

AKCİĞER EMBOLİSİ

Gül Öngen

Epidemiyoloji

Akciğer embolisi, sık rastlanan fakat tanısı zor olan, morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Gelişmiş batılı ülkelerde bile ölüm nedenlerinin üçüncü sırasında yer alır.¹⁻³ Önemli bazı epidemiyolojik özellikleri şunlardır:

- ABD’de her yıl 300-600 bin kişi bu hastalığa yakalanmaktadır.
- Erkeklerde daha sık görülür. 50 yaşından sonra cinsler arasındaki fark eşitlenir.⁴
- Morbidite yaşla artar.
- Tanı erken konursa hastaların % 90’ından fazlası yaşar.
- Semptomlar başladıktan sonraki ilk 1 saat içinde tedavi başlanmamışsa, hastaların % 33’ü kaybedilir.
- Tedaviye rağmen hastaların % 3-8’i tekrarlayan emboliler ya da altta yatan fetal hastalık nedeniyle kaybedilir.
- Ölen hastaların % 50’sinde akciğer embolisinin, ön tanılar içinde yer almadığı saptanmıştır^{2,4}.

Patogenez

Akciğer embolisine neden olan trombüsler vücudun çok değişik bölgelerinden kopabilir. En sık rastlanan primer trombüs kaynağı, alt ekstremitte derin venleridir. Seyrek de olsa sağ atriyum ve sağ ventrikül içi trombüsler de emboli riski taşırlar. Üst ekstremitte derin ven trombüsleri çok ender olarak emboliye neden olurlar.

Emboliye neden olan primer trombüs kaynaklarının sıklık ve risk oluşturma sıralaması şöyledir:

- İliyo-femoral ve uyluk derin venleri (en sık)
- Pelvik ve periprostatik venler
- Baldır derin venleri
- Sağ atriyum ve sağ ventrikül içi trombüsler⁴

Derin ven trombüsü (DVT), venöz staz, venöz sistemde intima hasarı ve hiperkoagülabilité nedeniyle oluşur (Virchow Triyadı). DVT’nin üç komplikasyonu vardır: Pulmoner emboli, posttrombotik sendrom ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon. Tümüne venöz tromboemboli (VTE) denir.

DVT ve dolayısı ile akciğer embolisi riski oluşturan klinik koşullar ve altta yatan nedenler Tablo 1’de sıralanmıştır.

Tablo 1. Virchow triyadına göre klinik risk faktörleri

Venöz staz	Damar duvarı hasarı	Hiperkoagülabilité
<ul style="list-style-type: none">• Immobilizasyon• Postoperatif dönem• Postpartum dönem• Hamilelik	<ul style="list-style-type: none">• Travma• Yanıklar• Alt bacak operasyonu• Sepsis• Post-trombotik sendrom	<ul style="list-style-type: none">• Hamilelik• Oral kontraseptifler• Kanser• Nefrotik sendrom• Travma, yanıklar• İnfeksiyonlar• ABO kan grubu• Genetik risk faktörleri (Protein C, S ve antitrombin III eksikliği, Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin 20210..)

Cerrahi girişimler (özellikle batin ve pelvis ameliyatları) faktör VIII düzeylerinde artışa, protein C aktivitesinde azalmaya ve trombositlerde adezyon artışına neden olarak DVT riski oluştururlar. Kırk yaşın üzerindeki hastalarda, ameliyat, kırık veya felç nedenleri ile uzun süre yatmak zorunda kalan hastalarda immobilizasyon başlı başına bir riskdir. Yedi günden uzun süren immobilizasyon DVT riskini önemli ölçüde artırır.^{1,5} Hamilelik dönemi (özellikle postpartum dönem) veya östrojen içeren ilaçların kullanılması sıkca rastlanan predispozan etkenlerdir.³ Hamilelerde DVT riski hamile olmayan yaşlılarına göre 5 kez daha fazladır. Oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavileri de riski 3 kez artırır. Tümör hücreleri trombin ve plazmin sistemleri ile etkileşime girerler. Ayrıca bazı kanser türleri trombosit, antitrombin ve antitrombin III aktivitesini azaltırken, fibrinojeni artırarak trombus oluşumunu kolaylaştırır. Şişmanlık da sıkca rastlanabilen bir başka risk faktörüdür.⁶

Genç yaşlarda görülen ve tekrarlayan DVT ve emboli olgularında öncelikle genetik bozukluklar (protein C, S, antitrombin III eksikliği, faktör V Leiden,) akla gelmelidir.

Fizyopatoloji

Venöz trombozun bir komplikasyonu olarak gelişen akciğer embolisini kalp ve akciğerlerde bir dizi olayın başlamasına yol açar.

Solunumsal etkileri:

Çok sayıda değişikliğe neden olur.

- Hiperventilasyon, takipne: Hemen hemen her zaman olur. Oluş mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak, hava yolu epitelinde ve interstisyumda bulunan iritan ve jukstakapiler reseptörlerin refleks olarak uyarılmaları sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Bu da dakika ventilasyonunu artırarak ölü mesafe ventilasyonunun artışına neden olur.
- Bronkokonstriksiyon: Tam vasküler tıkanmada alveoler hipokapni sonucunda obstriksiyon alanının distalinde bronkokonstriksiyon oluşur.
- Hava yolu direncinin artması: Terminal bronşiyollerde vazokonstriksiyon sonucunda oluşur. Terminal bronşiyollerdeki vazokonstriksiyon, terminal pulmoner arterlerdeki tıkanmaya eşlik eder. Bunun iki nedeni vardır: 1-Trombüs içindeki trombosit agregatlarından salgılanan vazoaktif maddeler, 2-Alveoler ventilasyondaki artışın neden olduğu hipokapni.
- Sürfaktan kaybı: Diğer değişiklikler gibi akut olarak gelişmez. Yaklaşık olarak 24 saat sonra ortaya çıkar. Perfüzyonu azalan ya da kaybolan alveollerde sürfaktan yapımı azalır. Sonucunda bu alanlarda küçük atelektaziler ve ödem oluşur. Bu atelektatik ve ödemli unitelerde kan akımının kısmen de olsa sürmesi (şant etkisi) hipoksemiye artırır.
- Arteriyel hipoksemi: Daima vardır. Birçok nedene bağlı olarak oluşur:
 - Arteriyovenöz oksijen farkı: Bu fark sağ ventrikül afterload'unu akut olarak artırır ve kalp debisini düşürür. Mikst venöz kanda oksijen azalması arteriyel PO₂'yi azaltır.
 - Şant
 - Sürfaktan kaybı

Pulmoner embolinin seyrek olarak akciğerlerde infarktüse de neden olabilir. Bu durumun seyrek olmasının nedeni akciğer parenkiminin pulmoner arter, bronşiyal arter ve hava yolları olmak üzere 3 ayrı kaynaktan oksijen almasıdır. Bunlarda ikisi bozulursa infarkt oluşur. Bu nedenle hastada kardiyopulmoner bir bozukluk yoksa infarktüs gelişmesi zordur.

Kardiyak –hemodinamik etkileri:

Tıkanan arter çapına, sayısına ve altta yatan kardiyopulmoner hastalıkların varlığına göre hemodinamik değişiklikler farklılık gösterir. Örneğin ufak emboliler genellikle belirgin bir hemodinamik bozukluk oluşturmazken, ana pulmoner arteri tıkayan büyük bir trombus hipotansiyon, bradikardi, pulmoner hipertansiyon, kalp debisinde azalma gibi ağır hemodinamik bozukluklara yol açar.

Herhangi bir kardiyopulmoner hastalığı olmayanlarda, vasküler yatağın % 20'sinden azı tıkanmışsa, hemodinamik olumsuz etkileri önlemek amacı ile pulmoner arterlerde genişleme(distansiyon) ve kapalı tutulan pulmoner arter dallarının açılması (recruitment) gibi kompensatuvar mekanizmalar devreye girerek pulmoner arter basıncı ve direnci normal ya da normale yakın düzeylerde tutulmaya çalışılır. Diğer taraftan sağ ventrikül atım hacmi ve kalp hızı artırılarak kardiyak output korunur. Vasküler yatağın % 30-40'ı tıkanmışsa kompensasyon kısmen aşılmıştır. Pulmoner arter basıncı artar, sağ atriyum basıncı orta derecede artar. Frank-Sterling mekanizması ile sağ ventrikül atım hacmi ve kardiyak output korunur. Vasküler yatağın % 50' sinden fazlası tıkanmışsa

kompanseasyon mekanizmaları tamamen aşılıştır. Kardiyak output azalır, sağ atriyum basıncı çok yükselir, sağ kalp genişler ve sistemik hipotansiyon olur.

Oysa altta yatan bir kardiyopulmoner hastalık varsa hemodinamik yanıt çok farklıdır. Bu hastalarda yukarıda anlatıldığı gibi tıkanma düzeyine göre beklenen hemodinamik yanıtlar oluşmaz. Çok az sayıda ve ufak arterler bile tıkanrsa, pulmoner arter basınçları çok yükselebilir.

Vasküler obstriksiyonların önemi büyük olmakla birlikte akciğer embolisinin fizyopatolojisini tam olarak açıklamaktada, damarlardaki mekanik ampütasyon ve direnç artışı yetersiz kalır. Refleks vazokonstriksiyonun ve serotonin gibi bazı nörohümorale maddelerin ve reflekslerin de patogeneizde rol oynadıkları düşünülmektedir. Serotoninden başka trombüsün yapısındaki kan elamanlarından, özellikle trombositlerden (arositonik asit metabolitleri, peptidolökotriyenler, PAF) ve pulmoner damar endotelinden salgılanan (prostosiklin, NO) vazoaktif maddelerin de patogeneizde aktif rolleri vardır.

Klinik belirtiler

Akciğer embolisinin klinik bulgu ve belirtileri, vasküler obstriksiyonun şiddetine, embolinin sayısına boyutuna ve lokalizasyonuna, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner başka bir hastalığın olup olmamasına göre değişir.⁷ Ayrıca hiçbir klinik belirti emboli tanısı koyduracak özgünlükte değildir. Ancak, erken tedavi mortaliteyi önemli ölçüde azalttığından, klinik tanının önemi büyüktür. Bu nedenle sık rastlanan semptomların bilinmesi ve klinik kuşkunun oluşması ile, kontrindike bir durum olmadıkça, tedavi başlatılmalı, kesin tanı amacı ile yapılacak olan ileri incelemeler tedavi altında sürdürülmelidir.

Olguların yarısından çoğunda görülebilen semptomlar:⁷⁻¹⁰

- Akut yan ağrısı
- Akut soluk darlığı
- Ateş (>37.8 ° C)
- Takipne (> 20 / dk.)

Emboli olgularının % 97'sinde, yukarıda sözü edilen, dispne, takipne ve yan ağrısı semptomlarından en az birine rastlanır. Allen Triyad'ı olarak bilinen, ateş, taşikardi ve takipne semptomlar üçlüsü, hastaların ancak % 23'ünde rastlanır.^{8 11}

Embolinin, trombüsün ve tıkanan arterin boyutuna ve arter yatağının kesit alanına göre değişen klinik formları vardır. Bunlar; *Akut Masif Pulmoner Emboli*, *Submasif Pulmoner Emboli*, *Akciğer İnfarktüsü* ve *Tekrarlayan Emboliler*dir.

AKUT MASİF PULMONER EMBOLİ

Masif emboli, iki ya da daha fazla lobar arterin tıkanması sonucunda oluşur. Eğer vasküler yatağın % 70' inden fazlası tıkanmışsa, pulmoner arter basıncı akut olarak yükselerek 40-45 mmHg'nin üzerine çıkar. Bu nedenle, düşük basınç karşısında çalışmaya alışık olan sağ kalp akut olarak yetersizliğe düşer. Masif emboli mortalitenin en yüksek (yaklaşık olarak %33) olduğu klinik formdur.^{1,8}

Klinik belirtiler:

- Presenkop veya senkop
- Soluk darlığı
- Toraks ağrısı: Genellikle retrosternal ve nonplöretik tipde
- Endişe hali, korku, anksiyete

Muayene bulguları:

- Soğuk ve nemli cilt
- Kardiyojenik şok bulguları
- İkinci kalp sesinin pulmoner komponentinde belirginleşme
- Solunum sayısında artış (> 20/ dk.)
- İspiratuar raller

SUBMASİF PULMONER EMBOLİ

Bu klinik forma infarkt eşlik etmez. En sık karşılaşılan form olmasına karşın , tanınması en zor olan klinik formdur. Klinik belirtiler oldukça silikdir.

Klinik belirtiler:

- *Açıklanamayan soluk darlığı: Emboli alanı ne kadar yaygınsa dispne o kadar şiddetli ve devamlı olma eğilimindedir. Zaman zaman dispneye anksiyete ve substernal sıkıntı duygusu da eklenir.*
- Açıklanamayan takipne
- Açıklanamayan taşikardi: Takipne ve taşikardi uykuda da devam eder.

Muayene bulguları:

Taşikardi ve takipne dışında tanıya yardımcı olabilecek bir fizik muayene bulgusu yoktur. Bazen embolinin olduğu alanda seyrek olarak raller, ve lokalize wheezing duyulabilir, solunum sesleri azalabilir.

AKCİĞER İNFARKTÜSÜ

Akciğer parenkimi, hava yolları, pulmoner dolaşım ve bronşiyal dolaşım ile oksijenlenir. Bu üç oksijen kaynağından ikisinde sorun olduğu zaman akciğer infarktüsü gelişir. Bu nedenle infarkt, genellikle kardiyopulmoner hastalığı olanlarda daha sık görülür.

Klinik belirtiler:

- Plöretik tipde yan ağrısı
- Hemoptizi
- Soluk darlığı

Muayene bulguları:

- Ateş
- Plevral sürtünme sesi
- Seyrek wheezing ve / veya inspiyum sonu raller
- Plevra sıvısı: Genellikle kosta-frenik açığı kapatabilecek miktarlarda, hemorajik nitelikte ve eksuda özelliklerinde bir sıvıdır. Seyrek olarak daha fazla miktarlarda, tam hemorajik olmayan ve transüda niteliğinde de olabilir.

TEKRARLAYAN EMBOLİLER

Genellikle trombüs birkaç hafta içinde çözülürken, bazen az sayıda hastada geride bir obstruksiyon kalır. Bu giderek pulmoner hipertansiyona ve kor pulmonaleye neden olur. Bu klinik formdaki hastalar çoğunlukla, yanığı sonucu, primer pulmoner hipertansiyon tanısı alırlar. Hastalarda en belirgin semptom ilerleyici soluk darlığı, yorgunluk ve güçsüzlük duygusudur.¹

Tanı yöntemleri

Laboratuvar

Standart laboratuvar incelemeler PE tanısı koymaya yeterli değildir. Rutin kan sayımı ve biyokimyası nonspesifik bulgular verir. Sedimentasyon yükselebilir, lökositöz olabilir. Olguların % 70'inde LDH artar, ancak bu bulgu geç ortaya çıkar ve spesifik değildir.

D-Dimer

Fibrin yıkım ürünü olan plazma D-Dimer'in PE tanısındaki yeri üzerinde son yıllarda çok duruldu. Eliza yöntemi ile kantitatif olarak ölçülen plazma D-Dimer düzeyinin 500 μ g/l ve üzerinde olmasının akut PE ve DVT tanısında duyarlı (% 99) ama özgün (spesifik) olmayan bir yöntem olduğu anlaşıldı. D-Dimerin 500 μ g/l' nin altında olması PE tanısından uzaklaştırırken, bu değer üzerinde olması her zaman tanıyı kesinleştirmez. Çünkü fibrin, kanser, inflamasyon, infeksiyon ve nekroz gibi birçok başka hastalıkta da yükselebilir. Bu nedenle VTE tanısında özgünlüğü düşüktür. Yaşlı hastalarda daha da düşer. Eliza ile ölçülen D-Dimerin tanı akım şemasındaki yeri Şekil 1'de gösterilmiştir. Latex yöntemi ile de ölçülebilen D-Dimer düzeylerinin duyarlılığı ve negatif prediktif değeri düşüktür. Bu bakımdan VTE tanısında güvenilir değildir.

GÜL ÖNGEN ŞEKİL-1

Radyolojik Bulgular

Akciğer embolisi genellikle radyolojik bir bulgu oluşturur. Çok çeşitli radyolojik bulgu tanımlanmış olmasına karşın hiçbirisi duyarlı ya da özgün değildir. Bu nedenle akciğer radyolojisi tanı koydurucu değildir. Diğer taraftan yaşamı ciddi olarak tehdit eden embolilerde bazen hiçbir radyolojik bulgu olmayabilir. Radyolojik incelemenin ayırıcı tanıya ve sintigrafik bulguların değerlendirilmesine katkısı büyüktür. En çok saptanan bulgu atelektazi ve infiltrasyondur. Sıkça görülen radyolojik bulgular şunlardır: ¹⁰

- Atelektazi
 - Plevra sıvısı: Yaklaşık olarak hastaların % 50'sinde rastlanır. Az miktarlarda olup ancak kostafrenik sinüsü kapatır.
 - Hemidiyafram yükselmesi
 - Plevra ile komşu konsolidasyon alanları (Hamptom kamburu)
 - Pulmoner arter genişlemesi
- Damar gölgesinin ani olarak kesilmesi
- Oligemik alanlar (Westermarck işareti)

Arter Kan Gazları

Arter kan gazları bulgularının kesin tanı değeri yoktur. Fakat bazı bulgular emboli tanısını destekler. En sık görülen bozukluklar şunlardır: ^{13,14}

- Hipoksemi: Olguların yaklaşık olarak % 70'inde PaO₂ 80 mm Hg'den daha azdır ya da hastanın yaş normalinin altındadır. Tıkanma ne kadar masifse hipoksemi o kadar ağır olur. Alveol-arteryel oksijen gradyanı (PA-Pa O₂) da 20 mm Hg'nin üzerine çıkar.
- Hipokapni
- Solunumsal alkaloz

EKG bulguları

Elektrokardiyografi tanı için özgün olmayan değişiklikler gösterir. Ancak miyokard infarktüsü, perikardit gibi ayırıcı tanıda yer alması gereken, bazı hastalıkların tanınmasında çok büyük değer taşır. En sık saptanan elektro bulguları şunlardır: ¹

- Sinüs taşikardisi: Sık saptanan fakat tanıya çok yardımcı olmayan bir bulgudur.
- Akut kor pulmonale paterni: D₂'de S₁-Q₃-T₃ ; D₃ ve AVF'de Q dalgaları
- S₁ -S₂ -S₃
- V₁'de Qr
- Sağ aks sapması
- Sağ ventrikül yüklenme bulguları: V₁'den V₃ ya da V₄'e kadar T dalgasında negatifleşme; V₅'de S dalgası
- Sağ dal bloğu
- V₄ -V₆'da ST çökmesi
- V₁, AVR ve DIII'de ST yükselmesi

Ekokardiyografi

Ekokardiyografi (Eko) kolay ulaşılabilir ve kolay uygulanabilir girişimsiz bir tanı aracı olarak PE tanı ve ayırıcı tanısında ve trombolitik tedavi uygulanacak hastaların belirlenmesinde önemli bir yöntemdir. PE tanısı almış bir hastanın hemodinamik durumu mutlaka değerlendirilmelidir. Masif PE'de tipik Eko bulguları şunlardır:

- Sağ ventrikül dilatasyonu
- Sağ ventrikül hipokinezi
- Septumun sol ventriküle taşması (RV/LV oranının büyümesi)
- Proksimal pulmoner arterlerde dilatasyon
- Sağ ventrikül duvar hareketlerinde bölgesel bozulma
- Triküspid regürjitan akım hızında artma

- Sağ ventrikül dış akım yolu akım paterninde bozulma

Akciğer Sintigrafisi

Akciğer embolisi düşünülen bir hastada ilk sırada yapılması gereken inceleme yöntemi sintigrafidir. Akciğer sintigrafisi ventilasyon ve perfüzyon olmak üzere iki bölümlüdür. Perfüzyon görüntülemesi için hastaay intravenöz olarak 99 m-Techneium (Tc) ile işaretlenmiş albumin makroagregatları (MAA) injekte edilir. Ventilasyon görüntüleri için ise 81 m Krypton, 99 m Tc diethylene triamine penta-acetic acid (DTPA) aerosolleri, Xenon-133 ve 99 m Tc ile işaretlenmiş karbon partikülleri kullanılabilir. Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinin yorumu, perfüzyon defektlerinin boyutuna ve ventilasyon defektleri ile perfüzyon defektlerinin ilişkisine bakılarak yapılır. Normal sintigrafi , normal bir akciğeri ya da klinik olarak önemsiz bir emboliyi gösterir. Yüksek olasılıklı sintigrafi ise yaklaşık % 85 doğruluk oranı ile emboliyi doğrular.¹⁵ Akciğer embolisi dışında kalan birçok akciğer hastalığında (pnömoni gibi), ventilasyon ve perfüzyon defektleri aynı lokalizasyonda veya en azından aynı büyüklükte dirler (*uyumlu defektler*). Buna karşın, ventilasyon defektlerinin eşlik etmediği perfüzyon defektleri (*uyumsuz defektler*) ise akciğer embolisinin varlığına işaret eder. Buna göre sintigrafi bulguları çok merkezli PIOPED (1990) çalışması ile *normal, yüksek, orta ve düşük* olasılıklı olmak üzere dört katagoriye ayrılmıştır. Sonraki yıllarda düşük ve orta olasılık grubuna giren hastaların bir kısmında anjiyografi ile emboli varlığı saptanınca kriterler yeniden gözden geçirilmiştir. Bu amaçla PISA-PED (1996) çalışması yapılmış ve daha çok kliniğe dayalı sınıflama geliştirilmiştir. Buna göre bulgular, **normal, yüksek** ve **nondiyagnostik** olmak üzere 3 ana grupta toplanmıştır. Bu bulgular, klinisyenin klinik kuşkusunun derecesi ile birlikte değerlendirilmelidir. Klinik kuşku ile sintigrafi sonuçları çok çelişiyorsa kesin tanı için ileri tanı yöntemleri kullanılmalıdır.¹⁶

Normal sintigrafi bulguları

Akciğer grafisi ve perfüzyon sintigrafisi bulgularının normal olması genellikle emboli tanısından uzaklaşmak için yeterlidir.¹⁵⁻¹⁷ Sintigrafisi normal olanlarda, emboli insidansı çok düşüktür (% 2-4). Ancak, sintigrafisi normal olup, derin ven trombozu klinik bulgularını gösteren hastalarda, pulmoner anjiyo yapılarak kesin tanıya varılmalıdır.

Yüksek olasılıklı sintigrafi bulguları

Yüksek olasılıklı sintigrafi bulguları güçlü klinik kuşku ile birlikte, emboli tanısında duyarlılığı yüksek (%97) olmakla birlikte özgünlüğü düşüktür (%40). PIOPED çalışmasında, anjiyo ile doğrulanmış emboli olgularının % 41'inin sintigrafi bulguları yüksek olasılıklı kategorisinde yer almıştır. Buna karşın bu yöntemin pozitif predikte değeri % 88'dir.

Nondiyagnostik sintigrafi bulguları

Normal ya da yüksek olasılıklı sintigrafi kriterleri dışında kalan tüm, orta ve düşük olasılıklı sintigrafiler genellikle klinisyeni yanlış yönlendirebilir. Çünkü anjiyo ile doğrulanmış emboli olgularının %20-40'ında düşük olasılıklı sintigrafi bulgularının olduğu görülmüştür.¹⁸ Bu nedenle orta ya da düşük olasılıklı sintigrafi bulguları nondiyagnostik olarak sınıflandırılmalı, klinik bulgular iyi değerlendirilmeli ve kesin tanı için ileri tetkikler yapılmalıdır (Şekil 2).

GÜL ÖNGEN ŞEKİL-2

VENOGRAFİ

Emboli olgularının % 70-90'ında alt ekstremitte derin venlerinde tromboz vardır. Bu nedenle, akciğer embolisi kuşku edilen hastaların alt ekstremitelerinin de incelenmesi gerekir. Bunun için en uygun yöntem venografi'dir. Femoral venografi, halen ultrasonografi ya da impedans pletismografi karşısında "altın standard" bir tanı yöntemi olma özelliğini korumaktadır.

PULMONER ANJİYOĞRAFİ

Pulmoner anjiyografi , iyi seçilmiş hastalarda, akciğer embolisinin kesin tanısında son basamak bir yöntemdir. Sensitivitesi % 98, spesifitesi % 95-98'dir. Normal anjiyo bulgularının elde edilmesi ile pulmoner emboliden uzaklaşılır.¹⁵ Deneyimli ekipler tarafından yapılan anjiyolarla, 0.5 mm boyutlarındaki pıhtılar bile görüntülenebilir.

Anjiyografi şu durumlarda yapılmalıdır:

- Klinik olarak PE olduğu düşünülen ancak nondiyagnostik sintigrafi bulguları veren ve venografisi normal olan hastalar.
- Yüksek olasılıklı sintigrafisi olup daha önce PE geçirmiş olan hastalara (bu durumda sintigrafinin özgünlüğü azalır)
- Kanama riski taşıyan ve yüksek olasılıklı sintigrafisi bulguları olan hastalara
- Akut kor pulmonale ve / veya kardiyojenik şoktaki hastalarda, embolektomiden önce tanıyı kesinleştirmek için

PAP'ın 40 mmHg' nin üzerinde olması komplikasyon riskini artırır. Anjiyografinin riskleri şunlardır:

- Kontrast maddeye karşı oluşan allerjik reaksiyonlar (işlem sürdürülebilir).
- Kalp perforasyonu (% 0.3 oranında rastlanır, deneyimli ellerde hiç görülmez)
- Aritmiler (kolayca kontrol altına alınabilir)
- İşlem sırasında pulmoner hipertansiyonu artırılabilir.
- Morbidite oranı %2-4; mortalite oranı ise % 0.2'nin altındadır ^{1,19}

SPİRAL TOMOGRAFİ

Son yıllarda CT teknolojisindeki gelişmeler sayesinde üretilen yeni jenerasyon CT'ler 10 saniyeden kısa sürede, tek bir soluk alma sırasında 1mm'lik çözünürlükle akciğerin tümünü görüntüleme dolayısı ile tüm bronş ağacını net olarak değerlendirme olanağı sağlamıştır¹⁹. Ayrıca, hastanın aynı seansda pelvik ve femoral venleri de taranabilmesi ve ayırıcı tanıda elenmesi gereken pnömoni, perikard tamponadı, aort diseksiyonu gibi hastalıklar hakkında da bilgi vermesi bu yöntemin üstünlükleridir. Klinik kuşunun yüksek olduğu hastalarda D-dimer ölçümü, venöz US bulguları ile helisidal CT bulguları birleştirildiğinde tanı değeri % 99'a ulaşmaktadır²⁰. Bu avantajları nedeniyle günümüzde, klinik kuşunun yüksek olduğu ayaktan hastalarda sintigrafiden önce yapılması önerilen bir tanı yöntemidir.

MANYETİK REZONANS

Manyetik rezonansın embolide tanı değeri trombüsün yerleşimine ve boyutuna göre değişir. Trombüs segmentel yerleşimli ise ve büyükse tanı değeri yükselir. Bu yöntem de BT gibi, küçük ve periferik trombüsleri görüntülemeye yetersiz kalır. Hatta günümüzde spiral BT, MR'a göre daha duyarlıdır. Ancak bu teknik gelecek için umut veren bir yöntemdir ²⁰⁻²¹

TEDAVİ

Emboli üç farklı amaçla üç farklı yöntemle tedavi edilir:

- Trombüs oluşumunu önlemek: **Profilaktik tedavi**
- Trombüsün büyümesini ve tekrarlamasını önlemek : **Antikoagülan tedavi**
- Hemodinamik açıdan stabil olmayan hastada büyük trombüsü yok etmek: **Trombolitik tedavi** ya da **Embolektomi**

PROFİLAKTİK TEDAVİ

PROFİLAKTİK TEDAVİNİN AMACI BİLİNEREN RİSK GRUPLARINDA, DVT HENÜZ OLUŞMADAN ÖNLENMESİDİR. BU ŞEKİLDE DVT, DOLAYISI İLE BUNUN SONUCU OLARAK GELİŞECEK OLAN PE ÖNLENMİŞ OLUR. BU NEDENLE RİSK GRUPLARININ İYİ BİLİNMESİ GEREKİR. CERRAHİ HASTALARININ GENEL BİR RİSK GRUBU OLDUĞU BİLİNMEKTEDİR. RİSK DÜZEYİNİN BELİRLENMESİNDE HASTAYA UYGULANACAK CERRAHİ GİRİŞİMİN TİPİ, SÜRESİ KADAR HASTANIN YAŞI VE ALTTA YATAN HASTALIKLARI DA ÖNEMLİDİR. MEDİKAL TEDAVİ GÖREN HASTALARIN DA DVT RİSKİ TAŞIDIĞI UNUTULMAMALIDIR. FELÇ, KOAH, AKUT MI, KANSER, OMUİLİK YARALANMALARI VE YOĞUN BAKIM HASTALARI DA DVT RİSKİ ALTINDADIR. BUNA GÖRE BELİRLENEN HASTA RİSK GRUPLARI TABLO 2'DE GÖSTERİLMİŞTİR²².

Tablo 2. Cerrahi ve medikal hastalarda derin ven trombozu risk grupları

<p>DÜŞÜK RİSK</p> <ul style="list-style-type: none">• Yaşı < 40 , ek risk taşımayan küçük cerrahi (< 30 dk) hastası
<p>Orta risk</p> <ul style="list-style-type: none">• Ek riskler taşıyan küçük cerrahi girişim (< 30 dk) hastası• 40-60 yaşında , ek risk taşımayan, büyük olmayan cerrahi hastası• Yaşı < 40 , ek risk taşımayan, büyük cerrahi girişim hastası
<p>Yüksek risk</p> <ul style="list-style-type: none">• > 60 yaşında ya da ek risk taşıyan büyük olmayan cerrahi hastası• Yaşı > 40 ya da ek risk taşıyan, büyük cerrahi girişim hastası
<p>En yüksek risk</p> <ul style="list-style-type: none">• Yaşı > 40 ve geçirilmiş VTE, kanser ya da hiperkoagülopatisi olan büyük cerrahi girişim hastası• Kalça ya da diz atroplastisi• Kalça kırığı ameliyatı• Büyük travma• Omurilik yaralanmaları

PROFİLAKTİK TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR ŞUNLARDIR: DÜŞÜK DOZ YA DA DOZ AYARLI STANDARD HEPARİN, DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİN , ORAL ANTİKOAGÜLANLAR VE DEXTRAN. ASPRİN'İN DVT PROFİLAKSİSİNDE BELİRGİN BİR YARARI YOKTUR. TİPSAL TEDAVİLER YANI SIRA ERKEN MOBİLİZASYON, EKSTERNAL PNÖMATİK KOMPRESYON VE ELASTİK ÇORAP KULLANIMI GİBİ YÖNTEMLER DE ETKİNDİR.²²⁻²⁴

Risk gruplarına göre önerilen profilaktik tedavi seçenekleri şunlardır²²:

- Düşük risk grubu: Erken mobilizasyon ve elastik çorap yeterlidir.
- Orta risk grubu:
 - Subkutan düşük doz standard heparin (SH) 8-12 saatte bir 5000 U;
 - Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH): Enoksaparin 40 mg/g; Nadroparin 7500 U/g;

- ya da elastik çorap, intermittan pnömatik kompresyon (IPK)
- Yüksek risk grubu:
Yukarıda verilen dozlarda antikoagülan tedavi yanı sıra intermittan pnömatik kompresyon (IPK) da uygulanabilir. Beyin, diz ve ürolojik operasyonlarda kanama riski göze alınmadığında sadece elastik çorap ya da IPK uygulanmalıdır.
- En yüksek risk grubu:
Kalça operasyonu geçirecek olan orta yaşın üstündeki hastalara, PTT'yi normalin yarısı kadar daha uzatacak dozda heparin ya da DMAH verilmelidir. Etkili farmakolojik tedavi yanı sıra mekanik (EÇ ya da IPK) tedaviler de uygulanır. Kalça kırıklarında INR 2-3 arasında tutacak dozda oral antikoagülanlar kullanılır.
- Profilaksi uygulaması en azından hasta taburcu oluncaya kadar sürdürülmelidir.
- Ameliyat edilen tüm hastalar mümkün olduğunca erken mobilize edilmelidir.

ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

Standard heparin

Standard heparin (SH) glikozaminoglikan yapısında bir makromoleküldür. Antikoagülan ve antitrombotik etkisini, içerdiği özel bir pentasakkarid sayesinde gösterir. Bu pentasakkarid heparin molekülünde rastgele tekrarlanır ve antitrombin III'e (AT-III) bağlanma eğilimi yüksektir. Molekül ağırlığı 3000-30000 arasında değişmektedir. Heparinin etkili olabilmesi için antitrombin ile birleşmesi gerekir. Bu birleşme sonucunda antitrombinde yapısal değişiklikler olur. Antitrombinin, trombin ve aktive olmuş faktör X (F Xa) ile reaksiyona girme ve bunları inaktif biçime döndürme özelliği yaklaşık 1000 kat artar. Heparinin molekül özelliği nedeniyle trombinin antagonize etmesi için antitrombin ile birlikte trombine de bağlanması gerekir. Bunlara ek olarak heparin endotel hücrelerinden doku-faktörü inhibitörünün salgılanmasını uyarır. Doku-faktörü inhibitörü, FXa ile birleşerek onu inaktive ederken, oluşan birleşik FVIIa'yı da inaktif biçime döndürür.²⁵

Heparinin antitrombine ve trombine bağlanarak gösterdiği antikoagülan etkinin düzeyini belirleyen çeşitli faktörler vardır. Heparin, plazma proteinlerine, endotel hücrelerine, trombositlere ve makrofajlara bağlanır. Glikoprotein, vitronektin, fibronektin ve akut faz reaktanları gibi proteinlerle birleştiğinde antikoagülan aktivitesi azalır. Pıhtılaşma sürecinde trombositlerden açığa çıkan trombosit faktör IV ve hem trombosit hem de endotelden açığa çıkan ağır molekül ağırlıklı von Willebrand faktörü de heparinin etkisini inhibe eder. Bu farmakokinetik özellikleri nedeniyle heparinin hangi dozda, ne düzeyde antikoagülan etki göstereceğini kestirmek olanaklı değildir. Bu nedenle sık aralıklarla etkilerinin ölçülmesi ve dozun buna göre düzenlenmesi gereklidir. Heparinin fibrine bağlı trombine etki edememesi de tedavide önemli bir kısıtlayıcı yanıdır.^{25,26}

Heparin intravenöz veya cilt altı olarak kullanılır. Yeterli dozda verilmediğinde antikoagülan etkisi görülmediği gibi, yüksek dozda verildiğinde önemli kanamalara neden olabilmektedir. Heparinin yeterli dozunu belirlemek için aktive parsiyel tromboplastin zamanını (aPTT) izlemek gerekir. İlk aPTT, heparin infüzyonu başladıktan 4-6 saat sonra bakılmalıdır. aPTT'yi kontrol değerine göre 1.5-2 kat uzatan ya da 50-75 saniye sınırlarına getiren doz, tedavi edici heparin dozu olarak kabul edilir. SH'nin uygulamasında ve izlenmesinde birkaç yol vardır:

- 1) Kiloya göre ayarlanmış doz uygulaması: Bolus olarak 80 U/kg dozla tedaviye başlanır, bunu 18 U/Kg/st dozunda infüzyon tedavisi izler. Bu uygulamada izlenecek yol Tablo 3'te gösterilmiştir.²⁷
- 2) Standard uygulama: 5000 U bolus yapılır, bunu 1280 U/st infüzyon tedavisi izler.
- 3) 5000 U bolus yapılır. Hastada kanama riski düşükse 40 000 U/ g; kanama riski yüksekse 30 000 U/g ile devam edilir.

Tablo 3 : Heparin dozunu düzenlemek için izlenecek yol.

APTT (saniye)	Bolus dozu (U/kg)	İnfüzyonu dozu (U/ kg/st)
başlangıç	80	18
< 35	80	18+ 4
35-45	40	18 +2

46-70	değişirme	
71-90	0	infüzyonu -2 U/kg/st azalt
> 90	0	infüzyonu durdur, sonra -3U/kg/st azalt

Hangi yol uygulanırsa uygulansın bolus dozundan ve her ayarlama dozundan 6 st sonra aPTT kontrolü yapılmalıdır. Doz ayarlandıktan sonra tedavi süresince günde bir kez aPTT'ye bakmak yeterlidir.

Kontrindike bir durum olmadıkça standard heparin (5000-10000 U) IV bolus olarak verilmelidir. Bolusdan sonra, 24 saatte 30 000-35 000 U standard heparin, devamlı infüzyon yöntemi ile ya da aralıklı olarak verilir. Altı saat sonra aPTT ölçülerek, kontrol değerine göre 1,5-2 kat uzamış olması sağlanmalıdır. Standard heparin dozu likoya göre de ayarlanabilir. Ancak tedavi dozu 1250 U/st' in altına inilmemelidir. Heparin tedavisi 5-10 gün sürdürülür. Warfarin (Coumadin tablet), öngörülen heparin tedavisinin en az son 3 gününde heparinle birlikte verilmelidir. International Normalized Ratio (INR), heparin kesilmeden önce, 48 saat süresince, tedavi sınırı olan 2-3 arasında olmalıdır. PE ameliyat sonrası erken dönemde gelişmişse SH tedavisine ameliyattan 12-24 st. sonra başlamalıdır. Ameliyat yerinde kanama varsa tedaviye daha da geç başlamalıdır, standard dozların biraz altında kalmalı ve bolus yapılmamalıdır.

Kanama, trombositopeni ve osteoporoz, heparin tedavisinin korkulan yan etkileridir. Heparin dozu artıka **kanama** olasılığı artmaktadır. Heparinin veriliş yolu da kanama riskini etkiler. Sürekli infüzyon yapılanlarda (%6.8) , aralıklı İ.V uygulananlara (%14.2) oranla kanama daha az görülmektedir. Kanama oluşma sıklığı, cilt altı uygulamada %4.1 iken IV infüzyonda genel olarak %5.2' dir. Kanama komplikasyonunun tedavisinde protamin sulfat kullanılır. Bir mg protamin sulfat 100 U heparini nötralize eder. **Trombositopeni** heparin tedavisinin bir başka yan etkisidir ve % 6-16 oranında görülür. Tedavinin ortalama olarak 10. gününde ortaya çıkar ve heparin kesildikten 4 gün sonra normale döner.^{25,26} **Osteoporoz**, 6 aydan daha uzun süreli ve günde 20000 U kullananlarda görülen bir yan etkidir. Heparin tedavisinde üzerinde durulması gereken bir başka önemli nokta da birden kesildiğinde yeniden trombüs oluşma riskini artırmasıdır.^{28,29,30}

Heparin, plasentaya geçmediğinden hamilelerde güvenle kullanılabilir.³¹

Düşük molekül ağırlıklı heparinler

SH'nın yukarıda sıralanan kullanım güçlüklerini ortadan kaldırmak amacıyla, bu molekülden enzimatik ya da kimyasal yöntemlerle düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) üretilmiştir.²⁵ SH, etkili olabilmek için hem antitrombine hem de trombine bağlanması gerekir oysa DMAH ise sadece antitrombini aktive ederek antikoagülan etkisini gösterir. Sadece antitrombin aktivasyonu bir tek FXa'yı inhibe ederek koagülasyon mekanizmasını daha proksimal kesimden engeller ve böylece trombin oluşumu daha belirgin biçimde baskılanır. Trombine etkisinin çok küçük olması nedeniyle aPTT uzamaz.^{25,32,33}

Etki biçimlerindeki farklar yanında SH ile DMAH'nin farmakokinetiğinde de farklılıklar vardır. SH'nın yukarıda sıralanan bağlanma özellikleri nedeniyle antikoagülan gücünü yitirmesi, DMAH için geçerli değildir. DMAH plazma proteinlerine bağlanmadığı ve endotele bağlanma yeteneği de SH'ya göre 20 kat daha zayıf olduğu için anti-FXa özelliği bakımından biyoyararlılığı yaklaşık %90'dır. Ayrıca trombosit F IV'e bağlanmadıkları için bu madde ile inhibe olmazlar. Bu nedenle antikoagülan etkisinin ne düzeyde olacağını önceden kestirmek kolaydır. DMAH'nin yarılanma ömrü SH'ya göre 2-4 kat daha uzundur. Bu da daha uzun aralıklarla uygulanabilmesi üstünlüğünü getirir. Yan etkilerinin de SH ile karşılaştırıldığında daha az olduğu görülür. Trombositler üzerine etkilerinin zayıf olması ve küçük damarların geçirgenliğini artırmamaları nedeniyle kanama komplikasyonu düşüktür. DMAH'nin farmakolojik üstünlükleri Tablo 4'de görülmektedir.^{11,32} Hemodinamik açıdan stabil PE ve DVTtedavisinde güvenle kullanılan bu ilaçlar günümüzde veri yetersizliği nedeniyle masif PE tedavisinde önerilmemektedir.

Bugün Türkiye'de DMAH olarak *nadroparin, deltaparin ve enoxaparine* bulunmaktadır. Kullanıma hazır enjektörlerde bulunan bu ilaçlar subkutan yolla enjekte edilir. Şişman hastalarda standard dozlar yetersizdir. Tedavi dozları vücut ağırlığına göre belirlenir ve Tablo5'de gösterilmiştir.

Böbrek yetersizliği olanlarda doz ayarlaması gerektirmesi, yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda sakıncalı olabileceği, kanama riskine karşı kullanılabilcek

protamin sulfatın bu ilacın antikoagölan etkisini ne kadar düzelttiğinin bilinmemesi ve SH'ye kıyasla pahalı bir ilaç olduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Tedavi süresi SH'de ki kadardır.

ORAL ANTİKOAGÜLANLAR

Günümüzde oral antikoagülan ilaç olarak sodyum walfarin, acenocoumarol ve fluidione bulunmaktadır. Bu ilaçlar barsaktan emilir ve plazmada % 97-99 oranında albumine bağlı olarak taşınır. Karaciğerde metabolize olup burada hidrosillenerek idrar ile

Oral antikoagülanlar K vitaminine bağlı olan 4 koagülasyon faktörünün (F II, FVII, FIX, FX) karaciğerde sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Aynı atılır. Plazma yarılanma ömrü walfarinin 42 st, acenocoumarolün 9 st ve fluidionenin ise 31 st'tir. Yarılanma ömür ne kadar uzunsa antikoagülan etkinin dalgalanması o kadar az olur. zamanda koagülasyonproteinleri olan protein C ve S'nin karboksilasyonunu da sınırladıklarından kendi koagülasyon etkilerini de sınırlarlar.

Tablo 4. DMAH'nin farmakokinetik üstünlükleri ve mekanizmaları

Üstünlük	Mekanizma
<ul style="list-style-type: none">• Antikoagülan etkisinin önceden kestirilmesi.• Daha düşük dozlarda daha yüksek biyoyararlılık.• Daha uzun yarılanma ömrü.• aPTT ile izlenmeyi gerektirmemesi	<ul style="list-style-type: none">• Plazma proteinlerine ve aktif trombosit ve endotelden salgılanan proteinlere daha az bağlanması.• Endotele daha az bağlanması.• Makrofajlara daha az bağlanması.• Trombine etkisinin zayıf olması.

Tablo 5. Akciğer embolisi tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparin dozları

Vücut ağırlığı	Sabah	Akşam
55-69 kg	0.5 ml	0.5 ml
70-79 kg	0.6 ml	0.6 ml
80-89 kg	0.7 ml	0.7 ml
90-99 kg	0.8 ml	0.8 ml
>100 kg	0.9 ml	0.9 ml

Heparin tedavisinden oral antikoagülan tedaviye geçişte oral antikoagülanların etkisi hemen başlamadığından 4-5 gün iki ilaç birlikte kullanılmalıdır. Tedaviye başlama dozu walfarinin 5 mg/g, acenocoumarolün 3mg/g ve fluidionenin ise 20 mg/g olmalıdır. Tedavi dozu, protrombin zamanı INR değerini 2-3 arasında tutacak şekilde ayarlanır. Bu düzey elde edilinceye kadar hergün INR takibi gerekir. Doz ayarlandıktan sonra ilk 2 hafta, haftada 2 – 3 kez; sonra haftada 1 kez bakılması

yeterlidir. Uzun süreli tedavilerde ayda 1 kez bakılmalıdır. Tedavi süresi 3-6 ay olarak önerilmekle birlikte, süre PE'ye neden olan hastalığa ve riskin sürekliliğine göre değişir. Kansere yada herediter trombofilide durumdanda tedavi ömür boyu sürmelidir.

Oral antikoagülan tedavinin en sık oluşan komplikasyonu kanamadır. INR> 3 ise oluşur. Altta yatan hastalık ve yaşla ilişkilidir. Kanama olunca tedavi kesilir, oral ya da parenteral yoldan 1-2 mg K vitamini verilir. Kanama şiddetli ise IV K vitaminin veya taze donmuş plazma ya da protrombin kompleksi verilmelidir. Diğer bir yan etki de deri nekrozudur. Tedavinin ilk haftasında olur. ³⁴

Plasentaya geçtikleri, düşük oluşturdukları ve embriyopatilere neden olduklarından hamilelerde özellikle ilk trimesterde kullanılmamalıdır.

TROMBOLİTİK TEDAVİ

Heparin, akciğer embolisinin tedavisinde ilk seçenek ilaç olmasına karşın, trombolitik bir etkisi yoktur. Trombolitik tedavi, hemodinamik olarak stabil olsun ya da olmasın, yaşamı tehdit eden akut masif emboli tedavisinde indikedir.³⁵ Çünkü standart heparine göre, pulmoner vasküler obstrüksiyonu daha hızlı azaltarak hemodinamik bozukluğu daha çabuk düzeltir. Sağ ventrikül afterloadunun artması sonucunda ortaya çıkan sağ ventrikül yetersizliği, sistemik hipotansiyon ve şok üzerine yararı kanıtlanmıştır. Bu bilgiler ışığında ekoda hemodinamik bozukluk saptanan masif PE olgularında kesin indikasyonu vardır. Sağ ventrikül hipokinezisi olan submasif PE'lere dahi önerilmektedir.³⁴ Günümüzde üç trombolitik ilaç vardır: Streptokinaz, ürokinaz ve doku plasminojen aktivatörü (t-PA). Kanama riski yüksek olan bu ilaçların tedavi dozları ve tedavi süreleri Tablo 6'de gösterilmiştir.³⁶ Yukarıdaki ilaçların herhangi birisi ile yapılan tedaviden üç saat sonra fibrinolizin gerçekleşip gerçekleşmediğini anlamak için fibrinojen düzeyleri, fibrin parçalanma ürünleri, protrombin zamanı veya PTT bakılır. Trombolitik tedaviyi heparin tedavisi izler.

Tablo 6. Akciğer embolisinde trombolitik tedavi ve tedavi süreleri

İlaç	Yükleme Dozu	Doz (saat)	Süre (saat)
Streptokinaz	250 000 U	100 000 U/st	24
Ürokinaz	4400 U/kg	4400 U/kg/st	12

EMBOLEKTOMİ

Antikoagülan ve trombolitik tedavilerine yanıt alınmayan ya da bu tedavilerin kontraindike olduğu hemodinamik olarak bozuk olan masif emboli olgularında yapılabilecek girişimli bir tedavidir. Mortalitesi yaklaşık olarak % 50'dir. Pulmoner embolektomi cerrahi olarak veya pıhtıyı emebilen transvenöz kateterlerle yapılabilir. Tedavi başarısı sınırlıdır.¹

VENA KAVA İNFERİYOR FİLTRELERİ

Vena kava inferiyor girişimleri, büyük pıhtıların dolaşmasını dolayısı ile embolinin tekrarlamasını önlemek amacı ile yapılır. Cerrahi olarak ya da transvenöz olarak yerleştirilir.

İndike olduğu durumlar:

- Hayatı tehdit eden masif emboli geçirmiş ve iyileşmekte olanlarda
- Antikoagülan kullanımının kontraindike olduğu durumlarda
- Yeterli tıpsal tedavi sırasında akciğer embolisi tekrarlarsa
- Pulmoner embolektomi yapılacak hastalarda

PE DÜŞÜNÜLEN BİR HASTADA İZLENECEK TANI VE TEDAVİ AKIM ŞEMASI ŞEKİL 3'DE GÖSTERİLMİŞTİR.

GÜL ÖNGEN ŞEKİL-3

KAYNAKLAR

1. Khan GM, Palmer LB. Pulmonary embolism. In: Khan GM, Lynch JP eds. Pulmonary Diseases Diagnosis and Therapy. Baltimore: Williams and Wilkins 1997:585-601.
2. Guintini C, Di Ricco G, ve ark. Epidemiology. Chest 1995; 107 (Suppl): 3S-9S.
3. Quinn D, Thompson BT ve ark. A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. JAMA 1992; 268: 1689-96.
4. JGG Ledingham , DJ Weatherall. Pulmonary embolism. In Weatherall DJ eds. Oxford Textbook of Medicine. Oxford Medical Publications 1996:2522.
5. Bell WR, Simon TL. The clinical features of submassive and massive pulmonary embolism. Am J Med 1977; 62: 355-60.
6. Bell WR, Simon TL. Current status of pulmonary thromboembolic disease: pathophysiology, diagnosis, prevention and treatment. Am Heart J 1982; 103: 239-62.
7. Manganelli D, Palla A, ve ark. The clinical features of pulmonary embolism. Chest 1995; 107 (Suppl): 25S-32S.
8. Bell WR, Simon TL. Clinical features of submassive and massive pulmonary embolism. Am Rev J Med 1977; 62: 355-360.
9. Öngen G, Küçükusta AR, Yaman M ve ark. 35 emboli olgusunun retrospektif değerlendirilmesi. Akciğer Hastalıkları Kongre Kitabı 1990; 2: 130.
10. Stein PD, Terrin ML. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac pulmonary disease. Chest 1991; 100: 598-603.
11. Stein PD, Hull RD. Strategy for diagnosis of patients with suspected acute pulmonary embolism. Chest 1993 ; 103: 1553-59.
12. Bounameaux H, Cirařacı ve ark. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. Lancet 1991; 337: 196-200.
13. Cvitanic O, Mario PL. Improved use of arterial blood gas analysis in suspected pulmonary embolism. Chest 1989; 95: 48-51.
14. Erturan S, Öngen G, Küçükusta AR, Yaman M, Sözer K. Tromboembolik akciğer hastalığında arter kan gazlarının duyarlılığı. Solunum 1991; 16: 748-751.
15. Kelly MA, Carson JL ve ark. Diagnosing pulmonary embolism: New facts and strategies. Ann Intern Med 1991; 114: 300-306.
16. PIOPED investigators. The value of ventilation / perfusion scan in acute pulmonary embolism. JAMA 263 : 2753-2759, 1990.
17. Hull RD, Rascop GE ve ark. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. Chest 1990; 97: 23-26.
18. Hull RD, Rascob GE. Low probability lung scan findings: a need for change. Ann Intern Med 1991; 114: 142.
19. Kucher N, Golhaber SZ. Recent advances in the diagnosis and treatment of pulmonary thromboembolism. ACC Current Journal Review 2003; 12:28-32.
20. Perrier A, Roy P, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer and helical computed tomography: a multicenter management study. Am J Med 2004; 116: 291-299.
21. Meaney JFM, Weg JG ve ark. Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. N Engl J Med 1997; 336:1422-7.
22. Geertz WH, Heit JH ve ark. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2001; 119: 132S-175S.
23. Thromboembolic risk factors (THRIFT). Consensus group conference. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. Br Med J 1992;305: 567.
24. European Consensus Statement. Prevention of venous thromboembolism. Int Angiol 1992; 11: 151.
25. Weitz IJ. Low molecular weight heparins. N Engl J Med 1997 : 337; 688-698.
26. Hirsh J. Heparin . N Engl J Med 1991; 324:1565.
27. Hirsh J ve ark. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. Chest 1995; 108: 258S-275S.
28. Granger JB ve ark. Rebound increase in thrombin generation and activity after cessation of intravenous heparin in patients with acute coronary syndromes. Circulation 1995; 91: 1929-1935.

29. Hirsh J. Antithrombotic therapy in deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Am Heart J* 1992; 123:1115.
 30. Hirsh J. The optimal duration of anticoagulant therapy for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332:1710.
 31. Ginsberg JS, Hirsh J. Use of anticoagulants during pregnancy. *Chest* 1989; 95(Suppl): 156S-160S.
 32. Alexandru GG, et al. Low molecular weight heparins. *Am Heart J* 1998;135(Suppl): 329S-335S.
 33. Hirsh J. Heparin and low-molecular weight heparin: Mechanism of action pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998; 114: 489S-510S.
 34. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force Report. *Eur Heart J*. 2000, 21: 1301-1336.
 35. Konstantinides S, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. *Circulation*. 1997; 96: 882-888.
 36. Michard F, Meyer G et al. Cardiorespiratory efficacy of thrombolytic therapy in acute massive pulmonary embolism: Identification of predictive factors. *Eur. Respir J*; 1999; 13: 610-615.
- Kanter DS, et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Chest* 1997;111:1241-45.