

Venöz Trombüs ve Pulmoner Tromboembolizm Etiyopatogenezi

Kardiyovasküler Sistemde Patofizyolojik Değişiklikler

Çağrılı Editör

Pulmoner tromboembolizm kardiyovasküler sistemde oldukça kompleks patofizyolojik değişiklikler meydana getirir. Kardiyovasküler açıdan pulmoner tromboembolinin tanısı en kolay olarak diffuz sağ ventrikül hipokinezisinin ekokardiyografide saptanmasına dayanmaktadır. Venöz embolik olayın geliştirdiği fizyolojik bozukluklar temel olarak pulmoner arter yatağının toplam kesit alanında oluşan tıkanmanın oranına dayanır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, pulmoner hipertansiyon gelişen masif pulmoner tromboembolizmlili kişilerde rastlanan sağ ventrikül afterload'undaki artışın, hem sağ ventrikül yetmezliğine hem de sol ventrikül preload'undaki azalmaya neden olduğunu ortaya çıkarmıştır. Akut masif pulmoner tromboembolizmin pulmoner hipertansiyon oluşturmaya rağmen, sağ ventrikülde hipertrofi bulunmaz. EKG'deki temel değişiklikler sağ ventrikül basınç yükü ile ilgilidir. Bir önceki EKG'nin normal olması çok önemlidir. Ekokardiyografide özellikle Doppler yöntemi ile, pulmoner arter basıncından ciddi yükselmenin saptanması halinde, sağ ventrikül basınç yüklenmesi ve disfonksiyonunu emboliye bağlamak kolaylaşır. Transözefageal ekokardiyografi transtorasik ekokardiyo grafide saptanan bulguları ortaya koyabildiği gibi özellikle yatakbaşı yapılan incelemeler pulmoner tromboembolizm sonucu oluşan şoklu olguların kesin tanısı için çok yararlıdır. (*Ana Kar Der, 2001; 1: 48-52*).

Anahtar kelimeler: Tromboembolizm, sağ ventrikül yetmezliği, patofizyoloji

Giriş

Primer olarak periferik venöz trombüs sonucu olsun ya da olmasın pulmoner tromboembolizm kardiyovasküler sistemde oldukça kompleks değişiklikler meydana getirir. Yurdumuzda diğer ülkelerde olduğu kadar sık rastlanması gerekirken, gere tanı gerekse ölüm raporlarında beklenen oranda görülmemektedir. Bu farklılığın nedenlerinin başında tanı için gerekli olan pulmoner ventilasyon-perfüzyon skan incelemesinin çok nadiren yapılabilmesi geldiği gibi, pulmoner tromboembolizm etiopatogenezinde temel kardiyovasküler sistemin patofizyolojik değişikliklerinin iyice aranmaması gelmektedir.

Pulmoner tromboembolizmin tedavisindeki bunca ilerlemelere karşın Fransa, İngiltere ve İtalya'da 50-100 bin civarında yıllık olgu sayısına ulaşılmaktadır. Tanısı güç olduğu için de çoğu zaman kolayca gözden kaçmaktadır. Pulmoner tromboembolinin büyüklüğüne ve temeldeki akciğer fonksiyonlarına bağlı olmakla birlikte, tedavi edilmeyen olgularda mortalite % 30 civarındadır. Tanının erken konularak uygun bir antikoagulan-trombolitik tedavi yapıldığında ise bu yüksek mortalite % 2-8'lere inebilmektedir. Modern tıbbi tedavilerle malignite, kalp ve solunum hastalıkları daha uzun süre yaşayabildikleri için

major pulmoner tromboemboli oranı bu yönde artmakta; uygun tedavi yaklaşımlarına rağmen yatan hastaların otopsilerinde yıllar içinde beklenen oranda azalma olmamaktadır (Tablo 1).

Özellikle masif pulmoner embolide görülen kardiyovasküler patofizyolojik değişiklikler kan basıncında şoka varan düşmelerle sonuçlanmaktadır. Tanıda özellikle aritmi, hipovolemi ve sepsis ekarte edildiğinde 90 mmHg'nın altında seyreden ya da 150'den fazla uzun süren ani 40 mmHg'yi aşan sistolik kan basıncı düşüklükleri şoka eğilim olarak ifade edilmektedir. Kardiyovasküler açıdan pulmoner tromboem-

Tablo 1: Patofizyolojik değişikliklere bakılmaksızın pulmoner tromboembolizmde ölüm riski. (ESC XXII. Kongresinde Adam Torbicki'nin "Fifty years of management of pulmonary embolism: which problems solved and which remain?" konulu konferans notlarından)

	MORTALİTE (%)
UPET, Circulation 1973	8
Alpert et al, JAMA 1976	5-32
Hall et al, Br Heart J 1977	18
Br. Thoracic Society, Lancet 1992	1
PIOPED, N Engl J Med 1992	9.5
Gulba et al, Lancet 1994	30

bolinin tanısı diffüz sağ ventrikül hipokinezisinin eko-kardiyografi de saptanmasına dayanmaktadır.

Pulmoner Tromboembolizmin Hemodinamik Sonuçları

Venöz embolik olayın geliştirdiği fizyolojik bozukluklar temel olarak pulmoner arter yatağının toplam kesit alanında oluşan tıkanmanın oranına dayanır. Ayrıca, pulmoner ya da kardiyovasküler hastalık da varsa, tıkanmanın oluşturduğu arter kesit alanı az da olsa fizyopatolojik değişiklikler çok daha ciddi sonuçlar doğuracaktır. Masif pulmoner tromboembolizmin aksine, normal kişilerde oluşan submasif emboliler gerçekle kalp debisinde beklenmedik artmalara neden olabilirler. Hipokseminin oluşturduğu sempatik tonus artışı sistemik vazokonstriksiyon ve venöz dönüşte artış meydana getirerek yukarıda bahsedilen atım volümü artışı ile taşikardinin sonucu olan debi yükselmesi yapar (1).

Pulmoner tromboembolizmin temel sonucu vasküler yatakta bir azalmadır. Trombüsün varlığının da oluşturduğu nöro-hümorale etkilerle meydana gelen bronkokonstriksiyon hipoksi ve sonunda pulmoner hipertansiyonun artması ile sonuçlanır. Temel olarak tüm pulmoner arter yatağında belirgin bir asteriolar vazokonstriksiyon vardır. Tüm yukarıda sayılan nedenlerle akciğerlerde "prekapiller hipertansiyon" gelişir (2).

Akut safhada bile pulmoner hipertansiyonun ilk etkilerinden biri, bronkopulmoner arteriyel anastomozların açılması ve çalışmaya başlamasıdır. Bu anastomozlara ayrıca pulmoner arterio-venöz şantların gelişmesi ve etkinleşmesi de katılır. Tüm bu değişikliklerin temel amaç ve sonucu pulmoner arter hipertansiyonunu azaltacak kollateral damarların gelişmesidir. Kardiyopulmoner hastalığı olmayan kişilerde kardiyovasküler yatağın % 25-30 oranında tıkanıklığı pulmoner arter basıncında orta derecede bir artma yapar. Bu olgularda vasküler obstrüksiyonun artması ile hipoksemi ağırlaşır, vazokonstriksiyon stimüle edilir ve bu durum pulmoner arter basıncının daha da artmasına neden olur. Pulmoner arter yatağında % 50'den fazla daralma ortalama pulmoner arter basıncını 30 mmHg'nın üstüne çıkarır. Pulmoner dolaşımdaki obstrüksiyon pulmoner vasküler yatağın % 75'ini aşarsa, sağ ventrikül 50 mmHg'dan çok fazla sistolik basınç oluşturmak zorundadır. Bunun sonucu olarak pulmoner eprfüzyonu korumak için ortalama pulmoner arter basıncı 40 mmHg'yi aşar (Tablo 2).

Pulmoner tromboembolizm seyrinde beklenen bir olay trombüsün spontan ya da fibrinolitik antikoagulanlarla erimesidir. Böyle bir durumda pulmoner arter akımında ani değişimler olacaktır. Ayrıca pulmoner arter yatağında akım redistribusyonuna da rastlanmaktadır. Bu hemodinamik olaylar özet ola-

Tablo 2: MAPPET-Çalışması: hemodinamik patofizyolojik değişikliklere göre hasta grupları (ESC XXII. Kongresinde W. Kasper'in "What have we learned from registries?" konulu konferans notlarından)

Grup 1- Pulmoner hipertansiyon ya da sağ ventrikül basınç yüklenmesi -Normal kan basıncı
Grup 2- Arteriyel hipotansiyon
Grup 3- Kardiyojenik şok
Grup 4- Resusitasyon gereken dolaşım kollapsı

rak pulmoner yatakta kan akım değişikliklerinin ciddi iboyutlarda olduğunu gösterir (3).

Sistemik Dolaşım ve Kalp Fonksiyonlarındaki Değişiklikler

Yukarıda bahsedilen değişiklikler sonunda pulmoner vasküler rezistansta artma olur ve bu da sonuç olarak, sağ ventrikül çıkış yolunda yüklenme ile sol ventrikül preload'unda azalma yapar.

Masif pulmoner tromboembolizmde sağ ventrikül afterload'undaki artma sağ ventrikül miyokard işi ile O₂ tüketimini artırır. Yeterli kan basıncı, sağ ventrikül preload'unda artma ve sabit kontraktileteye karşın, kardiyak indeks azalır. Daha sonra sistemik basınç düşmesi ile birlikte sağ ventrikül basıncı artarken aorta ve sağ ventrikül arasındaki basınç farkı azalır. Her ne kadar sol ventrikül debisinde bozulma tam olarak kardiyak iskemi ile açıklanamasa da; sağ ventrikül dilatasyonu sonucu olan perikardiyal sıkıştırma yukarıdaki olayların bir kısmının nedeni olabilir. Bütün bunlara ilave olarak daha sonra bahsedilecek olan interventriküler septumun sola kayması da debi düşüklüğünün nedenlerinden biridir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, pulmoner hipertansiyon gelişen masif pulmoner tromboembolizmli kişilerde rastlanan sağ ventrikül afterload'undaki artışın, hem sağ ventrikül yetmezliğine hem de sol ventrikül preload'undaki azalmaya neden olduğunu ortaya çıkarmıştır (Tablo 3) (Şekil 1) (Resim 1)

Tablo 3: Akut massif pulmoner embolinin prognozunu etkileyen patofizyolojik değişiklikler (ESC XXII. Kongresinde W. Kasper'in "What we have learned from registries?" konulu konferans notlarından)

		n	Mortalite (%)
Sağ Kalp Yetmezliği (-)	(-)	92	2
Sağ Kalp Yetmezliği (+)	(+)	85	13
Kardiyojenik şok	(+)	37	30
Hemodinamik Stabil > sağ kalp yetmezliği	(-)	8 (600 denek)	1.3



Resim 1: Akut venöz tromboembolizme bağlı hemodinamik etki ile oluşan patofizyolojik değişiklikler. (Sğ V: Sağ ventrikül, SV: Sol ventrikül)

A- Pulmoner emboli öncesi çekilen transtorasik ekokardiyografide yuvarlak, kısa eksen, sol ventrikül papiller adele düzeyinde kesit. Sağ ventrikül ile sol ventrikülü ayıran septumun çemberi düzgün şekilde tamamlanmış görülmektedir.



Resim 1: B- Emboliden çok kısa bir zaman sonra acil çekilen ekoda çember şeklinde olan sol ventrikül kısa eksen görüntüsünün hafif deforme olduğu ve interventriküler septumun sol ventriküle doğru kaydığı saptanmaktadır.



Resim 1: C- Emboli sonu sağ ventrikülde artan basınç ve volum yükü sonucu interventriküler septum tümü ile sol ventriküle doğru kayarak, kısa eksen kesitinde yarım ay şeklinde olan sağ ventrikül tümü ile yuvarlak bir şekil almış; sol ventrikül ise interventriküler septumun sol ventriküle kayması dolayısı ile düzleşerek sol ventrikül kesidine "D" harfi şeklini vermiştir.

Ventriküler Bağımlılık

Pulmoner tromboembolizm sonucundaki ani pulmoner arter basınç yükselmesi sağ ventrikül afterload'unu şiddetle artırır. B yükü sağ ventrikül duvar basıncını artırır, sonunda sağ ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonu gelişir. Sağ ventrikül dilate olurken, interventriküler septum sol ventriküle doğru kayar. B udurum perikard içindeki ventriküllerden özellikle sol ventrikülün doluşunu güçleştirir (perikardial constraint). Ayrıca, sağ ventrikül kontraktıl disfonksiyonu sağ ventrikül debisinin azalmasına neden olur. Böylece sol ventrikül preload'u azalır. Sağ ventrikül genişledikçe sağ atriya dökülen koroner venlerde venöz basınç artar, sol ventrikül diyastolik genişlemesi ise zorlaşır.

Sol ventrikül preload'undaki azalma interventriküler septumun sol ventriküle doğru daha da kaymasına neden olur. Böylece sol ventrikülün tam dolması hem sistemik kalp debisini, hem de basıncın idüşürür. Oluşan bu tablo koroner perfüzyonu bozarak myokarda iskemi yapar. Masif pulmoner tromboembolizmi takiben oluşan sağ ventrikül duvar tansiyonundaki ve oksijen talebindeki ciddi artma iskemi ile sonuçlanır. Klinikte sık rastlanan şok tablosunun bu son hemodinamik bozuklukla ilişkisi olmadığı yüksek ihtimaldir. Bu tablo ilerleyecidir ve perfüzyon sağlanamaz ise sağ ventrikül infarktüsü sonunda şok ve ölüm görülebilir (Tablo 4).

Tablo 4: Pulmoner tromboembolizmde oluşan patofizyolojik değişikliklerin EKG ve Ekokardiyografiye yansması.

(ESC XXII. Kongresinde W. Kasper'in "What we have learned from registries" konulu konferans notlarından)

	ICOPER*	%	MAPPET**
EKG	90		98
EKO	47		84

* Clinical Outcomes in the international Cooperative Pulmonary Embolism Registry (n=2454, 1995-1996)
** The Management Strategy and Prognosis of Pulmonary Embolism Registry Trial (n=1001, 1993-1994)

Pulmoner Tromboembolizmin Pulmoner Dolaşımdaki Fizyopatolojik Etkileri

Akut massif pulmoner tromboembolizmin pulmoner hipertansiyon oluşturmaya rağmen, sağ ventrikülde hipertrofi bulunmaz. Sağ ventrikülde hipertrofi ile birlikte olan pulmoner hipotansiyonlar daima önceden varolan başka bir patolojinin üzerine eklenmiş olarak düşünülmelidir.

Akut pulmoner tromboembolizmde, pulmoner damar yatağının trombüsle daralma oranına göre, değişik derecelerde hipoksi gelişir. Bu klinik tablonun en önemli nedenlerinden biri ventilasyon/perfüzyon "mis-matching"idir (v/a oranı). Hipoperfüzyonlu alan-

larla bu oran artar, perfüzyonu artmış ya da atelektazili bölgelerde ise azalabilir. Önceden mevcut pulmoner arteriovenöz anastomozların açılması ya da patent foramen ovale gibi nedenlerle kalp-akciğer içinde bulunan şantlar da hipoksemi nedeni olabilir. Bazı olgularda ise, kalp debisindeki azalmaya bağlı olarak mikrosatürasyonunda azalma saptanır. Son olarak; hipoksemi olgularında diffüzyon komponentinde değişiklikler düşünülmelidir.

Massif pulmoner tromboembolizmde bile pulmoner infarktüs nadirdir. Gerçek infarktüs bazen otopsielerde bulunur. Bu olgularda genellikle önceden ileri derecede sol ventrikül yetmezliği ya da ağır bir pulmoner hastalık vardır. Önceden sağlıklı olan kişilerde: distal pulmoner arterlerin obstrüksiyonu ya da bronşial arter kanının gelişi ile ortaya çıkan alveolar hemoraji pek çok hastada pulmoner infarktüs gelişmeden düzelir (5).

Kardiyovasküler Sistemdeki Patofizyolojik Değişikliklerin EKG'ye Yansımaları

EKG özellikle akut miyokard infarktüsünden ayırmada yardımcı olur. EKG bu açıdan ilk yapılması gereken testtir. EKG'deki temel değişiklikler sağ ventrikül basınç yükü ile ilgilidir. Massif pulmoner emboli olduğu ukesinleşmiş olan bir dizi hastada aşağıda bildirilen 7 EKG bulgusundan en az üçüne rastlanmıştır: 1. komplet ya da inkomplet sağ dal bloğu, 2. D1 veya aVL'de 1.5 mm'den derin S dalgası, 3. prekordial geçiş hattının V5'e kayması, 4. DII'de olmadığı halde DIII ve aVF'de Qs, 5. extremité derivasyonlarında voltaj düşüklüğü, 6. DIII, aVF ve V1-42te T dalga tersliği. EKG'deki beklenen klasik bulgu sağ ventrikül basınç yükünü gösteren S1-Q3 örneği olmalıdır. Ne yazık ki, bu ve yukarıda bahsedilen EKG bulguları sağ ventrikül yüklenmesi oluşturan diğer nedenlerden de meydana gelebilmektedir. Özellikle kronik korpulmonalede oluşan fizyopatolojik değişikliklerin hemodinamik sonuçları yukarıda anlatılan EKG değişikliklerinin çoğunu oluşturabilir. Burada yapılabilecek ayırıcı tanı araştırması için bir önceki EKG'nin normal çıkması; bunra karşılık akut, yeni sağ ventrikül yüklenme örneklerinin yeni EKG'de saptanması massif pulmoner embolinin tanısı için yeterlidir (6-10).

Ekokardiyografide Görülen Fizyopatolojik Değişiklik Bulguları

Venöz tromboembolizm sonunda oluşan akut massif akciğer embolisinde ekokardiyografi çok çabuk ve kolay uygulanabilmesi açısından rakipsizdir. Önemli ölçülerdeki pulmoner tromboembolizmin oluşturduğu hemodinamik değişiklikleri, iyi görüntü alınabilen vakalarda yüksek doğrulukta ortaya koyabilir.

Özellikle, testin noninvaziv ve tekrarlanabilir olması, olayın izlenebilmesine olanak sağlar. Akut dispne, göğüs ağrısı, kardiyovasküler kollaps ve pek çok diğer benzeri semptom ve bulgularla acile başvuran hastalarda akut massif pulmoner tromboembolizmin patofizyolojik değişiklik sonuçlarını ortaya koyabilmek mümkündür. Özellikle Doppler yöntemi ile, pulmoner arter basıncında ciddi yükselmenin saptanması halinde, sağ ventrikül basınç yüklenmesi ve disfonksiyonunu emboliye bağlamak kolaylaşır. Hemodinamik önemde olan bir pulmoner tromboembolizmi dilate ve hipokinetik sağ ventrikül, sağ ventrikül/sol ventrikül oranında artma (özellikle sol ventriküle doğru kayan interventriküler septum dolayısı ile), proksimal pulmoner arterlerin dilatasyonu, triküspit regürjitan jet velositesinin artması (3-3.5 m/s) ile tanımak kolaydır. İnferior vena kavanın iki boyutu görüntülenmesinde inspirasyonda kollaps görüntüsünün oluşmaması önemlidir (11). (Tablo 5) (Resim 2, Resim 3).

Tablo 5: Kardiyovasküler sistemde pulmoner tromboembolinin oluşturduğu patofizyolojik değişiklikler (ESC XXII. kongresinde Arnaud Perrier'in "Current Diagnostic Strategies" konulu konferans notlarından)

	Duyarlılık	Özgürlük
	%	%
Küçük Pulmoner Emboli	70	90-95
Massif Pulmoner Emboli	95	95*

*Kronik pulmoner emboli olmayan hastalarda

-En sık kullanılan kriterler:

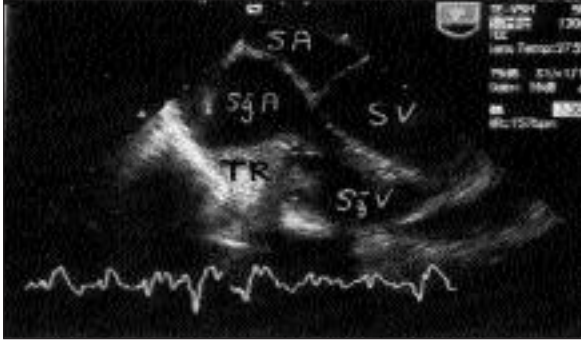
Sağ ventrikül dilatasyonu (göz kararı, kabaca)

Triküspid regürjitasyon hızı (2.7m/sn sınır)

-Ayırıcı tanı (tamponad, kardiyojenik şok vb.)

Son zamanlarda, pulmoner tromboembolizmin patofizyolojik anormallikleri içinde sağ ventrikül duvar anormallikleri de zikredilmektedir. Nedeni tam açıklanamamakla birlikte, sağ ventrikül hipokinezisi apeksi içine almamakta; apikal hareket normal devam etmektedir. Bu durum diğer nedenli sağ ventrikül yüklenmelerinde görülmemektedir (12,13).

Akut ve subakut pulmoner tromboembolizmin fizyopatolojik değişiklikleri ekokardiyografi yardımı ile yapılabilir. Subakut tromboembolizmde sağ ventrikül serbest duvar kalınlığı 5 mm'den fazla, 3.7 m/sn'den fazla triküspit regürjitasyon hızı, normal inspiratuvar inferior vena kava kollapsı en sık rastlanan, nispeten duyarlı bulgulardandır. Transözefageal ekokardiyografi transtorasik ekokardiyografide saptanan bulguları ortaya koyabildiği gibi özellikle yatak başı yapılan incelemeler pulmoner tromboembolizmin sonucu oluşan şoklu olguların kesin tanısı için çok yararlıdır (4).



Resim 2: Transözefageal ekokardiyografik görüntü: Yirmi iki yaşında polis okulu öğrencisi pulmoner embolizasyon dolayısı ile başka bir merkezde sağ atriyum ve ventrikülde kitle saptanması dolayısı ile ameliyat edilmiş. Nekrotik fibrinli bir trombotik kitlenin sağ ventrikül ve sağ atriyumun triküspid civarında bulunduğu saptanarak çıkarılmış. Kliniğimizde yapılan incelemede "Behçet Hastalığı" saptanan hasta sağ kalpten kalkan embolizasyonla genel durumunun bozulması sonucu vefat etti. (SA: Sağ atriyum, SV: Sol ventrikül, Sğ A: Sağ atriyum, TR: Trombüs, Sğ V: Sağ ventrikül)



Resim 3: Birkaç yıl önce tam blok nedeni ile DDD pace-maker yerleştirilen hastanın pacelead'inde triküspit kapak civarında yerleşmiş 4x1.5 cm ebatlarında trombus. Hasta tanıyı takiben yapılan antikoagulasyondan yarar görmediği için cerrahi tedavi planlanırken massif bir pulmoner emboli sonucu vefat etti. Transözefageal ekokardiyografik görüntü.

(TR: lead üzerinde trombus, Sğ V: Sağ ventrikül)

Kaynaklar

1. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000; 48: 23-33.
2. Task Force Report Guidelines on Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
3. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the international Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000; 118: 33-8.
4. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 339: 93-104.
5. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Lancet* 1999; 353: 1386-9.
6. Yoshinaga T, Ikeda S, Nishimura E, et al. Serial changes in negative T wave on electrocardiogram in acute pulmonary thromboembolism. *Int J Cardiol* 1999; 72: 65-72.
7. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, et al. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads – 80 case reports. *Chest* 1997; 111: 537-43.
8. Hubloue I, Schoors D, Diltzer M, et al. Early electrocardiographic signs in acute massive pulmonary embolism. *Eur J Emerg Med* 1996; 3: 199-204.
9. Panos RJ, Barish RA, Whye DW Jr, et al. The electrocardiographic manifestations of pulmonary embolism. *J Emerg Med* 1988; 6: 301-7.
10. Watanabe T, Kikushima S, Tanno K, et al. Uncommon electrocardiographic changes corresponding to symptoms during recurrent pulmonary embolism as documented by computed tomography scans. *Clin Cardiol* 1998; 21: 858-61.
11. Come PC. Echocardiographic evaluation of pulmonary embolism and its response to therapeutic interventions. *Chest* 1992; 101: 1515-62S.
12. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, 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: 1230-35.
13. Hyers TM. Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1-14.
14. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. In Braunwald E, ed: *Heart disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine* 5. Ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997. pp. 1582-600.