



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΤΟΜΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΣΤΗ
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΒΙΚΗΣ
ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΜΕΛΩΝ"**

Υπό Σόλωνα Κάννα

**Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών**

**«Υπερηχοτομογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση των
αγγειακών παθήσεων»**

Λάρισα, 2021

Επιβλέπων: Νικόλαος Κοντοπόδης , Χρήστος Ιωάννου

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

The contribution of the ultrasonographic method to the diagnosis and monitoring of venous thromboembolic disease of the lower limbs.

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο του μεταπτυχιακού προγράμματος στη σχολή επιστημών υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Στις σπουδές μου ήταν καθοριστική η συμβολή των καθηγητών μου στα γνωστικά αντικείμενα που παρακολούθησα, στους οποίους οφείλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου. Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερω τον επιβλέποντα μου, για την επιστημονική και συμβουλευτική καθοδήγηση που μου προσέφερε σε όλα τα στάδια εκπόνησης της παρούσας εργασίας. Θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, η οποία υπήρξε ένα ανεκτίμητο στήριγμα για εμένα και τους οφείλω όλη τη διαδρομή των σπουδών μου μέχρι και σήμερα. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συναδέλφους μου για τις ανταλλαγές απόψεων, το ειλικρινές ενδιαφέρον τους και για τη σημαντική βοήθειά τους σε όλα τα στάδια αυτής της εργασίας.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος αποτελεί ένα μείζων πρόβλημα δημόσιας υγείας καθώς τα κλινικά σημεία είναι δύσκολο να διαγνωσθούν. Η εξέλιξη της τεχνολογίας στον τομέα της ιατρικής απεικόνισης και ειδικά με την χρήση της υπερηχοτομογραφικής μελέτης συνέβαλε να διαγνωσθεί εγκαίρως η νόσος στα κάτω άκρα αλλά και να παρακολουθείται ανά τακτά χρονικά διαστήματα ο ασθενής για πιθανές επιπλοκές.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να αναδείξει την χρησιμότητα της υπερηχοτομογραφικής μελέτης σε επίπεδο διαγνωστικό όσο και παρακολούθησης της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου των κάτω άκρων.

Μέθοδος: Η βιβλιογραφική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της βάσης PRISMA. Στην παρούσα εργασία συμπεριλήφθηκαν έρευνες και άρθρα στην Ελληνική και Αγγλική γλώσσα. Η βιβλιογραφική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε κατά το χρονικό διάστημα Αυγούστου - Δεκεμβρίου 2021 και περιελάμβανε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων Pubmed, , Scopus, PsychInfo, Sciencedirect και UpToDate. Συμπεριελήφθησαν έρευνες που εστιάζουν στη συμβολή της υπερηχοτομογραφικής μεθόδου για την ανάδειξη και παρακολούθηση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και αποκλείστηκαν άρθρα και έρευνες που αναφέρονται στην συμβολή της φλεβογραφίας.

Αποτελέσματα: Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος των κάτω άκρων μπορεί να οδηγήσει τον ασθενή σε μεταθρομβωτικό σύνδρομο, αναπηρία λόγω πνευμονικής εμβολής αλλά και σε θάνατο. Τα κλινικά σημεία της νόσου και τα συμπτώματα δεν είναι ειδικά. Η νόσος είναι συχνή σε νοσηλευόμενους και ηλικιωμένους. Η θεραπεία της νόσου στηρίζεται στην αντιπηκτική αγωγή. Ταυτόχρονα, η πρόληψη επιτυγχάνεται με φαρμακευτική προφύλαξη, κυρίως στα άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο. Για την αποφυγή ακραίων καταστάσεων απαιτείται έγκαιρη και ακριβής απεικόνιση του κάτω άκρου μέσω υπερηχοτομογραφικής μελέτης. Η υπερηχοτομογραφική μελέτη στις μέρες μας είναι η μέθοδος εκλογής για την απεικόνιση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Η παρουσία ενός χρόνιου θρόμβου μπορεί να εκτιμηθεί με υπερηχογράφημα και η γνώση της παρουσίας του συμβάλλει στην οριοθέτηση του μεταφλεβικού συνδρόμου. Διάφορες μη επεμβατικές τεχνικές απεικόνισης δεν μπόρεσαν να συμβάλλουν στη διάγνωση όσο το υπερηχοτομογράφημα. Υπάρχουν διάφορες τεχνικές που συμβάλλουν στην απεικόνιση και στην παρακολούθηση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Η επικρατέστερη τεχνική με την υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα είναι αυτή της συμπίεσης που συμβάλλει τόσο στην διάγνωση όσο και στην παρακολούθηση της νόσου. Σχετικά με την παρακολούθηση, στην υποτροπιάζουσα μορφή της νόσου η υπερηχοτομογραφική απεικόνιση αποτελεί εξέταση αναφοράς καθώς αξιολογούνται οι μεταβολές.

Συμπεράσματα: Η υπερηχοτομογραφική μέθοδος αδιαμφισβήτητα είναι η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της θρομβοεμβολικής νόσου κάτω άκρων. Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνονται η υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, το χαμηλό κόστος της εξέτασης, η μη ιοντίζουσα ακτινοβολία αλλά και η ευρεία διαθεσιμότητα.

Λέξεις κλειδιά: φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, διάγνωση, υπερηχοτομογραφική παρακολούθηση.

Abstract

Introduction: Venous Thromboembolic Disease is a major public health issue because symptoms are not specific. Technological progress on medical imaging, especially in ultrasound has resulted in an early and accurate diagnosis of the disease in lower extremities and patients can be monitored for complications.

Purpose: The purpose of this dissertation was to highlight the usefulness of ultrasonographic imaging for the diagnosis and monitoring of venous thromboembolic disease of lower extremities.

Methods: The literature search was performed according to PRISMA statement and English and Greek literature were interrogated. The literature search was conducted during the period August - December 2021 and included a search in the databases Pubmed,, Scopus, PsychInfo, Sciencedirect and UpToDate. Also, included studies were focusing on the contribution of ultrasound to the development and monitoring of venous thromboembolic disease, and articles or reviews on the contribution of venipuncture.

Results: Venous thromboembolic disease of lower extremities, may result in post-thrombotic syndrome, disability due to pulmonary embolism and death. The clinical signs of the disease and symptoms are non specific. The disease, is more frequent to hospitalized and elderly people. The treatment of the disease is based on anticoagulant treatment. At the same time, prevention is achieved by pharmacological prophylaxis, especially in patients at high risk. To avoid serious complications a timely and accurate diagnosis with ultrasound imaging is required. Currently, ultrasonography is examination of choice to diagnose venous thromboembolic disease. The presence of a chronic clot can be assessed with ultrasonographically and the knowledge of its presence contributes to the demartation of post-venous syndrome. Various non-invasive imaging techniques could not maintain a competitive position compared to ultrasound. Various techniques exist, which contribute to imaging and monitoring of venous thromboembolic disease. The most prevalent technique with the highest sensitivity and specificity is that of compression ultrasound, which contributes both to the diagnosis and the monitoring of the disease.

Conclusions: Ultrasonography is undoubtedly the method of choice for the diagnosis of thromboembolic disease of the lower extremities. The advantages of this method include the high sensitivity and specificity, the low cost of the exam, the non-ionizing radiation and the wide availability.

Key-words: Venous thromboembolism, diagnose, ultrasound monitoring

Κατάλογος Εικόνων

| A/A | Σελίδα |
|---|--------|
| Εικόνα 1:Υπερηχοτομογραφία συμπίεσης για την κλινική αξιολόγηση της κοινής λαγόνιας φλέβας. (Α)Η εξέταση ξεκινάει από τα όρια της βουβωνικής χώρας. (Β)Απεικόνιση σε ασθενή με φυσιολογική ενδοτικότητα της κοινής λαγόνιας φλέβας, και (C)Απουσία ενδοτικότητας της κοινής λαγόνιας φλέβας, εξαιτίας της παρουσίας θρόμβου(Πηγή:Barillari, Barillari and Pasca, 2011) | 25 |
| Εικόνα 2:Υπερηχογραφία συμπίεσης για την κλινική αξιολόγηση της ιγνυακής φλέβας. (Α)Η παρουσία της ιγνυακής φλέβας εντοπίζεται επιφανειακά της ιγνυακής αρτηρίας. Για την εξέταση, ο ασθενής τοποθετείται σε θέση πρηνή ή ύπτια. (Β)Απεικόνιση σε ασθενή με φυσιολογική ενδοτικότητα της ιγνυακής φλέβας (C)Απεικόνιση σε ασθενή με απουσία ενδοτικότητας της ιγνυακής φλέβας, εξαιτίας της παρουσίας θρόμβου (Πηγή:Barillari, Barillari and Pasca, 2011) | 26 |
| Εικόνα 3:Απεικόνιση της φασματικής κυματομορφής Doppler των φλεβών κάτω άκρων α):η φυσιολογική ροή β)απεικόνιση της μονοφασικής φλεβικής ροής με φλεβική απόφραξη (Πηγή: Gornik and Sharma, 2014) | 28 |
| Εικόνα4 :Υπερηχητική παναρτηριογραφία τύπου Triplex, σε μεσήλικη γυναίκα με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση στη βραχιοκεφαλική φλέβα (Πηγή:Abreu et al, 2013) | 29 |
| Εικόνα 5: Απεικόνιση Duplex στη μηριαία φλέβα που έχει υποστεί θρόμβωση (Πηγή : Gorman et al, 2000) | 31 |
| Εικόνα 6: Παρουσία θρόμβου στην δεξιά μηριαία αρτηρία που προκαλεί άλγος στον ασθενή. Η ροή στην γειτονική μηριαία φλέβα είναι εντός των φυσιολογικών ορίων (Πηγή: Hamper, DeJong and Scoutt, 2007) | 33 |
| Εικόνα 7:Αυξημένη πυκνότητα των τοιχωμάτων του αγγείου σε ασθενή με χρόνια DVT (Πηγή: Hamper, DeJong and Scoutt, 2007) | 35 |

Συντομογραφίες και χρήσιμοι όροι

CFV : common femoral vein : κοινή μηριαία φλέβα

PE: Pulmonary Embolism : Πνευμονική εμβολή

VTE: Venous Thromboembolism : Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος

DVT: Deep Venous Thromboembolism : Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση

UFH : Unfractionated Heparin : Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη

LMWH : Low molecular weight heparin : Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους

Εισαγωγή

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος αποτελεί μείζων ζήτημα δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο καθώς απειλεί την υγεία αρκετών υγιών ανθρώπων όσο και ασθενών. Ενδεικτικά, η νόσος είναι συχνότερη σε νοσηλευόμενους ασθενείς διότι τα δύο τρίτα όλων των συμβάντων VTE είναι αποτέλεσμα νοσηλείας και περίπου 300.000 από αυτούς καταλήγουν σε θάνατο. Τα κλινικά σημεία και χαρακτηριστικά της νόσου δεν είναι ειδικά και για αυτό το λόγο καθυστερεί η διάγνωση της νόσου. Η διάγνωση συνεπάγεται άμεση έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής.

Η έκβαση της νόσου στηρίζεται σε μεγάλο βαθμό στην υπερηχοτομογραφική μέθοδο όπου με τις εξελιγμένες τεχνικές μπορεί να διαγνωσθεί αλλά και να παρακολουθηθεί η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος των κάτω άκρων. Η υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα που προσφέρουν οι τεχνικές της υπερηχοτομογραφικής μελέτης οδηγούν τους ιατρούς στην απόφαση ότι είναι η μέθοδος εκλογής για ύποπτους και μη ασθενείς για DVT.

Κεφάλαιο 1 : Σκοπός και στόχοι

Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει κύριο σκοπό να αναδείξει την σπουδαία συμβολή της υπερηχοτομογραφικής μελέτης στην απεικόνιση αλλά και στην παρακολούθηση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου των κάτω μελών.

Τα κυριότερα ερωτήματα και στόχοι που τέθηκαν είναι τα παρακάτω:

- Τι είναι η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος
- Πως προλαμβάνεται
- Πως θεραπεύεται
- Με ποιες μεθόδους επιτυγχάνεται η διάγνωση της νόσου
- Ποια η συνηθέστερη απεικονιστική μέθοδος
- Πως μπορεί να παρακολουθηθεί η νόσος

Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία

2.1 Στρατηγική αναζήτησης-Πηγές δεδομένων

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της βάσης PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses). Η μεθοδολογία περιλαμβάνει την αναζήτηση ανασκοπικών και ερευνητικών μελετών που αναφέρονται στην καταγραφή ελληνικών, αγγλικών αλλά και διεθνών δεδομένων σχετικά με την συμβολή της υπερηχοτομογραφικής μελέτης στην παρακολούθηση και διάγνωση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Αναζητήθηκαν άρθρα που έχουν δημοσιευτεί σήμερα σε παγκόσμιο επίπεδο. Συμπεριλήφθησαν πρωτογενείς μελέτες και μεγάλες μετα-αναλύσεις.

Η βιβλιογραφική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε το χρονικό διάστημα Αυγούστου - Δεκεμβρίου 2021 και περιελάμβανε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων Pubmed, Scopus, PsychInfo, Sciencedirect και UpToDate. Για τον εντοπισμό και τη

συλλογή των υφιστάμενων μελετών, σε όλες τις ηλεκτρονικές βάσεις χρησιμοποιήθηκαν ως λέξεις- κλειδιά, οι όροι: 'vte and ultrasound', 'pe and us', 'diagnostic methods of venous thromboembolism'. Η στρατηγική αναζήτησης των μελετών έγινε με την συνδυαστική χρήση των λέξεων κλειδιά με λογικούς τελεστές 'AND' και 'OR'.

Η επιλογή των στρατηγικών αναζήτησης και η χρήση λέξεων-κλειδιών έγινε με σκοπό την εύρεση και τον εντοπισμό των πιο ενδεδειγμένων μελετών. Συνεπώς, οι αναζητήσεις έπρεπε να είναι αρκετά ευρείες, ώστε να εντοπίσουν όλα τα δυνητικά χρήσιμα άρθρα και ταυτόχρονα, αρκετά περιοριστικές για να εντοπίσουν μόνο τις σχετικές μελέτες που πραγματεύονται το θέμα.

2.2 Κριτήρια ένταξης-αποκλεισμού των μελετών

Στην ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν έρευνες που εστιάζουν συγκεκριμένα στην πολύτιμη συμβολή της υπερηχοτομογραφικής μεθόδου για την ανάδειξη και παρακολούθηση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, ενώ αποκλείστηκαν μελέτες που αναφερόταν στην φλεβογραφία και γενικότερα μελέτες που αφορούσαν την φλεβική θρομβοεμβολική νόσο.

Οι μελέτες που έχουν συμπεριληφθεί ενδέχεται να περιλαμβάνουν μετα-αναλύσεις και οι αναζητήσεις σε πολλαπλές βάσεις δεδομένων και άλλες πιθανές πηγές (π.χ. αναφορές) διεξήχθησαν έχοντας ως στόχο την εύρεση όλων των σχετικών μελετών. Τα άρθρα εξαιρέθηκαν, όταν δεν υπήρχε περιγραφή κριτηρίων συμπερίληψης / αποκλεισμού (π.χ. λέξεις-κλειδιά) στον τίτλο ή στην περίληψη.

Αποκλείστηκαν άρθρα που δεν κατέστη δυνατό να εντοπιστούν σε πλήρη μορφή, παρά μόνο ως περίληψη ή δεν ήταν σαφής η σχετικότητά τους με το θέμα της ανασκόπησης. Συμπεριελήφθησαν μελέτες και έρευνες δημοσιευμένες στην Αγγλική και την Ελληνική γλώσσα. Είναι πιθανόν να έχουν εξαιρεθεί από την παρούσα ανασκόπηση ορισμένες αναφορές υψηλής ποιότητας, αλλά η πλειοψηφία των ευρημάτων έχει δημοσιευτεί, επίσης, σε επιστημονικά περιοδικά και έχουν συμπεριληφθεί στην τρέχουσα ανασκόπηση.

Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα

3.1 Φλεβική θρόμβωση

3.1.1 Γενικά στοιχεία

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (VTE) περιλαμβάνει την πνευμονική εμβολή (PE) και την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT). Η φλεβική θρόμβωση θεωρείται μια πολύπλοκη αλλά ταυτόχρονα πολυπαραγοντική νόσος. Αυτό αποδίδεται στο γεγονός ότι περιλαμβάνει μια σειρά αλληλεπιδράσεων μεταξύ άλλων και των επίκτητων ή περιβαλλοντικών προδιαθεσικών παραγόντων για δημιουργία θρόμβου (Heit, Spencer and White, 2016). Η πνευμονική εμβολή και η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση αποτελούν τις κλινικές της εκδηλώσεις και έχουν κοινούς προδιαθεσικούς παράγοντες. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η πνευμονική εμβολή είναι το αποτέλεσμα της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Στην κλινική πράξη τα δύο τρίτα της νόσου εκδηλώνονται ως εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και το ένα τρίτο αυτών ως πνευμονική εμβολή χωρίς σημεία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (Anderson *et al.*, 1991; Oger, 2000).

Σπάνια η θρόμβωση μπορεί να επηρεάσει φλέβες του άνω άκρου, των φλεβικών κόλπων του εγκεφάλου και των νεφρικών φλεβών (Riva and Ageno, 2020). Η νόσος προσβάλλει τόσο το γενικό πληθυσμό όσο και νοσοκομειακούς ασθενείς. Στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει έγκαιρη διάγνωση, ακολουθεί η χρόνια θρομβοεμβολική υπέρταση και διάφορα μεταθρομβωτικά σύνδρομα (Bruni-Fitzgerald, 2015). Η έγκαιρη διάγνωση της νόσου και η άμεση έναρξη της θεραπείας είναι ζωτικής σημασίας για τον ασθενή, αφού η μη θεραπευμένη πνευμονική εμβολή έχει ένα ποσοστό θνησιμότητας της τάξης των 30%, ενώ το 30% των μη θεραπευμένων DVT θα οδηγήσουν σε σοβαρό οίδημα ή εξέλκωση του ποδιού (Raju and Fredericks, 1986). Ένα μεγάλο μέρος διαγνωσμένων ασθενών παρακολουθούνται κατ'οίκον με τακτική υπερηχοτομογραφική απεικόνιση και με την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή, η οποία αναδιαμορφώνεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα (Lozano *et al.*, 2014). Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η έγκαιρη διάγνωση και η άμεση έναρξη της αντιπηκτικής θεραπείας ελαττώνει την πιθανότητα θανάτου <1% ('Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism', 2012).

Παράλληλα, οι παράγοντες κινδύνου διαχωρίζονται σε επίκτητους και γενετικούς παράγοντες. Οι επίκτητοι περιλαμβάνουν τον σακχαρώδη διαβήτη, την υπέρταση, το κάπνισμα και τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης (Ageno *et al.*, 2008). Οι γενετικοί παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την μετάλλαξη γονιδίου προθρομβίνης G20210 A, την ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C και S αλλά και την ανεπάρκεια αντιθρομβίνης. Σε όσους ασθενείς έχουν διαγνωσθεί με VTE και παρουσιάζουν κακοήθεια, ο κίνδυνος υποτροπής ανέρχεται στο 15% και χρήζουν χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής τουλάχιστον μέχρι να αντιμετωπιστεί η κακοήθεια. Αντίθετα, χαμηλό κίνδυνο υποτροπής της νόσου, σε ποσοστό μόλις 3%, εμφανίζουν όσοι έχουν κάνει χειρουργική επέμβαση. Ο ενδιάμεσος κίνδυνος αφορά το 15% των ασθενών που έχουν παραμείνει ακινητοποιημένοι για μεγάλο χρονικό διάστημα αλλά και τις εγκυμονούσες (Kearon *et al.*, 2016; Mazzolai *et al.*, 2018). Τονίζεται ότι οι παράγοντες κινδύνου κατηγοριοποιούνται συχνά ως παροδικοί έναντι επίμονων αλλά πολύ συχνά χρησιμοποιούνται και οι ορισμοί μεγάλοι έναντι μικρών. Αυτές οι διακρίσεις είναι χρήσιμες για τον προσδιορισμό του συνεχιζόμενου κινδύνου VTE αλλά και της βέλτιστης διάρκειας της αντιπηκτικής προφύλαξης ή θεραπείας (Nicholson *et al.*, 2020).

Η παθογένεια της θρόμβωσης είναι αποτέλεσμα ανωμαλιών σε διάφορους παράγοντες του αγγειακού συστήματος και της πήξης. Οι θρόμβοι που δημιουργούνται μέσα στο φλεβικό σύστημα είναι πλούσιοι σε ινώδη ιστό και είναι αποτέλεσμα της διαταραχής του συστήματος πήξης σε περιοχές του σώματος που υπάρχει στάση του αίματος, ενώ υπό φυσιολογικές συνθήκες το ενδοθηλιακό τοίχωμα των αιμοφόρων αγγείων δεν αποτελεί θρομβωτική επιφάνεια. Σε συνάρτηση με αυτό, το 1856, ο Virchow ανέλυσε για πρώτη φορά στην ιστορία την παθοφυσιολογία της θρόμβωσης, ως αποτέλεσμα ελαττωμάτων στο τοίχωμα των αγγείων, των αιμοπεταλίων και των πρωτεϊνών πήξης όπου στην πορεία η αλληλεπίδραση των τριών παραγόντων ονομάστηκε τριάδα Virchow (Battinelli, Murphy and Connors, 2012). Επομένως, οι ασθενείς που εμφανίζουν και τους 3 παράγοντες της τριάδας είναι ικανοί να σχηματίσουν θρόμβο σε εν τω βάθει φλέβα και να εκδηλώσουν τα κλινικά σημεία της νόσου (Heit, Spencer and White, 2016). Δεν πρέπει να παραληφθεί ότι η διαδικασία της πήξης ξεκινά σε μοριακό επίπεδο και στη συνέχεια προχωρά με ταχείς ρυθμούς στο κυτταρικό επίπεδο, έπειτα στο μικροαγγειακό επίπεδο και τελικά στο μακροαγγειακό επίπεδο. Τέλος, οι μεγάλοι θρόμβοι είναι

ικανοί να βλάψουν τα όργανα και να απειλήσουν τη ζωή του ασθενή (Battinelli, Murphy and Connors, 2012).

3.1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος αποτελεί ένα μείζον θέμα δημόσιας υγείας καθώς η ακριβής επίπτωση της νόσου είναι άγνωστη και για αυτό το λόγο έχουν πραγματοποιηθεί χιλιάδες μελέτες σε παγκόσμιο επίπεδο. Συγκεκριμένα, η νόσος αποτελεί την τρίτη πιο κοινή καρδιαγγειακή νόσο μετά το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και το εγκεφαλικό επεισόδιο (Goldhaber, 1992). Όπως αναφέρθηκε, η νόσος είναι συχνότερη σε νοσηλεύμενους ασθενείς διότι τα δύο τρίτα όλων των συμβάντων VTE είναι αποτέλεσμα νοσηλείας και περίπου 300.000 από αυτούς τους ασθενείς καταλήγουν σε θάνατο (Heit, 2005). Η επίπτωση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου μεταξύ των ατόμων που προέρχονται από την Ευρώπη αγγίζει τους 104 έως 183 ανά 100.000 ανθρωπόετη. Σε κάποιες περιπτώσεις το ποσοστό της επίπτωσης είναι παρόμοιο με αυτό του εγκεφαλικού επεισοδίου (Heit, 2005).

Επίσης, η επίπτωση της νόσου στον Αφρικοαμερικανικό πληθυσμό φαίνεται να είναι πολύ μεγάλη ενώ χαμηλότερη είναι στους Ασιάτες και στους Ασιατοαμερικάνους (Cheuk, Cheung and Cheng, 2004; White et al., 2005). Επιπλέον η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής με ή χωρίς την παρουσία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης κυμαίνεται από 29 έως 78 ανά 100.000 ανθρωπόετη ενώ η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης χωρίς την παρουσία πνευμονικής εμβολής κυμαίνεται μεταξύ 45 έως 117 ανά 100.000 ανθρωπόετη (Silverstein et al., 1998; Oger, 2000; Heit, 2005; Spencer et al., 2006). Όσον αφορά την ηλικία εμφάνισης της νόσου, σπάνια η φλεβική θρομβοεμβολή παρουσιάζεται στην εφηβεία (Heit, 2015). Το ποσοστό εμφάνισής της νόσου αυξάνεται με την ηλικία τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες. Ειδικότερα, το ετήσιο ποσοστό επίπτωσης που προσαρμόζεται στην ηλικία του πληθυσμού φαίνεται ότι είναι αυξημένο στους άνδρες καθώς οι 130 στους 100.000 εμφανίζουν την νόσο ενώ οι γυναίκες που εμφανίζουν τη νόσο είναι 110 στις 100.000 (Silverstein et al., 1998; Naess et al., 2007).

3.1.3 Θεραπεία

Η θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση της νόσου έγκειται σε τρεις φάσεις. Αρχικά την πρώιμη αντιμετώπιση (5 μέχρι 10 ημέρες), μακροπρόθεσμη αντιμετώπιση (από το τέλος της οξείας φάσης της νόσου και για 6 μήνες) και θεραπευτική αγωγή παρατεταμένης περιόδου (μετά από 6 μήνες). Η κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή αλλά και ο χρόνος της θεραπευτικής αγωγής που θα ακολουθήσει ο ασθενής πρέπει να αξιολογούνται διότι ενέχει ο κίνδυνος της αιμορραγίας και η αγωγή μπορεί να ρυθμιστεί λαμβάνοντας υπόψη την παρακολούθηση μέσω υπερηχοτομογραφικής μελέτης (Tritschler et al., 2018). Στις μέρες μας, τα αντιπηκτικά περιλαμβάνουν τον άμεσο αναστολέα της θρομβίνης και τον αναστολέα του παράγοντα xa. Οι παραπάνω παράγοντες χαρακτηρίζονται από προβλέψιμο φαρμακολογικό προφίλ και δρουν άμεσα (Tritschler et al., 2018). Πέραν της θεραπευτικής αγωγής υπάρχει και η επεμβατική αντιμετώπιση της νόσου μέσω της διαδικασίας της θρομβόλυσης, ιδιαίτερα για άτομα που απειλούνται τα κάτω άκρα τους (Kearon et al., 2016). Τέλος, ο συνδυασμός θρομβόλυσης και αντιπηκτικής θεραπείας μπορεί να μειώσει σε μεγάλο βαθμό τα μεταθρομβωτικά σύνδρομα (Watson, Broderick and Armon, 2016).

3.1.4 Πρόληψη

Η σημαντικότερη στρατηγική πρόληψης της νόσου θα μπορούσε να είναι η εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με τα κλινικά σημεία της νόσου και η έγκαιρη κινητοποίηση τους (Le Sage, McGee and Emed, 2008). Η μηχανική και η φαρμακολογική προφύλαξη μπορούν να μειώσουν σε μεγάλο βαθμό την θνησιμότητα από VTE. Κύριος σκοπός της φαρμακολογικής προφύλαξης όταν υπάρχει VTE είναι να συμβάλει στην πρόληψη ενός θανατηφόρου επεισοδίου από PE, τόσο στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και στους χειρουργικούς ασθενείς η φαρμακολογική προφύλαξη σχετίζεται με μείωση της θνησιμότητας (Collins et al., 1988; Lilly et al., 2014).

Οι πρώιμες κλινικές μελέτες για την πρόληψη της VTE με τη χρήση φαρμακολογικών σκευασμάτων επικεντρώθηκαν στο πιθανό όφελος της προφυλακτικής αντιπηκτικής σε πληθυσμούς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο VTE. Αρχικά, για την πρόληψη της VTE σε μετεγχειρητικούς ασθενείς, συστήνεται ένας πλήρης διαγνωστικός έλεγχος πριν και μετά την χειρουργική επέμβαση. Η έγκαιρη διάγνωση της νόσου σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι ικανή να μειώσει την θνησιμότητα και την οξεία VTE χάρη στην άμεση έναρξη θεραπείας. Η προληπτική χορήγηση αντιπηκτικών σε χαμηλές δόσεις μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο VTE κατά 50-80% σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Μια άλλη προσέγγιση για την πρόληψη VTE σε μετεγχειρητικούς ασθενείς κάνει λόγο για την έγκαιρη κινητοποίηση του ασθενή μετά την χειρουργική επέμβαση. Η άμεση κινητοποίηση θα μπορούσε να αποτελέσει μια σημαντική μετεγχειρητική οδηγία (Nicholson et al., 2020). Για το λόγο αυτό, η προφύλαξη συνιστάται σε όλους τους μετεγχειρητικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε χειρουργικές επεμβάσεις ισχίου (Le Sage, McGee and Emed, 2008).

Στις μέρες μας η ηπαρίνη αποτελεί το φάρμακο εκλογής για την πρόληψη των θρόμβων. Η χρήση ηπαρίνης έχει την ιδιότητα να αραιώνει το αίμα και να αποφεύγεται η δημιουργία θρόμβων. Η ηπαρίνη μπορεί να χορηγηθεί σε δύο μορφές, την αρχική μορφή χωρίς κλάσμα (UFH) και μια νεότερη μορφή, την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH). Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους -LMWH- είναι περισσότερο αποτελεσματική και φέρει χαμηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (Alikhan, Forster and Cohen, 2014).

Η μηχανική προφύλαξη μειώνει την φλεβική στάση αίματος στα κάτω άκρα και αναφέρεται κυρίως σε κάλτσες βαθμιαίας συμπίεσης αλλά και σε συσκευές διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης. Πλεονέκτημα της μηχανικής προφύλαξης αποτελεί η απουσία κινδύνου αιμορραγίας όμως η μακροχρόνια χρήση οδηγεί σε εμφάνιση δερματικών επιπλοκών (Schünemann et al., 2018). Τέλος, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η έγκαιρη έναρξη προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής εξαρτάται από τους μεμονωμένους παράγοντες κινδύνου του ασθενούς όπως είναι η κακοήθεια, η προχωρημένη ηλικία, η παρατεταμένη ακινησία, το ιστορικό VTE αλλά και από την κύρια κλινική του κατάσταση, όπως το είδος της χειρουργικής επέμβασης και το τραύμα (Guyatt et al., 2012).

3.1.5 Διάγνωση

Η δυσκολία στη διάγνωση της νόσου καθυστερεί την έγκαιρη έναρξη θεραπευτικής αγωγής λόγω των μη ειδικών κλινικών σημείων. Σε όσους ασθενείς δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα ύπαρξης θρόμβου, πέραν των δεικτών D-Dimer, συνιστάται ένας λεπτομερής απεικονιστικός έλεγχος, τόσο του θώρακα όσο και των κάτω μελών του σώματος (Parpia et al., 2020). Οι δείκτες D-Dimer αυξάνονται σημαντικά σε ασθενείς με DVT, ενώ μπορεί να αυξάνεται και σε φλεγμονές, κακοήθεια και σε συστηματικά νοσήματα (Bhatt et al., 2020).

Αρχικά, οι απεικονιστικές εξετάσεις με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τον αποκλεισμό ή την επιβεβαίωση διάγνωσης της DVT είναι υψίστης σημασίας. Η ευαισθησία της αξονικής αγγειογραφίας υπολογίζεται περί 93% και η ειδικότητα της μεθόδου αγγίζει το 98% (Lim et al., 2018). Η υπερηχοτομογραφική μελέτη συμπίεσης είναι η συνηθέστερη απεικονιστική μέθοδος και συγκεκριμένα η τεχνική συμπίεσης έχει 90,1% ευαισθησία και 98,5% ειδικότητα (Bhatt et al., 2020). Ειδικότερα, η πνευμονική εμβολή παρουσιάζει κλινικά σημεία παρόμοια με το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Για αυτό, ο έλεγχος των βιοδεικτών D-Dimer και η απεικόνιση αγγείων κρίνεται αναγκαία (Tritschler et al., 2018).

Επιπρόσθετα, η απεικονιστική εξέταση για την διερεύνηση της φλεβικής θρομβοεμβολής μπορεί να περιλαμβάνει την μαγνητική φλεβογραφία που έχει αντικαταστήσει την κλασική φλεβογραφία για την μελέτη των λαγονίων φλεβών και της κάτω κοίλης φλέβας. Η κλασική φλεβογραφία αντενδείκνυται σε ασθενείς που παρουσιάζουν νεφρική ανεπάρκεια, ενώ δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην απεικόνιση των υποτροπών που μπορεί να παρουσιάζει η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Επιπλέον, στις μέρες μας χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο η Υπολογιστική Τομογραφική Φλεβογραφία. Η CT φλεβογραφία συμβάλει στη μελέτη και παρακολούθηση τόσο των ενδοκοιλιακών φλεβών όσο και των φλεβών στα κάτω άκρα, κεντρικά των γονάτων. Η παραπάνω μέθοδος πραγματοποιείται σε συνέχεια της αγγειογραφίας των πνευμονικών αρτηριών. Σε κάθε περίπτωση, επειδή δεν είναι ξεκάθαρα τα κλινικά σημεία της νόσου, η ανατομική προσέγγιση αποτελεί την πιο χρήσιμη στρατηγική για τον χαρακτηρισμό των παθολογικών καταστάσεων σε

ασθενείς με συμπτώματα που προσομοιάζουν στην φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (Useche et al., 2008). Οι μέθοδοι που εφαρμόζονται κατά τον υπερηχοτομογραφικό έλεγχο μπορούν να απεικονίσουν τον αυλό των αγγείων και συγκεκριμένα των φλεβών και να εντοπίσουν ανωμαλίες, δηλαδή, χρόνιους θρόμβους, πάχυνση του τοιχώματος και ίνωση. Οι απεικονιστικές μέθοδοι έχουν υψηλό κόστος για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης και για τον ασθενή. Ο ασθενής εκτός από το οικονομικό κόστος επιβαρύνεται και τις επιπτώσεις της ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Συνεπώς, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να οργανώσει ένα διαγνωστικό πρωτόκολλο και να ισορροπήσει διάφορες μεταβλητές, όπως την διαγνωστική ισχύ, τη διαχείριση πόρων και τις πιθανές αρνητικές επιπτώσεις που θα έχει ο ασθενής (Liederman, Chan and Bhagirath, 2020).

3.2 Η συμβολή της Υπερηχοτομογραφικής μελέτης

3.2.1 Γενικά στοιχεία

Η υπερηχοτομογραφική μελέτη φλεβών έχει κερδίσει το ενδιαφέρον των κλινικών ιατρών από το 1980. Η απεικονιστική μέθοδος βρίσκεται στην πρώτη γραμμή για ασθενείς με υποψία φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου καθώς προσφέρει μια επαρκή και αξιόπιστη απεικόνιση σε ολόκληρο το κάτω άκρο αλλά και μπορεί να πραγματοποιηθεί στο κρεβάτι (Barillari, Barillari and Pasca, 2011) (Min et al., 2016). Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι ένα αρνητικό αποτέλεσμα μελέτης κάτω άκρων δεν αποκλείει την ύπαρξη πνευμονικής εμβολής. Η ευαισθησία του υπερηχογραφήματος σε αυτές τις περιπτώσεις είναι 41% ενώ η ειδικότητα αγγίζει το 96% (Da Costa Rodrigues et al., 2016). Να σημειωθεί ότι από όλες τις αναλυτικές παραμέτρους μιας διαγνωστικής μεθόδου, μεγαλύτερη βαρύτητα για την απόφαση του κλινικού ιατρού έχει πάντοτε η ευαισθησία (Min et al, 2016).

Στην πραγματικότητα, η υπερηχοτομογραφική μέθοδος δεν είναι μία, αλλά διακρίνεται σε διάφορες υποκατηγορίες, καθεμία από τις οποίες συνοδεύεται και από διαφορετικές κλινικές ενδείξεις, όπως είναι η υπερηχοτομογραφία συμπίεσης (compression ultrasonography), η υπερηχητική παναρτηριογραφία Duplex, η υπερηχητική παναρτηριογραφία Triplex και η έγχρωμη υπερηχοτομογραφία Doppler

(Stevens et al, 2020; Goodacre et al, 2005; Zhang et al, 2019). Ανάλογα με την κλινική κατάσταση που βρίσκεται ο ασθενής απαιτείται συνδυασμός πρωτοκόλλων (Goldfisher, 2017).

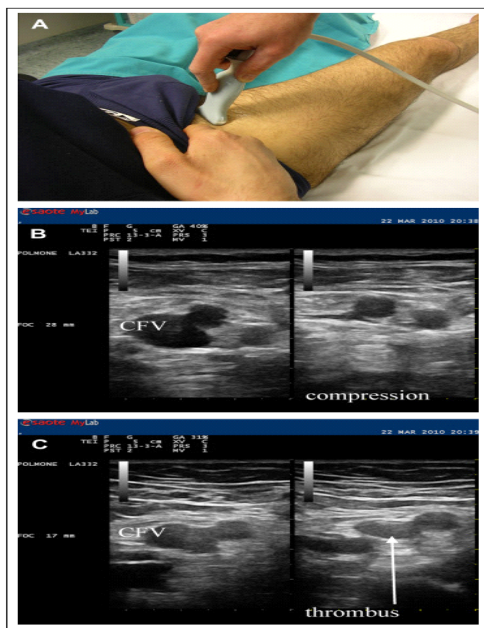
Ο εξεταζόμενος τοποθετείται σε ύπτια ή ημιόρθια θέση ώστε να υπάρχει διαστολή στις φλέβες των κάτω άκρων. Η ασκούμενη πίεση στα κάτω άκρα βοηθά στην αποφυγή της ακούσιας συμπίεσης των φλεβών. Η απεικόνιση ξεκινάει από το επίπεδο της κοινής μηριαίας φλέβας και καταλήγει το ύψος της ποδοκνημικής. Το κάτω άκρο χωρίζεται νοητά σε τέσσερις περιοχές απεικονιστικού ενδιαφέροντος, στη βουβωνική περιοχή, την μηριαία, την ιγνυακή και την κνημιαία (Useche et al., 2008). Κάθε φλεβικό τμήμα των κάτω άκρων μελετάται μέσω της τεχνικής Doppler και της κλίμακας του γκρι σε εγκάρσιο και σε οβελιαίο άξονα. Ένα μεγάλο μέρος της μελέτης στηρίζεται στο εγκάρσιο άξονα με συμπίεση που ασκείται στο φλεβικό σύστημα ανά 1-2cm. Αφού ολοκληρωθεί η απεικόνιση σε εγκάρσιο επίπεδο, ο ακτινοδιαγνώστης μελετά τον διαμήκη άξονα των κάτω μελών, συμπεριλαμβανομένου του έγχρωμου και του παλμικού Doppler. Η τεχνική απεικόνισης Doppler απεικονίζει ολόκληρη τη ροή αίματος που ρέει στον αυλό της φλέβας. Τονίζεται ότι ένας μικρός αποφρακτικός θρόμβος μπορεί να διαφύγει από την τεχνική απεικόνισης Doppler, συνεπώς η τεχνική συμπίεσης είναι απαραίτητη (Goldfisher, 2017).

3.2.2 Η υπερηχοτομογραφική μέθοδος στη διάγνωση της θρομβοεμβολικής νόσου των κάτω μελών

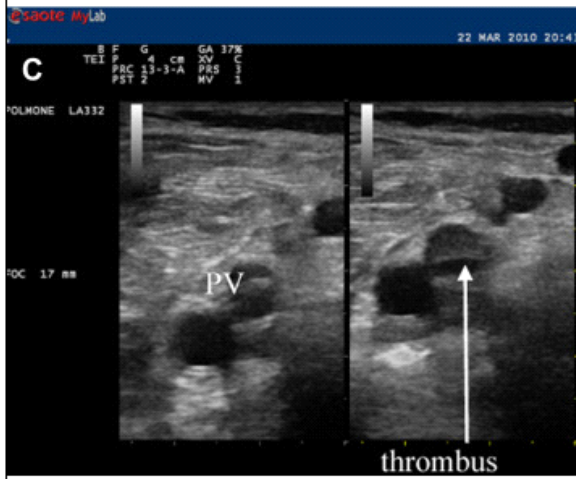
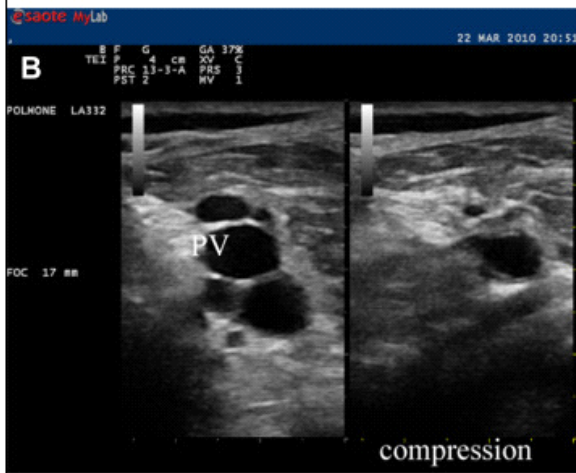
Στις αρχές της δεκαετίας του 1970 και του 1980, αναπτύχθηκαν πρώτες οι υπερηχοτομογραφικές μέθοδοι Doppler και αρκετά αργότερα η υπερηχογραφία τύπου Β-Σάρωσης (B-Mode, Brightness- B- Mode), η οποία προσέφερε για πρώτη φορά τη δυνατότητα απεικόνισης σε πραγματικό χρόνο. Οι μέθοδοι είχαν το πλεονέκτημα της υψηλής ευαισθησίας, αλλά και της μειωμένης επεμβατικότητας σε σύγκριση με τη φλεβογραφία. Ιδιαίτερα η υπερηχογραφία B-Mode παρουσιάζει πλεονεκτήματα που την καθιστούν ανταγωνιστική έναντι της φλεβογραφίας για τη διάγνωση, κυρίως, της ευαισθησίας και της ειδικότητας, αλλά και της επαναληψιμότητάς της, όπου μπορεί να προσφέρει τη δυνατότητα να πραγματοποιηθεί με τον ασθενή κλινήρη και με

χαμηλό κόστος χωρίς σημαντικούς κινδύνους. Παρομοίως ενθαρρυντικά είναι και τα πλεονεκτήματα της υπερηχογραφίας συμπίεσης (Stevens et al, 2020).

Η υπερηχοτομογραφική μελέτη συμπίεσης εφευρέθηκε το 1986 από τον Raghavendra αλλά στην κλινική πράξη εφαρμόστηκε το 1987 (Raghavendra et al., 1986; Cronan et al., 1987). Πολύ συχνά η μέθοδος εφαρμόζεται στις εγγύς φλέβες των κάτω μελών αλλά μπορεί να εφαρμοστεί και σε ολόκληρο το κάτω άκρο. Η διαδοχική μελέτη του φλεβικού συστήματος των κάτω μελών συχνά καλείται και σειριακή υπερηχοτομογραφική μελέτη (Bhatt et al., 2020). Επίσης η μέθοδος συνδυάζεται με έγχρωμο Doppler ώστε να συνυπάρχει και η πλήρης αξιολόγηση της ροής αίματος (Cronan et al., 1987). Ο ηχοβολέας υπερήχων μέσω της συμπίεσης που προκαλείται στις φλέβες απεικονίζει τον ενδοαυλικό θρόμβο. Η απώλεια συμπιεστότητας στην φλέβα σηματοδοτεί την παρουσία θρόμβου εντός της φλέβας. Επιπρόσθετα, πέρα από την απώλεια της συμπιεστότητας μια οξεία θρομβωμένη φλέβα στα κάτω μέλη παρουσιάζει διαστολή με διάμετρο μεγαλύτερη από αυτή της γειτονικής αρτηρίας (Gornik and Sharma, 2014). Αντιθέτως, μια φυσιολογική φλέβα, δηλαδή χωρίς την ύπαρξη θρόμβου, παρά τη συμπίεση που ασκείται στο τοίχωμα της φλέβας, παρουσιάζει σύμπτυξη. Η τεχνική της συμπίεσης για την ανάδειξη της DVT, μετά από μια σειρά μελετών, αποδείχθηκε ότι έχει 95% έως 98% ειδικότητα (Εικόνα 1,2) (Πηγή: Cronan, 1993).



Εικόνα 1: Υπερηχοτομογραφία συμπίεσης για την κλινική αξιολόγηση της κοινής λαγόνιας φλέβας. (Α) Η εξέταση ξεκινάει από τα όρια της βουβωνικής χώρας. (Β) Απεικόνιση σε ασθενή με φυσιολογική ενδοτικότητα της κοινής λαγόνιας φλέβας, και (C) Απουσία ενδοτικότητας της κοινής λαγόνιας φλέβας, εξαιτίας της παρουσίας θρόμβου (Πηγή: Barillari, Barillari and Pasca, 2011).

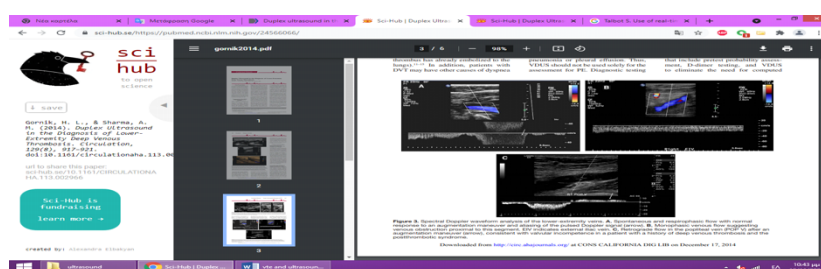


Εικόνα 2: Υπερηχογραφία συμπίεσης για την κλινική αξιολόγηση της ιγνυακής φλέβας. (Α) Η παρουσία της ιγνυακής φλέβας εντοπίζεται επιφανειακά της ιγνυακής αρτηρίας. Για την εξέταση, ο ασθενής τοποθετείται σε θέση πρηνή ή ύπτια. (Β) Απεικόνιση σε ασθενή με φυσιολογική ενδοτικότητα της ιγνυακής φλέβας, και (C) Απεικόνιση σε ασθενή με απουσία συμπιεστικότητας της ιγνυακής φλέβας, εξαιτίας θρόμβου (Πηγή: Barillari, Barillari and Pasca, 2011).

Επιπλέον, η τεχνική του έγχρωμου Doppler μπορεί να συμβάλλει τόσο στη διάγνωση όσο και στην παρακολούθηση της φλεβικής θρόμβωσης των κάτω μελών. Το Doppler συνεχούς κύματος είναι η παλαιότερη και από τις βασικότερες τεχνικές απεικόνισης της φλεβικής νόσου με υπερηχοτομογράφο. Συγκεκριμένα στον ηχοβολέα υπάρχουν δύο αισθητήρες, ο πρώτος στέλνει επανειλημμένα το σήμα και ο δεύτερος λαμβάνει το συνεχόμενο κύμα (Cropan, 1992). Με το Doppler, η ροή μπορεί να παρακολουθηθεί και να αξιολογηθούν τα υπολείμματα ροής εντός του θρομβωμένου φλεβικού τμήματος. Με άλλα λόγια μέσω της τεχνικής μπορεί να απεικονιστεί πλήρως η ροή από μια εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Η φασματική κυματομορφή του παλμικού έγχρωμου Doppler σε μια φυσιολογική φλέβα των κάτω άκρων παρουσιάζει μια αυτόματη ροή (3 Α Εικόνα). Στις περιπτώσεις που

παρατηρείται αλλαγή στην συνηθισμένη κυματομορφή υπάρχει υποψία φλεβικής απόφραξης λόγω θρόμβου και τότε απαιτείται να υποβληθεί ο ασθενείς σε επιπλέον απεικονιστικές μεθόδους για να διαγνωσθεί η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (3B Εικόνα) . Εκτός από τη ροή ελέγχεται και η πιθανή αύξηση των διαστάσεων του αγγείου. Επίσης, η αμβλύτητα και η μειωμένη ροή υποδηλώνει την φλεβική απόφραξη (Gornik and Sharma, 2014). Το έγχρωμο Doppler μετά από συγκεκριμένο χρόνο από την διάγνωση της εγγύς εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης μπορεί να αποτελέσει βάση για μελλοντική σύγκριση. Επιπρόσθετα, σύμφωνα με τις μελέτες η ειδικότητα της τεχνικής ως προς τη διάγνωση και την παρακολούθηση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου αγγίζει το 95% ως προς την ευαισθησία και το 99% ειδικότητα (Heijboer et al., 1993; Cornuz, Pearson and Polak, 1999).

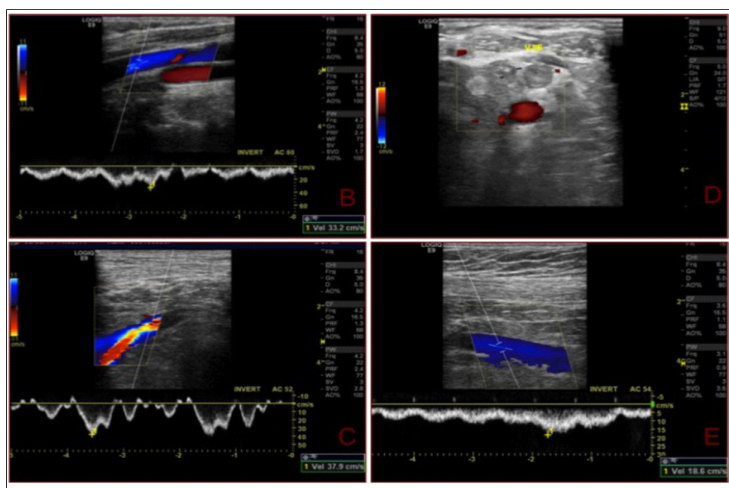
Αξίζει να τονιστεί ότι η τεχνική Doppler περιορίζεται στις επιφανειακές φλέβες και δεν συμβάλει αρκετά στην ανάδειξη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Το Doppler συνεχούς κύματος δεν είναι ικανοποιητικό για ευρεία εφαρμογή στα κάτω άκρα, παρά το χαμηλό κόστος του και απαιτείται σημαντική ικανότητα του χειριστή για την επίτευξη ουσιαστικών αποτελεσμάτων. Η ευαισθησία και η ειδικότητα δεν επαρκούν για να επιτρέψουν την ευρεία χρήση του Doppler συνεχούς κύματος για την ανίχνευση της φλεβικής θρόμβωσης. Η αξιολόγηση του φλεβικού συστήματος με έγχρωμο Doppler δεν πρέπει να εκτελείται μεμονωμένα, αλλά σε συνδυασμό με την μέθοδο B-mode και το υπερηχογράφημα συμπίεσης. Ο συνδυασμός των τριών τεχνικών καλείται Triplex (Cronan, 1992).



Εικόνα 3: Απεικόνιση της φασματικής κυματομορφής Doppler των φλεβών κάτω άκρων α) η φυσιολογική ροή β) απεικόνιση της μονοφασικής φλεβικής ροής με φλεβική απόφραξη (Πηγή: Gornik and Sharma, 2014).

Το Triplex αποτελεί μία βελτιωμένη εκδοχή της υπερηχητικής παναρτηριογραφίας τύπου Duplex, με τη διαφορά ότι η τελική απεικόνιση που λαμβάνει ο κλινικός ιατρός έχει χαρακτηριστικά χρώματα που δείχνουν την ακριβή

κατεύθυνση ροής του αίματος εντός των αγγείων (συνήθως με κόκκινο χρώμα αναπαρίσταται η ροή αίματος προς τον ηχοβολέα, ενώ με μπλε η ροή με κατεύθυνση αντίθετη από αυτήν του ηχοβολέα), αλλά και την ταχύτητα της ροής του (όσο εντονότερο είναι το χρώμα, τόσο μεγαλύτερη είναι η ταχύτητα ροής). Όταν η υπερηχητική παναρητιογραφία τύπου Triplex χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι χαρακτηρίζεται από μέτρια διαγνωστική ευαισθησία (74%), αλλά πολύ υψηλή διαγνωστική ειδικότητα (99%) και ακρίβεια (97%), ενώ προτάσεις για μελλοντική έρευνα δείχνουν ότι η μέθοδος μπορεί ακόμα να χρησιμοποιηθεί και για την ταξινόμηση της σκληρότητας των θρόμβων, η οποία αντικατοπτρίζει τον βαθμό οργάνωσής τους μέσα στην πάσχουσα φλέβα, και συμβάλλει σημαντικά στον σχεδιασμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης (Εικόνα 4) (Mantoni et al, 1997; Emelianov et al, 2002).



Εικόνα 4: Υπερηχητική παναρτηριογραφία τύπου Triplex, σε μεσήλικη γυναίκα με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση στη βραχιοκεφαλική φλέβα (Πηγή: Abreu et al, 2013).

Στην οξεία φάση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης η συμπίεστικότητα του αγγείου ελαττώνεται λόγω του θρόμβου (Bhatt et al., 2020). Στην κλίμακα του γκρι, οι θρόμβοι μπορεί να είναι άνηχοι, υποηχογενείς ή υπερηχογενείς. Τονίζεται ότι οι θρόμβοι που έχουν δημιουργηθεί πρόσφατα συνήθως είναι ανηχοϊκοί ή υποηχοϊκοί αλλά η ηχογένεια ενός θρόμβου δεν μπορεί να εκτιμήσει και το χρονικό διάστημα ύπαρξης του θρόμβου (Murphy and Cronan, 1990). Σε γενικές γραμμές η ηχογένεια των θρόμβων είναι πολύ μεταβλητή και απρόβλεπτη. Οι θρόμβοι που βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο παράγουν ένα αλλοιωμένο σήμα στον αυλό της φλέβας και επομένως είναι ανηχοϊκό το σήμα που λαμβάνει ο ιατρός (Cronan, 1992). Η απεικόνιση των θρόμβων στις εν τω βάθει φλέβες είναι ζωτικής σημασίας και απαιτούν συνδυασμό πρωτοκόλλων, η διάγνωση τους είναι μεγίστης σημασίας διότι υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να προκαλέσουν πνευμονική εμβολή καθώς αυτοί οι θρόμβοι είναι συνήθως μεγαλύτεροι από αυτούς που δημιουργούνται στις επιφανειακές φλέβες. Για το λόγο αυτό η υπερηχοτομογραφική τεχνική Duplex μπορεί να εστιάσει στο φλεβικό σύστημα και να συμβάλει στην έγκαιρη απεικόνιση της νόσου (Goldfisher, 2017).

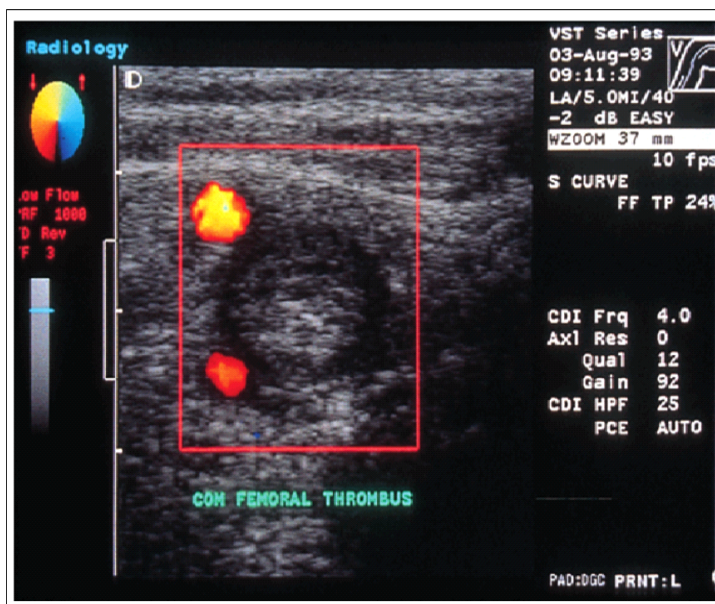
Η τεχνική είναι αποτέλεσμα της μεθόδου Doppler και της μεθόδου απεικόνισης real time. Επιπρόσθετα, η τεχνική Duplex είναι σε θέση να αξιολογήσει τυχόν φλεβική απόφραξη, αλλά και την παλινδρόμηση. Ειδικότερα η τεχνική περιλαμβάνει την απεικόνιση τόσο των εν τω βάθει φλεβών όσο και των επιφανειακών και έπειτα την συμπίεστικότητα της ιγνυακής και μηριαίας φλέβας. Η τεχνική επίσης συμβάλλει τόσο στην απεικόνιση της ροής στη φλεβική φάση με ή χωρίς τους ελιγμούς αύξησης, όσο και στην επιβεβαίωση της φλεβικής παλινδρόμησης με ταυτόχρονη μέτρηση του χρόνου που φράσει η βαλβίδα (Sarin et al., 1994). Η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου μπορεί να βελτιωθεί με απεικόνιση Duplex στις λαγόνιες φλέβες (Min et al., 2016). Επιπλέον, η θρομβοφλεβίτιδα προκαλεί ποικίλες αλλαγές στα τοιχώματα των φλεβών και ως εκ τούτου γίνεται πιο δυσχερής η ικανότητα της φλέβας να αλλάζει το μέγεθος της όταν εκτελείται ο χειρισμός Valsalva. Στις φλέβες που έχουν δημιουργηθεί θρόμβοι παρατηρείται ότι κατά τους ελιγμούς Valsalva παραμένουν σχετικά σταθερές (Cronan, 1992). Το έγχρωμο υπερηχογράφημα Doppler μπορεί να απεικονίσει με μεγάλη ευαισθησία μια

ατελή απόφραξη αγγείου. Ακόμη δίνει τη δυνατότητα στον ακτινοδιαγνώστη να εντοπίσει μικρότερους θρόμβους στις πυελικές φλέβες (Needleman et al., 2018).

Υπογραμμίζεται ότι το υπερηχοτομογράφημα διπλής όψης (Duplex US) προτείνεται για τη διάγνωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης κατά την οξεία φάση. Η συγκεκριμένη μελέτη περιλαμβάνει την συμπίεση των εν τω βάθει φλεβών από τη βουβωνική χώρα μέχρι και τον αστράγαλο. Στη μελέτη συμπεριλαμβάνεται η απεικόνιση των οπίσθιων κνημιαίων και περνιαίων φλεβών της γαστροκνημίας. Επίσης απεικονίζονται μέσω φασματικών κυματομορφών της μεθόδου Doppler η δεξιά και η αριστερή κοινή μηριαία φλέβα. Η συμπίεση των εν τω βάθει φλεβών επιτυγχάνεται σε διαστήματα 2cm (Needleman et al., 2018). Το υπερηχοτομογράφημα διπλής όψης (DCUS) δεν μπορεί να αποκλείσει όλες τις πιθανότητες εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και συγκεκριμένα της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Αξίζει να τονιστεί ότι η ευαισθησία του υπερήχου συμπίεσης στην γαστροκνημιαία για DVT είναι 56,8% (95% διάστημα εμπιστοσύνης, 49%–66,4%) και είναι μικρότερη από αυτή του υπερήχου διπλής όψης για εγγύς DVT 96,5% (95% διάστημα εμπιστοσύνης, 95,1% – 97,6%) (Goodacre et al., 2005). Μια σημαντική επιπλοκή της νόσου αποτελεί η εξάπλωση της DVT που προκαλεί έντονα και επίπονα συμπτώματα στον ασθενή. Η αντιμετώπιση της επιπλοκής επιτυγχάνεται με τον πλήρη ή σειριακό υπερηχοτομογραφικό έλεγχο των κάτω μελών. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς μετά από αρνητική μελέτη που επιτυγχάνεται με CDUS, δεν χρήζουν επαναληπτικό έλεγχο. Εξαίρεση στον κανόνα αποτελεί η εμφάνιση έντονων κλινικών σημείων. Όταν τα κλινικά σημεία επιδεινώνονται αλλά παραμένει αρνητικό το CDUS στην γαστροκνημία, πιθανώς η θρόμβωση προέρχεται από λαγόνιες φλέβες (Needleman et al., 2018).

Ειδικότερα, η Duplex είναι μία ακόμα, σύνθετη τεχνολογία υψηλών συχνοτήτων που περιλαμβάνει τις τεχνολογίες υπερηχοτομογραφία τύπου Β-Σάρωσης και υπερηχοτομογραφία έγχρωμου Doppler. Από τις δύο αυτές τεχνολογίες, η υπερηχοτομογραφία τύπου Β-Σάρωσης (B-Mode) προσφέρει την οπτική απεικόνιση του αγγείου που ενδιαφέρει -κάθε φορά- τον πλαστικό χειρουργό, και η υπερηχοτομογραφία χρώματος Doppler προσφέρει την αποτίμηση της κατεύθυνσης, αλλά και της ταχύτητας ροής του αίματος εντός του αιμοφόρου αγγείου που εξετάζεται. Για τον σκοπό αυτόν, η υπερηχοτομογραφική παναρτηριογραφία τύπου Duplex αποτελεί τομή στις ιατρικές απεικονίσεις των τελευταίων ετών, κυρίως επειδή δίνει τη

δυνατότητα, όχι απλά της απαθανάτισης της δομής της φλέβας που πάσχει, αλλά κι επειδή δίνει ακόμα πιο σημαντικές πληροφορίες που αφορούν το ιξώδες και την κατεύθυνση/ταχύτητα ροής του αίματος, επομένως διευκολύνει πολύ στον εντοπισμό των πιθανών θρόμβων ή και αθηρωματικών πλακών που μπορεί να προκαλούν στένωση ή απόφραξη. Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου ανήκει και η δυνατότητα οπτικής παρακολούθησης μέχρι και τα 20cm από την επιφάνεια του δέρματος - γεγονός που την καθιστά ιδανική για την επισκόπηση του φλεβικού δικτύου των κάτω άκρων σε ασθενείς με υποψία θρομβοεμβολικής νόσου, και παράλληλα, η δυνατότητα προσαρμογής των φυσικοχημικών της παραμέτρων, όπως είναι η ανάλυση της εικόνας και ο θόρυβος (Εικόνα 5) (Cheung, Singh and Firstenberg, 2021).



Εικόνα 5: Απεικόνιση

Duplex στη μηριαία φλέβα που έχει υποστεί θρόμβωση (Πηγή : Gorman et al, 2000).

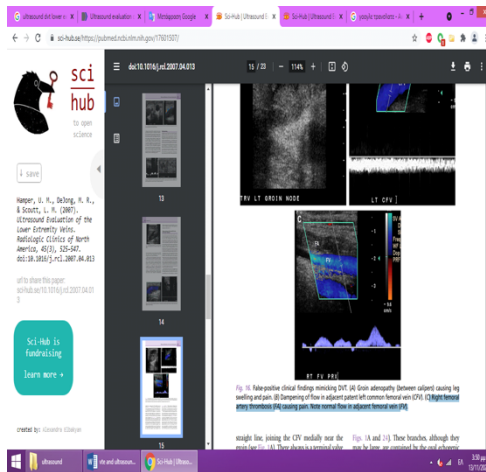
Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία δεν επωφελούνται από την πλήρη απεικόνιση των κάτω μελών. Η αύξηση της έκτασης των θρόμβων είναι πολύ πιθανή παρά την αντιπηκτική αγωγή που μπορεί να λαμβάνει ο ασθενής αλλά αυτό δεν υποδηλώνει την ανάγκη τοποθέτησης φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα ή αλλαγή του αντιπηκτικού σκευάσματος (Needleman et al., 2018). Η υπερηχοτομογραφική μελέτη CDUS μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί στο τέλος της θεραπείας ώστε να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αλλά και να υπάρχει μια βάση για μελλοντικές αξιολογήσεις. Μια μεταθεραπευτική αξιολόγηση μπορεί να συμβάλλει

στην διάγνωση ή ακόμα και στον αποκλεισμό μιας υποτροπιάζουσας DVT (Le Gal et al., 2009; Hamadah et al., 2011).

Επιπλέον, η διαγνωστική απόδοση της υπερηχοτομογραφικής απεικόνισης είναι αρκετά ικανοποιητική στην μηριαία και ιγνυακή φλέβα αλλά λιγότερο ικανοποιητική στην περιοχή κάτω από το γόνατο (Ho et al., 2011; Konstantinides et al., 2014). Σύμφωνα με μετα-αναλύσεις που επικεντρώθηκαν στην ευαισθησία της τεχνικής για τη διάγνωση της περιφερικής εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, η ευαισθησία άγγιξε το 63,5% σε αντίθεση με την πολύ υψηλή ευαισθησία που σημειώνεται στις εγγύς φλέβες (Goodacre et al., 2005).

Σχετικά με τους περιορισμούς στα διαγνωστικά πρωτόκολλα, όπως είναι αντιληπτό λόγω του περιορισμένου χρόνου σάρωσης δεν είναι δυνατό να απεικονισθεί πλήρως το κάτω άκρο. Η ελλιπής απεικόνιση μπορεί να μην αναδείξει μια DVT. Οι περιοχές που πολύ συχνά δεν καλύπτονται απεικονιστικά περιλαμβάνουν τμήματα της γαστροκνημίας αλλά και τμήματα της μηριαίας φλέβας. Ένα ποσοστό ασθενών της τάξης του 5% εμφανίζει θρόμβο στην περιοχή της γαστροκνημίας και μια απλή υπερηχοτομογραφική μελέτη συμπίεσης δεν είναι ικανή να απεικονίσει αυτούς τους θρόμβους (Bates et al., 2012). Επιπλέον, ο ασθενής οφείλει να συμμορφώνεται με την προγραμματισμένη απεικονιστική παρακολούθηση, καθώς η παράλειψη της υπερηχοτομογραφικής μελέτης μπορεί να ενέχει σοβαρές επιπλοκές και κινδύνους που απειλούν τη ζωή του (McIlrath, Blaiwas and Lyon, 2006).

Όπως αναφέρθηκε τα κλινικά σημεία της DVT δεν είναι ειδικά ώστε να διαγνωσθεί εγκαίρως η νόσος, συνεπώς διάφορα νοσήματα μπορούν να μιμηθούν την φλεβική θρόμβωση. Η υπερηχοτομογραφική μελέτη φλεβών κάτω άκρων μπορεί να διακρίνει τυχόν ανωμαλίες και να οδηγήσει στην έγκαιρη διάγνωση όμως υπάρχουν κάποιες παθολογικές καταστάσεις που δεν επιτρέπουν στον ακτινοδιαγνώστη να εκτιμήσει πιθανή φλεβική θρόμβωση. Οι παθολογικές καταστάσεις περιλαμβάνουν αδενοπάθεια, αρτηριακά ανευρύσματα, παρουσία όγκων στους μαλακούς ιστούς, αιματώματα, αποστήματα και το διάχυτο οίδημα μαλακών μορίων (Εικόνα 6) (Hamper, DeJong and Scoutt, 2007).



Εικόνα 6: Παρουσία θρόμβου στην δεξιά μηριαία αρτηρία που προκαλεί άλγος στον ασθενή. Η ροή στην γειτονική μηριαία φλέβα είναι εντός των φυσιολογικών ορίων (Πηγή: Hamper, DeJong and Scoutt, 2007).

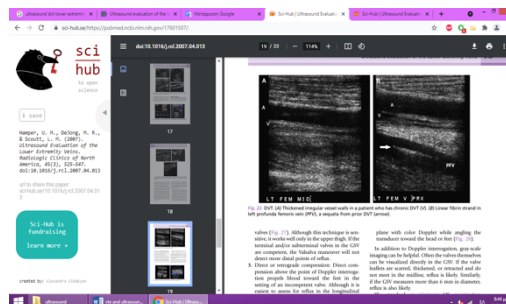
3.2.3 Υπερηχοτομογραφική παρακολούθηση της θρομβοεμβολικής νόσου

Σε ό,τι αφορά την κλινική υπερηχοτομογραφική παρακολούθηση, όλες οι παραπάνω μέθοδοι είναι αξιόπιστες, καθώς τα ποσοστά της διαγνωστικής ευαισθησίας, ειδικότητας και ακρίβειας που αναφέρθηκαν ισχύουν και για την παρακολούθηση των περιστατικών. Ακόμη, η μη συμπίεστικότητα στην κοινή μηριαία ή ιγνυακή φλέβα σε σύγκριση με προηγούμενες υπερηχοτομογραφικές μελέτες θεωρείται υποτροπή και αυτό το εύρημα εμφανίζεται μόνο στο 10% έως 20% των ασθενών με υποτροπιάζουσα εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (Prandoni et al., 1993; Guyatt et al., 2012).

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος είναι πολύ συχνή στους νοσηλευόμενους ασθενείς λόγω της παρατεταμένης ακινησίας. Το 62% των ασθενών που υποβάλλονται σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις ενέχουν κινδύνους ανάπτυξης VTE και λαμβάνουν τη συνιστώμενη προφύλαξη. Η νόσος μπορεί να προληφθεί αν χορηγηθούν εγκαίρως αντιπηκτικά και αν γίνονται τακτικοί απεικονιστικοί έλεγχοι (Henwood et al., 2011). Η παρουσία νέας μη συμπίεστικότητας μιας προηγουμένως φυσιολογικής ιγνυακής ή κοινής μηριαίας φλέβας με σύνοδο αύξηση 2 mm στην υπολειπόμενη φλεβική διάμετρο μιας από αυτές τις δύο φλέβες, όταν μετράται στο

εγκάρσιο επίπεδο ,κατά τη διάρκεια της μέγιστης συμπίεσης φαίνεται ότι έχει ειδικότητα 97% και ευαισθησία 91 % για τη διάγνωση και παρακολούθηση της υποτροπιάζουσας νόσου (Heijboer et al., 1993; Prandoni et al., 1993).

Η παρακολούθηση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου είναι μέγιστης σημασίας. Η διαφοροποίηση της οξείας με την χρόνια φάση της νόσου με απεικονιστικές τεχνικές και διάφορες κλινικές παραμέτρους είναι εξαιρετικά δύσκολη. Το ένα τέταρτο των ασθενών που νοσούν και λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή επανέρχονται πλήρως στην φυσιολογική τους κατάσταση. Μελέτες σειρών κάνουν λόγο για ιδιαίτερα μη φυσιολογικά και επίμονα ευρήματα κατά την υπερηχοτομογραφική μελέτη συμπίεσης μετά από 6 έως και 24 μήνες στο 54 % των ασθενών (Cropan, 1993). Με την τεχνική συμπίεσης τόσο στη χρόνια όσο και στην οξεία φάση της νόσου παρουσιάζεται μη συμπίεσιμότητα του αγγείου. Στη χρόνια εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση τα τοιχώματα των αγγείων έχουν αυξημένη πυκνότητα (Εικόνα 7). Επίσης, χαρακτηριστικό σημείο αποτελεί η διεύρυνση της φλέβας στην οξεία εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, ενώ στην χρόνια φάση η φλέβα έχει φυσιολογικά όρια (Rubin et al., 2006).



Εικόνα 7: Αυξημένη πυκνότητα των τοιχωμάτων του αγγείου σε ασθενή με χρόνια DVT (Πηγή: Hamper, DeJong and Scouff, 2007).

Στις περιπτώσεις που παρατηρείται φλεβική θρόμβωση στην γαστροκνημιαία φλέβα , σε πρώτο έλεγχο, ακολουθείται στη συνέχεια ένα ειδικό και καθορισμένο πρωτόκολλο παρακολούθησης. Ασθενείς με διαγνωσμένη DVT στην περιοχή της γαστροκνημιαίας φλέβας που δεν ακολουθούν αντιπηκτική αγωγή , θα πρέπει να υποβάλλονται σε επανέλεγχο 1 εβδομάδα μετά την αρχική διάγνωση και έπειτα σε 2 εβδομάδες, αν ο θρόμβος δεν επεκτείνεται (Bates et al., 2012). Στο πλαίσιο της παρακολούθησης με υπερηχοτομογραφική μελέτη μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των διαστάσεων του θρόμβου ή εγγύς διάδοση. Σε αυτές τις περιπτώσεις κρίνεται

αναγκαία η άμεση έναρξη αντιπηκτικής αγωγής. Σημειώνεται ότι δεν απαιτείται περαιτέρω απεικόνιση της κνημιαίας περιοχής εάν η DVT υποχωρήσει σε 1 εβδομάδα ή δεν επεκταθεί σε μεγάλο βαθμό σε διάστημα 2 εβδομάδων. Επιπλέον, η πλήρης απεικόνιση των κάτω μελών δεν ενδείκνυται αν ο ασθενής λάβει αντιπηκτική αγωγή, εκτός και αν υπάρχουν αλλαγές στην κλινική κατάσταση του ασθενή (Needleman et al., 2018). Λόγω των περιορισμένων πρωτοκόλλων παρακολούθησης, η μοναδική και ασφαλέστερη στρατηγική απεικόνισης περιλαμβάνει την τακτική επανάληψη της απεικόνισης σε μικρό χρονικό διάστημα, ειδικά σε όσους ασθενείς διακόπτουν την αντιπηκτική αγωγή. Οι βιοδείκτες D-dimer μετά από ένα αρνητικό υπερηχοτομογράφημα δεν είναι ικανοί να αλλάξουν το πλάνο της υπερηχοτομογραφικής μελέτης (Bernardi et al., 2008).

Επίσης, μετά από την οξεία αντιμετώπιση της θρόμβωσης των κάτω άκρων, ο ασθενής οφείλει να παρακολουθείται τακτικά, τόσο απεικονιστικά, όσο και εργαστηριακά (έλεγχος πηκτικότητας, έλεγχος θρομβοδιάλυσης και θρομβογένεσης με D-Dimer) (Singh et al, 2012; Streiff et al, 2016; Lee et al, 2018).

Είναι σημαντικό να τονιστεί στο σημείο αυτό, ότι θα πρέπει με όποια υπερηχοτομογραφική μέθοδο ξεκινήσει ο ασθενής, με την ίδια και να συνεχίσει η παρακολούθησή του σε βάθος χρόνου, έτσι ώστε να μπορούν να γίνουν οι κατάλληλες συγκρίσεις ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Εφόσον είναι δυνατόν, καλό είναι οι λήψεις να γίνονται στο ίδιο νοσοκομείο ή κλινική, με τον ίδιο εξοπλισμό και από τον ίδιο ιατρό ακτινοδιαγνώστη ή αγγειολόγο/αγγειοχειρουργό, ώστε να αποφεύγονται κατά το δυνατόν περισσότερο τα υποκειμενικά (τυχαία) σφάλματα στην αξιολόγηση του ηχητικού σήματος. Σε κάθε περίπτωση, το χρονικό διάστημα μεσοπαρακολούθησης για την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση συνίσταται να είναι μεταξύ 5 και 6 μηνών (Streiff et al, 2016; Lee et al, 2018).

Κεφάλαιο 4: Συζήτηση

Κύριος στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να κατανοηθεί η μέθοδος της υπερηχοτομογραφικής μελέτης στην ανάδειξη και στην παρακολούθηση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου των κάτω άκρων. Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος *απαρτίζεται από δύο ασθένειες, την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) και την πνευμονική εμβολή (ΠΕ)*. Η κλινική διάγνωση της νόσου δεν είναι ευαίσθητη ούτε ειδική. Η μη επεμβατική υπερηχογραφία των κάτω μελών έχει αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό την κλασική φλεβογραφία και έχει αναδειχθεί η μέθοδος εκλογής για την αξιολόγηση ασθενών που είναι κλινικά ύποπτοι για DVT. Εκτός από την υπερηχοτομογραφική μελέτη στη φαρέτρα τους οι κλινικοί ιατροί έχουν τόσο το μαγνητικό τομογράφο όσο και τον αξονικό τομογράφο. Η λανθασμένη διαγνωστική προσέγγιση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου μπορεί να οδηγήσει τον ασθενή σε μια θανατηφόρα πνευμονική εμβολή ή η περιττή αντιπηκτική αγωγή μπορεί να επιφέρει ακατάσχετη αιμορραγία. Η υιοθέτησή ενός προσεγμένου διαγνωστικού πρωτοκόλλου για την διάγνωση της ντε περιλαμβάνει την προσεκτική κλινική αξιολόγηση του ασθενή, τον έλεγχο των βιοδεικτών D-dimers και τις μη επεμβατικές διαγνωστικές μεθόδους. Αρκετά από τα κλινικά σημεία και συμπτώματα της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, ειδικά αυτά που σχετίζονται με την πνευμονική εμβολή, μπορεί να είναι το αποτέλεσμα άλλων παθολογικών διεργασιών και πρέπει να αξιολογούνται εις βάθος. Η διάγνωση της νόσου απαιτεί κλινική εκτίμηση αλλά και πλήρη απεικονιστικό έλεγχο με υπερηχοτομογράφημα ή με τη βοήθεια του αξονικού τομογράφου.

Η κλινική διάγνωση σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών είναι συχνά λανθασμένη και μπορεί να αποβεί μοιραία. Από το 1 εκατομμύριο ασθενών που ελέγχονται ετησίως μόλις το 12-25% των ασθενών έχει θετικό παθολογικό υπερηχοτομογράφημα. Οι συμπτωματικές περιοχές των κάτω άκρων πρέπει να αξιολογούνται με μεγάλη ακρίβεια ώστε να διαπιστωθεί αν υπάρχει επιφανειακή φλεβική θρόμβωση ή κάποια άλλη παθολογία, ειδικά όταν δεν υπάρχει κάποιο απεικονιστικό εύρημα στις εν τω βάθει φλέβες.

Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων αποτελεί μια συχνή νόσο στον ενήλικο πληθυσμό. Η νόσος μπορεί να αποβεί μοιραία αν δεν διαγνωσθεί εγκαίρως και αν δεν ακολουθηθεί άμεσα αντιπηκτική αγωγή. Η ειδικότητα και η

ευαισθησία της απεικονιστικής μεθόδου είναι επίσης σημαντική καθώς αν παραλειφθεί τυχόν θρόμβος, μπορεί ο ασθενής να καταλήξει με πνευμονική εμβολή. Η υπερηχοτομογραφική μελέτη είναι μέθοδος εκλογής, διότι εκτός των άλλων είναι μη επεμβατική και εύκολη κατά την εκτέλεση της. Σε περίπτωση που χορηγηθεί αντιπηκτική αγωγή χωρίς την παρουσία θρόμβου ο ασθενής μπορεί να οδηγηθεί σε αιμορραγικό σοκ. Συνεπώς η επιλογή της απεικονιστικής μεθόδου αποτελεί ζωτικής σημασίας για τον ασθενή.

Με την πάροδο του χρόνου και με την εξέλιξη της τεχνολογίας στην απεικόνιση υπάρχουν διάφορες μέθοδοι υπερηχοτομογραφικής μελέτης. Η υπερηχοτομογραφική τεχνική διπλής όψης (Duplex) συνδυάζει την B-mode τεχνική σε πραγματικό χρόνο με μια φασματική ανάλυση. Το φλεβικό υπερηχοτομογράφημα Duplex παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα σε ασθενείς με κλινικά σημεία που προέρχονται από τις εγγύς ή τις εν τω βάθει φλέβες. Επίσης, είναι λιγότερο ευαίσθητο σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Είναι χαρακτηριστικό ότι η πνευμονική εμβολή ως ένα σημείο έχει διαγνωσθεί μέσω της μεθόδου Duplex. Η τεχνολογία του έγχρωμου Doppler σε γενικές γραμμές διευκολύνει την οπτικοποίηση της ροής του αίματος, συμβάλει στην κατανόηση της ταχύτητας του αίματος αλλά και της κατεύθυνσης του. Με άλλα λόγια επιτρέπει την απεικόνιση φλεβών σε μικρό χρόνο εξέτασης και κυρίως εφαρμόζεται στις μικρές φλέβες της ιγνυακής περιοχής.

Η αδυναμία απεικόνισης της ροής του φλεβικού συστήματος υπό ήπια πίεση του ηχοβολέα επιβεβαιώνει την φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Η αξιολόγηση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης μπορεί να περιέχει την απεικόνιση Doppler σε πραγματικό χρόνο, τόσο με έγχρωμη ροή, όσο και με τεχνική Duplex. Αξίζει να σημειωθεί ότι η τεχνική Duplex μπορεί να συμβάλλει στην ανάδειξη ενός αποφρακτικού ή μερικώς αποφρακτικού θρόμβου στο φλεβικό σύστημα (Min *et al.*, 2016). Ο συνδυασμός της τεχνικής συμπίεσης και παλμικού ή έγχρωμου Doppler μπορεί να συμβάλει στην διάγνωση, αλλά και στην παρακολούθηση των θρόμβων στις εν τω βάθει φλέβες (Kearon, 2016). Επίσης, η πλήρης απεικόνιση της γαστροκνημίας περιοχής με υπερηχογράφημα διπλής όψης μπορεί να συμβάλλει στην διάγνωση της νόσου, σε ύποπτους ασθενείς. Η ψευδώς θετική διάγνωση της DVT σε υπερηχοτομογράφημα μηριαίας φλέβας είναι σπάνια ενώ η ειδικότητά του υπερηχοτομογραφήματος συμπίεσης στην κνημιαία φλέβα για ανάδειξη και παρακολούθηση DVT αγγίζει το 97,8% (Goodacre *et al.*, 2005).

Σήμερα, παρατηρείται ότι το υπερηχογράφημα συμπίεσης αποτελεί το ασφαλέστερο μέσο διάγνωσης και παρακολούθησης της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου των κάτω άκρων. Σε μια μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε το 2010 παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε διάστημα 3 μηνών μετά από ένα αρνητικό υπερηχογράφημα πλήρους συμπίεσης ήταν 0,57% (με 95% διάστημα εμπιστοσύνης , 0,25%–0,89%) (Johnson *et al.*, 2010).

Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα

Η υπερηχοτομογραφική μελέτη συμπίεσης εφαρμόζεται σε ύποπτους ασθενείς, σε ασθενείς με συμπτώματα των κάτω άκρων αλλά και για την ακρίβεια της διάγνωσης οξείας ή χρόνιας DVT. Επιπλέον, η ανάγκη απεικόνισης των φλεβών της γαστροκνημίας παραμένει μέχρι σήμερα αμφιλεγόμενη. Η υπερηχοτομογραφική μελέτη κάτω άκρων μπορεί επίσης να φανεί χρήσιμη και να παρακολουθήσει ασθενείς με φλεβική ανεπάρκεια και αξιολόγηση του μεταθρομβωτικού συνδρόμου. Βασικό πλεονέκτημα των τεχνικών της υπερηχοτομογραφικής μελέτης είναι οι μη επεμβατικές τεχνικές, η έλλειψη ιοντίζουσας ακτινοβολίας, το χαμηλό κόστος, αλλά και η μη χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων. Επιπλέον, η μέθοδος απεικόνισης με υπερηχοτομογράφο στα κάτω μέλη έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση θρόμβων συγκριτικά με τη συμβατική φλεβογραφία.

Η παρακολούθηση της θρομβοεμβολικής νόσου των κάτω άκρων απαιτεί ιδιαίτερη συνέπεια και πειθαρχία από την πλευρά τόσο του θεράποντος ιατρού, όσο και του ασθενούς. Ο λόγος είναι ότι οι ασθενείς που κατά κανόνα προσέρχονται στο ιατρείο χαρακτηρίζονται από ένα επιβαρυσμένο αγγειακό δίκτυο, στην κλινική κατάσταση του οποίου πολλές φορές έρχονται να προστεθούν και τα εκάστοτε προβλήματα πηκτικότητας του αίματος, τα οποία ο ασθενής μπορεί να μην είχε αντιληφθεί ποτέ, κατά το παρελθόν. Η επιλογή της μεθόδου παρακολούθησης έγκειται αποκλειστικά και μόνο στην αρμοδιότητα του ιατρού και σχετίζεται με παράγοντες που έχουν να κάνουν με τις κλινικές πληροφορίες που η κάθε μέθοδος παρέχει, την διαγνωστική της ευαισθησία (που όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, αποτελεί τον σπουδαιότερο παράγοντα για την επιλογή ή την απόρριψη μιας

υπερηχοτομογραφικής μεθόδου έναντι των υπολοίπων), την επεμβατικότητα της μεθόδου, τη κλινική κατάσταση του ασθενούς, το κόστος εξέτασης, τη διαθεσιμότητα του εξοπλισμού ή/και των υλικών που η κάθε εξέταση απαιτεί, και τέλος, την προτίμηση του ίδιου του ασθενούς. Η μελέτη συμπίεσης είναι η σημαντικότερη καθώς μπορεί να αξιολογήσει την συμπίεστικότητα ή την έλλειψη συμπίεστικότητας στο φλεβικό σύστημα των κάτω άκρων και να αναδείξει την παρουσία θρόμβου καθώς άλλες τεχνικές όπως το έγχρωμο Doppler περιορίζεται στις επιφανειακές φλέβες και δεν συμβάλει αρκετά στην ανάδειξη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωση. Ειδικότερα, η απώλεια συμπίεστικότητας στην φλέβα σηματοδοτεί την παρουσία θρόμβου εντός της φλέβας

Με όποια υπερηχοτομογραφική μέθοδο ξεκινήσει η διαγνωστική προσέγγιση, με την ίδια πρέπει και να συνεχίσει η παρακολούθησή του σε βάθος χρόνου, έτσι ώστε να πραγματοποιούνται συγκρίσεις όταν κρίνεται αναγκαίο. Τα αποτελέσματα των συγκρίσεων αυτών θα πρέπει πάντα να καταγράφονται με λεπτομέρεια. Η αποθήκευση υλικού οφείλει να διατηρείται για όλο το χρονικό διάστημα που ο ασθενής βρίσκεται στη ζωή και τα αρχεία οφείλουν να καταστρέφονται πάντα σύμφωνα με τις κείμενες νομοθετικές διατάξεις κάθε χώρας, σχετικά με τα προσωπικά δεδομένα των ασθενών, και τον σεβασμό της προσωπικής τους ταυτότητας.

Συμπερασματικά, πρέπει να αποφεύγονται οι επεμβατικές τεχνικές όταν υπάρχει στην φαρέτρα των ιατρών η δυνατότητα της υπερηχοτομογραφικής μελέτης. Οι επεμβατικές τεχνικές απεικόνισης θρόμβων στα κάτω άκρα ενέχουν κινδύνους για τον εξεταζόμενο όπως αλλεργίες στο μέσο σκιαγραφικής αντίθεσης αλλά και τον επιβαρύνουν σε ιοντίζουσες ακτινοβολίες. Αδιαμφισβήτητα συνιστώνται οι επεμβατικές τεχνικές, συγκριτικά με τις μη επεμβατικές τεχνικές, όταν υπερτερούν στη διάγνωση και είναι προς όφελος του ασθενή. Για το λόγο αυτό, η ακριβής διάγνωση είναι κρίσιμη για την αποφυγή περιττών φλεβογραφικών επεμβατικών τεχνικών αλλά και αντιπηκτικών θεραπειών και των πιθανών επιπλοκών τους.

Βιβλιογραφία

- Ageno, W. *et al.* (2008) 'Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis', *Circulation*, 117(1), pp. 93–102. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204.
- Alikhan, R., Forster, R. and Cohen, A.T. (2014) 'Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction)', *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(5), p. CD003747. doi:10.1002/14651858.CD003747.pub4.
- Anderson, F.A. *et al.* (1991) 'A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study', *Archives of Internal Medicine*, 151(5), pp. 933–938.
- Barillari, A., Barillari, G. and Pasca, S. (2011) 'Extended Compression Ultrasound Performed by Emergency Physicians: A Modified Compression Ultrasound Examination to Detect Superficial and Deep Lower Limb Thromboses in the Emergency Department', *Journal of Medical Ultrasound*, 19, pp. 103–108. doi:10.1016/j.jmu.2011.08.005.
- Bates, S.M. *et al.* (2012) 'Diagnosis of DVT : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines', *Chest*, 141(2 Suppl), pp. e351S-e418S. doi:10.1378/chest.11-2299.
- Battinelli, E.M., Murphy, D.L. and Connors, J.M. (2012) 'Venous Thromboembolism Overview', *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 26(2), pp. 345–367. doi:10.1016/j.hoc.2012.02.010.
- Bernardi, E. *et al.* (2008) 'Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: a randomized controlled trial', *JAMA*, 300(14), pp. 1653–1659. doi:10.1001/jama.300.14.1653.
- Bhatt, M. *et al.* (2020) 'Diagnosis of deep vein thrombosis of the lower extremity: a systematic review and meta-analysis of test accuracy', *Blood Advances*, 4(7), pp. 1250–1264. doi:10.1182/bloodadvances.2019000960.
- Bruni-Fitzgerald, K.R. (2015) 'Venous thromboembolism: An overview', *Journal of Vascular Nursing: Official Publication of the Society for Peripheral Vascular Nursing*, 33(3), pp. 95–99. doi:10.1016/j.jvn.2015.02.001.
- Cheuk, B.L.Y., Cheung, G.C.Y. and Cheng, S.W.K. (2004) 'Epidemiology of venous thromboembolism in a Chinese population', *The British Journal of Surgery*, 91(4), pp. 424–428. doi:10.1002/bjs.4454.

- Cheung, M.E., Singh, V. and Firstenberg, M.S. (2021) 'Duplex Ultrasound', in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459266/> (Accessed: 19 November 2021).
- Collins, R. *et al.* (1988) 'Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery', *The New England Journal of Medicine*, 318(18), pp. 1162–1173. doi:10.1056/NEJM198805053181805.
- Cornuz, J., Pearson, S.D. and Polak, J.F. (1999) 'Deep venous thrombosis: complete lower extremity venous US evaluation in patients without known risk factors--outcome study', *Radiology*, 211(3), pp. 637–641. doi:10.1148/radiology.211.3.r99jn24637.
- Cronan, J.J. *et al.* (1987) 'Deep venous thrombosis: US assessment using vein compression', *Radiology*, 162(1 Pt 1), pp. 191–194. doi:10.1148/radiology.162.1.3538148.
- Cronan, J.J. (1992) 'Ultrasound evaluation of deep venous thrombosis', *Seminars in Roentgenology*, 27(1), pp. 39–52. doi:10.1016/0037-198X(92)90045-4.
- Cronan, J.J. (1993) 'Venous thromboembolic disease: the role of US', *Radiology*, 186(3), pp. 619–630. doi:10.1148/radiology.186.3.8430164.
- Da Costa Rodrigues, J. *et al.* (2016) 'Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis', *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 14(9), pp. 1765–1772. doi:10.1111/jth.13407.
- Goldfisher, R. (2017) 'Lower-extremity venous ultrasound - past, present and future', *Pediatric Radiology*, 47(9), pp. 1209–1213. doi:10.1007/s00247-017-3933-7.
- Goldhaber, S.Z. (1992) 'Pulmonary embolism thrombolysis: a clarion call for international collaboration', *Journal of the American College of Cardiology*, 19(2), pp. 246–247. doi:10.1016/0735-1097(92)90473-z.
- Goodacre, S. *et al.* (2005) 'Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis', *BMC medical imaging*, 5, p. 6. doi:10.1186/1471-2342-5-6.
- Gornik, H.L. and Sharma, A.M. (2014) 'Duplex ultrasound in the diagnosis of lower-extremity deep venous thrombosis', *Circulation*, 129(8), pp. 917–921. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002966.
- Guyatt, G.H. *et al.* (2012) 'Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines', *Chest*, 141(2 Suppl), pp. 7S-47S. doi:10.1378/chest.1412S3.
- Hamadah, A. *et al.* (2011) 'Baseline imaging after therapy for unprovoked venous thromboembolism: a randomized controlled comparison of baseline imaging for

- diagnosis of suspected recurrence', *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9(12), pp. 2406–2410. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04533.x.
- Hamper, U.M., DeJong, M.R. and Scoutt, L.M. (2007) 'Ultrasound evaluation of the lower extremity veins', *Radiologic Clinics of North America*, 45(3), pp. 525–547, ix. doi:10.1016/j.rcl.2007.04.013.
 - Heijboer, H. *et al.* (1993) 'A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients', *The New England Journal of Medicine*, 329(19), pp. 1365–1369. doi:10.1056/NEJM199311043291901.
 - Heit, J.A. (2005) 'Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors', *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 3(8), pp. 1611–1617. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01415.x.
 - Heit, J.A. (2015) 'Epidemiology of venous thromboembolism', *Nature Reviews. Cardiology*, 12(8), pp. 464–474. doi:10.1038/nrcardio.2015.83.
 - Heit, J.A., Spencer, F.A. and White, R.H. (2016) 'The epidemiology of venous thromboembolism', *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 41(1), pp. 3–14. doi:10.1007/s11239-015-1311-6.
 - Henwood, P.C. *et al.* (2011) 'The incidence of deep vein thrombosis detected by routine surveillance ultrasound in neurosurgery patients receiving dual modality prophylaxis', *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 32(2), pp. 209–214. doi:10.1007/s11239-011-0583-8.
 - Ho, V.B. *et al.* (2011) 'ACR Appropriateness Criteria[®] on suspected lower extremity deep vein thrombosis', *Journal of the American College of Radiology: JACR*, 8(6), pp. 383–387. doi:10.1016/j.jacr.2011.02.016.
 - Johnson, S.A. *et al.* (2010) 'Risk of deep vein thrombosis following a single negative whole- leg compression ultrasound: a systematic review and meta-analysis', *JAMA*, 303(5), pp. 438–445. doi:10.1001/jama.2010.43.
 - Kearon, C. *et al.* (2016) 'Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report', *Chest*, 149(2), pp. 315–352. doi:10.1016/j.chest.2015.11.026.
 - Kearon, C. (2016) 'Diagnosis of suspected venous thromboembolism', *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2016(1), pp. 397–403. doi:10.1182/asheducation-2016.1.397.
 - Konstantinides, S.V. *et al.* (2014) '2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism', *European Heart Journal*, 35(43), pp. 3033–3069, 3069a–3069k. doi:10.1093/eurheartj/ehu283.
 - Lee Hye Jin, Seung Ick Cha, Kyung Min Shin, Jae Kwang Lim, Seung Soo Yoo, Shin Yup Lee, Jaehee Lee, Chang Ho Kim , Yong Park (2018) Detection of Deep Vein Thrombosis by Follow-up Indirect Computed Tomography

Venography after Pulmonary Embolism, *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018 Jan;81(1):49-58

- Le Gal, G. *et al.* (2009) 'Validation of a diagnostic approach to exclude recurrent venous thromboembolism', *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7(5), pp. 752–759. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03324.x.
- Le Sage, S., McGee, M. and Emed, J.D. (2008) 'Knowledge of venous thromboembolism (VTE) prevention among hospitalized patients', *Journal of Vascular Nursing: Official Publication of the Society for Peripheral Vascular Nursing*, 26(4), pp. 109–117. doi:10.1016/j.jvn.2008.09.005.
- Liederman, Z., Chan, N. and Bhagirath, V. (2020) 'Current Challenges in Diagnosis of Venous Thromboembolism', *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), p. E3509. doi:10.3390/jcm9113509.
- Lilly, C.M. *et al.* (2014) 'Thrombosis prophylaxis and mortality risk among critically ill adults', *Chest*, 146(1), pp. 51–57. doi:10.1378/chest.13-2160.
- Lim, W. *et al.* (2018) 'American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism', *Blood Advances*, 2(22), pp. 3226–3256. doi:10.1182/bloodadvances.2018024828.
- Lozano, F. *et al.* (2014) 'Home versus in-hospital treatment of outpatients with acute deep venous thrombosis of the lower limbs', *Journal of Vascular Surgery*, 59(5), pp. 1362-1367.e1. doi:10.1016/j.jvs.2013.11.091.
- Mazzolai, L. *et al.* (2018) 'Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function', *European Heart Journal*, 39(47), pp. 4208–4218. doi:10.1093/eurheartj/ehx003.
- McIlrath, S.T., Blaivas, M. and Lyon, M. (2006) 'Patient follow-up after negative lower extremity bedside ultrasound for deep venous thrombosis in the ED', *The American Journal of Emergency Medicine*, 24(3), pp. 325–328. doi:10.1016/j.ajem.2005.11.020.
- Min, S.-K. *et al.* (2016) 'Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: Korean Practice Guidelines', *Vascular Specialist International*, 32(3), pp. 77–104. doi:10.5758/vsi.2016.32.3.77.
- Murphy, T.P. and Cronan, J.J. (1990) 'Evolution of deep venous thrombosis: a prospective evaluation with US', *Radiology*, 177(2), pp. 543–548. doi:10.1148/radiology.177.2.2217798.
- Naess, I.A. *et al.* (2007) 'Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study', *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 5(4), pp. 692–699. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x.
- Needleman, L. *et al.* (2018) 'Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis', *Circulation*, 137(14), pp. 1505–1515. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030687.

- Nicholson, M. *et al.* (2020) 'Prevention of Venous Thromboembolism in 2020 and Beyond', *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), p. E2467. doi:10.3390/jcm9082467.
- Oger, E. (2000) 'Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale', *Thrombosis and Haemostasis*, 83(5), pp. 657–660.
- 'Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism' (2012) *New England Journal of Medicine*, 366(14), pp. 1287–1297. doi:10.1056/NEJMoa1113572.
- Parpia, S. *et al.* (2020) 'Clinical pre-test probability adjusted versus age-adjusted D - dimer interpretation strategy for DVT diagnosis: A diagnostic individual patient data meta-analysis', *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 18(3), pp. 669–675. doi:10.1111/jth.14718.
- Prandoni, P. *et al.* (1993) 'A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis', *Circulation*, 88(4 Pt 1), pp. 1730–1735. doi:10.1161/01.cir.88.4.1730.
- Peter Gorman, Karl R Davis, Richard Donnelly (2000) Swollen lower limb: general assessment and deep vein thrombosis, *BMJ* 2000;320:1453-1456
- Raghavendra, B.N. *et al.* (1986) 'Deep venous thrombosis: detection by probe compression of veins', *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 5(2), pp. 89–95. doi:10.7863/jum.1986.5.2.89.
- Raju, S. and Fredericks, R.K. (1986) 'Late hemodynamic sequelae of deep venous thrombosis', *Journal of Vascular Surgery*, 4(1), pp. 73–79. doi:10.1067/mva.1986.avs0040073.
- Riva, N. and Ageno, W. (2020) 'Cerebral and Splanchnic Vein Thrombosis: Advances, Challenges, and Unanswered Questions', *Journal of Clinical Medicine*, 9(3), p. E743. doi:10.3390/jcm9030743.
- Rubin, J.M. *et al.* (2006) 'Sonographic elasticity imaging of acute and chronic deep venous thrombosis in humans', *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 25(9), pp. 1179–1186. doi:10.7863/jum.2006.25.9.1179.
- Sarin, S. *et al.* (1994) 'Duplex ultrasonography for assessment of venous valvular function of the lower limb', *The British Journal of Surgery*, 81(11), pp. 1591–1595. doi:10.1002/bjs.1800811108.
- Schünemann, H.J. *et al.* (2018) 'American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients', *Blood Advances*, 2(22), pp. 3198–3225. doi:10.1182/bloodadvances.2018022954.
- Silverstein, M.D. *et al.* (1998) 'Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study', *Archives of Internal Medicine*, 158(6), pp. 585–593. doi:10.1001/archinte.158.6.585.

- Singh Kuldeep, Danny Yakoub, Paul Giangola, Michael DeCicca, Chirag A Patel, Farouk Marzouk, Gary Giangola (2012) Early follow-up and treatment recommendations for isolated calf deep venous thrombosis, *J Vasc Surg.* 2012, Jan;55(1):136-40
- Spencer, F.A. *et al.* (2006) 'The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism', *Journal of General Internal Medicine*, 21(7), pp. 722–727. doi:10.1111/j.1525-1497.2006.00458.x.
- Streiff Michael B., Giancarlo Agnelli, Jean M. Connors, Mark Crowther, Sabine Eichinger, Renato Lopes, Robert D. McBane, Stephan Moll, and Jack Ansell (2016) Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism, *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 41: 32–67
- Tritschler, T. *et al.* (2018) 'Venous Thromboembolism: Advances in Diagnosis and Treatment', *JAMA*, 320(15), pp. 1583–1594. doi:10.1001/jama.2018.14346.
- Useche, J.N. *et al.* (2008) 'Use of US in the evaluation of patients with symptoms of deep venous thrombosis of the lower extremities', *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 28(6), pp. 1785–1797. doi:10.1148/rg.286085513.
- Watson, L., Broderick, C. and Armon, M.P. (2016) 'Thrombolysis for acute deep vein thrombosis', *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, p. CD002783. doi:10.1002/14651858.CD002783.pub4.
- White, R.H. *et al.* (2005) 'Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996', *Thrombosis and Haemostasis*, 93(2), pp. 298–305. doi:10.1160/TH04-08-0506.