

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**WARFARİN KULLANAN HASTALARDA SAĞ VENTRİKÜL  
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. Mustafa Karanfil**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2014**

**T.C.**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**WARFARİN KULLANAN HASTALARDA SAĞ VENTRİKÜL  
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. Mustafa Karanfil**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Kurtuluş Özdemir**

**KONYA, 2014**

## **TEŞEKKÜR:**

Tüm Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, asistan arkadaşlarıma ve tüm Kardiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına ve aileme canı gönülden teşekkür ederim.

Aralık, 2014

Dr. Mustafa Karanfil

## ÖZET

### WARFARİN KULLANAN HASTALARDA SAĞ VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.MUSTAFA KARANFİL

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2014

**Amaç:** Toplumda %1-2 görülme sıklığı ile en çok görülen ritm bozukluğu olan atriyal fibrilasyonun sol kalp özellikle sol atriyal appendiks kaynaklı embolilere neden olduğu iyi bilinmektedir. Fakat sağ kalp kaynaklı embolilere neden olabileceği konusunda yeterli veri yoktur. Çalışmamızda atriyal fibrilasyon ya da kalp kapak replasmanı nedeniyle 1 yıldan uzun süredir warfarin tedavisi alan hastalar değerlendirildi. Sol kalp kaynaklı emboliler geniş bir vasküler yatağın nispeten küçük bir kısmını etkilediği için sol kalp fonksiyonlarını bozmayabilir fakat sağ kalp kaynaklı embolilerin etkilediği pulmoner yatak embolileri sonucu sağ kalp fonksiyonları, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda olduğu gibi bozulabilir. Çalışmamızın amacı etkin warfarin tedavisi ile sağ kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve atriyal fibrilasyonun pulmoner emboliye neden olup olmadığı ve warfarin tedavisinin sistemik embolileri engellediği gibi sağ kalp kaynaklı embolileri de engelleyip engellemediği hakkında fikir sahibi olmaktır.

**Yöntem:** Çalışmamıza 81'i AF nedeniyle 50'si kalp kapak replasmanı nedeniyle warfarin kullanan 131 hasta alındı. Bu hastaların ASECHO önerilerine göre yapılan sağ kalp değerlendirmesinde olduğu ekoları tarandı. Hastaların demografik özellikleri de tarandı ve sistemden bu hastaların 108 'inin warfarin kullanmaya başladıkları zamanki bazal ekolarına erişildi. TTR %65'in altında ve üzerinde olmalarına göre hastaların demografik ve ekokardiyografik özellikleri kıyaslandı. Ayrıca hastaların TTR%65'in üstünde ya da altında olmalarına göre eski ekolarına göre zamanla olan değişimleri de kıyaslandı.

**Bulgular:** Hastaların TTR 50-55-60-65-70 değerleri için istatistiksel değerlendirmeleri yapıldı. TTR %65' den itibaren sağ kalp fonksiyonlarında iyileşmenin başladığı görüldü. TTR %65' in üzerindeki değerlerde tüm warfarin kullanan popülasyonda pulmoner arter basıncı(p:0,042), RV alan(p:0,03), RA alan(p:0,036), RA hacim(p:0,039), IVC'nin maksimum çapı; kalp kapak replasmanı olmadan AF nedeni ile warfarin kullanan grupta TAPSE(p:0,043),RV alan(p:0,014),RV hacim(p:0,013), RA alan(p:0,037), RA hacim(0,007); kalp kapak replasmanı nedeni ile warfarin kullanan grupta RV alan(p:0,042) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak daha iyi olduğu görülmüştür.

**Sonuç:** Çalışmamızda etkin TTR düzeyine ulaşmayan hastalarda zamanla PAB artarken etkin TTR düzeyinde zamanla PAB'ın azaldığı görülmüştür. Ayrıca etkin TTR düzeyinde diğer sağ kalp fonksiyonuyla ilgili parametrelerde de iyileşme olduğu

görülürken AF nedeni ile remodellinge uğrayan sol atrium çapları arasında fark olmaması sağ kalp fonksiyonlarındaki iyileşmenin AF nedeni remodellingin oluşturabileceği bias nedeniyle olmadığı düşünülmüştür. Çalışmamızın sonucunda AF nedeni sağ kalp kaynaklı mikroembolilerin sağ kalp fonksiyonlarını bozabileceği fakat etkin antikoagülasyonun bunu engelleyebileceği ya da azaltabileceği gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Atriyal fibrilasyon, Warfarin, Sağ kalp fonksiyonları, PAB

## ABSTRACT

### EVALUATION OF RIGHT VENTRICULAR FUNCTIONS OF PATIENTS ON WARFARIN THERAPY

DR.MUSTAFA KARANFIL

MASTER THESIS

KONYA, 2014

**Aim:** It is well known that atrial fibrillation which is the most common heart rhythm disorder with %1-2 prevalence over whole population causes embolism originating from left heart especially from left atrial appendage. But there is not enough data if it causes emboli originating from right heart chambers or not. In our study, patients who are on warfarin therapy because of atrial fibrillation or heart valve replacement over one year were evaluated. Emboli originating from left heart chambers affects relatively a small portion of a large vascular bed so usually left heart chambers are not affected but the pulmonary vascular bed which is affected from emboli originating from right heart is relatively smaller so it deteriorates right heart functions as in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

The aim of our study is to evaluate right heart functions of patients on warfarin therapy, whether atrial fibrillation causes pulmonary embolism and whether warfarin prevents emboli originating from right heart as it prevents systemic embolism.

**Method:** 131 patients on warfarin therapy were included in our study. 81 of them were using warfarin because of atrial fibrillation 50 of them were using warfarin because of heart valve replacement. Echocardiographic evaluation of these patients which includes also right heart assessment according to ASECHO recommendations were screened. Demographic characteristics of the patients were also screened and we reached basal echocardiographic assessment of 108 patients that were performed at the beginning of warfarin therapy. Demographic and echocardiographic data of patients were compared according to whether below or above TTR%65. In addition the change in echocardiographic parameters from the basal echo of patients were compared according to whether they were above or below TTR%65.

**Findings:** Statistical evaluation was performed for the patients according to TTR 50-55-60-65-70. Improvement of right heart functions were beginning over TTR %65. At the values over TTR%65 of all the patients on warfarin therapy improvement of pulmonary arterial pressure(p:0,042), RV volume(p:0,03), RA area(p:0,036), RA volume(p:0,039), maximum IVC diameter were found. At the values over TTR %65 of patients on warfarin therapy because of AF without heart valve replacement improvement of TAPSE(p:0,043), RV area(p:0,014), RV volume(p:0,013), RA area(p:0,037), RA volume(p:0,007) were found. . At the values over TTR %65 of patients on warfarin therapy because of valvular heart replacement improvement of RV area(p:0,042) were found.

**Results:** In our study it is found that PAP of patients who achieve an effective level of TTR were decreasing over time while PAP of patients who did not achieve effective level of TTR were increasing over time. In addition there was improvement of other right heart function parameters at effective TTR levels while there was not a change in left atrium diameters. So it has been thought that the improvement of right heart functions is not because of the bias of remodelling caused by AF.

The results of our study made us think that AF can cause microemboli originating from right heart but effective anticoagulant therapy can prevent or reduce it.

**Key Words:**Atrial fibrillation, warfarin, right heart functions, PAP

## İÇİNDEKİLER:

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TABLO ve ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
KISALTMALAR.....	xii
1.AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.ATRİYAL FİBRİLASYON.....	3
2.1.1.Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Atriyal fibrilasyon fizyopatolojisi.....	5
2.1.3.Genetik geçiş.....	5
2.1.4.Atriyal fibrilasyonda hemodinami.....	6
2.1.5.Atriyal Fibrilasyon tanısı ve ayırıcı tanı.....	6
2.1.6.Atriyal fibrilasyonda sınıflandırma.....	6
2.1.7.Atriyal fibrilasyonda tedavi ve riskin belirlenmesi.....	7
2.2. PULMONER EMBOLİ.....	9
2.2.1.Epidemiyoloji.....	9
2.2.2.Predispozan faktörler ve Hastalığın seyri.....	10
2.2.2.1.Güçlü Risk Faktörleri.....	10
2.2.2.2.Orta risk Faktörleri.....	10
2.2.2.3.Zayıf Risk Faktörleri.....	11
2.2.3.Patofizyoloji.....	12
2.2.4.Pulmoer Embolinin Ciddiyeti.....	13
2.2.5.Tanı.....	13



2.2.5.1.D-Dimer.....	14
2.2.5.2.Bilgisayarlı Tomografi ile Yapılan Pulmoner Anjiografi.....	14
2.2.5.3.Akciğer Sintigrafisi.....	15
2.2.5.4. PULMONER ANJİOGRAFİ.....	15
2.2.5.5.Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRI).....	15
2.2.5.6.Ekokardiyografi .....	15
2.2.5.7.Kompresyon Venöz Ultasonagrafi(KUS).....	16
2.2.6.Tanı stratejileri.....	16
2.2.7.Pulmoner Emboli Prognoz.....	17
2.2.8.Labaratuvar Testleri.....	19
2.2.9.Tedavi.....	20
2.2.9.1.Hemodinamik Destek.....	20
2.2.9.2.Antikoagulasyon.....	20
2.3.PULMONER EMBOLİ VE ATRİYAL FİBRİLASYON İLİŞKİSİ.....	23
2.4.SAĞ VENTRİKÜL DEĞERLENDİRİLMESİ .....	25
2.4.1.Sağ Kalp Boşlukları Genel Bilgiler.....	25
2.4.2.Sağ ventrikülün koroner beslenmesi.....	26
2.4.3.RV Sistolik Fonksiyonun Değerlendirilmesi.....	26
2.4.4.RV Diyastolik Disfonksiyon.....	28
2.4.5.Pulmoner Arter Sistolik Basıncı (SPAP).....	28
2.4.6.Pulmoner Arter Distolik Basıncı(DPAP).....	29
2.4.7.Ortalama Pulmoner Arter Basıncı.....	29
2.5.Sağ atriyum.....	29
2.6.İnferior Vena Cava.....	30
2.7.INR ve TTR.....	30
2.8. Çalışmanın Amacı.....	30
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1.Hasta seçimi.....	32
3.2.Dahil edilme kriterleri.....	32

<b>3.3.Dışlanma kriterleri</b> .....	32
<b>3.4.Ekokardiyografik değerlendirme</b> .....	32
<b>3.5.Demografik bilgiler</b> .....	34
<b>3.6.INR ölçümleri</b> .....	34
<b>3.7.İstatistiksel Yöntem</b> .....	34
<b>4.BULGULAR</b> .....	36
<b>5.TARTIŞMA</b> .....	43
<b>5.1.Demografik özellikler</b> .....	43
<b>5.2.Pulmoner Arter sistolik Basıncı</b> .....	44
<b>5.3.RV Sm</b> .....	45
<b>5.4.TAPSE</b> .....	46
<b>5.5.Sağ atriyum alan ve hacim</b> .....	47
<b>5.6.RV Alan, Hacim ve boyutları</b> .....	48
<b>5.7.İnferior Vena Cava Çapları</b> .....	49
<b>5.8.RV E/Em</b> .....	49
<b>5.9.Sol Atriyum</b> .....	50
<b>5.10.Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu</b> .....	50
<b>6.SONUÇ</b> .....	52
<b>7.KISITLILIKLAR</b> .....	53
<b>8.KAYNAKLAR</b> .....	54

## **TABLolar ve ŞEKİLLER**

### **Tablolar**

Tablo 1: Orijinal ve Sadeleştirilmiş PESI Skoru

Tablo 2: Ekokardiyografik Değerlendirmede Bakılan Parametreler

Tablo 3: TTR %65'in üzerinde olup olmamasına göre hastaların demografik ve komorbid durumları

Tablo 4: AF nedeni ile warfarin kullanan hastaların demografik ve komorbid durumları

Tablo 5: Kalp kapak replasmanı nedeni ile warfarin kullanan hastaların demografik ve komorbid durumları

Tablo 6: TTR %65'in üzerinde olup olmamasına göre warfarin kullanan hastaların ekokardiyografik parametreleri

Tablo 7: TTR %65'in üzerinde olup olmamasına göre kalp kapak replasmanı olmadan AF nedeni ile warfarin kullanan hastaların ekokardiyografik parametreleri

Tablo 8: TTR %65'in üzerinde olup olmamasına göre kalp kapak replasmanı nedeni ile warfarin kullanan hastaların ekokardiyografik parametreleri

### **ŞEKİLLER**

Şekil 1: Pulmoner Emboli Tanı Algoritması

## **KISALTMALAR**

AF:	Atriyal fibrilasyon
ASA:	Aspirine
ASECHO:	American Society of Echocardiography
AT:	Akselerasyon zamanı
CX:	Sirkümflex arter
DM:	Diyabetis mellitus
<b>DPAP:</b>	<b>Pulmoner Arter Distolik Basıncı</b>
DVT:	Derin ven trombozu
<b>FAC:</b>	<b>Fraksiyone alan değişimi</b>
GFR:	Glomerüler filtrasyon hızında
HIT:	Heparin induced thrombocytopenia
INR:	International normalized ratio
IVC:	Inferior Vena Cava çapı
KAH:	Koroner arter hastalığı

<b>KUS:</b>	<b>Kompresyon Venöz Ultasonografi</b>
LA:	Sol atriyum
LAA:	Sol atriyal appendiks
LAD:	Sol ön inen arter
LMWH:	Düşük molekül ağırlıklı heparin
MDCT:	Multidetektör bilgisayarlı tomografi
NYHA:	New York Kalp Cemiyeti
OAK:	Oral antikoagulan
PAB:	Pulmoner Arter Basıncı
PAF:	Paroksizmal atriyal fibrilasyon
PCI:	Perkütan koroner girişim
PE:	Pulmoner emboli
PLAX:	Parasternal uzun eksen
PSAX:	Parasternal kısa eksen
RAA:	Sağ atriyal appendiks
RCA:	Sağ koroner arter
RR:	Relatif risk
RVIMP:	Sağ ventrikül myokard perfüzyon indeksi
RVOT:	RV çıkış yolu
SEK:	Spontan eko kontrast
<b>SPAP:</b>	<b>Pulmoner Arter Sistolik Basıncı</b>
TAPSE:	Triküspid annulus plane systolic excursion
TIA:	Geçici iskemik atak
TÖE:	Transözefajjal eko
TTR:	Time in therapeutic range
TY:	Triküspid kapak yetmezlik
UFH:	Anfraksiyone heparin

VKA:	Vitamin K antagonistleri
VKI:	Vücut kitle indeksi
VTE:	Venöz tromboemboliler

## 1.Amaç

Sağ ventrikül (RV), kardiyopulmoner hastalığı olan hastalarda morbidite ve mortalitede önemli rol oynar. Uzun yıllar klinisyenler sol ventrikül üzerine yoğunlaştıkları için RV'ün değerlendirmesi, hastalıkların tanı ve tedavisinde sol ventrikül kadar ilerleme kaydedilememiştir.

Pulmoner emboli (PE), kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi durumlarda RV fonksiyonları bozulur. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu olan hastaların %80'inin öyküsünde bilinen PE'ler vardır.( Konstantinides S, 1998) Klinik olarak tanı konulamayan emboliler ya da zaman içinde oluşan ve tekrarlayan mikroemboliler de sağ kalp fonksiyonlarını bozabilir.

Atriyal fibrilasyon(AF)'un genel toplumda görülme oranı %1-2' dir ve en sık rastlanan kardiyak aritmidir.( Go AS 2001, Kirchhof P 2007) Avrupa' da 6 milyon civarı AF'li hasta vardır ve sıklığı giderek artmaktadır. AF' nin en korkulan komplikasyonu sistemik embolilerdir. AF' de sistemik embolilerin kaynağı sol atriyum (LA) özellikle de sol atriyal appendikstir (LAA). AF' de sol kalp kaynaklı embolilerin arttığı net olarak bilinmekle beraber sağ kalp kaynaklı tromboembolilerin artıp artmadığı ile ilişkili net veriler yoktur. Sağ atriyal appendiksin (RAA) anatomik olarak LAA'dan daha geniş olması gibi nedenlerde RAA'da daha az trombüs oluştuğu düşünülmektedir. AF' si olan hastalarda RAA'da %7,5 oranında trombüs görülmektedir. . Kardiyak aritmi nedeni ile olan hastaneye yatışların üçte birinin nedeni AF' dir. AF' si olan hastalarda belirgin bir inme saptanmaksızın küçük embolik olayların bilişsel işlev bozukluğuna neden olabileceği düşünülmektedir. (Knecht S 2008) Aynı şekilde AF' si olan hastalarda PE kliniği oluşmadan sağ kalp kaynaklı küçük mikroemboliler nedeniyle sağ kalp fonksiyonları bozulabilir. AF' si olan hastalarda sağ atriyumda (RA) da LA gibi dilastasyon olmakta, AF ablasyonu ile reverse remodelling olmaktadır.

AF ve PE tedavisinde antikoagulasyonlarla tedavi uygulanır. En sık kullanılan antikoagulan vitamin K antagonistleri (VKA), ülkemizde özellikle warfarindir.Vitamin K antagonistlerinin kullanıldığı bir başka hasta grubu da metalik kalp kapak protezi olan hastalardır.

Bu çalışmanın amacı, vitamin K antagonisti kullanan AF'li hastalarda ilacın etkinlik düzeyine göre sağ kalp fonksiyonlarının karşılaştırılması vitamin K antagonisti kullanmaya başlamadan önceye göre PAB ve sağ kalp fonksiyonlarındaki zaman içindeki

değişimi değerlendirerek, etkin antikoagulasyonun sağ kalbi koruyup korumadığı hakkında fikir edinmektir



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.ATRİYAL FİBRİLASYON**

#### **2.1.1.Epidemiyoloji**

Atriyal fibrilasyon' un genel toplumda görülme oranı %1-2' dir ve en sık rastlanan kardiyak aritmidir.( Stewart S 2001, Go AS 2001 ) Çekilen yüzey elektrokardiyografide(EKG)' de atriyal aktivitenin 300/dakikadan fazla olması, R-R mesafelerinin farklı olması ve p dalgalarının seçilememesi karakteristik özellikleridir. Avrupa' da 6 milyon civarı AF' li hasta vardır ve sıklığı giderek artmaktadır. Gelecek 50 yılda bu sayının en az 12 milyon olması beklenmektedir. Asemptomatik AF' si olan hastaların üçte biri bu hastalığı farkında değildir. (Kirchhof P 2007) AF' nin erken saptanması hastalığın seyrini etkiler ve geri döndürülmesini kolaylaştırır.

AF prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Dördüncü ve beşinci dekatta AF prevalansı % 0,5' ten daha az iken 8. dekatta prevalans %5-15 e çıkar.(Stewart S 2001, Go AS 2001, Miyasaka Y 2007, Naccarelli GV 2009 ). AF erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. 40 yaşına ulaşmış olanlarda yaşam boyu AF gelişim riski %24' tür. AF' nin tedavisinde son yıllarda katater ile ablasyon gibi aritmi tekrarını bazen tamamen sonlandıran yeni tedavi yöntemleri söz konusudur.

AF ile diğer mortalite öngördürücülerinden bağımsız olarak mortalite 2 katına çıkmaktadır.( Kirchhof P 2007, Stewart S 2002) Antitrombotik tedaviler ile AF' nin mortalitesinin azaldığı gösterilmiştir.( Hylek EM 2010)

AF' nin tüm inmelerin %20 sinden sorumlu olduğu düşünülmektedir ve inme riskini 5 kat artırmaktadır. AF nedeni ile oluşan inmeler 5 kat daha mortal seyrederek, olaydan sonra sağ kalan hastalarda rezidü özür daha fazladır ve tekrarlama ihtimali daha yüksektir. AF nedenli inmenin mortalitesi iki kat ve bakım maliyeti 1,5 kat artmıştır.( Kirchhof P 2007, Knecht S 2008) Bazı kriptojenik inmelerinde sebebi muhtemelen tanı konulamamış paroksizmal AF'dir.(PAF)( Friberg L,2010)

Kardiyak aritmi nedeni ile olan hastaneye yatışların üçte birinin nedeni AF' dir. AF' si olan hastalarda belirgin bir inme saptanmaksızın küçük embolik olayların bilişsel işlev bozukluğuna neden olabileceği düşünülmektedir.( Knecht S 2008)

AF yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesini de kötüleştirir. AF' si olan hastalarda yaşam kalitesi normal popülasyona göre anlamlı derecede daha kötüdür.( Thrall

G 2006) AF' ye eşlik eden bazı durumlar AF' nin oluşması ve daha sonra kalıcı olmasına katkı sağlamaktadır. İleri yaş atriyal myokard kaybı ve bu nedenle oluşan ileti problemleri nedeni ile AF gelişim riskini artırmaktadır. Hipertansiyon AF oluşumu ve AF komplikasyonlarının görülme sıklığının artması için bir risk faktörüdür.

New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel kapasitesi 2-4 olan semptomatik kalp yetmezliği, AF hastalarının %30' unda bulunmakla beraber kalp yetmezliği olan hastaların da % 40' ına yakınında AF bulunur.(Nieuwlaat R 2005, Nabauer M 2009) Taşiaritmi nedeni ile kalp yetmezliği AF' nin bir sonucu olabileceği gibi valvuler disfonksiyon, artmış intrakardiyak basınçlar ve kronik nörohumoral stimülasyon nedeni ile kalp yetmezliği kendisi de AF' nin bir nedeni olabilir.AF nedeni ile oluşan kalp yetmezliği hız kontrolü ya da sinüs ritmi sağlandığında geriye dönebilir.

AF' nin önemli nedenlerinden biri de kalp kapak hastalıklarıdır.(Nieuwlaat R 2005, Nabauer M 2009) Mitral kapak patolojilerinde AF erken evrelerde görülebilirken aort kapak patolojilerinde geç evrelerde görülür. Romatizmal kalp kapak hastalıkları koruyucu tedavilerde aşama kaydedilmesi nedeni ile özellikle gelişmiş ülkelerde geçmişe nazaran daha az görülmektedir.Toplumda daha az sıklıkla görülen kardiyomyopatiler özellikle genç yaştaki AF hastalarında nispeten daha sık görülür.

Atriyal septal defekt %10-15 oranında AF ile ilişkilendirilmektedir. AF için risk oluşturan diğer konjenital kalp hastalıkları arasında tek ventrikülü olan büyük arter transpozisyonu için Mustard ya da Fanton operasyonu yapılan hastalar sayılabilir.

AF'ye bazı komorbiditeler eşlik eder. AF'si olan hastaların %20 sinde Koroner arter hastalığı (KAH) mevcuttur. Komplike olmayan KAH ile AF arasındaki ilişki net olarak bilinmemektedir.( Goette A 2009) Aşıkır tiroid işlev bozukluğu AF' nin nedeni olabileceği gibi bazı komplikasyonları da artırabilir. AF hastalarının % 25' i obez hastalardır ve yapılan bir AF çalışmasında ortalama vücut kitle indeksi  $27,5\text{kg/m}^2$  olarak bulunmuştur. (Nabauer M 2009) AF hastalarının % 20' sinde tedaviye ihtiyaç duyulan Diyabetis mellitus (DM) mevcuttur. Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) AF hastalarının %10-15' inde bulunurken, kronik böbrek yetersizliği AF hastalarının %10-15' inde bulunmaktadır.

### **2.1.2. Atriyal fibrilasyon fizyopatolojisi**

Yapısal kalp hastalıklarında hem atriyum hem de ventriküllerde yeniden şekillenme (remodelling) oluşur. Remodellingin belirgin özellikleri fibroblastların myofibroblastlara farklılaşarak çoğalması ve bunun sonucu bağ dokusu ve fibrozistir. Remodelling sonucu, iletim yolları ve kas dokuları arasındaki ayrışma nedeniyle oluşan heterojenite elektriksel ayrışmaya yol açarak AF' nin başlama ve devamı için zemin hazırlar.

AF' nin başlamasından sonra da kalpte bazı mekanik, fizyolojik ve elektriksel değişiklikler meydana gelir. AF' nin oluşumundan sonra ilk günlerde insanlarda atriyal efektif refrakter dönemin kısaltıldığı gösterilmiştir. (Daoud EG 1996) Elektriksel remodellingin altında yatan ana mekanizma L tipi kalsiyum içeri akımının down regulasyonu ve içeri potasyum akımının up regulasyonudur. Bu yeniden şekillenme AF' nin ilk günlerinde AF stabilizasyonunu sağlar. Sinüs ritmi tekrar sağlanırsa birkaç gün içerisinde atriyal refrakter dönem yeniden sağlanır.

AF oluşumundan sonra atriyal kontraksiyonda da bozulmalar meydana gelir. Bu durumun altında yatan mekanizma ise hücre içine kalsiyum akımının azalması ve hücre içi kalsiyum depolarından kalsiyum salınımının bozulmasıdır.

Altta yatan başka bir patoloji olmayan hastalarda da fibrotik ve inflamatuvar değişiklikler olduğu gösterilmiştir.

Pulmoner venler, sahip oldukları nispeten daha kısa refraktör dönem nedeni ile AF' yi başlatmak için önemli potansiyel bölgelerdir. Bu nedenle AF' nin katater ablasyonunda bu bölge çok önemlidir. Fakat uzun süredir AF'si olan hastalarda ise tüm atriyum boyunca baskın frekansa sahip bölgeler olması nedeniyle ablasyonun başarısı daha düşüktür.

### **2.1.3.Genetik geçiş**

Özellikle erken geçişli AF' de ailesel geçiş olduğu bilinmektedir. Uzun ve kısa QT sendromları, Brugada sendromu gibi sendromlarda AF de dahil olmak üzere supraventriküler aritmi görülme sıklığı artmıştır. (Kirchhof P 2009) Hipertrofik kardiyomyopati, atriyal natriüretik geni kodlayan gendeki mutasyonlar, SCN5A genindeki mutasyonlar AF' yi artırmaktadır. (Hodgson-Zingman DM 2008)

#### **2.1.4.Atriyal fibrilasyonda hemodinami**

AF'si olan hastalarda atriyoventriküler nod, kendi refrakterliği nedeni ile AF hızının ventriküle yansımını engeller. Atriyal uyarı, AF olan hastalarda aksesuar yol varlığında bu yoldan iletilerek hayatı tehdit eden aritmilere neden olabilir. Parasempatik tonusu arttıran dijitaler genelde istirahat halinde, beta blokerler ve non- dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri hem istirahat hem de egzersiz halinde kalp hızını yavaşlatmaktadır. Aksesuar yol varlığında ise bu ilaçlar aksesuar yoldan iletimi daha baskın hale getirerek malign aritmilere zemin hazırlayabilir.

AF' si olan hastalarda kardiyak outputa atriyal katkı kaybolacağı için akut %10-15' lik kayıp olabilir. Bu katkının kaybı, normal kalpte pek semptom oluşturmayabilir fakat ventrikül fonksiyonları bozuk kişilerde ciddi semptoma neden olabilir. Ayrıca yüksek ventrikül hızları nedeni ile ventrikülde dilatasyon ve taşikardiyomiyopati gelişebilir ayrıca dissenkroni de olabilir.

AF' nin neden olduğu en önemli komorbiditelerden biri sistemik embolilerdir. AF' de özellikle LAA'da staza bağlı olarak trombüsler ya da spontan eko kontrast(SEK) oluşabilir.

#### **2.1.5.Atriyal Fibrilasyon tanısı ve ayırıcı tanı**

AF, atriyal flutter, sık atriyal ektopi gibi bazı diğer supraventriküler ritimlerle karışabilir. Ayırıcı tanı için yeterli uzunluk ve kalitede 12 derivasyonlu bir EKG çekilmeli, eğer çok hızlı ise adenozin, valsalva manevrası veya karotis masajı denenerek ayırıcı tanıya gidilmelidir.

AF tanısı, çekilen 12 derivasyonlu EKG'de 30 saniye süre ile düzensiz bir ritm ve p dalgasının görülmemesi ile konur. Sürekli AF ile PAF arasında emboli komplikasyonu arasında fark yoktur. (Friberg L 2010)

Nedeni bulunamayan çarpıntı, nefes darlığı ya da kriptojenik inme geçiren hastalarda altta yatan neden AF olabilir. Eğer bu hastalara AF tanısı konulursa ciddi antikoagulan tedavi endikasyonu varsa ambulatuar EKG holter takibi yapılabilir.

#### **2.1.6.Atriyal fibrilasyonda sınıflandırma**

Ne zamandır olduğuna göre AF tiplere ayrılır. İlk kez tanı alan AF daha öncesi bilinmeyen ve ilk kez tanı konulan AF' dir. AF eğer 7 günden az sürüyorsa PAF, 7 günden

uzun süredir varsa ve ilaçlar ya da elektriksel kardiyoversiyonla sinüs ritmine döndürülmesi planlanıyorsa persistan(ısrarcı) AF, eğer en az 1 yıl sürüyor fakat ritm kontrolü planlanıyorsa uzun süreli persistan AF, AF' nin varlığı kabul edilmiş ritm kontrolünden vazgeçilmiş hız kontrolüne karar verilmiş ise kalıcı AF olarak adlandırılır. Kalıcı AF ile uzun süreli persistan AF'nin farkı, uzun süreli persistan AF'de ritm kontrolü düşünülürken kalıcı AF'de ritm kontrolünden vazgeçilmiştir. Sessiz(asemptomatik) AF ise hastanın AF'si olduğunu bilmediği ve AF semptomlarından şikayetçi olmadığı(çarpıntı vs.) ve taşikardiyomyopati ya da inme nedeni araştırılırken tespit edilen AF'ye denir. Yukarıda bahsedilen AF türlerinden herhangi biri olabilir.

AF tanısında ilk 48 saat çok önemlidir. Çünkü başlangıcı 48 saatten daha kısa olan AF' lerde transözefajial eko (TÖE) olmadan acil şartlarda düşük inme riski ile kardiyoversiyon yapılabilir. Fakat AF'nin hemodinamiyi bozduğu TÖE' ye zaman veya ulaşım olmayan durumlarda 48 saatten uzun zamandır AF olsa bile kardiyoversiyon yapılabilir.

### **2.1.7.Atriyal fibrilasyonda tedavi ve riskin belirlenmesi**

AF tedavisinde ritm kontrolü stratejisi tercih edildiğinde ya da konvansiyonel tedavilerle hız kontrolü sağlanamadığında antiaritmik ilaçlara ihtiyaç duyulabilir. Antiaritmik tedavi alan hastalarda QT uzaması yada non-sustained VT atakları gibi durumların olabileceği unutulmamalıdır.

AF' nin en korkulan komplikasyonlarından olan inme ve tromboemboli için bir çok risk faktörü tanımlanmıştır. TÖE' de LAA' da trombüs, SEK, aortta kompleks plakların tespit edilmesi ve LAA dolum hızlarında azalmanın inmenin bağımsız öngördürücüleri olduğu bilinmektedir.

Yapılan başka çalışmalarda glomerüler filtrasyon hızında(GFR) düşüşün ya da proteinürinin de inme riskini arttırdığına yönelik veriler elde edilmesine rağmen kılavuzlarca önerilen risk belirleme skorlarına dahil edilmemiştir.

Daha önceden konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, 75 yaş üzeri yaşlılık, DM, geçirilmiş inme ya da geçici iskemik atak(TIA)(bu son madde 2 puan olarak değerlendirilmiştir)'ın sorgulandığı CHADS<sub>2</sub> skorlama sistemi kabul edilirken bu skorlama sisteminde 1 puan alan hastalarla ilgili net olmayan gri bölge varlığı nedeni ile artık CHADS<sub>2</sub> VASc diye kısaltılan skor sistemi daha öncelikli hale gelmiştir. Bununla birlikte ilk basamak sağlık hizmeti veren pratisyen hekimler için hem kolay hem akılda

kalıcı olması nedeni ile CHADS<sub>2</sub> skor sistemini kullanmaları önerilmektedir. CHADS<sub>2</sub> VASc sisteminde konjestif kalp yetmezliği 1 puan, hipertansiyon 1 puan, 75 yaş üzeri yaşlılık 2 puan, DM 1 puan, inme, TIA, tromboembolik olay 2 puan, geçmişte olan myokard enfarktüsü(MI), periferik arter hastalığı, aort plağı 1 puan, 65-74 yaş arası yaşlılık 1 puan, kadın cinsiyetin 1 puan alır.

ESC'nin 2012 atriyal fibrilasyon tedavi kılavuzu, CHADS<sub>2</sub> VASc puanı 2 ve üzeri olanlara bir oral antikoagulan (OAK) verilmesini, 1 puan alanlara OAK ya da asetilsalisilik asit 75-325 mg arası verilmesini (bununla birlikte aspirinden (ASA) ziyade OAK tercih edilmesini); 0 puan alan hastalarda 75-325 mg arası ASA verilmesini ya da hiçbir antitrombotik tedavi verilmemesini (tercihen de hiçbir tedavi verilmemesini) önermektedir.

İnmelerin önlenmesinde OAK'ların etkinliği hem plaseboya karşı hem de ASA'ya karşı bir çok çalışmada sınanmıştır.

Plaseboya karşı vitamin K antagonistlerinin (VKA) karşılaştırıldığı çalışmaların bir meta analizinde VKA ile relatif risk(RR) azalması anlamlı derecede azalmış bulundu.(Hart RG,2007) Yalnızca iskemik inmeler değerlendirildiğinde de %67 RR azalması bulundu. Tüm nedenlere bağlı mortalitenin VKA ile %26 azaldığı bulundu.

ASA'nın plasebo ile ya da tedavi verilmemesi ile kıyaslandığı yedi çalışmanın sonucunda ASA'nın inme insidansının %19 oranında azalttığı görülmüş olmakla birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aspirin ile yapılan çalışmalarda birincil korumada yıllık %0,8, ikincil korumada %2,5 oranında mutlak risk azalması olduğu görülmüştür. (Hart RG 2007). Aspirin özürlülükle sonuçlanmayan inmelerde %29, özürlülükle sonuçlanana inmelerde %13 oranında azalma sağlamıştır. Bu çalışmalarda kullanılan ASA dozu çok heterojendi ve günlük 50 ile 1300 mg arasında değişmekteydi. Aspirinin platelet inhibisyonunu farmakolojik olarak 75 mg da tama yakın sağlamaktadır. Bunun üzerindeki dozlarda kanama oranı artmaktadır. Bu nedenle ASA dozunun 100 mg altında tutulması daha mantıklıdır. Aspirinin damar hastalığı olanlarda sağladığı fayda ile bu çalışmalarda sağladığı fayda benzerdir. Bu nedenle bahsedilen çalışmalardaki fayda aslında damar hastalığı üzerine etkilerinden kaynaklanıyor olabilir. Yapılan başka bir çalışmada da ASA alan kolda tedavi almayan kola göre major kanamada artış olduğu fakat farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. ( Sato H 2006)

VKA ile ASA'nın karşılaştırıldığı 9 çalışma göz önüne alındığında VKA'nın %39 oranında RR azalması yaptığı görülmüştür. BAFTA çalışmasında da ASA ile VKA

kıyaslanmıştır. Bu çalışmanın birincil sonlanım noktası, mortal ya da özürlülüğe neden olan her türlü inme, intrakraniyal hemoraji ve klinik önemi olan arteriyel emboli idi. VKA kolu %52 RR azalması ile günlük 75 mg ASA'ya göre üstün bulunmuştur. Ayrıca major kanama oranında anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Mant J 2007) Özellikle yaşla beraber antiplatelet tedavinin inmeyi önlemedeki faydası azalmakta ve bu fayda 77 yaşında tamamen kaybolmaktadır.

AF'de tromboembolilerin önlenmesi için antiplatelet ya da antikoagulan tedavilerin en korkulan yan etkisi olan kanamanın değerlendirilmesi için HASBLED kanama skoru geliştirilmiştir. Bu skorlamaya göre hipertansiyon, anormal böbrek ve karaciğer işlevi, inme, kanama, INR'lerin labil seyretmesi, 65 yaşın üzerinde olma, başka ilaçlar ve alkol kullanımı değerlendirilmelidir. Bu parametrelerden 3 veya daha fazlası hastada mevcut ise kanama yönünden daha sıkı INR takibi yapılmalıdır. OAK'ın en korkulan yan etkisi olan intrakranial kanamanın INR değeri 3,5-4 değerini aşınca arttığı INR değeri 2-3 aralığında normal değerlere göre artış olmadığı görülmüştür.

VKA'nın bir çok ilaç ve gıda ile etkileşimi vardır. Hastalar arası ve aynı hastada zaman içinde etkin doz değişiklikler gösterir. Yapılan klinik çalışmalarda amaçlanan INR değeri olan 2-3 arasında kalma süresinin toplam zamanın %60'ının üzerinde olması sağlanabilmektedir fakat gerçek hayatta maalesef bu oranların sağlanması zordur.

Atriyal fibrilasyon nedeni ile OAK alması gerekenler ile ilgili bir sorun da KAH'ı olan ve perkütan koroner girişim (PCI) yapılan hasta grubudur. Bu hastalar bir dönem üçlü tedavi almak zorundadır ve bu artmış kanamayı da yanında getirir. Stabil koroner arter hastalarında VKA'ya ASA eklenmesi inme ve miyokard iskemisini azaltmazken kanamayı artırır.

Medikal tedavinin yanında AF'de embolinin kaynağı olarak görülen LAA'yı kapatan cihazlar da mevcuttur.

## **2.2. PULMONER EMBOLİ**

### **2.2.1.Epidemiyoloji**

PE ve derin ven trombozu (DVT) venöz tromboemboliler (VTE) olarak sınıflandırılır. Yıllık insidansı 100-200/100 000'dir ve üçüncü en sık kardiyovasküler hastalıktır. (Heit JA 2008, Cohen AT 2007). Önlenebilir bir hastalık olmasına rağmen ölümcül ya da ciddi morbiditeye neden olabilir.

PE, DVT' nin bir sonucu olabilir ve VTE' lerin en ciddi klinik prezentasyonudur.

Literatürde PE ile ilgili verilerin bir çoğu VTE' yi tek hastalık gibi ele alan çalışmalardan sağlanmıştır.

PE, asemptomatik seyretme ile ilk klinik prezentasyonun ani kardiyak ölüm olduğu geniş bir yelpazeye sahiptir. Bu nedenle epidemiyolojik değerlendirme zordur. 2004 yılında yapılan bir değerlendirmede 454,4 milyon nüfusu kapsayan 6 Avrupa birliği ülkesinde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada VTE nedeni 317000 ölüm tespit edilmiştir. Bu hastaların %34 ünün ilk klinik prezentasyonu ani kardiyak ölümdür. %59' una ölümden önce tanı konulamazken sadece %7' si ölmeden önce tanı almıştır.( Cohen AT 2007)

Yaşla beraber sıklığı artan bir hastalık olması nedeni ile gelecekte daha çok PE hastası olması muhtemeldir.( Anderson FA 2003)

### **2.2.2.Predispozan faktörler ve Hastalığın seyri**

Bilinen birçok çevresel ve genetik predispozan faktör vardır. VTE genellikle hasta kaynaklı kalıcı ve geçici risk faktörlerinin bir sonucu olarak görülür. PE geçici ya da geri döndürülebilir bir risk faktör varlığında sebepli PE; geçici ya da geri döndürülebilir bir risk faktörü yokluğunda da sebepsiz PE olarak adlandırılır. Bu tanıma göre hastanın tedavisi belirlenir. ESC 2014 PE kılavuzunda bu risk faktörleri güçlü risk faktörleri, orta risk faktörleri ve zayıf risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.

#### **2.2.2.1.Güçlü Risk Faktörleri**

Alt ekstremitte kırılgı

Son 3 ayda kalp yetmezliği ya da AF nedeni hastaneye yatış

Kalça ya da diz replasmanı

Son 3 ayda kalp krizi

Daha önce VTE geçirmiş olmak

Spinal kord yaralanması

#### **2.2.2.2.Orta risk Faktörleri**

Artroskopik diz cerrahisi

Otoimmün hastalıklar



Kan transfüzyonu  
Santral venöz yol varlığı  
Kemoterapi  
Solunum ya da kalp yetmezliği  
Eritropoezi tetikleyen ajan kullanımı  
Hormon replasman tedavisi  
İn-vitro fertilizasyon  
Kanser  
Oral kontraseptif tedavi(OKS)  
Paralitik inme  
Postpartum dönem  
Yüzeyel ven trombozu  
Trombofili

### **2.2.2.3.Zayıf Risk Faktörleri**

Üç günden uzun yatak istirahati  
Diyabet  
Hipertansiyon  
Oturma nedenli immobilité  
İleri yaş  
Laparoskopik cerrahi  
Obezite  
Hamilelik  
Variköz venler olarak sıralanmıştır

Operasyonlardan sonra VTE riski, postoperatif ilk 2 haftada en yüksektir ve ilk 2-3 ay yüksek kalır. Profilaktik tromboprofilaksinin ortopedik ve onkolojik cerrahide VTE oranlarını azalttığı gösterilirken genel cerrahi operasyonlarında bu gösterilememiştir. (Dalen JE 2002, Kearon C 2003)

PE ve VTE de 30 günlük mortalitenin % 9-11, 3 aylık mortalitenin %9- 17 arası olduğu bulunmuştur. (Aujesky D 2006, Goldhaber SZ 1999)

Rekürrens VTE oranları ilk 2 haftada %2, 3 ayda %6,4, 6 ayda %8' dir. Geç rekürrens oranları genelde antikoagulan tedavi bırakıldıktan sonra ilk yılda %13, 5 yılda %23 ve 10 yılda %30 dur.( Heit JA 2012)

VTE' nin rekürrens oranı PE ya da DVT olmasından bağımsız iken rekürrensler genelde ilk klinik prezantasyonla aynı olur.

Artmış D-dimer değerleri artmış rekürrens riskini gösterir.

### **2.2.3.Patofizyoloji**

Akut PE'de ölümün sebebi basınç artışına bağlı sağ kalp yetmezliğidir.

Tromboemboli, pulmoner yatağın %30-50' sinden fazlasını kapatırsa PAB artar. (McIntyre KM 1971) PE'den sonra salınan serotonin ve tromboksan A2 ile vazokonstriksiyon olur ve bu da pulmoer vaskuler rezistans artışına neden olur.( Smulders YM 2000)

Ani artan pulmoner vaskuler rezistans nedeni ile sağ ventrilül dilate olur ve RV kasılmasını bozar. RV kontraksiyon zamanı uzar. Nerohormonal aktivite inotropik ve kronotropik stimülasyon yapar. Sistemik vazokonstiksiyonla beraber bu kompensatuvar mekanizmalar pulmoner basıncı artırır ve bu yollarda sistemik kan basıncını stabilize eder. (MolloyWD, 1984) RV duvarı sol ventriküle göre nispeten daha ince bir yapıdır. Bu nedenle akut dönemde adaptasyonu çok iyi değildir ve pulmoner basıncı 40 mm Hg üzerine çıkaramaz.

İnterventrilüler septum sola deviyebilir. Sağ dal bloğu gibi patolojilerinde gelişmesiyle ventriküller arası senkron daha da bozulabilir. Sol ventrikül dolusu da etkilenerek sistemik hipotansiyona neden olabilir. Oksijen gereksinim sunumu arasındaki dengesizlik nedeni ile kardiyomiyosit kaybı olabilir. Bu da kontraktıl kapasiteyi daha da azaltabilir.

PE de solunum yetmezliği genelde hemodinamik bozukluklar nedeni ile olur.( Burrowes KS 2011) Tıkalı damara az kan gitmesi ve kanın açık damar yatağına yönlendirilmesiyle ventilasyon- perfüzyon dengesizliği oluşur. Sağ basınçlar artınca hastaların üçte birinde patent foramen ovaleden sağdan sola geçiş görülür.

#### **2.2.4.Pulmoer Embolinin Ciddiyeti**

Hastalılığı ciddiyeti, hastane içi ve 30 günlük mortaliteye göre yapılmıştır. Buna göre diyagnostik ve terapotik yaklaşım değişir. Eğer hastada şok ya da persistan hipotansiyon varsa ‘yüksek riskli’ bunlar yoksa ‘yüksek riskli değil’ diye sınıflandırılır.

#### **2.2.5.Tanı**

PE genelde dispne, göğüs ağrısı, hemoptizi, senkop, pre-senkop ile başvuran hastada şüphelenilir. Hastalar plöritik göğüs ağrısı, bacak ağrısı (DVT nedenli) ile de gelebilir.

Ağrı, RV iskemisine bağlı anjina karakterinde olabileceği gibi distal embolinin neden olduğu pulmoner infarkt kaynaklı da olabilir. (Stein PD 1997)

Santral PE’de dispne şiddetli iken periferik ve küçük embolilerde hafif ve geçici olabilir. PE’den şphelenilirken hastanın risk faktörlerini taşıyıp taşımaması bize yol gösterir. Fakat PE hastalarının %30 kadarı belirlenen bir risk faktörüne sahip değildir.(Sebepsiz PE)( White RH 2003)

Kan gazında hipoksi ve hipokapni beklenir. Fakat hastaların % 40 kadarının kan gazında hipoksi gözlenmez.

PA akciğer grafisinde PE’ye özgü olmayan değişiklikler görülebilir. PE’ye spesifik bulgular olmamakla birlikte dispne ve göğüs ağrısının diğer nedenlerini dışlamak için yol gösterir.

PE’si olan hastalarının EKG’lerinde en sık rastlanan bulgu sinüs taşikardisidir. Hastaların % 40’ında görülür. Ayrıca RV gerilimine bağlı V1-4 arası T negatifliği, V1’de QR, S1Q3T3, komplet ve inkomplet sağ dal bloğu görülebilir. Bu bulgular genellikle daha ciddi PE’lerde görülür.( Geibel A,2005)

PE’nin klinik olasılığı için yaygın kullanılan 2 skortlama vardır bunlar Wells ve Genova skortlamasıdır. Bu skortlar, 2014 ESC PE kılavuzunda daha sade bir halde sunulmuştur. Wells skortlamasında daha nceki VTE, kalp hızının 100’n üzerinde olması, geçen 4 haftada ameliyat ya da immobilizasyon öyküsü, aktif kanser, DVT kliniği, diğer tanıların PE’den daha uygunsuz olmasına bakılır.

Revize Genova skortlamasında ise nceki VTE, kalp hızı(75-94 atım/dk arası olması ve 95 atım/dk üzeri olması), geçen ayda ameliyat ya da kırık, hemoptizi, aktif kanser, tek

tarafli alt ekstremite agrisi, tek yaraflı 6dem ya da tek taraflı palpasyonda olan alt ekstremite agrisi, ve 65 yaş 6zere olmaya bakilir. Bu skorlamalara g6re y6ksek, orta , d6ř6k klinik ihtimal olarak sınıflandırılır ya da PE muhtemel, PE muhtemel değil olarak sınıflandırılır. Hangi skorlama sistemi kullanılırsa kullanılsın d6ř6k ihtimalde %10, orta ihtimalde %30, y6ksek ihtimalde %65 PE olma ihtimali vardır. İkili skorlama sistemi kullanılıncı PE muhtemel değil grubunda PE olma ihtimali %12 dir.( Ceriani E 2010)

#### **2.2.5.1.D-Dimer**

Trombozun olduğu durumlarda eş zamanlı koagulasyon ve fibrinoliz olduğu i6in D-dimer artar. D-dimerin VTE i6in negatif prediktif değeri y6ksektir ve normal D-dimer seviyeleri VTE' den uzaklaştırabilir. Fakat kanser, kanama, inflamasyon, ameliyat gibi bir6ok durumda da D-dimer artar bu nedenle PE varlığını konfirme etmek i6in uygun bir test değildir. ELISA ile 6alışılan D-dimer testinin %95 6zere klinik tanısal sensitivitesi vardır . D6ř6k ve orta ihtimalli hastalarda bakılan D-dimer testi ile hastaların %30' unda PE dışlanabilir. Negatif D-dimer sonucuna g6re hastalara tedavi verilmediğinde 3 ay sonunda tromboembolik olay ihtimalinin %1 in altında olduğu g6r6lm6řt6r.( Carrier M 2009) Yaşla beraber D-dimer testinin spesifitesi azalır.

#### **2.2.5.2.Bilgisayarlı Tomografi ile Yapılan Pulmoner Anjiografi**

Bu teknolojidaki y6ksek 66z6n6rl6k kalitesi ve arterlerin opak madde ile daha iyi g6r6nt6lenmesi nedeni ile PE tanısında 6ok 6nemli bir tetkiktir. Segmenter seviyeye kadar pulmoner arterleri 6ok iyi g6r6nt6ler. Multidetekt6r bilgisayarlı tomografilerin kullanıldığı PIOPEDII 6alışmasında PE i6in sensitivitesinin %83, spesifitesinin %96 olduğu g6r6lm6řt6r.( Stein PD 2006)

Klinik olarak PE olasılığı d6ř6k hastalarda bilgisayarlı tomografinin negatif prediktif değeri y6ksekken klinik olarak PE olma ihtimali y6ksek olan hastalarda bilgisayarlı tomografinin pozitif prediktif değeri daha y6ksektir. Bu nedenle klinik 6ng6r6 ile tomografi arasında uyulmazlık varsa daha dikkatli olunmalıdır.

Tomografinin başta kanser hastaları olmak 6zere daha sık kullanılmasıyla insidental olarak tespit edilen PE oranlarında ciddi artış vardır. T6m 6ekilen toraks tomografilerinin %1-2' sinde PE saptanmaktadır.

### 2.2.5.3.Akciğer Sintigrafisi

Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi PE tanısında kanıtlanmış bir tetkiktir. Tomografiye göre daha az radyasyon ve kontrast avantajı olması nedeni ile özel hasta gruplarında tercih edilen tetkik olabilir. Kontrast alerjisi olan, böbrek yetmezliği olan, kümülatif radyasyon riski yüksek olan hastalarda tercih edilebilir.

### 2.2.5.4. PULMONER ANJİOGRAFİ

Pulmoner CT anjionun yaygın kullanımıyla bu tetkiğin kullanımını azalmıştır. Günümüzde pulmoner anjiyografi daha çok PE'nin perkütan olarak tedavi edilmesi esnasında yapılmaktadır.

Pulmoner anjiyografi invaziv bir tetkiktir. Yapılan bir çalışmada mortalite % 0,5, major non fatal komplikasyon %1 ve minör komplikasyon %5 olarak saptanmıştır(Stein PD 1992)

### 2.2.5.5.Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRI)

MRI görüntüleme acil servislerde uygulamanın zor olması, düşük sensitivitesi nedeni ile şu ana kadar PE tanısı için pek uygun bir tetkik olarak görünmemektedir.

### 2.2.5.6.Ekokardiyografi

Ekokardiyografik olarak RV'ün değerlendirilmesi RV hakkında fikir verir. PE'de öncelikli etkilenen RV'ün değerlendirmeyi zorlaştıran geometrisi nedeni ile RV fonksiyonunu net olarak belirleyen kesin eko parametreleri yoktur. PE olmayan hastalarda eşlik eden koroner ya da pulmoner problemler nedeni ile RV fonksiyon bozukluğu olabileceği gibi PE olan hastalarda da RV fonksiyonları normal olabilir. Yapılan çalışmalarda ekokardiyografinin PE için negatif prediktif değeri %40-50 arası bulunmuştur.( Roy PM 2005)

Ekokardiyografik olarak RV değerlendirmesi PE'nin risk sınıflandırması yapılırken de önemlidir. PE kılavuzlarında da değinilen 60-60 bulgusu ve RV apikalinin iyi kasılıp serbest duvarın iyi kasılmaması olarak tarif edilen *McConnegel işareti* PE lehine bulgulardır. *Triküspid annulus plane systolic excursion(TAPSE)* de RV'ü değerlendirirken önemli bilgiler sağlar.

Yüksek ihtimalle PE olduğu düşünülmeyen hemodinamik olarak stabil hastalarda ekokardiyografi rutin olarak önerilmez. Hemodinamik olarak kararsız(veya unstable) hastalarda bozulmuş RV fonksiyonlarını gösterebileceği gibi hemodinamik bozukluğa

neden olabilecek tamponad, aort diseksiyonu, sıvı açığı, kalp kapak problemleri ve kalp yetmezliği hakkında bilgi sağlar.

Ekokardiografi ile PE hastalarının % 4 kadarında mobil sağ kalp trombüsu görülebilirken yoğun bakım hastalarında bu oran %18' e kadar çıkabilir. (Casazza F 1997)

TÖE ana pulmoner arterlerde olan embolileri gösterebilir.

#### **2.2.5.7.Kompresyon Venöz Ultasonagrafi(KUS)**

PE genellikle alt ekstremitede olan DVT' den kaynaklanır. Yapılan bir çalışmada venografi ile PE hastalarının %70 inde DVT olduğu gösterilmiştir.( Hull RD 1993). KUS un semptomatik DVT için %90 üzeri sensitivitesi ve %95 civarı spesifitesi vardır.( Kearon C 1993, Perrier A 1998)

KUS yapılan hastalarda vendeki trombüs nedeni ile kompresyon yapılamaması DVT' yi gösterir.

#### **2.2.6.Tanı stratejileri**

Tanı stratejisini asıl olarak hastanın şokta olup olmaması(yüksek riskli olup olmaması) ve klinik olarak PE olasılığı belirler.

PE şüphesi olan bir hasta, eğer hemodinamik olarak ileri derece labilse eko ile RV disfonksiyonunun belirlenmesi acil reperfüzyon kararı vermek için yeterlidir. Bu hastalar stabilize edildikten sonra CT ile tanının doğrulanması düşünülmelidir.

PE ayırıcı tanısında olan hastalıklardan biri olan akut koroner sendrom şüphesi ile hasta katater laboratuvarına alınmışsa akut koroner sendrom dışlandıktan sonra pulmoner anjiyografi yapılabilir.

Şok ya da hipotansiyonu olmayan ve klinik olarak PE şüphesi yüksek olmayan hastalarda D-dimer testi yapılarak hastaların %30' unda PE tanısı dışlanabilir. Bu hastalarda 3 aylık tromboembolik olay riski %1' in altındadır. Klinik olarak PE riski yüksek olan ya da hastanede yatan hastalarda D-dimer testi negatif prediktif değeri düşük olması nedeni ile yapılmamalıdır.

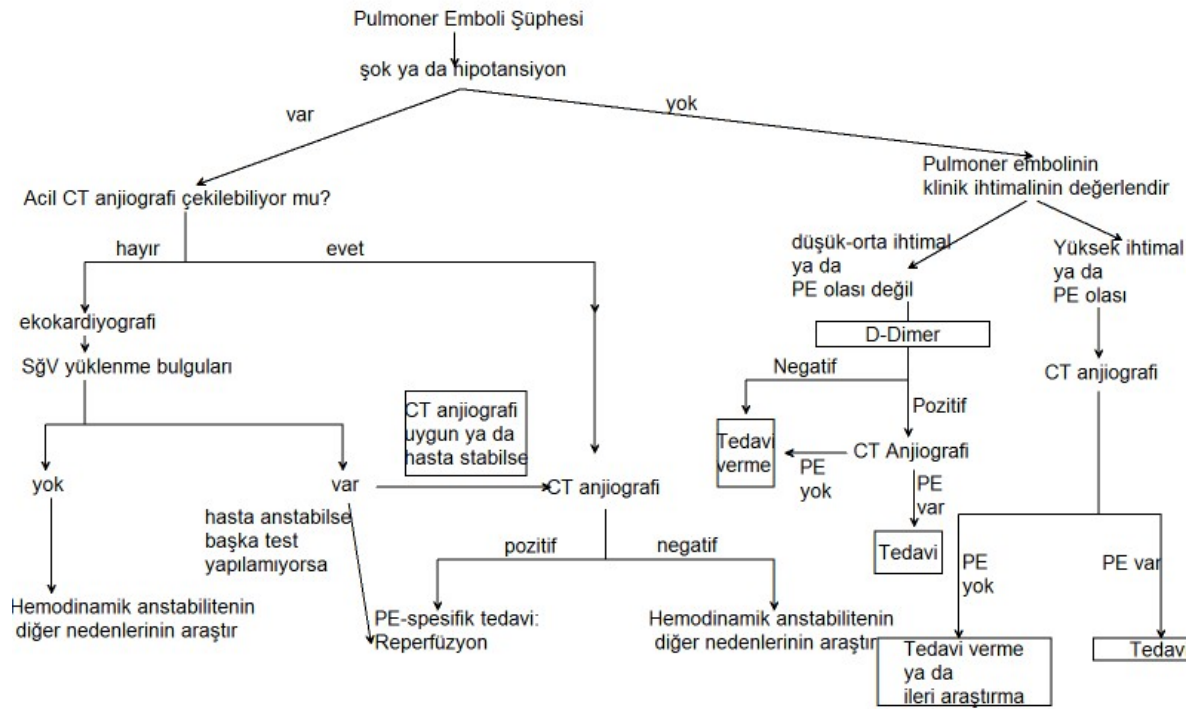
D-dimer testi pozitif olan hastalarda ya da klinik olarak PE yüksek olan hastalarda multidetektör bilgisayarlı tomografi (MDCT) ile pulmoner anjiyografi yapılmalıdır.

Eğer hastanın CT' ye kontrendike durumları varsa KUS düşünülebilir. PE' si olan hastaların %30-50' sinde KUS ile proksimal DVT tespit edilebilir ve bu hastaya antikoagulan tedavi vermek için yeterlidir.( Le Gal G 2006)

MDCT yerine uygun olan merkezlerde ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi de kullanılabilir.

Göğüs ağrısı ile gelen hastalarda üçlü dışlama testi(triple-rule out) PE, aort diseksiyonu ve KAH ayırımını yapmak için düşünülmelidir.

### Şekil 1.Pulmoner Emboli Tanı Algoritması



### 2.2.7.Pulmoner Emboli Prognoz

Prognozdaki en önemli klinik durum hipotansiyon ya da şok durumunun varlığıdır.

International Cooperative Pulmonary Embolism Registry(ICOPER)' de yaşın 70 üzerinde olması, sistolik kan basıncının 90 mmHg altında olması, solunum sayısının 20' nin üzerinde olması, kanser, kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH) varlığı prognostik faktörler olarak bulunmuştur(Goldhaber SZ 1999)

PE’de prognoz hakkında fikir vermesi için kullanılan skorlardan en çok kabul göreni Pulmonary Embolism Severity Index(PESI)’tir. 2014 ESC PE kılavuzunda daha önceye göre sadeleştirilmiş PESI skoru yer almaktadır. Buna göre yaşı 80’ in üzerinde olması, kanser varlığı, kronik kalp ya da akciğer yetmezliği olması, sistolik kan basıncının 100 mm/Hg altında olması, arteriyel oksijen saturasyonunun %90’ ın altında olmasına göre her parametre 1 puan olarak değerlendirilmektedir. 0 puan alan hastaların 30 günlük mortalitesi %1; 1 ve üzeri puan alan hastaların 30 günlük mortalitesi %10,9 olarak bulunmuştur.( Jime’nez D 2010)

**Tablo 1: Orijinal ve Sadeleştirilmiş PESI Skoru**

Parametreler	Orijinal PESI	Sadeleştirilmiş PESI
<b>Yaş</b>	Yıl olarak yaş	1 puan(eğer yaş>80 yıl)
<b>Erkek cinsiyet</b>	+10 puan	-
<b>Kanser</b>	+30 puan	1 puan
<b>Kronik klap yetmezliği</b>	+10 puan	1 puan
<b>Kronik pulmoner hastalık</b>	+10 puan	
<b>Nabız≥110 atım/dk</b>	+20 puan	1 puan
<b>Sistolik kan basıncı&lt;100 mmHg</b>	+30 puan	1 puan
<b>Solunum sayısı&gt;30/dk</b>	+20 puan	
<b>Ateş&lt;36 °C</b>	+20 puan	
<b>Bozulmuş mental durum</b>	+60 puan	
<b>Arteriyel oksijen saturasyonu&lt;%90</b>	+20 puan	1 puan
	<b>Risk katmanlandırılması</b>	
	<b>Klas 1:</b> ≤65 puan çok düşük 30 günlük mortalite(%0-1,6)	<b>0 puan:</b> 30 günlük mortalite riski %1 <b>≥1 puan</b> 30 günlük



	<b>Klas2:</b> 66-85 puan Düşük mortalite riski(%1,7-3,5) <b>Klas 3:</b> 86-105 puan Orta mortalite riski(%3,2-7,1) <b>Klas 4:</b> 106-125 puan Yüksek mortalite riski(%4-11,4) <b>Klas 5:</b> ≥125 puan Çok yüksek mortalite riski(%10-24,5)	mortalite riski %10,9
--	---	-----------------------

### 2.2.8.Labaratuvar Testleri

RV yüklenmesi nedeni ile brain natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal brain natriüretik peptid(NT-BNP) salınımı artar. Akut PE' de BNP ve NT-BNP seviyeleri RV fonksiyonları ve hemodinamik bozuklukla ilişkilidir. (Henzler T 2012). Hemodinamik olarak stabil olan ve natriüretik seviyeleri normal olan hastalara erken taburculuk yönünden değerlendirilmelidir.

Ciddi KAH'ı olmayan ve masif emboliden ölen hastalarda transmural RV enfarktları tespit edilmiştir.(Coma-Canella I 1988) PE nedeni ile artmış troponin kötü prognoz göstergesidir.

Akut PE'de heart- type fatty acid binding protein(H-FABP) de erken kardiyak hasarı gösteren prognostik değeri olan bir tetkiktir. (Boscheri A 2010)

Artmış serum kreatin seviyesi, azalmış glomerüler filtrasyon hızı akut PE'de prognostik önemi olan parametrelerdir.( Kostrubiec M,2010)

## **2.2.9.Tedavi**

### **2.2.9.1.Hemodinamik Destek**

Akut ve masif PE’de vital bulguların desteklenmesi çok önemlidir. Mortalitenin ana nedeni ani ve ciddi RV yetmezliğine bağlı şoktur. Hipotansiyonun akut olarak düzeltilmesi ilk basamak tedavi seçeneğidir. Yüksek miktarda sıvı verilmesi RV gerilimini ciddi miktarda artıracığı için kaçınılmalıdır. Hipotansif hastalarda inotrop olarak RV fonksiyonlarını da arttıran norepinefrin kullanılabilir. Dobutamin ve dopamin de kullanılabilir inotrop ajanlardır fakat fizyolojik değerlerin üzerine çıkılması ventilasyon/perfüzyon bozukluğunun artmasına neden olabilir.

Vazodilatörler pulmoner rezistansın düşürülmesi için kullanılabilir fakat bu ajanların sadece pulmoner artere spesifik olmamaları ana problemdir. Bazı çalışmalarda inhale nitrik oksidin faydalı olabileceği gösterilmiştir.( Szold O 2006).

Akut PE’ de levosimendan kullanımı RV fonksiyonlarını iyileştirip pulmoner direnci düşürebilir.( Kerbaul F 2007)

Hastada eğer hipoksi mevcutsa oksijen tedavisi verilebilir. Eğer mekanik ventilasyon gerekli ise negatif hemodinamik etkileri dikkate alınmalıdır.

### **2.2.9.2.Antikoagulasyon**

#### **Parenteral antikoagulasyon**

Akut PE hastalarında antikoagulasyon tedavisinin, erken ölüm ve VTE’ nin tekrarlamasını engellediği gösterilmiştir.

Orta ya da yüksek klinik PE şüphesi olan hastalarda tanısal işlemler bitmeden parenteral antikoagulasyon verilmelidir. Primer reperfüzyon düşünülen hastalarda anfraksiyone heparin (UFH) tercih edilirken diğer hastalarda daha az heparin induced thrombocytopenia (HIT) ve daha az major kanamaya neden olması nedeniyle düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) ya da fondaparinux tercih edilebilir. Primer reperfüzyon düşünülen hastalarda protamin ile antikoagulan etkinin hemen sona erdirilebilmesi, kısa yarı ömür ve etkinliğin laboratuvar testleri ile takip edilebilmesi tercih edilmesindeki nedenlerdir. Kullanılabilir düşük molekül ağırlıklı heparin türevleri enoxaparin, tinzaparin, deltaparin, nadroparin ve fondaparinux’ tur.

## **Vitamin K antagonistleri**

VKA parenteral tedavi ile beraber başlanmalıdır. PE için warfarin, acenocoumarol, phenprocoumon, phenindione ve flunidione kullanılabilir. International normalized ratio(INR) 2 gün üst üste 2.0-3.0 arasında olana kadara en az 5 gün parenteral antikoagulasyona devam edilmelidir.

VKA alan hastalarda INR değerini etkileyen genetik faktörler vardır. Cytochrome CYP2C9 ve vitamin K epoksit reduktaz enzim değişiklikleri kişiler arası farkta ciddi rol oynar. Fakat bu farklılığın testler ile ortaya konmasının klinik bir faydası gösterilememiştir.

## **Yeni Nesil Oral Antikoagulanlar**

Yeni oral antikoagulanlar non valvuler AF' de olduğu gibi VTE'de de önemli tedavi seçenekleri olmuştur.

RE-COVER çalışması dabigatranın warfarine göre non-inferiyor olduğunu göstermiştir. Major kanamada anlamlı fark saptanmamıştır.( Schulman S 2009)

EINSTEIN-DVT (Bauersachs R 2010) ve EINSTEIN-PE (Büller HR 2012) çalışmalarında rivaroksabanın warfarine göre non-inferiyor olduğu ve major kanamanın rivaroksaban grubunda daha az olduğu görülmüştür.

AMPLIFY çalışmasında apiksabanın konvansiyonel tedavi seçeneğine göre non-inferiyor olduğu ve apiksaban grubunda daha az oranda major kanama olduğu görülmüştür.(Agnelli G 2013)

The HOKUSAL-VTE çalışması, edoksabanın warfarine göre non-inferiyor olduğunu ve daha az major kanamaya neden olduğunu göstermiştir. (Büller HR 2013)

## **Trombolitik Tedavi**

Akut PE'de trombolitik tedavi uygulanması antikoagulan tedaviye göre pulmoner reperfüzyonu daha hızlı sağlayarak PAB'da daha hızlı düşüş sağlar ve RV fonksiyonlarında iyileşmeye yol açar.(Goldhaber SZ 1993)

Trombolitik tedavi ile sağlanan hemodinamik faydanın ilk günlerde olduğu, sağ kalan hastalarda birinci haftanın sonunda bu farkın kaybolduğu görülmüştür.( Dalla-Volta S 1992)

Streptokinaz ve ürokinaz verilmesi tercih edilen hastalarda eş zamanlı UFH infüzyonu durdurulurken, tPA alan hastalarda devam edilebilir.

Trombolitik tedavi alan hastaların %90'ından fazlası klinik ve ekokardiografik olarak 36 saat içinde bundan fayda görür.( van De Werf F 2003). Trombolitik tedavi PE'nin 14. gününe kadar verilebilirken en büyük fayda ilk 48 saatte görülür.

Klinik ve hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda trombolitik tedavinin hastane içi ölümü azalttığı gösterilmiştir.( Stein PD 2012)

Trombolitik tedavi alanlarda intrakranial kanama oranları %1,9-2,2 arasında değişmektedir.( Kanter DS 1997, Levine MN 1995)

### **Cerrahi Embolektomi**

Cerrahi embolektomi, trombolitik tedavinin kontrendike olduğu ya da başarısız olduğu durumlarda yapılmalıdır.

Hemodinamik kollaps olmadan önce yapılan cerrahinin mortalitesi %6 ve ya daha azdır.

### **Perkutan Katater ile Tedavi**

Katater ile tedavide pigtail ya da balon katateri ile trombüs fragmantasyonu, hidrodinamik katater araçları ile reolitik trombektomi, aspirasyon kataterleri ile trombüsün emilmesi ve rotasyonel trombektomi şeklinde tedavi alternatifleri vardır.

Tam doz trombolitik tedaviye kontrendikasyonu olan ya da trombolitik tedavinin başarısız olduğu durumlarda katater ile tedavi cerrahi embolektomiye alternatif olarak düşünülebilir.

### **Venoz Filtreler**

Venoz filtreler antikoagulan tedaviye uygun olmayan ya da uygun antikoagulan tedavi altında tekrarlayan PE'si olan hastalarda düşünülmelidir.

### **Antikoagulasyon Süresi**

Antikoagulan tedavinin amacı rekürrensi önlemektir. Fakat antikoagulan tedavi rekürrensi önlerken kanamayı arttırmaktadır. Bu nedenle sürekli antikoagulan tedavi yerine belirli bir zaman, kanama riski VTE riskini geçene kadar antikoagulan tedavi verilmelidir.

Kanser olan hastalarda hastalık aktif olduğu sürece antikoagulan tedavi VKA yerine LMWH ile yapılmalıdır.

Yapılan bir çalışmada antikoagulan tedavi bırakıldıktan sonra sebebi belli olan embolilerde yıllık rekürrens %2,5 iken sebebi belli olmayan embolilerde yıllık %4,5 olarak bulunmuştur.(Agnelli G,2003)

Sebebi belli olan embolilerde antikoagulan tedaviye 3 ay devam edilmelidir.( Agnelli G 2003)

İlk sebebi belli olmayan emboli atağında en az 3 ay antikoagulan tedavi önerilirken ikinci anprovoke emboli atağında daha uzun süre (indefinite duration) antikoagulan tedavi düşünülmelidir (Schulman S,1997)

Rivaroksaban, dabigatran ve apiksaban da warfarin gibi antikoagulasyonda kullanılabilir.

Uzun süre antikoagulasyon tedavisi planlanan hastaların belirli aralıklarla PE'den koruma faydası ile kanama riski mukayese edilerek tedaviye devam edilip edilmemesine karar verilmelidir.

### **2.3.PULMONER EMBOLİ VE ATRİYAL FİBRİLASYON İLİŞKİSİ**

Atriyal fibrilasyon sistemik embolileri arttırmaktadır. Embolilerin kaynağı daha çok LAA'dır. Atriyal fibrilasyonda antikoagulan tedavinin en büyük amacı emboli kaynaklı inmenin engellenmesidir.

AF' de RAA' da LAA' ya göre daha az trombüs oluşmasının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte LAA' ya göre daha geniş bir alanı olması ve farklı bir anatomisi olması savunulan mekanizmadır. AF' si olan hastalarda LA' da ki trombosit reaktivitesinin RA' ya göre ve sistemik dolaşıma göre arttığı gösterilmiştir.( **Willoughby SR 2010**)

Genelde RA'ya da RAA'da trombüs LA ya da LAA' da ki trombüse eşlik eder. (de Divitiis M,1999). AF'de LA' da trombüs %10, LAA' da %15, RA' da %0,4, RAA' da %7,5 oranında görüldüğü bildirilmiştir.(de Divitiis M 1999, Rozenberg V 2000)

TEE' de RAA' nın anatomik olarak gösterilmesi LAA' ya göre daha zordur. Yapılan TEE' lerde RAA' nın gösterilememe oranı %1,3-16 arası olarak tespit edilmiştir. (Bilge M 2000, Manning WJ 1995). RAA' da trombüsun öngördürücüsü SEK bulunmasıdır. Ayrıca AF' si olan hastalarda hiperkoagbl bir durum oluşur( Black IW 1991, DeGeorgia MA 1994)

AF' si olup RA'da SEK' i olan hastalarda pulmoner sintigrafide daha fazla perfüzyon defekti olduğu görülmüştür.( **Yasuoka Y 2009**)

2005 yılında Örgen ve ark. Yayınladığı 1 Ocak 1972 ile 31 aralık 1982 arasında yapılan 23796 otopsi vakasının sonuçlarına göre 1706 hastada intrakardiyak trombus saptanmıştı. Postmortem oluşabilecek taze trombusların dışlandığı bu çalışmada iskemik kalp hastalığı olan hastalarda 3,2 kat daha fazla sağ kalp trombusu olduğu görüldü. İntrakardiyak trombusu olan hastaların %38'inde PE tespit edildi. Yalnız sağ kalp boşluklarında trombusu olanların %55' inde, iki tarafta da trombusu olanların %53' ünde PE vardı.

Sağ kalp trombusu ve PE'si olan hastaların %62,1(220/354)' inde PE'ye neden olabilecek kaval, iliak ya da femoral trombüse rastlanmadı. PE kaynağı olarak sadece sağ kalp kaynaklı trombus bulundu. Bu da total embolilerin %4' üne tekabül ediyordu.( Mats Ögren 2005)

Yapılan bir çalışmada PE'si olan hastalarda yapılan ekoda %4 oranında RA'da trombus saptanmıştır.( **Torbicki A 2003**)

Aberg' in yaptığı bir çalışmada AF si olan 693 hastanın otopsisinde RA' da özellikle apendikte trombus olduğu bulunmuştur. Başka bir otopsi çalışmasında da mitral darlığı olan hastalarda bulunan trombusun yarıya yakını sağ kalpteydi. (Jordan RA 1951) Bu hastalardan PE' si olanların yarıya yakınında sağ kalpte trombus varken çeyreğinde DVT mevcuttu. Bu durum PE' nin kaynağının DVT değil sağ kalp kaynaklı trombus olabileceğini göstermekteydi. AF' si olan başka bir hasta grubunda yapılan başka bir çalışmada hastalarda sistemik emboliye oranla daha çok PE olduğu görüldü.( Aberg H 1969)

Atriyal fibrilasyon, PE sonucuartan basınç nedeniyle gelişen akut RV gerilmesinin bir sonucu da olabilir.

102 AF hastasının TEE ile incelendiği bir çalışmada AF' si olan hastaların daha düşük TAPSE' si olduğu, RA alanının daha geniş olduğu, RAA alanının daha geniş olduğu, RA ejeksiyon fraksiyonunun ve pik boşalma hızının daha düşük olduğu bulunmuştur.( Marcello de Divitiis, 1999)

AF ile PE arasındaki ilişkiyi araştıran 2449 hastayı içeren 2 çalışmayı retrospektif olarak analiz eden bir çalışmada AF' si ve PE şüphesi olan hastalar değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, PE şüphesi, yeni gelişen dispne nedeni ile yapılmışsa AF' nin PE olma

olasılığını düşürdüğü fakat PE şüphesi yeni gelişen göğüs ağrısı nedeni ile yapıldıysa AF' nin PE olasılığını arttırdığı görülmüş. ( Gex G 2012)

Pesavento' nun yaptığı bir çalışmada PE'si olan 60 yaşındaki 11236 hastada DVT' si olmayanlarda tüm kalp nedenli hastalıkların daha fazla olduğu görülmüştür. Bu da bazı kalp hastalıklarının kendisinin PE nedeni olabileceğini göstermiştir.

Noel ve ark. yaptığı 539 inme hastasının değerlendirildiği bir çalışmada ise AF hastalarında daha fazla DVT olduğu görülmüştür.(P Noel, 1991)

## **2.4.SAĞ VENTRİKÜL DEĞERLENDİRİLMESİ**

### **2.4.1.Sağ Kalp boşlukları Genel Bilgiler**

Kalp ile ilgili görüntüleme çalışmalarının uzun yıllar sol kalbe odaklanması ve sağ kalbin hem anatomik olarak şeklinin değerlendirilmesinin zor olması ve ekokardiografik olarak görüntülenmesinin zor olması nedeni ile sağ kalp ile ilgili net olarak belirlenmiş değerlendirme verileri daha azdır.

Kalp ile ilgili görüntüleme çalışmalarının uzun yıllar sol kalbe odaklanması ve ekokardiografik olarak görüntülenmesinin zor olması nedeni ile sağ kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesi günlük pratikte yetersiz kalmaktadır. Bununla birlikte sağ kalbin değerlendirmesi hem kompleks hem de sağ kalp ile ilgili net olarak belirlenmiş standart değerlendirme verileri daha azdır.

RV çaplarının en iyi değerlendirmesi sağ boşluğa odaklanılan apikal 4 boşluk penceresinden diyastol sonunda alınır. Bu pencerede RV'ün apex ve crux'ı görüntülenmelidir. Bazalde 42 mm, orta seviyede 35 mm ve longitudinal olarak 86 mm' nin üstü değerler RV dilatasyonunu gösterir.

RA alanı  $18 \text{ mm}^2$  den fazla , RA en uzun çapı 53 mm' den fazla ve RA en kısa çapı 44 mm' den fazla olması RA dilatasyonunu gösterir.

RA triküspid kapalıyken RV için bir depo olarak görev görür. Diastolün erken dönemlerinde RA' dan RV' ye pasif kan akımı olurken diastolün geç dönemlerinde RA kontraksiyonu ile RV' ye aktif kan akımı olur.

Yapılan bir çalışmada primer pulmoner hipertansiyon hastalarında RA alanının mortalite ya da transplantasyon için ön gördürücü olduğu gösterilmiştir.

Atriyal aritmilerde RA dilate olurken(Muller H 2008a) AF ablasyonu sonrası reverse remodelling olmaktadır. (Muller H 2008b)

RV çıkış yolunun(RVOT) distal bölümü parasternal uzun ekseninde(PLAX) kapak hizasında, proksimal bölümü ise parasternal kısa ekseninde(PSAX) görüntülenebilir. Diastol sonunda kapak hizasının 27 mm' den daha geniş olması RVOT dilastasyonunu gösterir.

RV duvar kalınlığı, en iyi subkostal pencerede değerlendirilirken PLAX' da değerlendirilebilir. Duvar kalınlığının 5 mm' den daha fazla olması RV hipertrofisini gösterir.

#### **2.4.2.Sağ ventrikülün koroner beslenmesi**

RV'ü besleyen koroner arter özellikle sağ koroner arterdir(RCA). Sağ koroner arterin dahil olduğu miyokard enfarktüsünde sağ koroner ne kadar proksimalden oklude olursa RV o kadar çok etkilenir. RV katılımının olduğu posteriyor desendan arter tıkanmalarında sadece RV inferior duvarı etkilenebilir. Posterior desendan perpendiküler dallar verir. Posterior septal perforatörler, ventrikül septumunun posterior üçte birini besler.

Moderatör band sol ön inen arterin(LAD) birinci septal dalı tarafından beslenir. %30 vakada conus arteri başka bir ostiyumdan çıkar. Vakaların %10' unda sirkümflex(CX) arterin posterolateral dalları RV serbest duvarının posteriyorunu besler. RV apeksi sol ön inen arter tarafından beslenebilir ve LAD nedenli infarktlarda etkilenebilir.

RV, hipertrofi ya da pulmoner hipertansiyon yokluğunda LV ye göre hipoksiye daha dirençlidir. Bunda RV'ün daha ince olması ve LV' nin altıda biri kadar bir basınçla karşı karşıya olması ve hem sistol hem diastolde koroner kan akımı olması rol oynar. (Haddad F 2008a, Kinch JW 1994) RV koronerler tarafından kendine sunulan oksijenin istirahat halinde %50' sini kullanır. İskemi durumlarında bu oranı artırarak iskemiye karşı koyabilir. (Zong PU 2005) Proksimal RCA tıkanmalarında moderatör band arter aracılığı ile hızlıca soldan sağa doğru kollateraller oluşur.%30 kadar vakada conus arterin RCA' dan farklı bir ostiumu vardır ve bu da proksimal RCA tıkanmalarında koruyucu rol oynar(Haddad F,2008b)

#### **2.4.3.RV Sistolik Fonksiyonunun Değerlendirilmesi**

TAPSE( Tricuspid Anular Plane Systolic Excursion), standart apikal dört boşluk görüntü penceresinde Triküspid kapağın lateral duvarından M mod ile ölçülen, RV'ün



longitudinal hareketini gösteren bir parametredir. Radyonüklid kullanılarak yapılan RV EF ölçümleri ile korelasyon gösterir.( Kaul S 1984) Tek bir segmenti değerlendirmesi dezavantajdır. 16 mm' nin altındaki TAPSE değerleri anormaldir. Tek bir segmenti değerlendirmesi dezavantajdır. 16 mm' nin altındaki TAPSE değerleri anormaldir.

Basit, görüntü kalitesine daha az bağımlı olması avantajları iken tek bir segment üzerinden tüm sağ ventrikülü değerlendirmesi dezavantajdır.

ASECHO sağ ventrikülü değerlendirme kılavuzu rutin olarak ölçülmesini önermektedir. Normalin alt sınırı olarak 16 mm belirtilmiştir. Çalışmamızda apikal dört boşluk penceresinde triküspid anulusun lateral kenarına M-mod düşülerek ASECHO sağ ventrikül kılavuzu önerilerine göre TAPSE ölçümü yapılmıştır.

. RV Sm ya da sistolik excursion velositesi apikal dört boşluk görüntüden triküspid lateral duvara doku doppler düşülerek ASECHO' nun sağ ventrikül değerlendirme kılavuzu önerilerine göre ölçüldü. S' değerinin 10 cm/ s altında olması RV sistolik disfonksiyonunu gösterir.Yapılan bir çalışmada 235 sağlıklı kişi üzerinde ortalama Sm değerinin 15 cm/s olarak bulundu.( Lindqvist P, 2005) 2000'den fazla sağlıklı gönüllünün olduğu 43 çalışma değerlendirilince alt referans değerinin 10 cm/s olduğu görülmüştür.

Tekrarlanabilir, basit bir değer olması avantajdır. Ölçülen RV Sm değeri 10 cm/s altında ise özellikle genç hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonundan şüphelenilmelidir. Yaşlılarda yeterli veri yoktur.

Fraksiyone alan değişimi(FAC)  $[(RV \text{ end diastolik alan}-RV \text{ end sistolik alan})/ RV \text{ end diastolik alan}] \times 100$  formülünden hesaplanır. Bu değer MRI ile bakılan RV EF ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. FAC' ın alt sınırı %35 tir.

RV dP/dT, triküspit yetmezlik jetinin hızının 1 m/s den 2 m/s ye yükselmesi için gereken zaman ölçülerek bulunur. Bernoulli denklemine göre 12 mmHg basınç farkı için gereken süredir. 12mmHg aradaki zamana bölünerek dP/dT bulunur. RV dP/dT nin 400 mmHg altında olması anormaldir.

RV kronik volum ve basınç yüklenmesi (Haddad F, 2008a;) ya da sağ kalp yetmezliğinde genişler. (Haddad F. 2008b) Kronik pulmoner rahatsızlığı olan hastalarda end diastolik sağ ventrikül çapları prognoz ile ilgili öngördürücü bir parametredir.(Burgess MI, 2002) RV/LV oranı PE'de kötü klinik sonlanımla ve hastane içi mortalite ile ilişkilidir.( Quiroz R, 2004, Fremont B, 2008)

ASECHO sağ ventrikül değerlendirme kılavuzunda RV bazal, mid bölge ve uzun eksen çapları sağ ventrikül odaklı apikal dört boşluk pencereden alınması önerilir. Bu ölçümün kolay alınabilmesi bir avantajken, prob rotasyonuna çok bağlı olması bir dezavantajdır. RV bazal çapı için 42 mm, mid bölge için 35 mm ve uzun eksen için 86 mm üst sınırlardır

RV alan ve hacim ölçümü için ASECHO sağ ventrikül değerlendirme kılavuzunda bir öneri yoktur.

#### **2.4.4.RV Diastolik Disfonksiyon**

Triküspid E/A oranının 0,8 altında olması, bozulmuş relaksasyon, E/A 0,8-2,1 arası olması ve  $E/e' > 6$  olması ya da hepatik venlerde diyastolik akım predominansı olması pseudonormal dolumu gösterir. E/A oranının 2 üzerinde olması ve deselerasyon zamanının  $\leq 120$  ms olması restriktif dolum paternini gösterir.

RV miyokard perfüzyon indeksi(RVMPI)' nin pulsed Dopplerle 0,4 'ten fazla olması, doku Dopplerle 0,55'ten fazla olması RV disfonksiyonunu gösterir. İzovolumetrik relaksasyon zamanı ile izovolumetrik kontraksiyon zamanının toplamının ejeksiyon zamanına bölünmesi ile bulunur. Doppler ölçümleri triküspid kapağın lateralinden yapılır. RA basıncının yüksek olması, IVRT' yi düşürerek RVMPI' yi etkiler. MPI değerinin pulmoner hipertansiyonda prognostik önemi (Tei C, 1996) vardır ve takipte tedaviye cevabı da gösterir.( Sebbag I 2001)

#### **2.4.5.Pulmoner Arter Sistolik Basıncı (SPAP)**

RVOT obstruksiyonu olmaksızın triküspid yetmezliği üzerinden alınan RV ile RA arasındaki basınç farkına RA basıncının eklenmesi pulmoner arter sistolik basınç ölçümüne izin verir. Bernoulli denklemi kullanılarak pik triküspid yetmezlik hızından  $4V^2 + RA$  basıncı formülünden hesaplanır.

İnvaziv testlerde ortalama PAB için sınır değer 25 mmHG dir. Sistolik pulmoner basınç ekokardiografik olarak daha çok kullanılan değerdir. Dinlenme halindeki normal değerler pik TY hızı  $\leq 2,8-2,9$  m/s; pik sistolik basınç 35-36 mmHG dir.

İnvaziv testlerde ortalama PAB için sınır değer 25 mmHG' dir. Sistolik pulmoner basınç ekokardiografik olarak daha çok kullanılan değerdir. Dinlenme halindeki normal değerler pik triküspid kapak yetmezlik(TY) jet hızı  $\leq 2,8-2,9$  m/s; pik sistolik basınç  $\leq 35-36$  mmHG dir.( Badesch DB 2009) ESC pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzunda

pulmoner hipertansiyondan şüphelenmek için ek ekokardiyografik bulgularla beraber(triküspid gerikaçış hızı $\leq 2,8$  m/s ise) ya da ek ekokardiyografik bulgular olmaksızın(triküspid gerikaçış hızı: 2,9-3,4 m/s arasında ise) PAB'ın 36 mm Hg' den fazla olması sınır değer olarak kabul edilmiştir. 2009 yılında ACCF/ AHA Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension kılavuzunda dispnesi olan ve ekokardiyografik değerlendirmede SPAP' ın 40 mmHG üzerinde bulunduğu hastaların ileri değerlendirilmesi önerilmektedir.( Badesch DB, 2009)

Çalışmamızda hastaların pulmoner arter sistolik basıncı ASECHO'nun sağ ventrikül değerlendirme kılavuzunun önerilerine göre triküspid yetmezlik jetine dik şekilde doppler akım trasesi düşülerek Bernoulli denklemine göre  $4V^2+RA$  basıncı denklemine göre hesaplanmıştır.

#### **2.4.6.Pulmoner Arter Distolik Basıncı(DPAP)**

Modifiye Bernoulli denklemi kullanılarak (4xend diastolik pulmoner yetmezlik hızı $^2$ )+ RA basıncı denklemi kullanılarak bulunabilir.

#### **2.4.7.Ortalama Pulmoner Arter Basıncı**

Sistolik ve diastolik pulmoner basınçlar bilindikten sonra ortalama pulmoner basınç:  $1/3(SPAP)+2/3DPAP$  formülünden hesaplanabilir.

Ortalama pulmoner basıncı ayrıca pulmoner kapaktaki akımın akselerasyon zamanı(AT) ile de bulunabilir. Eğer pulmoner akselerasyon zamanı 120 ms altındaysa  $79-(0,45 \times AT)$  formülü ile eğer akselerasyon zamanı 120 ms üzerindeyse  $90-(0,62 \times AT)$  formülünden bulunabilir.

#### **2.5.Sağ atriyum**

Sağ atriyum ile ilgili günümüze kadar çok fazla çalışma yapılmamıştır.Sağ atriyum triküspid kapalıyken RV için bir depo olarak görev görür. Diastolün erken dönemlerinde RA' dan RV' ye pasif kan akımı olurken diastolün geç dönemlerinde RA kontraksiyonu ile RV' ye aktif kan akımı olur.Yapılan bir çalışmada primer pulmoner hipertansiyon hastalarında RA alanının mortalite ya da transplantasyon için ön gördürücü olduğu gösterilmiştir.

Atriyal aritmilerde RA dilate olurken(Muller H 2008a) AF ablasyonu sonrası reverse remodelling olmaktadır. ( Muller H,2008b) Atriyal aritmilerde RA dilate

olurken(Muller H 2008a) AF ablasyonu sonrası reverse remodelling olmaktadır. ( Muller H,2008b)

RA alanı apikal dört boşluk pencereden ventrikül sistolünde ASECHO sağ ventrikül değerlendirme kılavuzu önerilerine göre yapılmıştır. Aynı kılavuz RA alanı üst sınırını 18 cm<sup>2</sup> olarak belirtmiştir. Aynı kılavuzda RA hacmi ile alakalı bir öneri yoktur.

## **2.6. İ inferior vena cava**

Inferior Vena Cava (IVC) çapı subkostal pencerede hepatik venlerin hemen proksimalinden ölçülür ve kollaps olma oranına bakılır. IVC çapı ve kollaps olma özelliği RA basıncı ile ilgili bilgi verir. IVC çapı 2,1 cm'den küçükse ve %50 üzerinde kollaps oluyorsa RA basıncı 0-5 mmHG arası ortalama 3 mmHG olarak alınabilir. IVC çapı 2,1 cm'nin üzerinde ve kollaps oranı %50'nin altında ise RA basıncı 10-20 mmHG arası ortalama 15 mmHG olarak alınabilir. Bu iki duruma uymayan değerlerde ortalama 5-10 mmHG arası alınabilir.

RA basıncı arttığında bu IVC' yi etkiler, IVC nin dilate olmasına neden olur ve inspirasyonla olan kollapsı azaltır. ASECHO RV değerlendirme kılavuzu IVC 'nin subkostal incelemede, IVC nin sağ atriumla birleştiği ostium yerinden 0,5-3 cm arası hepatik venlerin hemen proksimalinden ölçülmesini önermektedir ve çalışmamızda da IVC çaplarının ölçümü bu şekilde yapılmıştır.

Hastaların subkostal pencerede kılavuzda tarif elden yerden IVC nin maksimum çapı, minimum çapı ve  $[(\text{maksimum çap}-\text{minimum çap})/\text{maksimum çap}] \times 100$  formülü ile % olarak kollaps indeksi hesaplandı.

## **2.7. INR ve TTR**

Kılavuzlarda geçen Time in Therapeutic Range(TTR) terimi istenen aralıktaki INR ölçüm sayısının tüm ölçüm sayısına bölünmesi ile elde edilen değer yüzde olarak ifadesidir. Fakat bizim çalışmamızda kanama ile ilgili araştırılma yapılmadığı efektif antikoagülasyonun sağ kalp fonksiyonları üzerindeki etkisi araştırıldığı için INR değerinin 2'nin üzerinde olduğu ölçüm sayısı tüm ölçüm sayısına bölünerek TTR hesaplanmıştır. Kılavuzlarda ve daha önce yapılan çalışmalarda TTR %65 ve%70 değerleri alınmıştır.

## **2.8.Çalışmanın amacı**

Bildiğimiz kadarıyla literatürde warfarin tedavisi alan hastaların sağ ventrikül fonksiyonlarını kıyaslayan bir çalışma yoktur. Daha önce yapılan ekokardiyografik doku

doppler çalışmalarında AF hastaları genelde dışlanmıştır. Toplumda %1-2 görülme sıklığı ile en çok görülen ritm bozukluğu olan AF'nin sol kalp özellikle LAA kaynaklı embolilere neden olduğu iyi bilinmektedir. Fakat sağ kalp kaynaklı embolilere neden olabileceği konusunda yeterli veri yoktur. Çalışmamızda AF ya da kalp kapak replasmanı nedeniyle 1 yıldan uzun süredir warfarin tedavisi alan hastalar değerlendirildi. Sol kalp kaynaklı emboliler geniş bir vaskuler yatağın nispeten küçük bir kısmını etkilediği için sol kalp fonksiyonlarını bozmayabilir fakat sağ kalp kaynaklı embolilerin etkilediği pulmoner yatak embolileri sonucu sağ kalp fonksiyonları, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda olduğu gibi bozulabilir. Çalışmamızın amacı etkin warfarin tedavisi ile sağ kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve AF'nin PE'ye neden olup olmadığı ve warfarin tedavisinin sistemik embolileri engellediği gibi sağ kalp kaynaklı embolileri de engelleyip engellemediği hakkında fikir sahibi olmaktır.

### **3.Gereç ve yöntem**

#### **3.1.Hasta seçimi**

Bu çalışmaya, 1 ocak 2013 ile 04 haziran 2013 tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran en az 1 yıldır PE ve sağ kalp kapaklarına müdahale dışı bir endikasyonla warfarin tedavisi alan 53 erkek 78 kadın olmak üzere 131 hasta dahil edildi. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi etik kurulundan onam alındı. Hastaların warfarin kullanmaya başladıkları zamana en yakın zamandaki ekoları, . eğer sağ kalp fonksiyonları ya da pulmoner basıncı etkileyebilecek (mitral balon valvuloplasti vb.) işlem yapıldıysa işlemden sonraki ekoları bazal ekokardiyografi olarak alındıSon ekokardiyografileri yapılarak sağ kalp fonksiyonları detaylı olarak değerlendirildi

#### **3.2.Dahil edilme kriterleri**

- 1-18-90 yaş arasındaki hastalar
- 2-En az 1 yıldır warfarin kullanıyor olması
- 3-En az 1 yıldır INR takibini hastanemizde yapıyor olması
- 4- Warfarin kullanımı öncesi ekokardiyografi kaydının bulunması

#### **3.3.Dışlanma kriterleri**

- 1-18 yaş altında ve 90 yaş üzerinde olmak
- 2- Bir yıldan az süredir warfarin kullanıyor olmak
- 3- INR takibinin 1 yıldan az olması
- 4- Bilinen PE öyküsü olması
- 5- Kalbin sağ boşluklarıyla ilgili operasyon geçirmiş olmak(kitle eksizyonu, pulmoner ve triküspüd kapağa balon dilatasyon ya da cerrahi)

#### **3.4.Ekokardiyografik değerlendirme**

Ekokardiyografik değerlendirme, üç elektrotlu yüzeyel EKG bağlandıktan sonra Philips Envisor C HD görüntüleme cihazı (Philips Medical Systems, Andover, MA, ABD) kullanılarak yapıldı. Sol dekübit pozisyonda parasternal uzun eksen(PLAX), parasternal kısa eksen(PSAX), apikal dört boşluk, apikal iki boşluk, subkostal pencere ve sağa

odaklanılmış apikal dört boşluk görüntüleri değerlendirildi. Ekokardiografik değerlendirme American Society of Echocardiography (ASECHO) önerilerine göre yapıldı.

Ekokardiografik değerlendirmede interventriküler septum kalınlığı, posterior duvar kalınlığı, LV diyastol çapı, LV sistol çapı, aort çapı, LA çapı, LV ejeksiyon fraksiyonu, pulmoner hız, aortik hız, mitral E/A hızları, triküspid kapak üzerinden PAB, inferior vena kava maksimum ve minimum çapı, RV bazal çapı, RV mid bölge çapı, RV uzun eksen ölçümü, RV alan, RV hacim, RA alan, RA hacim, LV doku doppler ile LV Sm, LV Em, LV Am, LV IVKZ, LV IVRT, LV ET, RV Sm, RV Em, RV Am, RV IVKZ, RV IVRT, RV ET, RV MPI, TAPSE, triküspid E/A hızları ölçümleri elde edildi. İlk ekokardiyografide belirtilmiş olan PAB değeri ile kontrol PAB arasındaki fark kaydedildi

**Tablo 2: Ekokardiyografik Değerlendirmede Bakılan Parametreler**

İnterventriküler septum kalınlığı	RV bazal çapı	LV IVRT (sol ventrikül izovolumetrik relaksasyon zamanı)
LV posterior duvar kalınlığı	RV mid bölge çapı	RV Sm
LV diyastol çapı	RV uzun eksen ölçümü	RV Em
LV sistol çapı	RV alan	RV Am
Aort çapı	RV hacim	RV IVKZ (sol ventrikül izovolumetrik kontraksiyon zamanı)
LA çapı	RA alan	RV IVRT sol ventrikül izovolumetrik relaksasyon zamanı)
LV ejeksiyon fraksiyonu	RA hacim	RV ET (sağ ventrikül ejeksiyon zamanı)
Pulmoner hız	LV Sm	RV MPI (sağ ventrikül miyokard perfüzyon indeksi)

Aortik hız	LV Em	TAPSE
Mitral E/A hızları	LV Am	İnferior vena kava maksimum
Triküspid kapak üzerinden Pulmoner Arter Basıncı(PAB)	LV IVKZ (sol ventrikül izovolumetrik kontraksiyon zamanı)	İnferior vena kava minimum çapı

### 3.5. Demografik bilgiler

Hastaların yaşı, boyu, kilosu, kalp hızı, kaç yıldır warfarin kullandığı, warfarin kullanma sebepleri kaydedildi. Daha sonra ESC 2008 akut PE tanı ve tedavi kılavuzunda PE için risk faktörü olarak belirtilen kırık, eklem replasmanı, major genel cerrahi, major travma, omurilik hasarı, artroskopik diz cerrahisi, santral venöz katater, kemoterapi, kronik kalp ya da solunum yetmezliği, hormon replasman tedavisi, malignite, oral kontraseptif kullanımı, parolitik inme, gebelik, önceki venöz tromboemboli, trombofili, oturmaya bağlı hareketsizlik, laparoskopik cerrahi, varis varlığı sorgulandı.

### 3.6. INR ölçümleri

Çalışmaya alınan hastaların tüm eko, demografik bilgiler vs. gibi bilgileri tarandıktan sonra geriye dönük INR ölçümleri tarandı. En az 1 yıllık INR ölçümüne ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi. En çok INR ölçümü olan hastanın 148 adet INR ölçümü vardı. TTR (time in therapeutic range), hastaların efektif INR aralığındaki (>2) ölçüm sayısının tüm ölçüm sayısına bölünerek elde edilmesiyle hesaplandı. Bu çalışmada efektif INR değeri >2 alınmasının sebebi, çalışmada değerlendirilen olası PE için etkin tedavi değerinin 2'nin üzerinde olmasının kabul edilmesidir.

### 3.7. İstatistiksel Yöntem

. İstatistiki yöntemle örneklem büyüklüğü % 95 güç baz alınarak hesaplandığında öngördürücü değer için warfarin kullanan 130 hastanın çalışmaya alınması planlandı. Çalışmanın istatistiksel analizi, SPSS Version 15.0 programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) ile yapıldı. Tanımlayıcı bulgular ortalama  $\pm$  standart sapma ve yüzdelerle ifade edildi. Demografik özellikler ve komorbid durumlar açısından hasta ve kontrol grupları



arasında farkın anlamlı olup olmadığının tesbiti için *Ki-Kare testi*, parametrik verilerin kıyaslanması için *independent samples t-test* kullanıldı.

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulundan 20 Haziran 2014 tarihinde 2014/679 onay numarasıyla onay alındı.

#### 4.BULGULAR

Çalışmamıza en az 1 yıldır warfarin kullanan,sağ kalp kaynaklı bir müdahale yapılmamış ve PE öyküsü olmayan 131 hasta alındı. Bu hastaların 78'i kadın, 53'ü erkekti. Hastaların 81'i AF nedeni ile 59'u kalp kapak replasmanı nedeni ile warfarin tedavisi almaktaydı. En uzun süreli kullanan hasta 35 yıldır warfarin tedavisi alıyordu.

TTR'nin %50,%55,%60,%65,%70 değerleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde %65 TTR değerinde de sağ kalp fonksiyonunu değerlendiren parametrelerde iyileşme olduğu görülmüştür.

Hastalar warfarin kullanam endikasyonlarına bakılmadan total olarak değerlendirildiğinde 72 hastanın TTR değeri %65'in altındaydı. 59 hastanın TTR değeri ise %65'in üstünde idi. Bu grupta son ekokardiografide ölçülen PAB(p:0,042); RV alan(p:0,03); RA alan(p:0,036); RA hacim(p:0,039); IVC'nin maksimum ölçülen çapı(p:0,024); EF(p: 0,031), kalp hızı(p:0,03), Hipertansiyon varlığı(p:0,04) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu.

Hastalar warfarin kullanım endikasyonlarına bakılmadan total olarak değerlendirildiğinde 72 hastanın TTR değeri < %65, 59 hastanın TTR değeri ise ≥%65 idi. İki grubun karşılaştırılmasında PAB(p:0,042); RV alan(p:0,03); RA alan(p:0,036); RA hacim(p:0,039); IVC'nin maksimum ölçülen çapı(p:0,024); EF(p: 0,031), kalp hızı(p:0,03), Hipertansiyon varlığı(p:0,04) istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu. (TABLO 1, 4)

Kapak replasmanı olmadan AF nedeni Warfarin kullanan hastalara bakıldığında 81 hastadan 56'sının TTR değeri <%65; 25 hastanın TTR değeri ≥%65 idi. Bu hastalarda iki grup arasında TAPSE(p:0,043); RV alan(p:0,014), RV hacim(p:0,013), RA alan(p:0,037), kalp hızı(p:0,03) arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu, RA hacim(p:0,07), EF(p:0,09) arasındaki farkta da istatistiksel anlamlılık yönünde eğilim olduğu görüldü.

Kalp kapak replasmanı nedeni ile Warfarin kullanan hastalara bakıldığında 50 hastadan 34'ünün TTR değerinin %65'in üzerinde olduğu, 16' sının TTR değerinin %65'in altında olduğu görüldü. Bu iki grupta sadece RA alanının(p:0,042) istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu görüldü.

Kalp kapak replasmanı nedeni ile Warfarin kullanan hastalara bakıldığında 50 hastadan 34'ünün TTR değerinin ≥%65 olduğu, 16' sının TTR değerinin <%65 olduğu

görüldü. Bu iki grupta sadece RA alanının(p:0,042) istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu görüldü.

**Tablo 3: TTR %65'in üzerinde olup olmamasına göre hastaların demografik ve komorbid durumları**

	TTR<%65 N:72	TTR>%65 N:59	p-değeri
Kadın cinsiyet	38	40	0,81
Hipertansiyon	35	14	0,04
DM	12	5	0,196
KAH	20	3	0,02
Yaş	62,43±13,61	56,73±11,79	0,11
Vücut Kitle İndeksi(VKI)	27,90±4,60	28,33±4,21	0,591
AF nedenli	56	25	0,000
KAPAK nedenli	16	34	0,000

TTR değeri %65'in altında olan hastalarda hipertansiyon ve KAH'ın istatistiksel olarak anlamlı derecede daha çok olduğu gözlemlendi. Kalp kapak replasmanı nedenli warfarin kullanan grupta AF nedenli kullanan gruba göre TTR anlamlı derecede %65'in üzerindeydi.

**Tablo 4: Yalnız AF nedeni ile warfarin kullanan hastaların demografik ve komorbid durumları**

AF	TTR<%65 N:56	TTR>%65 N:25	p-değeri
Kadın cinsiyet	28	18	0,65
Hipertansiyon	33	8	0,225
DM	12	4	0,764
KAH	18	2	0,57
Yaş	66,43±11,13	61,76±8,80	0,63
Vücut Kitle İndeksi(VKI)	28,58±4,67	28,40±3,93	0,859

AF nedenli warfarin kullanan grupta, gruplar arası demografik ve komorbid durumlar arası istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

**Tablo 5: Kalp kapak replasmanı nedeni ile warfarin kullanan hastaların demografik ve komorbid durumları**

Kalp Kapak Replasmanı	TTR<%65 N:16	TTR>%65 N:34	p-değeri
Kadın cinsiyet	10	22	0,88
Hipertansiyon	2	6	0,64
DM	0	1	1
KAH	2	1	0,184
Yaş	49,50±13,88	53,03±12,44	0,394
VKI	25,76±3,73	28,29±4,46	0,46

Kalp kapak replasmanı nedeni ile warfarin kullanan grupta, gruplar arası demografik ve komorbid durumlar arası istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

**Tablo 6: TTR %65'in üzerinde olup olmamasına göre warfarin kullanan hastaların ekokardiografik parametreleri**

	TTR<%65 N:72	TTR>%65 N:59	p-değeri
Son ölçülen PAB	36,91±12,88	32,89±9,46	0,042
İlk ölçülen PAB	34,89±10,78	33,98±13,55	0,701
PAB farkı	1,81±10,11	-0,90±12,32	0,219
RV Sm	11,53±3,28	11,97±2,59	0,398
TAPSE	2,06±0,50	2,14±0,37	0,288
RA alan	22,00±7,73	19,02±8,14	0,036
RA hacim	70,64±38,34	55,87±41,50	0,039
RV Alan	22,40±6,69	19,08±5,66	0,03
RV Hacim	63,76±33,90	49,33±26,14	0,07
RV bazal	3,80±0,64	3,62±0,67	0,120
RV mid	2,73±0,58	2,58±0,63	0,182
RV uzun eksen	7,13±0,80	6,89±0,67	0,071
RV E/Em	5,33±2,33	5,29±1,90	0,929
IVC max	1,63±0,46	1,43±0,52	0,024
IVC min	0,71±0,47	0,62±0,54	0,320
IVC Index(%)	59,11±17,68	61,29±19,40	0,517
Warfarin kullanım yılı	5,68±4,57	6,76±4,19	0,161
LA	4,37±0,82	4,34±0,95	0,861
Ejeksiyon fraksiyonu	54,06±8,94	56,84±5,50	0,031
Kalp hızı	84,06±19,92	75,05±12,59	0,03

Endikasyondan bağımsız şekilde warfarin kullanan hastalar kıyaslanınca TTR 65 değerine göre gruplar kıyaslandığında son ölçülen PAB, RV alan, RA alan, RA hacim, IVC'nin ölçülen maksimum çapı, ejeksiyon fraksiyonu ve kalp hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü.

**Tablo 7: TTR %65'in üzerinde olup olmamasına göre kalp kapak replasmanı olmadan AF nedenli warfarin kullanan hastaların ekokardiografik parametreleri**

af	TTR<%65 N:56	TTR>%65 N:25	p-değeri
Son ölçülen PAB	38,16±13,93	35,44±12,64	0,39
İlk ölçülen PAB	36,11±11,24	36,45±15,48	0,927
PAB farkı	1,82±10,50	-0,31±12,08	0,482
RV Sm	12,02±3,48	13,10±3,04	0,162
TAPSE	2,07±0,47	2,28±0,37	0,043
RA alan	22,75±7,74	19,66±5,06	0,037
RA hacim	73,50±38,72	54,18±23,45	0,007
RV Alan	21,63±5,77	18,21±5,45	0,014
RV Hacim	60,47±26,50	45,60±22,79	0,013
RV bazal	3,79±0,63	3,63±0,71	0,322
RV mid	2,73±0,59	2,50±0,56	0,095
RV uzun eksen	7,08±0,81	6,80±0,59	0,088
RV E/Em	4,76±1,88	4,47±1,99	0,564
IVC max	1,65±0,44	1,53±0,53	0,346
IVC min	0,70±0,45	0,74±0,62	0,773
IVC Index(%)	59,71±18,28	57,11±22,31	0,621
Warfarin kullanım yılı	4,60±2,72	4,44±2,94	0,81

LA	4,33±0,77	4,33±1,06	0,994
Ejeksiyon fraksiyonu	54,08±8,37	57,84±4,19	0,009
Kalp hızı	83,82±18,52	73,83±8,66	0,02

AF nedeni ile warfarin kullanan hastalar TTR 65 üzerinde olup olmamasına göre kıyaslanınca gruplar arasında TAPSE, RV alan, RV hacim, RA alan, RA hacim, ejeksiyon fraksiyonu ve kalp hızı yönünden istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu görüldü.

**Tablo 8: TTR %65'in üzerinde olup olmamasına göre kalp kapak replasmanı nedeni warfarin kullanan hastaların ekokardiografik parametreleri**

kapak	TTR<%65 N:16	TTR>%65 N:34	p-değeri
Son ölçülen PAB	32,56±6,94	31,02±5,71	0,44
İlk ölçülen PAB	30,69±7,97	32,03±11,73	0,671
PAB farkı	1,76±8,99	-1,35±12,71	0,373
RV Sm	9,83±1,59	11,11±1,82	0,17
TAPSE	2,00±0,63	2,03±0,34	0,839
RA alan	19,40±7,37	18,53±9,91	0,733
RA hacim	60,66±36,38	57,15±51,50	0,785
RV Alan	25,06±8,94	19,74±5,81	0,042
RV Hacim	75,28±51,80	52,16±28,42	0,112
RV bazal	3,83±0,69	3,61±0,65	0,306
RV mid	2,71±0,57	2,65±0,68	0,725
RV uzun eksen	7,31±0,78	6,96±0,73	0,154
RV E/Em	7,39±2,72	5,91±1,59	0,068
IVC max	1,59±0,52	1,36±0,50	0,163

IVC min	0,75±0,56	0,53±0,46	0,188
IVC Index(%)	57,14±15,97	64,32±16,68	0,156
Warfarin kullanım yılı	9,43±7,23	8,47±4,19	0,625
LA	4,52±0,98	4,36±0,88	0,576
Ejeksiyon fraksiyonu	54,00±10,99	56,11±6,26	0,482
Kalp Hızı	84,93±24,92	75,93±14,88	0,197

Kalp kapak replasmanı nedeni ile warfarin kullanan hastalar TTR 65 üzerinde olup olmamasına göre kıyaslanınca gruplar arasında RV alan yönünden istatistiksel olarak anlamlı derecede anlamlı fark olduğu görüldü.



## 5.TARTIŞMA

AF en sık rastlanan ritm bozukluğudur. AF' nin sol kalp kaynaklı sistemik embolileri arttırdığı iyi bilinmektedir fakat sağ kalp kaynaklı embolileri arttırdığına ilişkin net veriler bulunmamaktadır. Klinik olarak bulgu vermeyen serebral mikroemboliler nedeni ile bilişsel işlevlerin bozulduğu bilinmektedir. Aynı şekilde klinik olarak bulgu vermeyen sağ kalp kaynaklı mikroembolilerinde subklinik venoz embolilere(PE, DVT) neden olup dolaylı yoldan sağ kalp fonksiyonlarını etkileyip etkilemediği ve AF nedeni ile kullanılan aynı zamanda venoz tromboembolilerde de kullanılan warfarin tedavisinin bu mikroembolileri engelleyip engellemediğini araştırmak için bu çalışma yapılmıştır. Literatürde AF ve sağ kalp kaynaklı emboliler ile alakalı yayınlar olmasına rağmen AF için kullanılan warfarinin sağ kalp fonksiyonları üzerine etkisini inceleyen yeterli çalışma yoktur.

Bu çalışmada değerlendirilen hastalık grubunda warfarin tedavi etkinliğinin göstergesi olarak kabul edilen TTR değeri dikkate alındığında;  $TTR \geq \%65$  olması durumunda sağ ventrikül fonksiyonlarını gösteren parametrelerin iyileşme yönünde olduğu ilk kez kaydedilmiştir. Etkin warfarin tedavisi ile sistemik venöz ve sağ kalp boşluklarında trombus oluşumunun dolayısı ile PE'nin önlenmesi sonucu sağ ventrikül fonksiyonlarında görece tespit edilen bu iyileşmenin, bundan sonraki klinik kullanıma ve yapılacak çalışmalara ışık tutacak bir bulgu olabileceği düşünülmüştür.

### 5.1.Demografik özellikler

Hastalar cinsiyet, yaş, ve VKI yönünden karşılaştırıldı.(tablo1,Tablo2, Tablo 3). Endikasyon göz önüne alınmadan yapılan kıyaslamada(Tablo 1) cinsiyetin ve yaşın gruplar arası fark göstermediği(sırasıyla p:0,81; p:0,11); hipertansiyonun  $TTR < \%65$  olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu ve yine aynı grupta KAH'ın daha fazla olduğu (p:0,02) görüldü. Diyabet ve vücut kitle indeksi yönünden de gruplar arası fark yoktu.(sırasıyla p:0,196; p:0,591) Hastaların hipertansif olup olmamaları ve KAH olup olmaması sistemden tarandığı için poliklinik tanı girişlerindeki eksiklikler bu farka neden olabilir. Bu farkın bir başka nedeni de hipertansif ya da KAH olan hastalar bir çok ilaç kullanmaktadır ve daha yaşlı bir hasta grubudur. INR değerinin bu hastalarda efektif düzeyde olmamasının nedeni ileri yaş ve eşlik eden komorbiditeler nedeniyle kullandıkları ilaç sayısının fazla olması yüzünden varfarin tedavisine uyumları daha az olması olabilir.

Yalnızca AF nedeni ile warfarin kullanan hastalarda TTR %65' e göre kıyaslandığında yaş, cinsiyet, DM, hipertansiyon, VKI ve KAH yönünden istatistiksel olarak fark olmadığı görülmüştür.(sırasıyla p:0,63; p:0,65; p:0,764; p:0,225; p:0,859; p:0,57)(Tablo 2)

Kalp kapak replasmanı nedeniyle warfarin kullanan hastalar TTR %65 değerine göre demografik ve komorbid durumlarına göre kıyaslandığında yaş, cinsiyet, DM, hipertansiyon, VKI ve KAH yönünden istatistiksel olarak fark olmadığı görülmüştür.(sırasıyla p:0,394; p:0,88; p:1; p:0,64; p:0,46; p:0,184)(Tablo 3)

Kalp kapak replasmanı ya da yalnızca AF nedeni ile warfarin kullanan hastaların kıyaslanınca kalp kapak replasmanı nedeniyle warfarin kullanan grupta TTR %65 değerine ulaşan hastaların anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. Bunda hekimlerin kalp kapak replasmanı nedeniyle warfarin kullanan hastalarda INR değerini daha yüksek oranda tutma eğilimleri etkili olduğu düşünülmüştür.

## **5.2.Pulmoner Arter sistolik Basıncı**

Endikasyondan bağımsız olarak hastalar TTR %65'in üzerinde olup olmamasına göre kıyaslandığında TTR  $\leq$  %65 olan hastaların ortalama PAB değeri  $39,91 \pm 12,88$  ; TTR  $\geq$  %65 olan gruptaysa ortalama PAB değeri  $32,89 \pm 9,46$  idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.(p:0,042). Hastaların ilk ekolarındaki PAB değerleri kıyaslanınca TTR %65'in altında olan grubun ortalama PAB değeri  $34,89 \pm 10,78$  ; TTR %65'in üstünde olan grubun ilk PAB değeri ortalaması  $33,98 \pm 13,55$  idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p:0,701) Hastaların son ölçülen PAB değerlerinden ilk PAB değerleri çıkarılarak zaman içinde PAB değerinde olan değişime bakıldığında TTR  $\geq$  %65 olan grubun warfarin kullandığı zaman içinde PAB değerinin  $0,90 \pm 12,32$  azaldığı; TTR  $\leq$  %65 olan grubun PAB değerinin warfarin kullandığı zaman içinde  $1,81 \pm 10,11$  arttığı görüldü. Fakat aradaki bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.(p:0,219). Hastaların warfarin kullanmaya başlamadan önceki PAB değerleri arasında istatistiksel fark yokken warfarin tedavisi sonrası PAB değerinde istatistiksel olarak TTR  $\geq$  %65 olan grupta daha düşük PAB değerleri elde edilmesi ve istatistiksel olarak anlamlılığa erişmese de TTR  $\geq$  %65 olan grupta PAB değeri azalırken TTR  $\leq$  %65 olan grupta PAB değerinin artması efektif warfarin tedavisinin PAB değerini azaltabileceği dolayısıyla da RV fonksiyonlarını iyileştirebileceği ya da bozulmayı azaltabileceği yönündeki tezimizle uyuşmaktadır.

Kalp kapak replasmanı olmadan yalnızca AF nedeni ile warfarin kullanan 81 hasta  $TTR \geq \%65$ 'in üzerinde olup olmamasına göre kıyaslandığında  $TTR \leq \%65$  olan hastaların ortalama PAB değeri  $38,16 \pm 13,93$  ;  $TTR \geq \%65$  olan gruptaysa ortalama PAB değeri  $35,44 \pm 12,64$  idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p:0,39) Hastaların ilk PAB değerleri kıyaslanınca  $TTR \leq \%65$  olan grubun ortalama PAB değeri  $36,11 \pm 11,24$ ;  $TTR \geq \%65$  olan grubun ilk PAB değeri ortalaması  $36,45 \pm 15,48$  idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p:0,927)  $TTR \geq \%65$  olan grubun warfarin kullandığı zaman içinde PAB değerinin  $0,31 \pm 12,08$  azaldığı;  $TTR \leq \%65$  olan grubun PAB değerinin warfarin kullandığı zaman içinde  $1,82 \pm 10,50$  arttığı görüldü. Fakat aradaki bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.(p:0,482).

Kalp kapak replasmanı nedeni ile warfarin kullanan 50 hasta  $TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslandığında  $TTR \leq \%65$  olan hastaların ortalama PAB değeri  $32,56 \pm 6,94$  ;  $TTR \geq \%65$  olan gruptaysa ortalama PAB değeri  $31,02 \pm 5,71$  idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p:0,44) Hastaların ilk PAB değerleri kıyaslanınca  $TTR \leq \%65$  olan grubun ortalama PAB değeri  $30,69 \pm 7,97$ ;  $TTR \geq \%65$  olan grubun ilk PAB değeri ortalaması  $32,03 \pm 11,73$  idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p:0,671) .  $TTR \geq \%65$  olan grubun warfarin kullandığı zaman içinde PAB değerinin  $1,35 \pm 12,71$  azaldığı;  $TTR \leq \%65$  olan grubun PAB değerinin warfarin kullandığı zaman içinde  $1,76 \pm 8,99$  arttığı görüldü. Fakat aradaki bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.(p:0,373).

Bu bulgular, her iki hasta alt grubunda da efektif warfarin tedavisinin, PAB değeri ve sağ ventrikül fonksiyonları üzerine etkisi hususundaki genel hasta popülasyonundaki tezimizi desteklemektedir. Özellikle iki PAB değeri farkında olumlu yönde gözlenen değişikliğin, hasta sayısının az olması nedeniyle anlamlılığa ulaşmadığı düşünülmüştür.

### **5.3.RV Sm**

Endikasyondan bağımsız olarak hastalar  $TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslandığında  $TTR \leq \%65$  olan hastaların ortalama RV Sm  $11,53 \pm 3,28$  cm/sn ;  $TTR \geq \%65$  olan hastaların RV Sm değeri  $11,97 \pm 2,59$  cm/sn olarak bulunmuştur.  $TTR \geq \%65$  olan grubun RV Sm değeri daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. (p:0,398)

Kalp kapak replasmanı olmadan yalnızca AF nedeni ile warfarin kullanan 81 hasta  $TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslandığında  $TTR \leq \%65$  olan hastaların ortalama

RV Sm değeri  $12,02 \pm 3,48$  cm/sn;  $TTR \geq \%65$  olan hastaların ortalama RV Sm değeri  $13,10 \pm 3,04$  cm/sn olarak bulunmuştur.  $TTR \geq \%65$  olan grupta RV Sm değeri daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.(p:0,162)

Kalp kapak replasmanı nedeni ile warfarin kullanan 50 hasta  $TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslandığında  $TTR \leq \%65$  olan hastaların ortalama RV Sm değeri  $9,83 \pm 1,59$  cm/sn;  $TTR \geq \%65$  olan hastaların ortalama RV Sm değeri  $11,11 \pm 1,82$  cm/sn olarak bulunmuştur.  $TTR \geq \%65$  olan hasta grubunda RV Sm daha yüksek bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.(p:0,17)

Tüm warfarin kullanan hastalar, yalnızca AF nedeni ve kalp kapak replasmanı nedeni warfarin kullanan hastalarda  $TTR \geq \%65$  olan grupta RV Sm'in yüksek eğiliminde olması efektif warfarin tedavisinin RV Sm değerinde düşmeyi dolayısıyla da RV fonksiyonlarındaki bozulmayı önleyebileceği yönündeki tezimizle uyumaktadır.

#### 5.4.TAPSE

. Çalışmamızda apikal dört boşluk penceresinde triküspid anulusun lateral kenarına M-mod düşülerek ASECHO RV kılavuzu önerilerine göre TAPSE ölçümü yapılmıştır.

Endikasyondan bağımsız olarak hastalar  $TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslandığında  $TTR \leq \%65$  olan hastaların ortalama TAPSE değeri  $2,06 \pm 0,50$  mm;  $TTR \geq \%65$  olan grubun TAPSE değeri  $2,14 \pm 0,37$  mm olarak bulundu.  $TTR \geq \%65$  olan grupta TAPSE değeri daha yüksekti fakat istatistiksel olarak fark anlamlı değildi.(p:0,288)

Kalp kapak replasmanı olmadan yalnızca AF nedeni ile warfarin kullanan 81 hasta  $TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslandığında  $TTR \leq \%65$  olan hastaların ortalama TAPSE değeri  $2,07 \pm 0,47$  mm;  $TTR \geq \%65$  olan hastaların TAPSE değeri  $2,28 \pm 0,37$  mm idi.  $TTR \geq \%65$  olan grupta TAPSE daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.(p:0,043)

Kalp kapak replasmanı nedeni ile warfarin kullanan 50 hasta  $TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslandığında  $TTR \leq \%65$  olan hastaların ortalama TAPSE değeri  $2,00 \pm 0,63$  mm;  $TTR \geq \%65$  olan grubun TAPSE değeri  $2,03 \pm 0,34$  mm olarak bulundu.  $TTR \geq \%65$  olan hasta grubunun TAPSE değeri daha yüksekti fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p:0,839)

Özellikle yalnızca AF olan grupta TAPSE değerinin, warfarin tedavisinin etkin olduğu grupta anlamlı olarak yüksek bulunması da warfarin tedavisinin sağ ventrikül fonksiyonlarındaki olumlu etkisini düşündüren diğer bir parametre olarak kabul edilebilir.

### 5.5.Sağ atriyum alan ve hacim

Endikasyondan bağımsız olarak hastalar  $TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslandığında  $TTR \leq \%65$  olan hastaların ortalama RA alanı  $22 \pm 7,73 \text{ cm}^2$ ;  $TTR \geq \%65$  olan grubun ortalama RA alanı  $19,02 \pm 8,14 \text{ cm}^2$  olarak bulunmuştur.  $TTR \geq \%65$  olan grubun RA alanı daha küçüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.(p:0,036)

Kalp kapak replasmanı olmadan yalnızca AF nedeni ile warfarin kullanan 81 hasta  $TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslandığında  $TTR \leq \%65$  olan hastaların ortalama RA alanı  $22,75 \pm 7,74 \text{ cm}^2$ ;  $TTR \geq \%65$ 'in üstünde olan grubun RA alanı  $19,66 \pm 5,06$  olarak bulunmuştur.  $TTR \geq \%65$ 'in üzerinde olan grubun RA alanı daha küçüktür ve aradaki fark istatistiksel anlamlıdır.(p:0,037)

Kalp kapak replasmanı nedeni ile warfarin kullanan 50 hasta  $TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslandığında  $TTR \leq \%65$  olan hastaların ortalama RA alanı  $19,40 \pm 7,37 \text{ cm}^2$ ;  $TTR \geq \%65$  olan grubun ortalama RA alanı  $18,53 \pm 9,91 \text{ cm}^2$  olarak bulunmuştur.  $TTR \geq \%65$  olan grubun RA alanı daha küçüktür fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.(p:0,733)

Endikasyondan bağımsız olarak hastalar  $TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslandığında  $TTR \leq \%65$  olan hastaların ortalama RA hacmi  $70,64 \pm 38,34 \text{ cm}^3$ ;  $TTR \geq \%65$  olan grubun ortalama RA hacmi  $55,87 \pm 41,50 \text{ cm}^3$  olarak bulunmuştur.  $TTR \geq \%65$  olan grubun RA hacmi daha küçüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.(p:0,039)

Kalp kapak replasmanı olmadan yalnızca AF nedeni ile warfarin kullanan 81 hasta  $TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslandığında  $TTR \leq \%65$  olan hastaların ortalama RA hacmi  $73,50 \pm 38,72 \text{ cm}^3$ ;  $TTR \geq \%65$  olan grubun RA hacmi  $54,18 \pm 23,45 \text{ cm}^3$  olarak bulunmuştur.  $TTR \geq \%65$  olan grubun RA hacmi daha küçüktür ve aradaki fark istatistiksel yönde anlamlılığa eğilimlidir.(p:0,07)

Kalp kapak replasmanı nedeni ile warfarin kullanan 50 hasta  $TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslandığında  $TTR \leq \%65$  olan hastaların ortalama RA hacmi  $60,66 \pm 36,38 \text{ cm}^3$ ;  $TTR \geq \%65$  olan grubun ortalama RA hacmi  $57,15 \pm 51,50 \text{ cm}^3$  olarak

bulunmuştur.  $TTR \geq \%65$  olan grubun RA alanı daha küçüktür fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.(p:0,785)

Sağ atriyal alan ve hacim parametrelerinin özellikle yalnızca AF olan hastalarda belirgin olmak üzere genel hasta populasyonunda etkin warfarin kullanan grupta düşük bulunması, tedavinin sağ atriyal fonksiyonlarında düzelmeye yol açabileceğini düşündürmektedir

### **5.6.RV Alan, Hacim ve boyutları**

Endikasyondan bağımsız olarak hastalar  $TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslandığında  $TTR \geq \%65$  olan grupta RV alan, RV hacim ,RV bazal, mid bölge ve uzun eksen çapı daha küçüktür.  $TTR \leq \%65$  olan grupta RV alanı  $22,40 \pm 6,69 \text{ cm}^2$ ;  $TTR \geq \%65$  olan grupta RV alanı  $19,08 \pm 5,66 \text{ cm}^2$  olarak bulunmuştur ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.(p:0,03) RV hacim, RV bazal, mid bölge ve uzun eksen çapları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.(sırasıyla p:0,07; p:0,120; 0:0,182; p:0,71)

$TTR \geq \%65$ 'in üzerinde olan grupta RV alan istatistiksel anlamlılığa ulaşan derecede daha küçüktü fakat kılavuzlarda bu ölçümlerin sınırları hakkında bilgi verilmemektedir. RV hacim ve çapları arasında ise istatistiksel anlamlı derecede fark yoktu.

Kalp kapak replasmanı olmadan yalnızca AF nedeni ile warfarin kullanan 81 hasta  $TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslandığında  $TTR \leq \%65$ 'in altında olan hastaların ortalama RV alanı  $21,63 \pm 5,77 \text{ cm}^2$ ; RV hacim  $60,47 \pm 26,50 \text{ cm}^3$ ;  $TTR \geq \%65$ 'in üzerinde olan hastaların ortalama RV alanı  $18,21 \pm 5,45 \text{ cm}^2$ ; RV hacim  $45,60 \pm 22,79 \text{ cm}^3$  olarak bulunmuştur. Gruplar arası RV alan ve RV hacimdeki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.(sırasıyla p:0,014 ; p:0,013) RV bazal, mid bölge ve uzun eksen çapları  $TTR \geq \%65$  olan grupta daha küçüktür fakat gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla p:0,322; p:0,095; p:0,088)

Kalp kapak replasmanı nedeni ile warfarin kullanan 50 hasta  $TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslandığında  $TTR \leq \%65$  olan hastaların ortalama RV alanı  $25,06 \pm 8,94 \text{ cm}^2$ ;  $TTR \geq \%65$  olan hastaların ortalama RV alanı  $19,74 \pm 5,81 \text{ cm}^2$  olarak bulunmuştur ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ( p:0,042)  $TTR \geq \%65$  olan grupta RV hacim, RV bazal, mid bölge ve uzun eksen çapları da daha küçüktürfakat aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Sağ ventrikül alan ve hacim parametrelerinin özellikle yalnızca AF olan hastalarda belirgin olmak üzere genel hasta populasyonunda etkin warfarin kullanan grupta düşük bulunması, tedavinin sağ ventrikül fonksiyonlarında düzelmeye yol açabileceğini düşündürmektedir

### **5.7.İnferior Vena Cava Çapları**

Endikasyondan bağımsız olarak hastalar  $TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslandığında  $TTR \leq \%65$  olan hastaların maksimum IVC çapı ortalaması  $1,63 \pm 0,46$  cm;  $TTR \geq \%65$  olan grupta maksimum IVC çapı ortalaması  $1,43 \pm 0,52$  cm olarak bulunmuştur.  $TTR \geq \%65$  olan grupta IVC maksimum çapı, IVC minimum çapı daha küçük ve IVC kollaps indeksi daha fazla bulunmuştur. Gruplar arasında IVC maksimum çap ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken IVC minimum çap ve IVC kollaps indeksi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (sırasıyla  $p:0,024$ ;  $p:0,320$ ;  $p:0,517$ )

Kalp kapak replasmanı olmadan AF nedeni ile warfarin kullanan 81 hasta  $TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslandığında  $TTR \geq \%65$  olan grupta IVC maksimum çapı, IVC minimum çapı daha küçük ve IVC kollaps indeksi daha fazla bulunmuştur. Fakat gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (sırasıyla  $p:0,346$ ;  $p:0,773$ ;  $p:0,621$ )

Kalp kapak replasmanı nedeni ile warfarin kullanan 50 hasta  $TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslandığında  $TTR \geq \%65$  olan grupta IVC maksimum çapı, IVC minimum çapı daha küçük ve IVC kollaps indeksi daha fazla bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (sırasıyla  $p:0,163$ ;  $p:0,188$ ;  $p:0,156$ )

IVC maksimum çapı, IVC minimum çapı ve IVC kollaps indeksi parametreleri hasta sayısının daha fazla olduğu tüm warfarin kullanan hasta grubunda daha belirgin olmak üzere etkin warfarin tedavisi alan grupta daha iyi bulunması, tedavinin sağ atrial basıncı üzerinde olumlu etkilere yol açabileceğini düşündürmektedir.

### **5.8.RV E/Em**

$TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslandığında tüm gruplarda RV E/Em değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Bu RV lateral duvardan alınan Em değerleri ile Triküspid kapak üzerinden alınan E değerlerinin farklı kardiak siklularda alınması ve AF hastalarında disritminin farklı kardiak siklularda ciddi farka neden olmasından kaynaklanıyor olabilir.

## 5.9.Sol Atriyum

Endikasyondan bağımsız olarak, kalp kapak replasmanı olmadan yalnızca AF nedeniyle ve kalp kapak replasmanı nedeni ile warfarin kullanan hastalar  $TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslanınca gruplar arasında sol atrium çapları çok benzer bulundu.(sırasıyla  $p:0,861$ ;  $p:0,994$ ;  $p:0,994$ )

AF nedenli remodellinge uğrayan LA'nın etkin warfarin tedavisi ile çapının değişmediği görülmüştür. AF nedenli sol kalp kaynaklı emboliler sol kalp önünde ciddi bir yük oluşturmayacak emboliler olması nedeni ile periferik sol kalp kaynaklı embolilerde sol kalp genişlemez bu nedenle LA çapları arasında fark olmaması anlaşılabilir. Fakat sağ kalp kaynaklı PE'ler sağ kalp önünde ciddi bir yük oluşturmaları nedeni ile sağ kalp fonksiyon bozukluğunu AF'nin yaptığı remodellinge ek olarak artırabilir. Çalışmamızda etkin warfarin tedavisi sonucu LA çapları arasında fark bulunmazken RA alanları arasında fark bulunması etkin warfarin tedavisinin sağ kalp kaynaklı mikroembolileri engelleyerek sağ kalp fonksiyonlarındaki bozulmayı engelleyebileceğini aradaki farkın gruplar arasında AF nedenli remodellingin farklı olmasından kaynaklanmadığını göstermektedir.

## 5.10. Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

Endikasyondan bağımsız olarak hastalar  $TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslandığında  $TTR \leq \%65$  olan hastaların ortalama ejeksiyon fraksiyonu  $\% 54,06 \pm 8,94$ ;  $TTR \geq \%65$  olanların ortalama ejeksiyon fraksiyonu ortalama  $\%56,84 \pm 5,50$  olarak bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.( $p:0,031$ )

Kalp kapak replasmanı olmadan AF nedeni ile warfarin kullanan 81 hasta  $TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslandığında  $TTR \leq \%65$  olan hastaların ortalama ejeksiyon fraksiyonu  $\%54,08 \pm 8,37$ ;  $TTR \geq \%65$  olanların ortalama ejeksiyon fraksiyonu  $\%57,84 \pm 4,19$  olarak bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.( $p:0,009$ )

Kalp kapak replasmanı nedeni ile warfarin kullanan 50 hasta  $TTR \geq \%65$  olup olmamasına göre kıyaslandığında  $TTR \leq \%65$  olan hastaların ortalama ejeksiyon fraksiyonu  $\%54,00 \pm 10,99$ ;  $TTR \geq \%65$  olanların ortalama ejeksiyon fraksiyonu  $\%56,11 \pm 6,26$  olarak bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.( $p:0,482$ )

Endikasyondan bağımsız olarak ve kalp kapak replasmanı olmadan AF nedenli warfarin kullanan hastaların ejeksiyon fraksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasına rağmen bu iki grupta da warfarin tedavisi öncesi değerlere göre PAB



değerlerinin düşmesi bulunan değerlerin ejeksiyon fraksiyonundaki farktan kaynaklanmadığını düşündürmektedir.

## 6.SONUÇ

Toplumda %1-2 oranıyla en sık görülen kardiyak aritmi olan AF ciddi bir morbidite ve mortalite nedenidir. ( Go AS 2001, Kirchhof P 2007)

AF' de sistemik embolilerin kaynağı LA özellikle de LAA'dır. AF' de sol kalp kaynaklı embolilerin arttığı net olarak bilinmekle beraber sağ kalp kaynaklı trombüslerin artıp artmadığı ile ilişkili net veriler yoktur. AF' si olan hastalarda RAA'da %7,5 oranında trombüs görülmektedir. AF' si olan hastalarda belirgin bir inme saptanmaksızın küçük embolik olayların bilişsel işlev bozukluğuna neden olabileceği düşünülmektedir. (Knecht S 2008) Aynı şekilde AF' si olan hastalarda PE kliniği oluşmadan sağ kalp kaynaklı küçük mikroemboliler nedeniyle sağ kalp fonksiyonları bozulabilir. Sistemik embolilerde serebral emboli gibi durumlarda çok geniş bir yatağın küçük bir parçası etkilendiği için sol kalp fonksiyonları bozulmazken sağ kalp kaynaklı PE'lerde nispeten daha küçük bir vasküler yatak etkilendiği için sağ kalp fonksiyonları bozulabilir. Çalışmamızda bu amaçla etkin warfarin tedavisinin sağ kalp kaynaklı embolileri önleyerek sağ kalp fonksiyonlarındaki bozulmayı etkileyip etkilemediğine bakılmıştır. Bildiğimize göre literatürde bu amaçla sağ ventrikül fonksiyonlarını kıyaslayan bir çalışma yoktur. TTR %65 in üzerindeki değerlerde tüm warfarin kullanan populasyonda PAB (p:0,042), RV alan(p:0,03), RA alan(p:0,036), RA hacim(p:0,039), IVC'nin maksimum çapı; kalp kapak replasmanı olmadan AF nedeni ile warfarin kullanan grupta TAPSE(p:0,043), RV alan(p:0,014), RV hacim(p:0,013), RA alan(p:0,037), RA hacim(0,007); kalp kapak replasmanı nedeni ile warfarin kullanan grupta RV alan(p:0,042) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak daha iyi olduğu görülmüştü. Bu gruplarda LA çapları arasında fark olmaması sağ kalp kaynaklı değerlerin AF' ye bağlı remodellingin oluşturabileceği bias nedeni ile değil etkili warfarin tedavisinin önlediği mikroemboliler nedeni olabileceğini göstermektedir. AF nedeni mortalite ve morbiditeyi önlemek için yapılan bazı çalışmalarda(LAA'yı kapatmak gibi) çelişkili klinik sonuçlarının bulunmasının bir nedeninin de AF' ye bağlı sağ kalp kaynaklı emboliler olabileceğini göstermektedir. Bu çalışma AF' de morbidite ve mortaliteyi azaltmak için sağ kalp kaynaklı patolojilerinde göz önüne alınmasını (örneğin transözefajial ekokardiografide RAA'nın da rutin incelenmesi) sağ kalp fonksiyonlarının düzelmesi için %65 üzeri zaman aralığında(çalışmamızdaki TTR değeri) INR'nin 2'nin üzerinde tutulması gerektiğini göstermekte fakat daha kesin bilgiler için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7.KISITLILIKLAR

Çalışmamızdaki en büyük kısıtlılık hasta sayısının yetersiz olması idi. Ayrıca çalışmamızda etkin antikoagülasyon olarak INR'nin 2 'nin üzerinde olması kabul edildi. Kanama komplikasyonu ve klinik olarak fonksiyonel kapasite, yaşam kalitesi üzerine etkileri hakkında veri toplanmadı. Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğunun warfarin tedavisine başlanma zamanındaki PAB değerine ulaşılabilirdi ve zaman içindeki PAB değişimi değerlendirilebilirdi fakat RV değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağlayan ve çalışmamızda da değerlendirilen RV Sm, TAPSE, sağ kalp boşluklarının ölçüleri, IVC çapları gibi bilgilere ulaşamadı ve bunun warfarin tedavisine nasıl yanıt verdiği değerlendirilemedi. Çalışmamızda TTR%50-55-60-65-70 için değerlendirmeler yapıldı ve çalışmada bahsedilen faydaların TTR %65 üzeri değerlerde ortaya çıktığı görüldü. Yaptığımız araştırmalarda literatürde bu yönde veriler bulunamadı. Değerlendirilen tüm gruplarda kıyaslamalı bakılabilen tek değer olan PAB değerinin TTR %65 üzerindeki değerlerde düştüğü TTR %65'in altındaki değerlerde arttığı görüldü fakat bu fark tüm hastalar ele alındığında istatistiksel olarak anlamlı iken kalp kapak replasmanı olan ve kalp kapak replasmanı olmadan AF'si olan hastalar tek tek ele alındığında anlamsız idi. Muhtemelen daha geniş popülasyonun değerlendirildiği çalışmalarda bu gruplarda da farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşacağı düşünülmektedir. Literatürde yapılan doku doppler çalışmalarında genel olarak AF hastaları dışlanmaktadır. Çalışmamızda AF hastalarına doku Doppler yapılmıştır fakat kapak ve RV lateral duvardan alınan değerler değerlendirmenin yapıldığı ekokardiyografi cihazının tek doppler trasesi olması nedeniyle farklı kardiyak siklularda alındığı için hatalı ölçümlere neden olması ihtimali mevcuttur. Daha büyük hasta gruplarında antikoagulan tedaviye başlamadan önce ve takipte kontrol ekolarının yapıldığı prospektif çalışmalar daha kesin bilgiler verecektir.

## 8.KAYNAKLAR

- Aberg H. Atrial fibrillation. I: A study of atrial thrombosis and systemic embolism in a necropsy material. *Acta Med Scand* 1969;185:373-9.
- Agnelli G, Buñler HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al.. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799–808.
- Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139(1):19–25.
- Anderson FA Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I9–I16.
- Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2006;166(2):169–175.
- Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoepfer MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S55-66)
- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buñler HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499–2510.
- Bilge M, Eryonucu B, Güler N, Erkoç R. Right atrial appendage function in patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation. *Jpn Heart J.* 2000;41:451-462.
- Black IW, Hopkins AP, Lee LCL, Walsh WF. Left atrial spontaneous contrast echo: a clinical and echocardiographic analysis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:398-404.
- Boscheri A, Wunderlich C, Langer M, Schoen S, Wiedemann B, Stolte D, et al. Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality and echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Am Heart J* 2010;160(2):294–300.
- Buñler HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(15):1406–1415.
- Buñler HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366(14):1287–1297.
- Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, Bishop P, Egan JJ, Ray SG. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiography*
- Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ* 2011; 1(3):365–376.
- Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009;101(5):886–892.
- Casazza F, Bongarzoni A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;79(10):1433–1435.

- Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8(5):957–970.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98(4):756–764.
- Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez Onsurbe P, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1988; 9(5):534–540.
- Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002;122(4):1440–1456.
- Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(3):520–526.
- Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996; 94:1600–1606.
- de Divitiis M, Omran H, Rabahieh R, et al. Right atrial appendage thrombosis in atrial fibrillation: its frequency and its clinical predictors. *Am J Cardiol*. 1999;84:1023-1028.
- DeGeorgia MA, Chimowitz MI, Hepner A, Armstrong WF. Right atrial spontaneous contrast: echocardiographic and clinical features. *Int J Card Imaging* 1994;10:227-32.
- Fremont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest* 2008;133:358-62.
- Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967–975.
- Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005;25(5):843–848
- Gex G, Gerstel E, Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, et al. Is atrial fibrillation associated with pulmonary embolism? *J Thromb Haemost* 2012; 10: 347–51.)
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–2375.
- Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeiffenberger J, Morawietz H, Strugala D, et al. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J* 2009;30:1411–1420.
- Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341(8844):507–511.
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353(9162):1386–1389

- Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008a;117: 1717-31.)
- Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008b;117: 1436-48.)
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867.
- Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol* 2012;87 Suppl 1:S63–S67.
- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(3):370–372.
- Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW Jr., Haghi D, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2012; 39(4):919–926.
- Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, Heublein DM, Darbar D, Herron KJ, et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008;359:158–165.
- Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983;98(6):891–899.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–1026.
- Jime'nez D, Aujesky D, Moores L, Go'mez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170(15):1383–1389
- Jordan RA, Scheifley CH, Edwards JE. Mural thrombosis and arterial embolism in mitral stenosis. *Circulation* 1951;3:363-7.
- Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997;111(5):1241–1245.
- Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984;107: 526-31.
- Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129(12):1044–1049.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I22–I30
- Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2007;35(8):1948–1954.
- Kinch JW, Ryan TJ. Right ventricular infarction. *N Engl J Med* 1994;330: 1211-7.

- Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817.
- Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference ‘Research perspectives in AF’. *Eur Heart J* 2009;30:p2969–2977c.
- Knecht S, Oelschlager C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;29:2125–2132.
- Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Bluemel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998;97(19):1946–1951.
- Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, Pacho S, Wojciechowski A, Jankowski K, et al. Assessment of renal dysfunction improves troponin-based short-term prognosis in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2010;8(4):651–658.
- Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006;95(6):963–966.
- Levine MN, Goldhaber SZ, Gore JM, Hirsh J, Califf RM. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism. *Chest* 1995;108(4 Suppl):291S–301S.
- Lindqvist P, Waldenstrom A, Henein M, Morner S, Kazzam E. Regional and global right ventricular function in healthy individuals aged 20-90 years: a pulsed Doppler tissue imaging study: Umea General Population Heart Study. *Echocardiography* 2005;22:305-14.)
- Manning WJ, Silverman DI, Keighley CS, Oettgen P, Douglas PS. Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1354-1361.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.
- Marcello de Divitiis, Heyder Omran, Rami Rabahieh, Barbara Rang, Stefan Illien, Rainer Schimpf, et al. Right Atrial Appendage Thrombosis in Atrial Fibrillation: Its Frequency and Its Clinical Predictors. *Am J Cardiol* 1999;84:1023–1028)
- Mats Ögren, David Bergqvist, Henry Eriksson, Bengt Lindblad and Nils H. Sternby Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23 796 consecutive autopsies. *European Heart Journal* (2005) 26, 1108–1114)
- McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28(3):288–294.
- Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999;27(3):540–544.

- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119–125.
- Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1984;130(5):870–874
- Muller H, Burri H, Lerch R. Evaluation of right atrial size in patients with atrial arrhythmias: comparison of 2D versus real time 3D echocardiography. *Echocardiography* 2008a;25:617-23.
- Muller H, Noble S, Keller PF, Sigaud P, Gentil P, Lerch R, et al. Biatrial anatomical reverse remodelling after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: evidence from real-time three-dimensional echocardiography. *Europace* 2008b;10:1073-8.
- Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423–434.
- Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534–1539
- Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422–2434.
- P Noel, F Gregoire, A Capon and P Lehert. Atrial fibrillation as a risk factor for deep venous thrombosis and pulmonary emboli in stroke patients. *Stroke*. 1991;22:760-762)
- Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;128(3):243–245.
- Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, Kipfmüller F, Solomon SD, Costello P, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;109: 2401-4
- Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005;331(7511):259.
- Rozenberg V, Boccara F, Benhalima B, Lamisse N, Buyukoglu B, Cohen A. Comparison of echocardiographic markers of embolism in atrial flutter and fibrillation: frequency of protruding atherosclerotic plaques in the thoracic aorta. *Echocardiography*. 2000;17:555-562.
- Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, Ogawa S, Maruyama Y, Yokota Y, et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006;37:447–451.
- Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997;336(6):
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342–2352.
- Sebbag I, Rudski LG, Therrien J, Hirsch A, Langleben D. Effect of chronic infusion of epoprostenol on echocardiographic right ventricular myocardial performance index and its relation to



- clinical outcome in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2001; 88:1060-3.
- Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000;48(1):23–33.
- Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85(2):462–468.
- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354(22):2317–2327.
- Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112(4):974–979
- Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med* 2012;125(5):465–470.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359–364.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86:516–521.
- Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P, Weinbroum AA. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung* 2006;184(1):1–5.
- Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:838-47.
- Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448 e1–e19.
- Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ; ICOPER Study Group. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 18;41(12):2245-51. PubMed PMID: 12821255.)
- van De Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24(1):28–66.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(23 Suppl 1):I4–I8.
- Willoughby SR, Roberts-Thomson RL, Lim HS, Schultz C, Prabhu A, De Sciscio P, et al. Atrial platelet reactivity in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*.; 2010; 7(9): 1178-83 393–398.
- Yasuoka Y, Naito J, Hirooka K, Chin W, Miyatake K, Kusuoka H, et al. Right atrial spontaneous echo contrast indicates a high incidence of perfusion defects in pulmonary scintigraphy in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels*; 2009; 24(1):32-6)

Zong PU, Tune DJ, Downey HF. Mechanisms of oxygen demand/supply balance in the right ventricle. *Exp Biol Med* 2005;230:507-19