hareket miktarının frame zaman aralıklarına bölünmesiyle bulunabilir. İki miyokard alanı eş zamanlı takip edilirse bunlar arasındaki deformasyon miktarı (lagrangian strain) birim uzunluğa düşen rölatif hareket oranlarının ölçümüyle ve birim zamana düşen strain (yani strain rate) benzer şekilde strain eğrisinin zaman derivatifi alınarak hesaplanır. “Speckle tracking” tekniğiyle segment sınırları arasına otomatik olarak yerleştirilen ilgi alanları sayesinde segment uzunluklarındaki değişim ölçülerek her bir segmentin ayrı ayrı ve tüm segmentlerin ortalama straini hesaplanabilir (Resim 8 ve Resim 9).



Resim 8: “Speckle tracking” ekokardiyografi ile sol ventrikül global longitudinal strain değerlendirilmesi

Bu yöntemle, ultrason ışını geliş yönünde değil, iki boyutta duvar hareket yönü boyunca doku takip edildiği için açı bağımsız gerçek segmenter strain ve strain rate hesaplanmaktadır. Ayrıca uygulama otomatik segmentasyon olanağı sağlayarak elle tespit edilen ilgi alanlarına göre sonuçların daha tekrarlanabilir olmasını sağlar. Prensipte “Speckle Tracking” tekniği

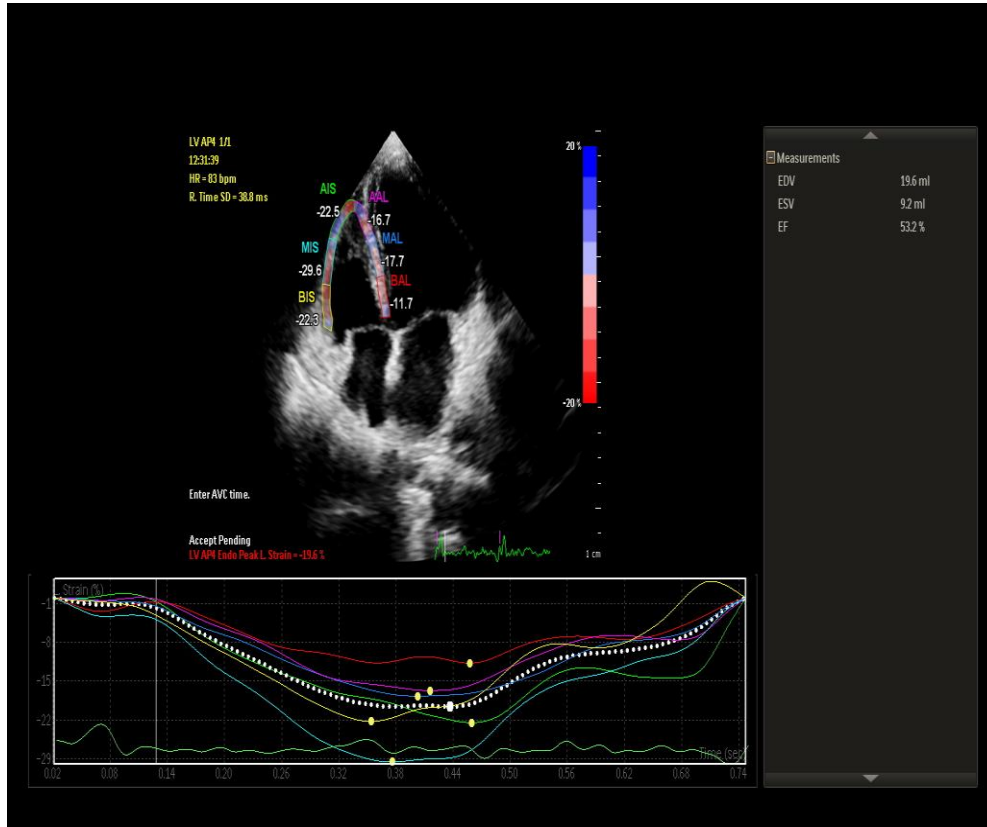
hareketin yönünden bağımsızdır ve çapraz yönlü hareketi de takip edebilir. (52) Bu özellikten faydalanılarak aynı apikal uzun eksen iki boyutlu görüntü de çok sayıda ilgi alanı takip edilerek hem uzun hem de transvers ekseninde strain ve strain rate görüntülenebilmektedir. Bununla birlikte tekniğin başarısı büyük ölçüde frame hızı ve lateral çözünürlüğünün iyi olmasına bağlıdır ki lateral rezolüsyon derinlik ve frame hızı arttıkça azalmaktadır. Lateral çözünürlüğü artırmak için düşük frame hızları kullanıldığında ise özellikle yüksek kalp hızlarında, frame geçişleri arasında ilgi alanı fazla miktarda yer değiştirdiğinden doğru takibi mümkün olmamaktadır. Bu nedenle günümüz teknolojisi ile speckle tracking tekniği optimal 50-70 f/sn frame hızlarında işlemektedir. Doku Doppler tekniğine göre oldukça düşük olan bu frame hızları nedeniyle yöntemin temporal çözünürlüğü sınırlıdır. Bu durum özellikle ani gelişen izovolümik fazlar ve diyastolün erken ve geç doluş fazlarında zirve strain rate değerlerin olduğundan daha düşük ölçülmesine neden olurken sistolik hız ve strain daha az etkilenir. Ayrıca eko boşlukları, reverbarasyon artefakları, kontraksiyon sırasında kalbin kısmen kendi eksenini etrafında dönmesi ve translasyon etkileri gibi çeşitli faktörlerden dolayı aynı kesitin görüntülenememesi speckle paterninde değişiklikler yaparak ilgi alanlarının doğru takibini zorlaştırabilir. Bir ilgi alanı doğru takip edilemediğinde o segmentin strain ve SR değerleri olduğundan daha düşük ölçüldüğü gibi doğru takip edilen komşu segmentte olduğundan daha yüksek ölçülür.



Resim 9: Sağ ventrikül serbest duvarının “Speckle tracking” ekokardiyografi ile değerlendirilmesi

“Speckle tracking” ekokardiyografi ile her iki ventrikül için de ventriküler mekanik

dispersiyon hesaplanabilir. Bunun için cihaz tarafından otomatik olarak ORS' in başlangıcından maksimum zirve negatif sistolik straine (PLSS) ulaşana kadar geçen süre her bir segment için değerlendirilip 6 segmentin standart deviasyonu hesaplanır (Resim 10).

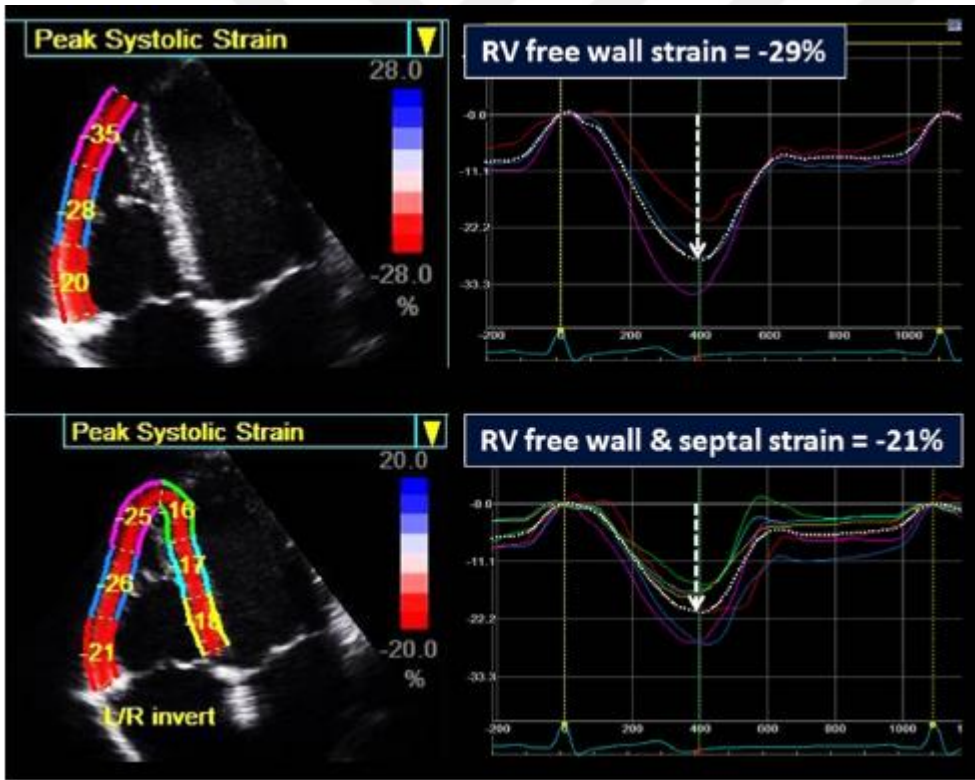


Resim 10: Speckle tracking metodu ile ölçülen mekanik dispersiyon

2.2.3.2. Pulmoner embolide sağ ventrikül fonksiyonlarının “Speckle Tracking” ekokardiyografi ile değerlendirilmesi:

Akut PE hastalarında RV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde “Speckle Tracking” ekokardiyografi kullanılmaktadır (Resim 11). “Speckle Tracking” ekokardiyografi metodunun konvansiyonel ekokardiyografik parametrelere göre subklinik ventriküler disfonksiyonu tespitinde daha hassas olup yapılan bir çalışmada, hafif pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda bile, RV boyut ve fonksiyonlarında konvansiyonel metotlarla fark edilebilir değişiklikler meydana gelmeden önce RV serbest duvarının longitudinal straininin azaldığı ve RV’ de

disenkroni geliştiği bildirilmiştir. (53) Platz ve arkadaşlarının 75 akut PE hastasında yaptıkları çalışmada global RV serbest duvar ve septal strain değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğunu göstermişlerdir. (54) “Speckle Tracking” ekokardiyografi tedavi sonrası hastaların RV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde de kullanılmıştır; ve masif akut PE olan hastalarda, trombolitik tedavi sonrası RV serbest duvarının bölgesel deformasyonunda düzelme olduğu gösterilmiştir. (55) Vitarelli ve arkadaşları 66 submasif akut PE hastasını 6 ay izledikleri çalışmalarında, RV GLS ve mid serbest duvar longitudinal strain değerlerinin azaldığını ve mid serbest duvar longitudinal strain değerlerindeki azalma ile birlikte üç boyutlu ekokardiyografi ile hesaplanan RV ejeksiyon fraksiyonunun olumsuz olaylarla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. (56) Sağ ventrikül serbest duvar zirve longitudinal strain değerlerinin de PAH hastalarında prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. (57, 58)



Resim 11: Sağ ventrikül serbest duvar (üst) ve global (alt) longitudinal strain hesaplaması

Sağ ventrikül serbest duvar iki boyutlu straini için normal değerler $-%29 \pm 4,5$ olarak belirtilmiş olup $-%20$ anormal olarak kabul edilmektedir. (42)

Bu üç hacim ölçümünden; takip eden ölçümler yapılarak sol atriyumun fazik fonksiyonları değerlendirilebilmektedir:

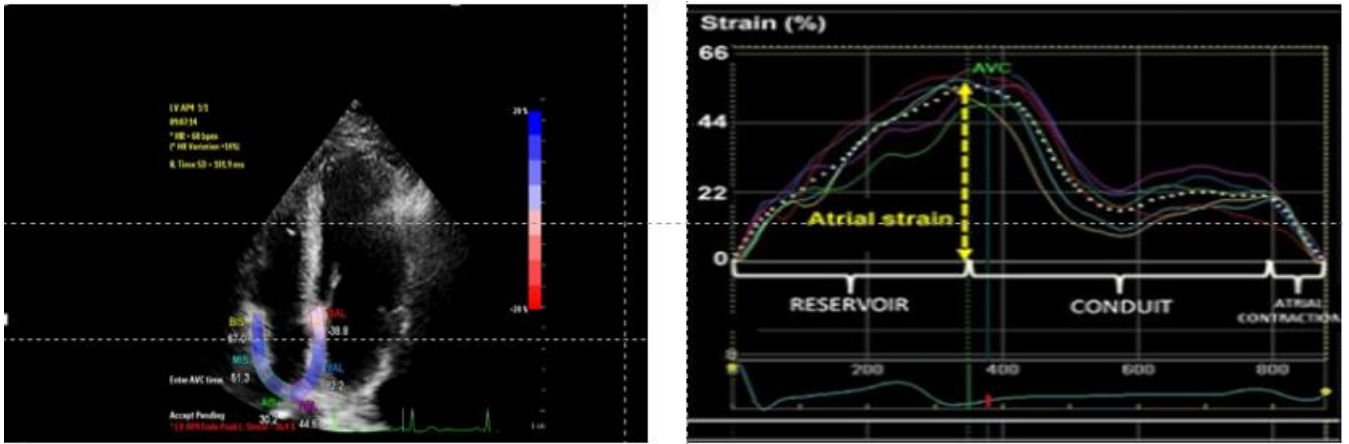
- Sağ atriyum total stroke volümü (RA TSV): $RAV_{max} - RAV_{min}$;
- Sağ atriyum total boşalma fraksiyonu (RA TEF): $RA\ TSV / RAV_{max} \times 100$;
- Sağ atriyum aktif stroke volümü (RA ASV): $RAV_{pre\ A} - RAV_{min}$
- Sağ atriyum aktif boşalma fraksiyonu (RA AEF): $RA\ ASV / RAV_{pre\ A} \times 100$;
- Sağ atriyum ekspansiyon indeksi (RA EI): $TSV / RAV_{min} \times 100$;
- Sağ atriyum pasif boşalma fraksiyonu (RA PEF): $(V_{max} - V_{pre\ A}) / V_{max} \times 100$.

RA TEF ve RA EI' nin atriyal rezervuar fonksiyonu, RA AEF' nin atriyal pompa fonksiyonunu, RA PEF' nin atriyal kondüit fonksiyonunu yansıttığı kabul edilmektedir.

2.2.4.2. Sağ atriyumun fazik fonksiyonlarının “Speckle Tracking” ekokardiyografi ile değerlendirilmesi:

Strain ve strain hızı parametreleri ventriküllerin olduğu kadar atriyumların değerlendirilmesine de olanak tanır. Genel olarak atriyal işlevlerin değerlendirilmesinde strain ve strain hızı global kardiyak hareketten etkilenmediği için doku Doppler yöntemlerine göre daha iyi sensitivite ve spesifisiteye sahiptir. Normalde her iki atriyumda ventrikül sistolü ve erken diyastolde aktif kasılma olmamaktadır. Erken diyastolde atriyumlar kondüit görevi görerek ventriküler relaksasyon esnasında pasif olarak boşalır. Erken diyastoldeki atriyal işlevler ventriküllerin kompliyansından çok etkilenir. Atriyumlarda yalnızca, geç ventriküler diyastole denk gelen zaman sürecinde aktif atriyal kasılma olarak (atriyal sistol-atriyal kick-atriyal booster işlevi) ventrikül doluşu tamamlanır. Atriyum kontraktıl periyodu A dalgasının süresi, atriyal rezervuar periyod atriyoventriküler kapakların kapanması ile açılmaları arasındaki süre, atriyal kondüit süresi ise atriyoventriküler kapakların açılımı ile A dalgasının başlangıcı arasındaki süre olarak tanımlanır. Strain ve strain hızı profilleri atriyum fizyolojisi ile oldukça benzerdir. Atriyum duvarı atriyum kontraksiyonu sırasında kısalır. Rezervuar döneminde ise iki faz gözlenir: erken (izovolumetrik kontraksiyon dönemi) ve geç (ejeksiyon ve izovolemik relaksasyon süresi) dönem. Her iki dönemde de atriumlara gelen kana bağlı

atriyumlarda uzama görülür. Kondüit döneminde, atriyumlardan ventriküle dolumla beraber atriyum duvarında kısılma gözlenir (Resim 13). (59, 60) Sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada RA global zirve strain 49 ± 13 ve zirve straine ulaşma süresi (TPLS) 363 ± 59 ms olarak bulunmuştur. (61)



Resim 13: Sağ atriyum fazık fonksiyonlarının “Speckle tracking” metodu ile değerlendirilmesi

Akut PE’ li hastaların RA fonksiyonlarının değerlendirilmesinde de “Speckle Tracking” ekokardiyografi kullanılmaktadır. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, 13 masif santral ve 13 periferik yerleşimli akut PE hastasında kontrol grubuna göre segmenter RV ve RAstrain/strain rate değerlerinin azaldığı gösterilmiştir. (62)

2.3. Kalp Hızı Değişkenliği ve Pulmoner Embolide Yeri

Otonom sinir sistemi aktivitesindeki değişiklikler ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Kalp hızı değişkenliği (HRV), atımdan atıma değişen kalp hızının istatistiksel bir ölçütüdür ve kardiyak otonomik fonksiyonu değerlendirmek için yararlı bir non- invazif bulgu olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Kalp hızı değişkenliği, zaman içerisindeki kalp hızındaki sıklık değişiklikler olarak tanımlanabilir. Diğer bir deyişle ortalama kalp hızı çevresindeki kalp hızı dalgalanmalarıdır. Kalp hızı

değişkenliğindeki azalma, sempatik ve parasempatik denge hakkında bize bilgi verir; dolaylı yoldan artmış sempatik ve azalmış parasempatik aktivite ile ilişkilidir. Sempatik aktivitenin çok yoğun olduğu kişilerde kalp siklusları arasındaki değişme yani HRV azalırken, parasempatik tonusu yüksek kişilerde HRV artar. Dolayısıyla HRV' ye bakılarak bir insanda hangi otonom sinir sistemi parçasının daha etkin olduğu anlaşılabilir. Düşük HRV ani kardiyak ölüm ve aritmik olay riski ile ilişkilidir.

2.3.1. Kalp hızı değişkenliğinin fizyolojisi:

Normal sinüs ritmindeki sağlıklı bireylerde kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli olarak değişmesi fizyolojik bir olaydır. Temelde kalp hızındaki bu periyodik dalgalanmaları oluşturan solunum, termoregülasyon ve bir takım barorefleks mekanizmalardır. Kalpte otomatisme pacemaker özelliği bulunan hücrelere ait olsa da kalp hızı ve ritmi otonomik sistemin kontrolü altındadır. Otonom sinir sistemi, sempatik ve parasempatik sinir sisteminden oluşur. Parasempatik sinir sisteminin kalp hızına etkisi nervus vagus aracılığı ile asetilkolin salgısı ile, sempatik sinir sisteminin etkisi ise epinefrin ve norepinefrin aracılığı ile olur. Asetilkolin salgısına muskarinik Ach reseptörleri hücre membranında potasyum iletimini arttırarak yanıt verirler. Epinefrin ve norepinefrinin Beta reseptör uyarımı ile de c-AMP bağımlı olarak başlayan membran fosforilasyonu yavaş diastolik depolarizasyonun akselerasyonunu sağlar. Her iki sistemin farklı sirkadiyen ritmi olması dolayısı ile gündüz sempatik sistemin gece ise parasempatik sistemin aktivitesi ön plandadır. Vagal stimülasyon varlığında sempatik efferentler inhibe olur; aynı şekilde sempatik aktivite durumunda parasempatik sistem inhibe olur. Sinoatriyal nodla ilişkili efferent sempatik ve vagal aktiviteler her kardiyak siklusta senkronudur. Bu senkronizasyon santral olarak vazomotor ve respiratuar merkezler ile arteriyel basınç ve solunum hareketleri ile ossile olan periferik merkezler tarafından düzenlenir. Bu ossilatörler efferent nöral uyarı ile ritmik dalgalanmalar doğururlar. Bu da kalp periyodunda kısa ve uzun dönemli ossilasyonlara yol açar.

2.3.2. Kalp hızı değişkenliği ölçüm metodları:

Kalp hızı değişkenliği değerleri normal kalp atımlarının R-R intervallerinden elde edilmektedir. EKG'deki RR intervallerinin atımdan atıma değişimini saptamak için kullanılan başlıca metodlar; "Time domain" (zaman alanı parametreler), "Frequency domain" (frekans alanı parametreler), kalp hızı türbülansı ve lineer olmayan/kompleks parametrelerdir. (63-66)

Klinik pratikte "time domain" ve "frequency domain" kullanılırken, kalp hızı türbülansı genelde çalışmalar için ele alınır. Kalp hızı değişkenliği genelde otonomiye anlamak için değerlendirilir ve doğru sonuç için hasta sinüs ritminde, R dalgaları görülebilir ve doğru olmalıdır.

Time Domain (Zaman alan analizi): RR intervallerinin süresinin ortalama ve standart sapmalarının özel formülle hesaplanması temeline dayanır. Ortalama RR (tüm normal atımlar arasındaki sürenin ortalaması), SDNN (tüm normal RR intervallerin standart sapması), SDANN (tüm kayıta her 5 dakikalık segmentteki normal RR intervalleri ortalamasının standart sapması), SDNN indeks (tüm kayıta her 5 dakikalık segmentteki normal RR intervallerinin standart sapmalarının ortalaması), pNN50 (tüm kayıt boyunca 50 ms'n'den fazla değişkenlik gösteren ardışık RR intervallerinin oranı), RMSSD (ardışık RR intervallerinin "coupling" intervalleri arasındaki farkın karelerinin toplamının karekökü) ve triangüler indeks (RR intervallerinin toplam sayısının RR intervalleri histogramında belirlenen mod değerine bölünmesi ile hesaplanan geometrik bir ölçüm) başlıca parametrelerdir. SDNN ve RMSSD metodları kısa süreli EKG kayıtlarından belirlenebilmesine rağmen SDANN parametresinin değerlendirilebilmesi için uzun süreli kayıt gereklidir. SDNN ve SDANN değerlerindeki azalma sempatik sistem aktivitesinin; pNN50 ve RMSSD değerlerindeki artış ise parasempatik sistem aktivitesinin artmış olduğunu gösterir.

Frequency Domain (Frekans alan analizi): Kalp hızı değişkenliği sinyalleri güç spektral yoğunluğu analizleri kullanılarak, spektral bileşenlere ve şiddetlerine ayrıştırılabilir. Spektral analizler, 2-5 dakika arasında değişen kısa dönem veya 24 saatlik uzun dönem HRV kayıtları için yapılmaktadır. Spektral analiz yapılarak kullanılan ölçümler 0-0,5 Hz. arasında değişen dört frekanstan oluşmaktadır. Bu analiz sonucunda RR intervalleri yüksek (0.15-0.40 Hz), düşük (0.04-0.15 Hz), çok düşük (0.0033- 0.04 Hz) ve ultra düşük (<0.0033 Hz) frekans bantlarına ayrılmaktadır. Total power HRV' nin toplam değişkenliği, ultra düşük frequency

power her 25 saniyede ve her 5 dakikada bir frekanslarda kalp hızı modelinde yatan salınımların büyüklüğü; düşük frequency power dakikada üç ila dokuz döngü aralığında kalp hızı salınımlarının büyüklüğü, yüksek frequency power dakikada 9 ila 24 devir aralığında kalp atış hızı titreşimleridir ve tipik yetişkin solunum frekanslarının aralığıdır. Bu frekans bantlarından en sık düşük frekans, yüksek frekans, düşük frekans/yüksek frekans oranı oranı kullanılmaktadır. Yüksek frekans parasempatik tonusu yanıtırken, düşük frekans hem sempatik hem parasempatik aktiviteden etkilenmektedir. Düşük frekans/yüksek frekans >2 olması sempatik tonusun çok arttığını gösterir.

Kalp hızı türbülansı: Kalp hızı türbülansı ventriküler ekstrasistol varlığında RR intervalindeki salınımı kardiyak output ile ilişkili olarak ortaya koyar. Otonomik disfonksiyonu ve artmış kardiyovasküler riski iyi göstermesine rağmen klinik pratikte kullanımı yoktur ve sadece çalışmalarda ele alınmaktadır.

2.3.3. Pulmoner embolide kalp hızı değişkenliği:

Kalp hızı değişkenliği daha çok koroner arter hastalığı veya kalp yetersizliği hastalarında kardiyak ölüm ve ventriküler aritmi riskini tahmin etmede kullanılmış ve düşük HRV toplam mortalite, kalp yetersizliğine bağlı mortalite, ani kardiyak ölüm, ventriküler aritmi ve kalp nakli ihtiyacı açısından bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. (67, 68) Ayrıca HRV diyabetli hastalarda otonomik nöropati tayini için de kullanılmaktadır.

Akut PE' li hastalarda HRV ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Yakın zamanda Witte ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada PAH' lu hastalarda HRV' de azalma olduğu ve ventriküler erken atım sayısında artış olduğu saptanılmış ve azalmış HRV' nin bu hastalarda artmış malign aritmi riskine işaret edebileceği belirtilmiştir. (69)

3. ARAÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Tanımlayıcı tipte ve kesitsel olarak veri toplama yönteminin kullanıldığı çalışmamız Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı tarafından yürütülmüştür. Çalışmamıza 25.01.2018 – 01.09.2018 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine veya göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran, yapılan pulmoner BT anjiyografi ile akut PE tanısı konulmuş, ekokardiyografik inceleme yapılmak üzere tarafımıza yönlendirilen hastalar ardışık olarak dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak ardışık 50 sağlıklı kişi çalışmaya alınmıştır.

Çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu tarafından 02.02.2018 tarihinde değerlendirilmiş ve 09.2018.157 protokol kodlu kararı doğrultusunda onay almıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam formları alınmıştır.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri

Çalışmamıza, çalışmaya katılmayı kabul eden ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan, 18 yaş üzeri; hastanemiz acil servis veya göğüs hastalıkları polikliniğine başvurup yapılan muayene ve pulmoner BT anjiyografi sonrasında akut PE tanısı konulan ve ekokardiyografik tetkik için tarafımıza yönlendirilen ardışık 78 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak bilinen tanılı hastalığı veya ilaç kullanım hikayesi olmayan, ekokardiyografik tetkik yaptırmak üzere kardiyoloji polikliniğine başvuran sağlıklı 50 ardışık kişi alınmıştır.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Ölçütleri

Çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan ve onam formunu imzalamayı reddeden hastalar ile akut PE tanısı kesin konulamayan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ekokardiyografik incelemede optimal görüntü elde edilemeyen iki PE hastası da çalışmadan dışlanmıştır.

3.4. Çalışma Protokolü

Çalışmaya katılan tüm hastaların ve kontrol grubunun ayrıntılı öyküleri alındı, mevcut hastalıkları, kardiyovasküler risk faktörleri, sigara ve alkol alışkanlıkları, aldıkları ilaçları sorgulandı. Tüm hastaların ve kontrol grubunun boy, kilo, tansiyon ve nabızları ölçülerek detaylı fizik muayeneleri yapıldı, elektrokardiyografileri çekildi. Tüm hastaların PE tanısı konulurken yapılmış olan tetkikleri incelenip, kan şekeri, kreatinin, lipid parametreleri ile C-reaktif protein (CRP), NT-proBNP ve troponin değerleri not edildi. Tüm PE' li hastaların PESI skorları hesaplandı.

Çalışmaya katılan tüm hastaların ekokardiyografik incelemeleri akut PE tanısını takiben 48 saat içinde yapılmış olup hastaların kalp boyutları, RV ve LV sistolik ve diyastolik fonksiyonları ile kapak yetersizlikleri değerlendirildi. Ekokardiyografik inceleme sonrasında tüm hastalara 24 saatlik ritm Holter cihazı takıldı ve HRV parametreleri değerlendirildi.

3.5. Ekokardiyografik İnceleme

Tüm hastalara Philips Epiq 7 (Philips Medikal Sistemleri, Andover, MA, ABD) ekokardiyografi cihazı ile 3,5 MHz S5-1 transduser kullanılarak ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografik inceleme Amerikan Ekokardiyografi Derneği' nin önerilerine göre gerçekleştirildi (42). Hastalar sol lateral dekübit pozisyonda yatarken parasternal (uzun eksen, kısa eksen aort kapak seviyesi, kısa eksen bazal seviye, kısa eksen apikal seviye), apikal (2-

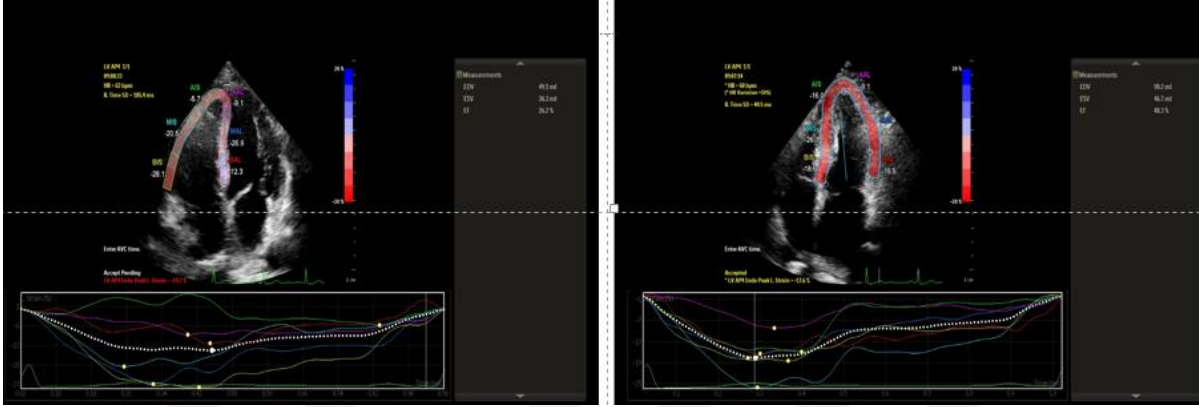
boşluk, 3-boşluk ve 4-boşluk pencere) görüntüleri ve sırt üstü yatar pozisyonda subkostal görüntüleri kaydedildi. Görüntüler hastanın nefes tutması sırasında, üç ardışık atım boyunca kaydedildi. Kayıt sonrası ileri analiz yapılabilmesi ve verilerin düzenli depolanması için başka bir ortama (INFINITIY ve EXCELERA) aktarıldı. Görüntü alma işleme sırasında kazanç ayarları, filtreler ve nabız tekrarlama frekansları renk doygunluğunu optimize etmek için ayarlandı. Tüm görüntüler aynı operatör tarafından alındı ve tüm analizler, deneyimli tek bir operatör tarafından ölçüldü.

Standart 2 boyutlu, M-mode, Doppler ve doku Doppler inceleme ile LA çap, LV diyastol sonu (LVD) ve sistol sonu (LVS) çapları, interventriküler septum (IVS) ve arka duvar kalınlıkları (PW), sol ventrikül kitle indeksi (LVMI) ($[0,8 \times [1,04 \times ((LVDS \text{ çapı} + IVS + PW)^3 - (LVDS)^3)] + 0,6] / \text{vücut yüzey alanı}$ formülü ile hesaplandı), LV ejeksiyon fraksiyonu (apikal 4 boşluk incelemesinden Simpson metodu ile), diyastolik disfonksiyon parametreleri (mitral erken ve geç doluş velositeleri (E ve A dalgası), deselerasyon zamanı (DT), ve mitral lateral anulus doku Doppler erken ve geç diyastolik velositeleri (E' ve A' akımları), E/e') ve kapak yetersizlik akımları değerlendirildi. Sağ kalp fonksiyonları için; konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerden RA ve RV boyutları RV fraksiyone alan değişimi, MPI, TAPSE, RV S, pulmoner arter çapı, pulmoner akselerasyon zamanı ve pulmoner arter sistolik basıncı değerlendirildi.

Strain analizleri için apikal dört boşluk pencerede saniyede 60 ile 80 frame aralığında olan 2 boyutlu ekokardiyografik görüntüler en az üç kardiyak siklusu kapsayacak şekilde kaydedildi. Kaydedilen 2 boyutlu ekokardiyografik görüntülerde endokardın ve miyokardiyal segmentlerin optimal şekilde görüntülenmesine dikkat edildi. Daha sonra kaydedilen görüntülerden, daha önceden ekokardiyografi cihazına yüklenmiş olan QLAB V6.0 (Advanced Quantification Software version; Philips) yazılımı yardımıyla strain analizi yapıldı. Strain verileri kardiyak döngü üzerinde beneklerin hareketinin otomatik olarak analiz edilmesiyle hesaplandı.

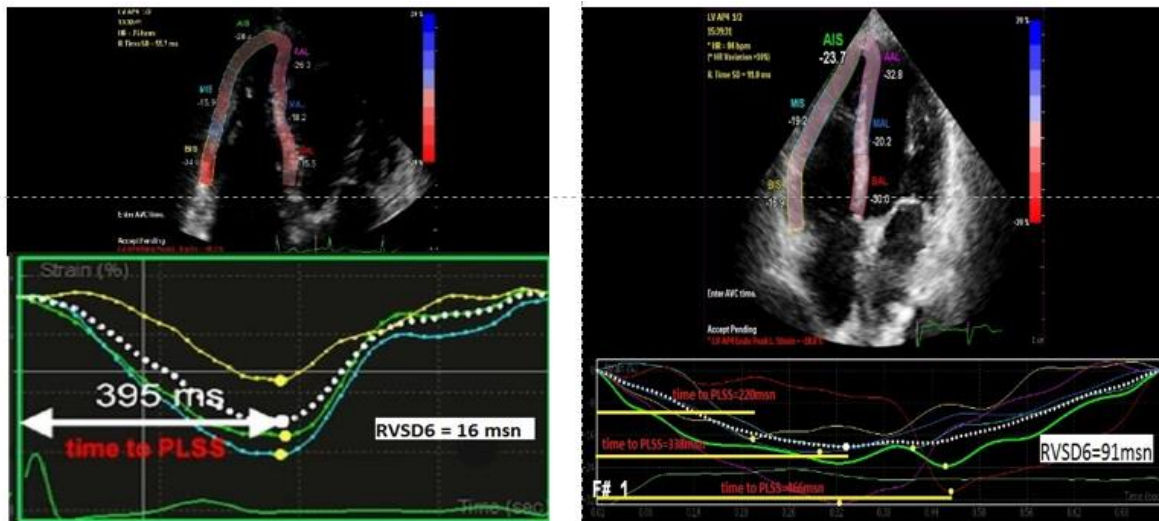
Sağ ve sol ventrikül global longitudinal strain değeri apikal 4-boşluk pencereden elde edilen görüntülerden longitudinal strain değerlerinin ortalaması alınarak elde edildi (Resim 14). Çalışmamızda LV strain değerinin klasik 16 segment yerine sadece apikal 4-boşluk pencereden çalışılmasıyla RV ile ayna görüntüsünün sağlanması hedeflenmiştir. Strain analizi LV için lateral duvar ve septumdan yapılmış ve 6 segmentin ortalaması alınmıştır. Sağ ventrikül "Speckle tracking" ölçümlerinde RV serbest duvar, interventriküler septum, RV

apeks endokard sınırı işaretlendi ve epikardiyal sınır yazılım tarafından tespit edildi. Sağ ventrikül 6 segment ve serbest duvar GLS değerleri hesaplandı. Sağ ventrikülün serbest duvarının bazal, mid ve apikal segmentlerinin strain değerlerinin ortalaması RV serbest duvar strain (RV FWS) değeri olarak kabul edildi.



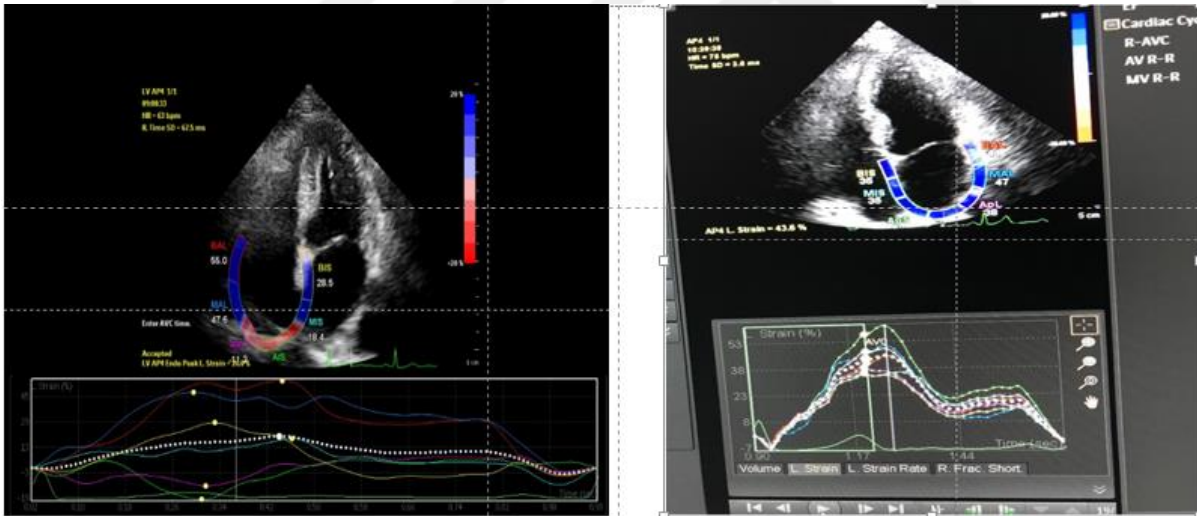
Resim 14: Sağ ve sol ventrikül strain analizi

Ventriküler mekanik dispersiyon hesaplaması için ORS'in başlangıcından maksimum zirve negatif sistolik straine (PLSS) ulaşana kadar geçen süre her bir segment için hesaplanıp 6 segmentin standart deviasyonu hesaplandı. Bu ölçümler cihaz tarafından otomatik hesaplandı ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Resim 15' te senkron ve asenkron kasılan iki farklı sağ ventrikül görüntüsü ve mekanik dispersiyon değerleri verilmiştir.



Resim 15: Speckle tracking metodu ile ölçülen mekanik dispersiyon (solda senkronize kasılan sağ ventrikül; sağda ise asenkronize kasılan sağ ventrikül).

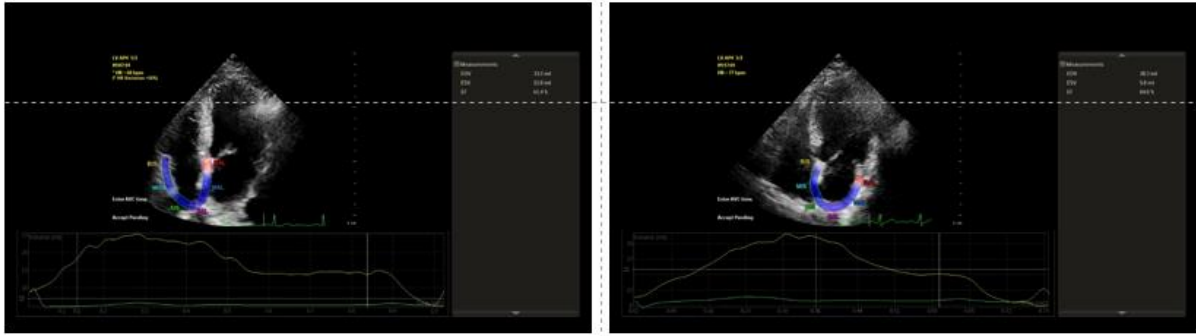
Sağ ve sol atriyumların “Speckle tracking” ekokardiyografik incelemesi; RA ve LA odaklı apikal dört boşluk görüntüleri üzerinden yapıldı. Atriyumlarda “Speckle tracking” metodu ile strain ölçmek için özel bir program yoktur. Ventrikül için kullanılan program atriyumlar için de kullanılmıştır. Sağ ve sol atriyumların her biri için ayrı olarak atriyumlar minimum hacmindeyken, RA veya LA endokardiyal sınırı boyunca serbest duvar, interatriyal septum ve tepe kısmı da apeks olarak işaretlenerek manuel olarak bir hat çizildi. Sonrasında, cihaz yazılımı otomatik olarak atrial epikardiyal ve mid-miyokardiyal sınırları oluşturdu. İlgilenilen alan tüm miyokardiyal duvarı kapsadı, ve miyokardiyal duvarın kalınlığına göre epikardiyal ve endokardiyal hatlar arasındaki bölge optimize edildi. Her atriyum miyokardı altı segmente bölündü: atrial septal ve lateral duvarların bazal, mid ve apikal segmentleri. Daha sonra yazılım her atriyal segment için strain eğrileri oluşturdu. Zirve erken ve geç diyastolik longitudinal strain değerleri, atriyal zirve longitudinal (rezervuar) ve konduit fonksiyonlara denk gelmektedir (Resim 16). Ayrıca RA için serbest duvar strain değeri de hesaplandı. Bunun için RA serbest duvar bazal, orta ve apikal segment strain değerlerinin ortalaması alındı.



Resim 16: Speckle tracking metodu ile sağ atriyum ve sol atriyum strain ölçümü

Eş zamanlı hacim eğrileri oluşturularak her atriyum için maksimum (sistol sonunda, mitral/triküspit kapak açılmasından hemen önce atriyal hacmin en büyük olduğu anda), minimum (diastol sonunda, mitral/triküspit kapak kapanmadan önce atriyal hacim en az olduğu anda) ve preA (mitral/triküspit kapağın tekrar açılmasından bir önceki veya EKG’de P dalgasına denk gelen karedeki atriyum hacmi) hacimleri hesaplandı (Resim 17). (70) Tüm

hacim ölçümleri vücut yüzey alanına göre indekslendi.



Resim 17: Sağ ve sol atriyumun hacim eğrileri

Bu üç hacim ölçümünden; takip eden ölçümler yapılarak atriyumların fazık fonksiyonları değerlendirildi:

- Sol/sağ atriyum total stroke volümü (L/RA TSV): $L/RAV_{max} - L/RAV_{min}$;
- Sol/sağ atriyum total boşalma fraksiyonu (L/RA TEF): $L/RA\ TSV / L/RAV_{max} \times 100$;
- Sol/sağ atriyum aktif stroke volümü (L/RA ASV): $L/RAV_{pre\ A} - L/RAV_{min}$
- Sol/sağ atriyum aktif boşalma fraksiyonu (L/RA AEF): $L/RA\ ASV / L/RAV_{pre\ A} \times 100$;
- Sol/sağ atriyum pasif stroke volümü (L/RA PSV): $L/RAV_{max} - L/RAV_{pre\ A}$
- Sol/sağ atriyum pasif boşalma fraksiyonu (L/RA PEF): $L/A\ PSV / L/RAV_{max} \times 100$.
- Sol/sağ atriyum ekspansiyon indeksi (L/RA EI): $TSV / L/RAV_{min} \times 100$;

TEF ve EI' nin atriyal rezervuar fonksiyonu, AEF' nin atriyal pompa fonksiyonunu, PEF' nin atriyal kondüit fonksiyonunu yansıttığı kabul edildi.

3.6. Kalp Hızı Değişkenliğinin Değerlendirilmesi

Tüm hastalara ve sağlıklı kontrolleri ekokardiyografik incelemeyi takiben 24 saatlik 3 kanallı ritm Holter cihazı 12 kanallı Cardioscan DMS takıldı. Elde edilen kayıtlar CardioScan 12 yazılımı kullanılarak bilgisayar ortamında değerlendirildi. Kayıt sırasında oluşan parazitler tek bir hekim tarafından değerlendirilip çalışma dışında bırakıldı. Aynı analiz programı ile ritm kayıtlarından maksimum kalp hızı, ortalama kalp hızı, minimum kalp hızı, supraventriküler ve ventriküler ekstra atım sayısı gibi standart parametrelere ilave HRV parametreleri elde edildi.

Kalp hızı değişkenliği için 24 saatlik zaman alan parametreleri (ortalama RR, SDNNi, SDANNi, rMSSD, pNN50) değerlendirildi.

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 20.0 for windows software programı (Statistical Package for the Social Science, Chicago, IL, USA) kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak tanımlanmıştır ve Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenler, ortalama $\pm$ standart deviyasyon şeklinde belirtilmiştir ve parametrik dağılım gösteren sürekli değişkenler ANOVA testi ile normal dağılım göstermeyenler ise Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov^a veya Shapiro-Wilk testleri yapılmıştır. Normalite testlerine göre $p \geq 0,05$ olanların normal dağıldıkları kabul edilmiştir. Posthoc analizler için Bonferroni ve Tukey testleri kullanılmıştır. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi acil servis birimi veya göğüs hastalıkları polikliniğine nefes darlığı şikayeti ile başvurmuş, pulmoner BT anjiyografi ve/veya akciğer ventilasyon perfüzyon sintigrafisi ile PE tanısı konulan ardışık 78 akut PE hastası ile bilinen herhangi bir hastalığı olmayan 50 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. İki PE hastası ekokardiyografik görüntü kalitelerinin yetersiz olması nedeni ile çalışmadan çıkarılmıştır.

Pulmoner emboli grubunda 5 hasta masif, 34 hasta submasif, 37 hasta nonmasif emboli olarak sınıflandırıldı. PE' li hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 5' te gösterilmiştir. PE' li hastaların yaş ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Masif ve submasif PE' li hastaların yaş ortalamaları nonmasif PE' li hastaların yaş ortalamalarından anlamlı olarak yüksekti. Gruplar arasında erkek ve kadın oranları benzerdi. Masif PE' li hastaların PESI skorları submasif ve nonmasif PE' li hastaların PESI skorlarından; submasif PE' li hastaların PESI skorları da nonmasif PE' li hastaların PESI skorlarından anlamlı olarak yüksek idi.

Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametreleri Tablo 6' da gösterilmiştir. Submasif PE' li hastaların CRP değerleri nonmasif PE' li hasta ve kontrol grubunun CRP değerlerinden anlamlı olarak yüksekti. Ancak nonmasif PE' li hastalar ile kontrol grubunun CRP değerleri benzerdi. Masif ve submasif PE' li hastaların proBNP değerleri nonmasif PE' li hasta ve kontrol grubunun proBNP değerlerinden anlamlı olarak yüksekti. Nonmasif PE' li hastaların proBNP değerleri de kontrol grubunun proBNP değerlerinden anlamlı olarak yüksekti. Masif ve submasif PE' li hastaların troponin değerleri nonmasif PE' li hasta ve kontrol grubunun troponin değerlerinden anlamlı olarak yüksekti. Nonmasif PE' li hastalar ile kontrol grubunun troponin değerleri benzerdi.

Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen LV parametreleri Tablo 7' de gösterilmiştir. PE' li hastaların interventriküler septum ve arka duvar kalınlıkları ile LV kitle indeksleri kontrol grubundan anlamlı olarak fazla idi. Masif ve submasif PE' li hastaların LV ejeksiyon fraksiyonları ve LV GLS değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük idi. Nonmasif PE' li hastaların ise LV ejeksiyon fraksiyonu kontrol grubu ile benzer iken LV GLS değerleri

kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü. LV diyastolik disfonksiyon parametrelerinde E/E' değerleri PE' li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi.

Tablo 5: Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri

	Masif PE (n=5)	Submasif PE (n=34)	Nonmasif PE (n=37)	Kontrol (n=50)	p
Yaş (yıl)	72,0 ± 12,5 ^{ab}	69,0 ± 11,3 ^{ab}	54,8 ± 13,4 ^a	36,0 ± 10,0	<0,001
Erkek cinsiyet (n-%)	2 (%40)	18 (%52,9)	13 (%35,1)	29 (%58,0)	0,184
BSA (kg/m²)	2,0 ± 0,1 ^a	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,2	1,8 ± 0,3	0,013
Hipertansiyon (n-%)	2 (%40)	25 (%73,5)	9(%25,0)	0	<0,001
Diyabet (n-%)	2 (%40)	16 (%47,1)	8 (%22,2)	0	<0,001
KOAH (n-%)	2 (%40)	15 (%44,1)	6 (%16,7)	0	<0,001
Koroner arter hastalığı (n-%)	2 (%40)	14 (%41,2)	5 (%13,9)	0	<0,001
Malignite (n-%)	1 (%20)	4 (%11,8)	6 (%16,7)	0	0,044
Sigara (n-%)	0	12 (%35,3)	9 (%24,3)	20 (%40,0)	0,177
PESI skoru	154,0 ± 62,2	104,9 ± 29,6	73,6 ± 23,0	-	<0,001
PESI sınıfı					<0,001
1	0	3	17		
2	1	6	10		
3	1	7	6		
4	0	11	4		
5	3	7	0		
Sistolik KB (mmHg)	85 ± 4	120 ± 28	128 ± 24	126 ± 13	0,204
Diyastolik KB (mmHg)	60 ± 2	72 ± 9	80 ± 10	81 ± 8	0,067

PE: Pulmoner emboli; **BSA:** Vücut yüzey alanı; **KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı;

PESI: Pulmoner emboli ağırlık indeksi; **KB:** Kan basıncı

Posthoc analiz: ^a anlamlılık kontrole göre; ^b anlamlılık nonmasife göre

Tablo 6: Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametreleri

	Masif PE (n=5)	Submasif PE (n=34)	Nonmasif PE (n=37)	Kontrol (n=50)	p
Kan şekeri (mg/dl)	126 ± 34	173 ± 99 ^{ab}	119 ± 34	87 ± 14	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	0,96 ± 0,43 ^{ab}	0,95 ± 0,26 ^{ab}	0,80 ± 0,21	0,74 ± 0,16	0,001
Total kolesterol (mg/dl)	143 ± 17 ^b	186 ± 36	215 ± 40	201 ± 43	0,021
Trigliserit (mg/dl)	135,5 ± 75,7	142,1 ± 81,2	159,3 ± 107,1	143,8 ± 95,5	0,946
LDL (mg/dl)	75 ± 21 ^b	112 ± 30	135 ± 35	122 ± 34	0,018
HDL(mg/dl)	39,0 ± 21,2	49,1 ± 11,8	48,4 ± 10,3	51,5 ± 10,9	0,428
CRP (mg/l)	14,7 ± 4,8	50,5 ± 53,2 ^{ab}	20,9 ± 43,3	4,2 ± 1,8	0,005
NT-proBNP (pg/ml)	12612 ± 10749 ^{ab}	5269 ± 7222 ^{ab}	307 ± 521 ^a	32 ± 22	<0,001
Troponin (ng/l)	67,8 ± 47,6 ^{ab}	47,2 ± 36,8 ^{ab}	7,4 ± 3,9	3,6 ± 1,1	<0,001

PE: Pulmoner emboli; **LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein; **HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein; **CRP:** C reaktif protein; **NT-proBNP:** N terminal probeyin natriüretik peptit

Posthoc analiz: ^a anlamlılık kontrole göre; ^b anlamlılık nonmasife göre

Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen LA parametreleri Tablo 8’ de gösterilmiştir. Submasif PE’ li hastaların LA çap ve hacimleri nonmasif PE’ li hasta ve kontrol grubunun değerlerinden anlamlı olarak büyüktü. LA fazık fonksiyonları (total boşalma fraksiyonu, aktif boşalma fraksiyonu, pasif boşalma fraksiyonu ve ekspansiyon indeksi) ile LA “rezervuar” ve “konduit” strain değerleri masif ve submasif PE’ li hastalarda nonmasif PE’ li hasta ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Ancak nonmasif PE’ li hastaların LA çap ve hacimleri ile fazık fonksiyonları ve “rezervuar” ve “konduit” strain değerleri kontrol grubu ile benzerdi.

Tablo 7: Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi ile ölçülen sol ventrikül parametreleri

	Masif PE (n=5)	Submasif PE (n=34)	Nonmasif PE (n=37)	Kontrol (n=50)	p
LVD (mm)	45,4 ± 4,0	47,5 ± 6,1	46,6 ± 4,3	46,8 ± 4,3	0,782
LVS (mm)	29,0 ± 6,7	31,6 ± 6,0	29,6 ± 4,7	29,1 ± 3,2	0,105
IVS (mm)	13,4 ± 2,1 ^a	12,3 ± 1,7 ^a	11,4 ± 1,7 ^a	9,4 ± 2,0	<0,001
PW (mm)	13,0 ± 1,6 ^{ab}	11,2 ± 2,3 ^a	10,4 ± 1,6 ^a	8,8 ± 1,8	<0,001
LVMi (g/m²)	117,0 ± 29,5 ^a	114,2 ± 27,0 ^a	101,9 ± 24,3 ^a	85,3 ± 22,9	<0,001
LVEDV (ml)	57,9 ± 25,8	80,6 ± 27,7	78,1 ± 25,4	75,5 ± 19,4	0,246
LVESV (ml)	30,4 ± 14,9	39,6 ± 13,8	36,8 ± 14,5	34,5 ± 10,7	0,248
LVEF (%)	48,8 ± 3,7 ^a	50,7 ± 5,6 ^a	53,3 ± 7,3	55,0 ± 5,0	0,006
LVGLS (%)	17,6 ± 2,3 ^a	16,9 ± 2,9 ^a	18,0 ± 2,0 ^a	20,3 ± 2,2	<0,001
E (m/s)	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,142
A (m/s)	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2 ^a	0,8 ± 0,3	0,7 ± 0,1	0,003
DT (ms)	106 ± 19	170 ± 37	175 ± 45	177 ± 36	0,353
E' (cm/s)	14,1 ± 3,1	9,3 ± 3,1 ^a	11,3 ± 3,3	16,0 ± 3,9	<0,001
A' (cm/s)	10,2 ± 2,5	9,6 ± 2,6	10,8 ± 3,9	10,5 ± 1,9	0,629
E/E'	8,5 ± 4,2 ^a	8,7 ± 3,7 ^a	7,2 ± 2,2 ^a	5,4 ± 1,2	<0,001

PE: Pulmoner emboli; **LVD:** Sol ventrikül diyastol sonu çapı; **LVS:** Sol ventrikül sistol sonu çapı; **IVS:** Interventriküler septum kalınlığı; **PW:** Arka duvar kalınlığı; **LVMi:** Sol ventrikül kitle indeksi; **LVEDV:** Sol ventrikül diyastol sonu hacmi; **LVESV:** Sol ventrikül sistol sonu hacmi; **LVEF:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; **LVGLS:** Sol ventrikül global “longitudinal strain”; **E:** Mitral erken doluş velositesi; **A:** Mitral geç doluş velositesi; **DT:** Deserelasyon zamanı; **E':** Mitral anülüs doku Doppler erken diyastolik velosite; **A':** Mitral anülüs doku Doppler geç diyastolik velosite

Posthoc analiz: ^a anlamlılık kontrole göre; ^b anlamlılık nonmasife göre

Tablo 8: Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi ile ölçülen sol atriyum parametreleri

	Masif PE (n=5)	Submasif PE (n=34)	Nonmasif PE (n=37)	Kontrol (n=50)	p
LA (mm)	38,2 ± 6,3	39,7 ± 5,2 ^{ab}	34,2 ± 5,3	32,6 ± 3,7	<0,001
LA alanı (cm²)	17,7 ± 5,4	18,1 ± 5,2 ^a	15,6 ± 5,3	13,6 ± 2,8	<0,001
LAVmax (ml)	33,9 ± 11,4	47,3 ± 21,0 ^{ab}	36,0 ± 15,6	35,1 ± 11,0	0,004
LAVi max (ml/m²)	16,7 ± 5,6	25,5 ± 11,7 ^{ab}	19,5 ± 8,3	20,1 ± 6,0	0,009
LAVmin (ml)	17,7 ± 5,5	25,4 ± 14,6 ^{ab}	15,0 ± 11,3	12,8 ± 5,1	<0,001
LAVi min (ml/m²)	8,8 ± 3,1	13,7 ± 8,0 ^{ab}	8,1 ± 6,0	7,2 ± 2,6	<0,001
LAV preA (ml)	24,9 ± 9,0	34,6 ± 17,2 ^{ab}	22,8 ± 12,5	19,9 ± 6,9	<0,001
LAVi preA (ml/m²)	12,4 ± 4,8	18,7 ± 9,5 ^{ab}	12,4 ± 6,6	11,3 ± 3,6	<0,001
LA TSV (ml)	16,1 ± 9,0	21,9 ± 10,3	21,0 ± 9,0	22,4 ± 7,8	0,483
LA TEF (%)	45,4 ± 15,6 ^{ab}	47,4 ± 15,2 ^{ab}	60,4 ± 13,5	63,6 ± 9,1	<0,001
LA ASV (ml)	7,2 ± 4,5	9,2 ± 5,0	7,8 ± 3,5	7,1 ± 3,0	0,116
LA AEF (%)	27,4 ± 9,9 ^{ab}	28,4 ± 12,4 ^{ab}	37,4 ± 12,0	36,1 ± 10,7	0,005
LA PSV (ml)	8,9 ± 6,7	12,7 ± 6,3	13,1 ± 6,3	15,3 ± 5,5	0,056
LA PEF (%)	24,9 ± 18,0 ^{ab}	27,6 ± 11,6 ^{ab}	37,9 ± 10,6	43,5 ± 7,7	<0,001
LA EI	96,4 ± 59,1 ^{ab}	109,2 ± 73,3 ^{ab}	176,6 ± 78,1	193,9 ± 86,0	<0,001
LA rezervuar strain (%)	16,5 ± 11,2 ^{ab}	22,1 ± 5,8 ^{ab}	34,1 ± 1,1	37,1 ± 9,8	<0,001
LA konduit strain (%)	9,3 ± 5,1 ^{ab}	11,8 ± 5,2 ^{ab}	18,3 ± 8,2	17,4 ± 6,5	<0,001

PE: Pulmoner emboli; **LA:** Sol atriyum; **LAV:** Sol atriyum hacmi; **LAVi:** Sol atriyum hacim indeksi; **LAVmax:** Sol atriyum maksimum hacmi; **LAVmin:** Sol atriyum minimum hacmi; **LAVpreA:** Sol atriyum atriyal kontraksiyon öncesi hacmi; **TSV:** Total stroke volüm; **TEF:** Total boşalma fraksiyonu; **ASV:** Aktif stroke volüm; **AEF:** Aktif boşalma fraksiyonu; **PSV:** Pasif stroke volüm; **PEF:** Pasif boşalma fraksiyonu; **EI:** Ekspansiyon indeksi

Posthoc analiz: ^a anlamlılık kontrole göre; ^b anlamlılık nonmasife göre

Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının konvansiyonel ekokardiyografi ile ölçülen pulmoner arter parametreleri Tablo 9’ da gösterilmiştir. PE’ li hastaların pulmoner arter çapları kontrol grubuna göre daha geniş olup pulmoner akselerasyon zamanları ise anlamlı olarak daha kısa idi. Masif ve submasif PE’ li hastaların pulmoner arter çapları nonmasif PE’ li hastalardan daha geniş olup pulmoner akselerasyon zamanları anlamlı olarak daha kısa idi.

Tablo 9: Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının konvansiyonel ekokardiyografi ile ölçülen pulmoner arter parametreleri

	Masif PE (n=5)	Submasif PE (n=34)	Nonmasif PE (n=37)	Kontrol (n=50)	p
PA çapı (mm)	28,1 ± 5,7 ^{ab}	24,8 ± 4,5 ^{ab}	22,5 ± 4,0 ^a	20,0 ± 2,7	<0,001
Pulmoner akım hızı (m/s)	1,0 ± 0,4	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,1	0,904
Pulmoner akselerasyon zamanı (ms)	81,8 ± 34,7 ^{ab}	87,2 ± 23,0 ^{ab}	106,7 ± 18,5 ^a	135,5 ± 17,8	<0,001

PE: Pulmoner emboli; PA: Pulmoner arter

Posthoc analiz: ^a anlamlılık kontrole göre; ^b anlamlılık nonmasife göre

Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen RV parametreleri Tablo 10’da gösterilmiştir. Masif ve submasif PE’ li hastaların RV çapı nonmasif PE’ li hasta ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak fazlaydı. Nonmasif PE’ li hastaların RV çapları kontrol grubu ile benzerdi. Masif ve submasif PE’ li hastaların RV fraksiyonel alan değişimleri ve TAPSE değerleri nonmasif PE’ li hastalara ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük; MPI değerleri ise yüksekti. Nonmasif PE’ li hastaların RV fraksiyonel alan değişimleri, MPI ve TAPSE değerleri kontrol grubu ile benzerdi. RV S masif PE’ li hastalarda kontrol grubuna göre düşüktü ancak nonmasif ve submasif PE’ li hastalarda kontrol grubu ile benzerdi. Triküspit yetersizlik jet akımı ve pulmoner arter sistolik basıncı masif ve submasif PE’ li hastalarda hem kontrol grubundan hem de nonmasif PE’ li hastalardan anlamlı olarak yüksekti. Nonmasif PE’ li hastalarda ve kontrol

grubunda triküspit yetersizlik jet akımı ve pulmoner arter sistolik basıncı değerleri benzerdi. Masif, submasif ve nonmasif PE' li hastaların RV GLS ve serbest duvar “longitudinal strain” değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüktü.

Tablo 10: Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi ile ölçülen sağ ventrikül parametreleri

	Masif PE (n=5)	Submasif PE (n=34)	Nonmasif PE (n=37)	Kontrol (n=50)	p
RV çap (mm)	39,0 ± 3,5 ^{ab}	38,2 ± 7,3 ^{ab}	32,6 ± 4,6	31,9 ± 4,7	<0,001
RV fraksiyonel alan değişimi (%)	24,6 ± 17,1 ^{ab}	33,5 ± 8,8 ^{ab}	45,5 ± 8,1	42,4 ± 7,2	<0,001
RVS (cm/s)	10,2 ± 2,8 ^a	13,1 ± 4,3	13,0 ± 2,0	14,3 ± 1,8	0,007
RV MPI	0,70 ± 0,34 ^{ab}	0,66 ± 0,34 ^{ab}	0,44 ± 0,20	0,35 ± 0,15	<0,001
TAPSE (mm)	13,0 ± 3,1 ^{ab}	18,0 ± 4,7 ^{ab}	20,9 ± 4,0	22,8 ± 4,1	<0,001
Triküspit yetersizlik akım hızı (m/s)	3,0 ± 0,5 ^{ab}	2,7 ± 0,8 ^{ab}	2,1 ± 0,7	1,8 ± 0,5	<0,001
sPAB (mmHg)	47,0 ± 15,7 ^{ab}	39,8 ± 18,8 ^{ab}	24,7 ± 11,1	18,8 ± 7,0	<0,001
RV GLS (%)	17,9 ± 6,8 ^a	16,6 ± 3,9 ^a	17,9 ± 2,5 ^a	20,7 ± 3,1	<0,001
RV FWS (%)	20,4 ± 9,7 ^a	18,5 ± 5,7 ^a	19,8 ± 4,0 ^a	22,7 ± 4,2	0,001

PE: Pulmoner emboli; **RV:** Sağ ventrikül; **RVS:** Triküspit anuler sistolik velosite; **MPI:** Miyokard performans indeksi; **TAPSE:** Triküspit anuler düzlemin sistolik hareketi; **sPAB:** Sistolik pulmoner arter basıncı; **GLS:** Global longitudinal strain; **RV FWS:** Sağ ventrikül serbest duvar zirve longitudinal strain

Posthoc analiz: ^a anlamlılık kontrole göre; ^b anlamlılık nonmasife göre

Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen RA parametreleri Tablo 11’ de gösterilmiştir. Masif ve submasif PE’ li hastaların RA alan ve fazik hacimleri nonmasif PE’ li hastalara ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak fazla iken nonmasif PE’ li hastaların RA fazik hacimleri kontrol grubundan fazla olmasına rağmen aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Masif ve submasif PE’ li hastaların RA “rezervuar” ve “konduit” strain değerleri nonmasif PE’ li hastalara ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüktü. RA serbest duvar zirve longitudinal strain değerleri submasif PE’ li hastalarda, nonmasif PE’ li hastalara ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüktü. Nonmasif PE’ li hastaların RA “rezervuar” ve “konduit” strain değerleri ile RA serbest duvar zirve longitudinal strain değerleri kontrol grubundan daha düşük olmasına rağmen aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 11: Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi ile ölçülen sağ atriyum parametreleri

	Masif PE (n=5)	Submasif PE (n=34)	Nonmasif PE (n=37)	Kontrol (n=50)	p
Sağ atriyum alanı (cm²)	20,9 ± 8,2 ^{ab}	18,9 ± 5,5 ^{ab}	14,9 ± 4,1	12,7 ± 3,1	<0,001
RAVmax (ml)	51,7 ± 29,5 ^{ab}	51,1 ± 29,7 ^{ab}	37,7 ± 17,3	30,7 ± 11,9	<0,001
RAVimax (ml/m²)	25,6 ± 14,8 ^{ab}	27,6 ± 16,7 ^{ab}	20,3 ± 8,9	17,5 ± 6,4	0,001
RAVmin (ml)	33,3 ± 30,1 ^{ab}	27,8 ± 20,9 ^{ab}	18,6 ± 10,4	14,2 ± 6,3	<0,001
RAVimin (ml/m²)	16,6 ± 15,0 ^{ab}	15,0 ± 11,5 ^{ab}	10,0 ± 5,5	8,1 ± 3,4	<0,001
RAVpreA(ml)	39,0 ± 29,5 ^{ab}	36,8 ± 23,5 ^{ab}	26,4 ± 11,5	20,0 ± 8,3	<0,001
RAVipreA (ml/m²)	19,4 ± 14,8 ^{ab}	19,9 ± 13,2 ^{ab}	14,2 ± 6,0	11,4 ± 4,5	<0,001
RA TSV (ml)	18,4 ± 6,1	23,3 ± 12,7 ^a	19,2 ± 12,1	16,5 ± 7,4	0,046
RA TEF (%)	44,1 ± 19,8	48,3 ± 14,6	50,1 ± 14,5	53,3 ± 11,1	0,250
RA ASV (ml)	5,7 ± 2,7	9,0 ± 4,5 ^a	7,8 ± 4,2	5,9 ± 3,0	0,003
RA AEF (%)	20,9 ± 13,3	28,4 ± 12,1	31,1 ± 13,0	29,4 ± 9,6	0,294
RA PSV (ml)	12,7 ± 3,8	14,3 ± 8,7	11,4 ± 9,0	10,7 ± 4,8	0,166
RA PEF (%)	30,7 ± 13,8	29,0 ± 10,8	28,1 ± 13,1 ^a	34,6 ± 9,0	0,036
RA EI	95,4 ± 60,0	113,1 ± 77,2	119,8 ± 72,3	128,8 ± 66,1	0,646
RA rezervuar (%)	12,5 ± 8,1 ^{ab}	22,4 ± 7,9 ^{ab}	30,8 ± 14,0	35,3 ± 10,3	<0,001
RA konduit (%)	7,8 ± 5,3 ^{ab}	11,3 ± 5,4 ^{ab}	16,0 ± 9,8	16,7 ± 5,8	0,001
RA FWS (%)	48,3 ± 36,4	33,6 ± 15,8 ^{ab}	45,8 ± 15,5	48,8 ± 14,9	0,001

PE: Pulmoner emboli; **RA:** Sağ atriyum; **RAV:** Sağ atriyum hacmi; **RAVi:** Sağ atriyum hacim indeksi; **TSV:** Total stroke volüm; **TEF:** Total boşalma fraksiyonu; **ASV:** Aktif stroke volüm; **AEF:** Aktif boşalma fraksiyonu; **PSV:** Pasif stroke volüm; **PEF:** Pasif boşalma fraksiyonu; **EI:** Ekspansiyon indeksi; **RV FWS:** Sağ ventrikül serbest duvar zirve longitudinal strain

Posthoc analiz: ^a anlamlılık kontrole göre; ^b anlamlılık nonmasife göre

Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen LV ve RV mekanik kasılma süreleri ile mekanik dispersiyon verileri Tablo 12’ de gösterilmiştir. Masif ve submasif PE’ li hastalarda septum zirve longitudinal strain değerine ulaşma süreleri nonmasif PE’ li hastaların septum zirve longitudinal strain değerine ulaşma süresinden anlamlı olarak kısaydı. Submasif PE’ li hastalarda RV ve LV mekanik dispersiyon süreleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzundu. Nonmasif PE’ li hastalarda RV ve LV mekanik dispersiyon süreleri kontrol grubuna göre dah uzun olmakla birlikte aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 12: Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının “speckle tracking” metodu ile ölçülen sol ve sağ ventrikül mekanik kasılma süreleri ile mekanik dispersiyon verileri

	Masif PE (n=5)	Submasif PE (n=34)	Nonmasif PE (n=37)	Kontrol (n=50)	p
RVSD6 (ms)	71,5 ± 41,3	89,5 ± 36,8 ^a	82,7 ± 32,5	68,3 ± 25,0	0,021
LVSD6 (ms)	72,3 ± 16,6	85,1 ± 44,1 ^a	69,5 ± 24,9	53,0 ± 26,6	<0,001
RV serbest (ms)	330,3 ± 86,9	312,7 ± 72,4	342,0 ± 62,5	327,5 ± 62,1	0,350
LV serbest (ms)	328,4 ± 127,5	313,3 ± 72,2	337,0 ± 59,8	342,8 ± 49,2	0,217
Septum (ms)	296,7 ± 79,6 ^b	310,9 ± 71,5 ^b	344,7 ± 42,9	333,8 ± 37,0	0,026
RV-LV (ms)	58,0 ± 31,7	69,2 ± 43,0	50,2 ± 41,3	51,3 ± 46,1	0,249
RV-Septum (ms)	36,0 ± 33,7	52,4±33,4	42,5±33,6	51,2±39,6	0,533
LV-Septum (ms)	64,7±43,8	42,4±27,9	42,7±36,3	38,3±37,8	0,454

PE: Pulmoner emboli; **RVSD6:** Sağ ventrikül mekanik dispersiyon; **LVSD6:** Sol ventrikül mekanik dispersiyon, **RV:** Sağ ventrikül; **LV:** Sol ventrikül

Posthoc analiz: ^a anlamlılık kontrole göre; ^b anlamlılık nonmasife göre

Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının 24 saatlik ritm holter ile ölçülen HRV göstergeleri Tablo 13’ de gösterilmiştir. Masif, submasif, nonmasif PE’ li hastaların SDNN24, SDANNi, SDNNi, specpower24, minspec, maxspec değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüktü. Bu bulgu HRV’ nin tüm PE’ li hastalarda kontrol grubuna göre azaldığını göstermekte idi. Aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte SDNN24,

SDANNi, SDNNi değerleri en düşük masif PE grubunda olup PE ciddiyeti azaldıkça artış göstermekte idi.

Tablo 13: Pulmoner embolili hasta ve kontrol gruplarının 24 saatlik ritm Holter ile değerlendirilen kalp hızı parametreleri

	Masif PE (n=5)	Submasif PE (n=34)	Nonmasif PE (n=37)	Kontrol (n=50)	p
Kalp hızı (/dk)	99 ± 31 ^{ab}	89 ± 20 ^a	84 ± 10	76 ± 7	0,003
SDNN24	64,4 ± 36,3 ^a	86,2 ± 49,4 ^a	108,8 ± 38,3 ^a	148,9 ± 32,4	<0,001
SDANNi	53,2 ± 34,3 ^a	73,6 ± 47,2 ^a	96,6 ± 37,2 ^a	140,1 ± 34,9	<0,001
SDNNi	37,2 ± 26,6 ^a	37,5 ± 20,0 ^a	43,7 ± 18,6 ^a	56,8 ± 14,3	<0,001
rMSSD	39,8 ± 26,9	33,7 ± 23,9	26,6 ± 19,8	30,9 ± 12,7	0,310
pNN50	18,0 ± 20,4	13,7 ± 19,1	7,2 ± 13,2	9,7 ± 9,0	0,154
specpower24	1333,7 ± 1551,3 ^a	1273,4 ± 1597,6 ^a	1830,6 ± 1354,4 ^a	3413,7 ± 1711,8	<0,001
minspec	535,8 ± 895,4 ^a	492,8 ± 797,6 ^a	681,5 ± 565,4 ^a	1381,9 ± 884,7	<0,001
maxspec	3007,3 ± 3024,6 ^a	2737,7 ± 3014,8 ^a	4505,4 ± 4746,3 ^a	8346,2 ± 4394,9	<0,001

PE: Pulmoner emboli; **SDNN24:** 24 saatte tüm normal RR intervallerin standart sapması;

SDANNi: Tüm kayıta her 5 dakikalık segmentteki normal RR intervalleri ortalamasının

standart sapmasının indeksi; **SDNNi:** Tüm kayıta her 5 dakikalık segmentteki normal RR

intervallerinin standart sapmalarının ortalaması; **rMSSD:** Ardışık RR intervallerinin

“coupling” intervalleri arasındaki farkın karekökü; **pNN50:** 50 ms’den fazla değişkenlik

gösteren ardışık RR intervallerinin oranı

Posthoc analiz: ^a anlamlılık kontrole göre; ^b anlamlılık nonmasife göre

5. TARTIŞMA

Akut PE venöz tromboembolinin en ciddi ve erken komplikasyonu olup pulmoner arter ve dallarının trombüs, tümör, yağ veya hava ile kısmi veya tam olarak tıkanması sonucu gelişen ve ölümcül seyredebilen acil kardiyovasküler bir sorundur. Güncel olmayan masif /submasif/nonmasif PE sınıflamasında; masif akut PE’ de BT anjiyografide ana pulmoner arterde emboli ile birlikte, hastanın hemodinamisinde bozulmayı işaret eden hipoksi, hipotansiyon ve şok tablosu, D-dimer ve kardiyak enzimlerinde çok yükselme, ekokardiyografide pulmoner arter basıncında artış ve sağ kalp boşluklarında genişleme görülür. Submasif PE hastaları ise normotansif olmalarına rağmen ekokardiyografide RV’ de yetersizlik bulguları olan gruptur. Nonmasif veya küçük PE olarak adlandırılan hastalarda ise kan basıncı, sağ kalp boyut ve fonksiyonları normaldir.

Çalışmamızda akut PE’ li hastalarda RV ve RA fonksiyonlarının konvansiyonel ekokardiyografiye ek olarak “speckle tracking” ekokardiyografi ile değerlendirilmesi amaçlanmış olup masif ve submasif grupta gerek konvansiyonel gerek “Speckle tracking” ekokardiyografi ile RV ve RA boyut ve fonksiyonlarının etkilendiği görülmüştür. Çalışmamızın en önemli bulgusu ise tanımlama gereği sağ kalp boyut ve fonksiyonlarının normal olarak kabul edildiği nonmasif PE’ li hasta grubunda sağ kalp fonksiyonları ile ilişkili konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri kontrol grubu ile benzerlik göstermekte iken subklinik ventriküler disfonksiyonun tespitinde daha hassas olan “Speckle tracking” ekokardiyografi ile değerlendirilen RV ve RA strain değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmasıydı. Bu bulgu sağ kalp fonksiyonlarının korunduğu sanılan nonmasif PE’ de dahi sağ kalbin etkilendiğinin gösterilmesi açısından önemlidir.

Literatürde az sayıda olmakla birlikte son yıllarda PE’ li hastalarda “Speckle tracking” ekokardiyografi ile sağ kalp fonksiyonlarının incelendiği çalışmalar bulunmaktadır. Platz ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada (54), 105 PE tanılı hastada ekokardiyografi bulguları değerlendirilmiş ve PE hastalarında global RV serbest duvar ve septal strain değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olarak bulunmuştur (sırasıyla $-14,17 \pm 5,96$ ’ e karşılık $-24,92 \pm 4,16$ $P < 0,0001$ ve $-14,99 \pm 5,55$ ’ e karşılık $-18,54 \pm 7,34$ $P = 0.0082$). Pulmoner emboli hastalarında serbest duvarın tüm bölgelerinde ve orta ve bazal septumda

bölgesel RV strain belirgin olarak azalmış olarak bulunurken hastaların BNP değerleri ile apikal serbest duvar, apikal ve mid septum longitudinal strain ile global septal longitudinal strain arasında ve trop I ile RV serbest duvar bazal strain değeri arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Bölgesel ve global RV strain, santral (eyer embolisi veya anadal embolisi) veya subsegmenter PE' si olan hastalarda benzer saptanmıştır. Akut PE' li hastaların, normal kontrollere kıyasla tüm RV serbest duvarında ve septumun belirli bölgelerinde (mid ve bazal septumda) daha düşük strain değerlerine sahip olduklarını gösteren bu çalışmaya benzer olarak Sugiura ve arkadaşlarının akut PE' li 23 hastada yaptıkları çalışmada ise RV serbest duvarının tüm segmentlerinde strain değerlerinde azalma saptanırken sadece apikal septumda strainin azaldığı gösterilmiştir. (71) Bu çalışmada, mid ve bazal septumdaki strain yaşla eşleştirilmiş kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Her iki çalışmanın bulguları, akut PE' li hastalarda ayrı bir bölgesel strain paterni olabileceğini düşündürmektedir. Farklı yüklenme koşullarında, akut ve kronik hemodinamik değişimlerde, ventriküler disfonksiyon anatomik değişim gösterebilir. İnterventriküler septum, hacim yükünde ön planda etkilenirken, basınç yükünde RV serbest duvarda sistolik disfonksiyon belirgin hale gelebilir. Pulmoner embolide gelişen RV ardyükündeki ani artışa bağlı miyokarda heterojen bir mekanik gerilim indüklenir; buna cevaben bölgesel duvar stresini eşitlemek için RV daha küresel bir şekil alır, RV serbest duvar mid bölgesi, bazal ve apekse göre bombeleşir. Akut PE ile ilgili yapılan bir çok çalışmada belirgin olarak RV mid serbest duvar strain düşüşü, bu sebebe bağlanabilir. Pulmoner emboliye özgü “McConnell işareti” olarak bilinen, korunmuş apikal duvar hareketi ile her iki çalışmada da apikal RV serbest duvar straininde azalma saptanması çelişmektedir. RV apeksinin korunan ekskürsyonu, artan RV yükü ve azalmış intrinsik RV fonksiyonuna karşılık; normal veya hatta hiperdinamik LV fonksiyonundan ve LV apeksine doğru tethering yapmasından kaynaklanabilir. Ancak strain değerlerinde azalma saptanması RV apikal segmentlerinde de subklinik disfonksiyon geliştiğini göstermektedir.

Ramberg ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada, 13 masif santral ve 13 periferik PE' li hastanın RA ve RV fonksiyonları “speckle tracking” ekokardiyografiyle değerlendirilmiş, PE' li hastaların hem RA hem RV serbest duvarın bazal ve mid segmentlerinde strain değerlerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. (62) Yazarlar çalışmalarında ilginç olarak RA ve RV' deki etkilenmenin yani düşük strain değerlerinin santral ve periferik PE' li hastalarda benzer bulunduğunu vurgulamış

ve periferel PE' nin de masif PE kadar önemli olabileceğini ve bu hastaların da santral masif PE' li hastalar gibi özenli tedavi edilmeleri gerektiğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da, nonmasif PE' li hastalarda gerek RV global gerek RV serbest duvar strain değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanırken masif, submasif ve nonmasif PE' li hastaların kendi aralarında strain değerleri arasında fark saptanmamış olup bu nonmasif PE' li hastaların RV fonksiyonlarındaki etkilenmenin submasif veya masif PE' li hastalar ile benzer olduğu bulgusunu desteklemektedir. Çalışmamızda RA fazik hacim ve fonksiyonlarının da PE' de etkilendiği saptanılmış olmakla birlikte nonmasif hastaların değerleri ile kontrol grubu arasında fark saptanamamış olunması vaka sayısının azlığı ile ilişkili olabilir.

Pulmoner embolili hastalarda “Speckle tracking” ekokardiyografi ile değerlendirilen RV strain değerlerinin prognostik önemine yönelik az sayıda çalışma mevcuttur. Vitarelli ve arkadaşlarının 66 submasif PE' li hastayı altı ay takip ettikleri çalışmada, RV GLS, RV mid serbest duvar longitudinal strain ve üç boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirdikleri RV ejeksiyon fraksiyonunun PE' li hastalarda kontrollere göre daha düşük olduğu ve takipte ejeksiyon fraksiyonu veya RV sistolik basınç değerlerine göre RV serbest duvar longitudinal strain değerlerinin daha erken düzelmeye başladığı görülmüştür. (56) Çok değişkenli analiz ile RV sistolik basıncı, RV mid serbest duvar longitudinal strain ve üç boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirilen RV ejeksiyon fraksiyonu altı aylık olumsuz olay gelişiminin bağımsız öngördürücüleri olarak saptanırken olumsuz olayları öngörmede RV ejeksiyon fraksiyonu ve RV mid serbest duvar longitudinal straini en duyarlı parametre olarak saptanmıştır. Pulmoner hipertansiyonlu 48 hastada yapılan bir başka çalışmada da, sağlıklı gönüllülere göre RV serbest duvar strain değerleri düşük olarak saptanılmış ve çok değişkenli analizlerde RV serbest duvar strain değeri, ortalama pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler direnç için bağımsız prediktör olarak bulunulmuştur. (72) Çalışmamızda hastaların uzun süreli takip edilememiş olmaları nedeni ile masif, submasif ve nonmasif PE' li hastaların strain değerlerinin prognostik önemi değerlendirilememiş olunmakla birlikte nonmasif hastalarda da strain değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük bulunması bu hastalarda subklinik RV disfonksiyonunu göstermesi açısından önemli olup bu hastaların da diğer hastalar gibi yakın ve dikkatli takip edilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Literatürde PE hastalarında LV ve RV dispersiyon ile yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Artmış RV hacmi ve basıncı, duvar tansiyon ve gerilimini arttırarak PE' li hastalarda RV kontraksiyon süresinde uzalmaya ve ventriküler desenkronizasyon sonucunda sağ dal bloğuna

yol açabilir. Çalışmamızda, submasif PE' li hastalarda RV ve LV mekanik dispersiyon süreleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzundu. Nonmasif PE' li hastalarda RV ve LV mekanik dispersiyon süreleri de kontrol grubuna göre daha uzun olmakla birlikte aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Pulmoner hipertansiyon hastalarında RV serbest duvar mekanik dispersiyonunun doku Doppler görüntüleme yöntemi ile değerlendirildiği bir çalışmada RV serbest duvar mekanik dispersiyon süreleri, sağlıklı gönüllülere göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuş ve RV serbest duvar mekanik gecikmesi ile RV disfonksiyonunun ilişkili olduğu gösterilmiştir. (73) Mekanik dispersiyonun RV disfonksiyonuna ek olarak özellikle aritmojenik RV kardiyomiyopatili hastalarda ventriküler taşikardi/ventriküler fibrilasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (74) Bu bulgu PE' li hastalarda da aritmi riskinin daha yüksek olabileceği şüphesi uyandırmaktadır.

Ani kardiyak ölüm pulmoner hipertansiyonlu hastalarda önemli bir ölüm nedenidir. Kalp hızı değişkenliği, atımdan atıma değişen kalp hızının istatistiksel bir ölçütü olup azalmış HRV' nin ani kardiyak ölüm ve aritmiler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Pulmoner hipertansiyon hastalarında HRV' nin azaldığı ve ventriküler malign aritmi riskinin arttığı gösterilmiştir. (75, 76) Pulmoner hipertansiyon hastalarındaki otonomik disfonksiyonun HRV' de azalmaya yol açtığı ileri sürülmüş ve HRV parametreleri ile pulmoner arter basıncı arasında ilişki gösterilmiştir. (77-79) Çalışmamızda akut PE' li hastaların HRV de incelenmiş olup tüm PE' li hastalarda kontrol grubuna göre azalmış olarak saptanmıştır. Akut PE' li hasta gruplarında HRV daha önce araştırılmamış olup çalışmamızda HRV' nin azalmış olması PE' li hastaların ani kardiyak ölüm ve aritmi açısından yüksek riske sahip olduklarını göstermesi açısından dikkat çekicidir.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az oluşudur. Hasta sayısının artırılması bazı bulgularımızın istatistiksel anlamlılığa ulaşmasını sağlayabilir. Hastaların uzun dönem takip edilmemeleri çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı olup uzun dönem takip ile akut PE' li hastalarda RV ve RA' un strain analizinin ve HRV' nin prognostik önemi ve olumsuz olayları öngörmedeki rolleri anlaşılabilir. Çalışmamızda hacim ve strain analizlerinin değerlendirilmesinde kullanılan QLab yazılım programı aslen sol ventrikül fonksiyonlarının

değerlendirilmesi için tasarlanmıştır. Ancak programın atriyum hacim ve fonksiyonlarında değerlendirilmesinde de kullanılabileceği gösterilmiştir. (80) Ölçümlerimizin ventrikül ve atriyum hacim ve fonksiyonlarının değerlendirilmesinde altın standart olan kardiyak MRG ile karşılaştırılmamış olması çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır. Akut PE' li hastaların eş zamanlı koroner arter hastalığı da olması nedeniyle ventrikül ve atriyum fonksiyonları akut PE' ye ek olarak koroner arter hastalığından da etkilenmiş olabilir. İstatistiksel değerlendirme yapılırken hastaların kullandıkları ilaçlar çok çeşitli olmaları nedeniyle değerlendirilmeye katılmamışlardır. Hastaların kullandıkları ilaçların (angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya statin gibi) ventrikül ve atriyum fonksiyonları üzerine etkileri olabilir.



6. SONUÇ

- Çalışmamıza 76 PE hastası (5 hasta masif, 34 hasta submasif, 37 hasta nonmasif PE olmak üzere) ve 50 sağlıklı gönüllü ardışık olarak dahil edilmiş olup gruplar arasında cinsiyet dağılımı ve sigara kullanımı açısından fark yoktu.
- Masif ve submasif PE' li hastaların proBNP değerleri nonmasif PE' li hasta ve kontrol grubunun proBNP değerlerinden anlamlı olarak yüksek; nonmasif PE' li hastaların proBNP değerleri de kontrol grubunun proBNP değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulundu.
- Masif ve submasif PE' li hastaların troponin değerleri nonmasif PE' li hasta ve kontrol grubunun troponin değerlerinden anlamlı olarak yüksek; nonmasif PE' li hastalar ile kontrol grubunun troponin değerleri benzer bulundu.
- Masif ve submasif PE' li hastaların LV ejeksiyon fraksiyonları ve LV GLS değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük idi. Nonmasif PE' li hastaların ise LV ejeksiyon fraksiyonu kontrol grubu ile benzer iken LV GLS değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü.
- Submasif PE' li hastaların LA çap ve hacimleri nonmasif PE' li hasta ve kontrol grubunun değerlerinden anlamlı olarak büyük saptandı.
- Sol atriyum fazik fonksiyonları (total boşalma fraksiyonu, aktif boşalma fraksiyonu, pasif boşalma fraksiyonu ve ekspansiyon indeksi) ile LA “rezervuar” ve “konduit” strain değerleri masif ve submasif PE' li hastalarda nonmasif PE' li hasta ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük; ancak nonmasif PE' li hastaların LA çap ve hacimleri ile fazik fonksiyonları ve “rezervuar” ve “konduit” strain değerleri kontrol grubu ile benzer saptandı.
- Pulmoner embolili hastaların pulmoner arter çapları kontrol grubuna göre daha geniş olup pulmoner akselerasyon zamanları ise anlamlı olarak daha kısa idi. Masif ve submasif PE' li hastaların pulmoner arter çapları nonmasif PE' li hastalardan daha geniş olup pulmoner akselerasyon zamanları da anlamlı olarak daha kısa idi.
- Masif ve submasif PE' li hastaların RV çap ve MPI değerleri nonmasif PE' li hasta ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek; RV fraksiyonel alan değişimleri ve TAPSE değerleri ise anlamlı olarak düşüktü.

- RV S masif PE' li hastalarda kontrol grubuna göre düşüktü ancak nonmasif ve submasif PE' li hastalarda kontrol grubu ile benzerdi.
- Triküspit yetersizlik jet akımı ve sistolik pulmoner arter basıncı masif ve submasif PE' li hastalarda hem kontrol grubundan hem de nonmasif PE' li hastalardan anlamlı olarak yüksekti.
- Masif ve submasif PE' li hastaların RV GLS ve serbest duvar “longitudinal strain” değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüktü.
- Nonmasif PE' li hastaların RV çapları, triküspit yetersizlik jet akımı, pulmoner arter sistolik basıncı, RV fraksiyonel alan değişimleri, MPI ve TAPSE değerleri kontrol grubu ile benzer iken RV GLS ve serbest duvar “longitudinal strain” değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü.
- Masif ve submasif PE' li hastaların RA alan ve fazık hacimleri nonmasif PE' li hastalara ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak fazla iken nonmasif PE' li hastaların RA fazık hacimleri kontrol grubundan fazla olmasına rağmen aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Masif ve submasif PE' li hastaların RA “rezervuar” ve “konduit” strain değerleri nonmasif PE' li hastalara ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüktü.
- RA serbest duvar zirve longitudinal strain değerleri submasif PE' li hastalarda, nonmasif PE' li hastalara ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüktü.
- Nonmasif PE' li hastaların RA “rezervuar” ve “konduit” strain değerleri ile RA serbest duvar zirve longitudinal strain değerleri kontrol grubundan daha düşük olmasına rağmen aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Masif ve submasif PE' li hastalarda septum zirve longitudinal strain değerine ulaşma süreleri nonmasif PE' li hastaların septum zirve longitudinal strain değerine ulaşma süresinden anlamlı olarak kısaydı.
- Masif ve submasif PE' li hastalarda septum zirve longitudinal strain değerine ulaşma süreleri nonmasif PE' li hastaların septum zirve longitudinal strain değerine ulaşma süresinden anlamlı olarak kısaydı.
- Submasif PE' li hastalarda RV ve LV mekanik dispersiyon süreleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzundu.
- Masif, submasif, nonmasif PE' li hastaların SDNN24, SDANNi, SDNNi, specpower24, minspec, maxspec değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüktü. Bu bulgu kalp hızı değişkenliğinin tüm PE' li hastalarda kontrol grubuna göre

azaldığını göstermekte idi.

Akut PE venöz tromboembolinin en ciddi ve erken komplikasyonu olup pulmoner arter ve dallarının trombüs, tümör, yağ veya hava ile kısmi veya tam olarak tıkanması sonucu gelişen ve ölümcül seyredebilen acil kardiyovasküler bir sorundur. Güncel olmayan masif /submasif/nonmasif PE sınıflamasında; masif akut PE’ de BT anjiyografide ana pulmoner arterde emboli ile birlikte, hastanın hemodinamisinde bozulmayı işaret eden hipoksi, hipotansiyon ve şok tablosu, D-dimer ve kardiyak enzimlerinde çok yükselme, ekokardiyografide pulmoner arter basıncında artış ve sağ kalp boşluklarında da genişleme görülür. Submasif PE hastaları ise normotansif, ekokardiyografide RV yetmezlik bulguları olan gruptur. Nonmassif veya küçük PE olarak adlandırılan grupta ise kan basıncı, sağ kalp boyut ve fonksiyonları normal olan hastalar vardır. Çalışmamızda tanımlama gereği sağ kalp boyut ve fonksiyonlarının normal olarak kabul edildiği nonmasif PE’ li hasta grubunda sağ kalp fonksiyonları ile ilişkili konvansiyonel ekokardiyografik parametreler kontrol grubu ile benzerlik göstermekte iken subklinik ventriküler disfonksiyonun tespitinde daha hassas olan “Speckle tracking” ekokardiyografi ile değerlendirilen RV ve RA strain değerlerinde kontrol grubuna göre azalma saptanmıştır. Bu bulgu sağ kalp fonksiyonlarının korunduğu sanılan nonmasif PE’ de dahi sağ kalbin etkilendiğinin gösterilmesi açısından önemlidir. Prognozun daha iyi olduğu bilinen nonmasif PE’ li hastaların tedavi ve takiplerinde “Speckle tracking” ekokardiyografi subklinik RV disfonksiyonu olan hastaları gösterebileceğinden kullanılabilir. Çalışmamızda ayrıca ani kardiyak ölüm ve aritmi riskini gösteren HRV tüm PE’ li hastalarda kontrol grubuna göre azalmış olarak saptanmıştır. Akut PE’ li hasta gruplarında HRV daha önce araştırılmamış olup çalışmamızda HRV’ nin azalmış olması PE’ li hastaların ani kardiyak ölüm ve aritmi açısından yüksek riske sahip olduklarını göstermesi açısından dikkat çekicidir.

7. KAYNAKLAR

- 1) Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014 Nov 14;35(43):3033-69.
- 2) Wong P, Baglin T. Epidemiology, risk factors and sequelae of venous thromboembolism. *Phlebology*. 2012;27 Suppl 2:2-11.
- 3) Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I22-30.
- 4) Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012 May 12;379(9828):1835-46.
- 5) Moser KM, Fedullo PF, LitteJohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA*. 1994 Jan 19;271(3):223-5.
- 6) Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Mar;28(3):370-2.
- 7) Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999 Apr 24;353(9162):1386-9.
- 8) Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol*. 2005 Jun 15;95(12):1525-6.
- 9) Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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*. 2008 Sep;29(18):2276-315.

10) Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, Melillo E, Palla A. Pulmonary embolism: epidemiology. *Chest*. 1995 Jan;107(1 Suppl):3S-9S.

11) 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 Jul 28;163(14):1711-7.

12) Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol*. 2004 May 1;93(9):1197-9

13) Okyay K, Cemri M, Cengel A. Acute pulmonary embolism. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2005 Sep;5(3):221-6.

14) Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000 Aug;21(16):1301-36.

15) Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AW, Prins MH, Girolami A. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2003 Apr 10;348(15):1435-41.

16) Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008 Mar 6;358(10):1037-52.

17) Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation*. 2003 Dec 2;108(22):2726-9.

18) Timuralp B. Venöz trombüs ve pulmoner tromboembolizm etyopatogenezi-kardiyovasküler sistemde patofizyolojik değişiklikler. *Anadolu Kardiyol Derg* 2001;1:48-52.

19) Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, Schwartz JS, Thompson BT, Popovich J Jr, Hobbins TE, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1992 May 7;326(19):1240-5.

20) Palla A, Petruzzelli S, Donnamaria V, Giuntini C. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest*. 1995 Jan;107(1 Suppl):21S-24S

- 21) Dunn KL, Wolf JP, Dorfman DM, Fitzpatrick P, Baker JL, Goldhaber SZ. Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Oct 16;40(8):1475-8.
- 22) Er M. Pulmoner Emboliye Tanısal Yaklaşım. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2015; 3(1): 1-15.
- 23) Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Cornuz J, Meyer G, Perrier A, Righini M, Aujesky D. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008 Nov;100(5):943-8
- 24) Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, Renaud B, Verhamme P, Stone RA, Legall C, Sanchez O, Pugh NA, N'gako A, Cornuz J, Hugli O, Beer HJ, Perrier A, Fine MJ, Yealy DM. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011 Jul 2;378(9785):41-8
- 25) Jiménez D, Yusen RD, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E, Conget F, Oribe M, Cabezudo MA, Díaz G. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest*. 2007 Jul;132(1):24-30
- 26) Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Oct 15;172(8):1041-6.
- 27) Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, Noto A. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2003 May;21(3):180-3
- 28) Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, Konstantinides S. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2005 Sep 13;112(11):1573-9
- 29) Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2002 May 7;136(9):691-700

- 30) Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: risk assessment and management. *Eur Heart J*. 2012 Dec;33(24):3014-22.
- 31) Sekhri V, Mehta N, Rawat N, Lehrman SG, Aronow WS. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci*. 2012 Dec 20;8(6):957-69.
- 32) Mookadam F, Jiamsripong P, Goel R, Warsame TA, Emani UR, Khandheria BK. Critical appraisal on the utility of echocardiography in the management of acute pulmonary embolism. *Cardiol Rev*. 2010 Jan-Feb;18(1):29-37.
- 33) Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. *Semin Thromb Hemost*. 2013 Jun;39(4):452-8.
- 34) 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 Sep;134(3):479-87.
- 35) Mansencal N, Joseph T, Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Jondeau G, Lacombe P, Jardin F, Dubourg O. Comparison of different echocardiographic indexes secondary to right ventricular obstruction in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2003 Jul 1;92(1):116-9.
- 36) Wolfe MW, Lee RT, Feldstein ML, Parker JA, Come PC, Goldhaber SZ. Prognostic significance of right ventricular hypokinesis and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism. *Am Heart J*. 1994 May;127(5):1371-5.
- 37) Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamara E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Nov 1;174(9):1034-41.
- 38) Chung T, Emmett L, Mansberg R, Peters M, Kritharides L. Natural history of right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Jul;20(7):885-94.
- 39) Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1998 May 1;81(9):1157-61.

- 40) Hsiao SH, Yang SH, Wang WC, Lee CY, Lin SK, Liu CP. Usefulness of regional myocardial performance index to diagnose pulmonary embolism in patients with echocardiographic signs of pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2006 Dec 15;98(12):1652-5.
- 41) Hsiao SH, Chang SM, Lee CY, Yang SH, Lin SK, Chiou KR. Usefulness of tissue Doppler parameters for identifying pulmonary embolism in patients with signs of pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2006 Sep 1;98(5):685-90.
- 42) Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Jan;28(1):1-39.
- 43) Ghio S, Klersy C, Magrini G, D'Armini AM, Scelsi L, Raineri C, Pasotti M, Serio A, Campana C, Viganò M. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2010 Apr 30;140(3):272-8.
- 44) Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation.* 1984 Oct;70(4):657-62.
- 45) 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 Aug 15;78(4):469-73.
- 46) Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, Oniszh K, Kuca P, Tomkowski W, Burakowski J, Wawrzyńska L. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2002 Sep 1;90(5):507-11.

- 47) Kjaergaard J, Schaadt BK, Lund JO, Hassager C. Quantification of right ventricular function in acute pulmonary embolism: relation to extent of pulmonary perfusion defects. *Eur J Echocardiogr.* 2008 Sep;9(5):641-5.
- 48) Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res.* 1973 Aug;33(2):233-43.
- 49) Heimdal A, Støylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998 Nov;11(11):1013-9.
- 50) Tsutsui H, Uematsu M, Shimizu H, Yamagishi M, Tanaka N, Matsuda H, Miyatake K. Comparative usefulness of myocardial velocity gradient in detecting ischemic myocardium by a dobutamine challenge. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Jan;31(1):89-93.
- 51) Bohs LN, Trahey GE. A novel method for angle independent ultrasonic imaging of blood flow and tissue motion. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1991 Mar;38(3):280-6.
- 52) Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, Rosen BD, Lima JA, Torp H, Ihlen H, Smiseth OA. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation.* 2005 Nov 15;112(20):3149-56.
- 53) López-Candales A, Rajagopalan N, Dohi K, Gulyasy B, Edelman K, Bazaz R. Abnormal right ventricular myocardial strain generation in mild pulmonary hypertension. *Echocardiography.* 2007 Jul;24(6):615-22.
- 54) Platz E, Hassanein AH, Shah A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Regional right ventricular strain pattern in patients with acute pulmonary embolism. *Echocardiography.* 2012 Apr;29(4):464-70.
- 55) Kjaergaard J, Sogaard P, Hassager C. Right ventricular strain in pulmonary embolism by Doppler tissue echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004 Nov;17(11):1210-2.
- 56) Vitarelli A, Barillà F, Capotosto L, D'Angeli I, Truscelli G, De Maio M, Ashurov R. Right ventricular function in acute pulmonary embolism: a combined assessment by three-dimensional and speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014 Mar;27(3):329-38.

- 57) Hardegree EL, Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Kushwaha SS, Hsiao JF, McCully RB, Oh JK, Pellikka PA, Kane GC. Role of serial quantitative assessment of right ventricular function by strain in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2013 Jan 1;111(1):143-8..
- 58) Haeck ML, Scherptong RW, Marsan NA, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ, Vliegen HW, Delgado V. Prognostic value of right ventricular longitudinal peak systolic strain in patients with pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Sep 1;5(5):628-36.
- 59) Khankirawatana B, Khankirawatana S, Peterson B, Mahrous H, Porter TR. Peak atrial systolic mitral annular velocity by Doppler tissue reliably predicts left atrial systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004 Apr;17(4):353-60.
- 60) Sirbu C, Herbots L, D'hooge J, Claus P, Marciniak A, Langeland T, Bijmens B, Rademakers FE, Sutherland GR. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. *Eur J Echocardiogr*. 2006 Jun;7(3):199-208.
- 61) Padeletti M, Cameli M, Lisi M, Malandrino A, Zacà V, Mondillo S. Reference values of right atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Echocardiography*. 2012 Feb;29(2):147-52.
- 62) Ramberg E, Olausson M, Jørgensen TB, Nepper ML, Bhardwaj P, Binko TS, Petersen JR, Fornitz GG. Right atrial and ventricular function evaluated with speckle tracking in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2017 Jan;35(1):136-143.
- 63) Seely AJ, Macklem PT. Complex systems and the technology of variability analysis. *Crit Care*. 2004 Dec;8(6):R367-84.
- 64) Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability--what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol*. 1993 Oct 1;72(11):821-2.
- 65) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):1043-65.
- 66) Stauss HM. Heart rate variability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003 Nov;285(5):R927-31.

- 67) Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Cowley A, Prescott RJ, Neilson JM, Fox KA. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation*. 1998 Oct 13;98(15):1510-6.
- 68) Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP. Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Apr;33(5):1203-7.
- 69) Witte C, Meyer Zur Heide Genannt Meyer-Arend JU, Andrié R, Schrickel JW, Hammerstingl C, Schwab JO, Nickenig G, Skowasch D, Pizarro C. Heart Rate Variability and Arrhythmic Burden in Pulmonary Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2016;934:9-22.
- 70) Okamatsu K, Takeuchi M, Nakai H, Nishikage T, Salgo IS, Husson S, Otsuji Y, Lang RM. Effects of aging on left atrial function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Jan;22(1):70-5.
- 71) Sugiura E, Dohi K, Onishi K, Takamura T, Tsuji A, Ota S, Yamada N, Nakamura M, Nobori T, Ito M. Reversible right ventricular regional non-uniformity quantified by speckle-tracking strain imaging in patients with acute pulmonary thromboembolism. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Dec;22(12):1353-9.
- 72) Fukuda Y, Tanaka H, Sugiyama D, Ryo K, Onishi T, Fukuya H, Nogami M, Ohno Y, Emoto N, Kawai H, Hirata K. Utility of right ventricular free wall speckle-tracking strain for evaluation of right ventricular performance in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 Oct;24(10):1101-8.
- 73) López-Candales A, Dohi K, Bazaz R, Edelman K. Relation of right ventricular free wall mechanical delay to right ventricular dysfunction as determined by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol*. 2005 Aug 15;96(4):602-6.
- 74) Sarvari SI, Haugaa KH, Anfinssen OG, Leren TP, Smiseth OA, Kongsgaard E, Amlie JP, Edvardsen T. Right ventricular mechanical dispersion is related to malignant arrhythmias: a study of patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and subclinical right ventricular dysfunction. *Eur Heart J*. 2011 May;32(9):1089-96.

- 75) Wensel R, Jilek C, Dörr M, Francis DP, Stadler H, Lange T, Blumberg F, Opitz C, Pfeifer M, Ewert R. Impaired cardiac autonomic control relates to disease severity in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009 Oct;34(4):895-901.
- 76) Lammers AE, Munnery E, Hislop AA, Haworth SG. Heart rate variability predicts outcome in children with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2010 Jul 9;142(2):159-65.
- 77) Yi HT, Hsieh YC, Wu TJ, Huang JL, Lin WW, Liang KW, Su CS, Tsai WJ, Wang KY. Heart rate variability parameters and ventricular arrhythmia correlate with pulmonary arterial pressure in adult patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart Lung*. 2014 Nov-Dec;43(6):534-40.
- 78) Naeije R, van de Borne P. Clinical relevance of autonomic nervous system disturbances in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009 Oct;34(4):792-4.
- 79) Raffestin B, Leroy M. Clinical relevance of autonomic nervous system disturbances in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2010 Mar;35(3):704-5.
- 80) Artang R, Migrino RQ, Harmann L, Bowers M, Woods TD. Left atrial volume measurement with automated border detection by 3-dimensional echocardiography: comparison with Magnetic Resonance Imaging. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009 Mar 31;7:16.



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2018.157
	PROJE ADI	Akut pulmoner embolide sağ kalp fonksiyonları ve kalp hızı değişkenliği
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Beste ÖZBEN SADIÇ

KARAR BİLGİLERİ	Tarih 02.02.2018 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.
-----------------	---

ÜYELER					
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeligi	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Atilla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ HAYIR	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	