T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL KOŞUYOLU SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

AKUT PULMONER EMBOLİ HASTALARINDA EKOKARDİYOGRAFİK MYOKARDİAL İŞ İNDEKSLERİ ERKEN VE ORTA DÖNEM MORTALİTEYİ ÖNGÖRMEDE YARDIMCI OLABİLİR Mİ?

Dr. Berhan Keskin

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL KOŞUYOLU SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

AKUT PULMONER EMBOLİ HASTALARINDA EKOKARDİYOGRAFİK MYOKARDİAL İŞ İNDEKSLERİ ERKEN VE ORTA DÖNEM MORTALİTEYİ ÖNGÖRMEDE YARDIMCI OLABİLİR Mİ?

Dr. Berhan Keskin

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ali Karagöz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım günden beri hem klinikte hem de akademik çalışmalarımızda bana yol gösteren ve vizyonuma büyük katkı yapan, üzerimdeki emeği için minnettar olduğum değerli hocam;

Sayın Prof. Dr. Cihangir Kaymaz'a,

Tez danışmanım olarak bu tezin yazılmasında ve akademik perspektifimin gelişmesinde büyük katkısı olan değerli hocam;

Doç. Dr. Ali Karagöz'e,

Eğitimim süresince beraber çalıştığım saygıdeğer hocalarım, Kardiyoloji Kliniği Eğitim Sorumluları; Prof. Dr. Nihal Özdemir, Prof. Dr. Mehmet Özkan, Prof. Dr. Cevat Kırma, Prof. Dr. M. Muhsin Türkmen, Prof. Dr. İ. Akın İzgi, Prof. Dr. Selçuk Pala, Prof. Dr. M. Yunus Emiroğlu, Prof. Dr. Ramazan Kargın, Prof. Dr. Birol Özkan, Prof. Dr. Gökhan Alıcı, Prof. Dr. Rezzan Deniz Acar, Doç. Dr. M. Vefik Yazıcıoğlu, Doç. Dr. Regayip Zehir, Doç. Dr. Elnur Alizade'ye ve başhekimimiz Prof. Dr. Mehmet Kaan Kırali'ye,

Aynı ekipte çalıştığım ve eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen, Prof. Dr. İ. Halil Tanboğa, Uzm. Dr. Özgür Yaşar Akbal, Uzm. Dr. Hacer Ceren Tokgöz, Uzm. Dr. Aykun Hakgör, Uz. Dr. Seda Tanyeri Üzel ve Dr. Barkın Kültürsay'a,

Asistanlığım süresince klinikte birlikte çalıştığım ve eğitimimde büyük rolü olan, Doç. Dr. Alev Kılıçgedik, Doç. Dr. Zübeyde Bayram, Doç. Dr. Münevver Sarı, Doç. Dr. Anıl Avcı, Doç. Dr. Çetin Geçmen, Doç. Dr. Ender Özgün Çakmak, Doç. Dr. S. Çağan Efe, Doç. Dr. Abdulkadir Uslu, Uzm. Dr. Fatih Yılmaz, Uzm. Dr. Şeyhmus Külahçıoğlu, Uzm. Dr. Mehmet Aytürk, Doç. Dr. Serdar Demir, Uzm. Dr. Ayhan Küp, Uzm. Dr. Servet İzci, Uzm. Dr. Serdar Fidan, Uzm. Dr. Zeki Şimşek, Uzm. Dr. Büşra Güvendi Şengör, Uzm. Dr. İsmail Balaban'a ve ismini yazamadığım kliniğimizdeki diğer tüm uzman doktorlarımıza,

Asistanlık eğitimi boyunca beraber çalıştığım ve arkadaşlıklarıyla hep destek olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Berhan Keskin

İstanbul - 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iii
ŞEKİLLER v
TABLOLAR vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. TANIM 3
2.2. FİZYOPATOLOJİ 3
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ 4
2.4. TANI 7
2.5. PULMONER EMBOLİ CİDDİYETİ, RİSK DURUMU VE PROGNOZUN DEĞERLENDİRİLMESİ 12
2.6. ESC 2019 KILAVUZUNDA TANI ALGORİTMALARI 15
2.7. TEDAVİ 17
3. MATERYAL VE METOD 25
3. 1. İSTATİSTİK 25
4. BULGULAR 29
5. TARTIŞMA 43
6. SONUÇLAR 47
7. KAYNAKLAR 48

KISALTMALAR

ALT : Alanin aminotransferaz
aPTT : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASE : Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu
AST : Aspartat aminotransferaz
BNP : Beyin natriüretik peptid
BT : Bilgisayarlı tomografi
BTPA : Bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografi
CRP : C-reaktif protein
DMAH : Düşük moleküler ağırlıklı heparin
DVT : Derin ven trombozu
EACVI : Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği
ECMO : Ekstrakorporeal membran oksijenizatörü
EF : Ejeksiyon fraksiyonu
ESC : Avrupa Kardiyoloji Derneği
FAC : Fraksiyonel alan değişikliği
GAM : Generalize additif model
GCW : Global konstruktif iş (Global constructive work)
GLS : Global longitudinel 'strain'
GWI : Global iş indeksi (Global work index)
GWE : Global iş verimi (Global work efficiency)
GWW : Global harcanmış iş (Global wasted work)
H-FABP : Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein
HIT : Heparin ilişkili trombositopeni
ICC : Sınıf içi korelasyon katsayısı
Ig : İmmunglobulin
IQR : Çeyrekler arası aralık
KTEPH : Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
LA : Sol atrium
LV : Sol ventrikül
LVEDÇ : Sol ventrikül diastol sonu çapı

LVESÇ : Sol ventrikül sistol sonu çapı

MAPSE : Mitral annuler plan sistolik hareketi

PASP : Sistolik pulmoner arter basıncı

pCO2 : parsiyel karbondioksit basıncı

PE : Pulmoner emboli

PESI : Pulmoner emboli ciddiyet indeksi

RA : Sağ atrium

rtPA : Rekombinant doku plazminojen aktivatörü

RV : Sağ ventrikül

SPECT : Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi

sPESI : Basitleştirilmiş pulmoner emboli ciddiyet indeksi

St : Sağ ventrikül serbest duvar bazalinin doku Dopplerindeki sistolik S dalgası

TAPSE : Triküspit annuler plan sistolik hareketi

TTE : Transtorasik ekokardiyografi

UFH : Unfraksiyone heparin

USAT : Ultrason yardımlı kateter aracılı tromboliz

VKA : Vitamin K antagonisti

VTE : Venöz tromboembolizm

V/Q : Ventilasyon/Perfüzyon

YOAK : Yeni nesil antikoagülan

ŞEKİLLER

Şekil-1: Akut pulmoner embolide gelişen hemodinamik instabilite ve şok patofizyolojisi 5

Şekil-2: Hemodinami instabil olan hastada ESC tanı algoritması.....16

Şekil-3: Hemodinami stabil olan hastada ESC tanı algoritması.....16

Şekil-4: Çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma kriterleri.....26

Şekil-5: Takip süresinceki sağ kalımın Kaplan-Meier eğrisi ile gösterilmesi.....32

Şekil-6: GAM ile RV-GWE, PESI skoru ve yaşın RV/LV oran değişimiyle ilişkilerinin gösterilmesi.....37

Şekil-7: Parsiyel etki şeması (partial effect plot) ile RV-GWE, PESI skoru ve yaşın RV/LV oran değişimiyle ilişkilerinin gösterilmesi.....38

Şekil-8: RV-GWE ile LV-GWW korelasyonu.....40

Şekil-9: RV-GWE ile RV-GLS korelasyonu.....40

Şekil-10: RV-GWE ile RV-GWI korelasyonu 41

Şekil-11: RV-GWE ile proBNP korelasyonu.....41

Şekil-12: RV-GWE ile FAC korelasyonu 42

TABLOLAR

Tablo-1: Pulmoner emboli için risk faktörleri.....6
Tablo-2: Wells Skoru 8
Tablo-3: Revize Geneva Risk Skoru 8
Tablo-4: PESI ve sPESI Skorlamaları.....14
Tablo-5: ESC Risk Algoritması 15
Tablo-6: Kateter aracılı akut pulmoner emboli tedavileri.....19
Tablo-7: Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik karakteristikleri 29
Tablo-8: Hastaların laboratuvar parametreleri 30
Tablo-9: Hastalardaki risk parametreleri, kanama ve mortalite oranları, takip süresi 31
Tablo-10: Hemodinamik parametrelerde ve BT bulgularında tedavi öncesi ve sonrası fark 32
Tablo-11: Ekokardiyografik parametrelerin erkek, kadın ve tüm grup için ortalama değerleri 33
Tablo-12: Myokardial iş indekslerinin gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumunu değerlendirmek için tespit edilen sınıf-içi korelasyon katsayıları (ICC).....35
Tablo-13: Ekokardiyografik parametrelerin RV/LV oran değişim prediksiyonundaki etkisinin klasik çok değişkenli lineer regresyon ile analizi 36
Tablo-14: Generalize additif model ve klasik lineer regresyonun kıyaslanması 37
Tablo-15: RV-GWE ile korelasyonu değerlendirilen parametrelerin korelasyon katsayıları 39

ÖZET

Amaç: Görüntüleme ve laboratuvar bulgularında sağ ventrikül (RV) disfonksiyonu varlığının pulmoner emboli (PE) hastalarında daha yüksek risk durumunu gösterdiği bilinmektedir. Literatürde akut PE hastalarında speckle tracking ekokardiyografi ile elde edilen RV 'strain' değerlerinin standard ekokardiyografik parametrelere göre RV disfonksiyonunu daha iyi gösterebileceğini düşündüren çalışmalar bulunmaktadır. Biz de bu çalışmada 'strain'e göre avantajlı olabileceği düşüncesiyle ard-yük bağımsız değerlendirme sağlayabilen myokardial-iş parametrelerinin akut PE'de RV disfonksiyonunu değerlendirmedeki rolünü araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya ardışık olarak hastanemize başvuran 83 akut PE hastası dahil edilmiştir. Hastalara yatışından itibaren ilk 24 saat içerisinde speckle-tracking ekokardiyografi incelemesi yapılmış, standard ekokardiyografik parametrelerle birlikte sağ ve sol ventrikül myokardial-iş parametreleri elde edilmiştir. Hastaların ayrıca laboratuvar ve klinik bulguları da kaydedilmiştir. Çalışmanın primer sonlanımı olarak tomografide tespit edilen RV/sol ventrikül (LV) oranındaki değişim belirlenmiştir. Primer sonlanımın prediksiyonu için değişkenler klasik lineer regresyon ve generalize additif model (GAM) kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Klasik lineer regresyon analizinde triküspit yetersizliği jeti maksimum velositesindeki ve pulmoner arter sistolik, ortalama ve diyastolik basınçlarındaki artış ve fraksiyonel alan değişikliği ve sağ ventrikül serbest duvar bazalinin doku Dopplerindeki sistolik S dalgası (St) değerlerindeki azalmanın RV/LV oran değişimini öngörmede istatistiksel anlamlılığa ulaştığı izlenmiştir (p değerleri sırasıyla; 0.03, 0.02, 0.01, 0.004, 0.03 ve 0.03). Sol ventrikül-sağ ventrikül 'strain' ve myokardial iş parametrelerinden ise sağ ventrikül global longitudinel 'strain' (GLS) değeri RV/LV oran değişimini öngörmede sınırda istatistiksel anlamlılık gösterirken, sağ ventrikül global iş verimi (global work efficiency-RV-GWE) değeri ise RV/LV değişimini güçlü bir şekilde predikte etmiştir (p değerleri sırasıyla; 0.049 ve <0.001). Modeldeki değişkenlerin non-linearitesini yakalamak ve daha iyi prediksiyon

değerleri elde etmek için RV-GWE için generalize additif model ile yeniden analiz yapılmıştır. GAM ile değerlendirildiğinde R^2 değerinde artış (0.15'ten 0.20'ye), model kompleksitesinde ise azalma izlenmiştir. Daha sonra RV-GWE'nin diğer parametrelerle ilişkisi incelemek için korelasyonu değerlendirilmiştir. RV-GWE'nin; triküspit annuler plan sistolik hareketi (TAPSE), LV-GLS, sol ventrikül global iş indeksi (LV-GWI), LV global konstruktif iş (LV-GCW), LV global harcanmış iş (global wasted work-LV-GWW), RV-GLS, RV-GCW, RV-GWI, Qanadli skoru, beyin natriüretik peptid (proBNP), troponin, kalp hızı, kan oksijen saturasyonu ve pulmoner emboli ciddiyet indeksi (PESI) skoru ile korelasyonu değerlendirilmiştir. RV-GLS, LV-GWW, RV-GWI, LV-GLS, proBNP ve RV-GCW ile orta derecede korelasyon izlenirken diğer parametrelerle zayıf korelasyon saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmada yeni bir yöntem olarak ekokardiyografik myokardiyal iş parametrelerinden RV-GWE'nin standard ekokardiyografik parametrelere göre akut PE hastalarında RV/LV oranındaki değişimi daha iyi öngörebildiği klasik lineer regresyon ve GAM analizleri ile gösterilmiştir.

ABSTRACT

MAY ECHOCARDIOGRAPHIC MYOCARDIAL WORK INDEXES BE HELPFUL TO PREDICT SHORT- AND MID-TERM MORTALITY IN ACUTE PULMONARY EMBOLISM PATIENTS

Aim: It is known that the presence of right ventricular (RV) dysfunction in imaging and laboratory findings indicates a higher risk status in patients with pulmonary embolism (PE). In the literature, there are studies suggesting that RV strain values obtained by speckle tracking echocardiography in patients with acute PE may show RV dysfunction better than standard echocardiographic parameters. In this study, we aimed to investigate the role of myocardial-work parameters, which can provide after-load independent evaluation, in the evaluation of RV dysfunction in acute PE, with the thought that it may be advantageous compared to 'strain'.

Materials&Methods: 83 consecutive acute PE patients admitted to our hospital were included in the study. Speckle-tracking echocardiographic examination was performed within the first 24 hours of hospitalization, and right and left ventricular myocardial-work parameters were obtained along with standard echocardiographic parameters. Laboratory and clinical findings of the patients were also recorded. As the primary outcome of the study, the change in the RV/left ventricle (LV) ratio detected on tomography was determined. Variables for prediction of primary outcome were analyzed using classical linear regression and generalized additive model (GAM).

Results: In the classical linear regression analysis, it was observed that the increase in the maximum velocity of the tricuspid regurgitation jet and the pulmonary artery systolic, mean and diastolic pressures, and the fractional area change and the decrease in the systolic S wave (St) values in the tissue Doppler of the right ventricular free wall baseline reached statistical significance in predicting the change in the RV/LV ratio (p-values are 0.03, 0.02, 0.01, 0.004, 0.03 and 0.03, respectively). While the left ventricle-right ventricular strain and myocardial work parameters, the right ventricular global longitudinal strain (GLS) value has borderline statistical

significance in predicting the RV/LV ratio change, the right ventricular global work efficiency (RV-GWE) value on the other hand, strongly predicted RV/LV change (p values 0.049 and <0.001, respectively). In order to capture the non-linearity of the variables in the model and to obtain better prediction values, a generalized additive model for RV-GWE was reanalyzed. When evaluated with GAM, an increase in R^2 value (from 0.15 to 0.20) and a decrease in model complexity were observed. Then, the correlation of RV-GWE was evaluated to examine the relationship with other parameters. The correlation of RV-GWE with tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), LV-GLS, left ventricular global work index (LV-GWI), LV global constructive work (LV-GCW), LV global wasted work (LV-GWW), RV-Correlation with GLS, RV-GCW, RV-GWI, Qanadli score, brain natriuretic peptide (proBNP), troponin, heart rate, blood oxygen saturation, and pulmonary embolism severity index (PESI) score was evaluated. While moderate correlation was observed with RV-GLS, LV-GWW, RV-GWI, LV-GLS, proBNP and RV-GCW, weak correlation was found with other parameters.

Conclusion: In this study, classical linear regression and GAM analyzes showed that RV-GWE, one of the novel echocardiographic myocardial work parameters, can better predict the change in the RV/LV ratio in acute PE patients compared to standard echocardiographic parameters.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Derin ven trombozu (DVT) veya pulmoner emboli (PE) şeklinde klinik bulgu veren venöz tromboembolizm (VTE), myokard enfarktüsü ve inmeden sonra en sık görülen akut kardiyovasküler sendrom olarak bilinmektedir. Literatürde yıllık PE insidansı 39-115/100.000 olarak belirtilmiştir. Toplam 454 milyon popülasyona sahip 6 Avrupa ülkesinde 2004 yılında VTE ilişkili 370.000'den fazla ölüm olduğu tahmin edilmiştir. Ölen hastaların %34'ünde ani veya olaydan sonra birkaç saat içerisinde (henüz tedavi başlanamadan) mortalite gözlenirken, %59'unda ise tanı ancak ölümden sonra konulabilmektedir. Erken dönemde ölen hastaların yalnızca %7'si ölümden önce PE tanısı alabilmektedir (1).

PE tanısı alan hastaların hastane yatışlarında risk durumunun değerlendirilmesi tedavi stratejisinin belirlenmesinde ana etkendir. Klinik karakteristikler, hemodinamik durum, görüntüleme ve laboratuvar bulgularını içeren çeşitli risk skorları PE için kullanılmaktadır. Bunlardan PESI skoru 30-günlük erken dönem mortaliteyi predikte etmede en yaygın olarak valide edilmiş skordur. sPESI skoru da PESI skorunun basitleştirilmiş formu olup gözlemsel kohort çalışmalarında valide edilmiştir. PESI skorunun içerisindeki parametreler şu şekildedir: Yaş, cinsiyet, kanser, kronik kalp yetersizliği, kalp hızı, sistolik kan basıncı, solunum hızı, vücut sıcaklığı, arteriyel oksijen saturasyonu ve bilinç durumu (2, 3, 4). Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2019 PE kılavuzunda yer alan tabloda ise erken mortalite riskini belirlemede hemodinamik instabilite, klinik özellikler ve komorbiditeler (PESI sınıf III-V veya sPESI≥1), görüntülemede sağ ventrikül (RV) disfonksiyonu bulgusu (transtorasik ekokardiyografi veya bilgisayarlı tomografi) ve artmış troponin değerleri kriterler olarak yer almıştır. Hastalar yüksek, orta (orta-yüksek, orta-düşük) ve düşük risk gruplarına ayrılarak buna uygun tedavi stratejisi belirlenmesi önerilmiştir (1).

Görüntüleme ve laboratuvar bulgularında RV disfonksiyonu varlığının PE hastalarında daha yüksek risk durumunu ifade ettiği ve erken dönem mortalite prediktörü olduğu literatürde belirtilmiştir (1, 5). Transtorasik ekokardiyografi (TTE) veya bilgisayarlı tomografide (BT) tespit edilen artmış RV/Sol ventrikül (LV) oranının benzer şekilde klinik kötüleşme ve hastane-içi mortalite ile ilişkili olduğu literatürde daha önce belirtilmiştir (6). LV sistolik disfonksiyonu da pulmoner embolide 30-

günlük mortalite açısından prediktör olarak bulunmuştur (7). Başka bir çalışmada ise PESI skoruna ekokardiyografik parametreler eklenerek yapılan risk skorlamasının sadece PESI'ye göre prediktif değerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (8).

TTE'de speckle tracking ekokardiyografi ile saptanan RV 'strain' değerlerinin PE tanısında ve RV disfonksiyonunu belirlemede diğer ekokardiyografik parametrelere göre kıyaslanması konusunda çeşitli makaleler bulunmaktadır. RV serbest duvar 'strain' değerinin RV disfonksiyonunu belirlemede TAPSE, RV fraksiyonel alan değişikliği, RV uzun aks çapına göre daha ayırt edici olduğu ve PE tanısında daha yüksek sensitivite ve spesifisite gösterdiği tartışılmıştır (9). RV serbest duvar 'strain' değerlerinin RV disfonksiyonu ve hastane içi ölüm ile ilişkili olduğu da literatürde belirtilmiştir (10). RV septal 'strain' değerlerinin de serbest duvar 'straini' gibi PE hastalarında anlamlı derecede azaldığı daha önce gösterilmiştir (11).

Yeni bir method olarak TTE'de myokardial iş parametrelerinin de ard yüke bağımlı olmadığı için 'straine' göre ventrikül fonksiyonunu değerlendirmede avantajlı olabileceği düşünülmektedir (12, 13, 14). Sağ ventrikül myokardial iş parametrelerinin RV sistolik fonksiyonunu değerlendirmede standard ekokardiyografik parametrelere kıyasla üstün olabileceği de literatürde tartışılmıştır (15, 16). Biz de bu çalışmada RV myokardial iş parametrelerinin akut pulmoner emboli hastalarında prediktif değerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Akut PE, alt ekstremite derin venlerinde veya venöz sistemde mevcut olan trombüsün RV ve pulmoner arterlere migrasyonu nedeniyle oluşan bir klinik tablodur. Acil servis başvurularında sık karşılaşılan bir tanı olan PE'nin klasik prezentasyonu nefes darlığı, senkop ve plöritik göğüs ağrısı gibi şikayetlerle olmaktadır. Akut PE hastaları hafif klinik bulgularla başvurabileceği gibi hipotansiyon, taşikardi, saturasyon düşüklüğü, şok gibi daha ciddi klinik tablolarla da başvurabilmektedir (17).

2.2. FİZYOPATOLOJİ

Akut PE hem kan dolaşımını hem de alveollerdeki gaz değişimini etkileyebilmektedir. Trombüs obstrüksiyonuna bağlı pulmoner arterlerde akut basınç yükselmesi ve buna bağlı gelişen RV yetersizliği akut PE'de mortalitenin temel nedenidir. Pulmoner arteriyel damar yatak alanının %30-50'den fazlasının trombüs ile tıkanması pulmoner arterde basınç yükselmesine sebep olmaktadır. Pulmoner arterlerde hipoksiye yanıt olarak gelişen vazokonstriksiyon da mekanik obstrüksiyona ek olarak basınç yükselmesine katkı yapmaktadır. Pulmoner arterlerde oluşan ciddi ve ani basınç yükselmesi, RV duvar gerilimini artırmakta, bu da RV dilatasyonu ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca nörohumoral aktivasyon sonucunda inotropik ve kronotropik stimulasyon olmaktadır. Aşırı RV basınç yüklenmesi, RV dilatasyonu ve RV kontraksiyon süresinin uzaması interventriküler septumun sola doğru kaymasına neden olabilmekte, bu da kardiyak debiyi azaltarak hipotansiyon ve hemodinamik instabiliteye neden olabilmektedir. Ayrıca düşük kardiyak debi, miks venöz kanda desatürasyon ile sonuçlanabilmektedir (1).

Kanın obstrükte olan pulmoner arterler yerine obstrükte olmayan pulmoner arterlere redistrübisyonu, non-obstrükte pulmoner arter kapiller yatağında aşırı perfüzyon ile sonuçlanmakta, bu da ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna neden olarak hipoksemiyle prezente olabilmektedir. Ayrıca küçük distal emboliler hemodinamiyi etkilemese de alveoler kanama odaklarına sebep olarak hemoptizi, plevral efüzyon ve plörite neden olabilmektedir. Bu durum pulmoner enfarkt olarak bilinmektedir. Hastanın asıl klinik gidişatını belirleyen durum ise ilk paragrafta

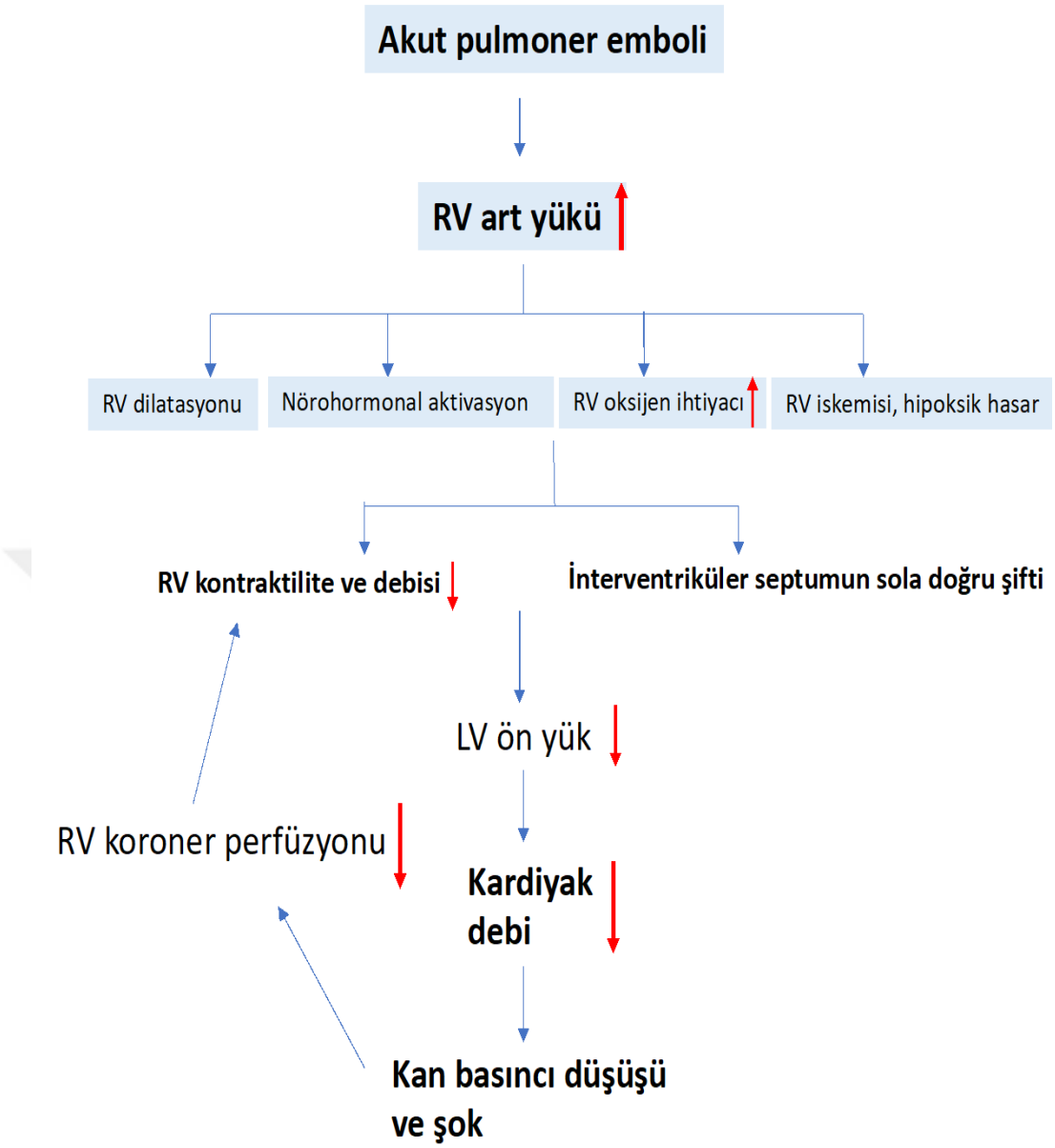
bahsedildiği üzere akut RV yetersizliğinin derecesi ve bunun sonucunda gelişen hemodinamik durumdur (1).

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

VTE için genetik ve çevresel birçok risk faktörü bulunmaktadır. Ayrıca bu risk faktörleri kalıcı ve geçici risk faktörleri olarak gruplanmakta, bu da rekürrens riskinin ve antikoagülasyon süresinin belirlenmesi açısından önemlidir.

Majör travma, majör cerrahi, alt ekstremite kırıkları, eklem protezleri ve spinal kord yaralanmaları VTE için güçlü risk faktörleridir. Kanser de VTE için önemli bir risk faktörü olup farklı kanser tiplerinde VTE riski farklılık göstermektedir. Pankreas kanseri, akciğer kanseri, hematolojik kanserler, mide kanseri ve beyin kanseri en yüksek riske sahip olan kanser türleridir.

Östrojen içeren oral kontraseptifler de doğurgan kadınlarda en sık karşılaşılan VTE risk faktörüdür. Ancak hormon salgılayan intrauterin cihazlar ve bazı sadece progesteron içeren ilaçlar VTE riskinde anlamlı artışla ilişkili değildir. Enfeksiyon, kan transfüzyonu, eritropoez-stimule edici ajanlar, ciddi kronik hastalıklar, santral venöz kateterler de VTE riskini artıran etkenlerdendir. Myokard enfarktüsü ve kalp yetersizliği de PE riskini artırmaktadır (1).



Kısaltmalar: RV: Sağ ventrikül, LV: Sol ventrikül

Şekil-1: Akut pulmoner embolide gelişen hemodinamik instabilite ve şok patofizyolojisi

Tablo-1: Pulmoner emboli için risk faktörleri

Güçlü risk faktörleri
Alt ekstremite kırığı
Son 3 ay içerisinde atrial fibrilasyon/flutter veya kalp yetersizliği nedenli hastane yatışı
Kalça veya diz protezi
Majör travma
Son 3 ay içerisinde myokard enfarktüsü
Daha önce geçirilmiş venöz tromboembolizm öyküsü
Spinal kord hasarı
Orta dereceli risk faktörleri
Artroskopik diz cerrahisi
Otoimmun hastalıklar
Kan transfüzyonu
Santral venöz kateterler
İntravenöz kateterler
Kemoterapi
Konjestif kalp yetersizliği veya solunum yetersizliği
Eritropoez-stimüle edici ajanlar
Hormon replasman tedavisi
İn-vitro fertilizasyon
Oral konstraseptifler
Postpartum dönem
Enfeksiyon (pnömoni, üriner sistem enfeksiyonları, HIV)
İnflammatuar barsak hastalığı
Kanser
Paralitik inme
Trombofili
Düşük risk faktörleri
>3 gün yatak istirahati
Diyabetes mellitus
Hipertansiyon
Uzun süreli araç veya uçak yolculuğu
Yaş
Laparoskopik cerrahi
Obezite
Hamilelik

2.4. TANI

2.4.1. Klinik prezentasyon: Klinik semptomlar akut PE için non-spesifiktir. Dispne, göğüs ağrısı, senkop ve hemoptizi sık karşılaşılan klinik bulgulardır. Senkopla acile başvuran ve hospitalize edilen hastalarda daha önceki bir çalışmaya göre %17 oranında PE tespit edilmiştir (18). Senkop pulmoner embolide yüksek risk durumu ve RV disfonksiyonuyla ilişkili olarak görünmektedir, ancak daha önceki çalışmamızda ve literatürde genel olarak mortalite açısından bağımsız prediktör olarak tespit edilmemiştir (1, 19, 20, 21, 22). Klinik bulguların şiddeti hastadan hastaya çeşitlilik göstermekte, bazı hastalar ciddi dispne ile başvururken bazı hastalarda hafif veya geçici dispne olabilmektedir.

Risk faktörlerinin varlığı PE açısından yol gösterici olurken, %40 PE hastasında herhangi bir risk faktörü bulunmamaktadır (1, 23). Hipoksemi ve hipokapni de PE'de sık olarak görülürken yaklaşık %40 hastada normal arteryel oksijen saturasyonu görülmektedir (24). Elektrokardiyografide RV 'strain' bulgusu daha ağır PE vakalarında görülürken, daha hafif vakalarda %40 hastada mevcut olan sinüs taşikardisi tek bulgu olabilir (1).

2.4.2. Klinik probabilitenin değerlendirilmesi: Hastanın başvurusundaki semptomlar, klinik bulgular ve risk faktörleri göz önüne alınarak yapılan ve PE olasılığını değerlendirmek için yapılan çeşitli skorlama sistemleri bulunmaktadır. Bunlardan en sık kullanılan ve valide edilmiş olan revize edilmiş Geneva ve Wells risk skorlarıdır (25). Bu risk skorları hesaplanarak hastalar PE açısından düşük, orta ve yüksek probabilite olarak sınıflandırılabilmektedir.

Tablo-2: Wells Skoru

Kriterler	**Skorlar**
Kanser varlığı	1
Hemoptizi	1
Geçirilmiş derin ven trombozu veya pulmoner emboli öyküsü	1,5
Yakın zamanlı cerrahi veya immobilizasyon	1,5
Kalp hızının >100 atım/dakika olması	1,5
Derin ven trombozunun klinik bulgularının olması	3
Diğer tanıların pulmoner emboliden daha az olası olması	3
Toplam skor: ≥6: Yüksek olasılık 2-6 arası: Orta olasılık <2: Düşük olasılık	

Tablo-3: Revize Geneva Risk Skoru

Kriterler	**Skorlar**
≥65 yaş	1
Daha önce geçirilmiş derin ven trombozu veya pulmoner emboli	3
Son 1 ayda geçirilmiş cerrahi veya fraktür	2
Aktif kanser	2
Tek taraflı alt ekstremite ağrısı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı: 75-94 atım/dakika	3
Kalp hızı≥95 atım/dakika	5
Alt ekstremite derin palpasyonu ile ağrı ve tek taraflı ödem	4
0-3 puan:Düşük olasılık 4-10 puan: Orta olasılık ≥11 puan: Yüksek olasılık	

D-dimer testi: Plazma D-dimer seviyeleri akut tromboz varlığında simültane koagülasyon ve fibrinoliz aktivasyonu nedeniyle yükselmektedir. Negatif D-dimer testinin PE tanısını dışlamada değeri yüksekken pozitifliği PE tanısı koymada tek

başına güçlü değildir. D-dimer ayrıca kanser hastalarında, hospitalize edilen hastalarda, ciddi enfeksiyon varlığında ve gebelikte sıklıkla pozitif bulunmaktadır. ELISA-türevi D-dimer testleri düşük ve orta olasılık durumunda PE tanısını dışlamada ≥95% sensitiviteye sahiptir (1).

D-dimer seviyeleri yaşla beraber artabilmektedir. Daha önce yapılan 3346 hasta içeren kohortta yaşa göre ayarlanmış D-dimer seviyeleri test edilmiş ve 50 yaş üstü hastalarda yaşx10 μg/L D-dimer eşik değer olarak kabul edilmiştir. Yaşa bağlı D-dimer eşik değeri kullanımı PE dışlanan hasta oranını 6.4%'den 30%'ye yükseltirken, ek yanlış-negatif sonuca yol açmamıştır (26).

2.4.3. Bilgisayarlı Tomografik Pulmoner Anjiyografi (BTPA)

Multidetektör BTPA pulmoner arter yatağının görüntülenmesi ve PE tanısı için en çok tercih edilen görüntüleme yöntemidir. BTPA pulmoner arter yatağının subsegmental seviyeye kadar görüntülenmesini sağlar. PIOPED II çalışmasında BTPA'nın PE tanısında %83 sensitivite ve %96 spesifiteye sahip olduğu görülmüştür. Multidetektör BTPA ve venöz faz görüntüleme kombine edildiğinde sensitivenin %90, spesifisitenin ise %95 olduğu tespit edilmiştir (27). 2019 ESC PE kılavuzunda BTPA normalse düşük veya orta klinik PE probabilite durumunda PE tanısının dışlanabileceği sınıf IA endikasyonla önerilmiştir.

Yüksek klinik probabilite durumunda ise negatif BTPA varlığında PE tanısının dışlanması sınıf IIa endikasyonla önerilmektedir. Orta ve yüksek klinik probabilite durumunda BTPA pozitifliğinde PE tanısı sınıf I endikasyonla konulabilmektedir (1). Ayrıca RV dilatasyonu, sağ kalp trombüsü gibi bulguların da değerlendirilmesi risk durumu belirleme ve RV disfonksiyonunu değerlendirmede ipuçları sağlayabilmektedir.

Hızlı çekim ve çoğu merkezde 24 saat çekim olanağı bulunması, alternatif tanıları değerlendirme şansı sunması, düşük yetersiz tetkik ihtimali BTPA'nın önemli avantajlarıdır. Radyasyon maruziyeti, iyotlu kontrast madde kullanımı (özellikle allerji, hipertiroidi, ciddi renal yetmezlik, gebelik ve emzirme durumlarında) ve subsegmental embolinin değerlendirilmesinde olası yetersizlik ise BTPA'nın dezavantajları olarak öne çıkmaktadır.

2.4.4. Ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi acil serviste hızlı şekilde hem PE tanısı hem de risk sınıflandırmasında yol gösterici olabilecek pratik ve kullanışlı bir tetkiktir. Akut PE'de mevcut olabilecek RV disfonksiyonu ve pulmoner basınç artışı transtorasik ekokardiyografi ile non-invazif şekilde değerlendirilebilmektedir. RV dilatasyonu, triküspit annuler plan sistolik hareketi (TAPSE), fraksiyonel alan değişikliği, RV 'strain' gibi değerlendirmeler RV disfonksiyonunu değerlendirmede kullanılabilmektedir. Ayrıca dispne veya hemodinamik instabilite ile başvuran hastalarda olası diğer kardiyak tanıların dışlanması için de TTE oldukça kullanışlıdır. Örneğin, LV sistolik disfonksiyonu, kapak hastalıkları, perikardial tamponad, aort diseksiyonu gibi tanılar TTE ile hızlıca tanınabilir. Hareketli sağ kalp trombüsü de TTE ile tespit edilebilen bir bulgu olup daha önce 12441 hastalık PE serisinde hastaların %2.6'sında tespit edilmiş olup, daha kötü hemodinamik durum ve daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir (28). Triküspit yetersizlik jet velositesi üzerinden ölçülebilen pulmoner arter sistolik basıncı da PE tanısı için yol gösterici olmaktadır. Pulmoner arter sistolik basıncı >60 mmHg olarak ölçüldüğünde kronik tromboembolik pulmoner hastalık (KTEPH) da akla gelmeli ve hastalar bu yönden değerlendirilmelidir.

2.4.5. Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi (V/Q Sintigrafi)

Perfüzyon görüntülemelerinin ventilasyon çalışmaları ile kombine edildiği V/Q sintigrafide xenon-133 gaz, krypton-81 gaz, teknesyum-99 gibi birçok işaretleyici molekül kullanılabilmektedir. Akut PE'de hipoperfüze alanlarda ventilasyonun normal olması beklenmektedir ve buna da literatürde ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu (mismatch) denmektedir. Bu bulgulara göre yapılan değerlendirme sonucu PE olasılığı değerlendirilmektedir. Daha düşük radyasyon oranı ve kontrast madde kullanılmaması V/Q sintigrafinin temel avantajı olarak öne çıkmaktadır. Özellikle gebeler, kontrasta bağlı anafilaksi öyküsü olanlarda ve ciddi renal yetmezliği bulunan hastalarda düşünülebilir.

V/Q sintigrafisi normal, PE açısından yüksek olasılıklı, orta olasılıklı, düşük olasılıklı veya non-diagnostik olarak sonuçlanabilir. PIOPED çalışmasında 755 hastada V/Q sintigrafinin güvenilirliği altın standard olan pulmoner anjiyografi ile test

edilmiştir. Klinik olarak anlamlı pulmoner emboli bulunan hastaların %98'inde V/Q sintigrafi normal dışı, yani yüksek, orta veya düşük olasılıklı olarak sonuçlanmıştır. Konvansiyonel pulmoner anjiyografide emboli bulgusu olmayan 480 hastanın yalnızca %3'ünde V/Q sintigrafide yüksek olasılıklı pulmoner emboli saptanmıştır. Yüksek olasılıklı pulmoner emboli bulgusunun spesifisitesi ise %97 olarak belirlenmiştir. Düşük olasılıklı PE değerlendirmesinin negatif prediktif deperi %84 iken, normal V/Q sintigrafinin negatif prediktif değeri %91 olarak saptanmıştır. Yapılan değerlendirmelerin klinik probabilite ile kombine edilerek yapılması ise tetkikin güvenirliliğini artırmaktadır. Non-diagnostik V/Q sintigrafi sonucunun sık olması ise tetkik açısından limitasyon olarak görülmektedir (29).

Bazı çalışmalarda tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) görüntülemesi düşük doz BT (kontrastsız) ile beraber veya tek olarak önerilmekte, bu methodun planar V/Q sintigrafiye göre non-diagnostik sonuçları oldukça azalttığı ve yüksek sensitivite ve spesifisite sağladığı belirtilmektedir (30, 31, 32). Genelde bu çalışmaların retrospektif olması ve klinik pratikle yeterince korele edilmemesi nedeniyle bu bulguların değeri sınırlı görünmekte, ideal V/Q sintigrafi methodunun belirlenmesi için daha büyük çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (1).

2.4.6. Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)

Büyük çaplı çalışmalara rağmen düşük sensitivite (özellikle distal PE için), yüksek yetersiz tetkik oranı, çekim süresinin uzun olması ve acil durumlarda kullanışlı olmaması nedeniyle MRA henüz rutin klinik kullanıma girememiştir (33). Ancak iyodinli kontrast madde allerjisi olanlar ve radyasyon açısından çekince bulunan genç hastalar gibi durumlarda tanısal amaçlı kullanımı düşünülebilir (34).

2.4.7. Pulmoner anjiyografi

Konvansiyel pulmoner anjiyografi PE tanısı için daha önceleri altın standard kabul edilmekle birlikte invaziv bir yöntem olması ve BTPA'nın benzer sensitivite ve spesifisite sunması nedenleriyle günümüzde çok nadir olarak kullanılmaktadır (35). Ayrıca, tanısal tetkikler içinde en yüksek radyasyon maruziyetine neden olan tetkik de konvansiyonel pulmoner anjiyografidir.

2.4.8. Kompresyon Ultrasonografisi

Çoğu vakada PE, alt ekstremite derin venlerindeki trombüsten kaynaklanır. DVT, PE vakalarının %70'inde saptanmaktadır (36). DVT tanısı için en önemli ultrasonografi bulgusu venlerde saptanan yetersiz kompressibilitedir. Kompresyon ultrasonografisi proksimal, semptomatik DVT tanısında yaklaşık %95 sensitivite ve %96 spesifiteye sahip bir yöntemdir. İzole distal alt ekstremite derin ven trombozunda ise kompresyon ultrasonografisinin sensitivitesi %73'e düşmektedir, ancak izole distal derin ven trombozu sık olmadığı ve nadiren pulmoner emboliye sebep olduğu için klinik önemi düşüktür (37).

2.5. PULMONER EMBOLİ CİDDİYETİ, RİSK DURUMU VE PROGNOZUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Akut PE ile başvuran hastalarda risk durumunun değerlendirilmesi uygun tedavinin belirlenmesi için vazgeçilmezdir. Hemodinamik instabilitenin mevcut olması hastanın yüksek riskli kategoriye girmesine neden olur. Hemodinamik instabilite yoksa klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulguları risk değerlendirmesinde önemlidir. Klinik parametrelerden kan basıncı, kalp hızı, solunum sayısı, kan oksijen saturasyonu risk belirleme açısından değerlendirilmektedir. Kalp hızı≥110 atım/dakika, sistolik kan basıncı<100 mmHg, solunum hızı≥30/dakika, vücut sıcaklığı <36°C, oksijen saturasyonu<90% riski artıran faktörler olarak PESI risk skorlamasında yer almaktadır. Ayrıca ek hastalıklar, yaş ve bilinç durumu da risk belirlenmesinde önemlidir (1).

Görüntülemede ise ön planda sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığı risk belirlenmesi için önemlidir. TTE'de tespit edilen RV dilatasyonu veya TAPSE düşüklüğü gibi bulgular RV disfonksiyonunun tespiti için yardımcı olabilmektedir. Başvuru sırasında hemodinami stabil olsa da RV disfonksiyonu varlığının artmış erken dönem mortalite ile ilişkili olduğu bilgisi literatürde daha önce meta-analizler ile vurgulanmıştır (38). Ayrıca BTPA da RV dilatasyonunun değerlendirilmesi RV disfonksiyonu tespitinde yardımcı olabilmektedir.

Laboratuvar belirteçleri de prognoz belirlenmesinde önemli yer tutmaktadır. Kardiyak enzimlerin yüksekliği myokard hasarını göstermekte ve klinik tablonun ciddiyeti konusunda fikir vermektedir. Klinik pratikte en çok kullanılan kardiyak

enzim troponin değeridir. Başvuruda hemodinami stabil olan hastalarda troponin yüksekliğinin artmış mortalite ile ilişkili olduğu meta-analiz ile gösterilmiştir (39). Ayrıca, high-sensitif troponin T negatifliğinin de hastane-içi advers olay yokluğu için prediktif değeri yüksektir. PE'de gerçekleşen RV yüklenmesi ayrıca BNP ve NT-proBNP enzimlerinin salınıma da neden olmaktadır. Bu enzimlerin plazma seviyeleri RV disfonksiyonunun ciddiyeti ve advers olaylarla ilişkilidir (40).

2.5.1. Risk Skorlamaları

Akut PE hastalarının risk durumu ve prognozunu belirlemek için farklı skorlama sistemleri bulunsa da klinikte en yaygın kullanılanı PESI ve sPESI skorlarıdır. Bu skorlar erken dönem 30 günlük mortaliteyi predikte etmede valide edilmişlerdir (2, 3, 4). Aşağıdaki tabloda PESI ve sPESI skorlarının puanlama yöntemi ve mortalite riskinin nasıl belirlendiği gösterilmiştir.

2.5.2. ESC risk algoritması

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2019 kılavuzunda uygun tedaviyi belirlemek için hastanın risk durumunu değerlendiren bir algoritma mevcuttur. Bu algoritmaya hemodinamik instabilite, PESI veya sPESI skoru, görüntüleme bulguları ve kardiyak enzim değerlendirmesi kriterler olarak eklenmiştir. Aşağıdaki tabloda bu algoritma gösterilmiştir (1).

Tablo-4: PESI ve sPESI Skorlamaları

Parametreler	**PESI**	**sPESI**
Yaş	Yaş değeri	>80 yaş ise 1 puan
Erkek cinsiyet	+10 puan	-
Bilinen kanser	+30 puan	1 puan
Kronik kalp yetersizliği	+10 puan	1 puan
Kronik akciğer hastalığı	+10 puan	
Kalp hızı≥110 atım/dakika	+20 puan	1 puan
Sistolik kan basıncı<100 mmHg	+30 puan	1 puan
Solunum hızı>30/dakika	+20 puan	-
Vücut sıcaklığı<36 °C	+20 puan	-
Bilinç değişikliği	+60 puan	-
Arteryel oksijen saturasyonu<%90	+20 puan	1 puan
	Sınıf I: ≤65 puan, çok düşük 30-günlük mortalite riski (%0-1.6) Sınıf II: 66-85 puan, düşük mortalite riski (%1.7-3.5) Sınıf III: 86-105 puan, orta mortalite riski (%3.2-7.1) Sınıf IV:106-125 puan, yüksek mortalite riski (%4-11.4) Sınıf V:>125 puan, çok yüksek mortalite riski (%10-24.5)	0 puan: 30 günlük mortalite riski %1.0 ≥1 puan: 30 günlük mortalite riski %10.9

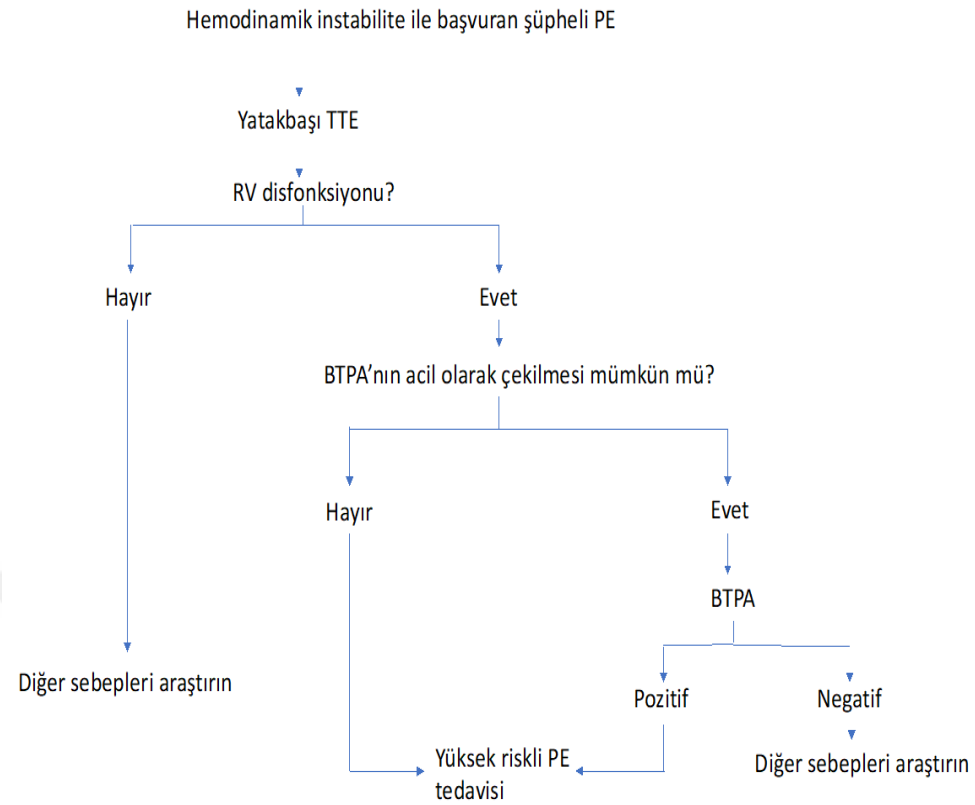
Tablo-5: ESC Risk Algoritması

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">Erken Mortalite Riski</th><th colspan="4">Risk belirleyicileri</th></tr>
<tr><th>Hemodinamik İnstabilite[a]</th><th>Klinik parametreler ve komorbiditeler: PESI sınıf III-V veya sPESI≥1</th><th>TTE veya BTPA'da RV disfonksiyonu</th><th>Artmış kardiyak troponin seviyeleri[b]</th></tr>
<tr><td colspan="2">Yüksek</td><td>+</td><td>(+)[c]</td><td>+</td><td>+</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Orta</td><td>Orta-yüksek</td><td>-</td><td>+[d]</td><td>+</td><td>+</td></tr>
<tr><td>Orta-düşük</td><td>-</td><td>+[d]</td><td colspan="2">Bir tanesi (veya hiçbiri) pozitif</td></tr>
<tr><td colspan="2">Düşük</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>Değerlendirme opsiyonel; değerlendirildi ise negatif</td></tr>
<tr><td colspan="6">a: Şu kriterlerden en az birisi bulunmalı: Kardiyak arrest, obstruktif şok (sistolik kan basıncı<90 mmHg veya sistolik kan basıncının ≥40 mmHg, >15 dakika süreyle düşmesi (yeni başlangıçlı aritmi, hipovolemi veya sepsis kaynaklı olmamalı)
b: Diğer laboratuvar biyomarkerları, örneğin NT-proBNP≥600 ng/L, H-FABP (kalp tipi yağ asidi-bağlayıcı protein) ≥6 ng/ml veya copeptin≥24 pmol/L, ek prognostik bilgi sağlayabilir.
c: Hemodinamik instabilite, BTPA'da PE konfirme edildiyse ve/veya TTE'de RV disfonksiyon bulgusu varsa, hastanın yüksek-risk kategorisine alınması için yeterlidir. Bu vakalarda, PESI hesaplanması veya kardiyak enzim ölçümü yapılması gerekli değildir.
d: RV disfonksiyon bulguları mevcut (TTE veya BTPA) veya artmış kardiyak enzimler mevcutken PESI I-II veya sPESI 0 olan durumlarda, bu uyumsuzluğun nedeni aydınlatılana kadar hastalar orta-risk grubunda kabul edilmelidir.</td></tr>
</table>

Kısaltmalar: TTE: Transtorasik ekokardiyografi, BTPA: Bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografi, PE: Pulmoner emboli, RV: Sağ ventrikül, PESI: Pulmoner emboli ciddiyet indeksi, sPESI: Basitleştirilmiş pulmoner emboli ciddiyet indeksi.

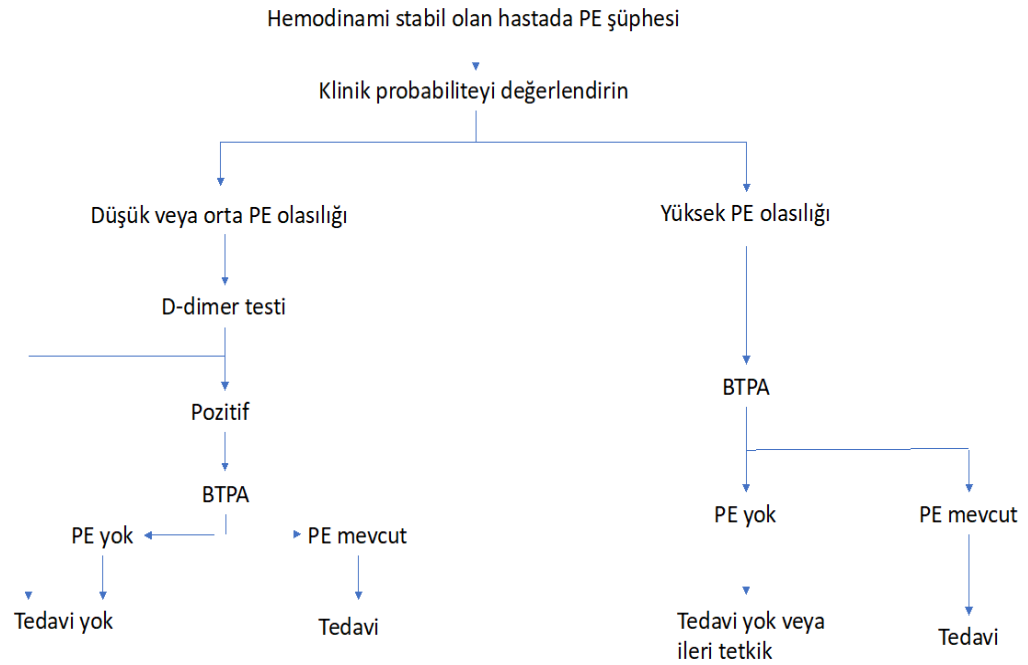
2.6. ESC 2019 KILAVUZUNDA TANI ALGORİTMALARI

ESC 2019 kılavuzunda hemodinamik instabilite olan ve hemodinamisi stabil olan şüpheli PE hastaları için 2 ayrı algoritma önerilmiştir (1). Aşağıda 2 ayrı şekil olarak bu algoritmalar verilmiştir.



Kısaltmalar: TTE: Transtorasik ekokardiyografi, RV: Sağ ventrikül, BTPA: Bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografi, PE: Pulmoner emboli

Şekil-2: Hemodinami instabil olan hastada ESC tanı algoritması



Kısaltmalar: PE: Pulmoner emboli, BTPA: Bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografi.

Şekil-3: Hemodinami stabil olan hastada ESC tanı algoritması

2.7. TEDAVİ

2.7.1.Akut Fazda Tedavi

2.7.1.1. Antikoagülasyon tedavisi: ESC kılavuzunda PE tanısı için yüksek veya orta klinik probabilite durumunda diagnostik tetkikler yapılırken bir yandan antikoagülasyon tedavisinin başlanması önerilmektedir (1). Akut fazda antikoagülasyon genellikle düşük subkütan moleküler ağırlıklı heparin (DMAH), intravenöz unfraksiyone heparin (UFH) veya subkütan fondaparinuks ile yapılmaktadır. Bunlara ek olarak yeni oral antikoagülanlardan (YOAK) apiksabanın 2x10 mg olarak 7 gün, rivaroksabanın ise 3 hafta 2x15 mg olarak akut dönemde kullanılabileceğine ilişkin çalışmaları bulunmaktadır ve bu tedaviler kılavuza girmiştir (1, 41, 42). Apiksabanın akut fazda kullanımı ile ilgili yapılan randomize kontrollü AMPLIFY çalışması ve rivaroksabanın akut fazda kullanımı ile ilgili yapılan randomize kontrollü EINSTEIN-PE çalışmasında her 2 molekülün de geleneksel antikoagülanlara etkinlik anlamında non-inferior olduğu, majör kanama riskinin ise geleneksel tedavilerden daha az olduğu gösterilmiştir (41, 42).

DMAH ve fondaparinuks tedavisi güncel olarak UFH'a göre daha az kanama riski ve heparin-ilişkili trombositopeni (HIT) riski nedeniyle tercih edilmektedir, ancak hemodinamik dekompanzasyon, ciddi renal yetersizlik ve ciddi obezite durumlarında UFH kullanımı önceliklidir (1). UFH kullanımında aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) takibi gerekirken, DMAH ve fondaparinuks tedavilerinde herhangi bir takip gerekmemektedir.

HIT, heparine karşı immunglobulin G (IgG) antikorları oluşumu ile gelişen, tipik olarak heparin başlandıktan >5 gün sonra ortaya çıkan, trombositopeni ve trombotik olaylarla karakterize bir klinik tablodur (43). HIT gelişen hastalarda antikoagülasyona fondaparinuks ile devam edilmesi sıklıkla tercih edilen bir yaklaşımdır.

Vitamin K antagonistleri (VKA) ise oral antikoagülan olarak uzun yıllardır kullanılmakta olup, akut fazda kullanımı ise UFH, DMAH veya fondaparinuks ile en az 5 gün beraber kullanılıp, 2 gün boyunca INR değerinin 2.0-3.0 arasında olduğu görüldükten sonra tek ajan olarak kullanım şeklindedir (1).

2.7.2. Reperfüzyon tedavileri

2.7.2.1. Sistemik tromboliz tedavisi: Sistemik tromboliz tedavisi öncelikli olarak instabil hemodinami ile başvuran yüksek riskli hasta grubunda endikedir (1). Bu tedavi ile hızlı bir şekilde pulmoner obstrüksiyonun giderilmesi ve RV yüklenmesi ve disfonksiyonunun ortadan kaldırılarak şok tablosunda iyileşme amaçlanır (44). Tromboliz tedavisinin yüksek risk PE'de total mortaliteyi ve PE rekürrensini azalttığı daha önce meta-analiz ile gösterilmiştir (45). Orta riskli PE'de sistemik tromboliz tedavisini değerlendirmek için yapılan PEITHO çalışmasında hemodinamik instabilite olmayan ancak RV disfonksiyonu ve troponin yüksekliği bulunan hastalar alınmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarında sistemik tromboliz tedavisi PE'ye bağlı hemodinamik dekompanzasyonu azaltmış ancak artan ekstrakranyel ve intrakranyel majör kanama nedeniyle total mortalitede sadece heparin tedavisine göre anlamlı fark saptanmamıştır (46). Şu andaki ESC kılavuzunda trombolitik tedavi için 100 mg rtPA'nın 2 saatte verilmesi önerilmektedir. Daha düşük dozda rtPA verilmesi ise literatürde tartışılmaktadır, örneğin Wang ve arkadaşlarının çalışmasında 50 mg/2 saat verilen rtPA'nın benzer etkinlik ve daha az kanama ile sonuçlandığı belirtilmiştir (47), ancak net bir öneride bulunmak için daha çok veriye ihtiyaç duyulduğu ESC kılavuzunda belirtilmektedir.

2.7.2.2. Perkütan kateter-bazlı tedaviler: Pulmoner artere özel kateterler yerleştirilerek uygulanan perkütan kateter-bazlı farklı tedavi çeşitleri mevcuttur. Mekanik parçalama, trombus aspirasyonu veya trombolitik infüzyonu ve ultrason dalgaları kullanılarak mekanik etkiyle farmakolojik etkinin kombine edilmesine dayanan farklı kateter bazlı tedavi yöntemleri mevcuttur. Aşağıdaki tabloda farklı kateter yöntemleri gösterilmiştir.

Tablo-6: Kateter aracılı akut pulmoner emboli tedavileri

Tromboliz içeren kateter intervensiyonları		**İzole mekanik etki (tromboliz yok)**	
Teknik	**Örnek cihazlar**	**Teknik**	**Örnek cihazlar**
Kateter-aracılı tromboliz	-UniFuse® (AngioDynamics, Latham, NY) -Cragg-McNamara® (ev3 Endovascular, Plymouth, MN)	Aspirasyon trombektomisi	-Aspirex^{VR} 8 F or 10 F catheter (Straub Medical, Switzerland) -Angiovac suction cannula^{VR} (AngioDynamics, Latham, NY) -Indigo^{VR} Mechanical Thrombectomy System (Penumbra, Alameda, CA) -Sheath with detachable haemostatic valve 8□9 F (Argon Medical Devices, Athens, TX)
Ultrason-yardımlı kateter aracılı tromboliz	EkoSonic 5.2® F 12 cm treatment zone device (EKOS, Bothell, WA)	Mekanik trombektomi	FlowtrieverVR (Inari Medical, Irvine, CA)
Reolitik trombektomi+kateter-aracılı tromboliz	AngioJet 6 F PE® catheter (Boston Scientific, Minneapolis, MN)[a]	Reolitik trombektomi	AngioJet 6 F PE® catheter (Boston Scientific, Minneapolis, MN)

Bu yöntemlerden en sık kullanılanı ve literatürde en çok veri bulunan yöntem ultrason-yardımlı kateter-aracılı tromboliz yöntemidir. Mevcut veriler, akut pulmoner embolide kateter aracılı tedavilerin sadece antikoagülanlara kıyasla akut PE orta risk grubunda sağ ventrikül yüklenme bulgularını gerilettiği, pulmoner arter basıncında düşme sağladığı, hemodinamik parametrelerin iyileşmesini sağladığını desteklemektedir. Ayrıca bu yöntemlerde trombolitik direk pulmoner artere verildiği için düşük dozda ve uzun sürede infüzyon şeklinde verilmekte, bunun da majör kanamada sistemik trombolize göre ciddi azalma sağladığı verilerle görülmektedir (48, 49, 50, 51, 52). Ultrason-yardımlı kateter-aracılı tromboliz (USAT) tedavisi merkezimizde de uygulanmakta ve verilerimiz bu yöntem ile ilgili mevcut bulguları

destekler nitelikte olup, bu veriler literatürde farklı makaleler olarak yayınlanmıştır (48, 53, 54). En güncel 225 hastalık USAT verimiz de mevcut bulgularla aynı paralelde olup literatürde yerini almıştır (55). USAT uygulamasında trombolitik dozunun daha düşürülerek infüzyon süresinin kısaltılması OPTALYSE çalışmasında değerlendirilmeye çalışılmış, ve düşük dozda RV/LV oranının gerilediği ve tedavinin etkinliği koruduğu sonucuna varılmıştır (56). Ancak çalışmaya dahil edilen hastalarda çok fazla dışlanma kriteri uygulanması, tedavinin endike olmadığı orta-düşük riskli hastaların da analize dahil edilmesi ve literatürdeki veriler mevcut dozlardaki RV/LV oranı azalmasının daha yüksek olduğunu ve dozla ilişkili olduğunu gösterirken, bu konuda yeterince açıklama getirilememesi sonuçları tartışmalı hale getirmektedir (57). Literatürdeki bir diğer tartışmalı konu da reolitik trombektominin akut PE'de kullanımıdır.

Trombolitik tedavinin kontrendike olduğu veya etkisiz kaldığı orta-yüksek risk ve yüksek risk akut pulmoner emboli hastalarında reolitik trombektomi tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmaktadır. Kuo ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde reolitik trombektominin %28 major komplikasyon ve %7.35 prosedür ilişkili ölüme neden olduğu, bu nedenle akut PE'de kullanılmaması yönünde sonuca varıldığı görülmektedir (58). Ancak literatürdeki diğer veriler de trombolizin mümkün olmadığı durumlarda reolitik trombektominin hızlı şekilde RV disfonksiyonunu ve hemodinamik bulguları düzeltmede etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca güvenlik açısından da majör komplikasyon ve prosedür-ilişkili ölüm oranının oldukça düşük olduğu görülmektedir (59, 60). Merkezimizdeki 7 yıllık reolitik trombektomi deneyimimizi paylaştığımız yazımızda ise yöntemin 56 hasta analiz edildiğinde RV/LV oranını düzeltme, pulmoner basıncı azaltma, trombüs yükünü geriletme ve hemodinamik parametreleri düzeltmedeki etkinliği gösterilmiştir. Komplikasyon oranları ise şu şekilde görülmüştür; geçici nefropati (%39.3), geçici hemodiyaliz ihtiyacı (%1.8), majör kanama (%7.1), minör kanama (%12.5), total hastane-içi mortalite (%8.4). Çoğu komplikasyonların geçici olduğu ve majör komplikasyon oranının Kuo'nun meta-analizindeki değerlere kıyasla oldukça düşük olduğu görülmektedir (61).

Genel olarak bakıldığında kateter-aracılı tedavilerin akut PE'de orta-yüksek risk grubunda etkin ve güvenli olduğu literatürde verilerle desteklenmektedir. Bu nedenle, ESC 2019 kılavuzunda yüksek risk grubunda sistemik tromboliz kullanılamadığı durumlarda ve orta-yüksek risk grubunda klinik bozulma durumlarında kateter-aracılı tedaviler sınıf IIa endikasyonla öneri almıştır (1).

2.7.2.3. Cerrahi embolektomi

Yüksek riskli PE'de sistemik tromboliz uygulanamadığı durumlarda cerrahi embolektomi alternatif tedavi olarak sınıf I endikasyon almıştır (1). Onun dışında kardiyak arrest gelişen ve dirençli hemodinamik kollaps durumunda ekstrakorporeal membran oksijenizatörü (ECMO) ile kombine cerrahi embolektomi düşünülebilir. Orta-yüksek riskli PE'de de hemodinamik dekompanzasyon geliştiğinde alternatif tedavilerden birisi de cerrahi embolektomidir. Literatürde Lee ve arkadaşlarının çalışmasında sistemik tromboliz ve cerrahi embolektominin erken ve uzun dönem mortalite sonuçlarının benzer olduğu sonucuna varılmıştır (62).

2.7.2.4. İnferior vena kava filtreleri

Vena kava filtresinin amacı alt ekstremideki trombüslerin sağ ventriküle migrasyonunu önleyerek PE oluşumunu engellemektir. Perkütan yöntemle yerleştirilmekte ve istenildiğinde çıkarılabilmektedir. Mismetti ve arkadaşlarının çalışmasında antikoagülana ek olarak vena kava filtresi yerleştirmenin faydası araştırılmış, ancak rekürren PE'yi önlemede ek fayda sağlamamıştır (63). PREPIC çalışması da antikoagülana ek vena kava filtresi kullanımını araştırmış, bu çalışmada filtre kullanımı rekürren PE'yi azaltırken, DVT'yi artmış, survi üzerinde bir etkisi olmamıştır (64). Vena kava filtresinin şu anki endikasyonu kesin antikoagülasyon kontrendikasyonu durumunda proksimal DVT varlığı ve antikoagülan tedaviye rağmen rekürren PE'dir. Vena kava filtresinin çeşitli komplikasyonları da bulunmaktadır ve bu komplikasyonlar ciddi olabilmektedir. Venöz duvar penetrasyonu, filtre kırılması, filtre embolizasyonu gibi komplikasyonlar olabilmekte, cerrahi yöntemle çıkarılması veya endovasküler stent yerleştirilmesi gerekebilmektedir.

2.7.3. Uzun dönem tedavisi

Akut PE sonrası akut dönem tedavisinin devamını sağlamak ve rekürrensi önlemek için antikoagülan tedaviye devam edilir. Akut PE sonrası antikoagülan tedavinin süresi için birçok çalışma yapılmıştır. Öncelikle, VKA'ların PE uzun dönem tedavisinde kullanımı ile ilgili araştırmalar bulunmaktadır. Çalışmalarda ortak olarak akut PE sonrası en az 3 ay antikoagülan tedavi önerilmektedir (65, 66). Campbell ve arkadaşlarının 749 hastalık randomize kontrollü çalışmasında 3 ay ve 6 ay antikoagülan tedavi kıyaslanmış ve rekürrens açısından risk faktörü bulunmayan hastalarda antikoagülasyonun uzatılmasının avantajının olmadığı sonucuna varılmıştır (65). Kearon ve arkadaşlarının çalışmasında ise PE açısından risk faktörü bulunmayan unprovoke pulmoner emboli hastalarında 3 ay ve 24 ay antikoagülan tedavisi kıyaslanmış, bu hastalarda rekürrens riskinde %95 düşüş saptanırken, kanama artışı buna kıyasla düşük olmuştur. Kompozit sonlanıma bakıldığında unprovoke hastalarda antikoagülan tedavinin uzatılması önerilmiştir (66). Bu bulgular ışığında ESC 2019 kılavuzunda da her hastaya en az 3 ay antikoagülan tedavi verilmesi gerektiği, uzatılmış veya süresiz antikoagülasyon için ise hastaya göre karar verilmesi gerektiği belirtilmiştir (1).

2.7.3.1. Uzun dönem rekürrens riskinin değerlendirilmesi

Uzun dönem rekürrens riskini değerlendirebilmek ve hastaları kategorize edebilmek için çalışmalar ilk PE atağı sırasındaki risk faktörünün niteliğine odaklanmıştır. Kearon ve arkadaşlarının makalesinde hastalar şu şekilde gruplanmıştır (67): 1) Majör geçici risk faktörü tarafından provoke edilen PE (örneğin; genel anestezi altında cerrahi (>30 dakika), >3 gün hastane yatışı, sezaryen vs.), 2) Minor geçici risk faktörü ile provoke edilen VTE (örneğin; <30 dakika genel anestezi ile cerrahi, <3 gün hastane yatışı, östrojen tedavisi, gebelik, evde >3 gün akut hastalık nedenli immobilite, mobiliteyi >3 gün kısıtlayan alt ekstremite travması), 3) Kalıcı risk faktörü ile provoke edilen PE (ör: metastatik kanser, trombofililer vs.), 4) Unprovoke VTE.

Kılavuz önerileri de bu risk faktörlerine göre şekillenmiştir. Majör geçici risk faktörü varlığında üçüncü ayda antikoagülasyonun durdurulması güvenli görülmektedir (sınıf I endikasyon). Geçici risk faktörüne bağlı olmayan rekürren VTE'de ve anti-fosfolipid sendromunda ise süresiz antikaogülasyon önerilmektedir.

Kalıcı risk faktörü varlığı, geçici minör risk faktörü veya unprovoke PE durumunda ise süresiz antikoagülasyon verilebileceği sınıf IIa endikasyonla kılavuzda mevcuttur (1). Kanser olmayan süresiz antikoagülasyon verilecek hastalarda 6 aylık antikoagülasyon sonrası antikoagülan dozunun yarıya düşürülmesi ile ilgili rivaroksaban ve apiksabanın çalışmaları mevcuttur. Dozu düşürmenin rekürrens riskinde artışa sebep olmadığı sonucuna ulaşılmış, bu nedenle 6. ay sonrası apiksaban 2.5 mg 2x1 veya rivaroksaban 10 mg 1x1 tedavilerinin verilebileceği kılavuza girmiştir (1, 68, 69).

Herhangi bir risk faktörü olmadan PE geçiren genç hastalarda (<50 yaş) ve özellikle aile hikayesi olduğunda herediter trombofilinin araştırılması kılavuzda önerilmiştir. Antitrombin eksikliği, protein C veya S eksikliği, homozigot faktör V Leiden veya homozigot pro-trombin G20210A, anti-fosfolipit antikor sendromu hastaları süresiz antikoagülasyon adayı olmaktadır. Heterozigot faktör V Leiden veya heterozigot protrombin G20210A mutasyonunda uzatılmış antikoagülan tedavisinin gerekliliğini kanıtlayan klinik veri ise bulunmamaktadır (1).

2.7.3.2. Antikoagülasyon ajan seçimi

YOAK'larla VKA'ları kıyaslayan Kakkos ve arkadaşlarının 38.000 hastalık metaanalizinde YOAKlar rekürrens açısından non-inferior, kanama açısından ise anlamlı şekilde daha güvenli bulunmuştur (70). Dabigatranın RE-MEDY çalışması, rivaroksabanın EINSTEIN CHOICE çalışması ve apiksabanın AMPLIFY çalışmasında bu ajanların uzatılmış antikoagülasyon ile rekürrens önlenmesindeki etkinliği gösterilmiştir (68, 69, 71). İstisna olarak anti-fosfolipid sendromu hastalarında yapılan, rivaroksaban ve varfarin tedavisini kıyaslayan randomize kontrollü çalışmada rivaroksaban grubunda hem rekürrens hem de kanama oranı yüksek saptanmış, bu nedenle çalışma erken sonlandırılmıştır (72). Bu yüzden anti-fosfolipid sendromunda güncel öneri uzatılmış antikoagülasyonda VKA kullanımıdır.

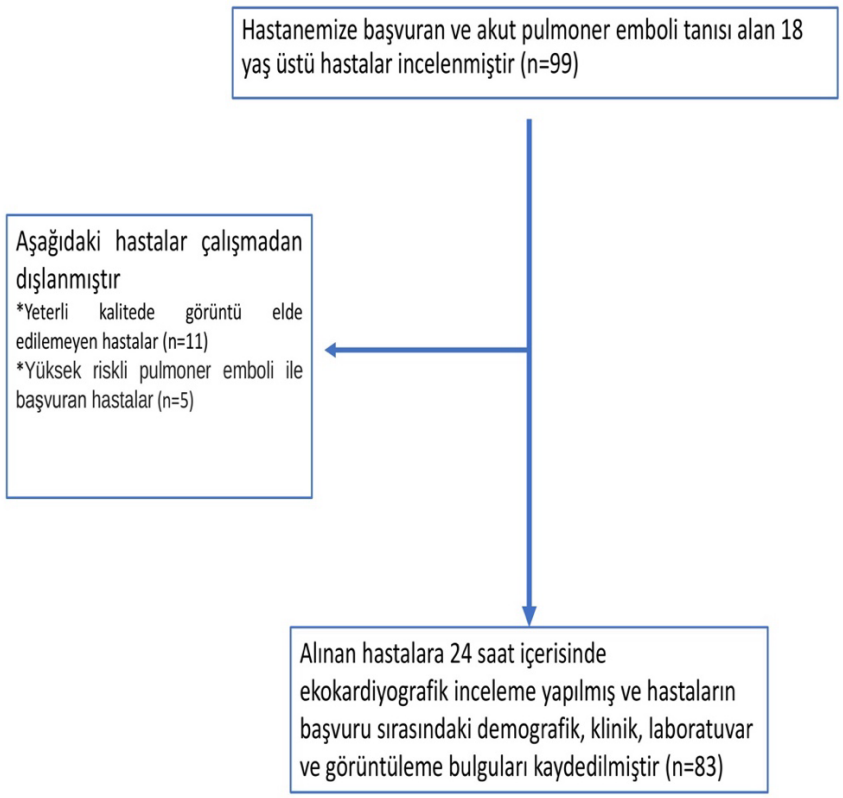
2.7.3.3. Kanserli Hastalarda Pulmoner Emboli Yönetimi

PE'de geleneksel tedavi (heparin sonrası VKA) ile DMAH tedavisini karşılaştıran çalışmalarda DMAH'ın VKA'ya göre önemli oranda daha az rekürrens sağladığı ve benzer kanama oranları olduğu tespit edilmiştir (73, 74, 75, 76).

YOAK'ların pulmoner embolide kullanıma girmesi ile birlikte YOAK tedavilerinin DMAH ile kanser hastalarında kıyaslamak için çalışmalar yapılmıştır. Edoksabanın dalteparin ile kıyaslandığı kanser ilişkili VTE hastalarının dahil edildiği randomize kontrollü çalışmada edoksabanın etkinlik açısından non-inferior olduğu gösterilmiştir (77). Rivaroksabanın randomize kontrollü SELECT-D çalışmasında da dalteparin ile kıyaslama yapılmıştır. Bu çalışmada rivaroksaban grubunda rekürrens daha az görülürken, majör kanama ise daha fazla saptanmıştır. Majör kanamaların çoğu gastrointestinal sistem kanseri bulunan hastalarda gerçekleşen gastrointestinal sistem kaynaklı kanamalar olmuştur, intrakranyel kanama ise saptanmamıştır (78). Edoksaban çalışmasında da rivaroksabana benzer şekilde majör kanama DMAH'a göre fazla olup, bu kanamaların çoğu yine gastrointestinal sistem tümörleri kaynaklıdır (77). Bu yüzden 2019 kılavuzundaki öneri gastrointestinal sistem kanseri olan, oral alımı mümkün olmayan ve ciddi renal yetersizlik durumunda uzamış antikoagülasyonun DMAH ile yapılmasıdır. Diğer tüm durumlarda ise, özellikle düşük kanama riski ve gastrointestinal sistem kanseri yokluğunda ise YOAK'ların kullanılabileceği sınıf IIa endikasyonla belirtilmiştir (1).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Eylül 2021 ve Ekim 2022 arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvurarak akut pulmoner emboli tanısı alan ve çalışmaya katılım için onam veren 83 hasta alınmıştır. Çalışma için 10.08.2021 tarihinde etik kurul onayı alınmıştır (Onay no: 2021/9/489). Hastaların başvurudaki demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, tomografi ve ekokardiyografi bulguları kaydedilmiştir. Çalışmaya alınan hastalara ana amacımız olan sol ve sağ ventrikül 'strain' ve myokardial iş parametrelerinin RV/LV değişimini öngörmedeki prediktif değerini belirlemek için başvurudan itibaren ilk 24 saat içerisinde 3.5-MHz veya M5S ultrason probu ve Vivid E95 ultrason cihazı (General Electric Vingmed Ultrasound, Milwaukee, Wisconsin) ile ekokardiyografi yapılmıştır. Elde edilen görüntüler kayıt altına alınarak EchoPac (EchoPac 204, General Electric Vingmed Ultrasound) aracılığı ile veya cihaz üzerinde analiz edilmiştir. Ayrıca yatış süresince uygulanan tedaviler, yatış süreleri, gerçekleşen komplikasyonlar (kanama vb.), taburculuk sırasındaki klinik, tomografik ve standard ekokardiyografik bulgular da çalışmamızda kayıt altına alınmıştır. Başvuran tüm hastalar değerlendirilmiş, yüksek riskli pulmoner emboli ile başvuran hastalar (n=5); hemodinamik durumun ekokardiyografi laboratuvarına indirmeye uygun olmaması, hasta kooperasyonunun zayıf olması ve tedavide gecikmeye neden olunmaması gibi sebeplerden dolayı çalışmadan dışlanmıştır. Ayrıca ekojenitesi yetersiz olan ve yetersiz görüntü elde edilebilen hastalar (n=11) çalışmaya alınmamıştır. Geride kalan hastaların hiçbirinde ciddi sol ventrikül disfonksiyonu, orta veya üstü ciddiyette mitral veya aort kapak hastalığı saptanmamıştır. Çalışma için dışlama ve dahil etme kriterleri şekil-4'te belirtilmiştir.



Şekil-4: Çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma kriterleri

Çalışmaya alınan hastaların ekokardiyografik olarak yapılan incelemelerinde tüm hastalar için; biplan Simpson metodu ile hesaplanan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), M-mode ile sol ventrikül diastol sonu ve sistol sonu çapları, TAPSE değeri, mitral annuler plan sistolik hareketi (MAPSE) değerleri, doku Doppler ile elde edilen sağ ventrikül serbest duvar bazalinin doku Dopplerindeki sistolik S dalgası (St değeri), triküspit yetersizliği jeti üzerinden hesaplanan maksimum jet velositeleri (Vmax) ve pulmoner arter basınçları kaydedilmiştir. Ayrıca sağ odaklı apikal 4-boşluk görüntüden elde edilen sistol sonu ve diastol sonu sağ ventrikül alanları üzerinden fraksiyonel alan değişikliği (FAC) hesaplanmıştır ((FAC=RV diastol sonu alan-RV sistol sonu alan/RV diastol sonu alan) x100). Triküspit yetersizliği üzerinden saptanan pulmoner arter sistolik basıncı (PASP) Bernoulli eşitliğine göre hesaplanmıştır: PASP=4xVmax^2+tahmini ortalama sağ atrium (RA) basıncı. Tahmini RA basıncı ise inferior vena cava çapı ve kollapsibiliteye göre değerlendirilmiştir. Ortalama pulmoner arter basıncı ise sistolik pulmoner arter basıncından Chemla formülüne göre tahmin edilmiştir (79). Diastolik pulmoner arter basıncı ise; ortalama pulmoner arter basıncı=

Diastolik pulmoner arter basıncıx2/3+PASPx1/3 formülünden tahmini olarak hesaplanmıştır (80). Tüm standard ölçümler Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği (EACVI) ve Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu (ASE) kılavuzlarına uygun olarak yapılmıştır (81).

Sol ventrikül ve sağ ventrikül myokardial iş parametrelerinin değerlendirilmesi için 2- boyutlu 'speckle-tracking' ekokardiyografi yöntemi ve yazılım olarak Echo-PAC version 204, GE Healthcare, Horten, Norway kullanılmıştır. Daha önce literatürde sol ventrikül için non-invazif kan basıncı ölçümü ve 'speckle-tracking' ekokardiyografi kombine edilerek elde edilen LV myokardial iş parametreleri invazif basınç-volüm eğrileriyle karşılaştırılarak valide edilmiştir (82). Bizim çalışmamızda da bu metodla sol ventrikül global longitudinel 'strain' değeri (LV-GLS) ve LV myokardial iş parametreleri elde edilmiştir. Aslen sol ventrikül değerlendirmesi için geliştirilmiş olan yazılım daha önceki çalışmalarda aynı şekilde sağ ventriküle adapte edilerek, sağ ventrikül myokardial iş parametreleri elde edilmiştir ve bu parametrelerin invazif ölçümlerle uyumlu olduğu literatürde belirtilmiştir (15). Aynı şekilde çalışmamızda da sağ odaklı apikal 4-boşluk görüntüden elde edilen RV-GLS değeri ve ekokardiyografik tahmin edilen sistolik ve diastolik pulmoner arter basınçları üzerinden RV myokardial iş parametreleri elde edilmiştir.

Elde edilen myokardial iş parametreleri ve tanımları aşağıdaki şekildedir (15):

1) Global iş indeksi (Global work index-GWI, mmHg%): Ventrikül sistolü sırasında üretilen toplam iş miktarıdır
2) Global konstruktif iş (Global constructive work-GCW, mmHg%): sistol sırasında kardiyak myositlerin kısalması ve isovolumetrik relaksasyon sırasında uzaması ile oluşan toplam iş olarak tanımlanmaktadır
3) Global harcanmış iş (Global wasted work-GWW, mmHg%): sistol sırasında kardiyak myositlerin uzaması ve isovolumetrik relaksasyon sırasında kısalmasını ifade eden toplam iş olarak tanımlanmaktadır
4) Global iş verimi (Global work efficiency- GWE, %): GCW/(GCW+GWW)

Bu tanımlar hem sol hem de sağ ventrikül için geçerlidir. RV miyokardiyal iş indekslerinin tekrarlanabilirliğini incelemek için rastgele 20 hasta seçilerek ve sınıf içi

korelasyon katsayıları (ICC-intraclass correlation coefficient) kullanılarak gözlemci içi (intra-observer) ve gözlemciler arası (inter-observer) uyum değerlendirilmiştir. Gözlemciler arası ölçümler için birinci gözlemcinin ölçümleri ikinci gözlemciden gizli tutulmuştur.

3.1. İSTATİSTİK

Değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ve histogram ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma veya medyan çeyrekler arası aralık (IQR) (25. persantil, 75. persantil) olarak, kategorik değişkenler ise mutlak sayılar ve yüzdeler olarak ifade edilmiştir. Datanın sunumu ve sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için t-testi ya da Mann-Whitney-U testi, ayrıca kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ise ki-kare ve Yates düzeltmeli ki-kare testleri kullanılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların tanımlayıcı verilerinin daha ayrıntılı sunumu amacıyla kadın ve erkek hastalar için değerler ayrı ayrı olarak da verilmiştir.

Çalışmanın primer sonlanımı olarak tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki tomografik RV/LV oranındaki değişim belirlenmiştir.

Primer sonlanım için klasik küçük kareler yöntemi ve generalize additif model (GAM) kullanılmış, modele değişkenler alındığında standart metod olan cubic spline kullanılarak prediktör değişkenler modele dahil edilmiştir. Çalışmada toplam 83 hasta olduğu için overfitting riski nedeni ile PESI içeriğindeki değişkenler ayrı ayrı alınmamıştır.

Değişkenlerin modele alındığı klasik lineer regresyon ve GAM metodu ile yapılan analizlerin prediktif güç acısından karşılaştırılması ise ANOVA testi ile verilmiştir. Model çıktıları Beta-katsayısı ve güven aralığı/standart hata ile sunulmuştur. p değeri <0.05 istatiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir. Tüm analizler R studio 4.02 ile yapılmış, Mgcv, rms ve ggplot paketleri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Toplam 83 hasta (ortalama yaş 59±14.9, 49.4% erkek) çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalarda sol ventrikül ve sağ ventrikül myokardial iş analizleri yatıştan itibaren en geç 24 saat içerisinde yapılmıştır. Öncelikle çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik karakteristikleri incelenmiştir. Erkek ve kadın grupları karşılaştırıldığında kadın hastalarda yaş ortalamasının daha yüksek, hipertansiyon ve diyabet sıklığının daha fazla olduğu (sırasıyla p= 0.001, <0.001, 0.015), ancak erkek hastalarda ise ortopedik cerrahi sonrası PE'nin daha fazla olduğu görülmüştür (p=0.038). Diğer klinik özellikler iki grup arasında benzer saptanmış, sayılar ve oranlar tablo-7'de detaylı olarak verilmiştir.

Tablo-7: Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik karakteristikleri

Değişkenler	Tüm Grup (n=83)	Erkek (n=41)	Kadın (n=42)	p değeri
Yaş	59±14.9	53.9±13.3	64±14.8	0.001
Senkop varlığı	16 (19.3%)	9 (22%)	7 (16.7%)	0.542
Semptom süresi (gün)	3.7±3	3.3±2.3	4.1±3.5	0.226
Geçirilmiş COVID-19 öyküsü	23 (27.7%)	14 (34.1 %)	9 (21.4%)	0.196
Hipertansiyon varlığı	29 (34.9%)	7 (17.1%)	22 (52.4%)	<0.001
Koroner arter hastalığı varlığı	3 (3.6%)	3 (7.3%)	0	0.074
Diyabetes mellitus varlığı	9 (10.8%)	1 (2.4%)	8 (19%)	0.015
Kalp yetersizliği varlığı	-	-	-	
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	4 (4.8%)	1 (2.4%)	3 (7.1%)	0.317
İmmobilite	2 (2.4%)	2 (4.9%)	0	0.147
Serebrovasküler olay öyküsü	1 (1.2%)	1 (2.4%)	0	0.309
Oral kontraseptif kullanımı	1 (1.2%)	0	1 (2.4%)	0.320
Atrial fibrilasyon	2 (2.4%)	0	2 (4.8%)	0.157
Seyahat öyküsü	3 (3.6%)	3 (7.3%)	0	0.074
Akut derin ven trombozu varlığı	51 (61.5%)	28 (68.3%)	23 (54.7%)	0.053
Geçirilmiş venöz tromboembolizm	8 (9.6%)	6 (14.6%)	2 (4.8%)	0.128
Malignite varlığı	17 (20.5%)	9 (22%)	8 (19%)	0.743
Postoperatif dönem	4 (4.8%)	3 (7.3%)	1 (2.4%)	0.294
Kemik kırığı varlığı	4 (4.8%)	4 (9.8%)	0	0.038

Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırması ise tablo-8'de verilmiştir. Erkek hastalarda hemoglobin, monosit, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), parsiyel karbondioksit (pCO2) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri daha yüksek olarak saptanmıştır (p değerleri sırasıyla <0.001, 0.013, 0.039, 0.006, 0.03 ve 0.029). Diğer laboratuvar parametreleri de tablo-8'de verilmiştir.

Tablo-8: Hastaların laboratuvar parametreleri

Değişkenler	Erkek (n=41)	Kadın (n=42)	Tüm grup (n=83)	p değeri
Hemoglobin (g/dl)	13.4±2	11.4±1.7	12.3±2.1	<0.001
Platelet (hücre/lt)	267±140.1	252.7±98.8	259.7±120.4	0.593
Lökosit (hücre/mm3)	(11.4±6)x103	(10.1±2.5)x103	(10.8±4.6)x103	0.188
Monosit (hücre/L)	0.9±0.5	0.7±0.4	0.8±0.5	0.013
Lenfosit (hücre/mcL)	2±1.2	1.8±0.8	1.9±1	0.555
Nötrofil (hücre/ml)	8.4±5.5)	8.4±4.3	8.4±4.9	0.966
Kreatinin (mg/dl)	0.9±0.2	0.9±0.3	0.9±0.3	0.491
Üre (mg/dl)	33.9±7.9	40.2±19.4	371. ±15.1	0.06
AST (IU/L)	43.4±50.7	26.5±13.9	34.8±37.7	0.039
ALT (IU/L)	46.4±44.5	24.9±21.2	35.5±36.2	0.006
pH	7.41±0.1	7.43±0.1	7.4±0.1	0.008
pCO2 (mmHg)	40.6±6.1	37.7±6	39.1±6.2	0.030
Bikarbonat (mmol/L)	24.3±4.2	23.7±3.5	24±3.9	0.511
Laktat (mmol/L)	2.2±0.9	2.2±1.5	2.2±1.2	0.918
pro-BNP (pg/ml)	1354.7±2362.1	2389±2446	1878.1±2446.2	0.054
d-Dimer (ng/ml)	11.6±7.2	13.1±7.7	12.3±7.4	0.376
Troponin (mg/L)	0.1±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1	0.814
CRP (mg/dL)	80.8±79.5	47.3±55.8	63.8±70.2	0.029

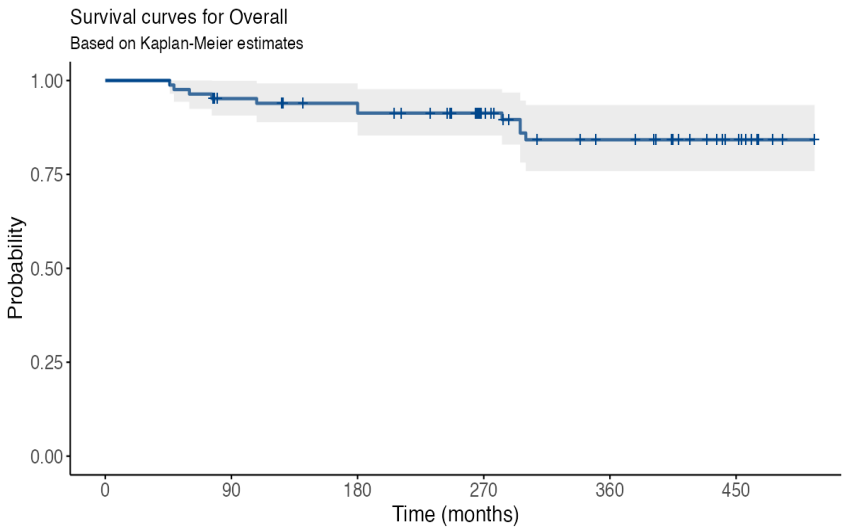
Tablo-9'da ise erkek-kadın grupları ve tüm grupta yatış süresince gerçekleşen kanama oranları, hastane-içi ve uzun dönem mortalite sayıları, takip süreleri, sPESI-PESI skorları ve risk durumu (ESC risk algoritmasına göre; 1-düşük risk, 2-orta-düşük risk, 3-orta-yüksek risk olarak) verilmiştir. Takip süresince gerçekleşen mortalite ise

Kaplan-Meier eğrisi ile şekil-5'te gösterilmiştir.

Tablo-9: Hastalardaki risk parametreleri, kanama ve mortalite oranları, takip süresi

Değişkenler	Erkek (n=41)	Kadın (n=42)	Tüm grup (n=83)	p değeri
Plevral efüzyon varlığı	10 (24.4%)	4 (9.5%)	14 (16.9%)	0.071
Plevral enfarkt varlığı	21 (51.2%)	11 (26.2%)	32 (38.6%)	0.019
Majör kanama	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	0.320
Minör kanama	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	0.320
Hastane-içi mortalite	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	0.320
Hastane yatış süresi	8.8±3.8	8.7±3.8	8.7±3.7	0.890
Uzun dönem mortalite	6 (14.6%)	5 (11.9%)	11 (13.3%)	0.714
Takip süresi (gün)	337.7±118.4	320±135.4	328.7±126.8	0.527
PESI skoru	82.7±25.2	86.9±22.4	84.8±23.8	0.420
PESI_grup	2.4±1.1	2.6±1.1	2.5±1.1	0.524
sPESI skoru				0.09
0	16 (39%)	7 (16.7%)	23 (27.7%)	
1	17 (41.5%)	23 (54.8%)	40 (48.2%)	
2	7 (17.1%)	10 (23.8%)	17 (20.5%)	
3	0	2 (4.8%)	2 (2.4%)	
4	1 (2.4%)	0	1 (1.2%)	
Risk durumu				<0.001
1	16 (39%)	0	16 (19.3%)	
2	8 (19.5%)	15 (35.7%)	23 (27.7%)	
3	17 (41.5%)	27 (64.3%)	44 (53%)	

Kısaltmalar: PESI: Pulmoner embolizm ciddiyet indeksi, sPESI: basitleştirilmiş pulmoner emboli ciddiyet indeksi.



Şekil-5: Takip süresinceki sağ kalımın Kaplan-Meier eğrisi ile gösterilmesi

Daha sonra tüm hasta grubunun yatış sırasındaki ve taburculuk sırasındaki hemodinamik parametreleri ve bilgisayarlı tomografi bulguları verilmiştir. Tedavi sonrası hastaların kan oksijen saturasyonunda artış, kan basıncında ve kalp hızında düşüş, tomografide ise RV/LV, RA/ sol atrium (LA) oranlarında gerileme, ana pulmoner arter çaplarında küçülme, trombüs yükünü gösteren Qanadli skorunda ise azalma saptanmıştır (hepsi için $p<0.001$). Tablo-10'da bu parametrelerle ilgili bilgiler öncesi-sonrası şeklinde verilmiştir.

Tablo-10: Hemodinamik parametrelerde ve BT bulgularında tedavi öncesi ve sonrası fark

Değişkenler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Ortalama Fark	p değeri
Sistolik kan basıncı (mmHg)	134.6±20.53	125.8±14.6	8.78	<0.001
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	82.95±15.1	75.78±8.2	7.16	<0.001
Kalp hızı (atım/dakika)	105.53±18.6	82.79±12.33	22.73	<0.001
Kan oksijen saturasyonu (%)	91.69±5.29	95.34±3.04	-3.65	<0.001
Qanadli skoru	19.38±4.97	12.16±6.62	7.21	<0.001
Sağ ventrikül/Sol ventrikül oranı	1.13±0.39	0.77±0.14	0.356	<0.001
Sağ atrium/Sol atrium oranı	1.12±0.28	0.89±0.16	0.223	<0.001
Ana pulmoner arter çapı (mm)	27.96±4.04	25.33±4.72	2.63	<0.001
Qanadli skoru (sağ pulmoner arter)	10.47±3.14	6.63±4.07	3.83	<0.001
Qanadli skoru (sol pulmoner arter)	8.78±3.37	5.62±3.37	3.15	<0.001

Tablo-11'de ise erkek-kadın grupları ve tüm grupta ekokardiyografik bulgular ayrı olarak verilmiştir. Erkek hastalarda sol ventrikül diastol sonu ve sistol sonu çapların daha yüksek olduğu görülmüştür (p sırasıyla; 0.001, 0.028). Kadın hastalarda triküspit yetersizliği jeti maksimum velositesi ve pulmoner arter sistolik basıncının daha fazla olduğu görülmektedir (p sırasıyla; 0.031, 0.043). Sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu değerlendiren parametrelerden ise TAPSE değerleri iki grupta benzer iken, fraksiyonel alan değişikliği ve St değerlerinin kadın hastalarda daha düşük olduğu gözlenmektedir (p sırasıyla; 0.082, <0.001 ve <0.001). Kadın hastalarda ayrıca sağ ventrikül basınç yükünün göstergesi olan sistolik D-septum daha sık gözlenmiştir (50% vs 19.5%, p=0.004). 'Strain' ve myokardial iş parametrelerine bakıldığında ise hem sağ hem sol ventrikül için kadın ve erkek gruplarında sonuçların benzer olduğu görülmekte sadece sağ ventrikül global longitudinel 'strain' değerinin erkeklerde daha iyi olduğu izlenmektedir (p=0.01).

Tablo-11: Ekokardiyografik parametrelerin erkek, kadın ve tüm grup için ortalama değerleri

Değişkenler	Erkek	Kadın	Tüm grup	p değeri
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	64.6±1.3	64.4±3.9	64.5±2.9	0.719
Sol ventrikül diastol sonu çapı (cm)	4.5±0.5	4.2±0.4	4.4±0.5	0.001
Sol ventrikül sistol sonu çapı (cm)	2.7±0.4	2.5±0.5	2.6±0.5	0.028
Sol atrium anteroposterior çapı (cm)	3.3±0.5	3.3±0.5	3.3±0.5	0.884
Triküspit yetersizliği derecesi				0.051
1	36 (87.8%)	28 (66.7%)	64 (77.1%)	
2	4 (9.8%)	13 (31%)	17 (20.5%)	
3	1 (2.4%)	0	1 (1.2%)	
4	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	
Triküspit yetersizliği pik jet hızı (m/sn)	2.8±0.7	3.1±0.5	3±0.6	0.031
Pulmoner arter sistolik basıncı (mmHg)	37.5±17.7	44.3±11.8	40.9±15.3	0.043
Ortalama pulmoner arter basıncı (mmHg)	25.6±10.2	29.3±7.6	27.5±9.1	0.064
Diyastolik pulmoner arter basıncı (mmHg)	19.3±6.7	21.1±6.2	20.2±6.4	0.223
TAPSE (cm)	3.4±5.6	1.9±0.4	2.7±4	0.082
Fraksiyonel alan değişikliği (%)	41±11.3	31.9±11.1	36.4±12	<0.001
St (cm/sn)	15±3.2	12.5±3	13.8±3.3	<0.001

Aort yetersizliği varlığı (hafif derece)	3 (7.3%)	10 (23.8%)	13 (15.7%)	0.039
Mitral yetersizlik varlığı (hafif derece)	13 (31.7%)	15 (35.7%)	28 (33.7%)	0.699
D-septum varlığı	8 (19.5%)	21 (50%)	29 (34.9%)	0.004
Mitral E dalgası pik hızı (m/sn)	0.7±0.1	0.6±0.2	0.6±0.2	0.215
Mitral A dalgası pik hızı (m/sn)	0.7±0.2	0.8±0.2	0.8±0.2	0.081
MAPSE-lateral annulus (cm)	1.6±0.3	1.4±0.2	1.5±0.2	0.004
MAPSE-septal annulus (cm)	1.3±0.2	1.1±0.2	1.2±0.2	<0.001
Sağ ventrikül-uzun aks çapı (cm)	6.4±0.7	6.4±0.8	6.4±0.8	0.946
Sağ ventrikül-kısa aks çapı (cm)	3.7±0.8	4±0.7	3.8±0.7	0.105
Sağ atrium alanı (cm^2)	16.8±4.6	17.6±4	17.2±4.3	0.365
Sol ventrikül-GLS-ortalama (%)	-16.4±3.4	-15.1±3.5	-15.7±3.5	0.101
Sol ventrikül-GLS-uzun eksen (%)	-16.4±3.3	-15.5±4.8	-15.9±4.1	0.361
Sol ventrikül-GLS-4 boşluk (%)	-15.8±4.1	-14.5±3.5	-15.1±3.9	0.100
Sol ventrikül-GLS-2 boşluk (%)	-16.9±3.9	-15.4±4.3	-16.1±4.2	0.094
Sol ventrikül-GWI (mmHg%)	1540.8±335.8	1581.5±439.9	1561.4±390.1	0.638
Sol ventrikül-GCW (mmHg%)	1865.5±431.3	1907.8±469.7	1886.9±448.9	0.670
Sol ventrikül-GWW (mmHg%)	145.9±164.6	186.9±160.9	166.6±163	0.254
Sol ventrikül-GWE (%)	91.1±7.5	89.8±7.3	90.5±7.4	0.414
Ekokardiyografi sırasındaki SKB (mmHg)	129.2±14.4	136.2±15.2	132.8±15.1	0.033
Ekokardiyografi sırasındaki DKB (mmHg)	79±8.6	79.5±9.4	79.2±9	0.801
Sağ ventrikül-GLPS-ortalama (%)	-18.4±5.9	-15.2±5.2	-16.8±5.8	0.01
Sağ ventrikül-GWE (%)	88.9±9.2	88.5±8.5	88.7±8.8	0.827
Sağ ventrikül-GCW (mmHg%)	574±309.3	561.6±220.7	567.7±266.5	0.834
Sağ ventrikül-GWI (mmHg%)	456.8±245	468.3±199.2	462.6±221.7	0.815
Sağ ventrikül-GWW (mmHg%)	51.5±53.7	52.6±43.9	52.1±43.9	0.913

Kısaltmalar: SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, TAPSE: Triküspit annüler plan sistolik hareketi, MAPSE: Mitral annüler plan sistolik hareketi.

Gözlemci içi değişkenlik için ICC'ler, RV-GWI için 0.95, RV-GCW için 0.92 ve RV-GWE için 0.96 olarak tespit edilmiş ve güvenilirliğin oldukça iyi olduğunu göstermiştir. RV-GWW için gözlemci içi değişkenlik için ICC 0.86 olarak saptanmış, bu da güvenilirliğin iyi olduğu anlamına gelmektedir. Gözlemciler arası değişkenlik için ICC'ler RV-GWI için 0,92, RV-GWE için 0.95 ve RV-GCW için 0,90 olup mükemmel uyumu belirtirken, gözlemciler arası değişkenlik RV-GWW için 0,85 olup,

iyi bir güvenilirliğe işaret etmiştir. LV myokardial iş indeksleri için tespit edilen ICC değerleri de tablo-12'de RV için olan değerlerle beraber verilmiştir.

Tablo-12: Myokardial iş indekslerinin gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumunu değerlendirmek için tespit edilen sınıf-içi korelasyon katsayıları (ICC)

Değişkenler	Gözlemci-içi uyum için ICC	Gözlemciler-arası uyum için ICC
RV-GWE	0.96	0.95
RV-GWI	0.95	0.92
RV-GCW	0.92	0.90
RV-GWW	0.86	0.85
LV-GWE	0.96	0.92
LV-GWI	0.93	0.92
LV-GCW	0.90	0.90
LV-GWW	0.88	0.87

Kısaltmalar: RV: Sağ ventrikül, LV: Sol ventrikül, GWI: Global iş indeksi (Global work index), GCW: Global konstruktif iş (Global constructive work), GWW: Global harcanmış iş (Global wasted work), GWE: Global iş verimi (Global work efficiency)

Daha sonra ekokardiyografik parametrelerin RV/LV oranındaki değişimi öngörmedeki etkisi araştırılmıştır. Klasik çok değişkenli lineer regresyon ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diastol sonu çapı (LVEDÇ), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESÇ), triküspit yetersizliği maksimum velositesi, sistolik, ortalama ve diastolik pulmoner arter basınçları, TAPSE, fraksiyonel alan değişikliği, St, MAPSE, RA alanı, sol ventrikül global longitudinel 'strain' ve myokardial iş parametreleri, sağ ventrikül global longitudinel 'strain' ve myokardial iş parametreleri analiz edilmiştir. Tüm prediktörler için başvuru sırasındaki RV/LV oranı, yaş ve PESI skoruna göre düzeltme yapılmıştır. Triküspit yetersizliği jeti maksimum velositesindeki ve pulmoner arter sistolik, ortalama ve diastolik basınçlarındaki artış ve fraksiyonel alan değişikliği ve St değerlerindeki azalmanın RV/LV oran değişimini öngörmede istatistiksel anlamlılığa ulaştığı izlenmiştir (p değerleri sırasıyla; 0.03, 0.02, 0.01, 0.004, 0.03 ve 0.03). Sol ventrikül-sağ ventrikül 'strain' ve myokardial iş parametrelerinden ise sağ ventrikül global longitudinel 'strain' değeri RV/LV oran değişimini öngörmede sınırda istatistiksel anlamlılık gösterirken, sağ ventrikül global

iş verimi (global work efficiency-RV-GWE) değeri ise RV/LV değişimini güçlü bir şekilde predikte etmiştir (p değerleri sırasıyla; 0.049 ve <0.001). Tablo-13'te ise tüm prediktörler için ß katsayıları, güven aralıkları, p değerleri ve R^2 değerlerindeki artış detaylı olarak verilmiştir.

Tablo-13: Ekokardiyografik parametrelerin RV/LV oran değişim prediksiyonundaki etkisinin klasik çok değişkenli lineer regresyon ile analizi

Değişken	ß-katsayısı	Güven aralığı	p değeri	R2 değerinde artış
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu	0.012	-0.002; 0.025	0.09	0.05
Sol ventrikül diyastol-sonu çapı	-0.05	-0.13; 0.03	0.22	0.04
Sol ventrikül sistol-sonu çapı	-0.08	-0.17; 0.01	0.07	0.06
Triküspit yetersizliği jetinin maximum velositesi	0.07	0.008; 0.14	0.03	0.08
Sistolik pulmoner arter basıncı	0.003	0.001; 0.06	0.02	0.09
Ortalama pulmoner arter basıncı	0.006	0.001; 0.01	0.01	0.10
Diyastolik pulmoner arter basıncı	0.009	0.003; 0.015	0.004	0.11
TAPSE	-0.009	-0.19; 0.001	0.08	0.05
Fraksiyonel alan değişikliği	-0.03	-0.007; -0.001	0.03	0.08
St	-0.01	-0.02; -0.001	0.03	0.08
MAPSE	-0.136	-0.30; 0.03	0.11	0.05
Sağ atrium alanı	0.001	-0.009; 0.01	0.85	0.02
LV-GLS	0.003	-0.08; 0.02	0.59	0.02
LV-GWI	0.001	-0.002; 0.002	0.92	0.02
LV-GCW	0.001	-0.002; 0.002	0.92	0.02
LV-GWW	0.001	-0.002; 0.002	0.90	0.02
LV-GWE	-0.001	-0.002; 0.002	0.93	0.02
RV-GLS	0.007	0.001; 0.014	0.049	0.07
RV-GWE	-0.008	-0.01; -0.004	<0.001	0.15
RV-GCW	0.001	-0.002; 0.002	0.39	0.03
RV-GWW	0.001	-0.001; 0.002	0.27	0.03
RV-GWI	0.001	-0.002; 0.002	0.60	0.02

Kısaltmalar: RV: Sağ ventrikül, LV: Sol ventrikül, TAPSE: Triküspit annüler plan sistolik hareketi,

MAPSE: Mitral annüler plan sistolik hareketi, GWI: Global iş indeksi (Global work index), GCW: Global konstruktif iş (Global constructive work), GWW: Global harcanmış iş (Global wasted work), GWE: Global iş verimi (Global work efficiency)

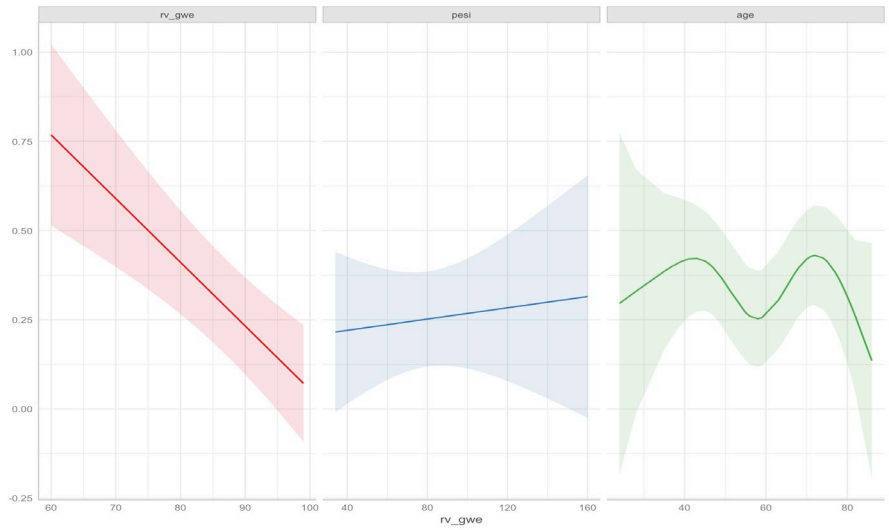
Modeldeki non-lineariteyi yakalamak ve daha yüksek prediksiyon sağlamak için RV-GWE için generalize additif model ile yeniden analiz yapılmıştır. GAM ile değerlendirildiğinde R^2 değerinde artış (0.15'ten 0.20'ye), model kompleksitesinde ise azalma izlenmiştir. Model kompleksitesi ise AIC (Akaike information criteria) ve GCV (generalized cross-validation score) ile değerlendirilmiş, değerler tablo-14'te verilmiştir.

Tablo-14: Generalize additif model ve klasik lineer regresyonun kıyaslanması

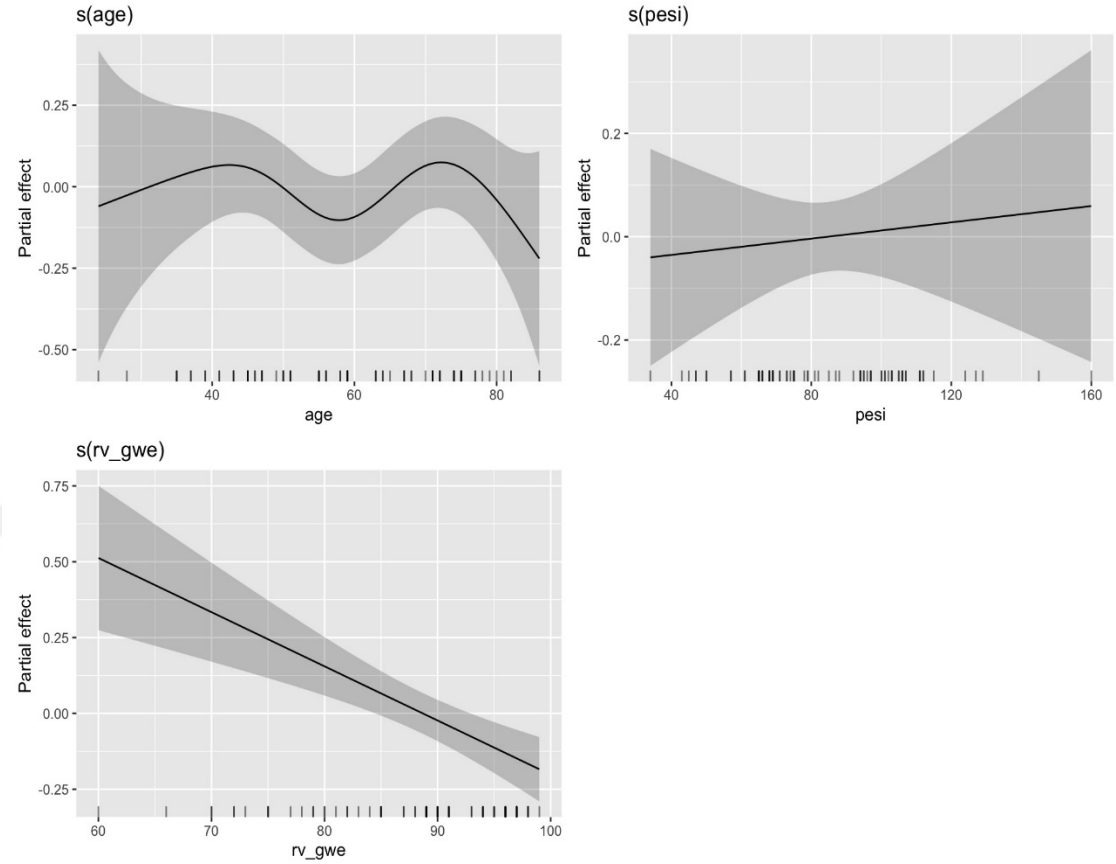
Model	AIC	GCV	Düzeltilmiş R^2
Klasik lineer regresyon	53.6	0.109	0.15
Generalize additif model	51.5	0.107	0.20

Kısaltmalar: AIC: Akaike bilgi kriteri (Akaike information criteria), GCV: Generalize çapraz-validasyon skoru (generalized cross-validation score)

Generalize additif model ile değerlendirildiğinde RV-GWE'nin, PESI skorunun ve yaşın RV/LV oran değişimi üzerindeki etkisi aşağıda 2 ayrı şekil (şekil-6 ve şekil-7) olarak verilmiştir.



Şekil-6: GAM ile RV-GWE, PESI skoru ve yaşın RV/LV oran değişimiyle ilişkilerinin gösterilmesi



Şekil-7: Parsiyel etki şeması (partial effect plot) ile RV-GWE, PESI skoru ve yaşın RV/LV oran değişimiyle ilişkilerinin gösterilmesi

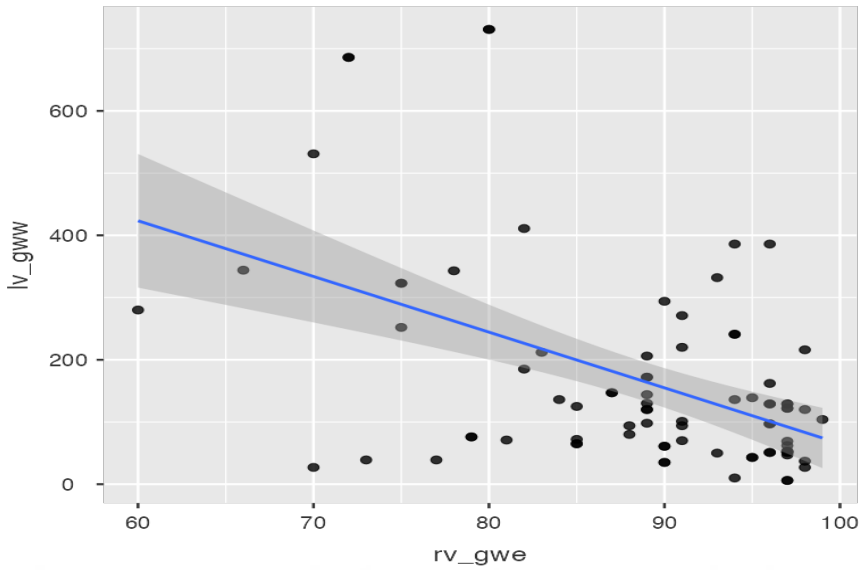
Daha sonra RV-GWE'nin diğer parametrelerle ilişkisi incelemek için korelasyonu değerlendirilmiştir. RV-GWE'nin; TAPSE, LV-GLS, LV-GWI, LV-GCW, LV-GWW, RV-GLS, RV-GCW, RV-GWI, Qanadli skoru, proBNP, troponin, kalp hızı, kan oksijen saturasyonu ve PESI skoru ile korelasyonu değerlendirilmiştir. RV-GLS, LV-GWW, RV-GWI, LV-GLS, proBNP ve RV-GCW ile orta derecede korelasyon izlenirken diğer parametrelerle zayıf korelasyon saptanmıştır. Bakılan parametrelerin korelasyon katsayıları tablo-15'te verilmiştir.

Tablo-15: RV-GWE ile korelasyonu değerlendirilen parametrelerin korelasyon katsayıları

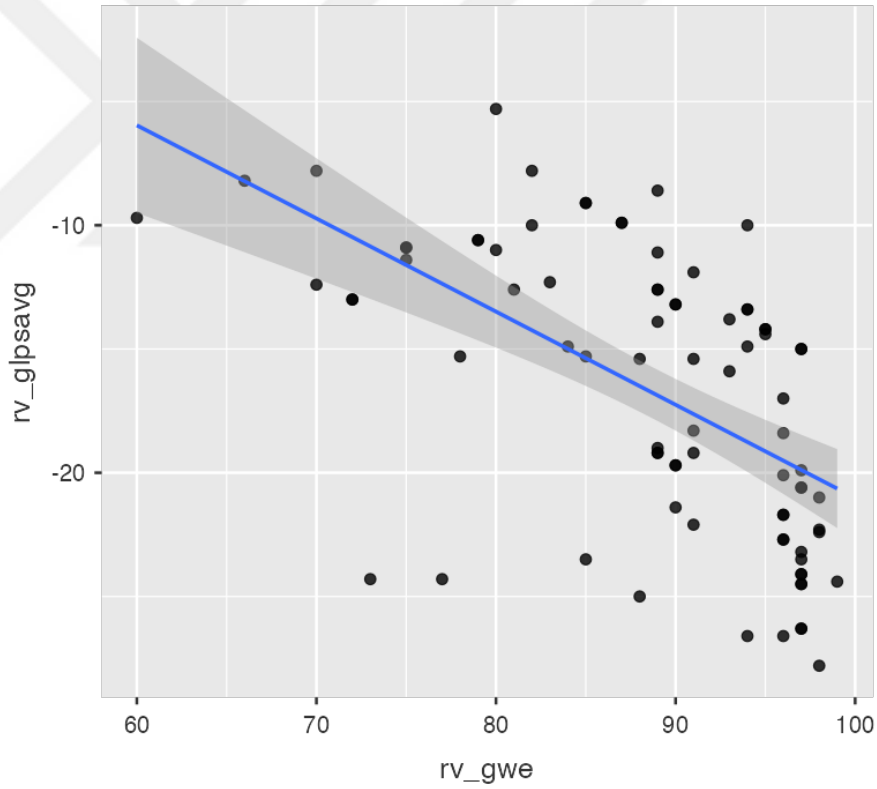
Değişken	Korelasyon katsayısı (RV-GWE ile)
LV-GLS	-0.33
LV-GWI	0.11
LV-GCW	0.07
LV-GWW	-0.55
RV-GLS	-0.56
RV-GCW	0.32
RV-GWI	0.42
Qanadli skoru	0.13
proBNP	-0.38
Troponin	-0.28
Kalp hızı	-0.15
Kan oksijen saturasyonu	0.07
PESI skoru	0.13
TAPSE	0.24
FAC	0.26

Kısaltmalar: RV: Sağ ventrikül, LV: Sol ventrikül, TAPSE: Triküspit annüler plan sistolik hareketi, FAC: Fraksiyonel alan değişikliği, GLS: Global longitudinel strain, GWI: Global iş indeksi (Global work index), GCW: Global konstruktif iş (Global constructive work), GWW: Global harcanmış iş (Global wasted work), PESI: Pulmoner embolizm ciddiyet indeksi.

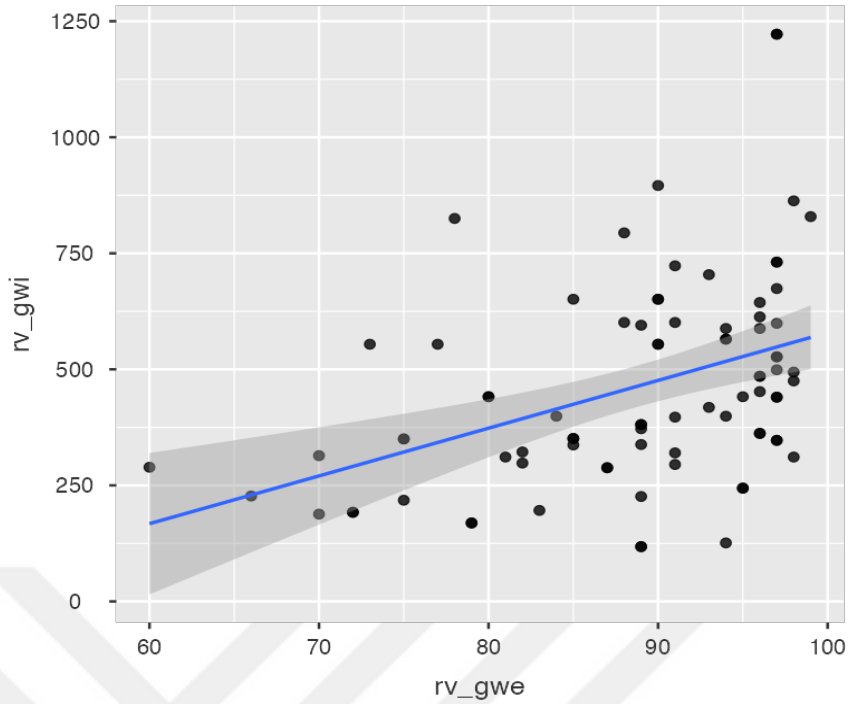
Aşağıdaki şekillerde de bazı parametrelerin korelasyonları dağılım grafiği (scatter plot) olarak verilmiştir.



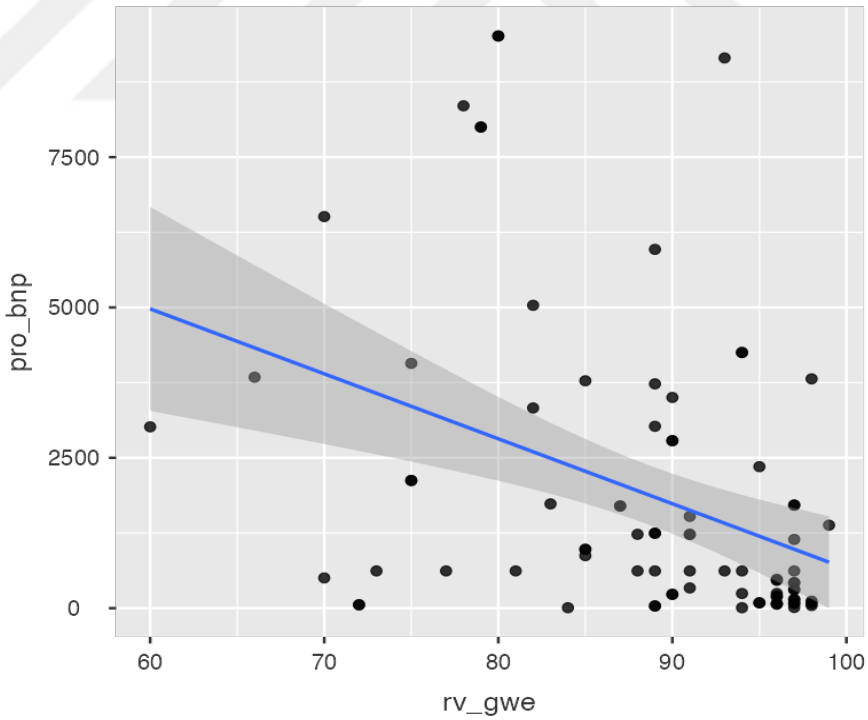
Şekil-8: RV-GWE ile LV-GWW korelasyonu



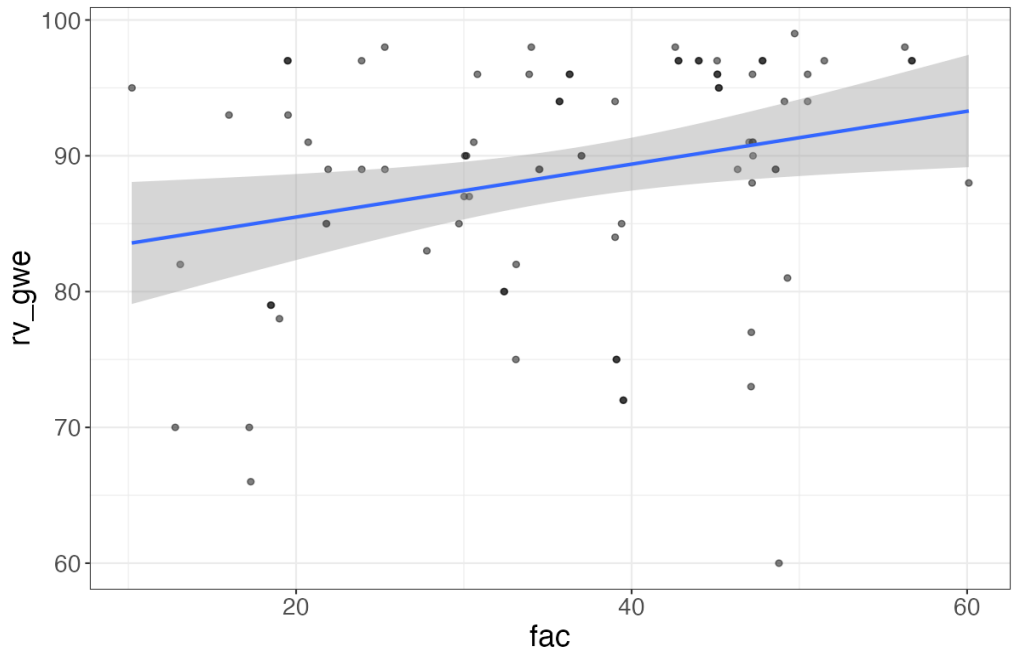
Şekil-9: RV-GWE ile RV-GLS korelasyonu



Şekil-10: RV-GWE ile RV-GWI korelasyonu



Şekil-11: RV-GWE ile proBNP korelasyonu



Şekil-12: RV-GWE ile FAC korelasyonu

5. TARTIŞMA

RV disfonksiyonunun akut pulmoner embolideki prognostik önemi daha önceki çalışmalarla belirtilmiştir. Barco ve arkadaşlarının düşük riskli akut pulmoner emboli hastalarında yaptığı çalışmada, klinik olarak düşük riskli olsa bile görüntüleme metodları (BT ve ekokardiyografi) veya laboratuvar parametreleri (BNP ve troponin) ile tespit edilen RV disfonksiyonunun erken dönem mortalite göstergesi olduğu belirtilmiştir (83). Bir başka 722 hastalık çalışmada da aynı şekilde ekokardiyografik, tomografik ve laboratuvardaki RV disfonksiyonu bulgularının (BNP ve troponin) hemodinamisi stabil olan hastalarda da mortalite prediktörü olduğu saptanmıştır (84). Tomografik parametrelerin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise trombüs yükü mortaliteyi öngörmezken, RV disfonksiyonu göstergesi olan RV/LV oranı bağımsız erken dönem mortalite prediktörü olarak belirlenmiştir (85). Bu çalışmalarda görüldüğü üzere stabil hemodinami ile başvuran hastalarda da RV fonksiyonunun değerlendirilmesi önemini korumaktadır. Bizim çalışmamızda da yüksek riskli hastaların çalışmaya alınmamış olması RV fonksiyonunun değerlendirilmesinin önemini azaltmamaktadır. Bu durumda ise RV disfonksiyonunun hangi parametreler ile değerlendirileceği sorusu önem kazanmaktadır.

Ekokardiyografik parametrelerden rutin pratikte en çok kullanımı olanlar TAPSE ve St parametreleridir. TAPSE sağ ventrikül serbest duvarının longitidunel hareketini ekokardiyografik olarak M-mode modalitesi ile göstermekte iken St bunu doku Doppler ile göstermektedir. Pruszczyk ve arkadaşlarının gözlemsel çalışmasında TAPSE'nin normotansif akut pulmoner emboli hastalarında erken dönem mortaliteyi predikte ettiği belirtilmiştir (86). 782 normotansif semptomatik akut pulmoner emboli hastasının alındığı bir başka çalışmada ise TAPSE değerinin <16 mm olmasının erken dönem mortalite açısından bağımsız prediktör olduğu öngörülmüştür (87). St'nin değerlendirildiği çalışmalarda da St değerinin prognostik önem taşıdığı belirtilmiştir (88). Orta riskli akut pulmoner emboli hastalarının dahil edildiği 306 hastalık başka bir çalışmada ise RV disfonksiyonunu gösteren RV genişlemesi, TAPSE veya St düşüklüğü gibi bulguların 5 günlük takipteki klinik kötüleşmeyi öngördürdüğü sonucuna ulaşılmıştır (89). Bu parametreler RV disfonksiyonunu göstermede etkili ve pratik yöntemler olsa da bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. TAPSE ve St parametreleri

sağ ventrikül serbest duvar bazalinin longitidunel hareketini değerlendirmekte, ancak RV sistolik fonksiyonunun diğer bileşenleri olan anteroposterior ve radyal kontraksiyonu göstermemektedir. Bu nedenle sadece bu parametrelerle değerlendirme yapılması bazı hastalarda yanıltıcı olabilmektedir (90). Kardiyak MR kullanılarak yapılan sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (RVEF) ile ekokardiyografik yöntemlerle tespit edilen RV fonksiyon göstergelerinin korelasyonunu araştıran çalışmalarda TAPSE ve St'nin RVEF'yle yeterince korelasyon göstermediği, fraksiyonel alan değişiminin transvers kontraksiyonu da dikkate alması nedeniyle daha iyi korelasyon gösterebileceği ancak 3 boyutlu (3D) ekokardiyografinin hepsinden (TAPSE, St, FAC) daha güçlü bir şekilde RVEF'yi tahmin ettirdiği tartışılmıştır (91, 92). Bu kısıtlılıkları aşmak için basınç yükünden daha az etkilenen ve daha global bir değerlendirme sağlayabilen 2D-boyutlu 'speckle-tracking' ekokardiyografi ile elde edilen sağ ventrikül global longitudinel 'strain' (RV-GLS) kullanımı literatürde tartışılmıştır. Bazı çalışmalarda kardiyak MR ile tespit edilen RVEF değerleri ile TAPSE, St, FAC'a göre RV-GLS'nin daha iyi korelasyon gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (93). Görüntüleme açısına bağlı olmaması ve kolay elde edilebilirliği 'strain' değerlendirmesinin diğer avantajları olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca 'strain' değerlerinin TAPSE ve St gibi parametreler normalken bozulmuş olmasının RV disfonksiyonun daha erken teşhisine yardımcı olabileceği de düşünülmüştür (94).

Myokardial iş parametrelerinin 'speckle-tracking' ekokardiyografi ile belirlenen GLS değerlerine göre avantajı ard yükten bağımsız izole myokard fonksiyonunu değerlendirebilme kapasitesidir. Azalmış GLS değerinin bozulmuş ventrikül fonksiyonuna mı yoksa artmış ard yüke mi bağlı olduğunun ayırt edilmesi için myokardial iş parametreleri elde edilirken ard yük de hesaba katılmaktadır. Bu sayede myokardial iş parametreleri ile izole bir ventrikül sistolik fonksiyonunun değerlendirilebilmesinin mümkün olabileceği düşünülmektedir (95). Myokardial işle ilgili ilk çalışmalar invaziv ölçümlere dayanmakta olup, 1979 yılında Suga ve arkadaşlarının sol ventrikül basınç-volüm eğrisini değerlendirerek myokardial iş parametrelerinin ventrikül basıncı ve kontraktilitesinin dinamik ilişkisini dikkate alan sonuçlar verdiğini belirlemesiyle dikkati çekmiştir (96). Bu parametrelerin non-invazif olarak elde edilebilmesi ise 'speckle-tracking' ekokardiyografi ile elde GLS ile non-invazif basınç ölçümünün entegre edilmesine dayanmaktadır. Non-invazif brakial kan

basıncı ölçümü ile kardiyak siklusların (isovolumik kontraksiyon, isovolumik relaksasyon ve sistolik ejeksiyon) kapak hareketlerinden elde edilerek entegre edildiği bir değerlendirme yöntemi ile myokardial iş parametreleri sol ventrikül için non-invazif olarak elde edilebilmektedir (95). Bu yöntemle elde edilen değerler invazif olarak elde edilen değerlerle ve PET'te görülen myokardial glukoz metabolizması ile valide edilmiş ve güçlü bir korelasyon olduğu görülmüştür (82, 97).

Ekokardiyografik myokardial iş değerlendirmesinin sağ ventrikül için de adapte edilmesi önceki çalışmalarda düşünülmüştür. 'Speckle-tracking' ekokardiyografi ve ekokardiyografik tahmin edilen pulmoner arter basınçlarının entegre edilmesiyle RV myokardial iş parametrelerinin non-invazif ölçümü bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Butcher ve arkadaşlarının 22 düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastasında yaptığı çalışmada invazif olarak ölçülen RV atım volümü ve atım volüm indeksinin ekokardiyografik elde edilen myokardial iş parametreleri ile korelasyonu araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda RV myokardial iş parametrelerinin (RV-GCW, RV-GWI, RV-GWW, RV-GWE) invasiv ölçülen RV sistolik fonksiyonuyla standard ekokardiyografik parametrelere göre daha iyi korelasyon gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (15). Butcher ve arkadaşlarının bir başka çalışmasında ise 51 grup 1 ve grup 4 pulmoner hipertansiyon hastasında RV myokardial iş parametrelerinin prognostik değeri araştırılmıştır. Ayrıca bu parametrelerin sağ kalp kateterizasyonu sırasındaki parametrelerle korelasyonu incelenmiştir. TAPSE, St ve FAC gibi standard RV sistolik fonksiyonunu gösteren parametrelere göre RV-GCW ve RV-GWI'nin RV atım iş (stroke work) indeksi ile daha güçlü korelasyon gösterdiği saptanmıştır. RV-GLS ve diğer standart ekokardiyografik parametreler mortaliteyi predikte etmezken, RV-GCW ve RV-GWI'deki azalmanın tüm nedenlere bağlı ölümü predikte ettiği görülmüştür (98).

RV/LV oranının akut pulmoner embolideki prognostik değeri literatürde tartışılmıştır. RV/LV oranındaki artışın orta-riskli pulmoner emboli hastalarında hastane-içi mortalite, yoğun bakım yatışı, inotrop ihtiyacı, kardiyopulmoner resüsitasyondan oluşan advers sonlanımları bağımsız olarak predikte ettiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (89, 99, 100, 101). Bu nedenle RV dilatasyonu ve artmış RV/LV oranının RV disfonksiyonunun iyi bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden USAT'ın etkisini araştıran Kucher ve arkadaşlarının çalışması ve ayrıca

SEATTLE II çalışmasında, FlowTriever sistemi aracılığı ile perkütan mekanik trombektominin etkisini sorgulayan FLARE çalışmasında çalışmanın primer sonlanımı olarak RV/LV oranındaki değişim belirlenmiştir (50, 51, 102). Bizim çalışmamızda da hasta popülasyonunun ağırlıklı olarak orta-riskli pulmoner emboli hastalarından oluşması, hasta sayısının az olması, hastane-içi ve uzun-dönem mortalite sayısının yetersiz olması nedenleriyle myokardial iş parametrelerinin etkisi araştırılırken primer sonlanım olarak klinik parametreler yerine RV/LV oranındaki değişim belirlenmiştir. Çalışmamızın sonuçlar kısmında belirtildiği üzere RV myokardial iş parametrelerinden RV-GWE'nin düşmesi RV/LV oranındaki düzelmenin en güçlü bağımsız prediktörü olarak görülmüştür. Klasik lineer regresyon analizinde TAPSE, FAC, St gibi RV disfonksiyonunu değerlendiren standard ekokardiyografik parametrelere göre RV-GWE RV/LV oranındaki değişimi daha güçlü predikte etmiştir. Sol ventrikül global longitudinel 'strain' ve sol ventrikül myokardial iş parametrelerinin ise RV/LV oran değişimini predikte etmediği tespit edilmiştir. Ayrıca RV-GWE'nin klinik, laboratuvar ve diğer parametrelerle korelasyonuna bakılmış klinik parametrelerle (kalp hızı, arteryel okisjen saturasyonu) korelasyonun zayıf olduğu, proBNP ve troponin ile orta dereceli ters korelasyon gösterdiği ve diğer RV myokardial iş parametreleri, RV global longitudinel 'strain', LV-GWW ve LV-GLS gibi parametrelerle de orta dereceli korelasyon ilişkisi bulunduğu saptanmıştır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız myokardial iş parametrelerinin akut pulmoner embolideki değerini araştıran literatürdeki ilk çalışma olup elde edilen bulgular RV myokardial iş parametrelerinin RV disfonksiyonunu göstermede değerli olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, myokardial iş parametrelerinin klinik advers sonlanımlarla ilişkisini ve prognostik önemini daha iyi belirlemek için daha büyük hasta serilerine ve daha çok veriye ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Áinle FN, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Respir J. 2019 Oct 9;54(3):1901647. doi: 10.1183/13993003.01647-2019.
2. Zhou XY, Ben SQ, Chen HL, Ni SS. The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. Respir Res. 2012 Dec 4;13(1):111. doi: 10.1186/1465-9921-13-111.
3. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. J Thromb Haemost. 2011 Oct;9(10):2115-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04469.x.
4. Sam A, Sánchez D, Gómez V, Wagner C, Kopecna D, Zamarro C, Moores L, Aujesky D, Yusen R, Jiménez Castro D. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. Eur Respir J. 2011 Apr;37(4):762-6. doi: 10.1183/09031936. 00070110. Epub 2010 Jul 22.
5. Chen YL, Wright C, Pietropaoli AP, Elbadawi A, Delehanty J, Barrus B, Gosev I, Trawick D, Patel D, Cameron SJ. Right ventricular dysfunction is superior and sufficient for risk stratification by a pulmonary embolism response team. J Thromb Thrombolysis. 2020 Jan;49(1):34-41. doi: 10.1007/s11239-019-01922-w.
6. Ammari Z, Hasnie AA, Ruzieh M, Dasa O, Al-Sarie M, Shastri P, Ashcherkin N, Brewster PS, Cooper CJ, Gupta R. Prognostic Value of Computed Tomography Versus Echocardiography Derived Right to Left Ventricular Diameter Ratio in Acute Pulmonary Embolism. Am J Med Sci. 2021 Apr;361(4):445-450. doi:10.1016/j.amjms.2020.07.008.
7. Liteplo AS, Huang CK, Zheng H, Patel R, Ratanski D, Giordano NJ, Kabrhel C, Shokoohi H. Left Ventricular Dysfunction Correlates With Mortality in Pulmonary Embolism. J Emerg Med. 2021 Feb;60(2):135-143. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.09.041.
8. Burgos LM, Scatularo CE, Cigalini IM, Jauregui JC, Bernal MI, Bonorino JM, Thierer J, Zaidel EJ; Argentine Council of Cardiology Residents, Argentina. The addition of echocardiographic parameters to PESI risk score improves mortality prediction in patients with acute pulmonary embolism: PESI-Echo score. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2021 May 11;10(3):250-257. doi: 10.1093/ehjacc/zuaa007.

9. Chia EM, Byth K, Mussap CJ, Ng ACC, Thomas L. Right ventricular speckle tracking strain echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. Int J Cardiovasc Imaging. 2020 May;36(5):865-872. doi: 10.1007/s10554-020-01779-8.
10. Stergiopoulos K, Bahrainy S, Strachan P, Kort S. Right ventricular strain rate predicts clinical outcomes in patients with acute pulmonary embolism. Acute Card Care. 2011 Sep;13(3):181-8. doi: 10.3109/17482941.2011.606468.
11. 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. doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01617.x. Epub 2012 Jan 26.
12. Lakatos BK, Ruppert M, Tokodi M, Oláh A, Braun S, Karime C, Ladányi Z, Sayour AA, Barta BA, Merkely B, Radovits T, Kovács A. Myocardial work index: a marker of left ventricular contractility in pressure- or volume overload-induced heart failure. ESC Heart Fail. 2021 Jun;8(3):2220-2231. doi: 10.1002/ehf2.13314.
13. Tadic M, Cuspidi C, Pencic B, Vukomanovic V, Taddei S, Grassi G, Celic V. Association between myocardial work and functional capacity in patients with arterial hypertension: an echocardiographic study. Blood Press. 2021 Jun;30(3):188-195. doi: 10.1080/08037051. 2021.1902267.
14. Li Q, Wang H, Feng H, Wu T, Yang Y, Gao D, Sun L. Afterload-related reference values for myocardial work indices. Cardiovasc Ultrasound. 2021 Jun 24;19(1):24. doi: 10.1186/s12947-021-00253-2.
15. Butcher SC, Fortuni F, Montero-Cabezas JM, Abou R, El Mahdiui M, van der Bijl P, van der Velde ET, Ajmone Marsan N, Bax JJ, Delgado V. Right ventricular myocardial work: proof-of-concept for non-invasive assessment of right ventricular function. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2021 Jan 22;22(2):142-152. doi: 10.1093/ehjci/jeaa261.
16. Smiseth OA, Aalen JM. Right ventricular work: a step forward for non-invasive assessment of right ventricular function. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2021 Jan 22;22(2):153-154. doi: 10.1093/ehjci/jeaa296.
17. Howard L. Acute pulmonary embolism. Clin Med (Lond). 2019 May;19(3):243-247. doi: 10.7861/clinmedicine.19-3-247. Erratum in: Clin Med (Lond). 2019 Jul;19(4):359.
18. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Ciammaichella M, Perlati M, Mumoli N, Bucherini E, Visonà A, Bova C, Imberti D, Campostrini S, Barbar S; PESIT Investigators. Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients Hospitalized for Syncope. N Engl J Med. 2016 Oct 20;375(16):1524-1531. doi: 10.1056/NEJMoa1602172.
19. Keskin B, Tokgöz Ceren H, Akbal Yaşar Ö, Hakgör A, Karagöz A, Kültürsay B, et al. Clinical, imaging and hemodynamic correlates and prognostic impact of syncope in acute pulmonary embolism: A single-center study. Turk Gogus Kalp Dama 2022;30:317-326

20. Ploesteanu RL, Nechita AC, Andrucovici S, Delcea C, Mihu EM, Gae D, Stamate SC. Is syncope a predictor of mortality in acute pulmonary embolism? J Med Life. 2019 Jan-Mar;12(1):15-20. doi: 10.25122/jml-2018-0063.
21. Omar HR, Mirsaeidi M, Weinstock MB, Enten G, Mangar D, Camporesi EM. Syncope on presentation is a surrogate for submassive and massive acute pulmonary embolism. Am J Emerg Med. 2018 Feb;36(2):297-300. doi: 10.1016/j.ajem.2017.11.014.
22. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides SV, Klok FA. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2018 Dec 14;39(47):4186-4195. doi: 10.1093/eurheartj/ehy631.
23. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I4-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66.
24. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. Chest. 1996 Jan;109(1):78-81. doi: 10.1378/chest.109.1.78.
25. Shen JH, Chen HL, Chen JR, Xing JL, Gu P, Zhu BF. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Thrombolysis. 2016 Apr;41(3):482-92. doi: 10.1007/s11239-015-1250-2.
26. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A, Rutschmann OT, Sanchez O, Jaffrelot M, Trinh-Duc A, Le Gall C, Moustafa F, Principe A, Van Houten AA, Ten Wolde M, Douma RA, Hazelaar G, Erkens PM, Van Kralingen KW, Grootenboers MJ, Durian MF, Cheung YW, Meyer G, Bounameaux H, Huisman MV, Kamphuisen PW, Le Gal G. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. JAMA. 2014 Mar 19;311(11):1117-24. doi: 10.1001/jama.2014.2135.
27. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV Jr, Popovich J Jr, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK; PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. N Engl J Med. 2006 Jun 1;354(22):2317-27. doi: 10.1056/NEJMoa052367.
28. Barrios D, Rosa-Salazar V, Jiménez D, Morillo R, Muriel A, Del Toro J, López-Jiménez L, Farge-Bancel D, Yusen R, Monreal M; RIETE investigators. Right heart thrombi in pulmonary embolism. Eur Respir J. 2016 Nov;48(5):1377-1385. doi: 10.1183/13993003.01044-2016. Epub 2016 Oct 6.
29. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). JAMA. 1990 May 23-30;263(20):2753-9. doi: 10.1001/jama.1990.03440200057023.
30. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, Johnbeck CB, von der Recke P, Petersen CL, Kjaergaard J, Kristoffersen US, Kjaer A. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. J Nucl Med. 2009 Dec;50(12):1987-92. doi: 10.2967/jnumed.108.061606.

31. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnken AH, Buell U. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. J Nucl Med. 2004 Sep;45(9):1501-8.
32. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, Lindqvist A, Le Roux PY, Alatri A, Bauer RW, Dilic M, Neilly B, Verberne HJ, Delgado Bolton RC, Jonson B. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Nov;46(12):2429-2451. doi: 10.1007/s00259-019-04450-0. Epub 2019 Aug 13.
33. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, Meyer G, Chatellier G. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. J Thromb Haemost. 2012 May;10(5):743-50. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04652.x.
34. Fu Q, Cheng Q, Kong X, Ma H, Lei Z. Diagnostic accuracy of true fast imaging with steady-state precession, MR pulmonary angiography and volume-interpolated body examination for pulmonary embolism compared with CT pulmonary angiography. Exp Ther Med. 2021 Jan;21(1):42. doi: 10.3892/etm.2020.9474. Epub 2020 Nov 17.
35. Baron A, Dubourg O, Lacombe P. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. Radiology. 2000 Nov;217(2):447-55. doi: 10.1148/radiology.217.2.r00nv01447.
36. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Lancet. 2016 Dec 17;388(10063):3060-3073. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30514-1. Epub 2016 Jun 30.
37. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Ann Intern Med. 1998 Dec 15;129(12):1044-9. doi: 10.7326/0003-4819-129-12-199812150-00009.
38. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. Crit Care. 2011;15(2):R103. doi: 10.1186/cc10119. Epub 2011 Mar 28.
39. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. Circulation. 2007 Jul 24;116(4):427-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA. 106.680421.
40. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2008 Aug 15;178(4):425-30. doi: 10.1164/rccm.200803-459OC.
41. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013 Aug 29;369(9):799-808. doi: 10.1056/NEJMoa1302507.

42. EINSTEIN–PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012 Apr 5;366(14):1287-97. doi: 10.1056/NEJMoa1113572. Epub 2012 Mar 26.
43. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. N Engl J Med. 1995 May 18;332(20):1330-5. doi: 10.1056/NEJM199505183322003.
44. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Come PC, Lee RT, Parker JA, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet. 1993 Feb 27;341(8844):507-11. doi: 10.1016/0140-6736(93)90274-k.
45. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, Meyer G, Perrier A. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2015 Mar 7;36(10):605-14. doi: 10.1093/eurheartj/ehu218. Epub 2014 Jun 10.
46. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galiè N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med. 2014 Apr 10;370(15):1402-11. doi: 10.1056/NEJMoa1302097.
47. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, Dai H, Huang K, Lu W, Zhang Z, Cheng X, Shen YH; China Venous Thromboembolism (VTE) Study Group. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. Chest. 2010 Feb;137(2):254-62. doi: 10.1378/chest.09-0765. Epub 2009 Sep 9.
48. Kaymaz C, Akbal OY, Tanboga IH, Hakgor A, Yilmaz F, Ozturk S, Poci N, Turkday S, Ozdemir N, Konstantinides S. Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis in High-Risk and Intermediate-High-Risk Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. Curr Vasc Pharmacol. 2018 Jan 26;16(2):179-189. doi: 10.2174/1570161115666170404122535.
49. Bajaj NS, Kalra R, Arora P, Ather S, Guichard JL, Lancaster WJ, Patel N, Raman F, Arora G, Al Solaiman F, Clark DT 3rd, Dell'Italia LJ, Leesar MA, Davies JE, McGiffin DC, Ahmed MI. Catheter-directed treatment for acute pulmonary embolism: Systematic review and single-arm meta-analyses. Int J Cardiol. 2016 Dec 15;225:128-139. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.036. Epub 2016 Sep 20.

50. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, Tebbe U, Horstkotte J, Müller R, Blessing E, Greif M, Lange P, Hoffmann RT, Werth S, Barmeyer A, Härtel D, Grünwald H, Empen K, Baumgartner I. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. Circulation. 2014 Jan 28;129(4):479-86. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544. Epub 2013 Nov 13.
51. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, Jones NJ, Gurley JC, Bhatheja R, Kennedy RJ, Goswami N, Natarajan K, Rundback J, Sadiq IR, Liu SK, Bhalla N, Raja ML, Weinstock BS, Cynamon J, Elmasri FF, Garcia MJ, Kumar M, Ayerdi J, Soukas P, Kuo W, Liu PY, Goldhaber SZ; SEATTLE II Investigators. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. JACC Cardiovasc Interv. 2015 Aug 24;8(10):1382-1392. doi: 10.1016/j.jcin.2015.04.020.
52. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ Jr, Levy JR, Facchini FR, Unver K, Bertini MJ, Sista AK, Hall MJ, Rosenberg JK, De Gregorio MA. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry. Chest. 2015 Sep;148(3):667-673. doi: 10.1378/chest.15-0119.
53. Kaymaz C, Öztürk S, Akbal Ö, Tanboğa IH, Yılmaz F, Poçi N, Türkday S, Hakgör A, Yildiz C, Aktemur T, Özdemir N, Konstantinides S. Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis in High-Risk and Intermediate-High-Risk Pulmonary Embolism: Results From a Single-Center Cohort. Angiology. 2017 May;68(5):433-440. doi: 10.1177/0003319716661446. Epub 2016 Aug 1.
54. Kaymaz C, Akbal OY, Hakgor A, Tokgoz HC, Karagoz A, Tanboga IH, Tanyeri S, Keskin B, Turkday S, Demir D, Dogan C, Bayram Z, Acar RD, Guvendi B, Ozdemir N, Tapson VF, Konstantinides S. A five-year, single-centre experience on ultrasound-assisted, catheter-directed thrombolysis in patients with pulmonary embolism at high risk and intermediate to high risk. EuroIntervention. 2018 Nov 20;14(10):1136-1143. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00371.
55. Kaymaz Cihangir, Akbal Yasar Ozgur, Keskin Berhan, Tokgoz Ceren Hacer, Hakgor Aykun, Karagoz Ali, Tanyeri Seda, Kultursay Barkın, Kulahcioglu Seyhmus, Dogan Cem, Bayram Zubeyde, Efe Çağan Süleyman, Erkılınç Atakan, Tanboga Halil Ibrahim, Akbulut Mehmet, Ozdemir Nihal, Tapson Victor and Konstantinides Stavros, An Eight-year, Single-center Experience on Ultrasound Assisted Thrombolysis with Moderate-dose, Slow-infusion Regimen in Pulmonary Embolism, Current Vascular Pharmacology 2022; 20() . https://dx.doi.org/10.2174/1570161120666220428095705
56. Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J, Maholic RL, Ross CB, Natarajan K, Fong P, Greenspon L, Tamaddon H, Piracha AR, Engelhardt T, Katopodis J, Marques V, Sharp ASP, Piazza G, Goldhaber SZ. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2018 Jul 23;11(14):1401-1410. doi: 10.1016/j.jcin.2018.04.008.

57. Kaymaz C, Akbal ÖY, Hakgör A, Karagöz A, Tanyeri S. Does the OPTALYSE PE Trial Cover Unmet Need in the Real-Life Practice of Pulmonary Embolism? JACC Cardiovasc Interv. 2018 Nov 26;11(22):2342-2343. doi: 10.1016/j.jcin.2018.09.003.
58. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. J Vasc Interv Radiol. 2009 Nov;20(11):1431-40. doi: 10.1016/j.jvir.2009.08.002.
59. Pelliccia F, De Luca A, Pasceri V, Tanzilli G, Speciale G, Gaudio C. Safety and Outcome of Rheolytic Thrombectomy for the Treatment of Acute Massive Pulmonary Embolism. J Invasive Cardiol. 2020 Nov;32(11):412-416.
60. Villalba L, Nguyen T, Feitosa RL Jr, Gunanayagam P, Anning N, Dwight K. Single-session catheter-directed lysis using adjunctive power-pulse spray with AngioJet for the treatment of acute massive and submassive pulmonary embolism. J Vasc Surg. 2019 Dec;70(6):1920-1926. doi: 10.1016/j.jvs.2019.03.038. Epub 2019 May 27.
61. Akbal ÖY, Keskin B, Tokgöz HC, Hakgör A, Karagöz A, Tanyeri S, Kültürsay B, Külahçıoğlu Ş, Bayram Z, Efe S, Erkılınç A, Tanboğa İH, Doğan C, Akbulut M, Özdemir N, Kaymaz C. A seven-year single-center experience on AngioJet rheolytic thrombectomy in patients with pulmonary embolism at high risk and intermediate-high risk. Anatol J Cardiol. 2021 Dec;25(12):902-911. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2021.28303.
62. Lee T, Itagaki S, Chiang YP, Egorova NN, Adams DH, Chikwe J. Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State, 1999 to 2013. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018 Mar;155(3):1084-1090.e12. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.07.074. Epub 2017 Aug 31.
63. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Couturaud F, Elias A, Falvo N, Meneveau N, Quere I, Roy PM, Sanchez O, Schmidt J, Seinturier C, Sevestre MA, Beregi JP, Tardy B, Lacroix P, Presles E, Leizorovicz A, Decousus H, Barral FG, Meyer G; PREPIC2 Study Group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. JAMA. 2015 Apr 28;313(16):1627-35. doi: 10.1001/jama.2015.3780.
64. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation. 2005 Jul 19;112(3):416-22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512834. Epub 2005 Jul 11.
65. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. BMJ. 2007 Mar 31;334(7595):674. doi: 10.1136/bmj.39098.583356.55. Epub 2007 Feb 8.
66. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, Turpie AG, Green D, Ginsberg JS, Wells P, MacKinnon B, Julian JA. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999 Mar

25;340(12):901-7. doi: 10.1056/NEJM199903253401201. Erratum in: N Engl J Med 1999 Jul 22;341(4):298.

67. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA; Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. J Thromb Haemost. 2016 Jul;14(7):1480-3. doi: 10.1111/jth.13336. Epub 2016 Jun 7.
68. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013 Feb 21;368(8):699-708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541. Epub 2012 Dec 8.
69. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Freitas MCS, Holberg G, Kakkar AK, Haskell L, van Bellen B, Pap AF, Berkowitz SD, Verhamme P, Wells PS, Prandoni P; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2017 Mar 30;376(13):1211-1222. doi: 10.1056/NEJMoa1700518. Epub 2017 Mar 18.
70. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014 Nov;48(5):565-75. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.05.001. Epub 2014 Jun 18.
71. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013 Feb 21;368(8):709-18. doi: 10.1056/NEJMoa1113697.
72. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, Andreoli L, Tincani A, Cenci C, Prisco D, Fierro T, Gresele P, Cafolla A, De Micheli V, Ghirarduzzi A, Tosetto A, Falanga A, Martinelli I, Testa S, Barcellona D, Gerosa M, Banzato A. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood. 2018 Sep 27;132(13):1365-1371. doi: 10.1182/blood-2018-04-848333. Epub 2018 Jul 12.
73. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA; CATCH Investigators. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015 Aug 18;314(7):677-686. doi: 10.1001/jama.2015.9243. Erratum in: JAMA. 2017 Nov 28;318(20):2048.
74. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006 Oct;12(4):389-96. doi: 10.1177/1076029606293692.
75. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with

Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003 Jul 10;349(2):146-53. doi: 10.1056/NEJMoa025313.

76. Posch F, Königsbrügge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. Thromb Res. 2015 Sep;136(3):582-9. doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.011. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26210891
77. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Yeo E, Zhang G, Zwicker JI, Weitz JI, Büller HR; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2018 Feb 15;378(7):615-624. doi: 10.1056/NEJMoa1711948. Epub 2017 Dec 12.
78. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, Hale D, Dunn JA, Lyman GH, Hutchinson C, MacCallum P, Kakkar A, Hobbs FDR, Petrou S, Dale J, Poole CJ, Maraveyas A, Levine M. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). J Clin Oncol. 2018 Jul 10;36(20):2017-2023. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034. Epub 2018 May 10.
79. Chemla D, Castelain V, Humbert M, Hébert JL, Simonneau G, Lecarpentier Y, Hervé P. New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. Chest. 2004 Oct;126(4):1313-7. doi: 10.1378/chest.126.4.1313.
80. Parasuraman S, Walker S, Loudon BL, Gollop ND, Wilson AM, Lowery C, Frenneaux MP. Assessment of pulmonary artery pressure by echocardiography-A comprehensive review. Int J Cardiol Heart Vasc. 2016 Jul 4;12:45-51. doi: 10.1016/j.ijcha.2016.05.011.
81. 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.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
82. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW, Haugaa KH, Opdahl A, Fjeld JG, Gjesdal O, Edvardsen T, Smiseth OA. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. Eur Heart J. 2012 Mar;33(6):724-33. doi: 10.1093/eurheartj/ehs016. Epub 2012 Feb 6.
83. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2019 Mar 14;40(11):902-910. doi:10.1093/eurheartj/ehy873.

84. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. Eur Heart J. 2008 Jun;29(12):1569-77. doi: 10.1093/ eurheartj/ehn208.

85. Furlan A, Aghayev A, Chang CC, Patil A, Jeon KN, Park B, Fetzer DT, Saul M, Roberts MS, Bae KT. Short-term mortality in acute pulmonary embolism: clot burden and signs of right heart dysfunction at CT pulmonary angiography. Radiology. 2012 Oct;265(1):283-93. doi: 10.1148/radiol.12110802.

86. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzyński M, Kurnicka K, Dzikowska-Diduch O, Palczewski P, Wyzgal A. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. JACC Cardiovasc Imaging. 2014 Jun;7(6):553-60. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.11.004. Epub 2014 Jan 8.

87. Lobo JL, Holley A, Tapson V, Moores L, Oribe M, Barrón M, Otero R, Nauffal D, Valle R, Monreal M, Yusen RD, Jiménez D; PROTECT and RIETE investigators. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. J Thromb Haemost. 2014 Jul;12(7):1020-7. doi: 10.1111/jth.12589. Epub 2014 Jun 19.

88. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Ciurzyński M, Kostrubiec M, Goliszek S, Zdończyk O, Dzikowska-Diduch O, Palczewski P, Skowrońska M, Koć M, Grudzka K, Pruszczyk P. Peak systolic velocity of tricuspid annulus is inferior to tricuspid annular plane systolic excursion for 30 days prediction of adverse outcome in acute pulmonary embolism. Cardiol J. 2020;27(5):558-565. doi: 10.5603/CJ.a2018.0145. Epub 2018 Nov 28.

89. Weekes AJ, Fraga DN, Belyshev V, Bost W, Gardner CA, O'Connell NS. Intermediate-risk pulmonary embolism: echocardiography predictors of clinical deterioration. Crit Care. 2022 Jun 4;26(1):160. doi:10.1186/s13054-022-04030-z.

90. Surkova E, Kovács A, Lakatos BK, Li W. Anteroposterior Contraction of the Systemic Right Ventricle: Underrecognized Component of the Global Systolic Function. JACC Case Rep. 2021 May 19;3(5):728-730. doi: 10.1016/j.jaccas.2021.02.029.

91. Hoette S, Creuzé N, Günther S, Montani D, Savale L, Jaïs X, Parent F, Sitbon O, Rochitte CE, Simonneau G, Humbert M, Souza R, Chemla D. RV Fractional Area Change and TAPSE as Predictors of Severe Right Ventricular Dysfunction in Pulmonary Hypertension: A CMR Study. Lung. 2018 Apr;196(2):157-164. doi: 10.1007/s00408-018-0089-7. Epub 2018 Feb 12.

92. Li Y, Wang Y, Zhai Z, Guo X, Yang Y, Lu X. Real-Time Three-Dimensional Echocardiography to Assess Right Ventricle Function in Patients with Pulmonary Hypertension. PLoS One. 2015 Jun 15;10(6):e0129557. doi: 10.1371/journal.pone.0129557.

93. Tadic M, Nita N, Schneider L, Kersten J, Buckert D, Gonska B, Scharnbeck D, Reichart C, Belyavskiy E, Cuspidi C, Rottbauer W. The Predictive Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Pulmonary Hypertension, Heart Failure, and Valvular Diseases. Front Cardiovasc Med. 2021 Jun 17;8:698158. doi:10.3389/fcvm.2021.698158.

94. Furlani AC, Garcia MJ. Right Ventricular Strain. Circ Cardiovasc Imaging. 2019 Mar;12(3):e008862. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.008862.

95. Roemer S, Jaglan A, Santos D, Umland M, Jain R, Tajik AJ, Khandheria BK. The Utility of Myocardial Work in Clinical Practice. J Am Soc Echocardiogr. 2021 Aug;34(8):807-818. doi: 10.1016/j.echo.2021.04.013. Epub 2021 Apr 22.

96. Suga H. Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption. Am J Physiol 1979;236:H498-505.

97. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Gjesdal O, et al. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2013;305:H996-1003.

98. Butcher SC, Feloukidis C, Kamperidis V, Yedidya I, Stassen J, Fortuni F, Vrana E, Mouratoglou SA, Boutou A, Giannakoulas G, Playford D, Ajmone Marsan N, Bax JJ, Delgado V. Right Ventricular Myocardial Work Characterization in Patients With Pulmonary Hypertension and Relation to Invasive Hemodynamic Parameters and Outcomes. Am J Cardiol. 2022 Aug 15;177:151-161. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.04.058. Epub 2022 Jun 9.

99.Liu J, Liu Y, Zhang F, Fu C, Ling Y, Fang P, Xie X, Wang X, Yang H, Wei Y, Wang J. Short-term prognostic value of clinical data in hospitalized patients with intermediate-risk acute pulmonary embolism. BMC Cardiovasc Disord. 2022 Jul 28;22(1):335. doi: 10.1186/s12872-022-02783-7.

100.Cho SU, Cho YD, Choi SH, Yoon YH, Park JH, Park SJ, Lee ES. Assessing the severity of pulmonary embolism among patients in the emergency department: Utility of RV/LV diameter ratio. PLoS One. 2020 Nov 19;15(11):e0242340. doi: 10.1371/journal.pone.0242340.

101.Babes EE, Stoicescu M, Bungau SG, Uivarosan D, Tit DM, Toma MM, Bungau AF, Bustea C. Left Ventricle Outflow Tract Velocity-Time Index and Right Ventricle to Left Ventricle Ratio as Predictors for in Hospital Outcome in Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. Diagnostics (Basel). 2022 May 13;12(5):1226. doi: 10.3390/diagnostics12051226.

102.Tu T, Toma C, Tapson VF, Adams C, Jaber WA, Silver M, Khandhar S, Amin R, Weinberg M, Engelhardt T, Hunter M, Holmes D, Hoots G, Hamdalla H, Maholic RL, Lilly SM, Ouriel K, Rosenfield K; FLARE Investigators. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism: The FLARE Study. JACC Cardiovasc Interv. 2019 May 13;12(9):859-869. doi: 10.1016/j.jcin.2018.12.022.