

TANI YAKLAŞIMI

Pulmoner tromboembolizm (PTE) kuşkusu ile başlanan antikoagülan tedavinin yüksek kanama riski taşıması, tanının en kısa sürede doğrulanmasını ya da dışlanmasını gerektirir. Klinik bulguların nonspesifik olması, klinik tanıyı çoğu kez olanaksız kılar. Pulmoner anjiyografi invaziv, kolay ulaşılamayan ve bazen yorumlaması zor bir tanı yöntemidir. Pulmoner tromboembolizm kuşkusu ile incelenen geniş hasta serilerinde PTE prevalansı, %10-35 gibi düşük oranlarda bulunmuştur (1-5).

Bu nedenlerle invazif tanı yöntemlerine gereksinimi büyük ölçüde ortadan kaldıran, acil birimlerde, hastane yatışlarında, yoğun bakım ünitelerinde test edilen, noninvaziv tanı stratejileri; klinik değerlendirme, D-dimer, alt ekstremite kompresyon ultrasonografisi, spiral BT anjiyografi ve ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi gibi yöntemlerin değişik kombinasyonlarını barındırır (1,2,4-8).

Algoritma seçiminde; hekimin sahip olduğu yerel olanaklar, bu incelemeleri yapan kişilerin tecrübesi, maliyet ve kullanılan testlerin kanıta dayalı güvenilirlik oranları göz önüne alınmalıdır. Tanısal algoritmaların çoğu, hemodinamik olarak stabil olan ayakta hastalara yöneliktir.

Tanı stratejileri; klinik tabloya (nonmasif-submasif-masif), yaşa, akciğer rezervine, ek hastalıkların varlığına, şiddetine ve ilgili birimin olanaklarına göre farklılıklar gösterebilir. Örneğin; nefes darlığı ve çarpıntı yakınması ile polikliniğe başvuran, akciğer grafisi normal bulunan PTE kuşkulu genç bir hastada, klinik olasılık skorlaması ile birlikte D-dimer ve gerekirse görüntüleme yöntemi olarak perfüzyon sintigrafisini içeren bir yaklaşım uygulanırken; Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve solunum yetmezliği nedeniyle serviste yatan bir hastada, ilk inceleme olarak doğrudan bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi istenebilir. Gebelerde akut PTE kuşkusu varlığında farklı bir strateji izlenir (Bakınız: *Özel durumlarda venöz tromboembolizm tanısı ve tedavisi*).

Buna karşılık hipotansiyon ve şok tablosu ile acil polikliniğe başvuran, bilinci kapalı ve hemodinamisi stabil olmayan bir hastada, öncelikle ekokardiyografi ile doğrudan masif PTE'den kuşkulabileceği gibi, kardiyojenik şok veya kalp tamponadı gibi ayırıcı tanıya giren hastalıklar da dışlanabilir.

1. Acil Polikliniğe Ayaktan Başvuran Pulmoner Tromboembolizm Kuşkulu Stabil Hastalarda Tanı

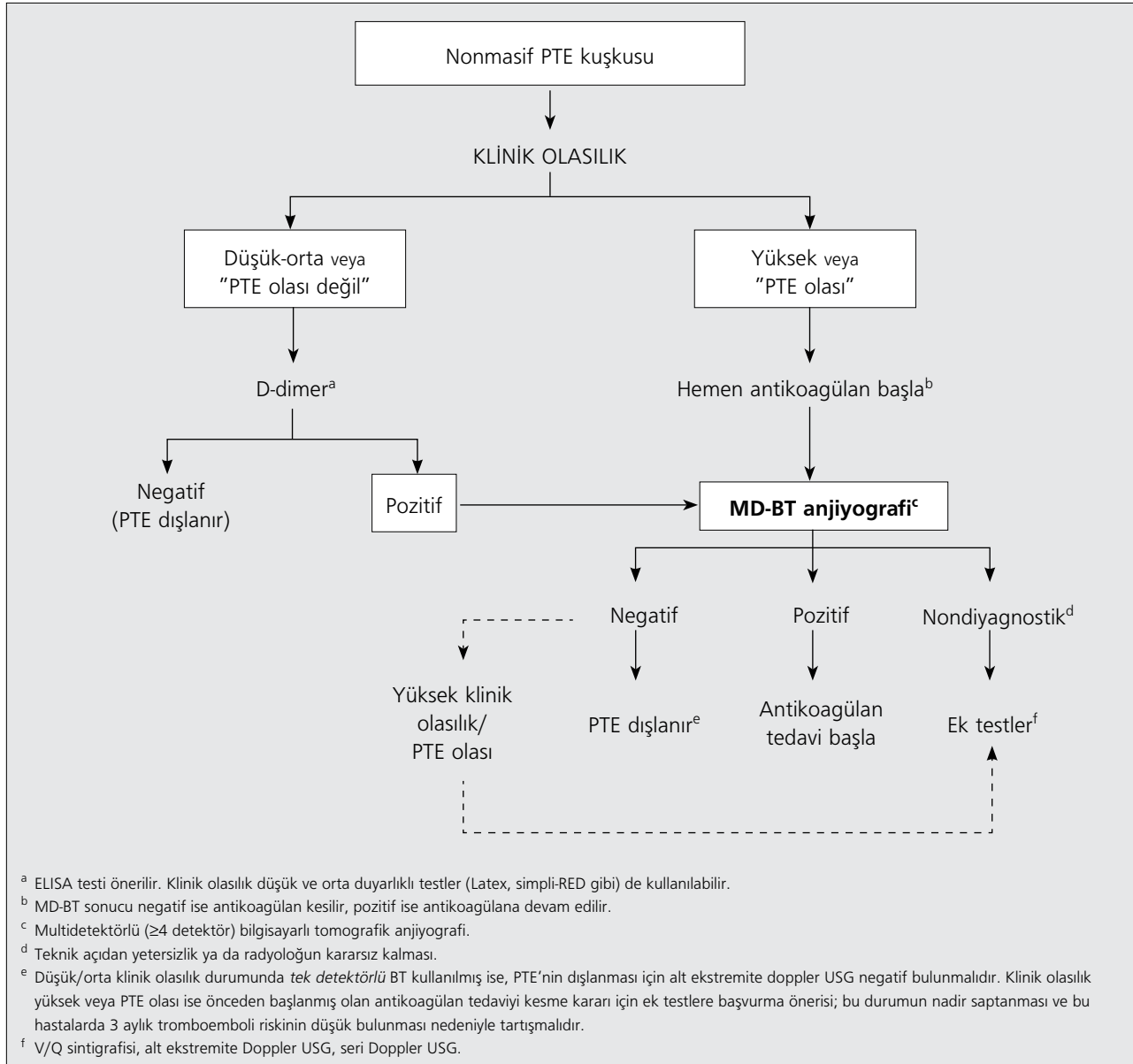
İlk Aşama

Pulmoner emboliyi düşündüren semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalardaki PTE prevalansı yaklaşık %30 civarındadır (9). Bu nedenle algoritmik yaklaşımda ilk aşama; PTE'nin dışlanması ve gereksiz tanısal testlerin uygulanmasının önlenmesidir. Düşük maliyet nedeniyle öncelikli olarak klinik olasılık değerlendirmesi (Wells veya modifiye Geneva kriterleri) ve D-dimer testi kombinasyonu kullanılır (Şekil 1, 2). Bu dışlama stratejisinin genç ve ek hastalığı bulunmayan hastalarda güvenilirliği yüksektir. Son yıllarda cerrahi geçiren hastalar hariç; yaşlılarda, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kalp yetersizliği ve malignitesi bulunan PTE kuşkulu hastalarda da güvenli olarak kullanılmaktadır (10,11).

Yüksek duyarlılıklı klasik ELISA, hızlı ELISA (VIDAS) ve turbidimetrik (örneğin; tinaquant) testlerin negatif bulunduğu düşük ve orta klinik olasılıklı olgularda VTE prevalansı oldukça düşüktür ve hastalığın dışlanması için spesifik görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur (1,12-16). Bu dışlama stratejisi ile PTE kuşkulu hastaların yaklaşık %30'unda ileri görüntüleme yöntemlerine gereksinim kalmadan PTE dışlanır (17). Bu şekilde tedavi başlanmadan izlenen hastalarda üç aylık tromboembolik riski %1'in altında bulunmuştur (17,18). Yüksek duyarlılıklı olmayan D-dimer testlerinin (simpli-RED, latex) negatifliği ise ancak düşük klinik olasılıklı hastaların dışlanmasında kullanılabilir (2,3). PTE dışlanmasından sonraki üç aylık izlem sırasında, nüks oranının %3'den az bulunduğu stratejiler "güvenli" olarak değerlendirilir (17).

Acil polikliniklere ayaktan başvuran hastalarda, klinik skorlama ve D-dimer düzeyinin beraber değerlendirilmesi yapılmadan, BT veya sintigrafisi istenmesi halinde, %5-10 yanlış pozitif PTE tanısı konulabilmektedir (12,19).

Klinik skorlamanın yüksek olasılıklı (veya PTE olası) olarak bulunduğu hastalarda, D-dimer incelemesi yapılmadan, görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilir (20,21).



Şekil 1. Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda BT öncelikli tanısal yaklaşım

İkinci Aşama

Pulmoner emboli ilk aşamada dışlanmadığında, ya da hasta başlangıçta yüksek klinik olasılıklı ise, multidetektörlü bilgisayarlı tomografi (MD-BT) anjiyografi, V/Q sintigrafisi ve alt ekstremitte kompresyon USG gibi görüntüleme yöntemleri ile tanı doğrulanmalı ya da dışlanmalıdır (Şekil 1, 2).

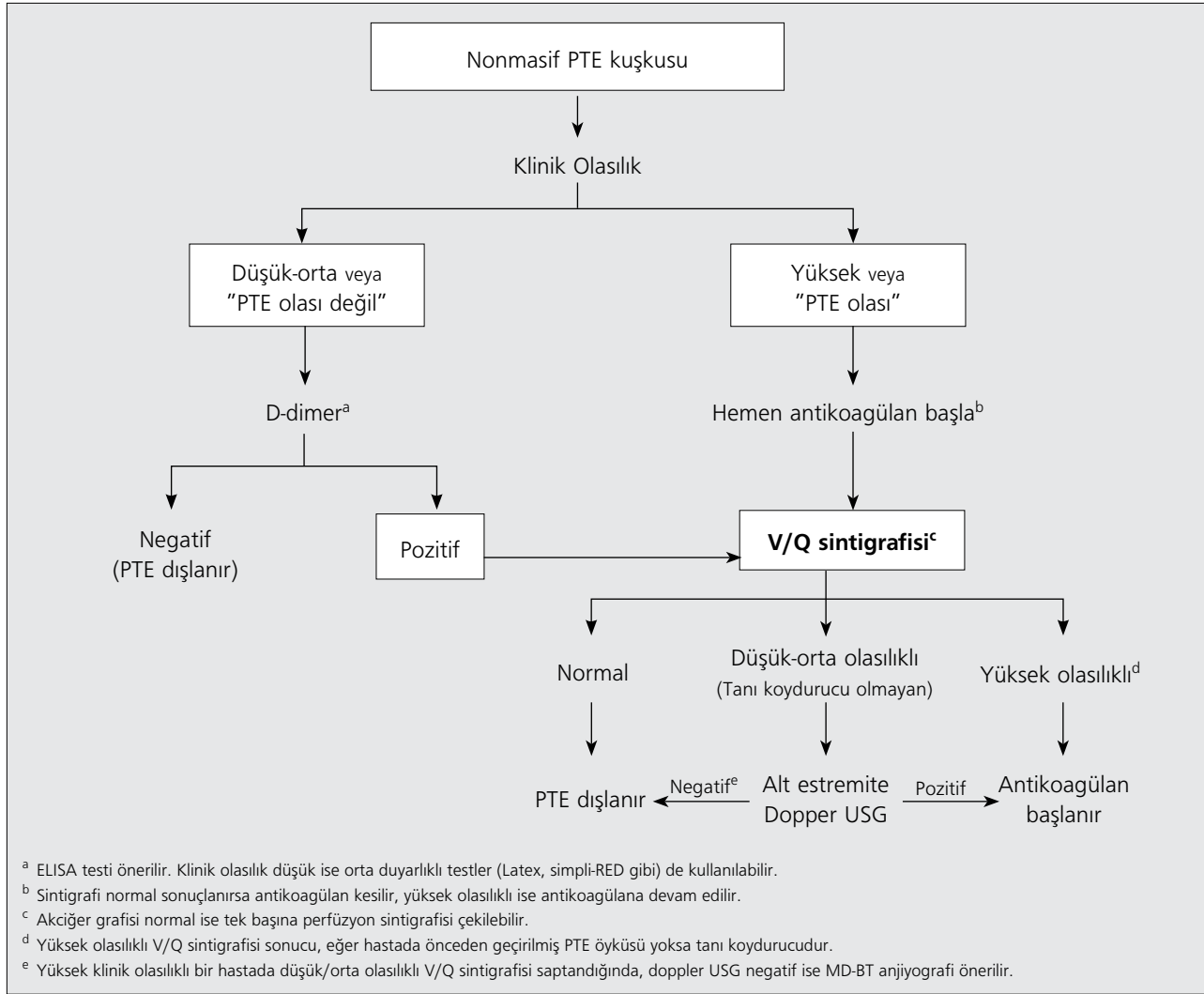
MD-BT Anjiyografi

Günümüzde çok detektörlü BT (detektör sayısı ≥4), çok kesitli çekimler ve rekonstrüksiyon teknikleri sayesinde bu aşamada öncelikli olarak başvurulanan görüntüleme yöntemidir. Tanı için en az bir segmental trombus varlığı gösterilmelidir. Detektör sayısı >64 olan spiral BT incelemesi ile subsegmenter düzeyde de güvenli sonuç alınmaktadır (22-24). Klinik olarak düşük/orta olasılıklı değerlendirilen hastalarda, tek detektörlü BT'nin normal bulunması tek başına PTE'yi dışlamaya yetmez. Bu durumda PTE'nin dışlanması için alt ekstremitte USG ile proksimal trombusün

negatif bulunması gereklidir (25,26). Buna karşılık çok detektörlü BT, aynı durumdaki PTE kuşkulu hastalarda tek başına dışlama için yeterli olabilir.

Klinik skorlama düşük/orta, negatif D-dimer ve çok detektörlü BT negatifliği ile PTE tanısının dışlandığı iki önemli çalışmada, tedavisiz izlenen hastalarda üç aylık VTE insidansı %1,1 ve %1,3 bulunmuştur (17). Bu hastalarda nondiyagnostik (radyoloğun kararsız kaldığı) BT sonucu alındığında, ek testler (V/Q sintigrafisi, alt ekstremitte Doppler USG, seri Doppler USG, pulmoner anjiyografi gibi) yapılmalıdır (Şekil 1).

Yüksek klinik olasılıklı hastalarda, MD-BT ile yanlış negatif sonuçlar bildirilmiştir (13). Ancak bu durumun nadir olması ve bu hastalarda 3 aylık tromboemboli riskinin düşük bulunması nedeniyle, klinik skorlaması yüksek olarak değerlendirilen hastalarda, çok detektörlü BT anjiyografi normal bulunduğu alternatif görüntüleme yöntemlerinin kullanılması konusu tartışmalıdır (2).



Şekil 2. Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda V/Q öncelikli tanısal yaklaşım

Alt Ekstremitte Doppler Ultrasonografi

Pulmoner tromboembolizm olgularının yaklaşık %30-50'sinde, alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi ile trombüs varlığı saptanmıştır (4,27,28). Özellikle renal yetersizlik, kontrast alerjisi ve gebelik gibi rölatif kontraindikasyonlar varlığında, MD-BT öncesi alt ekstremitte ultrasonografi incelemesi, antikoagülan tedavi başlanması için tanı koydurucu olabilir (15,29,30).

Ventilasyon-Perfüzyon Sintigrafisi

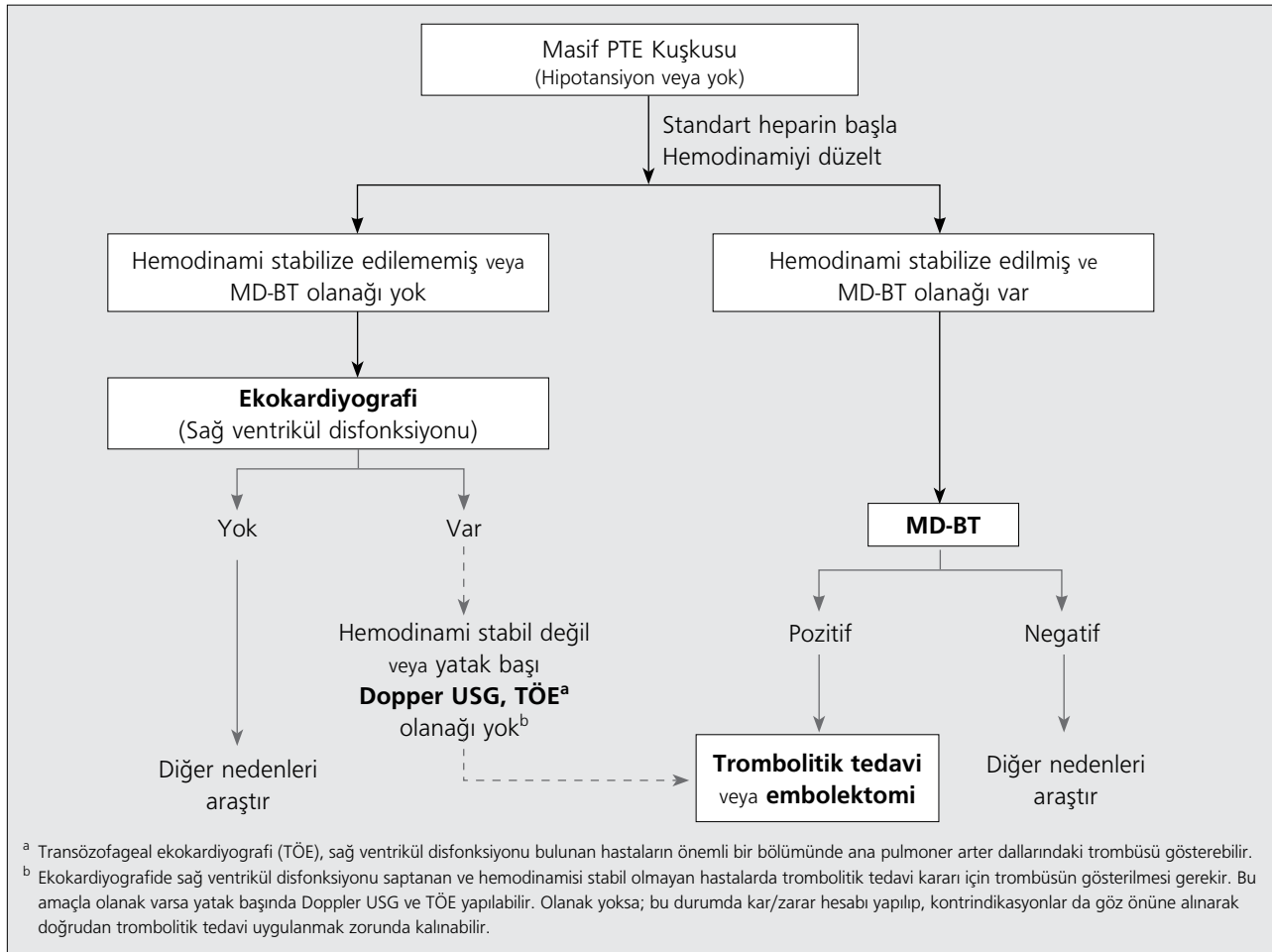
Bu aşamada, olanak bulunan merkezlerde, MD-BT anjiyografi yerine ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisi kullanılması bir seçenektir. Özellikle BT'ye göre daha az radyasyon riski taşıması nedeniyle, genç kadınlarda, göğüs kanseri riskini azaltmak amacıyla tercih edilebilir (31). Başlangıç incelemesinde akciğer grafisi normal bulunan genç hastalarda, BT anjiyografi yerine V/Q sintigrafisi veya tek başına perfüzyon sintigrafisinin tanı değeri yüksektir (Şekil 2) (32).

Normal sintigrafi ile PTE'nin dışlandığı çalışmalarda, hastalarda üç aylık VTE riski %1'in altında bulunmuştur (33-40). Buna karşılık PTE kuşkulu hastaların ancak %20'sinden azında sintigrafinin normal sonuçlandığı bilin-

melidir (6). Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi sonucu; yüksek ve orta klinik olasılıklı hastalarda büyük oranda tanı koydurucudur (Bakınız: akciğer sintigrafisi). Ancak, hastada önceden geçirilmiş PTE öyküsü varsa ya da klinik olasılık düşük ise ek testler (alt ekstremitte Doppler USG, BT anjiyografi, seri Doppler USG gibi) önerilir. Tüm bu sonuçlara karşılık, V/Q sintigrafisi ile acil birimlerde PTE kuşkulu hastalarda %30-50 civarında tanı sağlanır (41-43).

Şekil 2'de gösterilen algoritmada; hastanın hangi klinik skorlama düzeyi ile V/Q sintigrafisi çekimine geldiği daha sonraki karar aşamasında önemlidir. Tanı koydurucu olmayan (düşük-orta olasılıklı) sintigrafide, klinik skorlama düşük olasılıklı ve alt ekstremitte Doppler USG negatif ise; PTE dışlanır (41,42,44). Buna karşılık yüksek klinik olasılıklı bir hastada sintigrafi tanı koydurucu değilse (orta/düşük olasılıklı) ve alt ekstremitte Doppler USG negatif bulunmuşsa, MD-BT anjiyografi önerilir (Şekil 2).

Başlangıçta hemodinamisi stabil olduğu halde ciddi hipoksemi, EKG'de anterior prekordiyal derivasyonlarda T negatifliği, ST değişiklikleri, S₁Q₃T₃ veya psödoinfarktüs paterni (QR) saptanan, sintigrafide bilateral yaygın segmenter tutulum veya spiral BT anjiyografide bilateral santral



Şekil 3. Masif pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması

damarlarda yaygın trombüs gözlenen veya BNP, Pro-BNP ve troponin T gibi kardiyak belirteçleri pozitif saptanan hastalar, submasif PTE grubuna girebileceklerinden dolayı, bu hastalara ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır (45-47).

Yüksek klinik olasılıklı hastalarda ilk iki aşamada, ek testlere rağmen, PTE tanısı hala doğrulanmamış veya dışlanamamış ise, bu durumda pulmoner anjiyografi indikasyonu vardır.

2. Hastanede Yatan Pulmoner Tromboembolizm Kuşkulu Hastalarda Tanı

Hastanede yatan, özellikle yaşlı ve ek hastalığı bulunan hastalarda, D-dimer testi, çoğunlukla PTE dışı nedenlerle pozitif olabilir. Yaşlı, altta yatan ağır ek hastalığı bulunan PTE kuşkulu hastalarda, klinik skorlamanın prediktif (öngörücü) değeri ve D-dimer testinin güvenilirliğini azalmaktadır (14,48,49).

Günümüzde, yatan hastalarda PTE kuşkusu varsa ilk inceleme olarak multidetektör (≥4) spiral BT anjiyografi önerilir. Multidetektör BT anjiyografiye aynı seansta alt ekstremitte BT venografi eklenmesi, tanı şansını artırır (2). Ancak bu ek incelemenin ek radyasyon yükü dışında, alt ekstremitte doppler USG görüntülemesine göre tanısallık üstünlüğü yoktur (50). Mobilizasyonu zor hastalar için, BT veya sintigrafi öncesi yatak başı uygulanabilen Doppler USG ile derin ven trombozunun saptanması, erken tanı açısından önemli bir avantaj sağlar.

Yaş arttıkça ve kronik kardiyopulmoner hastalık (özellikle KOAH) varlığında nondiyagnostik sintigrafi oranı yükselir (49,51,52). Ayrıca bu durumlarda, yüksek olasılıklı perfüzyon sintigrafisinin pozitif beklenen değeri de düşer (41,53,54). Bu nedenle yaşlı ve kardiyopulmoner hastalığı bulunan PTE kuşkulu hastalarda önerilmemekle birlikte, sintigrafi kullanılacak ise mutlaka ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi birlikte yapılmalıdır.

3. Masif PTE Düşünülen Hastalarda Tanı

Masif PTE olgularında ölümlerin %50'den fazlası, ilk 1 saat içinde gelişmektedir (55). Ani dispne, siyanoz, akut sağ kalp yetersizliği bulguları ve hipotansiyon gibi bulgularla masif PTE'den kuşku edilen durumlarda, kanama riski yüksek değilse derhal standart heparin ile antikoagülan tedaviye başlanmalıdır.

Eğer hastanın hemodinamik durumu uygun ve olanak varsa bu aşamada MD-BT anjiyografi çekilmelidir. Klinik olarak masif PTE kuşkulu hastada MD-BT anjiyografide yaygın/büyük trombüs varlığı, trombolitik tedavi kararı için yeterli olacaktır. Buna karşılık ciddi hemodinamik bozukluk nedeniyle BT çekilemediğinde; hem acil reperfüzyon tedavi kararı için sağ ventrikül disfonksiyonunun saptanması, hem de bu tabloya neden olabilecek diğer durumların (aort diseksiyonu, akut koroner sendrom, valvuler disfonksiyon ve perikard tamponadı gibi) ayırıcı tanısı için acilen yatak başında trans-

torasik ekokardiyografi yapılmalıdır (Şekil 3). Bu inceleme ile bazen intrakardiyak trombüs gözlenebilir (56-58). Yatak başında alt ekstremitte doppler USG uygulanması ile trombotik olay kanıtlanabilir. Ultrasonografide pozitif sonuç alınması trombolitik tedaviye başlanmasını sağlar.

Yatak başında uygulanabilen transözefageal ekokardiyografi, sağ ventrikül disfonksiyonu tanısı yanında patent duktus arteriosus, intrakardiyak ve ana pulmoner arterlere ilişkin trombüsleri, transtorasik ekokardiyografiden daha iyi görüntüleme olanağı sağlayabilir (59-61).

KAYNAKLAR

1. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, 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.
2. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-9.
3. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352:1760-8.
4. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, 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;371:1343-52.
5. 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.
6. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:997-1005.
7. Wells PS, Anderson DR, Rodger 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;83:416-20.
8. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864-71.
9. Kruip MJHA, Leclercq MGL, van der Heul C, et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003;138:941-51.
10. Sohne M, Kruip MJ, Nijkeuter M, et al. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006;4:1042-6.
11. Kruip MJ, Söhne M, Nijkeuter M, et al. A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 2006;260:459-66.
12. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296-304.
13. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multi-detector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317-27.
14. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001;161:92-7.
15. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165-71.
16. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:812-21.
17. Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, et al. 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;162:1631-5.
18. Anderson DR, Wells PS, Kovacs M, et al. Use of spiral computerized tomography (CT) to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department (abstract). *Thromb Haemost* 2001;7:OC156.
19. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589-602.
20. Rathburn SW, Raskob GE, Whittset TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:227-32.
21. Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED Study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med* 1995;36:2380-7.
22. Ghaye B, Szapiro D, Mostara I, et al. Peripheral pulmonary arteries: How far in the lung does multi-detector row spiral CT allows analysis. *Radiology* 2001;219:629-36.
23. Carrier M, Righini M, Wells PS, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography; incidence and clinical implication. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010;8:1716-22.
24. Salaun PY, Couturaud F, LE-Duc Pennec A, et al. Noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 2011;139:1294-8.
25. Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Fam Med* 2007;5:63-73.
26. Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. *BMJ* 2004;329:821.
27. 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;129:1044-9.
28. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;128:243-5.
29. Elias A, Colombier D, Victor G, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004;91:187-95.
30. Righini M, Le GG, Aujesky D, Roy PM, et al. Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2009;7:406-12.
31. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography: an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-84.
32. Stein PD, Sostman HD, Dalen JE, et al. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:140-9.

33. Musset D, Parent F, Meyer G, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002;360:1914-20.
34. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, 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;116:291-9.
35. Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med* 1996;156:531-6.
36. Kruit WH, de Boer AC, Sing AK, van Roon F. The significance of venography in the management of patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 1991;230:333-9.
37. Van Beek EJ, Kuyper PM, Schenk BE, et al. A normal perfusion lung scan in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Frequency and clinical validity. *Chest* 1995;108:170-3.
38. Van Beek EJ, Kuijper PM, Büller HR, et al. The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1997;157:2593-8.
39. Groot MR, van Marwijk Kooy M, Pouwels JG, et al. The use of a rapid D-dimer blood test in the diagnostic work-up for pulmonary embolism: a management study. *Thromb Haemost* 1999;82:1588-92.
40. Miniati M, Monti S, Pratali L, et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med* 2001;110:528-35.
41. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, 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;160:512-6.
42. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-9.
43. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs. ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2743-53.
44. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005;331:259.
45. Vuilleumier N, Righini M, Perrier A, et al. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in non massive pulmonary embolism. *Thromb Res* 2008;121:617-24.
46. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817-22.
47. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mmHg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777-81.
48. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190-5.
49. 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;109:357-61.
50. Goodman LR, Stein PD, Matta F, et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *Am J Roentgenol* 2007;189:1071-6.
51. Stein PD, Gottschalk A, Saltzman HA, Terrin ML. Diagnosis of acute pulmonary embolism in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1452-7.
52. Lesser BA, Stein PD, Chen J, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992;102:17-22.
53. Stein PD, Coleman RE, Gottschalk A, et al. Diagnostic utility of ventilation/perfusion lung scans in acute pulmonary embolism is not diminished by pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:604-6.
54. Stein PD, Gottschalk A, Henry JW, Shivkumar K. Stratification of patients according to prior cardiopulmonary disease and probability assessment based on the number of mismatched segmental equivalent perfusion defects. Approaches to strengthen the diagnostic value of ventilation/perfusion lung scans in acute pulmonary embolism. *Chest* 1993;104:1461-7.
55. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.
56. Torbicki A, Galie` N, Covezzoli A, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2245-51.
57. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest* 2005;127:1051-3.
58. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol* 2005;99:381-8.
59. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001;85:628-34.
60. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs. spiral CT. *Chest* 1997;112:722-8.
61. Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med* 1998;24:429-33.