

PULMONER TROMBOEMBOLİZMDE TANI

İlk değerlendirmede kullanılan testler

Pulmoner tromboembolizm tanısı için öncelikle hastalıktan kuşkulandırılması gerekir. Klinik ve fizik muayene bulguları özgün değildir. Akciğer grafisi, EKG, biyokimyasal incelemeler ve arter kan gazlarının klinik değerlendirmeye katkısı vardır. Ancak bunlar kesin tanı için yeterli olamazlar.

Akciğer grafisi

Kardiopulmoner hastalığı bulunmayan PTE'li hastaların yaklaşık %20'sinde akciğer grafisi normaldir. PTE'de saptanabilecek akciğer grafi bulguları Tablo 1'de sunulmaktadır. Bu bulgular PTE'ye özgü değildir (1-3). Akciğer grafisi normal olan ancak hipoksemi saptanan bir hasta- da hava yolu obstrüksiyonu bulguları yoksa PTE kuşkusu ön plana çıkarılmalıdır.

Elektrokardiyogram (EKG)

PTE olgularında saptanabilecek EKG bulguları Tablo 2'de yer almaktadır (4). Bu bulgular PTE için özgün değildir; daha çok miyokard infarktüsü, perikardit gibi ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların tanınmasında önem taşırlar (5). Nonmasif PTE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir.

Arteriyel kan gazları

Akut PTE'li hastalarda arteriyel hipoksemi ve respiratuar alkaloz sık gözlenen değişikliklerdir. Hastaların çoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanır (1,5). Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir. Arteriyel kan gazları, hastalığın ciddiyeti hakkında da bir fikir verebilir. Arteriyel oksijen saturasyonu

nu %95 ve üzerinde ise mortalite hipoksemik hastalara göre daha düşüktür (6).

D-dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (7,8). D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür (9,10). Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır infeksiyonlar, SLE, gebelik vb. durumlarda da test pozitif bulunabilir (10).

D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre belirgin şekilde yüksektir (9).

Kantitatif ölçüm için ELISA ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) yöntemleri, kalitatif ölçümler için Mikrolateks, "Red cell" aglütinasyon (SimpliRED) ve klasik Lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır (10-13). Bu testler arasında klasik Lateks aglütinasyon testi ve Red cell aglütinasyon testi (SimpliRED) en az duyarlı, ELISA ve Turbidimetrik test ise en duyarlı olanlardır (13).

D-dimer negatifliği özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda PTE'nin dışlanmasında kullanılır (9,10,14-16). Normal serum D-dimer düzeyi, yüksek klinik olasılıklı hastalarda PTE'yi dışlatamaz. Hastanede yatan, yaşlı ve komorbiditesi bulunan hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşüktür. Bu nedenle kullanımı önerilmemektedir. PTE yönünden yüksek riskli gruplarda (kanser, yoğun bakım hastası, ileri yaş hastanede yatanlarda) düşük serum D-dimer düzeyi, PTE'yi tek başına dışlayamaz (Negatif prediktif değer <%80) (10). D-dimer testinin klinik kullanımından "tanı stratejileri" bölümünde ayrıca söz edilmiştir.

Akciğer sintigrafisi

Önceleri kullanımı çok yaygın olan sintigrafi, özellikle çok detektörlü (≥ 4) BT anjiyografi sonrası daha az sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Sintigrafi BT anjiyografi bulunmayan hastanelerde, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat spiral BT'nin tanı sağlamadığı (nondiyagnostik bulunduğu) durumlarda ve kontrast madde allerjisi öyküsü veya renal bozukluğu olan hastalar için alternatif bir seçenektir. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir (17). Amfizem, bronşektazi, akciğer apsisi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite vs) plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir. Bu durumlarda ventilasyon sintigrafisi akut PTE dışında perfüzyon defektlerine neden olabilen, ancak ventile olmayan anormal akciğer sahalarını göstererek perfüzyon sintigrafisinin duyarlılığını artırır.

Ventilasyon sintigrafisi çekilemediği durumlarda perfüzyon sintigrafisi akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilebilir. Eşlik eden kardiopulmoner hastalığı bulunmayan, normal akciğer grafisine sahip olan PTE kuşkulu hastalarda çekilecek perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması PTE tanısının dışlanması için yeterlidir. Normal perfüzyon sintigrafisi bulguları saptanan PTE kuşkulu hastalarda PTE riski %1'in altında bulunmuştur (17,18).

Tablo 1. PTE'li hastalarda saptanabilecek akciğer grafisi bulguları

Çizgisel (subsegmental) atelektazi
Plevral sıvı
Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü)
Diyafragma yükselmesi
Pulmoner arter genişlemesi
Ani damar kesilmesi
Sağ ventrikül belirginleşmesi
Lokal damarlanma azalışı – saydamlık artışı (Westermarck işareti)

Tablo 2. PTE'li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları

Sinüs taşikardisi
Atriyal ekstrasistol
Atriyal fibrilasyon (yeni gelişen)
Sağ dal bloğu
Akut sağ ventrikül disfonksiyonu örneği (S ₁ Q ₃ T ₃)
DIII ve aVF'de Q dalgası
V ₁ 'de QR
Sağ aks sapması
Sağ ventrikül yüklenme bulguları:
• V ₁ 'den V ₃ ya da V ₄ 'e kadar T dalgasında negatifleşme, V ₅ 'de S dalgası, sağ dal bloğu
• V ₄₋₆ 'da ST çökmesi, V ₁ , aVR ve DIII'de ST yükselmesi

Tek başına orta, düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi (tanı koydurucu olmayan) PTE'yi dışlayamaz veya PTE tanısı koyduramaz. V/Q sintigrafisi klinik skora birliktedir değerlendirilmelidir. Düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise PTE'yi büyük ölçüde dışlar (17).

Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisinin pozitif prediktif değeri pulmoner anjiyografi ile karşılaştırmalı çalışmalarda %85 civarında bulunmuştur. PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) çalışmasında yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılığı bulunan PTE kuşkulu hastaların %96'sında anjiyografi ile pulmoner emboli saptanmıştır (17). Bu durumda antikoagülan tedavi başlanması önerilir. Yüksek olasılıklı sintigrafik bulguları saptanan hastalarda eskiden geçirilmiş PTE öyküsü mevcut veya benzer eski sintigrafik bulgular var ise ya da klinik düşük olasılıklı ise tanı koydurucu değildir (17,19). Alternatif bir görüntüleme yöntemine (örneğin spiral BT) başvurulmalıdır.

PTE sonrası endojen trombolitik aktivite nedeniyle tıkalı damarlarda hızlı bir reperfüzyon gelişir. Bundan dolayı PTE'den kuşku edilen hastalarda sintigrafi mümkün olduğu kadar erken (ideali ilk 24 saat içinde) çekilmelidir.

Spiral bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BT-Anjiyografi)

PTE tanısı için yapılacak olan spiral BT anjiyografide kontrast madde belli bir protokol ile ve dinamik olarak uygulanmalıdır. BT anjiyografi pulmoner arter yatağında ki trombüsü segmenter düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) spiral BT'nin subsegment ve ötesi periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar. Çok detektörlü spiral BT ile yapılan PIOPED II çalışmasında düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda yöntemin negatif prediktif değeri sırasıyla %96 ve %89 bulunmuştur. Buna karşılık yüksek klinik olasılıklı PTE kuşkulu hastalarda ise ancak %60 olarak saptanmıştır (20).

Kontrastlı çekim için kreatinin değerlerine dikkat edilmelidir. Böbrek yetmezlikli ve kreatinin klirensi 50ml/dakika altındaki hastalarda bu yöntem tercih edilmemelidir. Bu değerleri sınırdan geçen hastalar inceleme öncesi ve sonrası yeterli düzeyde hidrate edilmelidir.

BT anjiyografi ile akciğer sintigrafisini karşılaştıran prospektif çalışmalarda BT anjiyografisinin daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (21,22). Yine bu tekniğin sintigrafiye göre önemli bir avantajı vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesidir. Bu da ayırıcı tanıda önemli bir özelliktir (3).

Son yıllarda Spiral BT anjiyografisi sırasında aynı protokolün bir parçası olarak yapılan BT venografi çekimleri ile alt ekstremitte proksimal venlerinin incelemesi sağlanmaktadır. Bu işlem hastaya ek kontrast madde verilmesini ve hastanın daha yüksek radyasyona maruz kalmasını gerektirir. BT venografi ile iliak ven ve vena kava inferior da görüntülenebilmektedir. PIOPED II çalışmasında çok detektörlü spiral BT'nin PTE tanısı için duyarlılığı %83 iken, BT venografi ile bu oranın %93'e yükseldiği bildirilmiştir (20). Küçük olgu serilerinde femoral ve popliteal bölge venleri

için, venöz tromboz saptanmasında BT venografisinin duyarlılık ve özgüllüğü %95'in üzerinde saptanmıştır (23). DVT öyküsü, DVT semptom ve bulgularının varlığı kompresyon ultrasonografisi ile tanı olasılığını belirgin olarak arttırmaktadır. Bu nedenle semptomatik olgularda DVT araştırılmasında BT venografi yerine alt ekstremitte USG incelemesi önerilir.

Alt ekstremitte venöz ultrasonografi

Pulmoner embolizm büyük ölçüde alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanır (24). Klasik venografi kullanılarak yapılan çalışmalarda, PTE olduğu kanıtlanmış hastalarda derin ven trombozlarının %60 civarında proksimalde, %20 civarında ise distal venlerde yer aldığı ve bu olguların yaklaşık %50'sinin asemptomatik olduğu saptanmıştır (9). Pulmoner tromboemboli kuşkulu hastada alt ekstremitte ultrasonografisinin pozitif bulunması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanmasını sağlar. DVT araştırmak için en sık kullanılan teknikler arasında alt ekstremitelerin venöz kompresyon ultrasonografisi, iki yönlü Doppler ultrasonografi ve renkli Doppler ultrasonografisi (USG) yer almaktadır (25).

Kompresyon ultrasonografisinin proksimal DVT için duyarlılığı %90'ın üzerindeyken, özgüllüğü %95 civarındadır (26,27). DVT ile ilgili klinik bulguların varlığında kompresyon USG'si ile proksimal trombüs tanısı şansı artmaktadır. Ultrasonografisi tanısız olmayan ancak PTE kuşkusu olan olgularda seri ultrasonografik izlem (5,7,14. günler) önerilir. Tedavi edilmeyen distal trombüs proksimale doğru büyüyeceğinden dolayı ultrasonografisinin en azından bir hafta sonra tekrarı yöntemin tanı değerini arttırmaktadır (28). Sekonder profilaksi sürecinin bitiminde ultrasonografi ile rezidüel trombüslerin varlığının araştırılması, sekonder profilaksi süresinin belirlenmesinde yararlıdır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme tekniği, pulmoner arterler içinde trombüsün doğrudan görüntülenmesini sağlar. Görüntü elde etmek için gereken zaman kısadır, Gdolinum kullanılarak anjiyografik görüntüleme elde edilebilir. Bu teknik renal bozukluğu veya kontrast maddeye karşı yan etki öyküsü olan hastalarda BT anjiyografiye alternatif olarak kullanılabilir. MRG, diğer tekniklerle görüntülemenin güç olacağı pelvis ve vena kava inferior-daki trombüslerin saptanması için yararlı olabilir. İyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeni ile gebelerde kullanılabilir. Hareket artefaktların yarattığı görüntüleme sorunları nedeniyle spiral BT'den daha az kullanılır. Subsegmental pulmoner arterleri göstermede etkinliği spiral BT'den düşüktür (29).

Ekokardiyografi

Pulmoner tromboembolili olguların yaklaşık %25'inde sağ ventrikül dilatasyonu saptanmaktadır. Ekokardiyografi (EKO) masif/submasif PTE'de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesinde ve masif PTE ile karışabilen; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır.

Sağ ventrikül (RV) dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, RV disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ odacıklarda mobil trombus varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale varlığı PTE'li hastaların EKO'sunda gözlemlenecek değişikliklerdir (30,31). Ancak bu bulgular esas olarak masif PTE'de gelişir ve PTE'nin ağırlığını gösterir (32,33).

Submasif PTE olgularında sağ ventrikül dilatasyonu varlığı erken mortalite riskini gösterebilen bir durumdur ve bu hastalardan bir kısmına yüksek risk nedeniyle anti-koagulan yerine trombolitik tedavi önerilir (34). Erken mortalite riski yüksek bu alt grubun belirlenmesinde ekokardiyografik incelemenin yeri önemlidir (bakınız; tedavi öncesi hastalık riskinin belirlenmesi).

Ekokardiyografide RV/LV oranı ≥ 0.9 olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (35). Transözefageal ekokardiyografi sağ kalp ve özellikle sol ana pulmoner arter proksimalindeki büyük trombuslar ve tıkanmaları transtorasik ekokardiyografi'ye göre çok daha iyi gösterir (31,32).

Ekokardiyografi, şok tablosu ile acil servise gelen ve masif embolizmden kuşku edilen olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır.

ALTIN STANDART TESTLER

Pulmoner anjiyografi

Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, PTE'de kesin tanı sağlayan, altın standart test olarak kabul edilir. Ancak selektif pulmoner anjiyografi bile subsegmental arterlerdeki trombuslar için tanısız olamayabilir (33). Konvansiyonel anjiyografide mortalite oranı %0.5, major morbidite oranı %1 civarındadır. Bu nedenle konvansiyonel anjiyografiden mümkün olduğunca kaçınılmaktadır (34).

Digital subtraction angiography (DSA) sayesinde daha hızlı ve rahat bir çekim olanağı ile birlikte periferik trombusların saptanma olasılığında artış sağlanmıştır. Dijital anjiyografinin komplikasyonları oldukça nadirdir. Ancak bu işlem pahalıdır ve deneyim gerektirir (35).

Konvansiyonel venografi

Kontrast venografi, alt ekstremiteler ve daha üstündeki DVT tanısı için altın standarttır (25). PTE'den kuşku edildiğinde, görüntüleme tekniklerinin kullanımıyla kesin tanıya ulaşılamadığı durumlarda DVT araştırılması için venografi son çare olarak uygulanabilir. Klasik venografi ile ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Bu nedenle, günümüzde yerini giderek noninvazif bir teknik olan BT venografiye bırakılmaktadır.

KLİNİKTE DEĞERİ OLABİLECEK KAN TESTLERİ

Pulmoner tromboembolizm olgularında lökositoz, serum LDH ve AST düzey artışı, CRP ve sedimantasyon hızında artış saptanabilir. Ancak bu bulgular PTE için özgün değildir.

Kardiyak troponin T (cTnT)

Kardiyak kaslara spesifik bir enzimdir. Masif pulmoner emboliye bağlı akut sağ kalp yetmezliği sonucu geli-

şen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülün oksijen gereksinimini artırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sonuçta sağ ventrikül (RV) kaslarında mikroinfarktüsler oluşabilir. Bu alanlardan troponin salınımı artar. Artmış serum troponin düzeyi RV disfonksiyonunu gösterir (36). Bazı hastalarda kardiyak troponin salınması 6-12 saat kadar gecikebilir. PTE'ye bağlı serum troponin artışı 40 saat içinde normale döner. cTnT'nin artmış olması erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur (36-38).

Natriüretik peptidler

Brain natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP), ventrikül kaslarındaki hücrelerden yüksek ventrikül dolma basıncı olduğunda salınırlar. Dolayısıyla RV kas liflerinde gerilme ve miyokardial hipoksi olduğunda seruma salgılanan BNP miktarı artabilir (39-43). BNP yüksekliğinin erken mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (39, 44).

Troponin, BNP ve NT-proBNP ölçümleri, prognostik değerlendirme amacıyla masif ve submasif PTE olguların nonmasif olgulardan ayırt edilmesinde yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598-603.
2. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology* 1993; 189: 133-6.
3. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spinal computed tomography replace the ventilation perfusion scan. *Clin Chest Med* 2003; 24: 29-38.
4. Geibel A, Zehender M, Kaser W, et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005; 25: 843-8.
5. 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.
6. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, et al. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med* 2003; 115: 203-8.
7. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. Canadian Pulmonary Embolism Diagnosis Study (CANPEDS) Group. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 812-21.
8. 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.
9. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 580-94.
10. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002; 162: 747-56.
11. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, et al. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in

- the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002; 40: 133-44.
12. Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. *Clin Chem* 2003; 49: 1846-53.
 13. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1006-11.
 14. Kruij MJ, Leclercq MG, 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.
 15. Lee AY, Hirsh J. Diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Annu Rev Med* 2002; 53: 15-33
 16. Michiels JJ. Rational diagnosis of pulmonary embolism (RADIA PE) in symptomatic outpatients with suspected PE; an improved strategy to exclude or diagnose venous thromboembolism by the sequential use of a clinical model, rapid ELISA D-dimer test, perfusion lung scan, ultrasonography, spiral CT, and pulmonary angiography. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 413-8.
 17. The 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.
 18. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990; 97: 23-6.
 19. 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.
 20. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multi-detector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-27.
 21. Mayo JR, Remy-Jardin MR, Müller NL, et al. Pulmonary embolism: Prospective comparison of spiral CT with ventilation perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997; 205: 447-52.
 22. Trowbridge RL, Araoz PA, Gotway MB, et al. The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patient with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2004; 116: 84-90.
 23. Loud PA, Katz DS, Bruce DA, et al. Deep venous thrombosis with suspected pulmonary embolism: detection with combined CT venography and pulmonary angiography. *Radiology*. 2001; 219: 498-502.
 24. Sevitt S, Gallaher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961; 48: 475-89.
 25. Lensing AWA, Büller HR. Objective tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Hull RD, Pineo GF (eds). *Disorders of thrombosis*. Philadelphia: Saunders, 1996; p: 239-57.
 26. 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.
 27. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 128: 243-5.
 28. Cogo A, Lensing AWA, Kopman MMW, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J* 1998; 316: 17-20.
 29. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, et al. Acute pulmonary embolism diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999; 210: 353-9.
 30. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, et al. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1416 patients. *Chest* 2008; 133: 358-62.
 31. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1995; 16: 534-8.
 32. 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.
 33. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999; 210: 689-91.
 34. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-8.
 35. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? *Clin Chest Med* 2003; 24: 13-28.
 36. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1947-52.
 37. Giannitsis E, Müller-Bardoff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-7.
 38. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta analysis. *Circulation* 2007; 116: 427-33.
 39. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003; 107: 2545-7.
 40. Yetkin O, Aksoy Y, Turhan H, et al. Value of plasma BNP levels as a prognostic marker in lung and heart disorders. *Tuberk Toraks* 2007; 55: 225-30.
 41. 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.
 42. Kiely DG, Kennedy NS, Pirzada O, et al. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism. *Respir Med* 2005; 99: 1286-91.
 43. Logeart D, Lecuyer L, Thabut G, et al. Biomarker-based strategy for screening right ventricular dysfunction in patients with non-massive pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 2007; 33: 286-92.
 44. Cavallazi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Medicine* 2008; 34: 2147-56.