

# Akut Pulmoner Embolide Tanı ve Tedavi Kılavuzu

## Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavisi Görev Grubu

**Yazarlar/Görev Grubu Üyeleri: Adam Torbicki, Başkan (Polonya)\*, Arnaud Perrier (İsviçre), Stavros Konstantinides (Almanya), Giancarlo Agnelli (İtalya), Nazzareno Galiè (İtalya), Piotr Pruszczyk (Polonya), Frank Bengel (ABD), Adrian J.B. Brady (İngiltere), Daniel Ferreira (Portekiz), Uwe Janssens (Almanya), Walter Klepetko (Avusturya), Eckhard Mayer (Almanya), Martine Remy-Jardin (Fransa) ve Jean-Pierre Bassand (Fransa)**

*Yazarların çalıştıkları kurumlar, ESC'nin internet sitesinde, bu kılavuza ayrılmış sayfada bulunmaktadır (www.escardio.org/guidelines)*

**ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi (UKK): Alec Vahanian, Başkan (Fransa), John Camm (İngiltere), Raffaele De Caterina (İtalya), Veronica Dean (Fransa), Kenneth Dickstein (Norveç), Gerasimos Filippatos (Yunanistan), Christian Funck-Brentano (Fransa), Irene Hellemans (Hollanda), Steen Dalby Kristensen (Danimarka), Keith McGregor (Fransa), Udo Sechtem (Almanya), Sigmund Silber (Almanya), Michal Tendera (Polonya), Petr Widimsky (Çek Cumhuriyeti) ve Jose Luis Zamorano (İspanya)**

**Belgeyi Gözden Geçirenler: Jose-Luis Zamorano (UKK Gözden Geçirme Koordinatörü) (İspanya), Felicita Andreotti (İtalya), Michael Ascherman (Çek Cumhuriyeti), George Athanassopoulos (Yunanistan), Johan De Sutter (Belçika), David Fitzmaurice (İngiltere), Tamas Forster (Macaristan), Magda Heras (İspanya), Guillaume Jondeau (Fransa), Keld Kjeldsen (Danimarka), Juhani Knuuti (Finlandiya), Irene Lang (Avusturya), Mattie Lenzen (Hollanda), Jose Lopez-Sendon (İspanya), Petros Nihoyannopoulos (İngiltere), Leopoldo Perez Isla (İspanya), Udo Schwehr (Almanya), Lucia Torracca (İtalya) ve Jean-Luc Vachery (Belçika)**

**Anahtar sözcükler** Pulmoner emboli • Venöz tromboz • Şok • Hipotansiyon • Göğüs ağrısı • Dispne  
• Kalp yetersizliği • Tanı • Prognoz • Tedavi • Kılavuz

\*Yazışma adresi: Department of Chest Medicine, Institute for Tuberculosis and Lung Diseases, ul. Plocka 26, 01-138 Varşova, Polonya. Tel: +48 22 431 2114, Faks: +48 22 431 2414; E-posta: a.torbicki@igichp.edu.pl

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kılavuzları'nın içeriği yalnızca bireysel ve eğitim amaçlı kullanım için yayımlanmıştır. Ticari kullanıma izin verilmemektedir. ESC kılavuzlarının hiçbir bölümü ESC'nin yazılı izni olmaksızın tercüme edilemez, hiçbir şekilde çoğaltılamaz. European Heart Journal'ın yayımcısı ve ESC adına bu tür izinler konusunda yetkili olan Oxford University Press'e yazılı olarak başvurularak, izin alınabilir.

Uyarı: ESC Kılavuzları ESC'nin görüşlerini yansıtmaktadır ve kaleme alındıkları zamanda mevcut kanıtlar dikkatli bir şekilde gözden geçirildikten sonra ulaşılmış görüşlerdir. Sağlık çalışanlarının, klinik açıdan karar verirken, bunların hepsini dikkate almaları tavsiye edilir. Bununla beraber, kılavuzlar, sağlık çalışanlarının her bir hasta için hasta ile veya gerekli olduğunda hastanın velisi veya bakıcısına danışarak uygun kararı vermek için gereken bireysel yükümlülüklerini ortadan kaldırmaz. Reçete edilen ilaç veya cihazlarla ilgili kural ve yasal hükümlerin geçerliliğini kontrol etmek de sağlık çalışanının sorumluluğundadır.

© European Society of Cardiology 2008. Bütün hakları saklıdır. İzin için e-posta adresi: journals.permissions@oxfordjournals.org

## İçindekiler

|  |    |
|--|----|
| Kısaltmalar listesi  | 2  |
| Önsöz  | 2  |
| Giriş  | 3  |
| Epidemiyoloji  | 4  |
| Zemin hazırlayan etkenler  | 4  |
| Doğal seyir  | 4  |
| Fizyopatoloji  | 5  |
| Pulmoner embolinin ciddiyeti                                     | 6  |
| Tanı   | 7  |
| Klinik tablo   | 7  |
| Klinik açıdan olasılığın değerlendirilmesi                       | 7  |
| D-dimer  | 8  |
| Kompresyon ultrasonografisi ve bilgisayarlı tomografik venografi | 9  |
| Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi                               | 9  |
| Bilgisayarlı tomografi   | 10 |
| Pulmoner anjiyografi   | 11 |
| Ekokardiyografi  | 12 |
| Tanı stratejileri  | 13 |
| Yüksek riskli pulmoner emboli şüphesi                            | 13 |
| Yüksek riskli olmayan pulmoner emboli şüphesi                    | 14 |
| Prognostik değerlendirme   | 17 |
| Hemodinamik durumun klinik değerlendirmesi                       | 17 |
| Sağ ventrikül işlev bozukluğunun belirteçleri                    | 17 |
| Miyokart hasarı belirteçleri                                     | 18 |
| Ek risk belirteçleri   | 19 |
| Prognostik değerlendirme stratejisi                              | 20 |
| Tedavi   | 20 |
| Hemodinamik destek ve solunum desteği                            | 20 |
| Tromboliz  | 21 |
| Cerrahi pulmoner embolektomi                                     | 22 |
| Perkütan kateterle embolektomi ve fragmantasyon                  | 22 |
| Başlangıçta antikoagülasyon                                      | 23 |
| Tedavi stratejileri  | 25 |
| Yüksek riskli pulmoner emboli                                    | 25 |
| Yüksek riskli olmayan pulmoner emboli                            | 25 |
| Uzun süreli antikoagülasyon ve ikincil profilaksi                | 26 |
| Venöz filtreler  | 27 |
| Özgül sorunlar   | 28 |
| Gebelik  | 28 |
| Malignite  | 29 |
| Sağ kalpte trombus   | 29 |
| Heparine bağlı trombositopeni                                    | 30 |
| Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon                      | 30 |
| Trombotik olmayan pulmoner emboli                                | 31 |
| Kaynaklar  | 32 |

## Kısaltmalar listesi

|         |                                       |
|---------|---------------------------------------|
| anti-Xa | antifaktör Xa aktivitesi              |
| aPTT    | aktive parsiyel tromboplastin zamanı  |
| BNP     | beyin natriüretik peptid              |
| BT      | bilgisayarlı tomografi                |
| ÇDBT    | çok detektörlü bilgisayarlı tomografi |

|                  |  |
|------------------|--|
| DMAH             | düşük molekül ağırlıklı heparin  |
| DVT              | derin ven trombozu   |
| EKG              | elektrokardiyogram   |
| ELISA            | enzim bağlı immünosorban test  |
| GA               | güven aralığı  |
| HBT              | heparine bağlı trombositopeni  |
| ICOPER           | (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) Uluslararası Eşgüdümlü Pulmoner Emboli Kayıt Sistemi |
| INR              | uluslararası normalize edilmiş oran  |
| KTEPH            | kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon  |
| KUS              | venöz kompresyon ultrasonografisi  |
| KVA              | K vitamini antagonisti   |
| LV               | sol ventrikül  |
| NPD              | negatif prediktif değer  |
| NT-proBNP        | N-terminal proBNP  |
| OO               | olasılık oranı   |
| PaO <sub>2</sub> | arteriyel oksijen basıncı  |
| PE               | pulmoner emboli  |
| PIOPED           | (Prospective Investigation On Pulmonary Embolism) Pulmoner Emboli Tanısı ile İlgili Prospektif Araştırma     |
| PPD              | pozitif prediktif değer  |
| rtPA             | rekombinan doku plazminojen aktivatörü   |
| RV               | sağ ventrikül  |
| SKB              | sistolik kan basıncı   |
| TDBT             | tek detektörlü bilgisayarlı tomografi  |
| V/Q sintigrafisi | ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi   |
| VCI              | vena cava inferior   |
| VTE              | venöz tromboemboli   |

## Önsöz

Kılavuzlar ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri, hekimlere, belirli bir tanı ya da tedavi yönteminin risk/yarar oranının yanı sıra, sonlanım üzerindeki etkisini de göz önüne alarak, belirli bir durumdan mustarip tipik bir hastaya yönelik en iyi tedavi stratejilerinin seçiminde yardımcı olmak amacıyla, belirli bir konu hakkında mevcut bütün kanıtları özetler. Kılavuzlar, konuya ilişkin temel kitapların yerini tutmaz. Tıbbi kılavuzların yasal açıdan taşıdığı anlam, daha önce tartışılmıştır.

Geçen yıllarda, diğer dernekler ve örgütlerin yanı sıra Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC: European Society of Cardiology) tarafından çok sayıda Kılavuz ve Uzman Görüş Birliği Belgesi yayımlanmıştır. Kılavuzların klinik uygulama üzerindeki etkisi nedeniyle, alınan bütün kararların kullanıcı için şeffaflaştırılmasını sağlamak amacıyla kılavuzların geliştirilmesine ilişkin kalite ölçütleri belirlenmiştir. ESC Kılavuzları ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri'nin hazırlanması ve yayımlanması ile ilgili tavsiyelere ESC'nin internet sitesinden (<http://www.escardio.org/guidelines>) ulaşılabilir.

Kısaca özetlemek gerekirse, belirli bir alandan seçilen uzmanlar, belirli bir durumun tedavisi ve/veya önlenmesine ilişkin yayımlanmış bütün kanıtları kapsamlı biçimde inceler. Risk-yarar oranının değerlendirilmesi de dahil, tanı ve tedavi işlemlerinin eleştirel değerlendirmesi yapılır. Daha büyük toplumlarda, veri mevcutsa, beklenen sağ-

lık sonlanımlarının tahminleri de değerlendirmeye dahil edilir. Belirli tedavi seçenekleri ile ilgili kanıt düzeyi ve tavsiyenin gücü, *Tablo 1* ve *2'*de anahatlarıyla belirtilen, önceden tanımlanmış ölçeklere göre değerlendirilerek derecelendirilir.

Metni oluşturan panellere katılan uzmanlar, gerçek ya da olası çıkar çatışması kaynakları olarak algılanabilecek bütün bağlantılar için bir açıklama sunar. Bu açıklama formları, ESC'nin merkezi olan Avrupa Kalp Meclisi'ndeki (European Heart House) dosyalarda saklanır. Kılavuz metninin oluşturulma süreci boyunca, çıkar çatışmaları ile ilgili herhangi bir değişiklik ESC'ye bildirilmelidir. Görev Grubu raporu mali açıdan bütünüyle Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından desteklenmiştir ve farmasötik endüstrinin herhangi bir katkısı olmamıştır.

ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi (UKK), Görev Grupları, uzman grupları ve görüş birliği panelleri tarafından hazırlanan yeni Kılavuz ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri'nin denetimi ve koordinasyonundan sorumludur. Komite ayrıca, Kılavuzlar ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri'nin ya da bildirimlerin onaylanmasından da sorumludur. Belge son şeklini aldıktan ve Görev Grubu'nda rol alan bütün uzmanlar tarafından onaylandıktan sonra, gözden geçirilmek üzere dışarıdan uzmanlara gönderilir. Belge yeniden incelenir ve son olarak UKK tarafından onaylanmasını takiben yayımlanır.

Kılavuzun yayımlanmasından sonra, mesajın yayılması çok önemlidir. Cepte taşınabilen versiyonların ve kişisel dijital erişime olanak ta-

nyan, internet üzerinden indirilebilir versiyonların hazırlanması bu açıdan yarar sağlar. Bazı anketler, son kullanıcıların kılavuzların varlığından haberdar olmayabileceğini ya da bunları, uygulamada kullanmadıklarını göstermiştir. Bu nedenle, yeni kılavuzlar için uygulama programlarının hazırlanması, bilginin dağılımında önemli bir bileşendir. Toplantılar ESC tarafından düzenlenir ve Avrupa'daki üye derneklere ve fikir öncülerine yönlendirilir. Kılavuzlar, ESC'ye üye dernekler tarafından onaylandıktan ve kullanılacağı ülkenin diline tercüme edildikten sonra, uygulama toplantıları ülke düzeyinde de gerçekleştirilebilir. Klinik tavsiyelerin doğru biçimde uygulanmasının hastalığın sonlanımını olumlu yönde etkileyebileceği gösterilmiştir ve bu nedenle, uygulama programlarına gereksinim vardır.

Buna bağlı olarak, Kılavuzları ya da Uzman Görüş Birliği Belgeleri'ni kaleme alma görevi, yalnızca en yeni araştırma sonuçlarının entegrasyonunu değil, aynı zamanda tavsiyelere yönelik eğitim araçlarının ve uygulama programlarının oluşturulmasını da içerir. Klinik araştırma ile kılavuzların yazılması ve bunların klinik uygulamada kullanılması arasındaki halka sadece, gerçek yaşamdaki günlük uygulamanın kılavuzlarda tavsiye edilenlerle uyumlu olup olmadığını doğrulamak amacıyla yapılan anketler ve tutulan kayıtlarla tamamlanır. Bu anketler ve kayıtlar, kılavuzların uygulanmasının hasta sonlanımları üzerindeki etkisinin de değerlendirilmesine olanak tanır. Kılavuz ve tavsiyeler, gündelik uygulamalarında hekime karar vermesinde yardımcı olmalıdır, ancak her hastanın bireysel tedavisi ile ilgili nihai karar, o hastanın tedavisini üstlenen hekime aittir.

**Tablo 1 Tavsiye sınıfları**

|           |  |
|-----------|--|
| Sınıf I   | Belirli bir tedavi ya da işlemin faydalı, kullanılabilir ve etkili olduğuna dair kanıtlar ve/veya genel görüş birliği                          |
| Sınıf II  | Belirli bir tedavi ya da işlemin yararlılığı/etkinliğine ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya görüş ayrılığı                                     |
| Sınıf IIa | Kanıt/görüşün ağırlığı, yöntemin yararlı/etkin olduğu yönünde  |
| Sınıf IIb | Kanıt/görüş ile yöntemin yararlı/etkin olduğu yeterince belirlenmemiş  |
| Sınıf III | Belirli bir tedavi ya da işlemin yararlı/etkili olmadığına ve bazı durumlarda zararlı olabileceğine ilişkin kanıtlar ya da genel görüş birliği |

**Tablo 2 Kanıt düzeyleri**

|                |  |
|----------------|--|
| Kanıt düzeyi A | Çok sayıda randomize klinik çalışma <sup>a</sup> ya da meta-analizden elde edilen veriler                      |
| Kanıt düzeyi B | Tek bir randomize klinik çalışma <sup>a</sup> ya da randomize olmayan, büyük çalışmalardan elde edilen veriler |
| Kanıt düzeyi C | Uzmanların görüş birliği ve/veya küçük çalışmalar, retrospektif çalışmalar, kayıt sistemleri                   |

<sup>a</sup>Ya da büyük tanı testleri veya stratejileri için doğruluk veya sonlanım çalışması/çalışmaları.

## Giriş

Pulmoner emboli (PE) görece sık karşılaşılan bir kardiyovasküler acil durumdur. Pulmoner arteriyel yatağın tıkanması sonucu, yaşamı tehdit eden akut, ama potansiyel olarak geri dönüşlü sağ ventrikül yetersizliğine yol açabilir. PE tanısının konması güçtür ve özgül bir klinik tablo ile ortaya çıkmadığı için gözden kaçabilir. Buna karşılık, erken tedavinin son derece etkili olması nedeniyle, erken tanı konması çok önemlidir. Klinik tabloya göre, başlangıç tedavisi esas olarak ya tıkanmış pulmoner arterlerden (PA) akımın yeniden sağlanarak yaşamın kurtarılmasını ya da ölümcül olabilen erken yinelemelerin önlenmesini hedefler. Hem başlangıç tedavisi hem de ikincil önleme için gereken uzun süreli antikoagülasyon, uygun biçimde geçerliliği sınanmış bir tanı stratejisiyle her hasta için doğrulanmalıdır.<sup>1</sup>

PE'nin epidemiyolojisi, zemin hazırlayan faktörler, doğal öyküsü ve fizyopatolojisi, bir başka yayında kapsamlı olarak açıklanmıştır.<sup>2-5</sup> Bu belge PE'de tanı, prognoz değerlendirmesi ve tedavi ile ilgili mevcut ve geçerliliği sınanmış yöntemler üzerinde odaklanmaktadır. Daha önceki kılavuzların tersine, tanı işlemlerinin kanıt düzeylerini derecelendirmeyi tercih ettik. En sağlam veriler, geniş ölçekli doğruluk ve sonlanım çalışmalarından elde edilmiştir. Doğruluk çalışmaları, test sonuçlarını referans bir tanı ölçütü ile karşılaştırarak (altın standart olarak adlandırılır), bir tanı testinin özelliklerini (duyarlılık ve özgüllük) belirlemek üzere tasarlanmıştır. Sonlanım çalışmaları, klinik karar vermede belirli bir tanı testi ya da stratejisinin kullanıldığı hasta sonlanımlarını değerlendirir. PE alanında sonlanım ölçümü, antikoagülanlarla tedavi uygulanmayan hastalarda 3 aylık izlem sırasında gelişen tromboembolik olayların [derin ven trombozu (DVT) ya da PE] oranıdır. Karşılaştırmada referans, üst sınırı %95 güven aralığında

(GA) %3 olan, %1-2 civarındaki negatif konvansiyonel pulmoner anjiyografiden sonra, tedavi uygulanmayan hastalarda 3 aylık izlem sırasındaki DVT ya da PE oranıdır.<sup>6</sup> Sonlanım çalışmalarının avantajı, normal klinik koşullarda kolayca gerçekleştirilebilmeleri ve bu nedenle, sonuçlarının genellenebilmesidir. Buna karşılık, yalancı pozitif sonuçlar ve potansiyel gereksiz tedavi ile ilgili bilgi vermezler. Tanı çalışmalarından elde edilen kanıt düzeylerini derecelendirmek için aşağıdaki ölçütleri kullandık:

- Çoğul karşılaştırma ya da sonlanım çalışmaları veya meta-analizlerden elde edilen verilerde kanıt düzeyi A olarak kabul edilmiştir.
- Tek büyük karşılaştırma ya da sonlanım çalışmasının verilerinde kanıt düzeyi B olarak kabul edilmiştir.
- Uzman görüş birliği ve/veya küçük karşılaştırma ya da sonlanım çalışmalarından elde edilen verilerde kanıt düzeyi C olarak kabul edilmiştir.

ESC'nin PE Klinik Uygulama Kılavuzu'nun 2000 yılında yayımlanan ilk baskısı, *Eur Heart J*'nin internet sitesinden en fazla indirilen belgeler arasındadır.<sup>7</sup> Güncellenen kılavuzu ESC'nin eski başkanı Prof. Henri Denolin, Fransız Kalp Derneği'nin eski başkanı Prof. Mireille Brochier, Çekoslovak Kalp Derneği'nin eski başkanı Prof. Jiri Widimsky ve ESC Pulmoner Dolaşım Çalışma Grubu'nun eski başkanı Prof. Mario Morpurgo'ya ve akut pulmoner embolinin tanı ve klinik tedavisinin daha etkin hale getirilmesinin yolunu açan diğer saygın kardiyologlara ithaf ediyoruz.

## Epidemioloji

PE ve DVT, venöz tromboemboli (VTE) ile ilgili iki klinik tablodur ve zemin hazırlayan etkenler ortaktır. Olguların çoğunda PE, DVT'nin bir sonucudur. Proksimal DVT'si olan hastaların yaklaşık %50'sinde, genellikle klinik olarak semptomsuz seyreden, akciğer sintigrafisinde saptanan PE vardır.<sup>8</sup> PE'li hastaların yaklaşık %70'inde, duyarlı tanı yöntemleri kullanılırsa, bacaklarda DVT saptanabilir.<sup>5,9</sup>

VTE'nin epidemiyolojisi kısa süre önce gözden geçirilmiştir.<sup>4</sup> DVT ve PE, VTE olarak adlandırılan tek bir hastalığın farklı yansımaları olmakla birlikte, PE'yi DVT'den ayıran bazı özellikler söz konusudur. PE'nin başlangıçtaki akut atağına ya da yineleyen ataklara bağlı ölüm riski, başlangıçta DVT ile başvuranlarla karşılaştırıldığında, PE ile başvuran hastalarda daha yüksektir.<sup>10</sup> Prospektif kohort çalışmalarına göre, PE için akut olgularda ölüm oranı %7 ile 11 arasında değişmektedir.<sup>11</sup> Yineleyen ataklar, başlangıçta PE ile başvuran hastalarda, DVT ile başvuran hastalara göre üç kat daha fazla görülme eğilimindedir (PE'den sonra yaklaşık %60'a karşılık DVT'den sonra %20).<sup>11</sup>

ABD'de hastaneye yatan hastalar arasında PE prevalansı, 1979-1999 yılları arasında toplanan verilere göre %0.4'tür.<sup>12</sup> Yılda, 100 000 kişi başına 40-53 kişiye PE tanısı konmasına karşılık, ABD'de yıllık insidansın 600 000 olgu olduğu tahmin edilmektedir.<sup>13</sup> Avrupa'da buna karşılık gelen değerler bilinmemektedir. Bölgesel kayıtlar arasında, nüfusu 230 000 olan Malmö'da (İsveç) 1987 yılında kaybedilen bireylerin %79'unda yapılan 2356 otopsinin analizi, 595 kişide (%25) VTE, buna karşılık 431 kişide (%18.3) PE olduğunu ortaya çıkarmıştır.<sup>14</sup> Üç yüz sekiz (%13.1) otopside, PE'nin ölümün esas nedeni ya da ölüme katkıda bulunan neden olduğu düşünülmüştür. Aynı dönem içinde, aynı toplulukta akciğer

sintigrafisi ile tanı konan PE insidansı, bütün Malmö bölgesinde yalnızca 48 olgudur (%2). Otopsi, flebografi ve akciğer sintigrafisi sonuçlarına göre, çalışmacılar Malmö'daki VTE insidansının 42.5/10 000 kişi/yıl olduğunu tahmin etmişlerdir. Ancak verilerin yeniden hesaplanması ile, PE insidansının 20.8/10 000 kişi/yıl olduğu gösterilmiştir.<sup>14</sup> Brötanya'da (Fransa) yaşayan 342 000 kişiyi içeren topluma dayalı, daha yakın zamanlı bir çalışmada, VTE ve PE insidansları sırasıyla 18.3 ve 6.0/10 000/yıl olarak belirlenmiştir. Ancak otopsi verileri bulunmamaktadır.<sup>15</sup> Bu nedenle, özgül olmayan klinik tablo göz önüne alındığında, PE'nin gerçek insidansının değerlendirilmesi güçtür.<sup>16</sup>

## Zemin hazırlayan etkenler

PE, tanımlanabilir zemin hazırlayan herhangi bir etken olmaksızın da ortaya çıkabilir; ancak bu etkenlerden biri ya da daha fazlası genellikle belirlenebilir (ikincil PE). İdiyopatik ya da uyarılmamış PE görülen hastaların oranı, Uluslararası Eşgüdümlü Pulmoner Emboli Kayıt Sistemi'nde (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry: ICOPER) %20 olarak bildirilmiştir.<sup>17</sup>

Günümüzde, VTE'nin hastayla ilgili ve koşullarla ilgili risk faktörleri arasındaki etkileşimin bir sonucu olduğu düşünülmektedir.<sup>18,19</sup> Hastayla ilgili zemin hazırlayan etkenler genellikle kalıcıyken, koşullarla ilgili zemin hazırlayan etkenler sıklıkla geçicidir (Tablo 3).

Hastayla ilgili zemin hazırlayan etkenler arasında; yaş, daha önce geçirilmiş VTE öyküsü, aktif kanser, ekstremitte parestizi ile birlikte nörolojik hastalık, kalp hastalığı ya da akut solunum yetersizliği gibi uzun süre yatmayı gerektiren hastalıklar ve konjenital ya da edinsel trombofil, hormon yerine koyma tedavisi ve oral kontraseptif kullanma yer almaktadır.

VTE insidansı yaşla birlikte üssel olarak artar ve bu, hem idiyopatik hem de ikincil PE için geçerlidir.<sup>14,15</sup> Akut PE'li hastalarda yaş ortalaması 62'dir; hastaların yaklaşık %65'i 60 yaş ya da üzerindedir. Elli yaşından genç olanlarla karşılaştırıldığında, 80 yaşın üzerinde olan hastalarda gözlenen oranlar sekiz kat yüksektir.<sup>20</sup> Zemin hazırlayan etkenlerin olup olmadığının belirlenmesi ve görece öneminin tahmini<sup>2</sup> hem tanısal amaçlar hem de birincil önlemeye ilişkin verilecek kararlar açısından klinik olasılığın değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Buna karşılık, 32 ülkedeki 358 hastanede gerçekleştirilen yakın zamanlı bir araştırmada, tıbbi ya da cerrahi nedenlerle VTE açısından risk altındaki hastaların sırasıyla yalnızca %58.5 ve %39.5'ine yeterli profilaksi uygulandığı saptanmıştır.<sup>21</sup>

İdiyopatik PE ile miyokart infarktüsü ve inme gibi kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki olduğu, kısa süre önce bildirilmiştir.<sup>22,23</sup> Obez kişilerde, sigara içenlerde ve sistemik hipertansiyon ya da metabolik sendromdan etkilenen hastalarda PE riskinin yüksek olduğunun bildirilmesi, arteriyel tromboemboli ile VTE arasındaki bağlantıya duyan ilgili tazelemiştir.

## Doğal seyir

Çoğu olguda PE, DVT'nin bir sonucu olduğu için, VTE'nin doğal seyrini incelerken, DVT ile PE'yi ayrı ayrı değil, bir bütün olarak ele almak gerekir.

VTE'nin doğal seyri ile ilgili ilk çalışmalar, 1960'lı yıllarda ortopedik cerrahi ortamında gerçekleştirilmiştir.<sup>24</sup> Önemli bir çalışmada, hasta-

**Tablo 3 Venöz tromboemboliye zemin hazırlayan etkenler**

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

Veriler, kaynak 2'den değiştirilerek alınmıştır. Bu makale "Circulation, Vol. 107"de yayımlanmıştır. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism, 1-9-116.© (2003) Amerikan Kalp Derneği.

ların %30'unda VTE'nin cerrahi sırasında baldırda DVT ile birlikte başladığını göstermiştir. DVT hastaların üçte birinde birkaç gün içinde kendiliğinden geçmiş ve yaklaşık %40'unda daha fazla ilerlememiştir; ancak %25'inde proksimal DVT ve PE gelişmiştir. Bu ilk bildirimden beri, VTE'nin doğal seyri hakkındaki bilgilerimiz artmıştır.<sup>5,20,23,25-31</sup> Kanıtlar, DVT'nin ortopedik cerrahiye kıyasla genel cerrahi sonrası daha az sıklıkta görüldüğünü düşündürmektedir. Cerrahi sonrası VTE riski, cerrahi izleyen ilk 2 hafta içinde en yüksektir, ama 2-3 ay yüksek kalır. Antitrombotik profilaksi, perioperatif VTE riskinde anlamlı azalma sağlar. Antitrombotik profilaksi süresi uzadıkça, VTE insidansı düşmektedir.<sup>5,9</sup>

Semptomatik DVT'si olan hastaların çoğunda proksimal pıhtılar vardır ve olguların %40-50'sinde, genellikle klinik belirti vermeyen PE komplikasyonu ortaya çıkar. Asemtomatik PE ameliyat sonrası dönemde, özellikle de asemtomatik DVT'si olan ve tromboprofilaksi uygulanmayan hastalarda sıkır.<sup>5,9</sup>

PE, DVT'nin başlamasından 3-7 gün sonra gelişir ve olguların %10'unda, belirtilerin başlangıcından sonraki 1 saat içinde ölümcül olabilir; ölümcül olguların çoğunda klinik olarak tanı konamaz. Olguların %5-10'unda PE kendini şok ya da hipotansiyon ile belli eder ve olguların %50'ye varan bölümünde şok olmaksızın, kötü prognoza işaret eden sağ ventrikül işlev bozukluğuna (SVİB) ilişkin laboratuvar bulguları vardır.<sup>32,33</sup> PE'den sonra, perfüzyon defektlerinin tamamen gerilemesi bütün hastaların yaklaşık üçte ikisinde görülür.<sup>34</sup> Ölümünün çoğu (>%90) görünüşe göre, PE tanısı konmadığı için tedavi edilme- yen hastalarda gelişir.<sup>35</sup> Bütün ölümünün %10'undan azının tedavi edilmiş hastalarda ortaya çıktığı düşünülmüştür.<sup>5,9,13</sup> Tedavi edilmiş PE'li hastaların %0.5-5'inde kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) saptanmıştır.<sup>5,9,36,37</sup>

VTE'nin başlangıçtaki klinik tablosu ne olursa olsun (DVT ya da PE), VTE yineleme, sıklığı ayırdır. Ancak, idiyopatik VTE'si olan hastalarda yineleme sıklığı daha yüksektir. Daha sonra görülen yinelemelerde, başlangıçtaki klinik tablonun tekrarlanmasına yönelik bir eğilim olduğundan, ölümcül PE, önceki izole DVT atağı sonrasında daha sık görülür.<sup>10,38</sup> Antikoagülasyon uygulanmadığında, semptomatik proksimal DVT ya da PE olan hastaların yaklaşık %50'sinde 3 ay içinde tromboz yineler.<sup>5,9</sup> Önceden VTE geçirmiş olan ve en az 3-12 aylık antikoagülasyon tedavinin tamamlandığı hastalarda, ölümcül PE riski, kullanılan tanı ölçütlerine bağlı olarak 100 hasta-yıl başına 0.19-0.49'dur.<sup>38</sup>

## Fizyopatoloji

Akut PE'nin sonuçları esas olarak hemodinamiktir ve pulmoner arter yatağının >%30-50'si tromboemboli ile tıkanıldığında aşikâr hale gelir.<sup>39</sup> Refleks ya da hümorale pulmoner vazokonstriksiyona katkısı, deneysel PE'de gösterildiği üzere, insanlarda daha az önemlidir.<sup>40-43</sup>

Trombotik olmayan pulmoner emboliler nadirdir; bunların fizyopatolojik sonuçları ve klinik özellikleri farklıdır (bkz. Trombotik olmayan pulmoner emboli).

Pulmoner tromboemboli atağının temel sonuçları hemodinamiktir.<sup>32</sup> Büyük ve/veya çok sayıda emboli, pulmoner damar direncini aniden artıyık düzeyinde artırabilir ve sağ ventrikül (RV) bunu karşılayamaz. Genellikle elektromekanik uyumsuzluk şeklinde gelişen ani ölüm ortaya çıkabilir.<sup>44</sup> Bunun dışında hasta, akut RV yetersizliğine bağlı şok ve ölümle sonuçlanabilen senkop ya da sistemik hipotansiyon ile başvurabilir. Ventriküller arası septumun sağa doğru çıkıntı yapması, diyastolik sol ventrikül (LV) işlev bozukluğu sonucunda sistemik kalp debisini daha da fazla bozar.<sup>45</sup>

RV yetersizliğine rağmen, akut emboli atağını atlatan hastalarda, sistemik sensörler sempatik sistemi aktive eder. İnotropik ve kronotropik uyarılma ve Frank-Starling mekanizması, artmış pulmoner arteriyel basınç ile sonuçlanır ve bu da, istirahat halinde pulmoner akımın, sol ventrikül dolumu ve debisinin yeniden düzenlenmesine yardımcı olur. Sistemik vazokonstriksiyon ile birlikte bu kompensatuvar mekanizmalar sistemik kan basıncını stabilize edebilir.<sup>46</sup> Bu, özellikle önemlidir; çünkü azalan aort basıncı RV koroner perfüzyonunu ve RV işlevini etkileyebilir. Buna karşılık, önceden hazırlıklı olmayan, ince duvarlı RV'nin 40 mmHg'yi aşan ortalama pulmoner basınçlar oluşturması beklenmez.<sup>39</sup>

Yineleyen emboli ve/veya RV işlevinin bozulması sonucu, genellikle ilk 24-48 saat içinde hemodinamik kararlılığının ikincil bozulması da

söz konusu olabilir. Bunun nedeni, tanı konmamış ya da yeterince tedavi edilmemiş VTE'de sık görülen erken yinelemeler olabilir.<sup>47</sup> Bunun dışında, kompensatuvar inotropik ve kronotropik uyarılma, yeni emboli atakları olmasa bile, uzun vadede RV işlevini korumada yetersiz kalabilir. Bu, RV miyokardının oksijen gereksinimindeki artışın, azalmış RV koroner perfüzyon gradyanı ile olan birlikteliğinin potansiyel yıkıcı etkisine bağlı olabilir. Her iki unsur da, RV iskemisi ve işlev bozukluğuna katkıda bulunur ve ölümcül sonuçlanan bir kısır döngüyü başlatabilir.<sup>48</sup> Önceden var olan kardiyovasküler hastalık, kompansa-

tuvar mekanizmanın etkinliği üzerinde rol oynayarak, prognozu etkileyebilir.<sup>17</sup>

PE'de solunum yetersizliği, baskın olarak hemodinamik bozuklukların bir sonucudur. Bir PE atağı sırasında ortaya çıkan hipoksiye katkıda bulunan bazı etkenler vardır.<sup>49</sup> Düşük kalp debisi, akciğer dolaşımına giren karma venöz kanın saturasyonunun azalması ile sonuçlanır. Kılcal damar yatağında, akımın azaldığı bölgeler ve tıkanmamış damarların bulunduğu aşırı akım bölgeleri ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna yol açarak, hipoksemiye katkıda bulunur. Hastaların yaklaşık üçte birinde, açık foramen ovale aracılığıyla sağdan sola şant sonucunda, sağ ve sol atriyum arasında gelişen tersine dönmüş basınç gradyanı ağır hipoksemiye ve paradoksal embolizasyon ile inme riskinin artmasına yol açar.<sup>50</sup>

Daha küçük ve distal emboliler, hemodinamiği etkilemese de, alveoler pulmoner kanama alanları oluşmasına yol açarak, hemoptizi, plörezi ve genellikle hafif plevral efüzyona neden olur. Bu klinik tablo "pulmoner infarkt" olarak bilinir. Gaz alışverişi üzerindeki etkisi, önceden kalp-solunum sistemi hastalığı olanlar dışında, genellikle hafiftir.

## Pulmoner embolinin ciddiyeti

PE'nin ciddiyeti, akciğer içi embolilerin dağılımı, şekli ve yükünden çok, PE'ye bağlı erken mortalite riskinin bireysel tahmini olarak düşünlür. Bu nedenle, güncel kılavuzlar "masif", "submasif" ve "masif olmayan" şeklinde yanıtıcı olabilecek terimler yerine, PE'ye bağlı erken mortalite riskinin tahmini düzeyinin kullanılmasını tavsiye etmektedir.

PE'de erken ölüm (hastanedeki ya da 30 gün içindeki mortalite olarak tanımlanır) riski, risk belirteçlerinin olup olmasına dayanarak, farklı düzeylere ayrılabilir. PE'de risk katmanlandırması için kullanılan risk belirteçleri pratik açıdan üç gruba ayrılabilir (Tablo 4).

**Tablo 4 Akut pulmoner embolide risk katmanlandırması için kullanılan temel belirteçler**

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| Klinik belirteçler              | Şok<br>Hipotansiyon <sup>a</sup>   |
| RV işlev bozukluğu belirteçleri | Ekokardiyografide RV dilatasyonu, hipokinezi ya da aşırı basınç yüklenmesi<br>Spiral bilgisayarlı tomografide RV dilatasyonu<br>BNP ya da NT-proBNP yükselmesi<br>SKK'de artmış sağ kalp basıncı |
| Miyokart hasarı belirteçleri    | Kardiyak troponin T ya da I pozitif <sup>b</sup>   |

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

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

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

**Tablo 5 Pulmoner emboliye bağlı beklenen erken mortalite oranına göre risk katmanlandırması**

| PE'ye bağlı erken MORTALİTE RİSKİ | RİSK BELİRTEÇLERİ               |                        |                        | Tedavinin potansiyel etkileri               |
|-----------------------------------|---------------------------------|------------------------|------------------------|---|
|                                   | KLİNİK (şok ya da hipotansiyon) | RV işlev bozukluğu     | Miyokart hasarı        |   |
| <b>YÜKSEK &gt;%15</b>             | <b>+</b>                        | <b>(+)<sup>a</sup></b> | <b>(+)<sup>a</sup></b> | <b>Tromboliz ya da embolektomi</b>          |
| <b>YÜKSEK DEĞİL</b>               | <b>-</b>                        | <b>+</b>               | <b>+</b>               | <b>Hastaneye başvuru</b>                    |
|                                   |                                 | <b>-</b>               | <b>+</b>               |   |
| <b>Düşük &gt;%1</b>               | <b>-</b>                        | <b>-</b>               | <b>-</b>               | <b>Erken taburcu olma ya da evde tedavi</b> |

<sup>a</sup>Şok ya da hipotansiyon varsa, PE'ye bağlı erken mortalite açısından yüksek riskli olarak sınıflandırmak için RV işlev bozukluğunun doğrulanması gerekmez.

PE = pulmoner emboli; RV = sağ ventrikül.

Klinik belirtilerin varlığı açısından yatak başında klinik değerlendirme, yüksek riskli ve yüksek riskli olmayan PE'nin gruplandırılması olanak tanır (Tablo 5). Bu sınıflama, en uygun tanı stratejisi ve başlangıç tedavisi seçiminde yardımcı olduğu için, PE şüphesi taşıyan hastalarda da uygulanmalıdır.

Yüksek riskli PE, özgül tanı ve tedavi stratejileri gerektiren, yaşamı tehdit eden acil bir durumdur (kısa süreli mortalite >%15).<sup>17,51</sup>

Yüksek riskli olmayan PE, sağ ventrikül işlev bozukluğu ve/veya miyokart hasarı belirtilerinin olup olmamasına göre, orta ya da düşük riskli PE olmak üzere daha da ileri düzeyde gruplandırılabilir. Orta riskli PE tanısı, sağ ventrikül işlev bozukluğu veya miyokart hasarı ile ilgili en az bir belirteç pozitif ise konur. Düşük riskli PE tanısı, sağ ventrikül işlev bozukluğu ve miyokart hasarı ile ilgili kontrol edilen bütün belirteçler negatif bulunduğu konur (PE'ye bağlı kısa dönemdeki mortalite <%1) [ayrıca bkz. ek verilerdeki ve ESC'nin internet sitesinde (www.escardio.org/guidelines) kılavuzlara ayrılmış sayfada Tablo A-E ve Prognostik değerlendirme. Bu veriler, PE'li hastaların prognozunu değerlendirdiği klinik çalışmalarda kullanılan, sağ ventrikül işlev bozukluğu ve miyokart hasarıyla ilgili temel belirteçlerin sınır değerlerini de göstermektedir].

## Tanı

Klinik tedaviyi yönlendirmek amacıyla, bu kılavuzlarda "doğrulanmış PE", PE'ye özgü tedavi gereksinimi olduğunu göstermeye yetecek ölçüde yüksek PE olasılığı; "dışlanmış PE" ise klinik olarak PE şüphesine rağmen, kabul edilebilir düşük riskle PE'ye özgü tedavinin ertelenmesine yetecek ölçüde düşük PE olasılığı şeklinde düşünülmektedir. Bu terimler, pulmoner arter yatağındaki embolilerin varlığı ya da yokluğu açısından mutlak bir kesinliği ifade etmemektedir.

## Klinik tablo

Bir hastada, klinik tabloya göre PE olasılığını değerlendirmek, tanı testi sonuçlarının yorumlanması ve uygun tanı stratejisinin belirlenmesinde çok önemli bir konudur. Olguların %90'ında PE şüphesi, tek başına ya da bir arada görülen dispne, göğüs ağrısı ve senkop gibi klinik belirtiler sonucunda doğar. Bazı serilerde dispne, taşipne ya da göğüs ağrısı, PE'li hastaların %90'ından fazlasında bildirilmiştir.<sup>52,53</sup> Senkop, PE'nin nadir görülen ama önemli bir bulgusu olup, ağır derecede azalmış hemodinamik rezervin göstergesi olabilir. En ağır olgularda, şok ve arteriyel hipotansiyon bulunabilir. Dispne ile birlikte ya da tek başına plöritik göğüs ağrısı, PE'nin en sık rastlanan bulgularından biridir (Tablo 6). Ağrının nedeni genellikle, hemoptizinin eşlik edebildiği pulmoner infarkt ve alveoler kanamaya yol açan distal embolilerdir.<sup>54</sup> Tek başına görülen, hızlı başlangıçlı dispne genellikle, pulmoner infarktüs sendromundan daha belirgin hemodinamik sonuçları olan, daha merkezi bir PE'ye bağlıdır. Sağ ventrikül iskemisini yanıtılabilen, retrosternal, angina benzeri bir ağrıya ilişkili olabilir. Bazen, dispnenin başlangıcı haftalar içinde son derece ilerleyici bir özellik gösterebilir ve PE tanısı, ilerleyici dispnenin diğer klasik nedenlerinin bulunamaması sonucunda konabilir. Daha önceden kalp yetersizliği ya da akciğer hastalığı olan hastalarda, artan dispne PE'ye işaret eden tek belirti olabilir.

Zemin hazırlayan etkenlerin sayısı çokluğuna paralel olarak artan PE olasılığının değerlendirilmesinde, VTE ile ilgili hangi zemin hazırla-

**Tablo 6 PE şüphesi taşıyan hastalarda, nihai tanıya göre, belirti ve bulguların prevalansı**

|                                | Doğrulanmış PE<br>(n = 219) | Dışlanmış PE<br>(n = 546) |
|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| <b>Belirtiler</b>              |                             |                           |
| Dispne                         | %80                         | %59                       |
| Göğüs ağrısı (plöritik)        | %52                         | %43                       |
| Göğüs ağrısı (substernal)      | %12                         | %8                        |
| Öksürük                        | %20                         | %25                       |
| Hemoptizi                      | %11                         | %7                        |
| Senkop                         | %19                         | %11                       |
| <b>Bulgular</b>                |                             |                           |
| Taşipne ( $\geq 20$ /dak)      | %70                         | %68                       |
| Taşikardi ( $>100$ /dak)       | %26                         | %23                       |
| DVT bulguları                  | %15                         | %10                       |
| Ateş ( $>38.5^\circ\text{C}$ ) | %7                          | %17                       |
| Siyanoz                        | %11                         | %9                        |

Veriler, kaynak 53 ve 55'ten alınmıştır.  
DVT = derin ven trombozu.

yan etkenlerin bulunduğu bilinmesi önemlidir. Buna karşılık, PE olgularının yaklaşık %30'u, herhangi bir zemin hazırlayan etken yokken ortaya çıkar (uyarılmamış ya da idiyopatik PE). Bireysel klinik belirtiler ve bulgular ne duyarlı ne de özgül oldukları için, çok yardımcı olmazlar (Tablo 6). Akciğer filmi genellikle anormaldir ve en sık karşılaşılan bulgular (lineer ateletaksi, plevral efüzyon ya da hemidiyafram yükselmesi) özgül değildir.<sup>56</sup> Buna karşılık akciğer filmi, dispne ve göğüs ağrısının diğer nedenlerini dışlamak açısından çok yararlıdır. PE genellikle hipoksemi ile ilişkilidir; ancak PE'li hastaların %20'ye varan oranında arteriyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>) ve alveoler-arteriyel oksijen gradyanı [D(A-a)O<sub>2</sub>] normaldir.<sup>57</sup> V1-V4 derivasyonlarında ters dönmüş T dalgası ya da V1 derivasyonunda QR paterni, klasik S1Q3T3 tipi ve tam olmayan ya da tam sağ dal bloğu gibi sağ ventrikül yüklenmesine ait elektrokardiyografi (EKG) bulguları, özellikle bu sayılanlar yeni ortaya çıkmışsa, yararlı olabilir.<sup>58,59</sup> Yine de, bu değişiklikler genellikle PE'nin daha ağır biçimleriyle ilişkilidir ve herhangi bir nedene bağlı sağ ventrikül yüklenmesinde de görülebilirler.

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

## Klinik açıdan olasılığın değerlendirilmesi

Bireysel belirtilerin, bulguların ve yaygın olarak kullanılan testlerin sınırlı duyarlılığına ve özgüllüğüne rağmen, bu değişkenlerin klinisyen tarafından<sup>60-63</sup> ya da bir tahmin yöntemi aracılığıyla<sup>64-66</sup> bir araya getirilmesi, PE şüphesi olan hastaların, artan PE prevalansına karşılık gelecek şekilde, klinik ya da test öncesi kategorilere ayrılmasını olanaklı kılar. Bu yaklaşım, PE ile ilgili bütün tanı algoritmalarında temel basamak haline gelmiştir. Gerçekten de, test sonrası PE olasılığı yalnızca kullanılan testin özelliklerine değil, aynı zamanda test öncesi olasılığa da bağlıdır. Uygulamaya ilişkin önemli noktalar, daha sonraki bölümlerde ele alınacaktır.

Kesin klinik kararın değeri bazı büyük çalışmalarda gösterilmiştir<sup>60-63</sup> ve bunlardan biri; Pulmoner Emboli Tanısı ile İlgili Perspektif

Araştırma'dır (Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis [PIOPED]).<sup>60</sup> Bu çalışmada, üç temel bulgu saptanmıştır: (i) hastaları klinik açıdan PE'nin olasılığına göre üç kategoriye ayırma oldukça doğru bir yaklaşımdır, artan klinik olasılığa paralel olarak PE prevalansı da artar (düşük, %9; orta, %30; yüksek, %68); (ii) hastaların %90'ında klinik olasılık düşük ya da orta derecedir (yani yüksek değildir) ve (iii) ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisinde aynı sonuç için, PE prevalansı test öncesi ya da klinik olasılığa göre önemli ölçüde değişir.<sup>60</sup>

Kesin karara varmada temel sınırlamalar, standardizasyon eksikliği ve bunu öğretmenin imkânsız olmasıdır. Bu nedenle, son birkaç yıl içinde bazı kesin klinik tahmin kuralları geliştirilmiştir. En sık kullanılan klinik tahmin kuralı, Wells ve arkadaşları<sup>65</sup> tarafından geliştirilmiş olan Kanada kuralıdır (Tablo 7). Bu kuralın geçerliliği, hem 3 kategorili (düşük, orta ya da yüksek klinik olasılık) hem de iki kategorili (PE muhtemel ya da değil) şemalar kullanılarak, geniş ölçüde sınılanmıştır.<sup>67-71</sup> Basittir ve kolay toplanabilen bilgiye dayalıdır. Buna karşılık, kuraldaki bir öznel maddenin ağırlığına bağlı olarak (PE'ye göre daha az muhtemel olan bir başka tanı), gözlemciler arası tekrarlanabilirliğin değişken olduğu saptanmıştır.<sup>72-74</sup> Gözden geçirilmiş Cenevre kuralı Avrupa'da da kullanılmaktadır.<sup>64</sup> Basittir ve bütünüyle klinik değişkenlere dayanmaktadır; standardize edilmiştir. Ayrıca, Wells kuralına göre daha dar çerçevede olmakla birlikte, içeriden ve dışarıdan geçerliliği sınılanmıştır.<sup>64</sup> Hangi kural kullanılırsa kullanılsın, düşük olasılık kategorisindeki PE'li hastaların oranı %10 civarında, orta ola-

sılık kategorisindekilerin oranı %30, yüksek klinik olasılık kategorisindekilerin oranı ise %65'tir.

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

## D-dimer

Çapraz bağlı fibrinin yıkım ürünü olan plazma D-dimer, son zamanlarda etraflıca araştırılmıştır.<sup>75,76</sup> Akut pıhtı varlığında, pıhtılaşma ile fibrinolizin eşzamanlı aktivasyonu nedeniyle plazmadaki D-dimer düzeyleri artar. Buna göre, normal D-dimer düzeyleri akut PE ya da DVT olasılığının çok düşük olduğunu düşündürür; mesela D-dimerin negatif prediktif değeri (NPD) yüksektir. Öte yandan, D-dimer fibrin için son derece özgül olmakla birlikte, fibrinin VTE açısından özgüllüğü düşüktür; zira fibrin kanser, enflamasyon, enfeksiyon, nekroz, aort diseksiyonu gibi çeşitli durumlarda üretilir ve D-dimerin pozitif prediktif değeri (PPD) düşüktür. Bu nedenle, D-dimer PE'nin doğrulanmasında yararlı değildir. Farklı özellikleri olan, kullanılabilir bir dizi test mevcuttur.<sup>75,76</sup> Kantitatif enzim bağlı immüno soran test (ELISA) ve ELISA'dan türetilmiş testlerin duyarlılığı >%95, özgüllüğü ise %40 civarındadır. Bu nedenle, bu testler PE olasılığı düşük ya da orta olan hastalarda PE'nin dışlanması için kullanılabilir. Acil serviste, negatif ELISA D-dimer testi, hastaların yaklaşık %30'unda başka test yapılmasını gerek-

**Tablo 7 PE için klinik tahmin kuralları: Wells puanı ve gözden geçirilmiş Cenevre puanı**

| Gözden geçirilmiş Cenevre puanı <sup>64</sup>                |               | Wells puanı <sup>65</sup>                          |               |
|--|---------------|--|---------------|
| Değişken   | Puan          | Değişken   | Puan          |
| Zemin hazırlayan etkenler                                    |               | Zemin hazırlayan etkenler                          |               |
| >65 yaş  | +1            | Önceden geçirilmiş DVT ya da PE                    | +1.5          |
| Önceden geçirilmiş DVT ya da PE                              | +3            | Yakın zamanlı cerrahi girişim ya da immobilizasyon | +1.5          |
| Son 1 ay içinde cerrahi girişim ya da kırık                  | +2            | Kanser   | +1            |
| Aktif malignite  | +2            |  |               |
| Belirtiler   |               | Belirtiler   |               |
| Tek taraflı alt bacak ağrısı                                 | +3            | Hemoptizi  | +1            |
| Hemoptizi  | +2            |  |               |
| Klinik bulgular  |               | Klinik bulgular                                    |               |
| Kalp atım hızı   |               | Kalp atım hızı                                     |               |
| 75-94 vuru/dak   | +3            | >100 vuru/dak                                      | +1.5          |
| ≥95 vuru/dak   | +5            |  |               |
| Alt bacak derin veninde palpasyonda ağrı ve tek taraflı ödem | +4            | DVT klinik bulguları                               | +3            |
|  |               |  |               |
|  |               | Klinik karar                                       |               |
|  |               | Alternatif tanı PE olasılığından daha düşük        | +3            |
| <b>Klinik olasılık</b>                                       | <b>Toplam</b> | <b>Klinik olasılık (3 düzeyli)</b>                 | <b>Toplam</b> |
| Düşük  | 0-3           | Düşük  | 0-1           |
| Orta   | 4-10          | Orta   | 2-6           |
| Yüksek   | ≥11           | Yüksek   | ≥7            |
|  |               | <b>Klinik olasılık (2 düzeyli)</b>                 |               |
|  |               | PE muhtemel değil                                  | 0-4           |
|  |               | PE muhtemel  | >4            |



**Tablo 8 Sonlanım çalışmalarına göre, akut PE'nin dışlanmasında çeşitli D-dimer testlerinin tanısal verimi**

| Seri                                 | Klinik olasılık               | Hastalar (n) | D-dimer <500 µg/L [n (%)] | 3 aylık tromboembolik risk [% (%95 GA)] |
|--------------------------------------|-------------------------------|--------------|---------------------------|---|
| Vidas D-dimer <sup>63,67,77-79</sup> | Düşük ya da orta <sup>a</sup> | 3367         | 1184 (%33)                | 0.1 (0-0.5)                             |
| Tinaquant <sup>67,80</sup>           | Düşük <sup>a</sup>            | 2071         | 857 (%32)                 | 0.6 (0.2-1.4)                           |
| SimpliRED <sup>68</sup>              | Düşük                         | 930          | 437 (%47)                 | 0.2 (0-1.3)                             |

<sup>a</sup>Kaynak 67'de PE muhtemel değil.  
GA = güven aralığı.

tirmeksizin PE olasılığını dışlayabilir.<sup>63,68,77,78</sup> Vidas D-dimer testinin kullanıldığı sonlanım çalışmaları, negatif test sonucuna göre tedavisiz bırakılan hastalarda 3 aylık tromboembolik riskin %1'in altında olduğunu göstermiştir.<sup>63,77-79</sup> (Tablo 8). Kantitatif lateks türevli testler ve tam kan ağıltınasyon testinin duyarlılığı daha düşük olup, %85-90 aralığındadır ve bunlar, orta duyarlı testler olarak kabul edilirler.<sup>75,76</sup> Bugüne kadar, sonlanım çalışmalarında en etraflıca araştırılmış olan testler, klinik olasılığın düşük olduğu, tedavisiz bırakılan hastalarda <%1 düzeyinde 3 aylık tromboembolik risk oranı veren Tinaquant ve SimpliRED testleridir. Ancak, PE'nin dışlanması açısından güvenilirlikleri, üç düzeyli olasılık şemasına göre orta klinik olasılık kategorisinde belirlenmemiştir. Hastaları "PE muhtemel değil" ya da "PE muhtemel" olarak sınıflayan dikotom Wells kuralı kullanıldığında, orta duyarlı testler, "PE muhtemel değil" grubunda yer alan (puanı ≤4 olan) hastalarda PE'nin dışlanması için güvenle kullanılabilir.

D-dimerin hasta özelliklerine göre değişen tanısal verimi, özgüllüğüne dayanır. D-dimerin şüpheli PE'deki özgüllüğü, yaşla birlikte sürekli bir azalma gösterir ve 80 yaşından sonra ≤%10'a düşebilir.<sup>81</sup> D-dimer, kanserli hastalarda,<sup>82,83</sup> hastanede yatanlarda<sup>84</sup> ve gebelik sırasında<sup>85,86</sup> da sık yükselir. Bu nedenle, PE şüphesi taşıyan hastalar arasında, bir PE tanısını dışlamak için D-dimer ölçümü yapılması gerekenlerin sayısı (test edilmesi gerekenlerin sayısı olarak da bilinir) acil serviste 3 ile yukarıda sıralanan özel durumlarda 10 ya da üzeri arasında değişir. Belirli bir durumda, D-dimer ölçümü yapılmasına değip değmeyeceği, klinik karara kalmıştır.

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

## Kompresyon ultrasonografisi ve bilgisayarlı tomografik venografi

Hastaların %90'ında, PE alt bacakta DVT'den kaynaklanır.<sup>87</sup> Venografi kullanılan klasik bir çalışmada, kanıtlanmış PE'si olan hastaların %70'inde DVT bulunmuştur.<sup>88</sup> Günümüzde, alt bacak kompresyon ultrasonografisi (KUS), DVT tanısında venografinin yerini büyük ölçüde almıştır. Proksimal DVT'de KUS'un duyarlılığı %90'ın üzerinde, özgüllüğü %95 civarındadır.<sup>89,90</sup> KUS, PE'li hastaların %30-50'sinde DVT olduğunu gösterir<sup>89,90</sup> ve PE şüphesi taşıyan hastalar-

da proksimal DVT'nin saptanması, daha fazla teste ihtiyaç duyulmaksızın antikoagülan tedaviye başlanmasını gerektirir.<sup>91</sup> PE'den şüphelenilmesi halinde, KUS dört noktalı inceleme (kasık ve popliteal çukur) ile sınırlı tutulabilir. DVT için geçerliliği sınanmış tek tanı ölçütü, pıhtının varlığına işaret eden, vende tam olmayan kompresyondur; buna karşılık, akımla ilgili ölçütler güvenilmezdir. PE şüphesi taşıyanlarda, KUS'un tanısal verimi, distal venleri de içeren tam bir ultrasonografi yapılarak artırılabilir. Yakın zamanlı bir çalışmada, DVT saptanabilen PE'li hastaların oranı, proksimal KUS yapıldığında %22 iken, tam KUS uygulandığında %43'e yükselmiştir; ancak özgüllük de buna göre %96'dan %84'e düşmüştür.<sup>92</sup> Pozitif proksimal KUS sonucunun yüksek özgüllüğü, 524 hastaya hem çok detektörlü bilgisayarlı tomografi (ÇDBT) hem de KUS yapılan büyük, prospektif bir sonlanım çalışmasından elde edilen veriler tarafından da doğrulanmıştır. ÇDBT'de PE varlığı açısından KUS'un duyarlılığı %39 bulunmuştur; özgüllüğü ise %99'dur.<sup>91</sup> PE şüphesi taşıyanlarda pozitif proksimal KUS olasılığı, asemptomatik hastalara göre bacakla ilgili belirti ve bulguları olan hastalarda daha yüksektir.<sup>89,90</sup>

Daha yakın zamanda, bilgisayarlı tomografik (BT) venografi, tek bir intravenöz kontrast madde enjeksiyonu kullanılarak, toraks BT anjiyografisi ile birlikte tek işlem halinde uygulanabildiği için, PE şüphesi taşıyan hastalarda DVT tanısı konmasında daha basit bir yol olarak destek bulmuştur. Yakın zamanlı PLOPED II çalışmasında BT venografi ile BT anjiyografinin birlikte kullanılması, PE için duyarlılığı %83'ten %90'a çıkarmıştır ve özgüllük benzerdir (%95 civarında).<sup>93,94</sup> Buna karşılık, NPD'de buna karşılık gelen artış klinik açıdan anlamlı değildir. Bu nedenle, BT venografi, PE şüphesi taşıyan hastalarda genel saptanma oranını sınırdan artırır ve maruz kalınan radyasyonu (özellikle genç kadınlar açısından endişe konusu olabilir) anlamlı ölçüde artırır.<sup>95</sup>

**Özetle,** PE'li hastalarda KUS ile proksimal DVT'ye yönelik araştırma, hastaların yaklaşık %20'sinde pozitif sonuç verir. KUS, tek detektörlü BT (bkz. Tanı stratejileri) kullanıldığında, yalancı negatiflik oranını azaltmak için destekleyici bir işlem olarak uygulanabilir ya da kontrast madde veya radyasyon açısından kontrendikasyon taşıyan hastalarda BT'den kaçınmak için yapılabilir. BT venografi ile BT anjiyografinin birlikte kullanılması, maruz kalınan radyasyon miktarını anlamlı ölçüde artırır ve ÇDBT kullanıldığında, yararlı değildir.

## Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi

Ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisi, PE şüphesi taşıyan hastalarda sağlam ve yeri iyi belirlenmiş bir tanı testidir. Testin son derece güvenli olduğu kanıtlanmıştır ve sadece birkaç alerjik reaksiyon bildirilmiştir. Testin temel prensibi, akciğer kılcal damarlarının küçük bir öb-

lümünü bloke ederek, akciğer perfüzyonunun doku düzeyinde değerlendirilmesini sağlayan teknetyum (Tc)-99m işaretli albümin makroagregatlarının intravenöz enjeksiyonuna dayanır. Pulmoner arter dallarında tıkanma olan yerlerdeki periferik kılcaldamar yatağına bu parçacıklar ulaşamayacağı için, sonuçta elde edilen görüntülerde bu alanlar “soğuk” olarak görülecektir. Perfüzyon sintigrafisi, ksenon (Xe)-133 gazı, Tc-99m işaretli aerosoller ya da Tc-99m işaretli karbon mikroparçacıkları (Technegas) gibi birçok izleyicinin (tracer) kullanılabilmesiyle ventilasyon çalışmaları ile birlikte uygulanır. Ek olarak ventilasyon sintigrafisi yapılmasının nedeni, reaktif vazokonstriksiyona bağlı hipoperfüzyonun emboli dışı nedeni olarak hipoverfüzyonun (perfüzyon-ventilasyon uyumluluğu) belirlenmesi yoluyla özgülüğü artırmaktır. Tersine, PE’de ventilasyonun, perfüzyonu azalmış segmentlerde normal olması beklenir (perfüzyon-ventilasyon uyumsuzluğu).<sup>96,97</sup> Geleneksel olarak, en az altı projeksiyonda düzlemsel perfüzyon ve ventilasyon görüntüleri alınır. Tc-99m işaretli ventilasyon izleyicileri, klinikte kullanılmak üzere Avrupa’da onay almıştır (ABD’deki tersine) ve bunlar, çok az atılımı uğrayarak bronkoalveoler sistemde depolandıkları, böylelikle, çok sayıda projeksiyonda görüntü elde edilmesini ve perfüzyon ile ventilasyonun bölgesel eşleştirilmesini daha doğru olmasını sağladıkları için, ventilasyon görüntülemesinde radyoaktif gazlara tercih edilirler.<sup>98,99</sup> 100 MBq Tc-99m albümin makroagregatı ile yapılan akciğer sintigrafisinde maruz kalan radyasyon, ortalama bir erişkinde, Uluslararası Radyolojik Korunma Komisyonu’na (International Commission on Radiological Protection: ICRP) göre 1.1 mSv olup, spiral BT’dekinden (2-6 mSv) anlamlı ölçüde daha düşüktür.<sup>100</sup> Karşılaştırma açısından, bir akciğer filminde alınan doz yaklaşık 0.05 mSv’dir.

Akciğer sintigrafisi sonuçları, genellikle Kuzey Amerika PLOPED çalışmasının<sup>60</sup> ölçütlerine göre dört kategoride sınıflanır; normal ya da normale yakın, düşük, orta (tanı koydurucu olmayan) ve yüksek PE olasılığı. Sınıflama ölçütleri tartışma konusu olmuş ve yeniden gözden geçirilmiştir.<sup>101,102</sup> Yine de, normal akciğer perfüzyon sintigrafisinin geçerliliği, olay oranlarının düşük olarak izlendiği bazı prospektif klinik sonlanım çalışmalarında<sup>103,104</sup> değerlendirilmiş ve perfüzyon sintigrafisi normal olan hastalarda antikoagülan tedavinin güvenle ertelenebileceğini düşündürmüştür. Bu sonuçlar, V/Q sintigrafisi ile BT’yi karşılaştıran yakın zamanlı randomize bir çalışmada doğrulanmıştır.<sup>105</sup> Bu büyük seride, 247 hastanın (%35.0) sintigrafi sonuçları normaldir. Bu hastalardan yalnızca ikisinde (%0.8) ultrasonografide proksimal DVT saptanmış ve bu hastalara antikoagülan tedavi uygulanmıştır. Geriye kalan 245 hastadan hiçbirinde, izlem sırasında tromboembolik olay görülmemiştir. Bazı radyologlar, tek bir uyumsuz segmental perfüzyon defektinin, yüksek olasılıkla PE’ye işaret ettiğini kabul etmektedir. Gerçekten de, en az bir segmental perfüzyon defekti bulunan ve fokal ventilasyonu normal olan toplam 350 hastada, PPD %88 (%95 GA, %84-91) bulunmuştur.<sup>60,106-112</sup> Bu PPD, çoğu hastada uzun süreli antikoagülan uygulanmasını gerektiren PE varlığı için yeterli kanıt oluşturmaktadır. Yüksek olasılık paterni için daha katı PLOPED ölçütlerinin (uyumsuz olan iki ya da daha fazla sayıda segmental perfüzyon defekti) PE için daha yüksek bir PPD’si vardır ve böyle bir sonucun genellikle PE’yi doğruladığı kabul edilir. Yakın zamanlı PLOPED II çalışmasının analizi, yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisinin PE tanısı konmasındaki ve normal perfüzyon sintigrafisinin bu tanıyı dışlamadaki performansını doğrulamıştır.<sup>113</sup> Bazı merkezler yalnızca perfüzyon fazını

gerçekleştirir ve ventilasyon çalışması yerine akciğer filmi kullanır. Bu, perfüzyon sintigrafisinin normal olduğu durumlarda tercih edilen bir strateji değildir; ancak akciğer filmi normal olan hastalarda kabul edilebilir ve bu durumda herhangi bir perfüzyon defekti, uyumsuzluk olarak düşünülmelidir.<sup>114</sup>

Tanı koydurucu olmayan, orta olasılıklı sintigrafilerin sıklığının yüksek olması, daha ileri tanı testlerine duyulan gereksinime işaret ettiği için eleştiri konusu olmuştur. Bu sorunun en azından kısmen üstesinden gelebilmek için, klinik olasılığın da kombine edilmesini<sup>115-117</sup> ve tomografi modunda veri alınmasını<sup>118-120</sup> içeren çoğul stratejiler önerilmiştir. Daha yakın zamanlı çalışmalar, tomografi modunda tek foton emisyonu bilgisayarlı tomografisi (SPECT) ile veri alınmasının, tanı doğruluğunu artırdığını ve tanı koydurucu olmayan sintigrafilerin sıklığını azalttığını güçlü bir biçimde düşündürmektedir.<sup>118-120</sup> Hatta SPECT görüntülemesi, PE için otomatize saptama algoritmalarının kullanımını da olanaklı kılabilir.<sup>121</sup>

**Özetle,** normal perfüzyon sintigrafisi PE’nin dışlanmasında son derece güvenlidir. Geçerliliği daha az sınırlanmış olmakla birlikte, klinik açıdan PE olasılığının düşük olduğu bir hastada tanı koydurmayan V/Q sintigrafisinin kombinasyonu, PE’nin dışlanmasında kabul edilebilir bir ölçüttür. Yüksek olasılıklı ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, yüksek düzeyde bir olasılıkla PE tanısını ortaya koyar; ancak klinik açıdan olasılığın düşük olduğu seçilmiş hastalarda, yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi PPD’sinin düşük olması nedeniyle, böyle hastalarda başka testler yapılması da düşünülebilir. V/Q sintigrafisi ile klinik olasılığın diğer bütün kombinasyonlarında, başka testlerin de yapılması gerekir.

## Bilgisayarlı tomografi

BT anjiyografinin, şüpheli PE’de karar vermedeki yeri, mevcut teknolojiye yakın zamanda elde edilen gelişmelerle değişmiştir. Tek detektörlü spiral BT’nin performansına ilişkin iki sistematik incelemede, hem duyarlılık (%53-100) hem de özgüllük (%73-100) ile ilgili büyük varyasyonlar bildirilmiştir.<sup>122,123</sup> Büyük ve yöntem açısından sağlam olan iki klinik çalışmada, tek detektörlü BT’nin (TDBT) duyarlılığının %70, özgüllüğünün ise %90 civarında olduğu bildirilmiştir.<sup>124,125</sup> Hareket artefaktlarına ya da pulmoner damarların yetersiz opasifikasyonuna bağlı teknik açıdan yetersiz BT anjiyografilerin oranı %5-8’dir. Bu nedenle, negatif TDBT testi sonucu, PE’nin dışlanması için güvenli değildir. Buna karşılık, geniş ölçekli iki sonlanım çalışmasında, klinik olasılığın yüksek olmadığı hastalarda, alt bacak venöz ultrasonografisinde proksimal DVT’nin bulunmaması ile negatif TDBT sonucunun kombinasyonu, yaklaşık %1’lik bir 3 aylık tromboemboli riskiyle ilişkili bulunmuştur.<sup>61,78</sup>

Uzamsal ve zamansal çözünürlüğü ile arteriyel opasifikasyon kalitesi yüksek olan ÇDBT’nin kullanıma girmesinden beri, BT anjiyografisi rutin klinik uygulamada, şüpheli PE’de pulmoner damarlanmanın görüntülenmesi için seçilecek yöntem haline gelmiştir. Pulmoner arterlerin en azından segmental düzeye kadar yeterli görüntülenmesine olanak tanır.<sup>126-128</sup> İlk çalışmalarda,<sup>129</sup> PE için duyarlılık ve özgüllüğün %90’ın üzerinde olduğu bildirilmişse de, yeni ve büyük bir çalışma olan PLOPED II serisinde ÇDBT’de (başlıca dört detektörlü) duyarlılığın %83, özgüllüğün %96 olduğu saptanmıştır.<sup>94</sup> PLOPED II çalışması, PE için referans tanı ölçütlerinin seçimi açısından eleştirilmiş olmakla birlikte, klinik olasılığın ÇDBT’nin prediktif değeri üzerinde-

ki etkisinin altını çizmiştir. Wells puanı ile değerlendirilen klinik PE olasılığının orta ya da düşük olduğu hastalarda, negatif BT'nin PE için NPD'sinin yüksek (sırasıyla %96 ve %89), buna karşılık test öncesi olasılığın yüksek olduğu hastalarda ise yalnızca %60 olduğu bildirilmiştir. Tersine, pozitif BT'nin PPD'si, klinik olasılığın orta ya da yüksek olduğu hastalarda yüksek (%92-96), ancak test öncesi PE olasılığının düşük olduğu hastalarda çok daha düşük (%58) bulunmuştur. Bu nedenle, klinik karar ile ÇDBT sonucu arasında sık görülmeyen bir durum olan uyumsuzluğun saptanmasına karşı klinisyenler uyanık olmalıdır. Dört yeni çalışmada, PE tanısının dışlanmasında tek başına BT lehine kanıtlar elde edilmiştir. Klinik olarak PE şüphesiyle acil servise ardışık olarak başvuran 756 hastayı içeren prospektif bir çalışmada, yüksek ya da yüksek olmayan klinik olasılığın söz konusu olduğu ve ELISA D-dimer testinin pozitif sonuç verdiği bütün hastalara hem alt bacak ultrasonografisi hem de ÇDBT incelemesi yapılmıştır.<sup>77</sup> Negatif ÇDBT sonucuna rağmen, ultrasonografide proksimal DVT saptanan hastaların oranı yalnızca 3/324 bulunmuştur (%0.9, %95 GA, %0.3-2.7).<sup>67</sup> Christopher Çalışması'nda, Wells puanı ile ikiye ayrılan ve PE muhtemel sınıfında yer alan hastaların hepsinin ve D-dimer testi pozitif sonuçlananların toraks ÇDBT'si çekilmiştir. Negatif BT sonucu nedeniyle tedavisiz bırakılan 1505 hastadaki 3 aylık tromboemboli riski düşük bulunmuştur (%1.1; %95 GA, %0.6-1.9).<sup>67</sup> Randomize kontrollü iki çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. V/Q sintigrafisi ile BT'yi (çoğunlukla ÇDBT) karşılaştıran bir Kanada çalışmasında, BT'si negatif olan 531 hastadan yalnızca yedisinde DVT saptanmıştır ve bir hastada izlem sırasında tromboembolik olay gelişmiştir. Bu da demektir ki, yalnızca BT kullanılmış olsaydı, 3 aylık tromboemboli riski %1.5 olacaktı (%95 GA, %0.8-2.9).<sup>105</sup> Bir Avrupa çalışmasında, D-dimer testi ve ÇDBT'ye dayalı, birinde alt bacak KUS'u yapılan, diğerindeyse yapılmayan iki tanı stratejisi karşılaştırılmıştır.<sup>130</sup> D-dimer testi-BT kolunda, negatif D-dimer testi ya da ÇDBT sonucuna dayanarak tedavisiz bırakılan 627 hastada 3 aylık tromboemboli riski %0.3 bulunmuştur (%95 GA, %0.1-1.2).

Bu veriler, birlikte değerlendirildiğinde, negatif ÇDBT sonucunun, klinik açıdan yüksek olmayan PE şüphesi taşıyan hastalarda PE'nin dışlanması için yeterli bir ölçüt olduğunu düşündürmektedir. Klinik olasılığın yüksek ve BT'nin negatif olduğu hastalarda KUS ve/veya V/Q sintigrafisi ya da pulmoner anjiyografi ile daha ileri bir incelemenin gerekip gerekmediği konusu tartışmalıdır. Ayrıca segmental ya da daha proksimal düzeyde PE gösteren bir ÇDBT, klinik olasılığın düşük olmadığı hasta grubunda PE için yeterli kanıttır. ÇDBT'nin PPD'si, klinik açıdan PE olasılığı düşük hastalarda daha düşük olduğu için (PIOPED II çalışmasında %58),<sup>94</sup> en azından bazı hastalarda daha ileri tetkik yapılması düşünülmelidir. ÇDBT'nin özgüllüğü ve PPD'si yalnızca klinik olasılığa değil, aynı zamanda en proksimal pıhtı düzeyine de bağlı olduğu için,<sup>94</sup> klinik olasılığın düşük olduğu, segmental pıhtısı olan hastalarda ileri tetkik yapılması üzerinde tartışılmalıdır; ÇDBT'de lobar ya da ana pulmoner arterde trombus görülmesi durumunda ise tedavi uygulanması gerekir.

PE tanısında toraks BT anjiyografisine ek olarak BT venografisinin rolü tartışma konusu olmuştur. PIOPED II çalışmasında, BT venografisi ile birlikte uygulanan toraks BT anjiyografisinin duyarlılığı %90, tek başına BT anjiyografisinin duyarlılığı ise %83 bulunmuştur.<sup>67</sup> Buna karşılık, NPD'deki artışın yalnızca %2 olmasının da (%95'e karşılık %97) yansıtıldığı gibi, BT venografisine bağlı net kazanç orta derecedir (refe-

rans tanısı olan 824 hasta içinde, ek olarak PE'li 14 hastanın saptanması). Klinik değerlendirme ile birlikte BT venografi, tek başına toraks BT ile karşılaştırıldığında, anlamlı ölçüde farklı prediktif değerler vermemiştir. Yukarıda ele alınan sonlanım çalışmalarının sonuçları da, BT venografi eklenmesinin klinik açıdan yararlı olmadığı yorumunu tamamlamaktadır.<sup>67,77</sup> Ayrıca BT venografi, inceleme sırasında maruz kalınan genel radyasyon düzeyini (özellikle de pelvis düzeyinde) anlamlı derecede artırmaktadır. Pelvisin aldığı radyasyona yönelik tahminler, kullanılan özgül BT venografi protokolüne göre önemli ölçüde değişmektedir. TDBT kullanılan bir çalışmada, hesaplanan radyasyon dozu göğüs bölgesi için 2.2 mSv, pelvis için 2.5 mSv<sup>131</sup> olup, V/Q sintigrafisindeki radyasyon dozunun iki katıdır. BT venografisinde gonadların aldığı doz, tek başına BT arteriyografide alınan dozun iki katıdır. İlginç olarak, PIOPED II çalışmasından 711 hastanın oluşturduğu, hem venöz ultrasonografi hem de BT venografi yapılmış olan bir altgrupun analizinde, bu testler arasında %95.5 oranında uyum olduğu saptanmıştır.<sup>93</sup> Ayrıca, DVT belirti ve bulguları olan hastalarda DVT olma olasılığı sekiz kat yüksektir ve geçirilmiş DVT öyküsü olan hastalarda pozitif bulgu saptanma olasılığının iki kat fazla olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, endikasyon olduğunda, BT venografi yerine ultrasonografi kullanılmalıdır (bkz. Tanı stratejileri).

Bir diğer tartışmalı alan da, izole segmental PE'nin, yani ÇDBT'de tek bir subsegmental pıhtı bulunmasının klinik önemidir ki bu durum, PE şüphesi olup ÇDBT yapılan hastaların %1-5'inde söz konusudur.<sup>77,132,133</sup> Gerçekten de, böyle bir bulgunun PPD'si düşüktür ve sonlanım çalışmalarının sonuçları, antikoagülan tedavisi uygulanmayan bu tür hastalarda durumun olaysız seyredebileceğini düşündürmektedir. Bu durumda, hastada tedavi uygulanmasını gerektirecek DVT bulunmadığından emin olmak açısından, karar vermeye yardımcı KUS'un bir rolü olabilir. DVT olmayan, izole subsegmental PE olan bir hastada, kanıt eksikliği nedeniyle kesin bir tavsiyede bulunulamamaktadır.

**Özetle,** segmental düzeye kadar bir trombus gösteren TDBT ya da ÇDBT, çoğu durumda PE için yeterli kanıt kabul edilebilir; buna karşılık, DVT olmayan bir hastadaki izole subsegmental trombuslarda tedaviye gerek olup olmadığı açık değildir. Klinik olasılığın yüksek olmadığı hastalarda, negatif TDBT sonucu, PE'yi güvenle dışlayabilmek için negatif KUS sonucuyla birlikte değerlendirilmelidir; ÇDBT ise tek başına kullanılabilir. Klinik olasılık yüksek olduğu halde ÇDBT'si negatif olan nadir hastalarda, daha fazla test yapılmasının zorunlu olup olmadığı ise henüz karara bağlanmamıştır.

## Pulmoner anjiyografi

Pulmoner anjiyografi 1960'ların sonlarından bugüne dek standart uygulama olup, o zamandan bu yana giderek geliştirilmiştir.<sup>134</sup> Dijital substraksiyon anjiyografisi çağında görüntü kalitesi artmıştır. Direkt anjiyografide akut PE için tanı ölçütleri, neredeyse 40 yıl önce tanımlanmıştır ve pulmoner arteriyel dalda bir doluş defekti ya da kesilme ile kendini belli eden trombus lehine doğrudan kanıt oluşturur. Direkt anjiyografi ile 1-2 mm çaplı subsegmental arterler görüntülenebilir.<sup>135</sup> Ancak, subsegmental düzeyde gözlemciler arasında önemli değişiklik söz konusudur.<sup>60</sup> PE'nin diğer dolaylı belirtileri arasında kontrastın yavaş akımı, bölgesel perfüzyon azalması ve pulmoner venöz akımın gecikmesi ya da azalması yer alır; ancak bunların geçerliliği değerlendirilmediği için, hiçbirini tanı koydurucu değildir.

Lümendeki tıkanıklığın derecesini nicel olarak belirlemek için Avrupa'da Miller puanı<sup>134</sup> ve ABD'de Walsh puanı<sup>136</sup> kullanılır. Ancak, BT pulmoner anjiyografinin geliştirilmesi sonucu, pulmoner arterlere kontrast madde enjeksiyonu ile yapılan direkt pulmoner anjiyografi bir tanı işlemi olarak artık nadiren tek başına kullanılmaktadır.

Pulmoner anjiyografi invaziftir ve riskleri vardır. Toplam 5696 hasta içeren beş serinin birleştirilmiş analizinde, pulmoner anjiyografiye bağlı mortalite %0.2 (%95 GA, %0-0.3) bulunmuştur.<sup>137</sup> Ancak pulmoner anjiyografiye atfedilebilen nadir ölümler, hemodinamik durumu bozuk ya da solunum yetersizliği olan, durumu ağır hastalarda gelişmiştir. Pulmoner anjiyografi her ne kadar PE tanısı konması ya da dışlanmasında altın standart olsa da, bu teknik artık, invazif olmayan BT anjiyografinin benzer ya da daha iyi bilgi vermesi nedeniyle nadiren uygulanmaktadır. Sağ ventrikülografinin yorumlanması zordur ve akut PE'den kaynaklanan sağ ventrikül işlev bozukluğunun tanısında bu tekniğin yerini günlük uygulamada ekokardiyografi ve biyolojik belirteçler almıştır. Dahası, PE tanısı konan hastalara tromboliz uygulanırsa, standart pulmoner anjiyografide lokal kanama komplikasyonları riski belirgin ölçüde artar.<sup>138,139</sup> Buna karşılık anjiyografi yapılsa, pulmoner arterle ilgili hemodinamik ölçümler kaydedilmelidir.

**Özetle,** pulmoner anjiyografi güvenilir, ancak invazif bir testtir ve günümüzde, invazif olmayan görüntülemenin sonuçları kuşku olduğu zaman kullanılabilir. Anjiyografi uygulandığında, doğrudan hemodinamik ölçümler yapılmalıdır.

## Ekokardiyografi

Sağ ventrikül dilatasyonu, PE'li hastaların en az %25'inde bulunur ve ekokardiyografi ya da BT ile tanı konması, risk katmanlandırmasında yararlıdır. PE tanısında kullanılan ekokardiyografi ölçütleri, genellikle triküspit yetersizliği jet akım hızı ve sağ ventrikül boyutlarına dayanmakla birlikte, çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Bildirilen duyarlılığın %60-70 olması nedeniyle, negatif sonuç PE'yi dışlamaz.<sup>116,140-145</sup> Öte yandan, sağ ventrikül aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğu ile ilgili bulgular, akut PE olmaksızın, eşzamanlı kalp ya da

solunum sistemi hastalığına da bağlı olabilir.<sup>146</sup> Bazı ekokardiyografik bulguların daha özgül olduğunu düşündüren veriler sınırlıdır.<sup>147,148</sup> Akut PE tanısında potansiyel yararı olan farklı ekokardiyografi ölçüt grupları, semptomatik 100 hastayı içeren ve hastaların %62'sinin yoğun bakım biriminden sevk edildiği bir seride karşılaştırılmıştır. Bozulmuş RV ejeksiyon paternine (60-60 bulgusu) ya da RV serbest duvarının apeksine göre kasılabilirliğinin azalmış olmasına (McConnell bulgusu) dayanan ölçütler, önceden beri var olan kalp-solunum sistemi hastalığına rağmen, görüldüğü kadarıyla daha yüksek PPD'ye sahiptir (*Tablo 9*).<sup>148</sup> Buna karşılık, McConnell bulgusunu taklit edebilecek RV infarktüsüne bağlı RV serbest duvar hipo/akinezi olan hastalarda, yalnız akut PE tanısını önlemek için, eşzamanlı olarak basınç aşırı yüklenmesine ait ekokardiyografi bulgularının da olması gerekir.<sup>149</sup> Miyokart performansı ile ilgili, PE için duyarlılığının %85-92, özgüllüğünün %78-92 olduğu bildirilen çeşitli indekslerin elde edilmesi için doku Doppler görüntülemesi kullanılmıştır; ancak veriler hâlâ sınırlıdır.<sup>150</sup>

Buna bağlı olarak, ekokardiyografik incelemenin, PE şüphesi olan, hemodinamik açıdan stabil, normotansif hastalarda elektif tanı stratejisinin bir unsuru olarak kullanılması tavsiye edilmemektedir.<sup>116</sup>

Şok ya da hipotansiyonla başvuran, yüksek riskli PE şüphesi taşıyan hastalarda, RV aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğu ile ilgili ekokardiyografik bulgularının bulunmaması, pratik anlamda, hemodinamik dengesizlik nedeni olarak PE'nin dışlanmasını sağlar. Ayrıca ekokardiyografi, kalp tamponatı, akut valvüler işlev bozukluğu, akut miyokart infarktüsü ya da hipovolemiyi saptayarak şok nedeninin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Tersine, hemodinamik açıdan dengesiz, PE şüphesi olan bir hastada RV basıncı aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğunun kesin olmayan bulguları PE tanısına yaklaştırır ve hastanın kritik durumu nedeniyle, yatak başı tanı araçları ile yetinilecekse, PE'ye yönelik agresif tedaviyi haklı kılar. Bir seride, yüksek klinik olasılığın,  $\geq 1$  olan şok indeksinin (kalp hızının sistolik kan basıncına bölünmesiyle elde edilir) ve ekokardiyografide sağ ventrikül işlev bozukluğunun birlikte bulunduğu hastalara böyle bir tedavi uygulanmış ve kabul edilebilir 30 günlük sonlanım elde edilmiştir.<sup>151</sup>

**Tablo 9 Önceden bilinen kalp-solunum sistemi hastalığı olan ya da olmayan altgruplarda, akut PE varlığını düşündüren üç grup ekokardiyografik bulgusunun tanısal değeri**

|                | Önceden bilinen kalp-solunum sistemi hastalığı olmayanlar (n = 46) |               |                   | Önceden bilinen kalp-solunum sistemi hastalığı olanlar (n = 54) |               |                   |
|----------------|--|---------------|-------------------|---|---------------|-------------------|
|                | RV aşırı yüklenme ölçütleri  | 60/60 bulgusu | McConnell bulgusu | RV aşırı yüklenme ölçütleri                                     | 60/60 bulgusu | McConnell bulgusu |
| Özgüllük (%)   | 78   | 100           | 100               | 21  | 89            | 100               |
| Duyarlılık (%) | 81   | 25            | 19                | 80  | 26            | 20                |
| PPD (%)        | 90   | 100           | 100               | 65  | 82            | 100               |
| NPD (%)        | 64   | 37            | 35                | 36  | 40            | 40                |

Veriler, kaynak 148'den alınmıştır. Bu makale "American Journal of Cardiology, Vol. 90, Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijalkowska A, Kober J ve ark., Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism, 507-511"de yayımlanmıştır. © Elsevier 2002.

RV aşırı yüklenme ölçütleri<sup>140</sup>: Dört bulgudan  $\geq 1$ 'inin bulunması: (i) sağ kalpte trombüs; (ii) diyastolde RV boyutları (parasternal bakış)  $>30$  mm ya da RV/LV oranı  $>1$ ; (iii) ventriküller arası septumun sistolde düzleşmesi ve (iv) RV hipertrofisi yokluğunda akselerasyon süresi  $<90$  msn ya da triküspit yetersizliği basınç gradyanı  $>30$  mmHg.

60/60 bulgusu,<sup>148</sup> triküspit yetersizliği basınç gradyanının  $\leq 60$  mmHg olması ile birlikte RV ejeksiyonu akselerasyon süresinin  $<60$  msn olmasıdır.

McConnell bulgusu,<sup>147</sup> RV serbest duvarının apikal segmentinin, RV serbest duvarının diğer bölümlerinin hipokinezi ve/veya akinezisine rağmen, normokinetik/hiperkinetik olmasıdır.

RV infarktüsüne bağlı RV serbest duvar hipo/akinezi olan hastalarda, yalnız akut PE tanısını önlemek için, eşzamanlı olarak basınç aşırı yüklenmesine ait ekokardiyografik bulgularının da olması gerekir.

PPD = pozitif prediktif değer; NPD = negatif prediktif değer.

Venöz pıhtılar açısından proksimal venlerin de kompresyon ultrasonografisi ile eşzamanlı olarak araştırılması<sup>152</sup> ve transözofageal ekokardiyografi ile ana pulmoner arterlerde emboliye yönelik araştırma yapılması, özel klinik durumlarda düşünülebilir.<sup>153,154</sup> Gerçekten de, hemodinamik açıdan anlamlı PE olasılığı bulunan hastalarda çift taraflı santral pulmoner tromboembolinin yüksek prevalansı nedeniyle, transözofageal ekokardiyografi, çoğu olguda tanıyı doğrulayabilir.<sup>155</sup> Akut PE'li hastaların %4-18'inde transtorasik ekokardiyografi ile saptanabilen sağ kalp trombüsleri de, tedavi gereksinimini doğrular.<sup>156-159</sup>

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

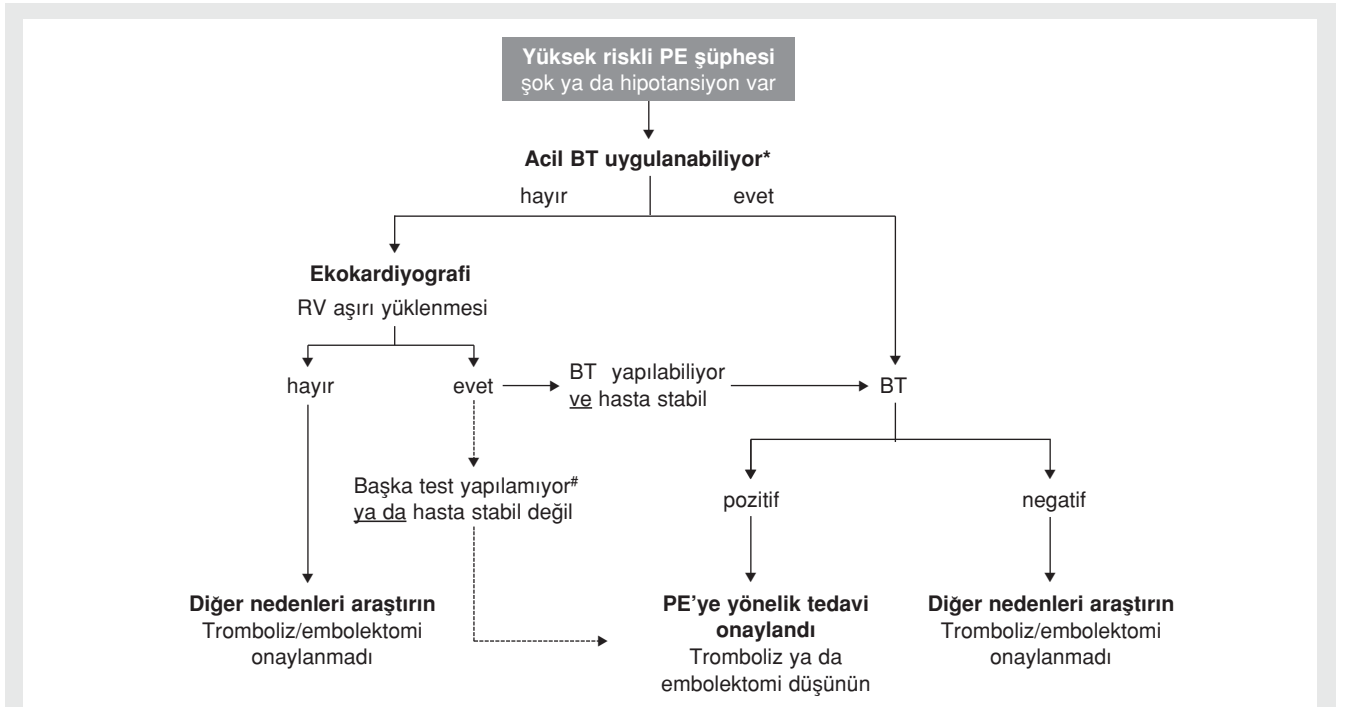
## Tanı stratejileri

Yüksek riskli ve yüksek riskli olmayan PE şüphesi, tanı stratejileri farklı olduğu için, ayırt edilmesi gereken iki farklı durumdur. Genel olarak, yeterli klinik farkındalığın olması halinde, hastalık şüphesi taşıyan kişilerde PE prevalansı düşüktür (yakın zamanlı büyük serilerde %10-35).<sup>67,68,71,77,160</sup> Kesin tanı ölçütü olan pulmoner anjiyografi invazif, pahalı ve bazen de yorumlanması güç bir testtir.<sup>6,161</sup> Bundan ötürü, invazif olmayan tanı yaklaşımlarına gerek vardır ve çeşitli klinik değerlendirme kombinasyonları, plazma D-dimer ölçümü, alt bacak KUS, V/Q akciğer sintigrafisi ve daha yeni olan BT, pulmoner an-

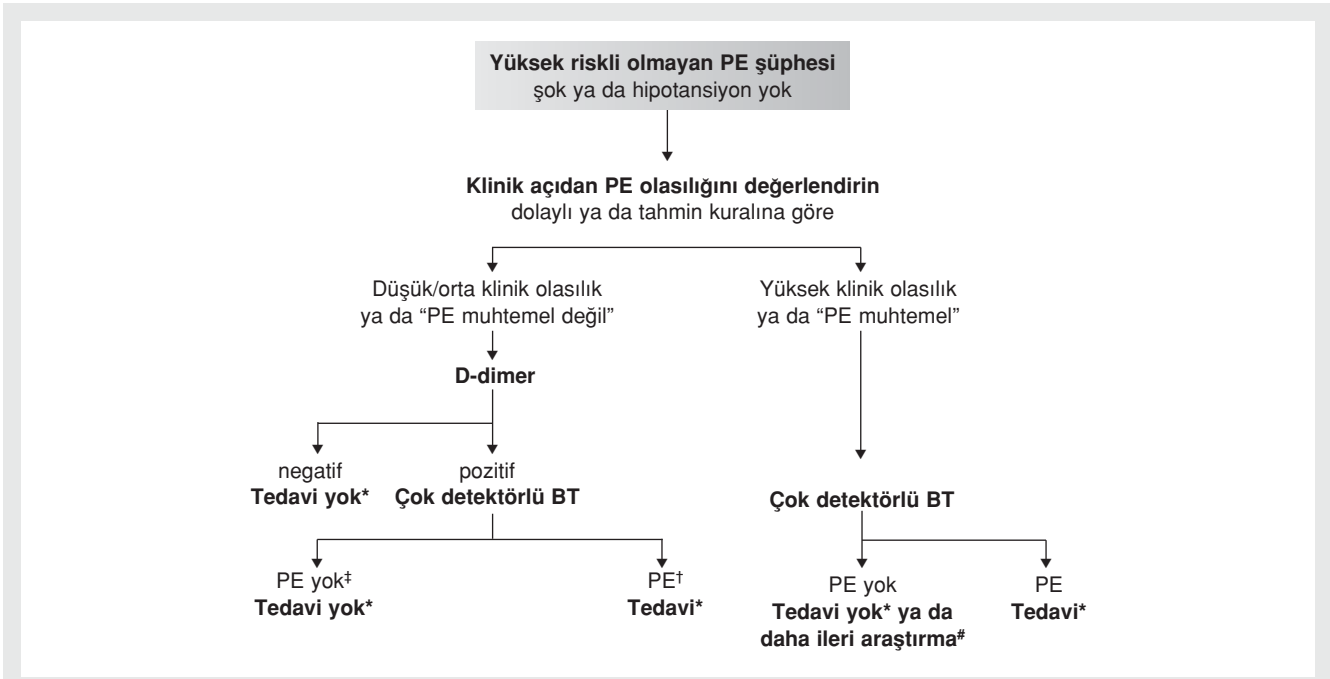
jiyografiye gerek olmadığını ortaya koymak amacıyla değerlendirilmiştir. Bu stratejiler, acil servise PE şüphesi ile başvuran hastalarda<sup>63,68,77,160</sup> ya da hastanede yatış sırasında<sup>162</sup> veya hem acil servise başvuru hem de hastanede yatış sırasında<sup>61,67,71</sup> uygulanmıştır. Yakın zamanlı bir araştırmada, klinik açıdan PE şüphesine rağmen, antikoagülasyonun ertelenmesinde, kanıta dayalı tanı stratejilerine uyumda başarısızlığın, 3 aylık izlem sırasında gelişen VTE ataklarında ve ani ölümden anlamlı artışla ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>1</sup> Şüpheli PE'ye yaklaşımın, belirli klinik ortamlardaki yerel koşullarda testlerin uygulanabilirliğine göre değişebileceği unutulmamalıdır. Şüpheli PE'ye yönelik en açık tedavi algoritmaları Şekil 1 ve 2'de verilmiştir. Tersine, Tablo 10, gerektiğinde kanıta dayalı alternatif algoritmalar oluşturmak için gereken bilgiyi vermektedir.

### Yüksek riskli pulmoner emboli şüphesi

En fazla kanıt hemodinamik açıdan stabil, yüksek riskli olmayan PE şüphesi taşıyan hastalarla ilgili olduğu halde, yaşamı tehdit eden acil bir durum olduğu ve şok ya da hipotansiyonla başvuran hastalar farklı bir klinik sorun oluşturduğu için, yüksek riskli PE şüphesi taşıyan hastaları ele almayı tercih ettik. Bu hastalarda klinik olasılık genellikle yüksektir ve ayırıcı tanı kardiyojenik şoku, akut valvüler işlev bozukluğunu, tamponat ve aort diseksiyonunu içerir. Bundan ötürü, bu durumda en yararlı başlangıç testi, hemodinamik sonuçların nedeni akut PE ise, akut pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül aşırı yüklenmesine ilişkin dolaylı bulguları gösteren ekokardiyografidir. Transtorasik ekokardiyografide, bazen sağ kalpte geçişte trombüs bulunabilir.<sup>156-159</sup> Yapılabildiğinde, transözofageal ekokardiyografi, pulmoner arterdeki trombüsün doğrudan görüntülenmesine olanak verir.<sup>153,155,163</sup> Buna



**Şekil 1** Yüksek riskli PE şüphesi olan hastalarda (şok ya da hipotansiyon ile başvuran) önerilen tanı algoritması. \*Hastanın kritik durumda olmasının, yalnızca yatak başında test yapılabilmesine olanak vermesi halinde de, acil BT uygulanmadığı düşünülür. #Transözofageal ekokardiyografi, RV aşırı yüklenmesi ve nihai olarak spiral BT ile doğrulanan PE'si olan hastaların önemli bölümünde, pulmoner arterlerdeki trombüsleri saptayabilir; DVT'nin KUS ile yatak başında doğrulanması da karar vermede yardımcı olabilir.



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

karşılık, stabil olmayan ya da diğer testlerin yapılamadığı bir hastada, yalnızca uyumlu dolaylı ekokardiyografi bulgularına dayanılarak PE tanısı kabul edilebilir (Şekil 1). Hasta destekleyici tedavi ile stabilize edilebilirse, kesin tanıya yönelik araştırma yapılmalıdır. Pulmoner dolaşımdaki yüksek trombus yükü nedeniyle, BT genellikle tanıyı doğrulayabilir. Stabil olmayan hastalarda mortalite riski taşıdığı<sup>161</sup> ve trombolize bağlı kanama riskini artırdığı için,<sup>138,139</sup> konvansiyonel pulmoner anjiyografiden kaçınılmalıdır.

### Yüksek riskli olmayan pulmoner emboli şüphesi

#### Bilgisayarlı anjiyografiye dayalı strateji

BT anjiyografi, şüpheli PE'nin araştırılmasında, toraksa yönelik esas görüntüleme yöntemi haline gelmiştir.<sup>164,165</sup> V/Q sintigrafisi hâlâ geçerliliğini koruyan bir seçenek olmakla birlikte, kesin olmayan sonuç oranının yüksek olması nedeniyle daha az sıklıkta kullanılmaktadır.<sup>60</sup> Ancak, PE şüphesi olan hastaların çoğunda hastalık olmadığı için, BT ilk sırada uygulanacak inceleme olmamalıdır. Acil servise başvuran hastalarda, klinik olasılık değerlendirmesi ile birlikte plazma D-dimer ölçümü atılması gereken ilk mantıklı adım olup, hastaların yaklaşık %30'unda PE tanısının dışlanmasına olanak verir ve bu yaklaşımla, tedavisiz bırakılan hastalarda 3 aylık tromboemboli riski %1'in altındadır (Tablo 8).<sup>63,67,68,77-80</sup> D-dimer ölçümü, klinik olasılığın yüksek olduğu hastalarda, bu hasta topluluğundaki NPD'sinin düşük olması nedeniyle yapılmamalıdır.<sup>166</sup> Hastanede yatan hastalarda da daha az yararlıdır; çünkü klinik açıdan önemli negatif sonuç elde etmek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı yüksektir. Çoğu merkezde, ÇDBT art-

mış D-dimer düzeyi saptanan hastalarda ikinci sıra test, yüksek klinik olasılığın söz konusu olduğu hastalarda ise birinci sıra test olarak kullanılmaktadır (Şekil 2). TDBT ya da ÇDBT, pulmoner arteriyel ağaçta, en azından segmental düzeyde bir pıhtı gösterdiğinde, PE için tanı koydurucu kabul edilir. Negatif ÇDBT sonucunun, geniş ölçekli sonlanım çalışmalarında PE'yi güvenle dışladığı gösterilmiştir.<sup>67,77,167,168</sup> Düşük NPD'si nedeniyle TDBT, PE tanısının güvenle dışlanabilmesi için venöz ultrasonografi ile birlikte kullanılmalıdır.<sup>61,78</sup> Klinik açıdan PE olasılığının yüksek olduğu hastalarda, TDBT<sup>61,78</sup> ve ÇDBT<sup>94</sup> ile ilgili yalancı negatif sonuçlar bildirilmiştir. Ancak bu durum sık değildir ve böyle hastalarda 3 aylık tromboemboli riski düşüktür.<sup>67</sup> Bu nedenle, daha ileri tetkik yapılmasının gerekli olup olmadığı ve bu tür testlerin özellikleri tartışmalıdır.

#### Alt bacak kompresyon ultrasonografisinin rolü

Alt bacak KUS'un rolü hâlâ tartışmalıdır. Düşük duyarlılığı nedeniyle TDBT kullanıldığında, KUS da yapılması zorunludur;<sup>124,125</sup> gerçekten de TDBT sonucu negatif olan hastaların bir bölümünde KUS, DVT'yi açıkça gösterir.<sup>61,78</sup> Bununla birlikte, çoğu merkezde artık ÇDBT bulunmaktadır ve büyük ölçekli bazı sonlanım çalışmaları, en azından klinik olasılığın yüksek olmadığı hastalarda, negatif ÇDBT sonucunun PE'yi güvenle dışladığını göstermektedir.<sup>67,77</sup> Yine de KUS, ÇDBT kullanılırken yararlı olabilir. KUS, PE'li hastaların %30-50'sinde DVT'yi gösterir<sup>89,90</sup> ve PE şüphesi taşıyan hastalarda proksimal DVT bulunması, daha fazla inceleme gerektirmeksizin antikoagülan tedavi uygulanması için yeterlidir.<sup>91</sup> Bu nedenle, BT için görece kontrendikasyonların

**Tablo 10 Şok ve hipotansiyon olmayan hastalarda (yüksek riskli olmayan PE) klinik olasılığa göre PE tanısına yönelik, geçerliliği sınanmış tanı ölçütleri**

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

Geçerli ölçüt (daha ileri tetkik gerekmez), ■ (koyu gri); geçersiz ölçüt (daha ileri tetkik gerekir), -, ■ (siyah); tartışmalı ölçüt (daha ileri tetkik düşünülmeli), ±, ■ (açık gri)

<sup>a</sup>Tanı koydurucu olmayan akciğer sintigrafisi: PİOPED sınıflamasına göre düşük ya da orta derece olasılıklı akciğer sintigrafisi.

KUS = kompresyon venöz ultrasonografi; DVT = derin ven trombozu; PE = pulmoner emboli; V/Q sintigrafisi = ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi.

(böbrek yetersizliği, kontrast maddeye karşı alerji) söz konusu olduğu hastalarda BT'den önce KUS yapılması makul olabilir; böylece proksimal DVT'si olan hastalarda BT yapılmasının önüne geçilebilir (PE'de distal DVT bulunması açısından özgüllük belirgin ölçüde düşüktür).<sup>92</sup> PE'li hastalarda proksimal DVT'nin yineleyen VTE riskini artırdığı gösterilmiş olduğu için, KUS, risk gruplamasında rol oynayabilir.<sup>169</sup>

#### V/Q sintigrafisinin rolü

V/Q sintigrafisinin yapılabildiği merkezlerde, bu yöntem, D-dimer düzeyi yüksek olan ve iyotlu kontrast maddeye karşı alerji ya da böbrek yetersizliği gibi BT açısından kontrendikasyonu olan hastalar için geçerli bir seçenektir. V/Q akciğer sintigrafisi (normal ya da yüksek olasılıklı), PE şüphesi olan acil servis hastalarının yaklaşık %30-50'sinde tanı koydurucudur.<sup>52,60,62,107</sup> Kesin sonuca varılmayan hastaların sayısı, klinik olasılık göz önüne alınarak daha da azaltılabilir.<sup>60</sup> Ger-

çekten de, düşük olasılıklı akciğer sintigrafisi ve klinik açıdan düşük PE olasılığı bulunan hastalarda, PE prevalansı çok düşüktür.<sup>60,62,116</sup> Bu kombinasyonun NPD'si, alt bacak KUS'unda DVT görülmemesi ile daha da azaltılabilir. Bir çalışmada, bu kombinasyonla hastaların ek olarak %24'ünde PE tanısı dışlanabilmiştir<sup>63</sup> ve tedavisiz bırakılan hastalarda 3 aylık tromboemboli riski yalnızca %1.7 bulunmuştur.<sup>62</sup> D-dimer, KUS, akciğer sintigrafisi ve klinik değerlendirmeyi bir araya getiren bir sonlanım çalışmasında, çalışmadaki hastaların %89'unda PE tanısı kesin olarak konabilmiş ya da dışlanabilmiştir.<sup>63</sup> İki tanı stratejisinin karşılaştırıldığı yakın zamanlı bir çalışmada, hastaların %99'u pulmoner anjiyografi ya da BT olmaksızın, V/Q sintigrafisi, klinik olasılık ve KUS (bütün hastalarda başlangıç KUS'u ve seçilmiş hastalarda 1. haftada tekrarlanan KUS) kombinasyonu ile güvenli bir yaklaşım uygulanmıştır.<sup>105</sup> PE'nin dışlandığı 611 hastadan yalnızca 6'sında (%1.0, %95 GA, %0.5-2.1), izlem sırasında VTE gelişmiştir. Tekrar-

| Tavsiyeler: Tanı  | Sınıf <sup>a</sup> | Düzye <sup>b</sup> |
|---|--------------------|--------------------|
| <b>Yüksek riskli PE şüphesi</b>   |                    |                    |
| • Şok ya da hipotansiyon bulunan yüksek riskli PE'de, tanısal amaçlı olarak acil BT ya da yatak başında ekokardiyografi (uygulanabilirliğe ve klinik koşullara göre) tavsiye edilmektedir   | I                  | C                  |
| <b>Yüksek riskli olmayan PE şüphesi</b>   |                    |                    |
| • Yüksek riskli olmayan PE'de, tanı stratejisinin, dolaylı yoldan ya da geçerliliği sınanmış bir tahmin kuralı kullanılarak değerlendirilen klinik olasılığa dayandırılması tavsiye edilmektedir  | I                  | A                  |
| • Gereksiz görüntüleme ve radyasyona maruz kalmayı azaltmak için, acil servise başvuran hastalarda, tercihen duyarlılığı yüksek bir test kullanılarak plazma D-dimer ölçümü yapılması tavsiye edilmektedir  | I                  | A                  |
| • DVT araştırmasında bacak KUS'u, sonucun pozitif gelmesi halinde daha ileri görüntüleme incelemesinin önüne geçmek için seçilmiş hastalarda düşünülebilir  | IIb                | B                  |
| • Hemodinamik açıdan stabil, normotansif hastalarda ekokardiyografinin sistematik kullanımı tavsiye edilmemektedir  | III                | C                  |
| • Klinik değerlendirme ile invazif olmayan görüntüleme incelemelerinin sonuçları arasında uyumsuzluk varsa, pulmoner anjiyografi yapılması düşünülmelidir   | IIa                | C                  |
| • PE tanısı konmasında geçerliliği sınanmış ölçütlerin kullanılması tavsiye edilmektedir. Klinik açıdan PE olasılığına (düşük, orta, yüksek) göre geçerliliği sınanmış bu ölçütlerin ayrıntıları aşağıda verilmiştir (ayrıca bkz. <i>Tablo 10</i> ) | I                  | B                  |
| <b>Yüksek riskli olmayan PE şüphesi</b>   |                    |                    |
| <i>Düşük klinik olasılık</i>  |                    |                    |
| • Yüksek ya da orta duyarlı bir test kullanılarak belirlenen D-dimer düzeyinin normal olması, PE'nin dışlanmasını sağlar  | I                  | A                  |
| • Akciğer perfüzyon sintigrafisinin normal olması PE'nin dışlanmasını sağlar  | I                  | A                  |
| • Tanı koydurucu olmayan (düşük ya da orta olasılıklı) V/Q sintigrafisi, özellikle de negatif proksimal KUS ile bir araya getirildiğinde PE'nin dışlanmasını sağlayabilir   | IIa                | B                  |
| • Negatif ÇDBT sonucu, PE'nin güvenle dışlanmasını sağlar   | I                  | A                  |
| • Negatif TDBT sonucu, yalnızca negatif proksimal KUS sonucuyla bir araya getirildiğinde PE'nin dışlanmasını sağlar   | I                  | A                  |
| • Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi PE'yi doğrulayabilir; ancak seçilmiş hastalarda PE'nin doğrulanması için ek incelemeler yapılması düşünülebilir  | IIa                | B                  |
| • Proksimal DVT gösteren KUS, PE'yi doğrular  | I                  | B                  |
| • KUS, yalnızca distal DVT'yi gösterirse, PE'nin doğrulanması için ek inceleme yapılması düşünülmelidir   | IIa                | B                  |
| • Segmental ya da daha proksimal trombüs olduğunu gösteren TDBT ya da ÇDBT, PE'yi doğrular  | I                  | A                  |
| • TDBT ya da ÇDBT yalnızca subsegmental pıhtılar gösterirse, PE'nin doğrulanması için ek inceleme yapılması düşünülmelidir  | IIa                | B                  |
| <b>Yüksek riskli olmayan PE şüphesi</b>   |                    |                    |
| <i>Orta düzeyde klinik olasılık</i>   |                    |                    |
| • Duyarlılığı yüksek bir test kullanılarak saptanan D-dimer düzeyinin normal olması, PE'nin dışlanmasını sağlar   | I                  | A                  |
| • Daha az duyarlı bir test kullanılarak saptanan D-dimer düzeyinin normal olması halinde, ek tetkik yapılması düşünülmelidir  | IIa                | B                  |
| • Akciğer perfüzyon sintigrafisinin normal olması, PE'nin dışlanmasını sağlar   | I                  | A                  |
| • Tanı koydurucu olmayan bir V/Q sintigrafisi söz konusuysa, PE'nin dışlanması ya da doğrulanması için ek inceleme yapılması tavsiye edilir   | I                  | B                  |
| • Negatif ÇDBT sonucu PE'nin dışlanmasını sağlar  | I                  | A                  |
| • Negatif TDBT sonucu, yalnızca negatif proksimal KUS sonucuyla bir araya getirildiğinde PE'nin dışlanmasını sağlar   | I                  | A                  |
| • Yüksek olasılıklı akciğer ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi PE'yi doğrular   | I                  | A                  |
| • Proksimal DVT'yi gösteren bir KUS, PE'yi doğrular   | I                  | B                  |
| • KUS yalnızca distal DVT'yi gösteriyorsa, ek inceleme yapılması düşünülmelidir   | IIa                | B                  |
| • Segmental ya da daha proksimal bir trombüs gösteren TDBT ya da ÇDBT, PE'yi doğrular   | I                  | A                  |
| • Subsegmental pıhtılar varsa, PE'nin doğrulanması için ek inceleme yapılması düşünülebilir   | IIb                | B                  |
| <b>Yüksek riskli olmayan PE şüphesi</b>   |                    |                    |
| <i>Yüksek klinik olasılık</i>   |                    |                    |
| • Duyarlılığı yüksek bir test kullanılarak yapıldığında dahi normal sonucun PE'nin güvenle dışlanmasını sağlayamaması nedeniyle, D-dimer ölçümü, klinik olasılığın yüksek olduğu hastalarda tavsiye edilmemektedir                                  | III                | C                  |
| • BT sonucu negatif olan hastalarda, PE'yi dışlamak için, seçilmiş hastalarda ek inceleme yapılması düşünülmelidir  | IIa                | B                  |
| • Yüksek olasılıklı ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi PE'yi doğrular   | I                  | A                  |
| • Proksimal DVT gösteren KUS, PE'yi doğrular  | I                  | B                  |
| • KUS yalnızca distal DVT'yi gösterirse, ek inceleme yapılması düşünülmelidir   | IIb                | B                  |
| • Segmental ya da daha proksimal trombüs gösteren TDBT ya da ÇDBT, PE'yi doğrular   | I                  | A                  |
| • Subsegmental pıhtılar varsa, PE'nin doğrulanması için ek inceleme yapılması düşünülebilir   | IIb                | B                  |

<sup>a</sup>Tavsiye sınıfı.<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

KUS = kompresyon venöz ultrasonografi.



lanan KUS'un verimi çok düşük bulunmuştur (78 incelemeden yalnızca birinde DVT).<sup>105</sup>

#### Ekokardiyografinin rolü

Ekokardiyografi, yüksek riskli olmayan PE şüphesinde önemli bir rol oynamaz. Gerçekten de, bu yöntemin duyarlılığı sınırlıdır (%60-70 civarında)<sup>116,143-145</sup> ve negatif ekokardiyografi sonucu PE'nin dışlanmasını sağlamaz. Özgüllüğü %90 civarındadır ve klinik açıdan PE olasılığının orta ya da yüksek olduğu hastalarda sağ ventrikül işlev bozukluğu bulgularını gösteren bir ekokardiyografi, kuramsal olarak, tanının doğrulandığını düşündürmeye yetecek ölçüde yüksek bir inceleme sonrası PE olasılığı verir.<sup>116,143-145</sup> Bununla birlikte klinisyenlerin çoğu, aylarca sürecek antikoagülan tedaviye başlamadan önce, tanının doğrulanması için muhtemelen, pıhtıya ilişkin daha doğrudan kanıt arayacaktır. Bu nedenle, yüksek riskli olmayan PE'de ekokardiyografinin başlıca rolü, orta ya da düşük risk kategorilerinden oluşan prognostik gruplamayı sağlamasıdır.

#### Belirsiz konular

PE tanısındaki önemli ilerlemeye rağmen, hâlâ bazı belirsiz konular vardır. ÇDBT'de tek bir subsegmental defektin tanısınal değeri ve klinik önemi halen tartışmalıdır.<sup>170</sup> Bu nedenle, daha fazla tetkik yapma, tedavi uygulama ya da çekimsiz kalma arasında verilecek karar hasta özelinde ele alınmalıdır. Benzer şekilde, klinik olasılığın yüksek olduğu hastalarda yalnızca negatif ÇDBT incelemelerinin bildirilmesine<sup>94</sup> karşın, bu hastalarda daha fazla inceleme yapılmasının gerekip gerekmediği konusu belirsizdir. Özellikle pulmoner anjiyografi, PE tanısında artık altın standart olarak kabul edilmemektedir. KUS'un şüpheli PE'deki rolü ve maliyet-etkinliği de daha fazla açıklığa kavuşturulmalıdır.

## Prognostik değerlendirme

### Hemodinamik durumun klinik değerlendirmesi

#### Hipotansiyon ve şok

Akut PE'de şok ve hipotansiyonun prognostik önemine ilişkin mevcut kanıtlar yakın zamanda gözden geçirilmiştir.<sup>33</sup> Veriler en fazla ICO-PER ve Pulmoner Embolide Tedavi ve Prognoz Çalışması (Management and Prognosis in Pulmonary Embolism Trial [MAPPET]) kayıt sistemi gibi gözlemsel çalışmalardan elde edilmiştir.<sup>17,51</sup> ICO-PER verilerinin *post hoc* analizinde, tüm nedenlere bağlı 90 günlük mortalitenin, sistolik kan basıncı (SKB) <90 mmHg olan hastalarda %52.4 (%95 GA, %43.3-62.1), buna karşılık normotansif hastalarda %14.7 (%95 GA, %13.3-16.2) olduğu saptanmıştır.<sup>171</sup> MAPPET verilerine göre, SKB'de en azından 15 dakika süreyle en az 40 mmHg'lık düşme olması ya da SKB'nin <90 mmHg olması şeklinde tanımlanan sistemik hipotansiyon, şok ile karşılaştırıldığında, hafif düşük bir risk taşıyor gözükmektedir (hastanede tüm nedenlere bağlı mortalite, sırasıyla %15.2'ye karşılık %24.5).<sup>51</sup> Bununla birlikte, beklenen mortalite yine de çok yüksektir ve bir hastanın, acil agresif tedaviye başlanmasını gerektiren yüksek riskli PE kategorisinde sınıflandırılmasını haklı kılar.<sup>172</sup>

PE'li bir hastada, senkop ve kalp durması gelişebilir. Çoğu olguda, böyle bir atak, yüksek riskin göstergesi olan persistan sistemik hipotansiyon ve/veya şoka bağlıdır. Bilinci hemen yerine gelen ve kan basıncı stabil olan az sayıda hastada, risk değerlendirmesi her olguya

göre ayrı yapılmalıdır. Sağ ventrikül işlev bozukluğu ve sağ kalpte yuzen ya da proksimal ven yerleşimli trombüslere bağlı, yakın görünen bir emboli olasılığının olup olmadığı da dikkate alınmalıdır.

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

## Sağ ventrikül işlev bozukluğunun belirteçleri

#### Ekokardiyografi

Sağ ventrikül işlev bozukluğunu düşündürülen ekokardiyografik bulguların, PE'li hastaların en az %25'inde ortaya çıktığı bildirilmiştir.<sup>173</sup> Bir meta-analizde, sağ ventrikül işlev bozukluğu ile ilgili ekokardiyografi bulguları olan hastalarda PE'ye bağlı mortalite riskinin iki kat yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>174</sup> Yedi çalışmadan ikisi, PE'li normotansif hastalarda risk tahminini içermektedir.<sup>140,175</sup> Böyle hastalarda sağ ventrikül işlev bozukluğunun duyarlılığı %56-61 olup, PE'ye bağlı erken mortalitede %4-5'lik bir mutlak artış ile ilişkili bulunmuştur.<sup>174</sup> Daha da önemlisi, bildirilen serilerin çoğunda ekokardiyografi bulguları normal olan hastalarda sonlanım mükemmel, PE'ye bağlı mortalite <%1'dir<sup>140-142</sup> (Tablo 11).

Ne yazık ki, yayımlanmış çalışmalarda RV dilatasyonu, hipokinezi, artmış RV/LV çapı oranı ve triküspit regürjitasyonu jet akım hızında artışı da içeren sağ ventrikül işlev bozukluğuna ait farklı ekokardiyografi bulguları kullanılmıştır.<sup>173,176</sup> (Tablo 11). Bu nedenle, ekokardiyografide sağ ventrikül işlev bozukluğunun herkes tarafından kabul edilmiş bir tanımı yoktur; yalnızca bütünüyle normal bir sonuç, düşük riskli PE açısından tanımlayıcı kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda RV basıncı aşırı yüklenmesinin ekokardiyografi bulguları (artmış triküspit yetersizliği doruk gradyanı ve sağ ventrikül ejeksiyonu akselerasyon süresinde kısalma gibi), bir hastanın sağ ventrikül işlev bozukluğu sınıfına ayrılması için yeterli kabul edildiğinden, bu durum özellikle önemlidir.<sup>140</sup> Sağ ventrikül işlev bozukluğuna ek olarak ekokardiyografi de, her biri PE'de ikiye katlanmış mortalite riskine işaret eden iki özgül belirteci tanımlayabilir; açık foramen ovale aracılığıyla sağdan sola şant ve sağ kalpte trombüs varlığı.<sup>159,177</sup>

#### Bilgisayarlı tomografi

Pulmoner anjiyografide kontrastlı, EKG'ye bağlı olmayan spiral BT kullanımı, sağdan sola ventrikül boyutları oranının değerlendirilmesine olanak tanır; ancak RV işlevi hakkında doğrudan bilgi vermez. TDBT ile RV ve LV'nin en uzun minör ekseninin belirlenmesi, ilgili yatay torasik düzlemlerin görülmesini gerektirir. PE tanısı doğrulanmış ve başlangıçta stabil olan 120 hastanın %58'inde RV/LV oranı >1.0 bulunmuştur ve PE'ye bağlı 30 günlük mortaliteye göre PPD %10'dur (%95 GA, %2.9-17.4). Bir arada kullanılan >1.0 değerinde RV/LV ile BT'de >%40 değerindeki vasküler obstrüksiyon indeksi, PE'ye bağlı 3 aylık mortalite için PPD'yi %18.8'e çıkarmıştır. Olaysız bir sonlanım için, ≤1.0 değerindeki RV/LV oranının prediktif değeri %100'dür (%95 GA, %94.3-100).<sup>178</sup>

Aynı grup tarafından yapılan iki çalışmada, 16 detektörlü BT ile elde edilen sonuçlar bildirilmiştir. Bir pilot çalışmada, kalbin yeniden formatlanmış, EKG'ye bağlı olmayan dört odalı görüntüsünden ölçülen RV/LV oranı >0.9 bulunmuştur ve bu, prognozu daha kötü olan PE'li hastaların belirlenmesinde aksiyel görüntüler kullanılarak yapılan ölçümlerden biraz daha iyidir.<sup>179</sup> Dört yüz otuz bir hastayı içeren

**Tablo 11 Akut pulmoner embolide ekokardiyografi ile değerlendirilen RV işlev bozukluğunun prognostik önemini ve ilgili tanımlamaları bildiren önemli çalışmalar**

| Yazar                            | n    | Hasta özellikleri         | Ekokardiyografi ölçütleri  | Erken mortalite RVD (+)'e karşı RVD (-) |
|----------------------------------|------|---------------------------|--|---|
| Goldhaber ve ark. <sup>175</sup> | 101  | Normotansif               | RV hipokinezi ve dilatasyon  | %4.3'e karşı %0                         |
| Ribeiro ve ark. <sup>141</sup>   | 126  | Normotansif ve hipotansif | Sağ ventrikül işlev bozukluğu  | %12.8'e karşı %0                        |
| Kasper ve ark. <sup>142</sup>    | 317  | Normotansif ve hipotansif | RV >30 mm ya da TY >2.8 m/sn   | %13'e karşı %0.9                        |
| Grifoni ve ark. <sup>140</sup>   | 162  | KB ≥100 mmHg              | Aşağıdakilerden en az biri:<br>RV >30 mm ya da RV/LV >1<br>Paradoks septal sistolik hareket<br>AcT <90 msn ya da TYDG >30 mmHg | %4.6'ya karşı %0                        |
| Kucher ve ark. <sup>176</sup>    | 1035 | KB ≥90 mmHg               | RVD  | %16.3'e karşı %9.4 <sup>a</sup>         |

Bütün veriler, hastanedeki PE'ye bağlı mortaliteyi yansıtmaktadır (\*tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite dışında).

RVD (+) = RV işlev bozukluğu olan hastalar; RVD (-) = RV işlevi normal olan hastalar.

RV = sağ ventrikül; KB = kan basıncı; TY = triküspit yetersizliği; LV = sol ventrikül; AcT = sağ ventrikül ejeksiyonu akselerasyon zamanı; TYDG = triküspit yetersizliği doruk gradyanı.

bir izlem çalışmasında, PE'li hastaların %64'ünde >0.9 değerinde bir RV/LV oranı saptanmıştır ve 30 günlük mortalite için NPD ile PPD sırasıyla %92.3 ve %15.6'dır (*Web sitesi Tablo A*). Otuz günlük ölümün tahmininde >0.9 değerindeki RV/LV risk oranı, pnömoni, kanser, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve yaş gibi diğer risk faktörleri için yapılan düzeltmeden sonra 5.17 bulunmuştur (%95 GA, 1.63-16.35;  $P = 0.005$ ).<sup>180</sup>

Daha küçük hasta topluluklarına ilişkin bildirimler göz önüne alındığında, çalışmaların çoğu BT görüntülemenin, PE tanısı doğrulanmış hastalarda risk gruplamasına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.<sup>181</sup> En fazla değer taşıdığı konu, görüldüğü kadarıyla, RV dilatasyonu olmamasına dayanarak düşük riskli hastaların tanımlanmasıdır (*Web sitesi Tablo A*). Ventriküller arası septum şekli ya da pulmoner arter boyutları gibi BT ile elde edilen diğer indekslerin prognostik değeri olduğu saptanmamıştır; BT ile elde edilen daha karmaşık bir vasküler obstrüksiyon indeksinin değeri ise belirsizdir.<sup>182-184</sup>

### Beyin natriüretik peptid

Ventrikül işlev bozukluğu, beyin natriüretik peptidin (BNP) salınmasına yol açan artmış miyokart gerilmesiyle ilişkilidir. Akut PE'de BNP ya da N-terminal proBNP (NT-proBNP) düzeylerinin, sağ ventrikül işlev bozukluğu ve hemodinamik bozulmanın ağırlığını yansıttığını gösteren kanıtlar giderek artmaktadır.<sup>185-188</sup> Yeni çalışmalar, sağ ventrikül işlev bozukluğu belirteçleri olarak BNP ya da NT-proBNP'nin, ekokardiyografi ile elde edilenlere ek olarak prognostik bilgi sağladığını düşündürmektedir.<sup>188,189</sup>

Yükselmiş BNP ya da NT-proBNP konsantrasyonları daha kötü sonlanım ile ilişkili olduğu halde, bunların PPD'si düşüktür (%12-26) (*Web sitesi Tablo B*). Öte yandan, düşük BNP ya da NT-proBNP düzeyleri, kısa vadeli mortalite açısından prognozu iyi olan ya da komplikasyonlu bir klinik sonlanım gösteren hastaların belirlenmesinde güvenle kullanılabilir (NPD %94-100).<sup>186,190-194</sup>

### Sağ ventrikül işlev bozukluğunun diğer belirteçleri

Jüğüler ven dolgunluğu, kalp tamponatı ya da mediastinal tümörlerden kaynaklanıyorsa, PE'li hastalarda sağ ventrikül işlev bozukluğunun güvenilir bir bulgusu olabilir. Triküspit regürjitasyonu üfürümü

ve RV galosu gibi diğer klinik bulgular daha öznel ve bu nedenle yanıltıcı olabilir. RV zorlanmasına ilişkin EKG'de V1-V4 derivasyonlarında ters T dalgası, V1 derivasyonunda QR paterni, klasik S1Q3T3 paterni ve tam olmayan ya da tam sağ dal bloğu gibi yeni ortaya çıkan bulgular yararlı olmakla birlikte, sınırlı duyarlılığa sahiptirler.<sup>59,195-197</sup> Sağ kalp kateterizasyonu, RV dolum basınçlarının ve kalp debisinin doğrudan değerlendirilmesine olanak verir; ancak akut PE'de risk gruplaması için rutin kullanımı tavsiye edilmemektedir.

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

## Miyokart hasarı belirteçleri

### Kardiyak troponinler

Masif pulmoner emboli nedeniyle kaybedilen hastaların otopsisinde, koroner arterlerin açık olmasına rağmen gelişen transmüral RV infarktüsü saptanmıştır.<sup>198,199</sup> Bazı gözlemsel çalışmalarda, PE'de yükselmiş kardiyak troponin düzeyleri bildirilmiştir.<sup>189,193,200-207</sup> RV miyokardı aslında tek kaynak olmayabilir; buna karşılık, artmış plazma troponin düzeylerinin, PE'li hastalarda daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu defalarca bildirilmiştir.<sup>208</sup> (*Web sitesi Tablo C*).

Daha önceki bir çalışmada, >0.1 ng/mL olarak tanımlanan pozitif troponin T testi prevalansının, masif olmayan, submasif ve klinik olarak masif PE'li hastalarda sırasıyla %0-35 ve %50 olduğu bildirilmiştir.<sup>202</sup> Pozitif troponin T testi hastanede %44 düzeyinde mortalite ile ilişkili bulunurken, negatif troponin T için bu oran %3'tür (olasılık oranı [OO], 15.2; %95 GA, 1.2-190.4). Bir başka çalışmada, troponin I ve T düzeyleri hem hastanedeki mortalite hem de komplikasyonlu klinik seyir ile bağıntılı bulunmuştur.<sup>204</sup> Ayrıca, troponin T için 0.01 ng/mL kadar düşük sınır değerlerinin kullanıldığı PE'li hastalarda hastanedeki mortalitenin artmış olduğu bildirilmiştir (OO, 21.0; %95 GA, 1.2-389.0).<sup>206</sup> Uygulamadan 6-12 saat sonra, tekrar kan örneği alınması düşünülmelidir; çünkü başlangıçta negatif olan sonuçlar pozitifleşebilir ve bunun, prognostik açıdan önemi olabilir.<sup>206</sup> Bütün

yük bir tedavi çalışmasından köken alan bir alt çalışmada, submasif PE'li 458 hastadan elde edilen veriler analiz edilmiş ve bu hastaların %13.5'inde, klinik tablonun ortaya çıkmasından sonraki 24 saat içinde ölçülen kardiyak troponin I düzeylerinin >0.5 ng/mL olduğu bulunmuştur. Kardiyak troponin yükselmesi, üç aylık izlemde bütün nedenlere bağlı ölümden 3.5 kat yüksek riskle ilişkili bulunmuştur (%95 GA, 1.0-11.9).<sup>201</sup> Akut miyokart infarktüsüne işaret eden düzeylere karşılık gelen cTnI >2.3 mg/L prevalansı %3.5'tir (%95 GA, 2.0-5.6). Çalışmaların çoğunda, PE'ye bağlı erken mortalitede artmış troponin düzeylerinin PPD ve NPD'si %12-44 aralığında bildirilmiştir ve NPD, uygulanan çeşitli yöntemler ve sınır değerlerine bakılmaksızın çok yüksektir (%99-100). Yakın zamanlı bir meta-analiz, yükselmiş troponin düzeylerinin, hemodinamik açıdan stabil hasta alt grubunda artmış mortalite ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır (OO, 5.9; %95 GA, 2.7-12.9).<sup>208</sup>

### Miyokart hasarının yeni belirteçleri

Akut PE'de miyokart hasarının diğer biyolojik belirteçlerinin prognostik değeri ile ilgili az sayıda bildirim vardır (*Web sitesi Tablo C*). Yakın zamanda, miyokart hasarının erken dönem belirteçlerinden biri olan kalp tipi yağ asidi bağlayıcı proteinin (H-FABP), başvuruda PE risk sınıflamasında, troponin ya da miyogloblin ölçümlerinden üstün olduğu bildirilmiştir. H-FABP'nin >6 ng/mL düzeyinde, PE'ye bağlı erken mortalite için PPD ve NPD'sinin sırasıyla %23-37 ve %96-100 olduğu saptanmıştır.<sup>209-210</sup>

### Miyokart hasarı belirteçlerinin ve sağ ventrikül işlev bozukluğunun kombinasyonu

Troponin ve NT-proBNP'nin eşzamanlı ölçümlerinin normotansif PE'li hastaları daha doğru sınıfladığı bulunmuştur (*Web sitesi Tablo D*). Hem kardiyak troponin T hem de NT-proBNP düzeylerinin yüksek olduğu grupta PE ile ilişkili 40 günlük mortalite %30'u aşmıştır. Yalnızca NT-proBNP yükselmesi olan hastalarda orta düzeyde bir mortalite (%3.7) saptanmıştır; her iki biyolojik belirteç düzeyinin de düşük olması ise kısa vadedeki prognozun iyi olduğunu göstermiştir.<sup>189</sup>

Alternatif bir yaklaşım, troponin testinin ekokardiyografi ile birlikte kullanılmasıdır. Bir çalışmada, >0.1 ng/mL düzeyinde kardiyak troponin I ile ekokardiyografide >0.9 değerindeki RV/LV oranının bir arada kullanılmasıyla, 30 günlük bütün nedenlere bağlı mortalitenin %38 olduğu bir altgrup belirlenmiştir.<sup>211</sup> Miyokart hasarına ilişkin biyokimyasal bulguların olmadığı grupta korunmuş RV işlevi, prognozun mükemmel olduğu hastaları belirlemiştir (*Web sitesi Tablo E*).<sup>193,211,212</sup>

Mevcut veriler, yüksek riskli olmayan PE'li hastalarda tedavi kararının verilmesinde, belirteçler için belirli sınır değerlerinin önerilmesine olanak sağlamaktadır. Devam eden, çok merkezli, randomize bir çalışmada, ekokardiyografide sağ ventrikül işlev bozukluğu bulguları ve anormal troponin düzeyleri olan normotansif hastalarda trombolizin potansiyel yararı değerlendirilmiştir.

**Özetle,** PE'li hastalarda miyokart hasarı, troponin T ya da I testi ile saptanabilir. Pozitif sonuçlar akut PE'de kısa vadede orta dereceli bir mortalite ile ilişkilidir. Miyokart hasarı bulgularına dayalı prognostik değerlendirme, herkes tarafından kabul edilmiş ölçütlerin bulunmaması nedeniyle sınırlıdır. Hasara işaret eden yeni belirteçler ve

**Tablo 12 Akut PE'li hastalarda tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite ile ilişkili rutin olarak kullanılan klinik tahmin etmenleri**

| Değişken                                     | Puan  |
|--|-------|
| Yaş  | 1/yıl |
| Erkek  | 10    |
| Kanser                                       | 30    |
| Kalp yetersizliği                            | 10    |
| Kronik akciğer hastalığı                     | 10    |
| Kalp atım hızı >110/dak                      | 20    |
| Sistolik kan basıncı <100 mmHg               | 30    |
| Solumun hızı ≥30/dak                         | 20    |
| Vücut sıcaklığı <36°C                        | 20    |
| Oryantasyon bozukluğu, letarji, stupor, koma | 60    |
| SaO <sub>2</sub> <%90                        | 20    |

Veriler, kaynak 214'ten alınmıştır.

Risk kategorileri (tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite, %): sınıf I, <65 puan (%0); sınıf II, 66-85 puan (%1); sınıf III, 86-105 puan (%3.1); sınıf IV, 106-125 puan (%10.4); sınıf V >125 puan (%24.4). Düşük risk = sınıf I ve II (%0-1). SaO<sub>2</sub> = pulsoksimetri.

sağ ventrikül işlev bozukluğu belirteçlerinin birlikte değerlendirilmesi, akut PE'li hastaların alt gruplara ayrılması işlemini daha da geliştirebilir.

## Ek risk belirteçleri

### Klinik ve rutin laboratuvar testleri

Rutin klinik ve laboratuvara ilişkin değerlendirme sırasında derlenen çeşitli değişkenlerin PE'de prognostik önemi vardır. Bunların pek çoğu, indeks PE atağının ciddiyetinden çok, daha önceden var olan durum ve hastadaki bireysel komorbiditeler ile ilişkilidir. Örneğin; ICO-PER kayıt sisteminde yaşı >70 olması, kanser, konjestif kalp yetersizliği ve kronik obstrüktif kalp hastalığı prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır.<sup>17</sup> Klinik ve laboratuvara dayalı başka özellikler de araştırılmış ve prognostik gruplama için risk puanları öne sürülerek,<sup>169,213</sup> bunların geçerlilikleri sınanmıştır.<sup>214,215</sup> Bu risk puanlarında prognozla ilişkili klinik değişkenler ve/veya laboratuvar belirteçleri kullanılır. Bunlardan bazıları, erken taburcu edilmeye ve ayaktan tedavi görmeye aday olan düşük riskli hastaların belirlenmesini amaçlarken,<sup>169,214-216</sup> diğer modeller, daha yoğun tedaviden yarar görebilecek yüksek riskli hastaların saptanmasına yöneliktir.<sup>193,206</sup>

Cenevre prognostik puanı sekiz puanlı bir sistem ve istenmeyen sonlanımla ilgili altı tahmin etmeni kullanır: kanser ve hipotansiyon (<100 mmHg), her biri 2 puan; kalp yetersizliği, önceden geçirilmiş DVT, arteriyel hipoksemi (PaO<sub>2</sub> <8 kPa) ve ultrasonografi ile kanıtlanmış DVT, her biri 1 puan.<sup>169</sup> Erkek olmak, taşikardi, hipotermi, zihinsel durum değişikliği, düşük arteriyel oksijen saturasyonunun da klinik prognostik belirteçler olduğu belirlenmiş ve bunlar, risk değerlendirme ile ilgili klinik modelde kullanılmışlardır.<sup>213</sup> Bu risk puanlamasında, hastaları tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite açısından, çok düşükten başlayıp çok yükseğe varan beş risk sınıfına ayıran bir puan elde etmek için, 11 klinik değişken kullanılmıştır (*Tablo 12*).

Artmış serum kreatinin düzeylerinin de, akut PE'li hastalarda anlamlı prognostik öneme sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>17,189</sup> Bir başka çalışmada, 1500 µg/L'nin altındaki D-dimer düzeylerinin, bütün neden-

lere bağlı 3 aylık mortalite tahmininde %99 NPD'ye sahip olduğu bulunmuştur.<sup>217</sup>

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

## Prognoztik değerlendirme stratejisi

PE tanısıyla eşzamanlı olarak, risk sınıflaması ve tedavi kararının verilmesinde prognoztik değerlendirme yapılması gerekir. PE'de risk gruplamasının aşamaları vardır; hemodinamik durum değerlendirmesi ile başlar ve laboratuvar testlerinin yardımıyla devam eder (bkz. Pulmoner embolinin ciddiyet derecesi alt bölümünde *Tablo 4* ve *5*).

Şok ya da persistan arteriyel hipotansiyon (yeni başlayan aritmi, hipovolemi ya da sepsis olmaması halinde, sistolik kan basıncının >15 dakika süreyle  $\geq 40$  mmHg düşmesi ya da <90 mmHg olması şeklinde tanımlanır) varlığında, yüksek riskli PE tanısı konur ve bu, özgül tedavi gerektiren, yaşamı tehdit eden acil bir durumdur.<sup>33,171</sup>

Geriyeye kalan, yüksek riskli olmayan, normotansif hastalarda, sağ ventrikül işlev bozukluğu belirteçlerinin<sup>173</sup> ve/veya miyokart hasarının<sup>208</sup> varlığı, orta riskli PE grubunu belirler. İşlev bozukluğu ve hasar ile ilgili belirteçlerin her ikisinin de pozitif olduğu orta riskli PE hastalarında riskin, sonuçların uyumsuz olduğu hastalardakine göre daha yüksek olması muhtemeldir. Kısa vadedeki mortalitenin %30'un üzerinde olduğu bildirilmiş olmakla birlikte, kesin bir sonuç ifade etmek için veriler hâlâ yetersizdir.<sup>189,211</sup>

Sağ ventrikül işlev bozukluğu ya da miyokart hasarı ile ilgili kanıt bulunmayan, hemodinamik açıdan stabil hastalarda düşük riskli PE söz konusudur. Yüksek riskli olmayan PE'nin söz konusu olduğu bir hasta, miyokart işlev bozukluğu belirteçlerinden en az biri ve miyokart hasarı belirteçlerinden en az biri değerlendirilmişse, düşük riskli PE kategorisine alınabilir.

Rutin olarak toplanan klinik veriler ve laboratuvar verilerinin de, ağırlıklı bir puana entegre edilmeleri halinde, akut PE'de prognoztik değeri olabilir (*Tablo 12*). Hastanın aynı zamanda önceden var olan durumunu ve komorbiditelerini de göz önüne alan böyle bir puan, aksi takdirde düşük riskli PE grubunda olabilecek hastaların erken taburcu edilmesini ve ayaktan tedavisini düşünürken yardımcı olabilir.

Pulmoner arter yatağının embolik tıkanma yükünün anatomik dağılımı, anjiyografi (Miller ve Walsh puanları),<sup>134,136</sup> spiral BT (obstrüksiyon indeksi)<sup>178</sup> ya da akciğer sintigrafisi<sup>218</sup> ile değerlendirilebilir. Buna karşılık, risk gruplamasında anatomik değerlendirme, PE'nin işlevsel (hemodinamik) sonuçlarına dayalı değerlendirmeye göre daha az anlam taşır ve günümüzde, prognoztik amaçlarla kullanılması tavsiye edilmemektedir.

| Tavsiyeler; prognoztik değerlendirme   | Sınıf <sup>a</sup> | Düzye <sup>b</sup> |
|--|--------------------|--------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Yüksek riskli ve yüksek riskli olmayan PE'ye bağlı erken mortalite gözlenen hastaların ayırımı için, şüpheli ve/veya doğrulanmış PE'ye yönelik olarak başlangıçta, şok ve hipotansiyon varlığına dayalı risk sınıflaması yapılması tavsiye edilmektedir</li> <li>Yüksek riskli olmayan PE hastalarının, görüntülemeye ve sağ ventrikül işlev bozukluğu ile miyokart hasarı belirteçlerine dayanarak, orta ya da düşük riskli PE altgruplarına ayrılması düşünülmelidir</li> </ul> | I                  | B                  |
|  | IIa                | B                  |

<sup>a</sup>Tavsiye sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

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

## Tedavi

### Hemodinamik destek ve solunum desteği

Düşük sistemik debi ile sonuçlanan akut RV yetersizliği, yüksek riskli PE hastalarında başta gelen ölüm nedenidir. Bu nedenle, PE ve RV yetersizliği olan hastalarda destek tedavi yaşamsal önem taşır.

Deneyisel çalışmalar, agresif hacim genişletici tedavinin, mekanik aşırı gerilme ve/veya kasılabilirliği baskılayan refleks mekanizmalar aracılığıyla RV işlevini daha da kötüleştirilebileceğini göstermektedir.<sup>219</sup> Öte yandan, küçük bir klinik çalışmada, kardiyak indeksi düşük, normotansif akut PE hastalarında 500 mL dekstran infüzyonu sonrası kardiyak indeksin 1.6'dan 2.0 L/dak/m<sup>2</sup>'ye çıktığı izlenmiştir.<sup>220</sup> Görüldüğü kadarıyla, orta dereceli bir sıvı tedavisi, kardiyak indeksi düşük ve kan basıncı normal olan PE'li hastalarda kalp indeksinin artmasına yardımcı olabilmektedir.

İzoproterenol, pulmoner vazodilatasyonu da uyaran inotropik bir ilaçtır; ancak bu olumlu etkiler karşısında periferik vazodilatasyon genellikle ağır basar. Sonuçta gelişen hipotansiyon, RV perfüzyonunda azalmaya ve iskemiye yol açabilir.<sup>221</sup> Noradrenalin, bir yandan periferik alfa reseptörlerini uyarak ve sistemik kan basıncını yükselterek RV koroner perfüzyonunu artırırken, bir yandan da doğrudan pozitif inotropik etki göstererek görünüme göre RV işlevini düzeltmektedir. Noradrenalinin PE üzerindeki klinik etkilerine ilişkin klinik veri bulunmamaktadır ve kullanımı olasılıkla, hipotansif hastalarla sınırlı kalmalıdır.<sup>222</sup> PE nedeniyle yoğun bakım birimine başvurusu gereken az sayıda hasta içeren bir seride, dobutamin kalp debisini artırmış, sabit bir arteriyel PO<sub>2</sub>'de oksijen taşınmasını ve doku oksijenlenmesini olumlu etkilemiştir.<sup>223</sup> Kardiyak indeksi düşük, kan basıncı normal olan PE'li 10 hastayı içeren bir başka çalışmada, orta dozda intravenöz dobutamin infüzyonu ile kardiyak indekste %35 oranında artış olduğu gözlenmiş; kalp hızı, sistemik arteriyel basınç ya da ortalama pulmoner arteriyel basınçta anlamlı bir değişiklik olmamıştır.<sup>224</sup> Buna göre, kardiyak indeksi düşük, kan basıncı normal olan PE hastalarında dobutamin ve/veya dopamin kullanımı düşünülebilir. Ancak, kardiyak indeksi fizyolojik değerlerin üzerine çıkarmak, akımın (kısmen) tıkalı damarlardan tıkalı olmayan damarlara yeniden dağılımını sağlayarak, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu daha da artırabilir.<sup>221,223</sup> Adrenalin, noradrenalin ile dobutaminin yararlı etkilerini bir araya getirirken, dobutaminin sistemik vazodilatör etkilerini göstermez.<sup>221</sup> Şok görülen PE hastalarında, adrenalin yararlı etkiler gösterebilir.<sup>225</sup>

Vazodilatörler, hayvanlarda pulmoner arteriyel basıncı ve pulmoner vasküler direnci azaltır; PE'li hastalarda da, daha az ölçüde olmakla birlikte, aynı etkileri gösterir.<sup>40,42</sup> Başlıca sorun, bu ilaçların sistemik (intravenöz) uygulama sonrası gösterdiği etkinin pulmoner damar yatağına özgü olmamasıdır. Bu sınırlamayı aşmak için, inhalasyon

yoluyla vazodilatatörler uygulanabilir.<sup>226</sup> Küçük klinik çalışmalardan elde edilen verilere göre, nitrik oksit inhalasyonu, PE'li hastalarda hemodinamik durum ve gaz alışverişini düzeltebilir.<sup>227-229</sup> PE'ye ikincil gelişen pulmoner hipertansiyon tedavisinde inhale aerosol şeklinde kullanılan prostasiklin ile ilgili az veri bulunmaktadır.<sup>226,230,231</sup>

DeneySEL ön veriler, akut PE'de levosimendanın, pulmoner vazodilatasyon oluşturmakla birlikte RV kasılabilirliğini artırması sonucu, sağ ventrikül-pulmoner arter bağlantısını yeniden düzenleyebileceğini düşündürmektedir.<sup>232</sup>

PE'de endotelin antagonistleri ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleri kullanımına olan ilgi giderek artmaktadır. DeneySEL çalışmalarda, endotelin reseptörlerinin antagonizması, masif PE'nin neden olduğu pulmoner hipertansiyonun şiddetini azaltmıştır.<sup>233,234</sup> Sildenafil infüzyonu da, deneySEL PE'de pulmoner arter basıncındaki artışı düşürmüştür.<sup>235,236</sup>

PE'li hastalarda hipoksemi ve hiperkapniye sık rastlanır; ancak bunların ağırlığı, olguların çoğunda orta derecedir. Açık foramen ovale, sağ atriyum basıncının sol atriyum basıncını aşması sonucu gelişen şanta bağlı hipoksemiye kötüleştirilebilir.<sup>177,237</sup> Hipoksemi, genellikle nazal oksijen uygulamasıyla azalır ve mekanik ventilasyon nadiren gerekir. Ateş ve ajitasyonu azaltmaya yönelik önlemlerle ve solunum işi aşırı düzeydeyse mekanik ventilasyon uygulanarak, oksijen tüketimi en aza indirilmelidir. Mekanik ventilasyon gerektiğinde, istenmeyen hemodinamik etkilerin sınırlandırılması için özen gösterilmelidir. Özellikle, mekanik ventilasyonun uyardığı pozitif intratorasik basınç venöz dönüşü azaltarak, masif PE'li hastalarda RV yetersizliğini kötüleştirilebilir. Bu nedenle, pozitif ekspirasyon sonu basıncı temkinli uygulanmalıdır. İnspirasyon sonu plato basıncını 30 cm H<sub>2</sub>O'nun altında tutabilmek için, düşük tidal volümler (yaklaşık 6 mL/kg yağsız vücut ağırlığı) kullanılmalıdır.<sup>238</sup>

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

## Tromboliz

Randomize çalışmalar<sup>175,218,239-244</sup> tutarlı biçimde trombolitik tedavinin, tromboembolik tıkanmayı hızla çözdüğünü ve hemodinamik parametreler üzerinde yararlı etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Önceki küçük bir çalışmada, 72 saatlik streptokinaz tedavisinden sonra kardiyak indekste %80'lik bir artış ve pulmoner arteriyel basınçta %40 düzeyinde bir azalma izlenmiştir.<sup>245</sup> Plazminojen Aktivatörü İtalyan Çok Merkezli Çalışması 2'de, seri anjiyografiler, 100 mg rekombinan doku plazminojen aktivatörünün (rtPA), 2 saatlik infüzyon sonunda vasküler tıkanmada %12 oranında bir azalma sağladığını, buna karşılık, heparin alan hastalarda değişiklik olmadığını ortaya koymuştur.<sup>239</sup> rtPA etkisinin ana pulmoner arter basıncında %30 azalma ve kardiyak indekste %15 artışla ilişkili olduğu bulunmuştur. Trombolizle ilgili en büyük çalışmalardan biri, rtPA tedavisinden 3 saat sonra ekokardiyografide, ortalama RV diyastol sonu alanında anlamlı azalma olduğunu göstermiştir.<sup>175</sup>

Farklı trombolitik ilaçların karşılaştırıldığı Ürokinaz-Streptokinaz Pulmoner Emboli Çalışması (Urokinase-Streptokinase Pulmonary Embolism Trial [USPET]), 12-24 saat süreyle uygulanan ürokinaz ya da streptokinazın eşit derece etkin olduğunu göstermiştir.<sup>246</sup> Daha

**Tablo 13 Pulmoner embolide onaylanmış trombolitik rejimler**

|              |  |
|--------------|--|
| Streptokinaz | 250 000 IU yükleme dozu olarak 30 dakikada, takiben 100 000 IU/saat 12-24 saatte<br>Hızlı rejim: 1.5 milyon IU, 2 saatte |
| Ürokinaz     | 4400 IU/kg yükleme dozu olarak, 10 dakikada, takiben 4400 IU/kg/saat 12-24 saatte<br>Hızlı rejim: 3 milyon IU, 2 saatte  |
| rtPA         | 100 mg, 2 saatte<br>ya da 0.6 mg/kg, 15 dakikada (maks. doz 50 mg)   |

rtPA = rekombinan doku plazminojen aktivatörü.

yakın zamanlı randomize çalışmalarda<sup>247,248</sup> 2 saat içinde infüze edilen 100 mg rtPA'nın, 12 ya da 24 saat içinde 4400 IU/kg/saat hızla infüze edilen ürokinaza göre, daha hızlı anjiyografik ve hemodinamik düzelme sağladığı, ürokinaz infüzyonu sonunda ise sonuçların farklılık göstermediği bildirilmiştir. Benzer şekilde, 2 saatlik rtPA infüzyonunun 12 saatlik streptokinaz infüzyonuna (100 000 IU/saat) üstün olduğu, ancak aynı streptokinaz dozu 2 saat içinde uygulandığında, fark gözlenmediği bildirilmiştir.<sup>249,250</sup> Dahası, 2 saatlik 100 mg rtPA rejimini, kısa süreli (15 dakika) 0.6 mg/kg rtPA infüzyonu ile karşılaştıran iki çalışmada, 2 saatlik rejim ile az da olsa daha hızlı düzelme ve kanama oranlarında hafif bir artış yönünde anlamlı olmayan bir eğilim bildirilmiştir.<sup>251,252</sup> rtPA'nın kateterle pulmoner artere doğrudan infüzyonunun (azaltılmış dozda), sistemik intravenöz trombolize herhangi bir üstünlüğü olmadığı bulunmuştur.<sup>253</sup> Kateterin giriş yerinde kanama riskini de artırdığı için, genel olarak, bu yaklaşımdan kaçınmak gerekir.

Streptokinaz, ürokinaz ve rtPA'dan oluşan onaylanmış trombolitik rejimler *Tablo 13*'te gösterilmiştir. Otuz dakika arayla iki enjeksiyon (10 U) şeklinde uygulanan çift bolus reteplaz tedavisiyle de tatmin edici hemodinamik sonuçlara ulaşılmıştır.<sup>254</sup> Kontrollü olmayan ön veriler, görüldüğü kadarıyla, tenoplazın akut PE'deki etkinliğini ve güvenliliğini desteklemektedir.<sup>255</sup> Heparin, streptokinaz ya da ürokinazla eşzamanlı olarak infüze edilmemelidir; ancak alteplaz ile birlikte uygulanabilir.

Genel olarak, hastaların yaklaşık %92'si, ilk 36 saat içindeki klinik ve ekokardiyografik düzelmeye dayanarak, trombolize yanıt verenler şeklinde sınıflandırılabilir.<sup>256</sup> En büyük yarar, tedaviye belirtilerin başlangıcından sonraki 48 saat içinde başladığında gözlenir,<sup>243</sup> ancak 6-14 günden beri belirtileri olan hastalarda da tromboliz yarar sağlayabilir.<sup>257</sup>

Etkinin hızlı başlamasına rağmen, trombolizin heparine üstün olan hemodinamik yararları ilk birkaç gün ile sınırlıdır. Tedaviden bir hafta sonra, vasküler tıkanma<sup>218,239</sup> ve RV işlev bozukluğunun geri dönmesi<sup>258</sup> tromboliz uygulanan hastalarla heparin tedavisi uygulanan hastalar arasında farklılık göstermemiştir.

Trombolitik tedavi, özellikle de zemin hazırlayan faktörler ya da komorbiditelerin bulunması halinde, anlamlı bir kanama riski taşır. Randomize çalışmalardan<sup>218,239,241,247,248,252,253,259-261</sup> özetlenen veriler, %13 oranında majör kanama ve %1.8 oranında intrakraniyal/ölümcül kanamaya işaret etmektedir. Bu çalışmalar arasında en yeni olanlarda<sup>175,259</sup> yaşamı tehdit eden kanama daha az

**Tablo 14 Fibrinolitik tedavinin kontrendikasyonları****Mutlak kontrendikasyonlar<sup>a</sup>**

- Herhangi bir zamanda gelişen hemorajik inme ya da nedeni bilinmeyen inme
- Son 6 ay içinde gelişen iskemik inme
- Merkezi sinir sistemi hasarı ya da tümörleri
- Yakın zamanda geçirilmiş travma/cerrahi girişim/kafa yaralanması (son 3 hafta içinde)
- Son 1 ay içinde geçirilen gastrointestinal kanama
- Bilinen kanama

**Görece kontrendikasyonlar**

- Son 6 ay içinde geçici iskemik atak
- Oral antikoagülan tedavi
- Gebelik ya da gebelik sonrası birinci hafta
- Kompresyon uygulanamayan kateter girişleri
- Travmatik resüsitasyon
- Tedaviye dirençli hipertansiyon (sistolik kan basıncı >180 mmHg)
- İlerlemiş karaciğer hastalığı
- Enfektif endokardit
- Aktif peptik ülser

Kaynak 263'ten alınmıştır.

<sup>a</sup>Akut miyokart infarktüsü gibi durumlarda mutlak olduğu düşünülen tromboliz kontrendikasyonları, yaşamı tehdit eden, yüksek riskli PE olan bir hastada görece kontrendikasyona dönüşebilir.

oranda bildirilmiştir. Bu, son 10 yılda giderek daha fazla benim-senen bir strateji olarak, PE tanısının doğrulanmasında invazif olmayan görüntüleme yöntemleri kullanıldığında,<sup>262</sup> trombolize bağlı kanama oranlarının daha düşük olduğu gözlemlenmektedir.

Trombolizin, PE'li hastaların klinik sonlanımı üzerindeki genel etkilerinin değerlendirilmesi zordur. Tromboliz çalışmaları, bir istisna<sup>259</sup> dışında, klinik son noktalara yönelik olarak tasarlanmamıştır. Kanama riskinin, trombolizden sağlanacak olası klinik yararlar karşısındaki ağırlığını belirlemede, yüksek riskli, orta riskli ve düşük riskli PE'nin doğal seyri ve prognozunu akılda tutmak önemlidir. Buna bağlı olarak, miyokart infarktüsünde mutlak olarak düşünülen tromboliz kontrendikasyonları (örneğin; son 3 hafta içinde cerrahi girişim ya da son 1 ay içinde gastrointestinal kanama geçirmiş olma) (Tablo 14), yaşamı tehdit eden, yüksek riskli PE bulunan bir hastada görece kontrendikasyon haline gelebilir.

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

## Cerrahi pulmoner embolektomi

PE'ye yönelik tıbbi tedavinin kullanıma girmesinden yıllarca önce, ilk başarılı cerrahi pulmoner embolektomi 1924 yılında gerçekleştirilmiştir.<sup>264</sup> Cerrahi embolektomi uzun süre, nadir uygulanan bir kurtarma girişimi olarak kalmıştı ve etkinliği ile güvenliliğine ilişkin oldukça az veri vardı. Ancak son zamanlarda, bazı merkezlerde, PE'de

kalp cerrahini da içeren disiplinler arası tedavi yaklaşımları kullanılmaya başlanmıştır.<sup>265,266</sup>

Geleneksel olarak, pulmoner embolektomi, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanması gerekebilecek hastalar için saklanmıştır. Kontrendikasyonları olan ya da trombolize yetersiz yanıt veren hastalarda, açık foramen ovalesi ve kalp içi trombüsü olanlarda da uygulanır.<sup>256,265</sup> Perkütan femoral kanülasyon ile taşınabilir vücut dışı destek sistemleri, dolaşım ve oksijenlenmeyi sağlayıp, kesin tanı için zaman kazandırarak, kritik durumlarda yararlı olabilir.<sup>267-269</sup> Bir seride, PE ve RV işlev bozukluğu olan, persistan hipotansiyon ya da şok saptanmayan hastalarda da embolektomi uygulanmıştır.<sup>270</sup>

Rutin kalp cerrahisi programları olan merkezlerde, pulmoner embolektomi basit bir girişimdir. Hızlı anestezi indüksiyonu ve medyan sternotomiyi takiben, normotermik kardiyopulmoner baypas uygulanır. Kalp içi trombüsler ya da açık foramen ovale olmadığı sürece, aortun çapraz klappe edilmesinden ve kardiyoplejik kalp durmasından kaçınılmalıdır.<sup>266,270</sup> PA gövdesinin insizyonu ve genellikle sağ pulmoner artere yapılan ek bir arteriyotomi ile, her iki pulmoner arterdeki pıhtılar, doğrudan görülmek üzere, künt kavrama aletleriyle çıkartılabilir. RV işlevi düzelene kadar, kardiyopulmoner baypas sonrası uzun bir nekahet dönemi geçmesi gerekebilir. Önceden uygulanmış trombolizin cerrahi embolektomi için bir kontrendikasyon olmamasına karşılık, preoperatif tromboliz uygulanan hastalarda kanama sorunu olabilir.<sup>270</sup> İnferior vena kava filtresinin rutin yerleştirilmesi hâlâ tartışmalı bir konudur.

Geçmişte, pulmoner embolektomi sonuçlarının, mortalitenin yüksek olması nedeniyle, kötü olduğu düşünülüyordu.<sup>271-273</sup> Embolektomi için endikasyon spektrumunun daha geniş olduğu, RV işlev bozukluğu olan, ancak şok görülmeyen hastalarda, erken dönemdeki mortalite oranlarının %6-8 olduğu bildirilmiştir.<sup>256,266,270</sup>

Uzun zamandan beri var olan dispne ve ağır pulmoner hipertansiyon öyküsü üzerine gelişen akut PE atağıyla başvuran hastalarda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon görülme olasılığı daha yüksektir. Bu hastalar, özelleşmiş merkezlerde yapılması gereken spesifik pulmoner endarterektomiye ihtiyaç duydukları için, embolektomiye aday değildiler.<sup>274</sup>

**Özetle,** güncel cerrahi tekniklerle uygulanan pulmoner embolektomi, trombolizin mutlak kontrendike olduğu ya da başarısız olduğu yüksek riskli PE hastalarında değerli bir tedavi seçeneğidir.

## Perkütan kateterle embolektomi ve fragmantasyon

Kismen tıkanmış bir pulmoner trunkusu ya da majör pulmoner arterleri açmak için uygulanan perkütan teknikler, yüksek riskli PE'deki bazı kritik durumlarda hayat kurtarıcı olabilir.<sup>275,276</sup> Mevcut kanıtlar olgu sunumları ya da hasta serileriyle sınırlı olmakla birlikte, bu tür işlemler, mutlak kontrendikasyonların olduğu durumlarda trombolize alternatif olarak, trombolizin hemodinamiği düzeltmede başarılı olmadığı durumlarda yardımcı tedavi olarak ya da hemen kardiyopulmoner baypas yapılamayacak durumlarda cerrahiye alternatif olarak gerçekleştirilebilir.

Greenfield "suction" embolektomi kateteri 1969 yılında kullanıma girmiştir<sup>277</sup> ve FDA onayı almış tek alettir. Konvansiyonel kalp kateterleri<sup>275</sup> ya da rotasyonel veya başka yumuşatıcı aletlerin<sup>278</sup> eklen-

diği özel olarak tasarlanmış pulmoner kateterler kullanarak parçalamaya ve dağıtma, 1980'lerin sonlarından itibaren teknik olarak geliştirilmiştir. Günümüzde kullanılan aletlerle, değişken derecede iyi sonuçlar bildirilmiştir, ancak bunlar klinik çalışmalarda ayrıntılı olarak değerlendirilmemiştir.

Bazı aletlerin (6-11 F kateter kılıfları aracılığıyla takılabilen) pulmoner arterlere yerleştirilmesi, özellikle de sağ ana pulmoner arter tıkalıysa, el çabukluğu gerektirir. Daha küçük dallarda fragmantasyonun yarar sağlama olasılığı düşük olduğu ve perforasyon riskiyle birlikte daha narin yapıları zarar verme olasılığı bulunduğu için, kateter teknikleri yalnızca ana arterlerde kullanılmalıdır.<sup>279</sup>

Başarılı trombüs fragmantasyonunu takiben çarpıcı bir hemodinamik düzelme elde edilebilir. Hemodinamik düzelme sonrasında, anjiyografi sonucuna bakılmaksızın, işlemin hemen sonlandırılması önemlidir. Orta dereceli görünen anjiyografik değişikliğe rağmen, pulmoner kan akımında önemli bir düzelme olabilir.

Perkütan işlemlerin komplikasyonları arasında, kateter giriş yerinde, genellikle femoral vende lokal hasar, kalp yapılarının perforasyonu, tamponat ve kontrast madde reaksiyonları yer alır. İlyak ve kaval akım anjiyografik olarak değerlendirilebilir; ancak kalan trombüsle obstrüksiyon nadiren bir sorun olabilir.

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

## Başlangıçta antikoagülasyon

Antikoagülan tedavi, PE'li hastaların tedavisinde çok önemli bir rol oynar. PE'li hastalarda antikoagülasyona hemen başlamanın gerekli olduğu, 1960'lı yıllarda yapılan ve tedavi uygulanmaması ile karşılaştırılan fraksiyonlanmamış heparin uygulamasının sağladığı faydaları gösteren, temel bir çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır.<sup>280</sup> PE'de başlangıçta uygulanan antikoagülasyonun amacı; kabul edilebilir kanama komplikasyonları oranıyla, ölümü ve tekrarlayan olayları önlemektir.

**Tablo 15 Aktive parsiyel tromboplastin zamanına dayalı intravenöz fraksiyonlanmamış heparin dozunun ayarlanması**

| Aktive parsiyel tromboplastin zamanı | Doz değişikliği  |
|--------------------------------------|--|
| <35 sn (kontrolün <1.2 katı)         | 80 U/kg bolus; infüzyon hızını 4 U/kg/saat artırın                         |
| 35-45 sn (kontrolün 1.2-1.5 katı)    | 40 U/kg bolus; infüzyon hızını 2 U/kg/saat artırın                         |
| 46-70 sn (kontrolün 1.5-2.3 katı)    | Değişiklik yok   |
| 71-90 sn (kontrolün 2.3-3.0 katı)    | İnfüzyon hızını 2 U/kg/saat azaltın  |
| >90 sn (kontrolün >3.0 katı)         | İnfüzyonu 1 saatliğine durdurun; sonra infüzyon hızını 3 U/kg/saat azaltın |

Veriler, kaynak 283'ten alınmıştır. Bu makale, "Arch Intern Med, Vol. 156, Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline, 1645-1649. © (1996) American Medical Association" da yayımlanmıştır. Her hakkı saklıdır.

Hızlı antikoagülasyon yalnızca, intravenöz fraksiyonlanmamış heparin, subkütan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ya da subkütan fondaparinuks gibi parenteral antikoagülanlarla sağlanabilir.<sup>281</sup> Tedavi uygulanmayan hastalardaki yüksek mortalite oranı göz önüne alınarak, PE şüphesi olan hastalarda, kesin tanının doğrulanması için beklenirken, antikoagülan tedavi uygulanması düşünülmelidir.

Parenteral antikoagülanlarla tedaviyi takiben genellikle oral K vitamini antagonistlerine (KVA) başlanır. Randomize kontrollü bir çalışmada, yalnızca KVA ile tedaviye başlama, heparini takiben KVA uygulanmasıyla karşılaştırılmış ve yalnızca KVA uygulanan hastalarda yinelenen VTE'nin üç kat daha yüksek olduğunun gösterilmesiyle, KVA'lara ek olarak, başlangıçta heparin uygulanmasının gerekli olduğu ortaya konmuştur.<sup>282</sup> İntravenöz fraksiyonlanmamış heparin uygulanıyorsa, kiloya göre ayarlanan 80 U/kg dozun bolus enjeksiyonla verilmesinden sonra, 18 U/kg/saat hızla infüzyona geçilmesi, sabit dozlarda heparin uygulanmasına tercih edilmelidir.<sup>283</sup> Terapötik heparin düzeylerine karşılık gelen aPTT uzamasına (kontrolün 1.5-2.5 katı) hızla ulaşmak ve bu düzeyi korumak için, fraksiyonlanmamış heparin dozları aktive parsiyel tromboplastin zamanına (aPTT) dayanan bir nomogram kullanılarak ayarlanmalıdır (Tablo 15). aPTT bolus enjeksiyondan 4-6 saat sonra ve her doz ayarlamasından 3 saat sonra ya da hedef terapötik doza ulaşıldıktan sonra günde bir kez ölçülmelidir.

aPTT'nin, heparinin antikoagülan etkisini değerlendirmede mükemmel bir belirteç olmadığına dikkat edilmelidir. Bu nedenle, anti-faktör Xa heparin düzeyi en az 0.35 IU/mL ise, aPTT oranı terapötik aralığın altında kalsa bile, infüzyon hızının 1667 U/saat'in (40 000 U/güne karşılık) üzerine çıkarılması gerekmez.<sup>284</sup>

Böbrek yetersizliği olan hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparinler dikkatli kullanılmalıdır ve doz anti-Xa düzeyine göre ayarlanmalıdır. Ağır böbrek bozukluğu (kreatinin klirensi <30 mL/dak) olan hastalarda, başlangıç antikoagülasyonunda, böbreklerden atılmadığı ve kanama riski yüksek hastalarda antikoagülan etkisi hızla geri dönebildiği için, intravenöz fraksiyonlanmamış heparin tercih edilmelidir. Diğer bütün akut PE olgularında, fraksiyonlanmamış heparin yerine, subkütan uygulanan kiloya göre ayarlanmış DMAH, monitörizasyon gereksizdir uygulanabilir.

**Tablo 16 Pulmoner emboli tedavisinde onaylanmış subkütan düşük molekül ağırlıklı heparin ve fondaparinuks rejimleri**

|               | Doz   | Aralık                                      |
|---------------|---|---|
| Enoksaparin   | 1.0 mg/kg<br>ya da 1.5 mg/kg <sup>a</sup>   | 12 saatte bir<br>Günde bir kez <sup>a</sup> |
| Tinzaparin    | 175 U/kg  | Günde bir kez                               |
| Fondaparinuks | 5 mg (vücut ağırlığı <50 kg)<br>7.5 mg (vücut ağırlığı 50-100 kg)<br>10 mg (vücut ağırlığı >100 kg) | Günde bir kez                               |

Dalteparin, kanserli hastalarda, semptomatik VTE'nin (proksimal DVT ve/veya PE) uzatılmış tedavisinde, başlangıç dozu 200 U/kg olacak şekilde, günde bir kez s.c. yolla uygulanmak üzere onaylanmıştır (ayrıntılar için ürün prospektüsüne bakın).

<sup>a</sup>Enoksaparin enjeksiyonu, ABD'de ve hepsinde olmamakla birlikte bazı Avrupa ülkelerinde, hastanede yatan hastaların tedavisinde, günde bir kez, 1.5 mg/kg dozunda kullanılmak üzere onaylanmıştır.

Bazı çalışmalarda, subkütan DMAH'nin etkinliği ve güvenilirliği, fraksiyonlanmamış heparininkine karşılaştırılmıştır. Yüksek riskli olmayan semptomatik PE'li ya da semptomatik DVT'ye bağlı asemptomatik PE'li toplam 1951 hastayı içeren önemli çalışmalar<sup>285-293</sup> bir meta-analiz<sup>294</sup> kapsamında incelenmiştir. Çalışmada uygulanan tedavi sonunda (5-14 gün), DMAH yineleyen VTE (OO, 0.63; %95 GA, 0.33-1.18) açısından en az fraksiyonlanmamış heparin kadar etkili ve majör kanama açısından da en az onun kadar güvenli (OO, 0.67; %95 GA, 0.36-1.27) bulunmuştur. Tüm nedenlere bağlı mortalite her iki grupta benzerdir (OO, 1.20; %95 GA, 0.59-2.45).

**Tablo 16'**da, günümüzde akut PE tedavisi için onaylanmış düşük molekül ağırlıklı heparinler yer almaktadır. DVT tedavisinde onaylanmış diğer DMAH'ler de bazen PE'de kullanılmaktadır. Hemodinamik açıdan dengesiz olan, yüksek riskli PE hastalarında DMAH kullanılması tavsiye edilemez; çünkü bu tür hastalar, PE'de bu ilaçların etkinliğini ve güvenliliğini sınanan randomize çalışmalara alınmamıştır. DMAH alan bir hastada antifaktör Xa aktivitesi (anti-Xa) düzeylerinin rutin olarak ölçülmesi gerekmez; ancak ağır böbrek yetersizliği olan hastalarda ve gebelik sırasında bu ölçümlerin yapılması düşünülmelidir.<sup>295</sup> Anti-Xa testi için örnek genellikle, anti-Xa düzeylerinin en yüksek olduğu, sabah enjeksiyonundan 4 saat sonra alınır. Günde iki kez uygulama için hedef aralığın 0.6-1.0 IU/mL, günde bir kez uygulama için ise 1.0-2.0 IU/mL olması önerilmektedir; ancak bu tavsiyelerin ikisi de kesin değildir.<sup>295</sup>

Heparine bağlı trombositopeni (HBT) riski nedeniyle, fraksiyonlanmamış ya da düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi sırasında trombosit sayısının izlenmesi gerekir (bkz. Özgül sorunlar).

Kiloya göre ayarlanmış dozlarda, subkütan yolla uygulanan, seçici faktör Xa inhibitörü olan fondaparinux, DMAH'nin değerli bir alternatiftir. Yarılma ömrü 15-20 saat olduğu için, fondaparinux subkütan yolla günde bir kez uygulanır (**Tablo 16**). Trombolitik tedavi endikasyonu olmayan, akut PE'li 2213 hastayı kapsayan açık etiketli bir çalışmada, kiloya göre ayarlanmış, sabit dozda fondaparinuxun, intravenöz yolla uygulanan fraksiyonlanmamış heparin ile elde edilen sonuçlara benzer şekilde, yineleyen VTE (3. ayda %3.8'e karşılık %5.0) ve majör kanama (%1.3'e karşılık %1.1) oranlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>296</sup> Fondaparinux kullanımında kanıtlanmış bir HBT olgusu izlenmemiş olduğu için, bu bileşiğin kullanımı sırasında trombosit sayımı gerekli değildir. Fondaparinux, kreatinin klirensi <20 mL/dak olan, ağır böbrek yetersizliği hastalarında kontrendikedir.

Fraksiyonlanmamış heparin, DMAH ya da fondaparinux ile anti-koagülasyona en az 5 gün süreyle devam edilmelidir. Proksimal DVT'si olan hastalarda yapılmış iki klinik çalışmada, 5-7 gün süreyle uygulanan fraksiyonlanmamış heparinin, sonrasında yeterince uzun süre antikoagülan tedavi uygulanması koşuluyla, 10-14 gün süreyle verilen fraksiyonlanmamış heparin kadar etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>297,298</sup> KVA'lara olabildiğince erken dönemde ve mümkünse, başlangıç antikoagülanı ile aynı günde başlanmalıdır. Uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) peş peşe en az 2 gün 2.0-3.0 bulunduğu, parenteral antikoagülanlar kesilmelidir. Varfarin kullanılıyorsa, 5 ya da 7.5 mg'lık başlangıç dozu, daha yüksek dozlara tercih edilir. Hastanede yatan hastaları içeren iki çalışma, varfarine 5 mg doz ile başlanmanın, 10 mg ile başlamaya göre daha az oranda aşırı antikoagülasyona yol açtığını göstermiştir. Birlikte değerlendirildiğinde bu veriler, daha genç (<60 yaş) ve başka sağlık sorunu olmayan hastalarda, varfarine genellikle 10 mg, daha yaşlı ve hastanede yatan hastalarda ise 5 mg dozla başlanabileceğini düşündürmektedir. Sonraki dozlar, INR hedefi 2.5 (aralık 2.0-3.0) olacak şekilde ayarlanmalıdır.

Pulmoner emboli hastalarında, immobilizasyonun klinik sonuçları üzerindeki yararına dair kanıt yoktur. Gerçekten de, verilerin çoğu DVT'li hastalarla ilgilidir. Yeni çalışmalar, bu hastalarda, immobilizasyon ile karşılaştırılan bacak kompresyonu ve erken ambulasyonda, tekrarlanan rutin akciğer sintigrafilerinde saptanan yeni PE insidansının benzer olduğunu göstermiştir.<sup>299-301</sup> Son çalışmaların bulgularını bir araya getiren yakın zamanlı bir Cochrane incelemesinde, kompresyon çorabı giymenin, proksimal DVT'li hastalarda, indeks olaydan 2 yıl sonra, posttrombotik sendrom birikimsel insidansını belirgin ölçüde azalttığı tahmin edilmiştir (OO, 0.3; %95 GA, 0.2-0.5).<sup>302</sup>

Yeni çalışmalarda, PE'li hastaların ayaktan (evde) tedavi olasılığı araştırılmıştır; bu çalışmalardan hiçbiri akut PE'li hastaları hastanede ya da evde tedavi görmek üzere randomize etmemiştir. Bu yaklaşımın, düşük riskli PE'si olan seçilmiş hastalar için saklanması makuldür.

Hızlı etkili oral antikoagülanlar, başlangıç VTE tedavisinde parenteral ilaçların yerini alabilir. Bazı yeni antikoagülanlar, özellikle de monitörizasyon gerektirmeyen Xa ve IIa inhibitörleri, klinik açıdan değerlendirilmektedir.

**Özetle,** PE tanısı doğrulanmış ya da klinik açıdan yüksek veya orta dereceli PE olasılığının söz konusu olduğu hastalarda, tanıya yönelik işlemler sürerken, fraksiyonlanmamış heparin, DMAH ya da fondaparinux ile antikoagülasyona gecikmeden başlanmalıdır. Kanama ris-

**Tablo 17 Pulmoner embolili hastalarda yapılan tromboliz çalışmalarının meta-analizi**

| Sonlanım                | Masif PE'li hastaları kapsayan çalışmalar |                |                         | Masif PE'li hastaları dışlayan çalışmalar |               |                         |
|-------------------------|---|----------------|-------------------------|---|---------------|-------------------------|
|                         | Tromboliz (n/N)                           | Heparin (n/N)  | Olasılık oranı (%95 GA) | Tromboliz (n/N)                           | Heparin (n/N) | Olasılık oranı (%95 GA) |
| Yineleyen PE ya da ölüm | 12/128 (%9.4)                             | 24/126 (%19.0) | 0.45 (0.22-0.92)        | 13/246 (%5.3)                             | 12/248 (%4.8) | 1.07 (0.50-2.30)        |
| Yineleyen PE            | 5/128 (%3.9)                              | 9/126 (%7.1)   | 0.61 (0.23-1.62)        | 5/246 (%2.0)                              | 7/248 (%2.8)  | 0.76 (0.28-2.08)        |
| Ölüm                    | 8/128 (%6.2)                              | 16/126 (%12.7) | 0.47 (0.20-1.10)        | 8/246 (%3.3)                              | 6/248 (%2.4)  | 1.16 (0.44-3.05)        |
| Majör kanama            | 28/128 (%21.9)                            | 15/126 (%11.9) | 1.98 (1.00-3.92)        | 6/246 (%2.4)                              | 8/248 (%3.2)  | 0.67 (0.24-1.86)        |

Kaynak 139'dan uyarlanmıştır. Bu makale "Circulation, Vol. 110, Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials, 744-749. © (2004) American Heart Association, Inc."de yayımlanmıştır. n = çalışma son noktasına ulaşan hastaların sayısı; N = toplam hasta sayısı; OO = olasılık oranı.



kinin yüksek olduğu ve ağır böbrek işlev bozukluğu olan hastalar dışında, başlangıç tedavisi için, intravenöz fraksiyonlanmamış heparin yerine, subkütan DMAH ya da fondaparinux uygulanması düşünülmelidir.

## Tedavi stratejileri

### Yüksek riskli pulmoner emboli

Şok ya da hipotansiyonla başvuran PE'li hastalar (daha önceleri "klinik masif" PE olarak ele alınır), özellikle başvurudan sonraki ilk birkaç saat içinde, hastanede ölüm açısından yüksek risk altındadır.<sup>303</sup> Hipotansiyon ve şok durumunda DMAH ve fondaparinux kullanımı denenmemiş olduğu için, bu hastalarda, başlangıç antikoagülasyonu için intravenöz fraksiyonlanmamış heparin tercih edilmelidir. Bugüne kadar, yalnızca küçük bir randomize çalışmada, yüksek riskli PE'de heparine karşı trombolizin (streptokinaz) yararları özgül olarak ele alınmıştır.<sup>199</sup> Yüksek riskli PE hastalarını içeren beş çalışmanın birleştirilmiş verileri, görüldüğü kadarıyla, tromboliz sonrası ölüm ve PE yinelenmesinde anlamlı bir azalma olduğunu düşündürmektedir (Tablo 17).<sup>139</sup> Bu nedenle, mutlak bir kontrendikasyon olmadığı sürece, yüksek riskli PE hastalarında tromboliz uygulanmalıdır. Kontrollü olmayan veriler de, sağ kalpte serbest trombüs olan PE'li hastalarda, trombolizin cerrahiye karşı güvenli ve etkili bir alternatif olduğunu düşündürmektedir.<sup>304,305</sup>

Tromboliz açısından mutlak kontrendikasyon olan ya da trombolizin hemodinamik durumu düzeltmede başarısız kaldığı durumlarda, tercih edilecek tedavi cerrahi embolektomidir. Eğer bu işlem hemen uygulanamıyorsa, kateterle embolektomi ya da trombüs fragmantasyonu düşünülebilir; ancak bu tür girişimlerin güvenirliliği ve etkinliği henüz yeterince belgelenmemiştir.

### Yüksek riskli olmayan pulmoner emboli

Yüksek riskli olmayan PE'nin söz konusu olduğu normotansif hastalarda kısa süreli prognoz genellikle iyidir. Ağır böbrek işlev bozukluğu bulunmayan, yüksek riskli olmayan akut PE'li olguların çoğunda, kiloya göre ayarlanmış dozlarda, monitörizasyon gerektirmeksizin, subkütan yolla uygulanan DMAH ya da fondaparinux seçilecek tedavidir. Altı çalışmanın birleştirilmiş verileri, bu grupta trombolitik tedavinin herhangi bir klinik yarar sağladığını göstermemiştir (Tablo 17).<sup>139</sup>

*Orta riskli pulmoner emboli*, başvuru sırasında hemodinamik açıdan stabil görünen, ancak RV işlev bozukluğuna ve/veya miyokart hasarına dair kanıt bulunan hastaları tanımlar. Yakın zamanlı bir çalışmada, orta riskli PE'nin söz konusu olduğu ve tromboliz için görece kontrendikasyon (Tablo 14) bulunmayan 256 hasta, heparin ya da rtPA tedavisi uygulanmak üzere randomize edilmiştir.<sup>259</sup> Birincil son nokta olan hastanede ölüm ya da tedavinin artırılmasını gerektiren klinik bozulma, heparin grubuyla karşılaştırıldığında tromboliz grubunda anlamlı ölçüde azalmıştı. Aradaki fark, hastanede yatarken heparin grubunda ikincil (acil) trombolize daha sık gereksinim duyulmasına bağlıydı; buna karşılık genel mortalite oranı trombolizden etkilenmemişti. Buna bağlı olarak, trombolizin risk/yarar oranı, orta riskli PE hastalarında, özellikle de kanama riski artmış olmayanlarda seçilmiş hastalar lehine olabilir gibi gözükmektedir (Tablo 14). Bu hasta grubunun uygun tedavisine ilişkin çelişkili durumu çözmek amacıyla, çokuluslu büyük bir Avrupa çalışması başlatılmıştır.

## Tavsiyeler; akut tedavi

### Yüksek riskli pulmoner emboli

|  | Sınıf <sup>a</sup> | Düzye <sup>b</sup> |
|--|--------------------|--------------------|
| • Yüksek riskli PE hastalarında fraksiyonlanmamış heparin ile antikoagülasyona gecikmeden başlanmalıdır  | I                  | A                  |
| • Sağ ventrikül yetersizliğinin ilerlemesini ve PE'ye bağlı ölümü önlemek için, sistemik hipotansiyon düzeltilmelidir  | I                  | C                  |
| • Hipotansif PE hastalarında vazopresif ilaçlar tavsiye edilir   | I                  | C                  |
| • Kalp debisi düşük, kan basıncı normal olan PE hastalarında dopamin ve dobutamin kullanılabilir   | IIa                | B                  |
| • Agresif sıvı tedavisi uygulanması tavsiye edilmez  | III                | B                  |
| • Hipoksemili hastalara oksijen uygulanmalıdır   | I                  | C                  |
| • Kardiyojenik şok ve/veya persistan arteriyel hipotansiyon ile başvuran yüksek riskli PE hastalarında trombolitik tedavi kullanılmalıdır  | I                  | A                  |
| • Trombolizin mutlak kontrendike olduğu ya da başarısızlıkla sonuçlandığı yüksek riskli PE hastalarında, cerrahi pulmoner embolektomi uygulanması tavsiye edilir   | I                  | C                  |
| • Proksimal arterdeki pıhtılarda, kateterle embolektomi ya da fragmantasyon, trombolizin mutlak kontrendike olduğu ya da başarısızlıkla sonuçlandığı yüksek riskli hastalarda cerrahi tedaviye bir alternatif olarak düşünülebilir | IIb                | C                  |

### Yüksek riskli olmayan pulmoner emboli

|   |     |   |
|---|-----|---|
| • Klinik açıdan orta ya da yüksek riskli PE olasılığı bulunan hastalarda, tanıya yönelik araştırmalar sürerken, gecikmeksizin antikoagülasyona başlanmalıdır  | I   | C |
| • Yüksek riskli olmayan PE'li hastaların çoğunda başlangıç tedavisi olarak DMAH ya da fondaparinux kullanılması tavsiye edilmektedir  | I   | A |
| • Yüksek kanama riski taşıyan hastalarda ve ağır böbrek yetersizliği olanlarda tavsiye edilen başlangıç tedavisi, aPTT'yi normalin 1.5-2.5 katı bir hedef aralıkta tutacak fraksiyonlanmamış heparin uygulanmasıdır             | I   | C |
| • Fraksiyonlanmamış heparin, DMAH ya da fondaparinux ile başlangıç tedavisine en az 5 gün boyunca devam edilmeli ve peş peşe 2 gün süreyle hedef INR düzeylerine ulaşılmasından sonra, K vitamini antagonistlerine geçilmelidir | I   | C |
| • Yüksek riskli olmayan PE hastalarında tromboliz uygulanması tavsiye edilmemektedir; ancak orta riskli seçilmiş PE hastalarında uygulanması düşünülebilir  | IIb | B |
| • Düşük riskli PE hastalarında trombolitik tedavi uygulanmamalıdır  | III | B |

<sup>a</sup>Tavsiye sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

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

## Uzun süreli antikoagülasyon ve ikincil profilaksi

PE'li hastaların uzun süreli antikoagülan tedavisi ile, ölümcül ve ölümcül olmayan yineleyici VTE olaylarının önlenmesi amaçlanmaktadır. KVA'lar hastaların büyük çoğunluğunda kullanılırken, DMAH kanserli hastalarda KVA'lara karşı etkili ve güvenli bir seçenek olabilir.<sup>306,307</sup> KVA'larda doz ayarlaması, hedef INR'yi 2.5 (2.0-3.0 aralığında) tutacak şekilde yapılmalıdır.

VTE'ye yönelik uzun süreli antikoagülasyon üzerinde odaklanan çalışmaların çoğu, DVT'li hastaları içermektedir ve yalnızca bir çalışma özel olarak PE'li hastalar üzerinde yoğunlaşmıştır.<sup>308</sup> Ancak proksimal DVT ile PE'nin tedavileri çok benzerdir ve temel fark, başlangıçta PE saptanan hastalarda yineleyen atakların PE olması ihtimalinin, DVT saptanan hastalara göre yaklaşık üç kat fazla olmasıdır.<sup>10</sup>

VTE'ye yönelik uzun süreli antikoagülan tedaviye gereksinim randomize çalışmalarda elde edilen üç grup kanıt tarafından desteklenmektedir. Bu çalışmalardan biri, uzun süreli antikoagülan tedavi almamış baldır damarında semptomatik tromboz bulunan hastalarda 3 ay içinde %20 semptomatik ilerleme ve/veya tekrar olduğunu göstermiştir.<sup>309</sup> Başka bir çalışmada ise, proksimal DVT sonrası KVA'lara alternatif olarak düşük dozda fraksiyonlanmamış heparin kullanımının yeterince etkin olmadığı kanıtlanmıştır.<sup>310</sup> Başka çalışmalarda, tedavi süresinin 4-6 haftaya indirilmesi, 3-6 aylık konvansiyonel tedavi süresiyle karşılaştırıldığında, artmış yineleme oranıyla sonuçlanmıştır.<sup>311,312</sup>

Farklı sürelerde uygulanan antikoagülan tedavileri değerlendiren klinik çalışmalar, karşılaştırılan tedavi sürelerine göre üçe ayrılmaktadır: (i) kısa ile orta süreli tedavilerin karşılaştırılması; (ii) farklı orta süreli tedavilerin karşılaştırılması; (iii) süresi belirsiz tedavinin orta süreli tedaviyle karşılaştırılması. Bu çalışmalardan elde edilen temel bulgular şunlardır: (i) antikoagülan tedavi süresi, uyarılmamış VTE'si olan hastalarda 4-6 haftayla sınırlı tutulmamalıdır; (ii) antikoagülanlar 6-12 ay sonra kesildiğinde, 3 ay sonra kesildiğinde benzer yineleme riski beklenir; (iii) süresi belirsiz tedavi yineleyen VTE riskini yaklaşık %90 oranında azaltır; ancak majör kanama riski bu avantajı kısmen gölgelemektedir.<sup>38,311,313,314</sup> Genel olarak, KVA'lar tedavi sırasında yineleyen VTE'yi önlemede son derece etkili olmakla birlikte, tedavi kesildikten sonraki yineleme riskini ortadan kaldırmamaktadır.<sup>38,314</sup> Bu nedenle, belirli bir hastada antikoagülan tedavi süresi, tedavinin kesilmesinden sonraki tahmini yineleme riskiyle, tedavi sırasındaki kanama komplikasyonları riski arasında bir dengeyi yansıtır. Ek bir faktör, INR'si 2-3 olan hastalarda tedavinin elverişsiz olması ve düzenli laboratuvar takibinin gerekmesidir.

Aktif kanser, VTE yinelemesi açısından önemli bir risk faktörüdür; indeks olay sonrası ilk 12 ay içinde yineleme oranı yaklaşık %20'dir.<sup>315,316</sup> Yineleme açısından risk faktörü olarak kanser, has-

tayla ilgili diğer bütün risk faktörlerine ağır basar. Bu nedenle, kanser hastaları, ilk PE atağından sonra süresi belirsiz antikoagülan tedavisine adaydır. DVT'si olan kanserli hastaları içeren randomize bir çalışmada, 4-6 hafta süreyle günde bir kez 200 U/kg dozda başlanan ve bunu takiben 6 ay süreyle, günde bir kez, başlangıç dozunun %75'i kadar dozla devam edilen DMAH dalteparin uygulaması, yineleyen VTE'nin önlenmesinde varfarine göre daha etkili bulunmuştur.<sup>317</sup> Buna bağlı olarak, VTE'si olan kanser hastalarına DMAH ile en az 6 aylık tedavi uygulanması ve bunu takiben, hastalığın aktif olduğu düşünüldüğü sürece, DMAH ya da KVA'lar ile tedavinin sürdürülmesi tavsiye edilmektedir.<sup>306</sup>

Kanser hastaları dışında, tedavinin kesilmesinden sonra VTE'nin yineleme riski, indeks VTE olayının özellikleri ile ilişkilidir. İlk akut PE atağını geçiren hastaların izlendiği bir çalışmada, tedavinin kesilmesinden sonra yineleme oranının, geri dönüşlü risk faktörleriyle ilişkili PE sonrasında yılda yaklaşık %2.5, idiyopatik (uyarılmamış) PE sonrasında ise yılda %4.5 olduğu bulunmuştur.<sup>308</sup> DVT'li hastalarla ilgili diğer prospektif çalışmalarda da benzer gözlemler bildirilmiştir.<sup>311</sup> VTE ile ilgili geri dönüşlü risk faktörleri arasında cerrahi girişim, travma, tıbbi hastalık, östrojen tedavisi ve gebelik yer almaktadır. Geçici (geri dönüşlü) risk faktörüne ikincil gelişen PE'de, KVA ile 3 aylık tedavi, geri dönüşlü risk faktörü ile ilişkili distal DVT'li hastalar dışında, daha kısa süreli tedavilere tercih edilmelidir. Etken olan geçici risk faktörünün ortadan kaldırılması koşuluyla, üç aydan uzun süreli tedaviler genellikle tavsiye edilmez.

Uyarılmamış PE'si olan hastalarda risk gruplaması daha karmaşık ve hâlâ çözülmemiş bir konudur. Aşağıdaki risk faktörleri, VTE yinelemesinde uzun süreli riskin daha yüksek (görece risk 1.5-2.0) olduğu hastaların tanımlanmasında yardımcı olabilir: (i) daha önce bir ya da daha fazla sayıda VTE atağı geçirmiş olmak; (ii) antifosfolipid antikor sendromu; (iii) herediter trombofili; (iv) erkek olmak ve (v) proksimal venlerde kalıntı tromboz olması. PE'li hastalarda VTE yinelemesi açısından bir diğer risk faktörü, görüldüğü kadarıyla, hastaneden taburcu olurken, ekokardiyografi ile yapılan değerlendirilmede, sağ ventrikül işlev bozukluğunun sürüyor olmasıdır.<sup>318</sup> Öte yandan, KVA'nın kesilmesinden 1 ay sonra negatif sonuç veren D-dimer testi, VTE yinelemesi açısından koruyucu bir faktör olarak görünmektedir (görece risk 0.4).<sup>319</sup>

Moleküler trombofili taşıyıcıları arasında, lupus antikoagülanı olan hastalar, protein C ya da protein S eksikliği olanlar ve faktör V Leiden ya da PTG20210A için homozigot olanlar, uyarılmamış ilk VTE atağından sonra süresi belirsiz tedaviye adaydırlar. Heterozigot faktör V Leiden ya da protrombin mutasyonu G20210A taşıyıcıları için uzatılmış antikoagülan tedavinin klinik yararına dair kanıt bulunmamaktadır.

Tedavi süresi belirlenirken, yineleme riskine ek olarak kanama riskinin de göz önüne alınması gerekir. Antikoagülan tedavi sırasında majör kanamayla ilgili risk faktörleri arasında, klinik önemi olabilecekler şunlardır: (i) ileri yaş, özellikle 75 yaş üstü; (ii) önceden gastrointestinal kanama geçirmiş olmak; özellikle de geri dönüşlü bir nedenle ilişkili değilse; (iii) önceden kardiyembolik olmayan inme geçirmiş olmak; kronik böbrek ya da karaciğer hastalığı; (iv) eşzamanlı antitrombotik tedavi (mümkünse kaçınılmalıdır); (v) diğer ciddi akut ya da kronik hastalıklar; (vi) antikoagülan kontrolünün iyi olmaması ve (vii) antikoagülan tedavinin suboptimal monitörizasyonu.

Yukarıdaki noktalara dayanarak, uyarılmamış PE'li hastalara en az 3 ay süreyle KVA tedavisi uygulanmalıdır. Daha sonra bütün hastalar, süresi belirsiz tedavinin risklerine karşı yararları açısından değerlendirilir. Süresi belirsiz antikoagülan tedavi, uyarılmamış ilk proksimal DVT ya da PE atağını geçiren ve kanama riski düşük olan hastalarda, hastanın tercihiyle de uyumluysa tavsiye edilir. İkinci uyarılmamış DVT ya da PE geçiren hastaların çoğunda yine süresi belirsiz tedavi tavsiye edilir.

İdiyopatik VTE'li hastalarda uzatılmış tedavide azaltılmış KVA dozlarının, plaseboya göre etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir;<sup>320</sup> ancak bunlar konvansiyonel yoğunlukta antikoagülasyon ile karşılaştırıldığında hem daha az etkilidir hem de daha güvenli değildir.<sup>321</sup> Bu yaklaşım genelleştirilmeyip, seçilmiş olgulara saklanmalıdır.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişmesinin önlenmesinde farklı sürelerde uygulanan kronik antikoagülan tedavilerin etkinlikleri bilinmemektedir.

Günümüzde, PE'nin uzun süreli tedavisi için laboratuvar izlemi ve doz ayarlaması gerektirmeyen bir oral antikoagülana gereksinim vardır. En az iki tip oral ilaç, seçici trombin inhibitörü olan dabigatran ve faktör Xa inhibitörleri rivaroksaban ile apiksaban, PE'nin uzun süreli tedavisinde araştırılmaktadır.

| Tavsiyeler: uzun süreli tedavi  | Sınıf <sup>a</sup> | Düzye <sup>b</sup> |
|---|--------------------|--------------------|
| • Geçici (geri dönüşlü) bir risk faktörüne ikincil PE'si olan hastalarda, bir KVA ile 3 aylık tedavi uygulanması tavsiye edilmektedir                                       | I                  | A                  |
| • Uyarılmamış PE'si olan hastalarda, bir KVA ile en az 3 ay süreyle tedavi uygulanması tavsiye edilmektedir   | I                  | A                  |
| • İlk uyarılmamış PE atağını geçiren ve kanama riski düşük olan, kararlı antikoagülasyonun sağlanabileceği hastalarda uzun süreli antikoagülasyon uygulanması düşünülebilir | IIb                | B                  |
| • İkinci uyarılmamış PE atağını geçiren hastalarda uzun süreli tedavi uygulanması tavsiye edilir  | I                  | A                  |
| • Uzun süreli antikoagülan kullanan hastalarda, bu tür bir tedaviye devam etmenin risk/yarar oranı, düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir                                | I                  | C                  |
| • PE'li kanser hastalarında, ilk 3-6 ayda DMAH kullanılması düşünülmelidir...   | IIa                | B                  |
| bu dönemden sonra, KVA ya da DMAH ile tedaviye kanserde şifa sağlandığı düşünüleneye kadar ya da süresiz olarak devam edilmelidir   | I                  | C                  |
| • PE'li kanser hastalarında, KVA dozu, tedavi süresine bakılmaksızın, hedef INR 2.5 (2.0-3.0 aralığında) olacak şekilde ayarlanmalıdır                                      | I                  | A                  |

<sup>a</sup>Tavsiye sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

## Venöz filtreler

PE'yi önlemek için vena kava inferiora bir engel yerleştirilmesi yöntemi ilk kez Trousseau tarafından 1868 yılında ortaya atılmıştır.

Venöz filtreler, 1960'lı yılların sonlarında kullanıma girmiş ve perkütan yerleştirme işlemi neredeyse 30 yıl önce uygulanabilmiştir.<sup>322</sup> Filtreler genellikle vena kava inferiorun (VKİ) infrarenal bölümüne yerleştirilir. VKİ'deki trombus renal venlerin altındaysa, filtrenin daha yukarı yerleştirilmesi gerekebilir.

Kalıcı VKİ filtreleri, PE'ye karşı yaşam boyu koruma sağlayabilir; ancak bunlar, DVT atakları ve posttrombotik sendrom gibi bazı komplikasyonlarla ve geç dönemde görülen sekellerle ilişkilidir.

Kalıcı VKİ filtrelerinin komplikasyonları ile sık karşılaşılır; ancak bunlar sıklıkla ölümcül değildir.<sup>323</sup> Giriş yerinde tromboz gibi erken dönem komplikasyonları hastaların %10'unda görülür. Geç komplikasyonlar çok daha siktir ve hastaların %20'sinde tekrarlayan DVT ataklarını, %40'ındaysa posttrombotik sendromu içerir. Genel olarak, vena kava tıkanması, antikoagülasyon kullanımına ve süresine bakılmaksızın, 5 yılda hastaların %22'sini, 9 yılda %33'ünü etkiler.<sup>324-326</sup> Diğer VKİ filtreleri, kullanım süreleri sona erdikten sonra çıkarılmak üzere tasarlanmıştır. Bu tip aletlerin, implantasyondan sonraki 2 hafta içinde çıkarılması tavsiye edilir. Buna karşılık, mevcut veriler geçici aletlerin sıklıkla daha uzun süreler yerinde bırakıldığını, aletin yer değiştirmesi ve alete bağlı tromboz da dahil geç komplikasyonların %10'a varan oranlarda ortaya çıktığını göstermektedir.<sup>327</sup> VKİ filtrelerinde kesin risk/yarar oranının belirlenmesi zordur; çünkü serilerin çoğunda izlem tam değildir ve bildirilen yineleme, PE'ye yönelik objektif testleri içermemektedir. Bugüne kadar bu konuda yapılmış olan tek randomize çalışmada, DVT'li 400 hasta (PE var ya da yok) tek başına bir antikoagülan (fraksiyonlaşmamış heparine karşı düşük molekül ağırlıklı heparin artı bir oral antikoagülan) ile tedavi edilmiş ya da antikoagülan tedavi vena kava filtresiyle birlikte uygulanmıştır. İlk 12 gün boyunca, filtre yerindeyken PE oranı %1.1, buna karşılık yalnızca antikoagülan uygulanan grupta %4.8 bulunmuştur ( $P = 0.03$ ). Ancak, 2 yıllık izlemde aradaki fark anlamsız hale gelmiştir. On iki günde genel mortalitede fark izlenmezken (her iki grupta da %2.5), filtre takılmayan grupta görülen beş ölümden dördünün PE'ye bağlı olduğu, filtre takılan gruptaki beş ölümden hiçbirinin PE'ye bağlı olmadığı saptanmıştır.<sup>291</sup> Genel olarak bu çalışma (artık 8 yıllık izlem verileri bulunmaktadır),<sup>324</sup> kalıcı VKİ filtresi takılan hastaların sağkalımı üzerinde genel bir etki göstermeyen yineleyici DVT riskini artırma pahasına, yineleyici PE riskinin azaldığını göstermektedir.

Günümüzde, venöz filtrelerin VTE'li genel toplulukta sistematik kullanımı tavsiye edilmemektedir. Öte yandan, antikoagülasyon açısından mutlak kontrendikasyonlar olduğunda ve VTE yinelemesi açısından yüksek bir risk bulunduğu (örneğin; nörocerrahi ya da diğer büyük cerrahi girişimlerden hemen sonraki dönem) venöz filtreler kullanılabilir. Doğumdan önceki haftalarda yaygın tromboz gelişen gebe kadınlarda da filtre kullanılması düşünülebilir; ancak, VKİ filtresi kullanımı için en uygun süreyi belirleyen bir prospektif randomize çalışma bulunmamaktadır.

Serbest yüzen proksimal derin ven trombozu olan hastalarda venöz filtrelerin rutin kullanımını destekleyen veri yoktur. Bir seride, yalnızca yeterli antikoagülan tedavi uygulanmış bu tür hastalarda PE yineleme oranı düşük (%3.3) bulunmuştur.<sup>328</sup> Benzer şekilde, planlanmış tromboliz profilaktik filtre yerleştirilmesi için endikasyon değildir.

**Tavsiyeler: Venöz filtreler**

- VKİ filtreleri, antikoagülasyon açısından mutlak kontrendikasyonların olması ya da VTE yinelemesi açısından yüksek risk bulunması halinde kullanılabilir
- PE'li hastalarda VKİ filtrelerinin rutin kullanımı tavsiye edilmemektedir

**Sınıf<sup>a</sup>****Düzye<sup>b</sup>**

IIb

B

III

B

<sup>a</sup>Tavsiye sınıfı.<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

VKİ, vena kava inferior; VTE, venöz tromboemboli.

## Özgül sorunlar

### Gebelik

Gebelik sırasında PE insidansı 1000 doğum başına 0.3 ile 1 arasında değişmektedir.<sup>329</sup> Gelişmiş ülkelerde PE, gebeliğe bağlı anne ölümlerinin önde gelen nedenidir.<sup>330</sup> PE riski doğum sonrası dönemde (özellikle de Sezaryen doğum yapılmışsa) daha yüksektir. Gebelik sırasındaki PE'nin klinik özellikleri, gebelik dışı dönemdeki PE belirtilerinden farklı değildir.<sup>331</sup> Ancak bunlar dışında, gebe kadınlar sıklıkla nefes darlığı ile başvurabilmektedir ve bu belirti, özellikle de tek başına olduğunda ve ağır ya da akut başlangıç göstermediğinde, dikkatli yorumlanmalıdır. PaO<sub>2</sub> gebelik sırasında normaldir. Üçüncü trimesterde sırtüstü konumdayken PaO<sub>2</sub> daha düşük olabileceği için, arteriyel kan dik konumdayken alınmalıdır.<sup>332</sup>

### Gebelikte pulmoner emboli tanısı

Gebelik sırasında PE'den şüphe edildiğinde, fetüsün iyonizan radyasyona maruz kalması önemli bir endişe kaynağıdır. Ancak bu endişe karşısında ölümler sonuçlanabilecek bir tanıyı atlama tehlikesi büyük ölçüde ağır basar. Dahası, gebe bir kadına hatalı PE tanısı koymak, hem fetüsü hem de anneyi gereksiz yere antikoagülan tedavi riskiyle karşı karşıya bırakır. Bu nedenle, araştırmalar tanıda kesinliği hedeflemelidir.

Gebelik boyunca, plazma D-dimer düzeyleri fizyolojik olarak yüksektir. Buna karşılık, prospektif bir çalışmada, gebeliğin 20. haftasında kadınların yaklaşık %50'sinde D-dimer düzeyinin normal olduğu saptanmıştır.<sup>85</sup> Gebe kadınlarda normal D-dimer ölçümünde dışlanma değeri, PE şüphesi olan diğer hastalardakiyle aynıdır. Bu nedenle, fetüsün X ışınlarına gereksiz yere maruz kalmasını engellemek için, negatif sonuç olasılığı, PE şüphesi olan diğer kişilerdekine göre daha düşük olsa bile, D-dimer düzeyi ölçülmelidir. Pozitif sonuç, antikoagülan tedavinin gerekliliğini ortaya koyduğu ve toraks görüntülemesini gereksiz kıldığı için, artmış bir D-dimer düzeyi saptandıktan sonra, alt bacak KUS yapılmalıdır. Ancak ultrasonografi sonucu negatif gelirse, tanıya yönelik arayış devam etmelidir.

Farklı tanı testlerinde fetüsün aldığı radyasyon dozu, *Tablo 18*'de gösterilmiştir. Fetüsün gördüğü hasar açısından üst sınır 50 mSv (50 000 µGy)<sup>333</sup> kabul edilmektedir ve bütün radyolojik incelemeler bu sınırın altında kalır. Toraks BT ile ilgili yakın zamanlı veriler, birinci ya da ikinci trimesterde fetüsün aldığı radyasyon dozunun, akciğer perfüzyon sintigrafisindekinden daha düşük olduğunu düşündürmektedir<sup>334</sup> ve bu nedenle, bu yöntem güvenle uygulanabilir. Bununla birlikte, akciğer perfüzyon sintigrafisi de makul bir seçenektir; gebe kadınlarda tanı başarısı yüksektir (%75), retrospektif bir seri-

**Tablo 18 Pulmoner emboli tanısına yönelik işlemlerde, fetüsün aldığı tahmini radyasyon dozları**

| İnceleme  | Tahmini radyasyon dozu |            |
|---|------------------------|------------|
|   | µGy                    | mSv        |
| Akciğer filmi   | <10                    | 0.01       |
| Teknetyum 99m işaretli albümin ile (1-2 mCi) akciğer perfüzyon sintigrafisi | 60-120                 | 0.06-0.12  |
| Akciğer ventilasyon sintigrafisi  | 200                    | 0.2        |
| BT anjiyografi  |                        |            |
| Birinci trimester   | 3-20                   | 0.003-0.02 |
| İkinci trimester  | 8-77                   | 0.008-0.08 |
| Üçüncü trimester  | 51-130                 | 0.051-0.13 |
| Femoral kateterle pulmoner anjiyografi                                      | 2210-3740              | 2.2-3.7    |
| Brakiyal kateterle pulmoner anjiyografi                                     | <500                   | <0.5       |

Veriler, kaynak 333 ve 334'ten alınmıştır.

de, normal perfüzyon sintigrafisine dayanılarak tedavisiz bırakılan gebe kadınlarda mükemmel sonuçlar bildirilmiştir.<sup>331</sup> Perfüzyon sintigrafisi, meme dokusunun aldığı radyasyon dozu açısından BT ile benzerdir. Ventilasyon fazı, ek radyasyon için haklı bir gerekçe oluşturacak kadar bilgi vermez. Buna karşılık, akciğer perfüzyon sintigrafisi ile tanı konamayan kadınlarda BT, fetüsün anlamlı ölçüde daha fazla X ışınına (2.2-3.7 mSv) maruz kalmasına yol açan pulmoner anjiyografiye tercih edilmelidir.<sup>333</sup>

### Gebelikte pulmoner emboli tedavisi

Gebelikte pulmoner emboli tedavisi temelde heparine (fraksiyonlanmamış heparin ya da DMAH) dayanır. Bu iki heparin türü de plasentadan geçmez ya da anne sütünde anlamlı miktarda bulunmaz. Artan deneyim, DMAH'nin gebelikte güvenli olduğunu düşündürmektedir<sup>335,336</sup> ve bazı yayınlar kullanımı desteklemektedir.<sup>337,338</sup> Gebeliğe özgü veriler bulunmadığı için, tedavide kiloya göre ayarlanmış DMAH dozları kullanılmalıdır. Vücut ağırlığı uç düzeyde olan ya da böbrek yetersizliği olan kadınlarda veya gerek görüldüğünde, anti-Xa monitörizasyonuna göre ayarlama yapılması düşünülebilir. Heparin tedavisi gebelik boyunca uygulanmalıdır. Gebelikteki kullanımına ilişkin veri bulunmadığından, fondaparinux bu durumda kullanılmaz. KVA'lar plasentadan geçer ve birinci trimesterde kullanılmalarının embriyopati ile ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>339</sup> KVA'ların üçüncü trimesterde uygulanması ablasyo plasentanın yanı sıra, fetal ve neonatal kanama ile de sonuçlanabilir. Varfarinin herhangi bir trimesterde kullanımı, merkezi sinir sistemi anormallikleri ile ilişkili olabilir.

Bazı uzmanlar, mekanik kalp kapağı olan kadınlardaki sık kullanıma dayanarak, varfarinin ikinci trimesterde dikkatli kullanılmasını tavsiye etse de,<sup>340</sup> bu yaklaşımdan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Travay ve doğum sırasındaki yaklaşım da özel dikkat gerektirir. Epidural analjezi, DMAH epidural yaklaşımdan en az 12 saat önce kesilmediği sürece kullanılamaz. Tedaviye, epidural kateterin çekilmesinden 12-24 saat sonra yeniden başlanabilir. Obstetrisyen, anestezi ve hastadan sorumlu hekimin işbirliği içinde çalışması tavsiye edilir.

Doğumdan sonra, heparin tedavisi yerine KVA ile antikoagülasyon başlanabilir. Antikoagülasyon tedavisi, doğumdan sonra en az 3 ay süreyle uygulanmalıdır. KVA'lar emziren annelere dahi uygulanabilir.

Gebelik sırasında trombolitik tedavi uygulanan ve üçte birinde endikasyon nedeninin masif PE olduğu 36 kadın ile ilgili veriler yayımlanmıştır.<sup>341</sup> Streptokinaz en sık kullanılan ilaçtır. Streptokinaz (ve olasılıkla diğer trombolitik ilaçlar) plasentadan geçmez. Ancak annelerde genel kanama insidansı (genellikle genital kanaldan) %8'dir. Bu risk, yalnızca heparin ile tedavi edilen masif pulmoner embolili hastalardaki ölüm oranıyla karşılaştırıldığında, makul sınırları aşmamaktadır. Doğum sırasında, cerrahi embolektominin hemen yapılamadığı, uç derecede ciddi olgular dışında trombolitik tedavi kullanılmamalıdır. Gebe kadınlarda vena kava filtrelerinin endikasyonları, PE'li diğer hastalardaki ile aynıdır.

**Özetle,** klinik açıdan PE şüphesi olan gebe kadınlarda, uzun süreli heparin uygulanması gerekli olacağı için, doğru tanı konması gerekir. BT sintigrafisi de dahil bütün tanı yöntemleri fetüse anlamlı bir risk yüklemeyen kullanılabilir. Doğrulanmış PE'de düşük molekül ağırlıklı heparinlerin kullanılması tavsiye edilir; KVA'ların birinci ve üçüncü trimesterde uygulanması tavsiye edilmez ve ikinci trimesterde dikkatli uygulanması düşünülebilir.

Antikoagülasyon tedavisi, doğumdan sonra en az üç ay uygulanmalıdır.

## Malignite

PE ile kanser arasındaki ilişki gösterilmiştir. Hem kohort çalışmaları hem de klinik çalışmalar, idiyopatik, yani uyarılmamış PE'li hastaların yaklaşık %10'unda 5-10 yıllık izlem süresince kanser geliştiğini düşündürmektedir.<sup>342-344</sup>

Kanser hastalarında tromboz riski, genel topluluktakine göre dört kat fazladır ve kemoterapi gören hastalarda risk 6.7 kat yüksektir.<sup>345</sup> Kanserde destek tedavide kullanılan ilaçların yanı sıra, bazı antikanser ilaçlar venöz tromboemboli olayları riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Hormonal tedavi ile kemoterapi kombinasyonu, kanserli hastalardaki tromboz riskinde, görünüşe göre sinerjistik rol oynamaktadır.<sup>346</sup> Talidomid gibi antiangiyojenik ilaçların kullanılması sırasında da tromboz komplikasyonu sık görülür.<sup>347,348</sup>

VTE'li kanser hastalarında yineleyici tromboembolik komplikasyon ve antikoagülasyon tedavisi sırasında majör kanama gelişme riski, malignitesi olmayan hastalardakine göre daha yüksektir.<sup>315,316</sup> Bu riskler, kanserin yayılım derecesiyle de bağlantılıdır.

İdiyopatik PE'li hastalarda rutin kanser taramasına yönelik olarak ultrasonografi, endoskopik gastrointestinal incelemeler, BT sintigrafisi, manyetik rezonans görüntüleme ve nükleer tıp incelemeleri gibi

az ya da çok sofistike görüntüleme tekniklerinin kullanılması, kapsamlı araştırmalara rağmen hâlâ tartışmalıdır.<sup>76,82,349,350</sup> Araştırmacıların çoğu, dikkatli bir klinik öykü alınmasını, fizik muayene ile rutin kan testleri ve akciğer filmi takiben, yalnızca, kanserle ilgili güçlü bir şüphe varsa, daha kapsamlı bir inceleme yapılmasını önermektedir.<sup>351-353</sup>

Kanser ile kan pıhtılaşması arasındaki ilişki Trousseau'nun zamanından beri bilinmektedir. Kanser hastalarında sık karşılaşılan hiperkoagülabilitate tromboz açısından önemli bir risk faktörü oluşturmakla kalmayıp, tümör progresyonu ve metastaz açısından da önemli rol oynayabilir. Heparinler ve diğer antikoagülasyonların, kanser karşıtı bazı etkileri olduğu bildirilmiştir.<sup>354,355</sup> DMAH'nin tümör biyolojisi üzerindeki pozitif etkilerine işaret eden bir randomize çalışmanın<sup>307</sup> sonuçları, hâlâ araştırılmakta olan bu kavramı daha da fazla desteklemiştir.

DMAH'nin, kumarin türevleri karşısında gösterdiği etkinlik avantajlarıyla ilgili bazı makaleler yayımlanmıştır. CLOT (Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin Versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent VTE in Patients With Cancer: Kanserli Hastalarda Yineleyici VTE'nin Önlenmesinde Oral Antikoagülasyon Tedavisi ile Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinin Randomize Karşılaştırılması) çalışmasında,<sup>306</sup> oral antikoagülasyonlara göre dalteparin kullanımı, akut venöz tromboembolik olay sırasında metastatik hastalığı olmayan solid tümörlü hastalarda sağkalım artışı ile ilişkili bulunmuştur. FAMOUS (Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study: Fragmin İleri Malignite Sonlanım Çalışması) çalışmasında,<sup>307</sup> bu sağkalım yararının yalnızca prognozu daha iyi olan hasta alt grubunda sağlandığı, ileri evre kanseri olan hastalarda ise sağlanmadığı bulunmuştur. Görünüşe göre bütün çalışmalar, kanserli hastalara DMAH uygulanmasında güvenlilik profilinin iyi olduğunu göstermektedir ve bu da, söz konusu ilaçların bu açıdan KVA'lardan daha güvenli olduğunu düşündürmektedir. PE'li kanser hastalarında, ilk 3-6 ay boyunca DMAH uygulanması düşünülmelidir. Bu dönemden sonra, süresiz olarak ya da kanserde şifa sağlandığı düşünülene kadar KVA'lar ya da DMAH ile tedaviye devam edilmelidir.

**Özetle,** malignite VTE gelişmesi ve yinelemesi açısından önemli bir zemin hazırlayıcı etkidir. Bununla birlikte, ilk idiyopatik PE atağını geçiren hastalarda rutin olarak kanser için kapsamlı bir inceleme yapılması tavsiye edilmemektedir. PE tanısı doğrulanmış kanser hastalarında, tedavinin ilk 3-6 ayı boyunca DMAH uygulanması ve antikoagülasyon tedavisi süresiz olarak ya da kanserde şifa sağlanana kadar devam edilmesi düşünülmelidir.

## Sağ kalpte trombüs

PE'li hastalarda, ekokardiyografide sağ kalpte trombüs görülmesi hiç de nadir rastlanan bir durum değildir. Sağ kalp trombüsü olan hastalarda, PE'li diğer hastalara göre sistemik kan basıncı düşük, hipotansiyon prevalansı ve kalp hızı yüksektir ve ekokardiyografide RV hipokinezisi daha sık görülür.<sup>157,159</sup> Bu olumsuz ilişki, yoğun bakım birimlerine başvuran PE'li hastalarda sağ kalp trombüsünün görece yüksek oranını (%7-18) açıklamaktadır.<sup>156,305,356</sup> PE'li seçilmemiş hastalarda sağ kalp trombüsünün prevalansı %4'ün altında olup, klinik açıdan stabil hastalarda rutin ekokardiyografi taramasını gerektirmez.<sup>159</sup>

PE'li hastalarda sağ kalpte trombus, özellikle de periferik venlerden akciğerlere geçebilen, hareketli trombuslar olması, erken mortalitede artışla ilişkilidir.<sup>159,304,305,357</sup> Sağ kalp trombuslarının mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı açık değildir. Ancak, mevcut veriler sağ kalpte hareketli trombus bulunmasının, PE yinelemesi açısından yüksek riskle ilişkili, yaşamı tehdit edebilen bir durum olarak düşünülmesi gerektiğini göstermektedir. Sağ kalpte hareketli trombusu olan hastalarda, tedavi uygulanmadığında ölüm oranlarının %80-100 kadar yüksek olabileceği bildirilmiştir.<sup>304,358</sup> Bu hastalarda seçilecek tedavi tartışmalıdır. ICOPER kayıt sisteminde, trombolitik tedavi seçilmiştir; ancak 14 günlük mortalite %20'nin üzerindedir.<sup>159</sup> Tersine, 16 hasta içeren yeni bir seride, bu tür tedaviyle mükemmel sonuçlar bildirilmiştir; söz konusu çalışmada tromboliz uygulandıktan 2, 12 ve 24 saat sonra pıhtıların sırasıyla %50, %75 ve %100'ü kaybolmuştur.<sup>157</sup> Trombusların kaybolması *in situ* lizisten çok, pulmoner dolaşıma embolizasyonlarından kaynaklanmış gibi görünse de, 30 günlük sağkalım bütün hastalarda sağlanmıştır. Ancak, yaygınla ilgili yanlılık da göz önüne alınmalıdır ve güncel kanıtlar, bireysel olarak hastalarda sağkalım oranlarının cerrahi ile karşılaştırılan trombolitik tedavide değerlendirilmesine olanak vermemektedir.

Tek başına kullanılan heparin, klinik durumu bu sorun dışında iyi gözüken hastalarda bile yetersiz gözükmektedir.<sup>159,304,357</sup> Cerrahi ya da kateterle embolektomi alternatif olmayı sürdürmektedir; ancak bu yöntemlerle ilgili veriler azdır. Cerrahi embolektomi, foramen ovale aracılığıyla atriyumlar arası septumun her iki tarafına da geçebilen sağ kalp trombusunda seçilebilecek bir tedavi gibi gözükmektedir;<sup>359</sup> ancak tıbbi tedaviyle de iyi sonuçlar bildirilmiştir.<sup>359,360</sup>

Hangi tedavi seçilirse seçilsin, gecikmeden uygulanmalıdır. Sağ kalpteki hareketli trombus ekokardiyografide net olarak görülebilirse, tanı için başka incelemeye gerek yoktur.

**Özetle,** sağ kalp trombusları, özellikle de mobil olanlar (sistemik venlerden geçenler), akut PE'li hastalarda anlamlı derecede yüksek bir erken mortalite riskiyle ilişkilidir. Hemen tedaviye başlanması gerekir; ancak kontrollü çalışmalar yapılmamış olduğu için, optimum tedavi tartışmalıdır. Tromboliz ve embolektominin her ikisi de etkiliyken, tek başına antikoagülasyon daha az etkili gözükmektedir.

## Heparine bağlı trombositopeni

Bu, heparin tedavisinin ciddi olabilecek komplikasyonlarından biridir. İmmün aracılı HBT, immün aracılı olmayan ve daha selim türlerden ayrılmak üzere tip II olarak adlandırılmaktadır. Bu duruma, trombosit faktör 4-heparin kompleksine karşı gelişen immünglobülin G neden olur.<sup>361,362</sup> HBT tip II genellikle, heparine maruz kaldıktan 5-14 gün sonra ya da yeniden maruz kalma durumlarında daha erken dönemde meydana gelir. Paradoksal olarak, trombosit sayısındaki orta dereceli-ağır düşmeye rağmen, HBT'li hastalar venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar açısından yüksek risk altındadır.

HBT sıklığını etkileyen bazı faktörler vardır: Heparinin tipi (fraksiyonlanmamış heparin > DMAH > fondaparinux); hasta tipi (cerrahi > medikal); cinsiyet (kadın > erkek). HBT insidansı, fraksiyonlanmamış heparine maruz kalanlarda %1-3, DMAH alanlarda yaklaşık %1'dir. Ancak, yakın zamanlı bir meta-analiz, HBT prevalansının DMAH alan VTE'li hastalarda, fraksiyonlanmamış heparin uygula-

nanlara göre daha düşük olduğunu doğrulamamıştır.<sup>363</sup> HBT tip II, kardiyopulmoner baypas gerektiren kalp ya da göğüs cerrahisi uygulanan hastaların yaklaşık %2'sinde ortaya çıkmaktadır.<sup>361,364</sup>

Önceden trombosit sayısı normal olup da, daha sonra 100 000/mm<sup>3</sup>'ün altına ya da başlangıç değerinin %50'sinin altına düşen bütün hastalarda HBT tip II'den şüphe edilmelidir. HBT tip II tanısı her zaman diğer trombositopeni nedenleri dışlanarak ve özgül immünolojik testler yapılarak doğrulanmalıdır.<sup>362</sup>

HBT tip II ile ilgili klinik şüphe varsa, heparin kesilmeli ve hâlâ antikoagülasyon uygulanması gerekiyorsa, trombosit sayısı 100 000/mm<sup>3</sup>'ün üzerine çıkana kadar alternatif bir ilaca geçilmelidir. Lepirudin ya da argatroban gibi direkt trombin inhibitörleri, HBT komplikasyonlarının tedavisinde etkili ilaçlardır.<sup>365</sup> Bu bozukluğun akut döneminde tek başına oral antikoagülasyon uygulanması kontrendikedir; ancak tromboembolik olayların uzun süreli tedavisinde düşünülebilir.

Anekdotlar olarak HBT tip II tedavisinde kullanıldığı bildirilen fondaparinux nedeniyle meydana geldiği kanıtlanmış HBT olgusu yoktur.<sup>366</sup>

**Özetle,** HBT; heparin tedavisinin, yaşamı tehdit eden, immünolojik bir komplikasyondur. Heparin tedavisi uygulanan hastalarda trombosit sayısının izlenmesi, HBT'de erken tanı konabilmesi açısından önemlidir. Tedavide, heparin kesilir ve antikoagülasyona hâlâ devam etmek gerekiyorsa, başka bir seçeneğe geçilir.

## Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

KTEPH, PE'nin görece nadir rastlanan bir komplikasyonudur.<sup>367</sup> KTEPH'li hastalarda, ilk emboli materyalinin yerini aylar ya da yıllar içinde fibröz doku olarak, pulmoner arterlerin intima ve medyası ile bütünleşir. Bu materyal, pulmoner arterlerin segmental ve subsegmental dallarına kadar uzanabilir. Etkilenen pulmoner arter damar yatağı kısmen yeniden açılabilir gibi, tamamıyla da kapanabilir.

Pulmoner damar yatağının kronik obstrüksiyonunu takiben, pulmoner arter direnci giderek yükselir ve sonunda sağ kalp yetersizliğine yol açar.<sup>274</sup> Hastalığın başlangıç aşaması genellikle belirtisizdir; ancak daha sonra ilerleyici dispne ve hipoksi ortaya çıkar. Hastalığın geç döneminde, hastalarda ileri sağ kalp yetersizliğinin bütün belirtileri görülebilir. Pulmoner hipertansiyonu olan her hastada KTEPH'den şüphe edilmelidir.<sup>368</sup> Tanı stratejisi ekokardiyografi, perfüzyon sintigrafisi, BT, sağ kalp kateterizasyonu ve pulmoner anjiyografiye dayanır.<sup>369</sup> Tıbbi tedavi, sağ kalp yetersizliğini düzeltmeye ve pulmoner arter direncini azaltmaya yöneliktir. Ön veriler, prostasiklin analogları, endotelin reseptör antagonistleri ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ile hemodinamik ve/veya işlevsel düzelme olduğunu düşündürmektedir. Ancak, herhangi bir ilaç tedavisinin etkinliği, pulmoner arter obstrüksiyonunun morfolojik substratı ile sınırlıdır. Bu nedenle, KTEPH'de kronik ilaç tedavisi için, gelecekteki olası adaylar arasında ameliyat edilemeyen hastalar ve cerrahi girişimle normale yakın hemodinaminin yeniden sağlanamadığı hastalar yer almaktadır.

Pulmoner tromboendarterektomi (endarterektomi) ilk olarak 1957 yılında kullanılmaya başlanmış ve o zamandan bu yana KTEPH'de görece sık uygulanan bir tedavi haline gelmiştir. Pulmo-

ner tromboendarterektomi için seçim ölçütleri Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Koleji tarafından tanımlanmıştır<sup>370</sup> ve şunları içermektedir: (i) New York Kalp Derneği (NYHA) işlevsel sınıf III ya da IV semptomlar; (ii) ameliyat öncesi pulmoner vasküler direncin 300 dyn sn cm<sup>-5</sup>'in altında olması; (iii) ana, lobar ya da segmental pulmoner arterlerde cerrahi olarak ulaşılabilir trombüsler olması ve (iv) eşlik eden ağır bir hastalık bulunmaması.

Tıkaçıcı materyalin cerrahi olarak çıkarılması, basit embolektomi değil, gerçek bir endarterektomi gerektirir.<sup>371</sup> Bu nedenle ameliyat, yeterli görüşü sağlayabilmek için derin hipotermi ve tam dolaşım durmasının sağlanmasından sonra kardiyopulmoner baypas ile gerçekleştirilir. Ana pulmoner arterlere insizyon uygulanır ve duvar içinde sağ endarterektomi düzeyi belirlenir. Daha sonra düzlem, her lobar arterin segmental ve bazen de subsegmental dallarından aşağı doğru çepeçevre takip edilir; bu işlem, özel emici disektörler yardımıyla gerçekleştirilir.<sup>372</sup>

KTEPH için preoperatif bir sınıflama bulunmadığı için, KTEPH'li hastalar postoperatif olarak, ameliyat sırasında bulunan lezyonların yerleşimine ve tipine göre dört kategoriye ayrılırlar.<sup>373</sup> Tip 1, ana lobar pulmoner arterlerde taze trombüs; tip 2, segmental arterlerin proksimalinde intimanın kalınlaşması ve fibrozu; tip 3, yalnızca distal segmental arterlerin tutulumu ve tip 4, gözle görülür tromboembolik hastalık olmaksızın, distal segmental arterlerin tutulumu ile ayırılır.

Perioperatif mortalite, hastalığın ağırlığı ile ilişkili olup, ameliyat öncesi pulmoner vasküler direnci 900 dyn sn cm<sup>-5</sup> olanlarda mortalite oranı %4, pulmoner vasküler direncin 1200 dyn sn cm<sup>-5</sup> olduğu hastalarda ise %20'dir. Başarılı pulmoner tromboendarterektominin işlevsel sonuçları mükemmeldir ve genellikle zaman içinde sürekliliğini korur;<sup>374,375</sup> 3 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %80'dir.<sup>376</sup> Yakın zamanlı veriler, semptomatik PE sonrası KTEPH iki yıllık kümülatif insidansının %3.8 olduğunu göstermektedir;<sup>377</sup> ancak, PE sonrası hayatta kalanlarda tarama ile ilgili bir tavsiye bulunmamaktadır.

**Özetle,** KTEPH, PE'nin nadir ama ciddi bir sonucudur. Pulmoner endarterektomi mükemmel sonuçlar verir ve mümkün olduğunca birinci sıra tedavi olarak düşünülmelidir. Cerrahinin uygulanmadığı ya da başarısız olduğu hastalarda pulmoner dolaşımı hedef alan ilaçlar, günümüzde yapılan klinik çalışmalarla değerlendirilmektedir.

## Trombotik olmayan pulmoner emboli

### Septik emboli

Pulmoner dolaşımında septik emboli, görece nadir rastlanan bir klinik olaydır. Septik pulmoner emboliler en sık, temelde ilaç bağımlılarında görülen triküspit kapak endokarditi ile ilişkilidir;<sup>378</sup> ancak kateteri ya da "pacemaker" teli enfekte olan kişilerde,<sup>379</sup> periferik septik tromboflebiti olan ya da organ transplantasyonu geçirmiş hastalarda<sup>380</sup> da görülür. Hastalar tipik olarak ateş, öksürük ve hemoptizi ile başvurur. Antibiyotik tedavisi genellikle başarılıdır; ancak bazen, embolilerin kaynağının cerrahi olarak çıkarılması gerekir.<sup>381</sup>

### İntravasküler yabancı cisimler

Farklı tiplerde yabancı cisimler pulmoner arterlere embolize olabilir. Bunlar arasında kırılmış kateter parçaları, kılavuz teller ve vena kava

filtreleri yer alır;<sup>382-384</sup> daha yakın zamanlı olarak embolizasyon için kullanılan koiller ve endovasküler stent bileşenleri de bildirilmiştir. İntravasküler yabancı cisimlerin çoğu pulmoner arterlerde, geri kalanlar ise sağ kalp ve vena kavada bulunur.<sup>385</sup> Tutucu aletlerle damar içinde geri çekme yöntemi sıklıkla başarılıdır.<sup>386,387</sup>

### Yağ embolisi

Yağ embolisi sendromu, travma ve bazı diğer cerrahi ve tıbbi durumlarla ilişkili solunumsal, hematolojik, nörolojik ve kütanöz belirti ve bulguların bir kombinasyonudur. Klinik sendrom insidansı düşüktür (<%1); buna karşılık, uzun kemik kırıklarında, kemik iliğindeki yağın embolizasyonu neredeyse kaçınılmaz bir sonuçtur.<sup>388</sup> Klinik tablo, yağın pulmoner ve sistemik embolizasyonu, sağ ventrikül yetersizliği ve kardiyovasküler kollaps ile birlikte fulminan seyredebilir.<sup>389</sup> Daha çok görülen tablo, tipik olarak yaralanmadan 12-36 saat sonra hipoksemi, nörolojik semptomlar, ateş, peteşiyal döküntüler ile yavaş yavaş gelişir.<sup>390</sup> Yağ alınması (liposuction),<sup>391</sup> lipid ve propofol infüzyonları<sup>392</sup> gibi başka pek çok durumda, karaciğer nekrozu ve yağlı karaciğeri olan hastalarda da yağ embolisi bildirilmiştir.<sup>393</sup>

Yağ embolisi sendromunun patogenezi bütünüyle anlaşılammıştır.<sup>394</sup> Tedavi yaklaşımı özgül olmayıp, destekleyicidir.<sup>388</sup>

### Venöz hava embolisi

Vasküler hava embolisi, venöz ya da arteriyel damar yatağına, cerrahi alandan ya da bağlantılı diğer yerlerden, sistemik etkilere yol açan hava girişi (ya da dışarıdan uygulanan gaz girişi) olmasıdır.<sup>395</sup> Vasküler hava embolisinin morbidite ve mortalite oranları, doğrudan giren hava hacmine ve birikim hızına bağlıdır. Kazayla damar içine hava girişi olan olgu sunumlarına dayanarak, erişkinlerdeki letal hacim 200-300 mL ya da 3-5 mL/kg<sup>396</sup> (100 mL/sn hızla enjekte edilen<sup>397</sup>) değerinde tanımlanmıştır.

Venöz hava embolisinin majör etkisi, sağ ventrikül pulmoner çıkış yolunun tıkanması ya da hava balonları ve kalpte oluşan fibrin pıhtılarının bir karışımıyla pulmoner arteriyollerin tıkanmasıdır. Her iki durum da kardiyovasküler işlev bozukluğu ve yetersizliği ile sonuçlanır. Tedavinin temel prensipleri daha fazla hava girişinin engellenmesi, giren hava hacminin azaltılması ve mümkünse hemodinamik destek sağlanmasıdır.<sup>395</sup>

Venöz hava embolisinden şüphe edilen hastalar, baş aşağıda kalacak şekilde sol lateral dekübitüs pozisyonunda yatırılmalıdır. Bazen, büyük hava balonlarının ortadan kaldırılması için intraoperatif iğne aspirasyonu uygulanır.<sup>394,395</sup>

Hiperbarik oksijen tedavisinin potansiyel yararlarını (özellikle de serebral arteriyel gaz embolisi olanlarda) gösteren çok sayıda olgu sunumu ya da hasta serisi bildirilmiştir.<sup>395</sup>

### Amniyon sıvısı embolisi

Amniyon sıvısı embolisi, gebeliğe özgü nadir ama felaketle sonuçlanan bir komplikasyondur. Amniyotik emboli 8000-80 000 gebelikte 1 görülür; ancak emboliler yüksek anne ve fetus mortalite oranlarıyla sonuçlanır (sırasıyla, %80 ve %40). Hafif dereceli organ işlev bozukluğundan koagülopatiyeye, kardiyovasküler kollaps ve ölüme varan karmaşık bir fenomendir.

Bu durum, amniyon sıvısı, normal doğum sırasında uterus damarlarında oluşan küçük yırtıklardan kan akımına girdiği zaman or-

taya çıkar. Ani başlangıçlı dispne, siyanoz ve şok, hızla kardiyopulmoner kollaps ve ağır pulmoner ödeme götürür. Amniyon sıvısı embolisinin fizyopatolojisi çok etkenlidir ve yeterince anlaşılammıştır. Tanı, diğer olasılıklar dışlanarak konur ve destek tedavi uygulanır.<sup>398</sup>

### Talk embolisi

Magnezyum trisilikat (talk), nişasta ve selüloz gibi pek çok madde, ilaç üretimi sırasında dolgu malzemesi olarak kullanılır. Bu ilaçlardan (oral yolla kullanılan ilaçlar olarak hazırlanan) bazıları (örneğin; amfetaminler, metilfenidat, hidromorfon ve dekstropropoksifen) uyuşturucu bağımlıları tarafından ezilerek, sıvıyla karıştırılır ve intravenöz yolla enjekte edilir. Bu dolgu malzemesi parçacıkları büyük ölçüde pulmoner damar yatağında tutularak, tromboz ve intravasküler granülom oluşumuna neden olabilir.

### Tümör embolisi

Pulmoner intravasküler tümör embolisi, otopsilerin %26'sına varan oranında görülür; ancak ölümden önce çok daha az oranda belirlenebilir.<sup>399</sup> Pulmoner tümör embolisi, radyolojik olarak pnömoni, tüberküloz ya da interstisyel akciğer hastalığını taklit eder. Pulmoner tümör embolisinin kalp içi kaynağı, görüntüleme yöntemleri ile saptanabilir. Dispne ile ilişkili mikroskopik pulmoner tümör embolilerinin incelenmesinde, Kane ve arkadaşları, prostat kanseri ve meme kanserinin en sık nedenler olduğunu ve bunların ardından hepa-

toma, mide ve pankreas kanserlerinin geldiğini bulmuşlardır.<sup>400</sup> Tanı genellikle otopside önce konmadığı için, bu duruma yönelik tedavi henüz etrafıca araştırılmamıştır. Ancak, kemoterapi ile sınırlı başarı elde edildiği bildirilmektedir.

### Nadir nedenler

Trombotik olmayan PE'nin nadir nedenlerini tanımlayan bazı çalışmalar bildirilmiştir; pamuk embolisi, kist hidatik embolisi, iyotlu yağ embolisi, metalik cıva embolisi ve çimento (polimetil metakrilat) embolisi, son derece değişken semptomlarla seyreden az çok ağır PE'den sorumlu olabilir.

**Özetle**, trombotik olmayan PE farklı bir klinik tablo oluşturmaz. Çeşitli materyallere bağlı olarak meydana gelebilir ve geniş yelpazede yer alan klinik tablolara yol açarak, tanı konmasını güçleştirir. Ağır hava ve yağ embolisi dışında, trombotik olmayan embolinin sonuçları genellikle hafiftir. Tedavi genellikle destekleyici olmakla birlikte, emboli materyalinin niteliğine ve klinik tablonun ağırlık derecesine göre değişebilir.

## Tamamlayıcı materyal

Tamamlayıcı materyale *European Heart Journal*'ın internet sitesinden ve ESC'nin internet sitesinde bu kılavuzlara ayrılmış sayfalardan ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)) ulaşılabilir.

"Akut pulmoner embolide tanı ve tedavi kılavuzu" adlı CME metni, Avrupa Kardiyoloji Akreditasyon Kurulu (EBAC: European Board for Accreditation in Cardiology) tarafından 2 saatlik Eksternal CME kredisiyle derecelendirilmektedir. Her katılımcı, eğitimsel etkinlik sırasında geçerilen kredi saatlerini belirtmelidir. EBAC, Avrupa Birliği Tıp Uzmanları (UEMS: Union of European Medical Specialists) bünyesinde bir enstitü olan, Avrupa Sürekli Tıp Eğitimi Akreditasyon Konseyi'nin (EACCME: European Accreditation Council for Continuing Medical Education) kalite standartlarına göre çalışmaktadır. EBAC/EACCME kılavuzuna göre, bu programa katılan bütün yazarlar, makalede yanlıya yol açabilecek potansiyel bir çıkar çatışmasını açıklamıştır. CME etkinliklerinden önce katılımcılara bütün olası çıkar çatışmalarının açıklanmış olmasından, Organizasyon Komitesi sorumludur. Bu makale için CME soruları şu adresten öğrenilebilir: European Heart Journal ([http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oupme\\_node;ehj](http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oupme_node;ehj)) ve European Society of Cardiology (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines>).

## Kaynaklar

- Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F *et al*. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006;**144**:157–164.
- Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;**107**(23 Suppl. 1):19–16.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;**107**(23 Suppl. 1):122–130.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;**107**(23 Suppl. 1):14–18.
- Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002;**122**:1440–1456.
- van Beek EJ, Brouwerst EM, Song B, Stein PD, Oudkerk M. Clinical validity of a normal pulmonary angiogram in patients with suspected pulmonary embolism—a critical review. *Clin Radiol* 2001;**56**:838–842.
- Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;**21**:1301–1336.
- Moser KM, Fedullo PF, Littejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994;**271**:223–225.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;**107**(23 Suppl. 1):122–130.
- Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002;**88**:407–414.

- Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol* 2004;**93**:1197–1199.
- Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol* 2005;**95**:1525–1526.
- Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;**17**:259–270.
- Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population—the city of Malmö, Sweden. *APMIS* 1998;**106**:378–384.
- Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000;**83**:657–660.
- Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol* 1989;**42**:135–139.
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;**353**:1386–1389.
- Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol* 2004;**57**:1254–1257.
- Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN *et al*. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1245–1248.
- Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'. *Arch Intern Med* 1997;**157**:1665–1670.
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B *et*



- al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;**371**:387–394.
22. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, Silingardi M, Salvi R, Taliani MR *et al*. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005;**26**:77–83.
  23. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007;**370**:1773–1779.
  24. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1969;**2**:230–232.
  25. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI *et al*. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;**326**:1240–1245.
  26. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;**279**:458–462.
  27. Goldhaber SZ, Morpurgo M. Diagnosis, treatment, and prevention of pulmonary embolism. Report of the WHO/International Society and Federation of Cardiology Task Force. *JAMA* 1992;**268**:1727–1733.
  28. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, Newton EC, Godleski JJ. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med* 1982;**73**:822–826.
  29. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J. Prophylaxis of venous thromboembolism. An overview. *Chest* 1986;**89**(5 Suppl.):374S–383S.
  30. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;**81**:151–158.
  31. Hume M, TD, Sevitt S, Thomas DP. *Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism*. Cambridge, MA: Harvard Medical Press 1970. p206–207.
  32. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;**121**:877–905.
  33. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005;**20**:496–501.
  34. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest* 2006;**129**:192–197.
  35. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL *et al*. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;**117**:1711–1716.
  36. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F *et al*. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;**350**:2257–2264.
  37. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR *et al*. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006;**130**:172–175.
  38. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2007;**147**:766–774.
  39. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;**28**:288–294.
  40. Delcroix M, Melot C, Lejeune P, Leeman M, Naeije R. Effects of vasodilators on gas exchange in acute canine embolic pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 1990;**72**:77–84.
  41. Harris P, Heath D. Pulmonary embolism. In: Harris P, Heath D, eds. *Pulmonary Circulation*. London: Churchill Livingstone, 1996. p552–554.
  42. Huet Y, Brun-Buisson C, Lemaire F, Teisseire B, Lhoste F, Rapin M. Cardiopulmonary effects of ketanserin infusion in human pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1987;**135**:114–117.
  43. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000;**48**:23–33.
  44. Morpurgo M, Marzagalli M. Death in pulmonary embolism. In: Morpurgo M, ed. *Pulmonary Embolism*. New York: Marcel Dekker, 1994. p107–114.
  45. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997;**111**:209–217.
  46. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1984;**130**:870–874.
  47. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH *et al*. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986;**315**:1109–1114.
  48. Wiedemann HP, Matthay RA. Acute right heart failure. *Crit Care Clin* 1985;**1**:631–661.
  49. Sergysels R. Pulmonary gas exchange abnormalities in pulmonary embolism. In: Morpurgo M, ed. *Pulmonary Embolism*. New York: Marcel Dekker, 1994. p89–96.
  50. Kasper W, Geibel A, Tiede N, Just H. Patent foramen ovale in patients with hemodynamically significant pulmonary embolism. *Lancet* 1992;**340**:561–564.
  51. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD *et al*. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:1165–1171.
  52. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG *et al*. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;**129**:997–1005.
  53. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L *et al*. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**:864–871.
  54. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;**112**:974–979.
  55. Stein PD, Saltzman HA, Weg JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1991;**68**:1723–1724.
  56. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000;**118**:33–38.
  57. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996;**109**:78–81.
  58. Rodger M, Makropoulos D, Turek M, Quevillon J, Raymond F, Rasuli P *et al*. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2000;**86**:807–9, A10.
  59. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005;**25**:843–848.
  60. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990;**263**:2753–2759.
  61. Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroyer C *et al*. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicenter outcome study. *Lancet* 2002;**360**:1914–1920.
  62. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D *et al*. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000;**160**:512–516.
  63. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D *et al*. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;**353**:190–195.
  64. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H *et al*. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;**144**:165–171.
  65. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M *et al*. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;**83**:416–420.
  66. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001;**161**:92–97.
  67. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW *et al*. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;**295**:172–179.
  68. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D *et al*. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;**135**:98–107.
  69. Anderson DR, Kovacs MJ, Dennie C, Kovacs G, Stiell I, Dreyer J *et al*. Use of spiral computed tomography contrast angiography and ultrasonography to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department. *J Emerg Med* 2005;**29**:399–404.
  70. Sohne M, Kamphuisen PW, van Mierlo PJ, Buller HR. Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D-dimer test to rule out pulmonary embolism in elderly in- and outpatients. *Thromb Haemost* 2005;**94**:206–210.
  71. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY *et al*. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann*

- Intern Med* 2006;**144**:812–821.
72. Rodger MA, Maser E, Stiell I, Howley HE, Wells PS. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2005;**116**:101–107.
  73. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2004;**44**:503–510.
  74. Runyon MS, Webb WB, Jones AE, Kline JA. Comparison of the unstructured clinician estimate of pretest probability for pulmonary embolism to the Canadian score and the Charlotte rule: a prospective observational study. *Acad Emerg Med* 2005;**12**:587–593.
  75. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, GhaliWA, Brant R *et al*. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;**140**:589–602.
  76. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwiderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;**5**:296–304.
  77. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdiere AL *et al*. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;**352**:1760–1768.
  78. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdiere AL *et al*. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;**116**:291–299.
  79. Kruij MJ, Slob MJ, Schijen JH, van der HC, Buller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1631–1635.
  80. Leclercq MG, Lutsan JG, Van Marwijk KM, Kuipers BF, Oostdijk AH, van der Leur JJ *et al*. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and D-dimer levels: a management study. *Thromb Haemost* 2003;**89**:97–103.
  81. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000;**109**:357–361.
  82. Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Buller HR. D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005;**3**:1239–1242.
  83. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D *et al*. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;**95**:715–719.
  84. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO, Didier D *et al*. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999;**13**:1365–1370.
  85. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001;**115**:150–152.
  86. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E *et al*. D-Dimer in intra-uterine growth retardation and gestational hypertension. *Thromb Res* 1995;**80**:89–92.
  87. Sevti S, Gallaher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinicopathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961;**48**:475–489.
  88. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA *et al*. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983;**98**:891–899.
  89. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;**129**:1044–1049.
  90. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;**128**:243–245.
  91. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A *et al*. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006;**95**:963–966.
  92. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H *et al*. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004;**91**:187–195.
  93. Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD, Wakefield TV, Woodard PK *et al*. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PLOPED II. *AJR Am J Roentgenol* 2007;**189**:1071–1076.
  94. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD *et al*. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;**354**:2317–2327.
  95. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;**357**:2277–2284.
  96. Alderson PO. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1987;**13** Suppl.:S6–10.
  97. Miller RF, O'Doherty MJ. Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nucl Med* 1992;**19**:355–368.
  98. Howarth DM, Lan L, Thomas PA, Allen LW. 99mTc technegas ventilation and perfusion lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1999;**40**:579–584.
  99. Trujillo NP, Pratt JP, Talusani S, Quaipe RA, Kumpe D, Lear JL. DTPA aerosol in ventilation/perfusion scintigraphy for diagnosing pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1997;**38**:1781–1783.
  100. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals (addendum 2 to ICRP publication 53). *Ann ICRP* 1998;**28**:69.
  101. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, Juni JE, Thrall J, McKusick KA *et al*. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PLOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med* 1993;**34**:1119–1126.
  102. Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, Newman GE, Paine S. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology* 1994;**193**:103–107.
  103. Kruij MJ, Leclercq MG, van der HC, Prins MH, Buller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003;**138**:941–951.
  104. Ten Wolde M, Hagen PJ, MacGillavry MR, Pollen IJ, Mairuhu AT, Koopman MM *et al*. Non-invasive diagnostic work-up of patients with clinically suspected pulmonary embolism: results of a management study. *J Thromb Haemost* 2004;**2**:1110–1117.
  105. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A *et al*. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;**298**:2743–2753.
  106. Gray HW, McKillop JH, Bessent RG, Fogelman I, Smith ML, Moran F. Lung scanning for pulmonary embolism: clinical and pulmonary angiographic correlations. *Q J Med* 1990;**77**:1135–1150.
  107. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Raskob GE, Gill GJ, Jay RM *et al*. Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1985;**88**:819–828.
  108. Hull RD, Raskob GE, Carter CJ, Coates G, Gill GJ, Sackett DL *et al*. Pulmonary embolism in outpatients with pleuritic chest pain. *Arch Intern Med* 1988;**148**:838–844.
  109. McBride K, La Morte WW, Menzoian JO. Can ventilation-perfusion scans accurately diagnose acute pulmonary embolism? *Arch Surg* 1986;**121**:754–757.
  110. Spies WG, Burstein SP, Dillehay GL, Vogelzang RL, Spies SM. Ventilation-perfusion scintigraphy in suspected pulmonary embolism: correlation with pulmonary angiography and refinement of criteria for interpretation. *Radiology* 1986;**159**:383–390.
  111. Alderson PO, Biello DR, Sachariah KG, Siegel BA. Scintigraphic detection of pulmonary embolism in patients with obstructive pulmonary disease. *Radiology* 1981;**138**:661–666.
  112. Cheely R, McCartney WH, Perry JR, Delany DJ, Bustad L, Wynia VH *et al*. The role of noninvasive tests versus pulmonary angiography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Med* 1981;**70**:17–22.
  113. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PLOPED II study. *Radiology* 2008;**246**:941–946.
  114. Stein PD, Terrin ML, Gottschalk A, Alavi A, Henry JW. Value of ventilation/perfusion scans versus perfusion scans alone in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1992;**69**:1239–1241.
  115. Miniati M, Monti S, Bauleo C, Scoscia E, Tonelli L, Dainelli A *et al*. A diagnostic strategy for pulmonary embolism based on standardised pretest probability and perfusion lung scanning: a management study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;**30**:1450–1456.
  116. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Br Med J* 2005;**331**:259.
  117. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R *et al*. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**154**:1387–1393.
  118. Collart JP, Roelants V, Vanpee D, Lacrosse M, Trigaux JP, Delaunois L *et al*. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl Med Commun* 2002;**23**:1107–1113.
  119. Corbus HF, Seitz JP, Larson RK, Stobbe DE, Wooten W, Sayre JW *et al*. Diag-

- nostic usefulness of lung SPET in pulmonary thromboembolism: an outcome study. *Nucl Med Commun* 1997;**18**:897-906.
120. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnken AH, Buell U. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med* 2004;**45**:1501-1508.
  121. Reinartz P, Kaiser HJ, Wildberger JE, Gordji C, Nowak B, Buell U. SPECT imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: automated detection of match and mismatch defects by means of image-processing techniques. *J Nucl Med* 2006;**47**:968-973.
  122. Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, Philbrick JT. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000;**160**:293-298.
  123. Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;**132**:227-232.
  124. Perrier A, Howarth N, Didier D, Loubeyre P, Unger PF, de Moerloose P *et al*. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2001;**135**:88-97.
  125. van Strijen MJ, de Monye W, Kieft GJ, Pattynama PM, Prins MH, Huisman MV. Accuracy of single-detector spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective multicenter cohort study of consecutive patients with abnormal perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost* 2005;**3**:17-25.
  126. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J *et al*. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001;**219**:629-636.
  127. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique—comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992;**185**:381-387.
  128. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* 2003;**227**:455-460.
  129. Winer-Muram HT, Rydberg J, Johnson MS, Tarver RD, Williams MD, Shah H *et al*. Suspected acute pulmonary embolism: evaluation with multi-detector row CT versus digital subtraction pulmonary arteriography. *Radiology* 2004;**233**:806-815.
  130. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F *et al*. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;**371**:1343-1352.
  131. Rademaker J, Griesshaber V, Hidajat N, Oestmann JW, Felix R. Combined CT pulmonary angiography and venography for diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis: radiation dose. *J Thorac Imaging* 2001;**16**:297-299.
  132. Brunot S, Corneloup O, Latrabe V, Montaudon M, Laurent F. Reproducibility of multi-detector spiral computed tomography in detection of sub-segmental acute pulmonary embolism. *Eur Radiol* 2005;**15**:2057-2063.
  133. Eyer BA, Goodman LR, Washington L. Clinicians' response to radiologists' reports of isolated subsegmental pulmonary embolism or inconclusive interpretation of pulmonary embolism using MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2005;**184**:623-628.
  134. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J* 1971;**2**:681-684.
  135. Wolfe MW, Skibo LK, Goldhaber SZ. Pulmonary embolic disease: diagnosis, pathophysiologic aspects, and treatment with thrombolytic therapy. *Curr Probl Cardiol* 1993;**18**:587-633.
  136. Walsh PN, Greenspan RH, Simon M, Simon A, Hyers TM, Woosley PC, Cole CM. An angiographic severity index for pulmonary embolism. *Circulation* 1973;**47**(Suppl. II):101-108.
  137. Perrier A, Bounameaux H. Acute pulmonary embolism: diagnosis. In: Peacock AJ, Rubin L, eds. *Pulmonary Circulation*. London: Arnold, 2004. p414-428.
  138. Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002;**162**:2537-2541.
  139. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;**110**:744-749.
  140. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G *et al*. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;**101**:2817-2822.
  141. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997;**134**:479-487.
  142. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997;**77**:346-349.
  143. Miniati M, Monti S, Pratali L, Di Ricco G, Marini C, Formichi B *et al*. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med* 2001;**110**:528-535.
  144. Rudoni RR, Jackson RE, Godfrey GW, Bonfiglio AX, Hussey ME, Hauser AM. Use of two-dimensional echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism. *J Emerg Med* 1998;**16**:5-8.
  145. Perrier A, Tamm C, Unger PF, Lerch R, Sztajzel J. Diagnostic accuracy of Doppler-echocardiography in unselected patients with suspected pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 1998;**65**:101-109.
  146. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A *et al*. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2003;**21**:180-183.
  147. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996;**78**:469-473.
  148. Kurzyrna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijalkowska A, Kober J *et al*. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002;**90**:507-511.
  149. Casazza F, Bongarzone A, Capozzi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur J Echocardiogr* 2005;**6**:11-14.
  150. Hsiao SH, Chang SM, Lee CY, Yang SH, Lin SK, Chiou KR. Usefulness of tissue Doppler parameters for identifying pulmonary embolism in patients with signs of pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006;**98**:685-690.
  151. Kucher N, Luder CM, Dornhofer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003;**24**:366-376.
  152. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G *et al*. Utility of an integrated clinical, echocardiographic, and venous ultrasonographic approach for triage of patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998;**82**:1230-1235.
  153. Krivec B, Voga G, Zuran I, Skale R, Pareznik R, Podbregar M *et al*. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transeophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest* 1997;**112**:1310-1316.
  154. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wociał A, Szulc M, Pacho R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001;**85**:628-634.
  155. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, Chlebus M, Kuch-Wociał A, Pruszyński B *et al*. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transoesophageal echocardiography vs spiral CT. *Chest* 1997;**112**:722-728.
  156. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;**79**:1433-1435.
  157. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest* 2005;**127**:1051-1053.
  158. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol* 2005;**99**:381-388.
  159. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:2245-2251.
  160. Kline JA, Webb WB, Jones AE, Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Ann Emerg Med* 2004;**44**:490-502.
  161. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA *et al*. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;**85**:462-468.
  162. Miron SD, Wiesen EJ, Feiglin DH, Cohen AM, Bellon EM. Generation of parametric images during routine Tc-99 m PYP inhalation/Tc-99 m MAA perfusion lung scintigraphy. Technical note. *Clin Nucl Med* 1991;**16**:501-505.
  163. Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y, Fourme T, Loubieres Y, Jardin F *et al*. Transoesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med* 1998;**24**:429-433.
  164. Schoepf UJ, Savino G, Lake DR, Ravenel JG, Costello P. The age of CT pulmonary angiography. *J Thorac Imaging* 2005;**20**:273-279.
  165. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;**58**:470-483.
  166. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H *et al*.

- Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;**164**:2483–2487.
167. Ghanima W, Almaas V, Aballi S, Dorje C, Nielsen BE, Holmen LO *et al.* Management of suspected pulmonary embolism (PE) by D-dimer and multi-slice computed tomography in outpatients: an outcome study. *J Thromb Haemost* 2005;**3**:1926–1932.
  168. Elias A, Cazanave A, Elias M, Chabbert V, Juchet H, Paradis H *et al.* Diagnostic management of pulmonary embolism using clinical assessment, plasma D-dimer assay, complete lower limb venous ultrasound and helical computed tomography of pulmonary arteries. A multicentre clinical outcome study. *Thromb Haemost* 2005;**93**:982–988.
  169. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000;**84**:548–552.
  170. Le Gal G, Righini M, Parent F, van Strijen M, Couturaud F. Diagnosis and management of subsegmental pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006;**4**:724–731.
  171. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;**113**:577–582.
  172. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation* 2005;**112**:e28–e32.
  173. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004;**125**:1539–1545.
  174. Ten Wolde M, Sohne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Buller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;**164**:1685–1689.
  175. 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**:507–511.
  176. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005;**165**:1777–1781.
  177. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998;**97**:1946–1951.
  178. van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann JJ, Putter H *et al.* Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology* 2005;**235**:798–803.
  179. 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**:2401–2404.
  180. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;**110**:3276–3280.
  181. Ghaye B, Ghuyens A, Bruyere PJ, D'Orio V, Dondelinger RF. Can CT pulmonary angiography allow assessment of severity and prognosis in patients presenting with pulmonary embolism? What the radiologist needs to know. *Radiographics* 2006;**26**:23–39.
  182. Wu AS, Pezzullo JA, Cronan JJ, Hou DD, Mayo-Smith WW. CT pulmonary angiography: quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome—initial experience. *Radiology* 2004;**230**:831–835.
  183. Araoz PA, Gotway MB, Trowbridge RL, Bailey RA, Auerbach AD, Reddy GP *et al.* Helical CT pulmonary angiography predictors of in-hospital morbidity and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *J Thorac Imaging* 2003;**18**:207–216.
  184. Ghuyens A, Ghaye B, Willems V, Lambermont B, Gerard P, Dondelinger RF *et al.* Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax* 2005;**60**:956–961.
  185. Kruger S, Merx MW, Graf J. Utility of brain natriuretic peptide to predict right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;**108**:e94–e95.
  186. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyńska M *et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003;**22**:649–653.
  187. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, Romkes H, van der Wall EE, van Veldhuisen DJ *et al.* Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001;**86**:1193–1196.
  188. Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G *et al.* Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006;**97**:1386–1390.
  189. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A *et al.* Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005;**26**:2166–2172.
  190. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;**107**:1576–1578.
  191. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;**107**:2545–2547.
  192. Ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, Sohne M, Boomsma F, Mulder BJ *et al.* Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003;**107**:2082–2084.
  193. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C *et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005;**112**:1573–1579.
  194. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Kaczynska A, Kucher N. Persistent NT-proBNP elevation in acute pulmonary embolism predicts early death. *Clin Chim Acta* 2007;**382**:124–128.
  195. Kucher N, Walpoth N, Wustmann K, Noveanu M, Gertsch M. QR in V1—an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003;**24**:1113–1119.
  196. Lewczuk J, Ajan AW, Piszko P, Jagas J, Mikulewicz M, Wrabec K. Electrocardiographic signs of right ventricular overload in patients who underwent pulmonary embolism event(s). Are they useful in diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension? *J Electrocardiol* 2004;**37**:219–225.
  197. Punukollu G, Gowda RM, Vasavada BC, Khan IA. Role of electrocardiography in identifying right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005;**96**:450–452.
  198. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez OP, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1988;**9**:534–540.
  199. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes GM, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A *et al.* Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;**2**:227–229.
  200. Douketis JD, Crowther MA, Stanton EB, Ginsberg JS. Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2002;**162**:79–81.
  201. Douketis JD, Leeuwenkamp O, Grobara P, Johnston M, Sohne M, Ten Wolde M *et al.* The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005;**3**:508–513.
  202. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurovski V, Weidmann B, Wiegand U, Kampmann M *et al.* Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;**102**:211–217.
  203. Janata K, Holzer M, Laggner AN, Mullner M. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *Br Med J* 2003;**326**:312–313.
  204. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S *et al.* Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002;**106**:1263–1268.
  205. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:1632–1636.
  206. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyńska M, Fijalkowska A *et al.* Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003;**123**:1947–1952.
  207. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003;**145**:821–825.
  208. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;**116**:427–433.
  209. Kaczynska A, Pelsers MM, Bochowicz A, Kostrubiec M, Glatz JF, Pruszczyk P. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta* 2006;**371**:117–123.
  210. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A *et al.* Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007;**28**:224–229.
  211. Scridon T, Scridon C, Skali H, Alvarez A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005;**96**:303–305.
  212. Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess OM. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pul-

- monary embolism. *Eur Heart J* 2003;**24**:1651–1656.
213. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J *et al*. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**172**:1041–1046.
214. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, Verschuren F, Meyer G, Obrosky DS *et al*. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2006;**27**:476–481.
215. Nendaz MR, Bandelier P, Aujesky D, Cornuz J, Roy PM, Bounameaux H *et al*. Validation of a risk score identifying patients with acute pulmonary embolism, who are at low risk of clinical adverse outcome. *Thromb Haemost* 2004;**91**:1232–1236.
216. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J *et al*. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2006;**166**:169–175.
217. Aujesky D, Roy PM, Guy M, Cornuz J, Sanchez O, Perrier A. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;**96**:478–482.
218. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation* 1973;**47**(2 Suppl. II):1–108.
219. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984;**60**:132–135.
220. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999;**27**:540–544.
221. Layish DT, Tapson VF. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest* 1997;**111**:218–224.
222. Prewitt RM. Hemodynamic management in pulmonary embolism and acute hypoxic respiratory failure. *Crit Care Med* 1990;**18**:S61–S69.
223. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992;**145**:130–136.
224. Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Margairaz A. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. *Crit Care Med* 1985;**13**:1009–1012.
225. Boulain T, Lanotte R, Legras A, Perrotin D. Efficacy of epinephrine therapy in shock complicating pulmonary embolism. *Chest* 1993;**104**:300–302.
226. Webb SA, Stott S, van Heerden PV. The use of inhaled aerosolized prostacyclin (IAP) in the treatment of pulmonary hypertension secondary to pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1996;**22**:353–355.
227. Capellier G, Jacques T, Balvay P, Blasco G, Belle E, Barale F. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1997;**23**:1089–1092.
228. Moreno H Jr, Tanus-Santos JE. Nitric oxide inhalation during massive pulmonary embolism. *Anesth Analg* 1999;**88**:1188.
229. Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P, Weinbroum AA. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung* 2006;**184**:1–5.
230. Zwissler B, Welte M, Habler O, Kleen M, Messmer K. Effects of inhaled prostacyclin as compared with inhaled nitric oxide in a canine model of pulmonary microembolism and oleic acid edema. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;**9**:634–640.
231. Demling RH. Role of prostaglandins in acute pulmonary microvascular injury. *Ann N Y Acad Sci* 1982;**384**:517–534.
232. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P *et al*. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2007;**35**:1948–1954.
233. Tanus-Santos JE, Gordo WM, Udelmann A, Cittadino MH, Moreno H Jr. Nonselective endothelin-receptor antagonism attenuates hemodynamic changes after massive pulmonary air embolism in dogs. *Chest* 2000;**118**:175–179.
234. Lee JH, Chun YG, Lee IC, Tuder RM, Hong SB, Shim TS *et al*. Pathogenic role of endothelin 1 in hemodynamic dysfunction in experimental acute pulmonary thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:1282–1287.
235. Dias-Junior CA. The use of sildenafil in the therapy of massive pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 2006;**32**:1284.
236. Souza-Silva AR, Dias-Junior CA, Uzuelli JA, Moreno H Jr, Evora PR, Tanus-Santos JE. Hemodynamic effects of combined sildenafil and L-arginine during acute pulmonary embolism-induced pulmonary hypertension. *Eur J Pharmacol* 2005;**524**:126–131.
237. Estagnasie P, Djedaini K, Le Bourdelles G, Coste F, Dreyfuss D. Atrial septal aneurysm plus a patent foramen ovale. A predisposing factor for paradoxical embolism and refractory hypoxemia during pulmonary embolism. *Chest* 1996;**110**:846–848.
238. Sevransky JE, Levy MM, Marini JJ. Mechanical ventilation in sepsis-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;**32**(11 Suppl.):S548–S553.
239. Dalla-Volta S, Palla A, Santolucandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O *et al*. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992;**20**:520–526.
240. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study by the PIOPED Investigators. *Chest* 1990;**97**:528–533.
241. Levine M, Hirsh J, Weitz J, Cruickshank M, Neemeh J, Turpie AG *et al*. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990;**98**:1473–1479.
242. Marini C, Di Ricco G, Rossi G, Rindi M, Palla R, Giuntini C. Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Respiration* 1988;**54**:162–173.
243. Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand* 1978;**203**:465–470.
244. Tibbitt DA, Chesterman CN. Pulmonary embolism: current therapeutic concepts. *Drugs* 1976;**11**:161–192.
245. Tibbitt DA, Davies JA, Anderson JA, Fletcher EW, Hamill J, Holt JM *et al*. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br Med J* 1974;**1**:343–347.
246. Urokinase-streptokinase embolism trial. Phase 2 results. A cooperative study. *JAMA* 1974;**229**:1606–1613.
247. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, Kerr IH *et al*. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol* 1992;**19**:239–245.
248. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, Markis J, Sharma GV, Dawley D *et al*. Randomized controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988;**2**:293–298.
249. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A *et al*. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:1057–1063.
250. Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A, Valette B, Grollier G, Bernard Y *et al*. Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J* 1997;**18**:1141–1148.
251. Goldhaber SZ, Agnelli G, Levine MN. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis. An international multicenter randomized trial. The Bolus Alteplase Pulmonary Embolism Group. *Chest* 1994;**106**:718–724.
252. Sors H, Pacouret G, Azarian R, Meyer G, Charbonnier B, Simonneau G. Hemodynamic effects of bolus vs 2-h infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism. A randomized controlled multicenter trial. *Chest* 1994;**106**:712–717.
253. Verstraete M, Miller GA, Bounameaux H, Charbonnier B, Colle JP, Lecorff G *et al*. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988;**77**:353–360.
254. Tebbe U, Graf A, Kamke W, Zahn R, Forycki F, Kratzsch G *et al*. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 1999;**138**:39–44.
255. Kline JA, Hernandez-Nino J, Jones AE. Tenecteplase to treat pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Thrombolysis* 2007;**23**:101–105.
256. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F *et al*. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;**129**:1043–1050.
257. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;**80**:184–188.
258. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, Kasper W. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998;**82**:966–970.
259. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;**347**:1143–1150.
260. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997;**111**:1241–1245.
261. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit JA, Elliott CG, Friedenberg WR, Heiselman DE *et al*. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1992;**20**:24–30.
262. Stein PD, Hull RD, Raskob G. Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. Consideration of noninvasive ma-

- gement. *Ann Intern Med* 1994;**121**:313–317.
263. Van de WF, 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**:28–66.
  264. Kirschner M. Ein durch die Trendelenburgsche Operation geheilter Fall von Embolie der Arteria pulmonalis. *Arch Klin Chir* 1924;312.
  265. Yalamanchili K, Fleisher AG, Lehrman SG, Axelrod HI, Lafaro RJ, Sarabu MR *et al.* Open pulmonary embolectomy for treatment of major pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2004;**77**:819–823.
  266. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS *et al.* Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;**129**:1018–1023.
  267. Hsieh PC, Wang SS, Ko WJ, Han YY, Chu SH. Successful resuscitation of acute massive pulmonary embolism with extracorporeal membrane oxygenation and open embolectomy. *Ann Thorac Surg* 2001;**72**:266–267.
  268. Misawa Y, Fuse K, Yamaguchi T, Saito T, Konishi H. Mechanical circulatory assist for pulmonary embolism. *Perfusion* 2000;**15**:527–529.
  269. Davies MJ, Arsiwala SS, Moore HM, Kerr S, Sosnowski AW, Firmin RK. Extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 1995;**60**:1801–1803.
  270. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 2002;**105**:1416–1419.
  271. Doerge H, Schoendube FA, Voss M, Seipelt R, Messmer BJ. Surgical therapy of fulminant pulmonary embolism: early and late results. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;**47**:9–13.
  272. Meyer G, Tamisier D, Sors H, Stern M, Vouhe P, Makowski S *et al.* Pulmonary embolectomy: a 20-year experience at one center. *Ann Thorac Surg* 1991;**51**:232–236.
  273. Gray HH, Miller GA, Paneth M. Pulmonary embolectomy: its place in the management of pulmonary embolism. *Lancet* 1988;**1**:1441–1445.
  274. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;**113**:2011–2020.
  275. Brady AJ, Crake T, Oakley CM. Percutaneous catheter fragmentation and distal dispersion of proximal pulmonary embolus. *Lancet* 1991;**338**:1186–1189.
  276. Timsit JF, Reynaud P, Meyer G, Sors H. Pulmonary embolectomy by catheter device in massive pulmonary embolism. *Chest* 1991;**100**:655–658.
  277. Greenfield LJ, Kimmell GO, McCurdy WC III. Transvenous removal of pulmonary emboli by vacuum-cup catheter technique. *J Surg Res* 1969;**9**:347–352.
  278. Kucher N, Windecker S, Banz Y, Schmitz-Rode T, Mettler D, Meier B *et al.* Percutaneous catheter thrombectomy device for acute pulmonary embolism: in vitro and in vivo testing. *Radiology* 2005;**236**:852–858.
  279. Uflacker R. Interventional therapy for pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2001;**12**:147–164.
  280. Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant treatment of pulmonary embolism: a case controlled study. *Lancet* 1960;**1**:1309–1312.
  281. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;**126**(3 Suppl.):4015–4285.
  282. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;**327**:1485–1489.
  283. Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med* 1996;**156**:1645–1649.
  284. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Cruickshank M, Weitz J *et al.* A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994;**154**:49–56.
  285. A randomized trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY 216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. A collaborative European multicentre study. *Thromb Haemost* 1991;**65**:251–256.
  286. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliott CG *et al.* Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;**326**:975–982.
  287. Perez de Llano LA, Baloiira VA, Veres RA, Veiga F, Golpe GR, Pajuelo FF. [Multicenter, prospective study comparing enoxaparin with unfractionated heparin in the treatment of submassive pulmonary thromboembolism]. *Arch Bronconeumol* 2003;**39**:341–345.
  288. Thery C, Simonneau G, Meyer G, Helenon O, Bridey F, Armagnac C *et al.* Randomized trial of subcutaneous low-molecular-weight heparin CY 216 (Fraxiparine) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism. A dose-ranging study. *Circulation* 1992;**85**:1380–1389.
  289. Meyer G, Brenot F, Pacouret G, Simonneau G, Gillet JK, Charbonnier B *et al.* Subcutaneous low-molecular-weight heparin versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism: an open randomized pilot study. *Thromb Haemost* 1995;**74**:1432–1435.
  290. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R *et al.* A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire. *N Engl J Med* 1997;**337**:663–669.
  291. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P *et al.* A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998;**338**:409–415.
  292. Kirchmaier CM, Wolf H, Schafer H, Ehlers B, Breddin HK. Efficacy of a low molecular weight heparin administered intravenously or subcutaneously in comparison with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep venous thrombosis. Certoparin-Study Group. *Int Angiol* 1998;**17**:135–145.
  293. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A *et al.* Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;**134**:191–202.
  294. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;**140**:175–183.
  295. Samama MM, Poller L. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med* 1995;**15**:119–123.
  296. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F *et al.* Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;**349**:1695–1702.
  297. Gallus A, Jackaman J, Tillett J, Mills W, Wycherley A. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986;**2**:1293–1296.
  298. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS *et al.* Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990;**322**:1260–1264.
  299. Junger M, Diehm C, Storiko H, Hach-Wunderle V, Heidrich H, Karasch T *et al.* Mobilization versus immobilization in the treatment of acute proximal deep venous thrombosis: a prospective, randomized, open, multicentre trial. *Curr Med Res Opin* 2006;**22**:593–602.
  300. Partsch H, Kaulich M, Mayer W. Immediate mobilisation in acute vein thrombosis reduces post-thrombotic syndrome. *Int Angiol* 2004;**23**:206–212.
  301. Trujillo-Santos J, Perea-Milla E, Jimenez-Puente A, Sanchez-Cantalejo E, del Toro J, Grau E *et al.* Bed rest or ambulation in the initial treatment of patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest* 2005;**127**:1631–1636.
  302. Kolbach DN, Sandbrink MW, Hamulyak K, Neumann HA, Prins MH. Nonpharmaceutical measures for prevention of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (1):CD004174.
  303. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;**108**:978–981.
  304. Rose PS, Punjabi NM, Pearse DB. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest* 2002;**121**:806–814.
  305. Chartier L, Bera J, Delomez M, Asseman P, Beregi JP, Bauchart JJ *et al.* Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation* 1999;**99**:2779–2783.
  306. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C *et al.* Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005;**23**:2123–2129.
  307. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK *et al.* Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004;**22**:1944–1948.
  308. 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**:19–25.
  309. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985;**2**:515–518.
  310. Hull RL, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett D *et al.* Warfarin sodium

- versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979;**301**:855–858.
311. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P *et al*. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997;**336**:393–398.
312. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis, pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet* 1992;**340**:873–876.
313. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P *et al*. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;**332**:1661–1665.
314. Schulman S. The effect of the duration of anticoagulation and other risk factors on the recurrence of venous thromboembolisms. Duration of Anticoagulation Study Group. *Wien Med Wochenschr* 1999;**149**:66–69.
315. Joung S, Robinson B. Venous thromboembolism in cancer patients in Christchurch, 1995–1999. *N Z Med J* 2002;**115**:257–260.
316. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000;**18**:3078–3083.
317. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M *et al*. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;**349**:146–153.
318. Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, Olivetto I, Conti A, Zanobetti M *et al*. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med* 2006;**166**:2151–2156.
319. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A *et al*. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;**355**:1780–1789.
320. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR *et al*. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;**348**:1425–1434.
321. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA *et al*. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;**349**:631–639.
322. Greenfield LJ, McCurdy JR, Brown PP, Elkins RC. A new intracaval filter permitting continued flow and resolution of emboli. *Surgery* 1973;**73**:599–606.
323. Hann CL, Streiff MB. The role of vena caval filters in the management of venous thromboembolism. *Blood Rev* 2005;**19**:179–202.
324. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;**112**:416–422.
325. Failla PJ, Reed KD, Summer WR, Karam GH. Inferior vena caval filters: key considerations. *Am J Med Sci* 2005;**330**:82–87.
326. Ferris EJ, McCowan TC, Carver DK, McFarland DR. Percutaneous inferior vena caval filters: follow-up of seven designs in 320 patients. *Radiology* 1993;**188**:851–856.
327. Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Velmahos GC, Burdick T, Spaniolas K, Todd SR *et al*. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study. *J Trauma* 2007;**62**:17–24.
328. Pacouret G, Alison D, Pottier JM, Bertrand P, Charbonnier B. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. A prospective study. *Arch Intern Med* 1997;**157**:305–308.
329. Rutherford SE, Phelan JP. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991;**18**:345–370.
330. Sullivan EA, Ford JB, Chambers G, Slaytor EK. Maternal mortality in Australia, 1973–1996. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;**44**:452–457.
331. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1170–1175.
332. Ang CK, Tan TH, Walters WA, Wood C. Postural influence on maternal capillary oxygen and carbon dioxide tension. *Br Med J* 1969;**4**:201–203.
333. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1989;**61**:189–196.
334. Winer-Muram HT, Boone JM, Brown HL, Jennings SG, Mabie WC, Lombardo GT. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology* 2002;**224**:487–492.
335. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoual C *et al*. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2001;**108**:1134–1140.
336. Rodie VA, Thomson AJ, Stewart FM, Quinn AJ, Walker ID, Greer IA. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *BJOG* 2002;**109**:1020–1024.
337. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;**126**(3 Suppl.):627S–644S.
338. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;**146**:211–222.
339. Shaul WL, Hall JG. Multiple congenital anomalies associated with oral anticoagulants. *Am J Obstet Gynecol* 1977;**127**:191–198.
340. Togli MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996;**335**:108–114.
341. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995;**50**:534–541.
342. Hettiarachchi RJ, Lok J, Prins MH, Buller HR, Prandoni P. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis: incidence, risk indicators, and diagnosis. *Cancer* 1998;**83**:180–185.
343. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Perandreu J, Urrutia A, Sahuquillo JC, Conzel E. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. *Thromb Haemost* 1997;**78**:1316–1318.
344. Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial. *N Engl J Med* 2000;**342**:1953–1958.
345. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;**160**:809–815.
346. Rivkin SE, Green S, Metch B, Cruz AB, Abeloff MD, Jewell WR *et al*. Adjuvant CMFVP versus tamoxifen versus concurrent CMFVP and tamoxifen for postmenopausal, node-positive, and estrogen receptor-positive breast cancer patients: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1994;**12**:2078–2085.
347. Desai AA, Vogelzang NJ, Rini BI, Ansari R, Krauss S, Stadler WM. A high rate of venous thromboembolism in a multi-institutional phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil and daily thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2002;**95**:1629–1636.
348. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV *et al*. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001;**98**:1614–1615.
349. Piccoli A, Prandoni P. Idiopathic venous thromboembolism as a first manifestation of cancer. *Haemostasis* 2001;**31** Suppl. 1:37–39.
350. Piccoli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M *et al*. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004;**2**:884–889.
351. Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, Cook EF, Goldman L. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;**125**:785–793.
352. Prins MH, Hettiarachchi RJ, Lensing AW, Hirsh J. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see? *Thromb Haemost* 1997;**78**:121–125.
353. Monreal M, Lensing AW, Prins MH, Bonet M, Fernandez-Llamazares J, Muchart J *et al*. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004;**2**:876–881.
354. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, Forman WB, Cornell CJ Jr, Forcier RJ *et al*. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate. Final report of VA Cooperative Study #75. *Cancer* 1984;**53**:2046–2052.
355. Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J, Levine M, Prins MH, Buller HR. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999;**82**:947–952.
356. Chapoutot L, Nazeyrollas P, Metz D, Maes D, Maillier B, Jennessaux C *et al*. Floating right heart thrombi and pulmonary embolism: diagnosis, outcome and therapeutic management. *Cardiology* 1996;**87**:169–174.
357. The European Cooperative Study on the clinical significance of right heart thrombi. European Working Group on Echocardiography. *Eur Heart J* 1989;**10**:1046–1059.
358. Kinney EL, Wright RJ. Efficacy of treatment of patients with echocardiographically detected right-sided heart thrombi: a meta-analysis. *Am Heart J* 1989;**118**:569–573.
359. Mathew TC, Ramsaran EK, Aragam JR. Impending paradoxical embolism in acute pulmonary embolism: diagnosis by transesophageal echocardiography and treat-

- ment by emergent surgery. *Am Heart J* 1995;**129**:826–827.
360. Zerio C, Canterin FA, Pavan D, Nicolosi GL. Spontaneous closure of a patent foramen ovale and disappearance of impending paradoxical embolism after fibrinolytic therapy in the course of massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1995;**76**:422–424.
361. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Circulation* 2004;**110**:e454–e458.
362. Bauer TL, Arepally G, Konkle BA, Mestichelli B, Shapiro SS, Cines DB *et al.* Prevalence of heparin-associated antibodies without thrombosis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation* 1997;**95**:1242–1246.
363. Morris TA, Castrejon S, Devendra G, Gamst AC. No difference in risk for thrombocytopenia during treatment of pulmonary embolism and deep venous thrombosis with either low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin: a metaanalysis. *Chest* 2007;**132**:1131–1139.
364. Hirsh J, Heddle N, Kelton JG. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a critical review. *Arch Intern Med* 2004;**164**:361–369.
365. Greinacher A, Volpel H, Janssens U, Hach-Wunderle V, Kemkes-Matthes B, Eichler P *et al.* Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study. *Circulation* 1999;**99**:73–80.
366. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007;**356**:2653–2655.
367. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990;**81**:1735–1743.
368. Rubin LJ, Hoepfer MM, Klepetko W, Galie N, Lang IM, Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006;**3**:601–607.
369. Coulden R. State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;**3**:577–583.
370. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, Simonneau G, Conte J. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;**126**(1 Suppl.):635–715.
371. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, Trulock EP, Vachiery JL, Darteville P *et al.* Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**(12 Suppl. S):735–80S.
372. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM *et al.* Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003;**76**:1457–1462.
373. Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM, Deutsch R, Blanchard D, Kapelanski DP *et al.* Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;**124**:1203–1211.
374. Mayer E, Dahm M, Hake U, Schmid FX, Pitton M, Kupferwasser I *et al.* Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1996;**61**:1788–1792.
375. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, Channick RN, Kerr KM, Jamieson SW *et al.* Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**:523–528.
376. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP *et al.* Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**:1122–1127.
377. Pengo V, Prandoni P. From acute pulmonary embolism to chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ital Heart J* 2005;**6**:830–833.
378. Kuhlman JE, Fishman EK, Teigen C. Pulmonary septic emboli: diagnosis with CT. *Radiology* 1990;**174**:211–213.
379. Huang RM, Naidich DP, Lubat E, Schinella R, Garay SM, McCauley DI. Septic pulmonary emboli: CT-radiographic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1989;**153**:41–45.
380. Bach MC, Roediger JH, Rinder HM. Septic anaerobic jugular phlebitis with pulmonary embolism: problems in management. *Rev Infect Dis* 1988;**10**:424–427.
381. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A *et al.* Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary: the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;**25**:267–276.
382. Uflacker R, Lima S, Melichar AC. Intravascular foreign bodies: percutaneous retrieval. *Radiology* 1986;**160**:731–735.
383. Eggin TK, Dickey KW, Rosenblatt M, Pollak JS. Retrieval of intravascular foreign bodies: experience in 32 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1995;**164**:1259–1264.
384. Dotter CT, Rosch J, Bilbao MK. Transluminal extraction of catheter and guide fragments from the heart and great vessels; 29 collected cases. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1971;**111**:467–472.
385. Propp DA, Cline D, Hennenfent BR. Catheter embolism. *J Emerg Med* 1988;**6**:17–21.
386. Steiner S, Schwalen A, Heintzen MP, Strauer BE. [Catheter embolization into the pulmonary artery. Interventional therapy of a rare form of pulmonary embolism]. *Pneumologie* 2003;**57**:19–21.
387. Gabelmann A, Kramer S, Gorich J. Percutaneous retrieval of lost or misplaced intravascular objects. *AJR Am J Roentgenol* 2001;**176**:1509–1513.
388. Mellor A, Soni N. Fat embolism. *Anaesthesia* 2001;**56**:145–154.
389. Pell AC, Hughes D, Keating J, Christie J, Busuttill A, Sutherland GR. Brief report: fulminating fat embolism syndrome caused by paradoxical embolism through a patent foramen ovale. *N Engl J Med* 1993;**329**:926–929.
390. Sevitt S. The significance and pathology of fat embolism. *Ann Clin Res* 1977;**9**:173–180.
391. Laub DR Jr, Laub DR. Fat embolism syndrome after liposuction: a case report and review of the literature. *Ann Plast Surg* 1990;**25**:48–52.
392. El Ebiary M, Torres A, Ramirez J, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R. Lipid deposition during the long-term infusion of propofol. *Crit Care Med* 1995;**23**:1928–1930.
393. Schulz F, Trubner K, Hildebrand E. Fatal fat embolism in acute hepatic necrosis with associated fatty liver. *Am J Forensic Med Pathol* 1996;**17**:264–268.
394. Rossi SE, Goodman PC, Franquet T. Nonthrombotic pulmonary emboli. *AJR Am J Roentgenol* 2000;**174**:1499–1508.
395. Mirski MA, Lele AV, Fitzsimmons L, Toung TJ. Diagnosis and treatment of vascular air embolism. *Anesthesiology* 2007;**106**:164–177.
396. Toung TJ, Rossberg MI, Hutchins GM. Volume of air in a lethal venous air embolism. *Anesthesiology* 2001;**94**:360–361.
397. Orebaugh SL. Venous air embolism: clinical and experimental considerations. *Crit Care Med* 1992;**20**:1169–1177.
398. O'Shea A, Eappen S. Amniotic fluid embolism. *Int Anesthesiol Clin* 2007;**45**:17–28.
399. Schriener RW, Ryu JH, Edwards WD. Microscopic pulmonary tumor embolism causing subacute cor pulmonale: a difficult antemortem diagnosis. *Mayo Clin Proc* 1991;**66**:143–148.
400. Kane RD, Hawkins HK, Miller JA, Noce PS. Microscopic pulmonary tumor emboli associated with dyspnea. *Cancer* 1975;**36**:1473–1482.