

D-DIMEERIN KÄYTTÖ TROMBOEMBOLISTEN SAIRAUKSIEN DIAGNOSTIIKASSA

Antti Jokiniitty
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen laitos
3/2011

Tampereen yliopisto
Lääketieteen laitos

JOKINIITTY ANTTI: D-DIMEERIN KÄYTTÖ TROMBOEMBOLISTEN SAIRAUKSIEN DIAGNOSTIIKASSA

Kirjallinen työ, 49 s
Ohjaaja: Dosentti Jorma Lahtela

Maaliskuu 2011

Keuhkoembolia, syvä laskimotukos, diagnostiikka.

Keuhkoembolia (KE) ja syvä laskimotukos (SLT) ovat yleinen ja vaikeasti diagnosoitava ongelma päivystystilanteessa. Tromboembolisten sairauksien (VTE) ilmaantuvuus on noin 1–2 / 1 000 asukasta/vuosi. Oireet ovat epäspesifisiä, sopivat useaan eri tilaan ja ovat erotusdiagnostisesti hankalia. Keuhkoembolia on uusista tutkimus- ja hoitomenetelmistä huolimatta yhä suuren morbiditeetin ja mortaliteetin sairaus (jopa 17,5 %:n kuolleisuus).

Tromboembolisen sairauden diagnosointi ja varhainen hoidon aloitus parantavat potilaiden ennustetta ja vähentävät myöhäiskomplikaatioita. Diagnosoinnin tueksi on kehitetty useita riskiluokitusmenetelmiä, kuvantamistutkimuksia ja laboratoriotestejä. Laboratoriotesteistä stabiilin fibrinin hajoamistuote (P-FIDD) on laajalti käytössä eri päivystyspisteissä. D-dimeerin pitoisuutta nostavat VTE:n lisäksi useat muut tilat, kuten raskaus, eklampsia, maligniteetit, ikä, traumat, tulehdukselliset sairaudet ja leikkaushoito. Fibrinin hajoamistuotteiden esiintyminen monissa tiloissa huonontaa D-dimeerin arvoa VTE:n diagnostiikassa.

Kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan VTE:n epidemiologiaa, riskitekijöitä sekä käytössä olevia diagnostisia välineitä ja strategioita. KE:n ja SLT:n hoidon perusteet muodostavat oman lyhyen osion.

Omassa tutkimuksessa selvitimme kahden eri valmistajan D-dimeerin mittaamiseen käytetyn laboratoriotutkimuksen käyttökelpoisuutta VTE:n diagnostiikassa TAYS:n ensiavussa sekä näiden arvoa jatkotutkimusten ohjaajana.

Kliinisessä työssä VTE:n riskiluokitusten käyttö on vähäistä ja tämä näkyy mm. D-dimeerin mittaamisena kohdistamatta sitä potilaan oireisiin ja löydöksiin. Laboratoriokeena D-dimeeri on herkkä, mutta sen positiivinen diagnostinen arvo on vähäinen. Matalan D-dimeerin poissulkuarvo on ehkä suurin kliinikkoa hyödyttävä tieto, erityisesti suuren riskin potilailla.

Sisällysluettelo

1. JOHDANTO	1
2. KIRJALLISUUSKATSAUS	2
2.1. Tromboembolisten tautien epidemiologia	2
2.2. Tromboembolisten tautien patogeneesi	4
2.2.1. Hemostaasi ja fibrinolyysi	4
2.2.2. Syvän laskimotukoksen patogeneesi	6
2.2.3. Keuhkoveritulpan patogeneesi	7
2.2.4. Tromboembolisen sairauden riskitekijät	9
2.3. Tromboembolisten tautien oireet	14
2.3.1. Syvän laskimotukoksen oireet	14
2.3.2. Keuhkoveritulpan oireet	15
2.4. Tromboembolisten tautien diagnostiikka	16
2.4.1. Yleistä	16
2.4.2. Keuhkoveritulpan diagnostiikka	17
2.4.2.1. Kliinisen todennäköisyyden arviointi	17
2.4.2.2. Keuhkojen röntgenkuvaus	19
2.4.2.3. Valtimoverikaasuanalyysi	19
2.4.2.4. D-dimeeri ja muut laboratoriotestit	20
2.4.2.5. EKG	21
2.4.2.6. Sydämen UÄ-tutkimus	22
2.4.2.7. Pulmonaaliangiografia	22
2.4.2.8. Keuhkojen ventilaatio-perfuusio kartoitus	23
2.4.2.9. KE-tietokonetomografia	24
2.4.2.10. Diagnostiset strategiat	25
2.4.3. Syvän laskimotukoksen diagnostiikka	25
2.4.3.1. Kompressiokaikututkimus	26
2.4.3.2. Venografia	27
2.4.3.3. SLT:n diagnostinen strategia	27
2.5. Tromboembolisen taudin hoito	28
2.5.1. Syvän laskimotukoksen hoito	29
2.5.2. Keuhkoveritulpan hoito	32
2.5.3. Ennuste ja komplikaatiot	34
3. OMA TUTKIMUS	35
3.1. Aineisto ja menetelmät	35
3.2. Tulokset	36
4. POHDINTA	40
LÄHDELUETTELO	43

1. JOHDANTO

Tromboemboliset sairaudet, keuhkoveritulppa (KE) ja syvä laskimotukos (SLT), ovat päivystystilanteissa yleisiä ja vaikeasti diagnosoitavia ongelmia. Tromboembolisten sairauksien (VTE) ilmaantuvuus on noin 1–2/1 000 asukasta/vuosi. VTE:n oireet ovat epäspesifisiä, sopivat useaan eri patologiseen tilaan ja ovat tämän vuoksi erotusdiagnostisesti hankalia. SLT ja KE ovat saman taudin erilaisia kliinisiä manifestaatioita, ja suurimmassa osassa tapauksista keuhkoveritulppa on seurausta syvän laskimon tukoksesta. Noin 50 %:lla potilaista, joilla on todettu proksimaalinen SLT, on todettavissa oireeton keuhkoveritulppa keuhkokartan avulla. KE on uusista tutkimus- ja hoitomenetelmistä huolimatta yhä suuren morbiditeetin ja mortaliteetin sairaus (jopa 17,5 %:n kuolleisuus). VTE:n diagnosointi ja varhainen hoidon aloitus parantavat potilaiden ennustetta ja vähentävät myöhäiskomplikaatioiden syntyä.

VTE:n diagnosoinnin tueksi on kehitetty useita erilaisia työkaluja kuten riskiluokitusmenetelmät (Wellsin ja Geneven riskitaulukot), kuvantamistutkimukset sekä laboratoriotestit. Tutkijat ovat etsineet vuosia yksinkertaista ja toistettavaa menetelmää tämän ensiapuasemia runsaasti kuormittavan sairauden diagnosoimiseksi. Laboratoriotestejä on kehitetty erityisesti mittamaan fibrinogeenin hajoamistuotteita elimistössä olevan tromboosimassan löytämiseksi. Laboratoriotesteistä D-dimeeri (P-FIDD) on laajalti käytössä eri päivystyspisteissä. Se on stabiilin fibriinin hajoamistuote ja sen pitoisuus yleensä nousee tromboembolisen tapahtuman yhteydessä. D-dimeerin pitoisuutta plasmassa nostavat VTE:n lisäksi useat muut tilat, kuten raskaus, eklampsia, maligniteetit, ikä, traumat, tulehdukselliset sairaudet ja leikkaushoito. Fibriinin hajoamistuotteiden esiintyminen monissa tiloissa huonontaa D-dimeerin positiivista ennustearvoa ja saattaa tämän vuoksi johtaa laajaan resursseja ja potilasta kuormittaviin jatkotutkimuksiin.

2. KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1. Tromboembolisten tautien epidemiologia

Laajoissa väestöpohjaisissa tutkimuksissa tromboembolisen sairauden ilmaantuvuus on n. 117 tapausta 100 000 henkilövuotta kohti (syvä laskimotukos 48/100 000 ja keuhkoveritulppa 69/100 000). Sairaus on hieman yleisempi miehillä (n. 130 tapausta / 100 000) kuin naisilla (n. 110/100 000), ja se on erityisesti vanhemman väestön tauti. Sekä miehillä että naisilla jokainen kymmenen ikävuoden lisäys kaksinkertaistaa riskin saada tromboembolinen sairaus. Keuhkoveritulppa on yleisempi VTE:n komplikaatio vanhemmassa väestössä. (1)

Valkoisessa väestössä ilmaantuvuus on 108/100 000, tämä tarkoittaa ainoastaan Yhdysvaltain valkoisessa väestössä 250 000:ta VTE:stä johtuvaa sairaalahoitojaksoa vuodessa. Afrikkalaistaustaisessa väestössä ilmaantuvuus on samaa luokkaa tai hieman suurempi kuin valkoisilla, kun taas aasialaistaustaisilla sekä alkuperäiskansoilla se on hieman pienempi. Ottaen huomioon värillisen väestön erilaisen ikä- ja sukupuoli-jakauman on voitu arvioida, että ilmaantuvuus mustassa väestössä on 78/100 000 henkilövuotta. (2, 3)

Syvä laskimotukos ja keuhkoveritulppa ovat saman taudin erilaisia kliinisiä ilmentymiä ja suurimmassa osassa tapauksista keuhkoveritulppa on seurausta syvän laskimon tukoksesta. Proksimaalisesta syvästä laskimotukoksesta kärsivistä potilaista noin 50 %:lla on keuhkokartan avulla löydetty oireeton keuhkoveritulppa. Keuhkoveritulppapotilaista noin 70 %:lla on syvä alaraajan laskimotukos, jos se diagnosoidaan sensitiivisillä menetelmillä. (4)

Eri maiden välisten VTE:n ilmaantuvuuserojen suhteen puuttuu laaja ja hyvin tehty tutkimus, tämän vuoksi vertailukelpoisia lukuja ei ole saatavilla. Vaihtelut ilmaantuvu

dessa eri tutkimusten välillä saattavatkin johtua diagnostisten kriteerien poikkeavuuksista eivätkä varsinaisista maakohtaisista ilmaantuvuuseroista.

Useiden laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan voidaan siis arvioida, että tromboembolisen sairauden ilmaantuvuus on 1–2/1 000 asukasta, mutta tarkan epidemiologian selvittämiseksi sekä mahdollisten alueellisten ja rodullisten eroavaisuuksien vahvistamiseksi tarvitaan vielä laajoja tutkimuksia sekä erityisesti tromboembolisten sairauksien tarkempaa rekisteröintiä. (4, 5) Tarkkaa tutkimustietoa tromboembolisen sairauden ilmaantuvuudesta suomalaisessa väestössä ei ole, mutta arvioiden mukaan se on samaa luokkaa kuin muillakin valkoisilla, eli n. 1–2/1 000 henkilövuotta.

Tromboemboliset sairaudet aiheuttavat erittäin suuren mortaliteetin. Ensimmäisen päivän jälkeen elossa on 77,7 % potilaista. Potilailla joilla diagnoosi rajoittuu syvään laskimotukokseen, elossaoloprosentti on 97,0, kun taas sekä KE:sta että SLT:sta kärsivillä se on 63,6 %. Seitsemän päivän seurannan jälkeen kaikista potilaista 74,8 % on elossa. Ainoastaan SLT:tä sairastavista elossa on 96,2 % ja vastaavasti KE-potilaista 59,1 %. (6) KE on siis selvästi suurin kuolinsyy tromboembolisilla potilailla. Tutkimuksessa, jossa seurattiin 2 454:ää potilasta kolmen kuukauden ajan, kuolleisuus KE-potilaiden joukossa oli 17,5 %. Näin ollen KE olisi yhtä tappava tauti kuin akuutti sydäninfarkti. (7)

Tromboembolia uusiutuu sen sairastaneilla potilailla herkästi. Jopa 30 %:lle SLT:n tai KE:n sairastaneista kehittyy uusi tromboembolinen komplikaatio 10 vuoden seurannan aikana (8). Riski sairastua uudelleen vaihtelee ajan mukaan. Se on suurimmillaan 6–12 kuukautta ensimmäisen tukoksen jälkeen mutta ei koskaan laske nolnaan. Anti-koagulanttihoidon aikana riski sairastua on pienimmillään, mutta hoidon pituudella ei ole vaikutusta taudin uusiutumisen todennäköisyyteen sen lopettamisen jälkeen. (9) Uusiutumisen riskiä lisäävät samat ominaisuudet kuin riskiä sairastua ensimmäisen kerran tromboemboliseen sairauteen, ja niitä on käsitelty tarkemmin seuraavassa luvussa.

2.2. Tromboebolisten tautien patogeneesi

2.2.1. Hemostaasi ja fibrinolyysi

Hemostaasi on prosessi, jonka avulla elimistö korjaa verisuonen seinämään tulevia vaurioita, ehkäisee verenvuotoja ja ylläpitää suljetun verenkiertoelimistön eheyttä. Verisuonen seinämän vaurioituminen ja veren virtaaminen kudoksiin aloittaa prosessin verisuonen seinämässä sekä virtaavassa veressä, joiden toiminnan seurauksena syntyy vuodon tukkiva tulppa. Veressä olevat verihiutaleet ”värvätään” vauriopaikalle, ja ne muodostavatkin aluksi suurimman osan kehittyvästä trombista. Veren koagulaatio, jonka erilaiset kudostekijät aloittavat, kulminoituu fibriniin muodostumiseen, jonka avulla verihiutaleet sidotaan kovalenttisesti yhteen. Näin vauriopaikalle muodostuu liukenematon tukos. Normaalitytilanteessa erilaiset säätelytekijät rajaavat tukoksen muodostumisen paikalliseksi ja väliaikaiseksi, mutta jos patologiset prosessit häiritsevät säätelymekanismeja ja trombiinia sekä fibriniä syntyy liikaa, saattaa se altistaa patologisen tukoksen synnylle. (10)

Verisuonen seinämän vaurioituessa subendoteelistä paljastuu kollageeniä, johon verihiutaleet tarttuvat. Ensimmäiseksi verihiutaleet tarttuvat kollageenin pinnalla olevaan niin sanottuun von Willebrandin tekijään (VWF). VWF sitoutuu verihiutaleen pinnalla olevaan Ib-V-IX-glykoproteiinikompleksiin. Kollageeniin tarttuneet verihiutaleet aktivoituvat, jolloin niiden sytoplasman varastogranuloista vapautuu välittäjäaineita, kuten adenosiinidifosfaattia (ADP), serotoniinia sekä tromboksaani A₂:ta. Varastogranuloiden vapautumisen lisäksi aktivaation seurauksena verihiutaleen solukalvon fosfolipidit hydrolysoituvat, adenyylaattisyklaasi inhiboituu, solunsisäinen Ca²⁺ mobilisoituu sekä solunsisäisiä proteiineja fosforyloidaan. Vapautuneista välittäjäaineista serotoniini toimii vasokonstriktorina ja vähentää veren virtausta vauriokohdassa, ADP houkuttelee paikalle lisää verihiutaleita ja tromboksaani A₂ aiheuttaa verihiutaleiden lisääntynyttä aggregaatiota ja degranulaatiota sekä toimii vasokonstriktorina. ADP:n ja tromboksaani A₂:n yhteisvaikutuksesta vauriopaikalle houkutellaan lisää verihiutaleita. Verihiutaleet aktivoituvat ja degranuloituvat, jolloin ADP:n ja tromboksaani A₂:n määrä kasvaa. Tämä

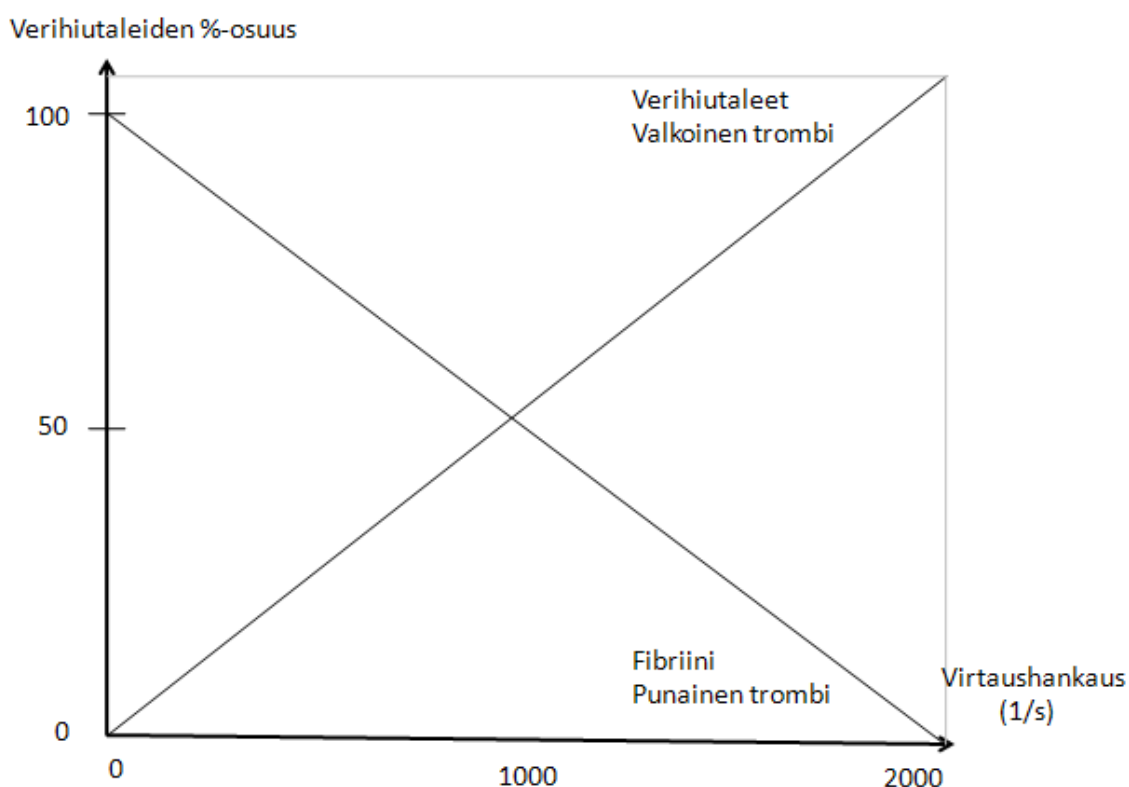
positiivinen palauteketju johtaa lopulta verihitaleista muodostuvan primaarisen tulpan syntymiseen. (11)

Trombiinin, joka muodostaa vaurioalueelle fibriniverkon, muodostuminen on usean eri hyytymistekijän muodostaman kaskadin aktivaation seurausta. Niin sanotussa sisäisessä reitissä, joka aktivoituu, kun veren molekyylit joutuvat kosketukseen subendoteelin kanssa, vaurioituneesta kudoksesta vapautuu tekijää III, joka yhdessä verihitaleiden sytoplasmasta vapautuneen Ca^{2+} :n kanssa muuttaa tekijän VII aktiiviseen muotoon VIIa. Kompleksi, joka muodostuu VIIa:sta, suurimolekyylisestä kinogeenistä sekä prekallikreiinistä muuttaa tekijän XI aktiiviseen muotoon XIa. Yhdessä VIIa:n kanssa XIa muuttaa tekijän IX aktiiviseen muotoonsa (IXa). IXa liittyy tekijään VIIIa sekä prokoagulanttiseen fosfolipidiin (jota muodostuu aktivoituneen verihitaleen pinnalle sekä kudossoluihin) ja muodostaa kompleksin, joka aktivoi tekijää X.

Kun tekijä X on aktivoitunut muotoon Xa, se muodostaa yhdessä Va:n sekä prokoagulanttisen fosfolipidin kanssa protrombinaasikompleksin, joka muuttaa protrombiinin trombiiniksi. Trombiini käynnistää fibrinipolymeerien muodostumisen fibrinogeenistä. Trombiini myös aktivoi tekijää XIII, joka katalysoi vahvempien sidosten muodostumista fibrinien välille, ja hemostaattinen tulppa on muodostunut. Trombiini aktivoi myös tekijöitä VIII ja XI. Niin sanotussa ulkoisessa reitissä tekijä VII aktivoituu verisuonen seinämän vauriossa vapautuvan kudostekijän vaikutuksesta muotoon VIIa ja aktivoi tämän jälkeen suoraan tekijää IX. Tämä on elimistössä huomattavasti sisäistä reittiä merkittävämmässä asemassa hemostaasitulpan synnyssä. (10, 11)

Veren hyytymisen morfologiaan vaikuttaa myös verivirtauksen aiheuttama mekaaninen hankaus eli virtaushankaus. Alaraajojen laskimoissa ja eteiskorvakkeessa vallitsevat hitaat virtausolosuhteet, jotka suosivat fibrinipitoisen ns. punaisen tulpan syntymistä. Fibrini sitoo punasoluja vuodon alueella. Nopeissa virtausolosuhteissa, kuten valtimoissa, hyytymän pääasiallinen komponentti ovat verihitaleet, eli syntyy ns. valkoinen tulppa (kuva 1). (12)

Hyytymisprosessin kanssa samanaikaisesti aktivoituu myös fibrinolyysi, jonka tarkoitus on liuottaa hyytymää sekä rajata se verisuonivaurion alueelle. Plasmassa oleva proent-syymi plasminogeeni aktivoidaan plasmiiniksi, joka pilkkoo stabiilia fibriiniä. Plasmi-nogeeni aktivoituu joko endoteelisoluista vapautuvan kudosaaktivaattorin (t-PA) tai plasmassa kiertävän urokinaasiaktivaattorin (u-PA) seurauksena. Plasmiinin vaikutus lokalisoidaan kudosaaurion alueelle tarkalla säätelymekanismilla. Plasminogeenin ku-dosaaktivaattorin inhibiittori (PAI) neutraloi endoteelisoluista vapautuvan t-PA:n ja alfa₂-antiplasmaani inaktivoi plasmasta vapaan plasminogeenin. Aktivoitunut plasmiini hajot-taa fibriinin liukoisiksi fibriinin hajoamistuotteiksi, mm. D-dimeeriksi. (12, 13)



Kuva 1. Hyytymän muodostuminen eri virtausolosuhteissa (12).

2.2.2. Syvän laskimotukoksen patogeneesi

Syvän laskimotukoksen syntyminen johtuu yleensä yhdestä tai useammasta niin kutsu-tun Virchowin triadin osasta. Näihin kuuluvat paikallinen hidastunut verenkierto, ve-risuonen seinämän vaurio sekä lisääntynyt tukosalttius, joka voi olla joko synnynnäistä tai hankittua. Virchowin triadin lisäksi myös mekaaninen virtauseste saattaa altistaa laskimotukokselle. (14)

Alaraajan laskimopaluu perustuu lihasten toimintaan. Lihasten supistuessa myös laskimot supistuvat ja veri ”työntyy” kohti alaonttolaskimoa. Takaisinvirtauksen estävät laskimoissa olevat passiiviset läpät, jolloin veren pakkautuminen syviin laskimoihin estyy. Heikentynyt laskimopaluu voi liittyä useaan erilaiseen tilaan. Näistä yleisin on liikkumattomuus (esim. vuodepotilaat) jolloin pohjelihakset eivät supistele ja veren normaali virtaus laskimoissa kärsii. Lisääntynyt laskimopaine, joka voi olla seurausta suonikohjuista tai laskimoläppien insuffisienssista, aiheuttaa retrogradisen paineen kasvua ja hidastaa verenvirtausta. Veren viskositeettia lisäävät sairaudet (polysytemia, hypergammaglobulinemia tai dysproteinaemia) lisäävät myös omalta osaltaan heikentynyttä alaraajan laskimon verenkiertoa. Syvälle laskimotukokselle altistavat myös alaraajan laskimoiden veren virtausta haittaavat mekaaniset esteet. Näitä saattavat aiheuttaa mm. raskaus, tuumorit, imusolmukkeen suurentumat tai virtsa-umpi. Samoin raajoja ympäröivät tiukat siteet, lastat ja kipsit lisäävät riskiä saada SLT.

Kuten edellisessä luvussa on jo mainittu, ehjän verisuonen endoteeli ei ole trombogeeninen, mutta useat mekanismit voivat kuitenkin vaurioittaa sitä; suora trauma, altistuminen endotoksiineille, tulehdusperäiset sytokiinit, kuten interleukiini-1 (IL-1) sekä TNF, trombiini tai matala happiosapaine voivat kaikki osaltaan laukaista trombogeenisen ketjun käynnistymisen. Yleisimpiä suoria vaurioita alaraajan verisuonen seinämään ovat erityisesti vanhemmalla väestöllä alaraajan leikkaukset (lonkka, polvi). Lisäksi keskuslaskimokatetrit lisäävät huomattavasti riskiä trombin muodostumiselle. (15)

2.2.3. Keuhkoveritulpan patogeneesi

Keuhkoveritulpassa muualta elimistöstä lähtenyt hyytymä kulkee sydämen oikean eteisen ja kammion kautta keuhkoverenkiertoon, jossa se kiilautuu keuhkoihin johtavaan valtimon. KE aiheuttaa hyvin eritasoisia häiriöitä keuhkojen toiminnassa tukoksen koosta ja paikasta riippuen. Pahimmassa tapauksessa hyytymämässä tukki päävaltimohaaran ja aiheuttaa sydämen oikean puolen kuormituksen kasvun, jonka seurauksena koko hemodynamiikka romahtaa.

Suurin osa KE:n aiheuttamista vakavista patologisista vaikutuksista on luonteeltaan hemodynaamisia. Keuhkoveritulpan aiheuttaman hemodynaamisen vasteen suuruus riippuu hyytymän koosta, jo olemassa olevasta sydämeen ja keuhkoihin liittyvästä sairaudesta sekä neurohumoraalisista tekijöistä. Huomionarvoista on, että hemodynaamista dekompensoitua voimistavat mekaanisen tukoksen lisäksi myös useat vapautuvat välittäjäaineet, kuten verihytaleista vapautuva serotoniini, plasmasta vapautuva trombiini sekä kudosten vapauttama histamiini. (7)

Keuhkoveritulppa lisää keuhkoverenkierron vastusta. Osittain tästä on vastuussa keuhkovaltimoiden hypoksinen vasokonstriktio. Potilailla, joilla ei ole taustalla sydän- ja verisuonisairautta, keuhkovaltimopaine voi jopa kaksinkertaistua (n. 40 mmHg). Oikean kammion on työskenneltävä suurempaa paine-eroa vastaan. Tämä johtaa oikean kammion laajentumiseen, hypokinesiaan, trikuspidaaliläpän takaisinvuotoon, trikuspidaaliläpän annuaaliseen laajenemiseen ja lopulta oikean kammion toiminnan pettämiseen. Kun tämä patologinen prosessi on käynnissä, suurimmalla osalla potilaista säilyy normaali systeeminen paine 12–48 tuntia, jonka aikana säilyy kuva hemodynaamisesta tasapainosta. Oireet ilmaantuvat sen vuoksi äkkinäisesti ja voivat olla erittäinkin rajuja, kuten sydänpysähdys. Oikean kammion laajeneminen paineennousun vaikutuksesta voi myös aiheuttaa kammioväliseinän painumisen vasemmalle puolelle sydäntä. Oikean kammion supistuminen jatkuu, kun vasemman kammion loppusystolinen relaksaatio alkaa. Tämä pienentää vasemman kammion tilavuutta ja systeemistä verenkiertoa. (7, 10)

Akuutti KE aiheuttaa häiriöitä myös hapen ja hiilidioksidin vaihtoon. Pienentynyt valtimoiden happiosapaine sekä alveolaari-arterioli happiosapaine-eron kasvu ovat yleisimmät kaasujen vaihdon häiriöt. Ventilaatio ja perfuusio ajautuvat epätasapainoon, kun tukkeutuneesta valtimosta ohjataan verta muihin keuhkon osiin. Useat eri mekanismit selittävät valtimoveren hypoksemiaa (veren vähähappisuutta) akuutissa keuhkoveritulpassa. Ventilaation ja perfuusion epätasapaino on yleisin heikentyneen hapen siirron syy. Normaalitilanteessa keuhkojen ventilaatio on hyvin tasapainossa verenvirtauksen kanssa, mutta KE muuttaa tätä tasapainoa dramaattisesti. KE:n takia veren virtaus järjestyy uudelleen ja joissain keuhkon osissa ventilaatio-perfuusio suhde jää erittäin alhai-

seksi, kun taas toisissa osissa suhde on kohtuuttoman korkea. Jos veri virtaa keuhkojen sellaiseen osaan, jossa ventilaation suhde kapillaariseen verenvirtaukseen on matala, jää veri niukkahappiseksi ja aiheuttaa arteriaalista hypoksemiaa. Keuhkoihin muodostuu myös atelektaaseja surfaktantin ja alveolarisen verenvuodon seurauksena, mikä osaltaan vähentää myös ventilaatio-perfuusiosuhdetta ja lisää valtimoveren hypoksemiaa. (7, 10)

Keuhkokudos saa verenkiertonsa kahta erillistä reittiä pitkin: keuhkovaltimokierron kautta sekä bronkiaalisista valtimoista. Kaksinkertaisen verenkierron ja pulmonaalikapillaarien runsaiden vapaiden anastomoosien vuoksi pelkkä keuhkoembolia aiheuttaa suhteellisen harvoin keuhkoinfarktin eli keuhkokudoksen hapenpuutteen ja kuolion. Infarkti voi kuitenkin kehittyä, jos riittävän pieni veritulppa kiilautuu perifeeriseen keuhkovaltimohaaraan. Tällöin pulmonaalipaine nousee bronkiaalisten arterioiden painetta suuremmaksi ja verenkierto alueelle estyy. Alveolien verisuonet pettävät ja veri virtaa alveolaaritilaan. (7)

2.2.4. Tromboemبولisen sairauden riskitekijät

Tromboemبولiselle sairaudelle altistavat riskitekijät luokitellaan kahteen luokkaan: potilaaseen liittyviin riskeihin sekä olosuhteisiin liittyviin riskeihin. Riskit on luokiteltu kolmeen eri luokkaan suuren, kohtalaisen tai pienen riskin perusteella (taulukko 1) (16). Taulukossa 2 on 1 231 peräkkäisestä VTE-potilaasta havaitut riskitekijät (17).

Tromboemبولinen sairaus on erityisesti vanhemman väestön sairaus. Ilmaantuvuus alle 15-vuotiaiden ryhmässä on 5/100 000, kun se yli 80-vuotiailla on jo 450–600/100 000. Riskin eksponentiaalinen kasvu voimistuu dramaattisesti n. 60 ikävuoden jälkeen. (18) Laskennallisesti jokainen 10 ikävuoden lisäys kaksinkertaistaa riskin sairastua tromboemبولiseen sairauteen.

Aktiivinen syöpä aiheuttaa potilaalle noin nelinkertaisen riskin sairastua tromboemboliseen tautiin. Riski nousee 6,7-kertaiseksi, jos syövän hoidossa käytetään kemoterapiaa. Tukosriskin kasvun on osoitettu liittyvän solusalpaajahoidossa käytettäviin lääkkeisiin sekä syövän tukihoidoissa käytettäviin lääkeaineisiin. Myös antiangiogeenisten lääkkeiden käyttö lisää tukostaipumusta. (19)

Taulukko 1. Tromboembolisen sairauden riskitekijät (16).

Riskitekijä	Potilaaseen liit- tyvä	Olosuhteisiin liittyvä
<u>Suuri riskitekijä (>10-kertainen riski):</u>		
Lantion/lonkan murtuma		x
Lonkan tai polven tekonivelleikkaus		x
Suuri trauma		x
Suuri leikkaus (anestesia > 30 min)		x
Selkäydinvamma		x
<u>Kohtalainen riskitekijä (2–9-kertainen riski):</u>		
Artroskooppinen polvileikkaus		x
Keskuslaskimokatetri		x
Kemoterapia		x
Sydämen tai keuhkojen vajaatoiminta	x	
Hormonikorvaushoito	x	
Maligniteetti	x	
Oraalisten ehkäisytablettien käyttö	x	
Hemiplegia	x	
Raskaus/synnytyksen jälkeinen aika		x
Aikaisempi VTE	x	
Lisääntynyt tukosalttius	x	
<u>Pieni riskitekijä (< 2-kertainen riski)</u>		
Vuodelepo > 3 vuorokautta		x
Matkustaminen		x
Ikä	x	
Laparoskooppinen leikkaus		x
Ylipaino	x	
Normaali raskaus	x	
Suonikohjut	x	

Potilaan immobilisointi heikentää alaraajan laskimopaluuta, hidastaa veren virtausta ja altistaa trombin synnylle. Jo 1950-luvulla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että ennen kuolemaa yhden viikon vuodepotilaina olleista potilaista 15 %:lla voitiin todeta ruumiinavauksessa laskimotukos. VTE:n ilmaantuvuus nousi jopa 80 %:iin vuodelepoajan pidentyessä. (20) Immobilisaation vaikutus on kuitenkin selvin hemiplegiasta kärsivillä potilailla. Ilman asianmukaista hoitoa jopa 60 %:ssa hemiplegiapotilaiden halvaantuneista jaloista oli oireeton tukos, kun terveissä niitä oli vain 7 %:lla, kun potilaat tutkittiin herkillä metodeilla. (21)

Yli 30 minuutin anestesian vaativat suuret leikkaukset, kuten vatsan ja rinnan alueen leikkaukset, altistavat tromboemبولisen sairauden synnylle. Erityisen altistavia ovat kuitenkin alaraajan ortopediset leikkaukset. Ilman profylaktista hoitoa arviolta puolet polven ja lonkan tekonivelleikkauspotilaista kehittää VTE:n. Näistä ainoastaan 5 % aiheuttaa kuitenkin oireita.

Taulukko 2. 1 231 peräkkäisestä VTE-potilaasta havaitut riskitekijät (17).

Riskitekijä	Ilmaantuvuus %
Ikä > 40 vuotta	88.5
Ylipaino	37.8
Aikaisempi VTE	26.0
Aktiivinen syöpä	22.3
Vuodelepo > 5 vrk	12.0
Leikkaushoito (yli 30 min:n anestesia)	11.2
Sydämen vajaatoiminta	8.2
Suonikohjut	5.8
Lonkan tai jalan murtuma	3.7
Estrogeenihoito	2.0
Aivoinfarkti	1.8
Monivamma potilas	1.1
Synnytys	1.1
Sydän infarkti	0.7
1 riskitekijä	96.3
2 tai useampi riskitekijä	76.0
3 tai useampi riskitekijä	39.0

Distaalisemmat tukokset jakautuvat ilmaantuvuudeltaan tasaisesti molempiin jalkoihin, mutta proksimaalisemmat tukokset (lantion alue) ovat 90-prosenttisesti leikatun raajan puolella. (22)

Erityisesti lantion ja alaraajan luiden murtumat altistavat laskimotukoksen synnylle. Sääri- ja reisiluun murtumissa ilman immobilisaatiota VTE:n ilmaantuvuus on 28 %, joista 4 %:lla on kliininen KE. Proksimaalisemmissä murtumissa ilmaantuvuus suurenee ja siihen vaikuttaa potilaan ikä, leikkaushoidon kesto ja sen mahdollinen viivästyminen. (23)

Raskauden aikana KE:n ilmaantuvuus on 0,3–1/1 000 synnytystä, ja se on suurin raskauteen liittyvä kuolemansyy länsimaissa. Riski on suurimmillaan heti synnytyksen jälkeen, erityisesti, jos synnytys on tapahtunut keisarinleikkauksella. (23)

Pitkiin lentomatkoihin (yli 4 tuntia) liittyy 3,2-kertainen riski tromboemboliseen sairauteen verrattuna kontrolliryhmään. Riski saada SLT tai KE on aiemmin terveillä noin 1/5 000 lentomatkaa. Riski kasvaa, jos potilaalla on muita altistavia tekijöitä, useita pitkiä lentomatkoja lyhyen ajan sisällä tai aikaisempaa SLT- tai KE-historiaa. (24)

Suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyvä lisääntynyt tromboembolisen sairauden riski on kuvattu ensimmäisen kerran jo 60-luvulla. Tämän jälkeen ehkäisyvalmisteet ovat kehittyneet ja erilaisia valmisteita on olemassa useita. Uusimpien tutkimustulosten mukaan suun kautta otettaviin ehkäisyvalmisteisiin liittyy n. 5-kertainen riski tromboembolisen sairauden kehittymiselle. Riskin suuruus riippuu voimakkaasti myös käytettävästä valmisteesta. Esimerkiksi levonorgestrelä sisältävät valmisteet lisäävät SLT:n riskiä 5- ja KE:n riskiä 2,8-kertaiseksi, kun taas drospirenonea sisältävällä valmisteella SLT:n riski on 9,1- ja KE:n 6,2-kertainen verrattuna kontrolliryhmään. (25)

Menopausin hoidossa käytettävien valmisteiden estrogeenipitoisuus on huomattavasti pienempi kuin suun kautta otettavissa ehkäisyvalmisteissa. Tästä huolimatta hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla on 2–4-kertainen riski sairastua idiopaattiseen VTE:hen. Estrogeeni- ja progesteroni-yhdistelmähoitoa saavilla riski on uusimpien tutkimusten mukaan 2,7-kertainen. Naisten lisäksi myös miehillä, jotka käyttävät estrogeeniä eturauhassyövän hoitoon on suurentunut riski VTE:n kehittämiseksi. (26, 27)

Lisääntynyt tukosalttius voi olla synnynnäistä tai hankittua. Synnynnäisestä lisääntyneestä tukosalttiudesta eli trombofiliasta kärsii n. 10 % ihmisistä. Perinnöllisiä tai pistemutaatiosta johtuvia trombofilian muotoja ovat heterotsygoottinen tekijä V:n (FV) ns. Leiden mutaatio, joka on 18 %:lla KE:n sairastavista valkoihoisista. Se aiheuttaa n. 40 % kaikista idiopaattisista tromboembolisista sairauksista. Tämä autosomaalisesti dominantti pistemutaatio muuttaa FV:n resistentiksi aktiiviselle C-proteiinille, joka on anti-geeninen koagulantti ja lisää täten koagulaatiotaipumusta. Protrombiinin mutaatio (G20210A) on n. 7 %:lla kaikista tromboosipotilaista. Se aiheuttaa protrombiinin määrän kasvun lisääntymisen veressä. Protrombiinin ja FV:n mutaatioita ei tavata afrikkalaisilla eikä aasialaisilla. Hyperhomokysteimia aiheuttaa 2–3-kertaisen riskin tromboemboolian syntymiselle, mutta sen mekanismi ei ole vielä täysin selvillä. Proteiini C:n vajaus jaetaan kahteen eri luokkaan: tyypin I taudissa sekä antigeenin pitoisuus että aktiivisuus ovat alentuneet ja tyypin II taudissa aktiivisuus on alentunut, mutta antigeenin määrä voi olla normaali. Proteiini S on K-vitamiinista riippuvainen maksan syntetisoima valkuaisaine, joka toimii aktivoituneen proteiini C:n kofaktorina sen pilkkoessa hyyttymistekijöitä V ja VIII. Proteiini S esiintyy plasmassa sekä vapaana että C4b:n kantajaproteiiniin sitoutuneena. Ainoastaan proteiini S:n vapaalla fraktiolla on biologista aktiivisuutta. Antitrombiini I on keskeinen inhibiittori hyyttymiskaskadissa (hyyttymistekijät II, Xa, IXa, XIa, XIIa, plasmini, kallikreiini sekä proteiinit S ja K). Periytyvässä antirombiinipuutoksessa AT1:tä on joko tavallista vähemmän tai se on dysfunktionaalista muotoa. (28)

2.3. Tromboembolisten tautien oireet

2.3.1. Syvän laskimotukoksen oireet

Tyypillisenä oireena syvässä laskimotukoksessa on alaraajan kipu, tunnottomuus sekä turpoaminen (taulukko 3). Oireet voivat olla koko alaraajan alueella tai ainoastaan pohkeessa. Verenkierto ohjautuu tukkeutuneesta laskimosta kohti pinnallisempia laskimoita, mikä voi aiheuttaa ihon punoitusta ja kuumotusta. Syvä laskimotukos voi myös olla täysin oireeton ja esimerkiksi vuodepotilailla ensimmäinen merkki syvästä laskimotukoksesta voi olla KE (29).

Taulukko 3. Alaraajan laskimotukoksen oireet (29).

Oireet	Esiintymistaajuus
Alaraajan kipu	
Tunnottomuus	
Turpoaminen	
Jalan ihon värimuutokset	
Oireeton	

Alaraajan tukos voi kliinisesti olla kahta eri tyyppiä. *Phlegmasia alba dolensissa* eli *valkoisessa jalassa* alaraajan syvä laskimo on täysin tukkeutunut ja laskimokierto on pinnallisten laskimoiden varassa. Pinnallinen laskimoverenkierto ei ole riittävän runsasta valtimoverenkiertoon verrattuna, jolloin seurauksena on alaraajan kipua, turvotusta ja jalan vaalea ulkopinta. Tilanteen yhä pahentuessa voivat myös pinnalliset laskimot tukkeutua, jolloin seuraa *phlegmasia cerulea dolens*. *Phlegmasia cerulea dolensissa* jalka turpoaa entisestään, valtimoverenkierto heikkenee turvotuksen ja heikentyneen laskimopaluun vuoksi ja jalkaan kehittyy iskemia. Hoitamattomana tilanne voi johtaa jalan kuolioon. (29)

2.3.2. Keuhkoveritulpan oireet

Taudinkuva on erittäin kirjava (taulukko 4) (30). Pienempi hyytymä ei välttämättä aiheuta aluksi minkäänlaisia oireita mutta voi toisaalta kehittää niitä hyvin nopeasti. Oireiden kehittymiseen vaikuttaa suuresti myös potilaan yleiskunto. Hyväkuntoisella potilaalla suuri osa keuhkoista voi olla tulpan vuoksi tehokkaan kaasujen vaihdon ulkopuolella, mutta potilaan vointi on silti hyvä. Huonokuntoisella potilaalla jo pienikin kaasujenvaihtokapasiteetin muutos aiheuttaa dramaattisempia oireita. Tyyppioireena pienessä tai submassiivisessa (sydämen oikean puolen kuormituslöydös ilman hemodynaamisia ongelmia) KE:ssä on hengenahdistus, erityisesti jos hyytymä ei aiheuta keuhkoinfarktia. Muita mahdollisia oireita ovat tiheä hengitystaajuus, levottomuus tai rintakipu.

Taulukko 4. Keuhkoveritulpan oireet. (30)

Oire/Löydös	Esiintymistaajuus (%)
Hengenahdistus	87
Rintakipu	46
Takykardia	40
Synkopee	14
Kollapsi	8
Veriyskä	6
Takypnea > 24/min	
Hypoksemia PaCO ₂ < 9 kPa	
Takykardia > 100/min	
Hypotensio, systolinen paine < 100 mmHg	
Syanoosi	
Kohonnut kaulalaskimopaine	
Korostunut toisen sydänäänän pulmonaali-komponentti	
Pleuraalinen hankaus	
Alaraajalaskimotukokseen viittaavat oireet	

Erityisesti vanhoilla ihmisillä ensioireena voi olla huimaus, sekavuus tai pyörtyminen, joka johtuu sydämen laskeneesta kyvystä toimittaa runsashappista verta aivoille. Pahimmassa tapauksessa massiivinen hyytymä tukkii keuhkovaltimoiden päähaarat hetkessä ja aiheuttaa äkkikuoleman. Vähitellen paheneva rasisushengenahdistus voi taas johtua alaraajan oireettoman laskimoveritulpan lähettämästä jatkuvasta hyytymäkylvöstä. (30)

2.4. Tromboembolisten tautien diagnostiikka

2.4.1. Yleistä

Keuhkoveritulpan ja syvän laskimon tukoksen diagnosointi on viime vuosina muuttunut uudempien ja entistä tarkempien kuvantamistutkimusten saatavuuden parantuessa. Tästä huolimatta diagnosoimatta jäävien keuhkoveritulppien määrä, siitä seuraava tromboembolisen sairauden uusiutuminen sekä niiden aiheuttama mortaliteetti pysyvät korkealla. Tämä johtuu erityisesti KE:n erotusdiagnostisesti hankalista oireista, jotka sopivat useaan erilaiseen taudinkuvaan (taulukko 5) (30).

Taulukko 5. Keuhkoveritulpan erotusdiagnostiikan kannalta tärkeitä sairauksia (30).

Psyykinen ahdistusoireyhtymä	Pleuriitti
Ilmarinta	Sydäninfarkti
Keuhkohtaumatauti (COPD)	Sydämen tamponaatio
Keuhkoödeema	

Tämän vuoksi potilaista, joilla on tromboemboliseen sairauteen viittaavia oireita vain 15–20 %:lla diagnosoidaan joko SLT tai KE (31, 32). Oikeaan diagnoosin pääseminen on kuitenkin välttämätöntä, sillä hoitamaton KE aiheuttaa suuren kuolleisuuden ja se on suurin elektiiivisen leikkauksen jälkeinen kuolemansyy (33).

2.4.2. Keuhkoveritulpan diagnosointi

2.4.2.1. Kliinisen todennäköisyyden arvioiminen

Vaikka yksittäiset oireet ja löydökset eivät ole sensitiivisiä eivätkä spesifisiä KE:n diagnosoinnissa, niitä yhdistelemällä voidaan arvioida KE:n kliinistä todennäköisyyttä. Joko kliinikon arvion perusteella tai eri oireiden ennustavuuden mukaan voidaan KE-potilaat jakaa luokkiin sairauden todennäköisyyden mukaan. Ainoastaan kliiniseen arvioon perustuvan riskin laskeminen on osoitettu arvokkaaksi diagnostiseksi työkaluksi. (34, 35) Riskiluokituksilla saavutetaan kolme tärkeää päämäärää. Ensimmäiseksi potilaiden jako kolmeen eri ryhmään KE diagnoosin todennäköisyyden mukaan on kohtuullisen tarkka. KE:n vallitsevuus on alhaisen riskin ryhmässä 9 %, kohtalaisen riskin ryhmässä 30 % ja suuren riskin ryhmässä 90 %. Toiseksi 90 %:lla potilaista todennäköisyys on joko pieni tai kohtalainen. Näiden lisäksi ventilaatio-perfuusio-kartoituksella on todettu KE:n vallitsevuuden seuraavan yllättävän hyvin kliinistä todennäköisyyttä. Kliinisen todennäköisyyden arvioinnissa ongelma on kuitenkin vaihtelu kliinikon kokemuksessa sekä vakiinnin puutteessa. Lisäksi kliinisen todennäköisyyden arvioimista on vaikea opettaa ja on ollut tarpeen kehittää KE:n todennäköisyyttä arvioivia riskipisteanalyysejä.

Ensimmäinen riskipisteanalyysi oli ns. Wellsin taulukko (taulukko 6). Siinä KE:n riski arvioidaan yksinkertaisten ja helposti saatavilla olevien tietojen perusteella ja jaotellaan joko kolmeen (pieni, kohtalainen, suuri KE:n riski) tai kahteen (KE todennäköinen tai epätodennäköinen) luokkaan. (36)

Tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että eri arvioijien saamat pistemäärät eroavat toisistaan erityisesti kohdassa, jossa arvioidaan, onko vaihtoehtoinen diagnoosi keuhkoveritulppaa todennäköisempi vai epätodennäköisempi (36). Tarkistettu Geneven-taulukko (taulukko 6), joka on käytössä erityisesti Euroopassa, perustuu yksinkertaisiin kliinisiin muuttujiin ja se on standardoitu tutkijan aiheuttaman harhan minimoimiseksi (37).

Taulukko 6. Keuhkoveritulpan diagnosoinnissa käytettävät riskipisteluookitukset (37, 38).

Geneven taulukko:		Wells-pisteet:	
Muuttuja	Pisteet	Muuttuja	Pisteet
Ikä > 65 vuotta	+1	Sairastettu SLT tai KE	+1.5
Sairastettu SLT tai KE	+3	Leikkaushoito tai muu immobilisaatio	+1.5
Leikkaus tai murtumatrauma viimeisen kuukauden aikana	+2	Aktiivinen syöpä	+1
Aktiivinen syöpä	+2		
Unilateraalinen alaraajakipu	+3		
Veriyskä	+2	Veriyskä	+1
Sydämen syke		Sydämen syke	
75–94/min	+3	> 100/min	+1.5
> 95/min	+5		
Palpoidessa alaraajakipua tai havaittavissa oleva turvotus	+4	Syvän laskimotukoksen kliininen todennäköisyys	+3
		Vaihtoehtoisen diagnoosin puute	+3

Tromboembolisen sairauden kliininen todennäköisyys			
Geneven taulukko		Wellsin pisteet	
Pieni	0–3 pistettä	Pieni	0–1 pistettä
Kohtalainen	4–10 pistettä	Kohtalainen	2–6 pistettä
Suuri	> 11 pistettä	Suuri	> 7 pistettä

KE epätodennäköinen	0–4 pistettä
KE todennäköinen	> 4 pistettä

Käytettiin sitten joko Wellsin tai Geneven taulukkoa KE:n vallitsevuus pienen riskin ryhmässä on n. 10 %, kohtalaisen riskin ryhmässä 30 % ja suuren riskin ryhmässä 65 %.

(16)

2.4.2.2. Keuhkojen röntgenkuvaus

Keuhkojen röntgenkuvasta ei voida yleensä tehdä KE:n diagnoosia lukuun ottamatta niitä harvinaisia tilanteita, joissa segmenttivaltimeen kiilautunut hyytymä aiheuttaa keuhkoinfarktin tyypillisine kiilavarjoineen ja keuhkopussin ärsytyksineen. Sen sijaan keuhkojen röntgenkuvasta saadaan arvokasta erotusdiagnostista tietoa keuhkoparenymin tilasta. (38)

2.4.2.3. Valtimoverikaasuanalyysi

Tukkiessaan keuhkovaltimon hyytymä aiheuttaa kaasujenvaihdon häiriön, jonka vuoksi valtimon verikaasuanalyysiä on pidetty hyvänä diagnostisena työkaluna keuhkoveritulpan diagnosoinnissa. Verikaasuanalyysi on nopea, turvallinen ja helposti saatavilla oleva testi, mikä lisää sen kliinistä käyttöä KE-epäilyn vahventamiseksi tai poissulkemiseksi. Useita eri veri-kaasuanalyysin arvoja on esitetty KE-diagnoosin tueksi. Näihin kuuluvat mm. matala happiosapaine PaO_2 , sekä reaktiivisesta hyperventilaatiosta johtuva matala hiilidioksidiosapaine PaCO_2 . Lisäksi yhdistelmä, jossa hengitystaajuus on suurempi kuin 20 krt/min, PaO_2 on pienempi kuin 80mmHg ja PaCO_2 on pienempi kuin 36 mmHg pidetään KE:aa tukevana verikaasuanalyysin arvoina. Tämän lisäksi normaalin alveolaari-arterioligradientin on sanottu olevan KE:n poissulkeva arvo (40). Verikaasuanalyysiä käytettäessä sen tulisi antaa riittävän vahva negatiivinen tai positiivinen ennustearvo diagnoosin suhteen, jotta klinikko voisi sitä luotettavasti jatkotutkimusten ja hoidon ohjaajana käyttää. Uudemmissa laadukkaasti suoritetuissa tutkimuksissa on osoitettu, että epänormaalin alveolaari-arterioli gradienin positiivinen ennustearvo (PPV) on 27,4 ja negatiivinen ennustearvo (NPV) 84.2. PaCO_2 on pienempi kuin 36 mmHg:n PPV = 25.6, NPV = 85,0. PaO_2 on pienempi kuin 80mmHg:n PPV = 30.7 ja

NPV = 95,0 (41). Näiden arvojen antama kliininen tuki ei ole riittävä, ja tämän vuoksi veri-kaasuanalyysiä ei tulisi määrätä KE:n poissulkemiseksi eikä sen vahvistamiseksi.

2.4.2.4. D-dimeeri ja muut laboratoriolöydökset

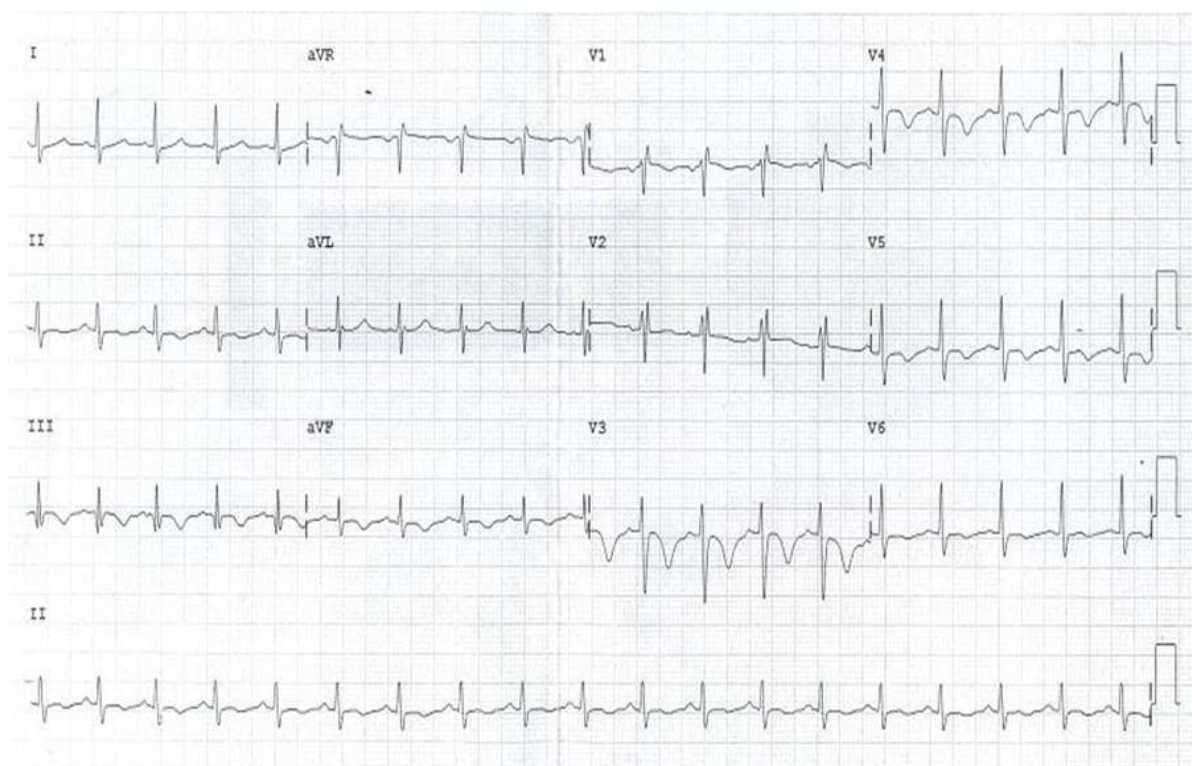
D-dimeeri on stabiilin fibrinin hajoamistuote, ja sen määrää voidaan määrittää verikoosteesta, jolloin saadaan tietoa fibrinolyttisestä aktivaatiosta. VTE:n yhteydessä fibrinolyttinen aktiivisuus nousee ja D-dimeeriä voidaan käyttää diagnoosin tukena. Plasmiinin pilkkoessa hyytymän fibriniverkko jäljelle jää pienimpinä lopputuotteina fragmentit D-dimeeri ja E. Vastaavasti fibrinogeenin tai vapaan fibrinin proteolyysin yhteydessä syntyy monomeerinen D-fragmentti. D-dimeeri kertoo tämän vuoksi stabiilin fibrinin hajoamisesta ja hyytymäjärjestelmän aktivaatiosta. D-dimeerin määrä voidaan mitata usealla eri laboratoriotekniikalla. Näistä yleisimmät ovat latex agglutinaatio, automaattinen ELISA-metelmä sekä immunofiltratiotesteihin perustuvat mittaukset (42). Vaikka D-dimeeri on spesifinen stabiilin fibrinin hajoamistuote, sen käyttöä VTE:n diagnostiikassa huonontaa muualla elimistössä tapahtuva fibrinolyysi. Aktiivista fibrinolyysiä havaitaan mm. laajalle levinneessä ateroskleroosissa, raskauden aikana, synnytyksen yhteydessä, pre-eklampsiaa, vaikeassa maksan vajaatoiminnassa, traumoissa, leikkauksissa ja syövässä. Lisäksi sen määrä nousee iän myötä normaalina ilmiönä. D-dimeeritestit eroavat toisistaan niin, että ne painottuvat eri tavalla mittamaan joko suuren molekyylipainon fibrinikomplekseja tai pienen molekyylipainon fibrinikomplekseja. Tämän vuoksi eri testien kalibroiminen ja saattaminen vertailukelpoiseksi toisiinsa nähden on vaikeaa (42). D-dimeerin puoliintumisaika on n. 36 tuntia, joten pitkään kehittyneissä tukoksissa se saattaa olla negatiivinen (43).

Eteisseptidi-BNP on vasoaktiivinen hormoni, jota vapautuu sydämen oikeasta ja vasemmasta kammion vastena akuutille kammion laajenemiselle. BNP:tä käytetään erityisesti sydämen vajaatoiminnan arviointiin, mutta sitä on ehdotettu myös diagnoosin tueksi KE:ssä. Perusteena on KE:n mahdollisesti aiheuttama oikean kammion laajeneminen. BNP:n käyttöä on tutkittu erityisesti KE-potilailla, joilla hemodynaamikka on vakaa. Hoidon ja jatkotutkimusten ohjaajana BNP:n ei kuitenkaan ole osoitettu tuovan

lisäarvoa VTE:n diagnostiikassa ja tämän vuoksi se ei tällä hetkellä yksinään eikä yhdistettynä muihin tutkimuksiin ole käytössä VTE-diagnostiikan apuvälineenä. (44)

2.4.2.5. EKG

EKG:n poikkeavuudet liittyvät sydämen oikean puolen kuormitukseen ja ovat luonteeltaan dynaamisia, tämän vuoksi poikkeava EKG-löydös voi palautua normaaliksi muutamana tunnin aikana. EKG ei kuitenkaan ole sensitiivinen eikä spesifinen tutkimus KE:n diagnosoinnissa. Tavallisin, mutta täysin epäspesifinen, EKG-löydös on sinustakykardia, joka on löydettävissä n. 42 %:lla KE-potilaista. Oikean puolen kuormituksen merkkeinä esiintyy S1Q3-konfiguraatiota sekä osittaista tai täydellistä oikean puolen haarakatkosta (RBBB) (kuva 2). Monet klassiset KE:aan liittyvät EKG-muutokset ovat lähes yhtä yleisiä KE:a sairastavien ja terveiden välillä. (45) EKG on tämän seurauksena huono työkalu keuhkoveritulpan diagnostiikassa, mutta sen arvo on suuri kun suljetaan pois muita henkeä uhkaavia tiloja.



Kuva 2. Keuhkoveritulppapotilaan EKG, jossa oikean puolen kuormituksen merkkeinä S1Q3-konfiguraatio sekä osittainen oikea haarakatkos (45).

2.4.2.6. Sydämen ultraäänitutkimus

Sydämen kaikukuvaus on turvallinen kuvantamistutkimus, ja sitä käytetään yleisesti arvioitaessa kardiopulmonaarisia oireita. Tämän vuoksi se on monissa maissa ensimmäinen testi, joka KE-epäilypotilaalle tehdään. Itse embolia ei rintakehän päältä tehdysssä kaikukuvauksessa näy, mutta sen aiheuttamat muutokset sydämen toimintaan voidaan sen sijaan havaita (7). Pienet KE:t eivät välttämättä aiheuta muutoksia sydämen rakenteessa tai sen toiminnassa. Submassiivinen tai massiivinen keuhkoveritulppa sen sijaan aiheuttaa keuhkovaltimopaineen nousun ja sydämen oikean puolen kuormituksen kasvun. Tämän merkinä näkyy kaikukuvauksessa oikean kammion laajenemista, joka on erotettavissa 25 %:lla KE-potilaista (7). Oikean kammion laajenemisen lisäksi keuhkoveritulppaan viittaavina muutoksina on esitetty mm. keuhkovaltimon läpimitan suurenemista, oikean ja vasemman kammion loppudiatolista suuruutta ja näiden suhdetta, oikean ja vasemman kammion seinämien suhdetta sekä keuhkovaltimon verenvirtauksen nopeutta. (46)

European Society of Cardiology (ESC:n) raportin mukaan rintakehän päältä tehdyssä kaikukuvauksessa näistä ainoastaan oikean kammion laajenemista voidaan käyttää edes jollain tapaa luotettavana merkinä KE:sta. Laajenemisen lisäksi kaksi muuta arvoa, nk. 60/60 merkki, joka kertoo oikean kammion vääristyneestä ejektiofraktiosta sekä oikean kammion vapaan seinämän heikentynyt supistuminen apexiin nähden (McConnel Sign) ovat spesifisiä mutta heikosti sensitiivisiä testejä, joiden perusteella hoitopäätöksiä voidaan tehdä. (7)

2.4.2.7. Pulmonaaliangiografia

Pulmonaaliangiografia (PA) oli pitkään viitetutkimus keuhkoveritulpan diagnostiikassa. Tutkimuksessa varjoaine injektoidaan katetrin avulla keuhkovaltimoverenkiertoon esimerkiksi sydämen oikean kammion kautta, jonka jälkeen verenvirtausta keuhkokudoksessa voidaan seurata röntgenlaitteilla. Mahdollinen tulppa aiheuttaa varjoainepilarin äkillisen katkeamisen ja verisuonettomana näkyvän alueen tukoksen distaalipuolelle.

Muita mahdollisia KE:n merkkejä on varjoaineen hidastunut virtaus tai alueellinen hypoperfuusio. Nykylaitteilla pystytään visualisoimaan subsegmentaalitason embolukset, joiden koko on 1–2 mm. Negatiivinen PA on tietokonetomografian kanssa sensitiivisyydeltään ja spesifisyydeltään samaa luokkaa ja siitä ollaan luopumassa KE:n diagnostiikassa. Tutkimus on invasiivinen, kallis, hidas ja tuloksien tulkintaan liittyy suurta vaihtelua klinikon tai radiologin kokemuksen suhteen (47). Tutkimusta kuitenkin käytetään, jos muita kuvantamismenetelmiä ei ole saatavilla, niitä ei voida käyttää tai niiden perusteella ei saada diagnoosia varmennettua. (48)

2.4.2.8. Keuhkojen ventilaatio-perfuusiokartoitus

Keuhkojen perfuusiokartoitus (keuhkokartta) on ollut tärkein keuhkoveritulpan diagnosointimenetelmä viime vuosiin saakka. Se on tavallisesti suoritettu kaksivaiheisena siten, että ensin on tehty perfuusion isotooppikartoitus ja ventilaatio on kartoitettu myöhemmin epäselvissä tilanteissa. Embolia aiheuttaa affisoituneeseen keuhkonosaan perfuusiöhäiriön, jolle ei löydy vastinetta keuhkojen röntgenkuvauksessa eikä ventilaation isotooppikartoituksessa. Perfuusiokartoituksen erottelutarkkuus ylittää segmenttitason keuhkovaltimoihin, ja tutkimuksen aiheuttama säderasitus on minimaalinen. Tutkimuksen keskeinen ongelma on epävarmojen löydösten suuri määrä (jopa 60 %). Vain selvästi poikkeavaan tai täysin normaaliin perfuusiolöydökseen voidaan luottaa diagnostiikassa. Pulmonaaliangiografialla kontrolloiduissa tutkimuksissa keuhkoveritulppa löytyy 86 %:lla niistä potilaista, joiden keuhkokartoituslöydös on selvästi poikkeava (35). Toisena ongelmana ovat menetelmän epätarkkuudesta johtuvat tulkintavaikeudet, ja joka kolmannessa tapauksessa kahden radiologin tulkinta löydöksistä on erilainen. Viimeaikaiset tutkimukset osoittavat, että perfuusiokartoituksen osuvuutta voidaan parantaa yhdistämällä tutkimukseen D-dimeeripitoisuuden määrittäminen. Negatiivinen D-dimeerilöydös sulki pois keuhkoembolian 97 %:n varmuudella potilailla, joiden perfuusiokartoituksen tulos oli epävarma (59 % tutkituista) ja kliinisen epäilyn aste oli kohdalainen. (35)

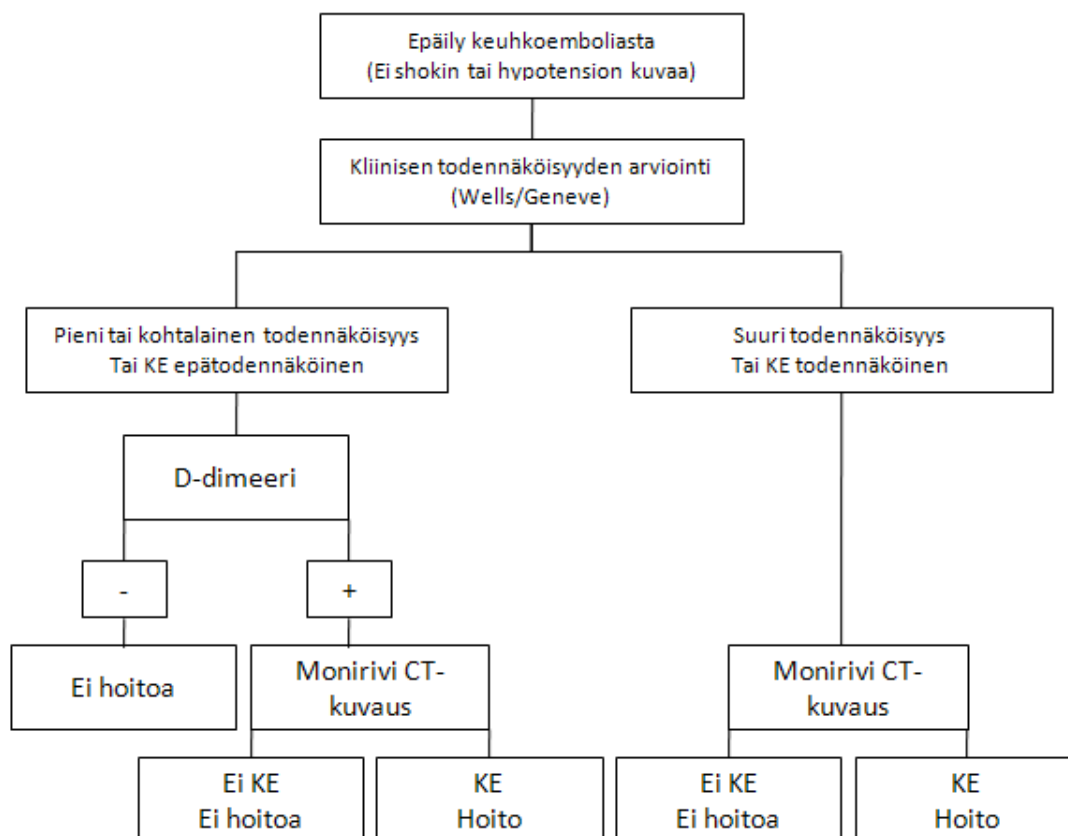
2.4.2.9. Keuhkoembolian tietokonetomografia

Spiraalilaitteistolla (helikaalilaitteella) tehtävä tietokonetomografia (TT) on nykyään tärkein keuhkoveritulpan kuvantamismenetelmä. Menetelmä on tarkka ja se tuo näkyviin itse emboluksen keuhkovaltimossa todettavana täyttödefektinä. Kuvaus voidaan tehdä yleensä yhden sisäänhengityksen aikana ja tutkimuksella saadaan samalla arvokasta tietoa keuhkoparenkyymin tilasta. Kuvaus edellyttää varjoaineen käyttöä mutta ei muita erityisjärjestelyjä, ja sopiva laitteisto on jo käytettävissä useissa keskeisissä päivystyspisteissä. Menetelmän erottelukyky yltää segmenttivaltimoihin asti. Erottelukyky on yritetty parantaa käyttämällä ohuempia leikkeitä ja suurentamalla kuvauspöydän nopeuden ja leikepaksuuden välistä suhdetta. Nykyaikaisessa KE-TT-kuvauksessa voidaan mitata myös sydämen oikean ja vasemman kammion läpimittojen suhde ja saada viitteitä sydämen oikean puolen kuormituksen kasvusta, samalla voidaan havaita myös mahdollinen kammioväliseinän liikehäiriö. Nämä löydökset tulee ottaa huomioon keuhkoveritulpan taudinkuvan luokittelussa. Yksirivisellä TT-laitteella tehtyjen kuvausten herkkyydessä ja tarkkuudessa on eri tutkimusten välillä todettu suuria vaihteluja. Sensitiivisyys vaihtelee eri tutkimuksissa 60–100 %:n ja spesifisyys 81–100 %:n välillä (49). Tämän vuoksi yksirivilaitteella tehdyn TT-kuvan perusteella ei KE:a voida varmistaa eikä poissulkea luotettavasti. Uusi monirivilaite on huomattavasti sensitiivisempi keuhkoveritulpan diagnosoimiseksi, koska sillä on erinomainen erotuskyky myös subsegmentaalisten valtimoiden tasolla. Eri tutkimuksesta sensitiivisyydeksi monirivilaitteella on saatu 96–100 % ja spesifisyydeksi näissä 98–89 % (50). Pulmonaaliangiografialla kontrolloiduissa tutkimuksissa menetelmän herkkyys on ollut 95–96 % eli selvästi parempi kuin perfuusiokartoituksen (51). Ongelma on vaakatason valtimoiden huono kuvantuminen, ja siksi näkyvyys keuhkonkielekkeen ja keskilohkon alueille ei ole paras mahdollinen. Varjoaineen käyttö rajoittaa menetelmän käyttöä munuaisten vajaatoimintapotilailla

Myös magneettiangiografiaa on esitetty helpottamaan keuhkoembolian visualisointia ja diagnoosin tekoa. Varjoaineena tutkimuksessa käytetään gadoliniumia. Magneettiangiografian käyttökelpoisuutta päivittäisessä diagnosoinnissa on tutkittu hyvin vähän ja on liian aikaista arvioida sen asemaa kliinisenä työkaluna.

2.4.2.10. Diagnostiset strategiat

Keuhkoveritulppapotilaan nopeaa diagnosointia ja asianmukaisen hoidon aloitusta on pyritty helpottamaan luomalla erilaisia diagnostisia strategioita. Vuonna 2008 ECS julkaisi suosituksen diagnostisesta algoritmista KE-epäilyn vahvistamiseksi (kuva 3) (7).



Kuva 3. ECS:n suosittelema KE-potilaan diagnostinen algoritmi kun potilaalla ei shokin tai hypovolemia oirekuvaa (7).

2.4.3. Syvän laskimotukoksen diagnostiikka

Syvän laskimotukoksen kliinistä todennäköisyyttä arvioidaan käyttämällä SLT:n diagnostiikka helpottamaan luotua riskipistetaulukkoa (taulukko 6) (52). Kliinisen todennäköisyyden lisäksi myös D-dimeerin määrittäminen kuuluu SLT-potilaan tutkimuksiin valikoiduissa tapauksissa. D-dimeeriä on käsitelty jo KE:n diagnostiikan yhteydessä. Kuvantamistutkimuksista tärkeimmät ovat kompressiokaikututkimus sekä venografia.

2.4.3.1. Kompressiokaikututkimus

Kompressiokaikututkimus on usein helposti saatavilla oleva, yksinkertainen ja luotettava tapa diagnosoida syvä laskimotukos. Diagnoosi perustuu femoraali- tai poplitealaskimon ainoastaan osittaiseen kompressoitumiseen, jota pidetään merkinä laskimossa olevasta tukoksesta. Proksimaalisissa tukoksissa kompressiokaikututkimuksen sensitiivisyys on 90 %:n luokkaa ja spesifisyys n. 95 % (53). Kaikukuvauksen ongelmana on, että sensitiivisyys säären ja pohkeen alueen tukoksiin on huomattavasti pienempi (81 %) kuin polven yläpuolisissa laskimoissa.

Taulukko 6. Syvän laskimotukoksen riskin arvioinnissa käytettävä riskipistetaulukko (52).

Kliininen oire	Pisteet
Aktiivinen syöpä (viimeisestä hoidosta kulunut > 6 kuukautta)	+1
Alaraajan pareesi, paralyysi tai kipsaus	+1
> 3 vrk:n vuodelepo tai anestesiaa vaatineesta leikkaushoidosta > 12 viikkoa	+1
Paikallinen alaraajan laskimoperäinen kipu	+1
Koko alaraaja turvonnut	+1
Yli 3 cm turvonnut pohkeen ympäryys (verrataan oireettomaan jalkaan)	+1
Pitting-ödeema oireilevassa jalassa	+1
Pinnallisia kollateraalisaskimoita	+1
Vaihtoehtoinen diagnoosi, joka vähintään yhtä todennäköinen	-2

Syvän laskimotukoksen kliininen todennäköisyys	
Suuri todennäköisyys	> 3 pistettä
Kohtalainen todennäköisyys	1–2 pistettä
Pieni todennäköisyys	= 0

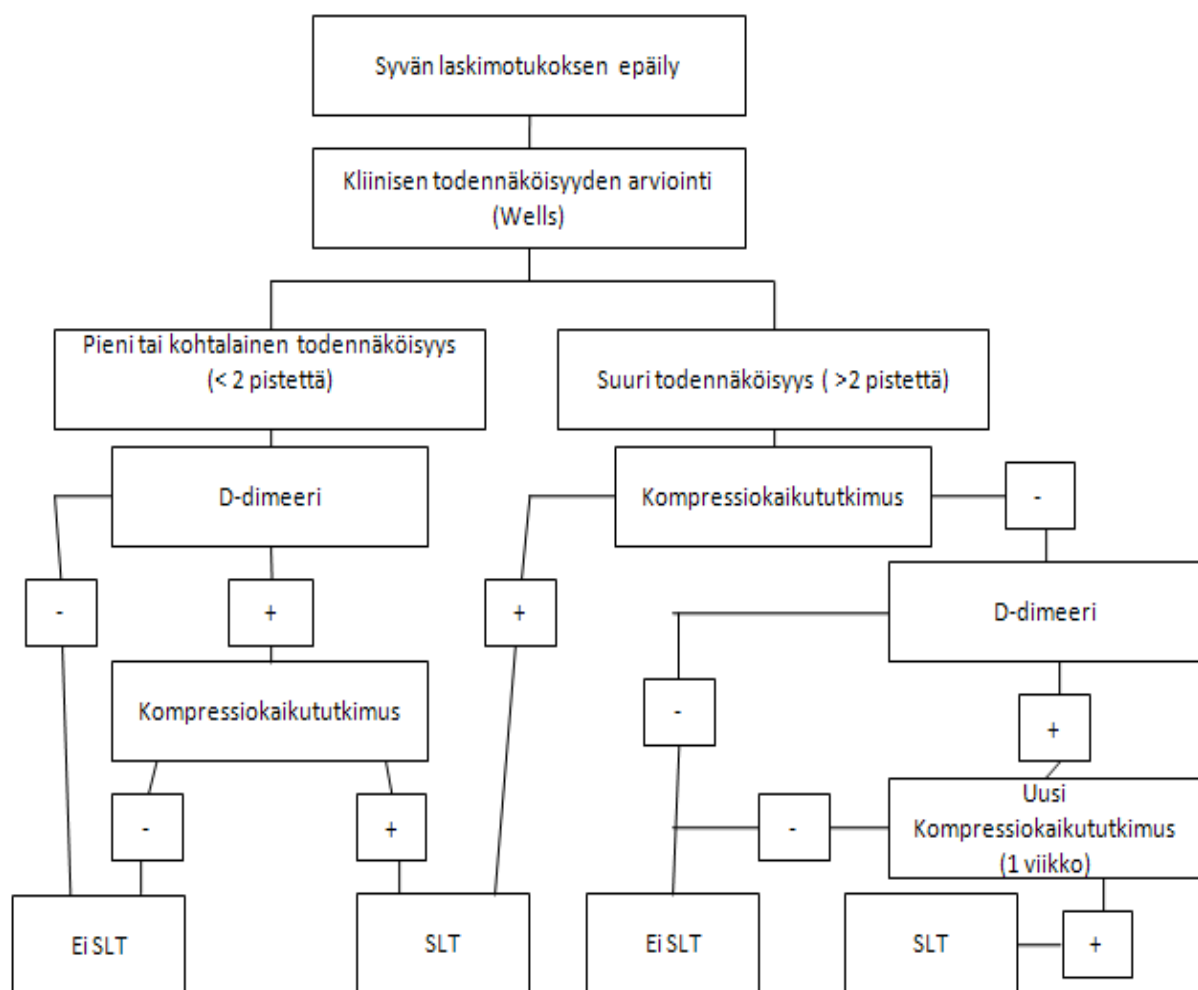
Tutkimuksen tarkkuutta pohkeen alueen tukoksiin voidaan kuitenkin lisätä toistamalla mittauksia, sillä distaalisilla tukoksilla on tapana proksimalisoitua (54). Toistetut negatiiviset tutkimukset kolmen, seitsemän ja 14 päivän kuluttua sulkevat syvän laskimotukoksen pois 99,5 %:n varmuudella. (55)

2.4.3.2. Venografia (flebografia)

Venografia eli laskimon varjoainetutkimus on SLT:n diagnosoinnin kultainen standardi. Tutkimuksessa jalkapöydän laskimoon injektoidaan varjoainetta, jonka jälkeen sen kulua syvissä laskimoissa seurataan röntgenlaitteistolla. Venografialla pystytään tutkimaan yhdellä kertaa sekä distaaliset että proksimaaliset laskimot sekä niissä olevat tukokset sekä läppäinsuffisienssit. Venografia on erittäin sensitiivinen (99 %) ja spesifinen (99 %) testi syvän laskimotukoksen diagnosoimiseksi, mutta sen sisältämien riskien vuoksi enää vain vähän käytetty. Venografia on potilaalle sekä kivulias että aikaa vievä, ja se voi altistaa trombin syntymiselle, kudonvaurioille ja laskimotulehdukselle. Lisäksi tutkimus on kallis ja 5 % tutkimuksista estyy teknisen ongelman vuoksi. Tämän vuoksi kaikukuvaus on syrjäyttänyt sen SLT:n diagnosoinnissa lähes kokonaan. Ainoastaan tapauksissa, jossa kaikukuvausten tulos on epäselvä tai sitä ei voida suorittaa, on venografian käyttö vaihtoehtona. (14, 29)

2.4.3.3. SLT:n diagnostinen strategia

SLT-potilaan nopeaa diagnosointia ja asianmukaisen hoidon aloitusta on myös pyritty helpottamaan luomalla erilaisia diagnostisia strategioita. Kuvassa 4 on diagnostinen ketju, jossa potilaan SLT:n riski arvioidaan ja käytetään laboratorioarvoista D-dimeeriä diagnoosin tukena. (29)



Kuva 4. Syvän laskimotukospotilaan diagnostinen strategia (30).

2.5. Tromboembolisen taudin hoito

Syvä laskimotukos ja keuhkoveritulppa ovat saman tautiprosessin ilmentymiä. Niiden hoidon perusta on antikoagulanttihoito varfariinilla ja hepariinilla. KE:n ja SLT:n liuotushoidon aloittamisessa ratkaisevin tekijä on kliinisen kuvan vaikeusaste. Liuotushoito on aiheellinen vaikeassa proksimaalisessa SLT:ssä sekä hypotensiota tai sokkia aiheuttavassa massiivisessa KE:ssä.

2.5.1. Syvän laskimotukoksen hoito

SLT:n hoidon tarkoitus on estää hyytymän kasvu ja keuhkoveritulppien syntyminen sekä vähentää post-tromboottisen-oireyhtymän (PTO) riskiä (43). Hoidon perusta on antikoagulaatiohoito hepariinilla ja varfariinilla. Suun kautta otettava varfariini (Marevan®) on kumariiniryhmän antikoagulanttinen lääke eli K-vitamiinin vastavaikuttaja. Se häiritsee K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden (protrombiini, F VIII, F IX, F X) synteesiä ja toimintaa. Lisäksi se estää proteiinien C- ja S-synteesiä. Varfariinin aloituksen yhteydessä proteiinien C ja S määrä saattaa vähentyä suhteellisesti nopeasti, mikä johtaa paradoksaalisesti tukosalitiuden lisääntymiseen. Varfariinihoitoa seurataan mittamalla tromboplastiiniaikaa (INR). Tavoite INR-taso riippuu potilaan iästä, mutta SLT:n yhteydessä se on yleisesti 2,0–3,0. Varfariinin oikean annostelun saavuttaminen vaatii aktiivista seuranta, sillä sen vaikutus on yksilöllinen ja muiden lääkeaineiden käyttö, K-vitamiinin saanti, alkoholin käyttö, hoitomyyntyvyys sekä harvinaisissa tapauksissa myös perinnölliset poikkeavuudet vaikuttavat sen tehoon. Koska varfariini aluksi lisää tukostaipumusta, aloitetaan hoito hepariinisuojaissa. Hepariini on parenteraalisesti annosteltava nopeavaikutteinen antikoagulantti. Se tehostaa antitrombiinin kykyä estää trombiinia ja aktivoitunutta tekijää X. Hepariinia on käytössä sekä pitkäketjuisena (frangioimaton) että lyhyketjuisena (LMWH). Pitkäketjuinen hepariini annostellaan jatkuvana laskimoinfuusiona, kun taas LMWH voidaan annostella ihonalaiskudokseen. Uudemman LMWH:n teho ja turvallisuus ovat samaa luokkaa kuin pitkäketjuisella hepariinilla ja se on lähes kokonaan syrjäyttänyt sen. Hepariinin käyttöä ei tarvitse kontrolloida laboratoriotestein. (43, 56) Uusimpia käyttöön otettuja antikoagulantteja ovat suun kautta annosteltavat trombiiniestäjät, mm. dabigatraani (Pradaxa®). Sen vaikutus perustuu suoraan trombiinin estoon. Niiden käyttö ei vielä ole vakiintunut, mutta ne saattavat tulevaisuudessa muuttaa antikoagulanttien käyttöä.

Hepariinia käytetään SLT:n hoidossa niin kauan, että varfariinihoidon seurauksena INR-arvo on saatu hoitotasolle (2,0–3,0) kahden vuorokauden ajaksi. Tämä kestää normaalisti 5–7 vuorokautta. Varfariinihoidon kesto riippuu potilaan yksilöllisistä riskitekijöistä, aiemmasta tukostaipumuksesta tai tukokselle altistavista tekijöistä. Hoidon kesto on kuitenkin aina vähintään kolme kuukautta (taulukko 7). (43)

Taulukko 7. Hoidon kesto syvässä laskimotukoksessa.(43)

Aihe	Hoidon kesto
Ensimmäinen tukos potilaalla, jolla on tilapäinen altistava tekijä (esimerkiksi leikkaus, trauma, immobilisaatio, estrogeeni, raskaus)	3–6 kk
Ensimmäinen tukos ilman altistavaa tekijää	Vähintään 6 kk
Ensimmäinen tukos potilaalla, jolla on <ul style="list-style-type: none"> • Syöpä • Kardiolipinivasta-aineita tai lupusantikoagulanttia toistetusti (3 kuukauden välein). • Homotsygoottinen tekijä V:n tai protrombiinin geenivirhe • Pysyvä antitrombiinin vaje • Pysyvä proteiini C:n tai S:n vaje • Kombinoitu trombofili 	Elinikä
Toistunut tukos ilman altistavaa tekijää tai hyytymistäipumuksen yhteydessä	Elinikä

Varfariinihoidon saaminen tavoitetasolle vaatii alkuvaiheessa aktiivista laboratorioseuranta, ja se aloitetaan jo sairaalahoidon aikana. Alkuvaiheessa käytettävän LMWH:n annostelu on kuitenkin niin yksinkertaista (1–2 kertaa vuorokaudessa), että hoito voidaan järjestää sairaalan ulkopuolella. Lisäksi varfariinihoidon seuranta kuuluu avoterveydenhuollon puolelle ja pitkille vuodelepoajoille sairaalassa ei ole tarvetta. (43, 57)

Liutushoitoon soveltuvat nivussiteen yläpuolella olevat yli 7 vrk:n ikäiset tukokset, jotka aiheuttavat vakavia oireita (29). Trombolyysihoito voidaan antaa paikallisesti jolloin radiologi kuljettaa katetrin laskimoon pitkän tukoksen sisään ja infusoi tukokseen alteplasia. Paikallinen hoito on tekniikan kehittyessä syrjäyttämässä systeemistä liuotusta. Systeeminen liuotus toteutetaan 24–72 tunnin laskimoinfuusiolla. Sillä saavutetaan vain harvoin täydellinen tukoksen liuotus, ja se lisää vuotoriskiä huomattavasti

paikallista liuotusta enemmän. Systemisellä ja paikallisella liuotuksella on osoitettu PTO:n väheneminen, mutta sillä ei ole osoitettu olevan vaikutusta KE:n ilmaantuvuuteen tai VTE:n aiheuttamaan kuolleisuuteen. (57)

KE:n etiologia on yleensä alaraajasta lähtenyt tukosmassa (4). Tukoksen pääsyä keuhkovaltimoihin voidaan estää infrarenaalisesti asennettavalla alaonttolaskimon suodattimella. Suodatin voi olla joko pysyvä tai väliaikainen. Väliaikaisen suodattimen käyttöaika on noin kaksi viikkoa. Suodattimien käytöstä ei ole laajaa tutkimustietoa. 400 potilaan aineistoissa, jossa käytössä oli pysyvä suodatin, antikoagulaatiohoidon kanssa sekä vertailuryhmällä ainoastaan antikoagulantti, KE:n riski SLT-potilaille laski alkuvaiheessa mutta oli kahden vuoden kuluttua tasoittunut. Suodattimen käyttö ei vähentänyt kuolleisuutta verrattuna pelkästään antikoagulaatiota käyttäviin potilaisiin (58). Pysyvän suodattimen käyttöön liittyy myös komplikaatioita, kuten kiinnityskohdan trombosoituminen, toistuva SLT sekä lisääntynyt PTO:n riski. Lisäksi suodatin saattaa irrota kiinnityskohdastaan sekä hajota. Tämän vuoksi pysyviä suodattimia asennetaan vähän. Tilapäisen suodattimen (alle 2 viikkoa) käyttö on mahdollista tilanteissa, jossa antikoagulaatio hoito on ehdottoman vasta-aiheinen tai riski VTE:n uusiutumiselle on suuri, kuten loppuraskaudessa tai suuren leikkauksen jälkeen. Vakuuttava näyttö suodattimien tehosta kuitenkin puuttuu. (7)

SLT-diagnoosin varmistuttua potilaan jalka tulisi sitoa jalkaterästä alkaen proksimaalisuuntaan elastisella siteellä. Sidottava alue riippuu jalan turvotuksesta sekä tukoksen laajuudesta. Sidos lisää laskimopaluuta ja laskee turvotusta. Sidettä tulisi käyttää ympäri vuorokauden kahden viikon ajan ja tämän jälkeen sidos vaihdetaan yksilölliseen tukisukkaan. Tukisukalla saavutetaan sidoksen hyödyt ja lisäksi se vähentää ekstravasatiota, pienentää laskimopainetta, parantaa mikroverenkiertoa sekä vähentää PTO:n syntymistä 50 %. Tukisukat ovat helppokäyttöisiä ja niitä on saatavilla eripituisina (säärä, polvi, reisi). Tukisukkaa tulisi käyttää pohkeen alueen pienen tukoksen jälkeen puoli vuotta ja muuten vähintään kahden vuoden ajan. Toistuvissa tukoksissa tukisukan käyttöä suositellaan jatkuvaksi. Tukisukan hankinta on potilaan vastuulla. (59)

2.5.2. Keuhkoveritulpan hoito

Keuhkoveritulpan hoidon intensiivisyys riippuu KE:n koosta ja sen aiheuttamista oireista. Jos potilaalla ei ole oikean kammion kuormituksen merkkejä tai potilaalla on oikean kammion kuormitusta mutta ei hypotension tai sokin oireita ja hemodynamiikka on vakaa, voidaan liuotushoidosta luopua. Liuotuksesta pitää myös luopua, jos tukos aiheuttaa alle 50 %:n puutoksen keuhkoverenkierrossa, sillä sen aiheuttama kuolleisuus on vain n. 5 %. Hoidon perusteet ovat tämän jälkeen samat kuin SLT:ssä. (7, 43, 57)

Liuotushoidon aloittaminen riippuu pääasiassa potilaan kliinisestä kokonaisuudesta eikä niinkään yksittäisestä radiologisesta löydöksestä. Tämän vuoksi liuotushoito tulisikin kohdentaa potilaisiin, jotka eivät kestä tukoksen aiheuttamaa hypoksemiaa ja joilla on taustalla sydänsairauksia. Yli kaksi viikkoa oireillutta keuhkoveritulppaa ei kannata liuottaa.

Liuotukseen käytetään streptokinaasia tai alteplaasia, jotka annetaan laskimoon. Liuotushoidon ansiosta keuhkoverenkierto korjautuu nopeammin kuin hepariinilla hoidettaessa, mutta viikon kuluttua molemmilla menetelmillä päästään yhtä hyvään lopputulokseen. Liuotushoidon aloituksessa on otettava huomioon vasta-aiheet (taulukko 7). (7, 60)

Kirurgiseen tukoksen poistoon keuhkosydänkoneen avulla eli embolektomiaan päädytään harvoin. Leikkaus on aiheellinen ainoastaan jos liuotushoito on vasta-aiheinen tai sillä ei saavuteta haluttuja hoitotuloksia. Embolektomiaan on liittynyt 10 %:n kuolleisuus, mutta uusilla leikkaustekniikoilla ennustetta on saatu paremmaksi. ESC:n raportissa toimenpidettä pidetään hyvänä kriittisesti sairailta liuotukseen sopimattomilla potilailla. (7, 43)

Taulukko 7. Liuotushoidon vasta-aiheet (7, 60)

Ehdottomat vasta-aiheet:

Aivoverenvuoto tai aivoverenkiertohäiriö, jonka etiologia epäselvä

Iskeeminen sydäntapahtuma edeltävän 6 kuukauden aikana

Keskushermoston vaurio

Alle 3 viikkoa, jostain seuraavasta: trauma, leikkaus tai pään vamma

GI-vuoto edeltävän kuukauden aikana

Aktiivinen sisäinen vuoto

Suhteelliset vasta-aiheet:

Suun kautta otettava antikoagulaatiolääkitys

Raskaus tai vähemmän kuin 7 vuorokautta synnytyksestä

Ei komprimoitavissa oleva suonen punktio

Äskettäinen elvytys

Hallitsematon verenpaine (systolinen paine suurempi kuin 180 mmHg)

Edennyt maksasairaus

Bakteerlendokardiitti

Aktiivinen mahahaava

Katetriembolektomia eli tukoksen katetrihajotus on vaihtoehto kirurgiselle embolektomialle. Toimenpiteessä viedään katetri nivuslaskimosta keuhkovaltimoon, jossa tukos hajotetaan ja katetrilla imetään trombimassaa pois valtimosta. Samalla trombimassaan voidaan infusoida liuotusaineita, jos se ei ole vasta-aiheista. Toimenpiteellä voidaan hajottaa tukosta isoimmista keuhkovaltimoista, mutta pienimpiin ei katetrilla turvallisesti pääse. Laaja tutkimus katetriembolektomian eduista ja haitoista kirurgiseen embolektomiaan sekä liuotushoitoon nähden puuttuu ja sen saatavuus vaihtelee runsaasti. Tämän vuoksi se ei ole ensilinjan hoitovaihtoehto. (57)

2.5.3. Ennuste ja komplikaatiot

SLT:n vakavin komplikaatio on henkeä uhkaavan KE:n kehittyminen. Akuutin tilanteen jälkeen yleinen komplikaatio on SLT-potilaista 20–50 %:lle kehittyvä post-tromboottinen-oireyhtymä (PTO). PTO:n tarkka patologia on vielä selvittämättä, mutta oletettavasti syvän laskimotukoksen vapauttamat välittäjäaineet sekä SLT:tä seuraava laskimon verenkierron palautuminen aiheuttaa laskimoläppien vaurioitumisen. Tämän lisäksi osia trombista voi jäädä yhä tukkimaan verenkiertoa. Vaurioituneet laskimoläpät sekä mahdollisesti laskimopaluuta estävät tukoksen jäänteet nostavat laskimopainetta alaraajassa. Tämä ilmenee turvotuksena, kudoksien hapenpuutteena ja vakavissa tapauksissa ihon haavautumisena. PTO:n kliinisessä kuvassa ilmenee alaraajan kipua, turvotusta, painontunnetta, kutinaa, pistelyä ja kramppeja. PTO laskee huomattavasti potilaan elämänlaatua, lisää sairauspoissaolojen määrää ja kuormittaa terveydenhuoltoa. Kehittyneen PTO:n hoito on vaikeaa ja sen ehkäisy on ratkaisevassa osassa. (59)

Kohonnut keuhkoverenpaine eli pulmonaalihypertensio on tila, jossa keuhkoverenpaine on levossa yli 25 mmHg ja rasituksessa 30 mmHg. Kohonnut keuhkoverenpaine voi olla seurausta jatkuvasta pienestä keuhkoveritulppakylvöstä, joka lisää keuhkoverenkierron vastusta. Oireina kohonneessa keuhkoaltimopaineessa on hengenahdistus, joka tuntuu erityisesti rasituksessa. Muita oireita ovat yskä ja väsymys. Myöhemmässä vaiheessa sydänlihaksen pumppausteho heikkenee, jolloin kehittyä turvotuksia alaraajoihin ja nestettä kertyy myös muualle elimistöön. Hoitamattomana kohonnut keuhkoverenpaine voi johtaa sydänlihaksen liialliseen kuormitukseen ja olla hengenvaarallinen. (7, 43)

3. OMA TUTKIMUS

Tutkimuksessamme selvitimme D-dimeerin käyttöä ja käyttökelpoisuutta VTE:n diagnostiikassa Tampereen yliopistollisen keskussairaalan (TAYS) sisätautien ensiavussa. Tutkimuksessa selvitimme kahden eri D-dimeerin kaupallisen mittausmenetelmän diagnostista arvoa, sensitiivisyyttä, spesifisyyttä sekä näiden käyttöä jatkotutkimusten ohjaajana.

3.1. Aineisto ja menetelmät

Aineisto koostuu TAYS:n ensiapuun huhti-toukokuussa 2008 kirjautuneesta 400 peräkkäisestä potilaasta, joilta määritettiin plasman D-dimeeripitoisuus VTE-epäilyn vuoksi. D-dimeerin mittauksen ainoa kliininen käyttöalue on tromboembolisen sairauden epäily. Tutkimuspotilaat kerättiin kahdessa perättäisessä jaksossa D-dimeerin mittausmenetelmän muutoksen yhteydessä. Potilaat tunnistettiin laboratorion tietokannasta tutkimuspyynnön ja raportoidun tuloksen perusteella. Potilaiden sairauskertomuksista kerättiin D-dimeerituloksen lisäksi sairaalaantulon syy, aikaisemmat sairaudet, nykyoireet, kliiniset löydökset sekä laboratorioarvoista TnT, CRP, verenkuvat (pvk), kreatiniini, trombosyytit sekä tromboplastiiniaika. Lisäksi kirjattiin suoritettut jatkotutkimukset sekä asetettu diagnoosi. Sairauden kulkua sekä VTE:n myöhempää ilmaantuvuutta seurattiin sairauskertomusten perusteella 3 kuukautta.

VTE-epäilyn varmistamiseksi tehtyinä kuvantamistutkimuksina olivat spiraali-CT, sydämen ja alaraajan ultra-äänitutkimukset sekä keuhkojen gammakuvaus (keuhkokartta) (26, 31, 61). Venografiaa ei tehty yhdellekään potilaalle. Kukin potilas kelpuutettiin tutkimukseen vain yhden kerran. Analyysija varten riittävät tiedot saatiin 392 potilaasta.

D-dimeerin laboratorionalyysit tehtiin kahdella eri menetelmällä. D-Dimer Plus (Dade Behring, Deerfield, IL, USA) on latex-tekniikkaan perustuva turbidimetrisen mene-

telmä D-dimeerin kvantitatiiviseen määrittämiseen ihmisen plasmasta (62). Tähän osaan tiedot saatiin 197 potilaasta. Toisena testinä käytössä oli STA-Liatest (Stago Inc, Parsippany, NJ, USA), joka on myös latex-tekniikkaan perustuva kvantitatiivinen D-dimeerin määrän mittaamiseen suunniteltu laboratoriotesti (63). Tähän osaan tiedot saatiin 195 potilaasta. Kullekin potilaalle tehtiin vain yhden valmistajan laboratoriotesti. D-Dimer Plus -testillä analysoitiin 1.4.2008–20.4.2008 otetut näytteet. Potilaiden keski-ikä oli 65 vuotta (vaihteluväli 16–93 vuotta), ja potilaista miehiä oli 49 %. D-Dimer Plus- testin diagnostinen raja-arvo on yli 0,3 mg/l, ja absoluuttinen pitoisuus ilmoitetaan numeerisena. STA-Liatestilla analysoitiin 24.4.2008- 7.5.2008 otetut näytteet. Potilaiden keski-ikä oli 67 vuotta (vaihteluväli 21–97 vuotta) ja miehiä oli 44,6 %. STA-Liatestin diagnostinen raja-arvo on yli 0,5 mg/l ja tulos ilmoitetaan absoluuttisena 4 mg/l:aan saakka, jota suuremmat arvot ilmoitetaan merkinnällä > 4 mg/l.

Tulokset esitetään numeerisina (keskiarvo, keskihajonta, SD tai vaihteluväli) sekä prosentuaalisesti. Tuloksista on laskettu testien sensitiivisyys ja spesifisyys diagnoosin suhteen. Tulosten laskemiseen käytettiin SPSS 7.5-ohjelmaa (SPSS, Chicago, IL, USA).

3.2. Tulokset

Tutkimusaikana sisätautien ensiavussa kävi 1 207 potilasta, joista 591 (49 %) oli miehiä. Heidän keski-ikänsä oli $64 \pm 9,8$ vuotta. Tutkimusaineisto-otos oli 400 potilasta, keski-ikä $66 \pm 10,9$ vuotta ja miehiä 188 (47 %). D-dimeeri tutkittiin 400/1 207 potilaalta eli 33 %:lta tromboemolisen sairauden epäilyn vuoksi. Tutkimus tehtiin hiukan useammin naisille kuin miehille.

D-dimeerin pitoisuus ylitti mittausrajan (0,1 mg/l) D-Dimer Plus -testillä 109/197 potilaalla ja yli 0,3 mg/l rajan (diagnostinen raja) 48/197 potilaalla (24,2 %). Pitoisuus ylitti kahdella potilaalla raportointirajan 4 mg/l (taulukko 8). Diagnostisen rajan ylittäneistä potilaista 7:llä (14,6 %) todettiin tromboemolinen sairaus kuvantamistutkimuksilla. Kolmen kuukauden sairauskertomusseuranta-aikana VTE:tä ei todettu kenelläkään.

D-dimeerin pitoisuus ylitti mittausrajan (0,0 mg/l) STA-Liatestillä 162/195 potilaalla ja yli 0,5 mg/l rajan (diagnostinen raja) 117/195 potilaalla (59,1 %). Pitoisuus ylitti raportointirajan 4 mg/l 20 potilaalla (taulukko 8). Diagnostisen rajan ylittäneistä potilaista todettiin tromboembolinen sairaus 9:llä (7,7 %). Kolmen kuukauden seuranta-aikana todettiin yhdellä potilaalla VTE. Hänellä oli D-dimeeripitoisuus 3,6 mg/l, mutta kuvantamistutkimuksissa tromboembolista sairautta ei todettu ensimmäisessä vaiheessa. VTE:tä epäiltäessä ja D-dimeerin mittauksen yhteydessä thorax-röntgenkuva otettiin 78,8 %:lta ja 80,3 %:lta sekä EKG 89,9 %:lta ja 83,3 %:lta Daden- ja Stagonmenetelmien yhteydessä. Näiden tutkimusten käyttöarvo VTE:n diagnostiikassa rajoittuu erotusdiagnostiikkaan. (31, 64)

Taulukko 8. D-dimeeri menetelmien viitearvot ja jakauma tutkimusaineistossa.

Menetelmä	D-Dimer plus (n=197)	Menetelmä	STA-Liatest (n=195)
Viitearvo	> 0,3mg/l	Viitearvo	0,5 mg/l
< 0,0 mg/l	88 (44,4 %)	< 0,0mg/l	33 (16,9 %)
0,1–0,3mg/l	61 (30,8 %)	0,1–0,5mg/l	45 (23.1 %)
0,4–4,0mg/l	46 (23.2 %)	0,6–4,0mg/l	97 (49.7 %)
> 4mg/l	2 (1,0 %)	> 4mg/l	20 (10,3 %)

Kliinisen arvion perusteella D-Dimer Plus -testin (Dade) aikana joka kymmenes (11,2 %) potilas ohjattiin jatkotutkimuksiin ennen laboratoriotulosten valmistumista, ja vastaavasti STA-Liatestin (Stago) aikana joka viides potilas (20,5 %).

Daden testin aikana suoritettiin 92 kuvantamistutkimusta D-dimeeri-tuloksen varmistamiseksi (taulukko 9). Näistä 19:lle tehtiin spiraali-CT. Stagon testin aikana tehtiin 116 kuvantamistutkimusta laboratoriotuloksen varmistamiseksi ja näistä 47 oli spiraali-CT tutkimuksia (taulukko 9).

Taulukko 9. Lisääntyneen D-dimeerin pitoisuuden vuoksi diagnoosin varmistamiseksi tehdyt kuvantamistutkimukset.

Menetelmä	D-Dimer Plus (Dade)	STA- Liatest (Stago)
Spiraali-CT	19	47
Keuhkojen gammakuvaus	8	6
Sydämen ultraääni	47	34
Alaraajan ultraääni	18	29
Yhteensä	92	116

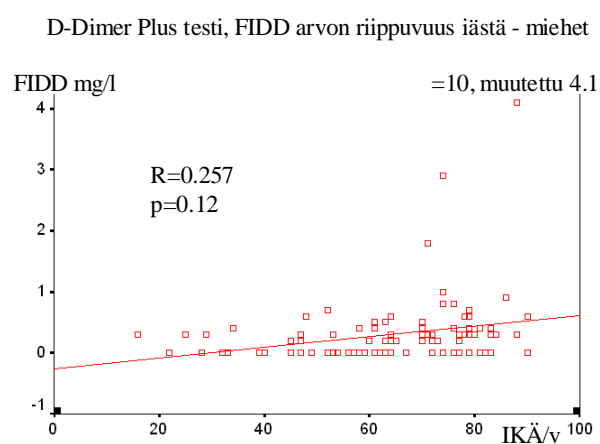
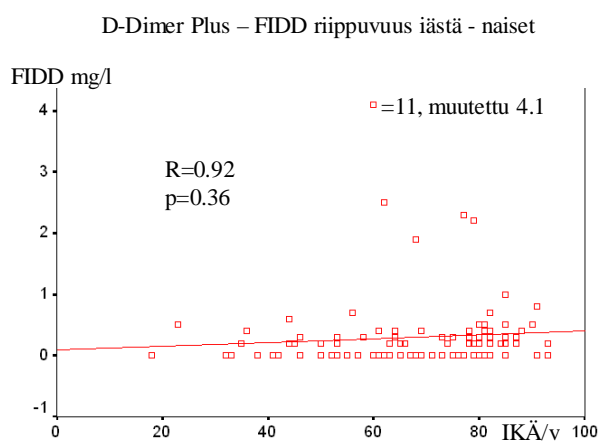
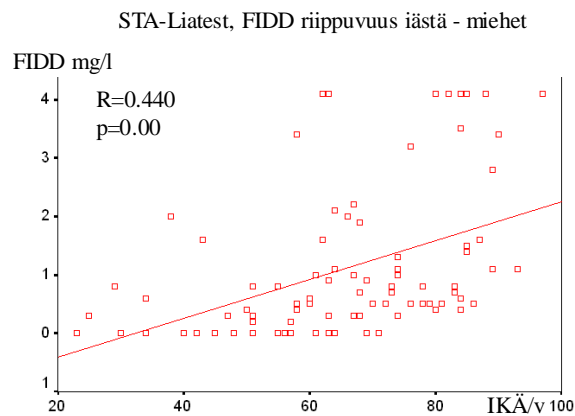
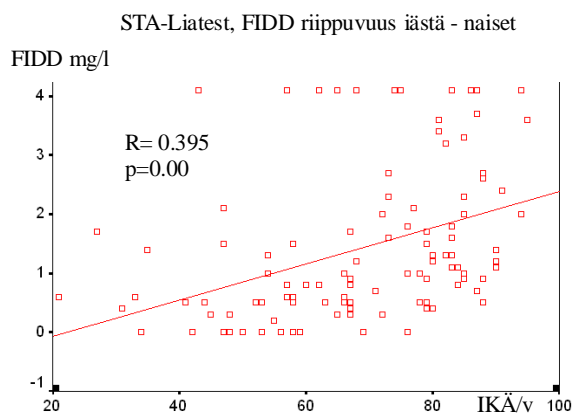
Eri menetelmien sensitiivisyyttä ja spesifisyyttä VTE:n diagnostiikassa kuvaavat laskelmat ovat taulukossa 10. Testien diagnostiset sensitiivisyydet ovat laskettu 3 kuukauden seurantatietojen perusteella. Sensitiivisyys on korkea, mutta spesifisyys melko huono.

Taulukko 10. D-dimeerin mittausten menetelmien (Dade ja Stago) sensitiivisyydet ja spesifisyydet VTE:n diagnostiikassa.

Menetelmä	D-Dimer Plus (Dade)	STA- Liatest (Stago)
n	197	195
Positiiviset (n/%)	48/24.2	117/59.1
Tromboembolinen sairaus varmistettu (n/%)	7/14.6	9/7.7
Testin sensitiivisyys tutkimuksessa	100	100
Testin spesifisyys tutkimuksessa	78	42

D-dimeerin pitoisuuteen vaikuttavat monet eri tekijät. Tästä aineistosta oli mahdollista arvioida iän ja sukupuolen merkitystä. Nämä tulokset ovat kuvassa 4. Sekä naisilla että miehillä D-dimeerin pitoisuus on iästä riippuvainen. Testatuissa menetelmissä on melko suuret erot. Stagon menetelmässä D-dimeerin pitoisuus suurenee suhteessa ikään sekä naisilla että miehillä. Naisilla korrelaatiokertoimen neliö $r^2 = 0,156$ ($p < 0.01$) ja miehil-

lä $r^2 = 0,194$ ($p < 0.01$). Sen sijaan Daden menetelmässä iän vaikutus oli vähäisempi ja vaikeammin arvioitavissa. Tulokseen vaikuttaa useiden potilaiden absoluuttisen arvon puuttuminen sen ylittäessä raportointirajan.



Kuva 4. D-dimeerin pitoisuus, potilaan ikä ja sukupuoli.

4. POHDINTA

Tromboembolinen sairaus tai sen epäily on yleinen ongelma ensiapuasemilla. Sen diagnostiikka huolimatta kehittyneistä menetelmistä on edelleen haasteellista päivystävälle lääkärille. Tutkimusaineistomme pohjautuu Pirkanmaan sairaanhoitopiirin ensiapuaseman potilaisiin. Toisaalta tämä on ainoa asema, jossa diagnostiikkaa pystytään toteuttamaan joka päivä ympäri vuorokauden ja toisaalta ensiapu on tertiäärinen lähetesairaala tilanteessa, jossa osa potilaista voidaan sekä diagnosoida että hoitaa muulla tasolla. Kaikkia epäiltyjä varmastikaan tutkimusjoukkoomme ei saatu. Väestöpohja on n. 480 000. Neljän tutkimusviikon aikana todettiin 17 VTE-potilasta. Tämä muunnettuna esiintymisluvuksi olisi vuodessa 0,5 potilasta 1 000 asukasta kohti. Kansainvälisten epidemiologisten tutkimusten mukaan esiintymisluvut ovat keskimäärin 1/1 000 potilasvuotta (1–4). Tiettyjen profylaktisten hoitojen (mm. leikkausten jälkihoito) kehittyminen on todennäköisesti myös vaikuttanut esiintymislukuihin. Mahdollisesti vanhemmat tutkimukset eivät ole suoraan siirrettävissä tämän päivän epidemiologiseksi tiedoksi. Havaintomme joka tapauksessa on melko lähellä kansainvälisiä esiintymislukuja. Ensiapuun lähetetyt ja tulleet oireiset ja perättäiset potilaat muodostivat tutkimusaineiston, ja potilaiden valinta perustui suoritettuun laboratoriokeeseen. Näin klinisiin oireisiin, ikään, muihin sairauksiin tai muihin potilasvalintaan liittyviin tekijöihin liittyvät tekijät eivät vaikuta tai vaikuttavat hyvin vähän tuloksiin. Potilaat olivat iältään varttuneessa keski-ikässä tai hiukan vanhempia. Myös tämä vastaa hyvin kansainvälisiä VTE potilaiden aineistoja (4, 6, 22).

Merkittävin havainto oli laboratoriomenetelmän vaihdon ja niiden herkkyyden muutoksen aiheuttamat ongelmat klinikolle. Daden menetelmä vaihdettiin Stagon kilpailevaan menetelmään. Varsinaisissa viitearvoissa tapahtui vain vähäinen ja merkityksettömäksi arvioitu muutos. Käytännössä käytettäessä Stagon menetelmää potilaiden määrä, jotka ylittivät diagnostisen rajan, 2–3-kertaistui. Periaatteessa tutkimuksen herkkyys lisääntyi, mutta se ei ylittänyt toisen (Dade) menetelmän herkkyyttä. Sen sijaan spesifiteetti laski. Kun D-dimeerin tutkimista käytetään seulontamielessä, se toi runsaasti uusia potilaita diagnostiikan kannalta VTE-sairaudesta vahvemmin epäiltyjen joukkoon. Tämä johti

diagnoosin hinnan merkittävään kallistumiseen. Mm. tietokonekuvaksen lukumäärä 2,5-kertaistui ja alaraajan ultraäänitutkimuksen määrä 1,6-kertaistui.

Hiljattain ilmestyneessä 25 eri tutkimuksen meta-analyysissä, jossa arvioitiin mm. STA-Liatestin (Stago) sensitiivisyyttä ja spesifisyyttä, saatiin testin sensitiivisyyden mediaaniksi 94 % (vaihteluväli 83–98), spesifisyyden mediaaniksi 46 % (vaihteluväli 28–64) syvälle laskimotukokselle ja vastaavasti 96 % (80–99) ja 43 % (20–68) keuhkoembolialle (65). Yleisesti kvantitatiivisille latex d-dimeeri testeille (mm. D-Dimer Plus ja STA-Liatest) oli samassa tutkimuksessa saatu SLT:n suhteen sensitiivisyydeksi 93 % (89–95), spesifisyydeksi 53 % (46–61) ja edelleen KE:n kohdalla vastaavat luvut olivat 95 % (88–98), 50 % (36–64) (65). Nämä luvut ovat melko hyvin linjassa oman pienehkön aineistomme kanssa. Alhaisen potilasluvun vuoksi siinä ei eritelty SLT- ja KE-potilaita eikä herkkyytlaskelmia näille tehty erikseen.

VTE-epäily säilyy hyvin yleisenä ensiapuun hakeutuvilla potilailla, ja tutkimuksemme aikana epäiltyjä VTE-potilaita oli lähes 100 viikossa. Diagnostiikan yksinkertaistamiseksi ja helpottamiseksi on olemassa monia eri menetelmiä. Kliinisessä työssä VTE:n riskiluokituksen hyödyntäminen on vähäistä. Omassa aineistossamme sairauskertomusten perusteella riskiluokituksia ei ollut juurikaan hyödynnetty. Tämä voi heijastaa myös koneellisten tutkimusten arvostuksen ylivaltaan lääkärin kliinisiin taitoihin verrattuna. Tämä näkyy mm. D-dimeerin mittaamisena kohdistamatta sitä potilaan oireisiin ja löydöksiin. Laboratoriokokeena D-dimeeri on herkkä, mutta sen positiivinen diagnostinen arvo on vähäinen. Matalan D-dimeerin poissulkuarvo on ehkä suurin kliinikkoa hyödyttävä tieto, erityisesti suuren riskin potilailla. (32, 65)

LÄHDELUETTELO

- (1) Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998 Mar 23;158(6):585-93.
- (2) White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Intern Med.* 1998 May 1;128(9):737-40.
- (3) Hooper WC, Holman RC, Heit JA, Cobb N. Venous thromboembolism hospitalizations among American Indians and Alaska Natives. *Thromb Res.* 2002 Dec 15;108(5-6):273-8.
- (4) White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I4-8.
- (5) Benard E, Lafuma A, Ravaud P. Epidemiology of venous thromboembolic disease. *Presse Med.* 2005 Mar 26;34(6):415-9.
- (6) Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of Survival After Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based, Cohort Study. *Arch Intern Med.* 1999 Mar 8;159(5):445-53.
- (7) Goldhaber SZ, Elliot CG. Acute Pulmonary Embolism: Part I: Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis. *Circulation.* 2003 Dec 2;108(22):2726-9.
- (8) Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based cohort study. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 27;160(6):761-8.
- (9) Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, ym. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2001 Jul 19;345(3):165-9.
- (10) Mann KG. Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thromb Haemost.* 1999 Aug;82(2):165-74.
- (11) Ruggeri ZM. Mechanisms initiating platelet thrombus formation. *Thromb Haemost.* 1997 Jul;78(1):611-6.
- (12) Lassila R. Veren hyytyminen ja fibrinolyysi. Kirjassa: Ruutu T, Rajamäki A, Kruusius T, toim. Veritaudit . Kustannus Oy Duodecim. 2000, s 32 – 39.
- (13) Organization of vascular system. Kirjassa: Boron W. *Medical Physiology*, 2006.
- (14) Merli GJ. Pathophysiology of venous thrombosis and the diagnosis of deep vein thrombosis-pulmonary embolism in the elderly. *Cardiol Clin.* 2008 May;26(2):203-19, vi.
- (15) Prins MH, Hirsch J. A Critical review of the evidence supporting a relationship between impaired fibrinolytic activity and venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1991 Sep;151(9):1721-31.
- (16) The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2008 Sep;29(18):2276-315.

- (17) Anderson FA Jr, Wheeler HB. Physician practices in the management of venous thromboembolism: a community-wide survey. *J Vasc Surg* 1992 Nov;16(5):707-14.
- (18) Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991 May;151(5):933-8.
- (19) Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 27;160(6):809-15.
- (20) Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bedrest. *Br J Surg*. 1957 Nov;45(191):209-36.
- (21) Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Venous thrombosis following strokes. *Lancet*. 1972 Jun 17;1(7764):1305-6.
- (22) Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation* 2003;107;I9-16
- (23) Nokes TJ, Keenan J. Thromboprophylaxis in patients with lower limb immobilisation – review of current status. *Br J Haematol*. 2009 Aug;146(4):361-8
- (24) Kuipers S, Cannegieter SC, Middeldorp S, Robyn L, Büller HR, Rosendaal FR. The absolute risk of venous thrombosis after air travel: A cohort study of 8,755 employees of international organizations. *PLoS Med*. 2007 Sep;4(9):e290
- (25) van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progesterone type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009 AUG;339:b2921
- (26) Grady D, Applegate W, Bush T, Furberg C, Riggs B, Hulley SB. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods, and baseline characteristics. *Control Clin Trials*. 1998 Aug;19(4):314-35
- (27) Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet*. 1996 Oct 12;348(9033):983-7
- (28) Rasi V. Perinnöllinen tukostaipumus. Kirjassa: T Ruutu, A Rajamäki, T Krusius, toim. Veritaudit. Kustannus Oy Duodecim 2000, s 536 - 545
- (29) Tan M, van Rooden CJ, Westerbeek RE, Huisman MV. Diagnostic management of clinically suspected acute deep vein thrombosis. *Br J Haematol* 2009 Aug;146:347-60
- (30) Mänttari M. Keuhkoembolian diagnosointi. *Duodecim*. 1999;115(13):1401
- (31) Oswald CT, Menon V, Stouffer GA. The use of D-Dimer in emergency room patients with suspected deep vein thrombosis: a test whose time has come. *J Thromb Haemost* 2003 Apr;1(4):635-6
- (32) Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. *BMJ*. 2004 Oct 9;329(7470):821

- (33) McQueen AS, Worthy S, Keir MJ. Investigating suspected acute pulmonary embolism what are hospital clinicians thinking? *Clin Radiol*. 2008 Jun;63(6):642-50
- (34) Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroyer C ym. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1914–20
- (35) 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 May 23-30;263(20):2753–9
- (36) Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, ym. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006 Feb 7;144(3):165–71
- (37) Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, ym. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000 Mar;83(3):416–20
- (38) Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2004 Nov;44(5):503–10
- (39) Han D, Lee KS, Franquet T, Müller NL, Kim TS, Kim H, ym. Thrombotic and nonthrombotic pulmonary arterial embolism: spectrum of imaging findings. *Radiographics* 2003 Nov-Dec;23(6):1521–39
- (40) Han D, Lee KS, Franquet T, Müller NL, Kim TS, Kim H, ym. Thrombotic and nonthrombotic pulmonary arterial embolism: spectrum of imaging findings. *Radiographics* 2003 Nov-Dec;23(6):1521–39
- (41) Rodger M, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Wells PS. Diagnostic Value of Arterial Blood Gas Measurement in Suspected Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2105–8
- (42) Dempfle CE, Zips S, Ergül H, Heene DL. The Fibrin Assay Comparison Trial (FACT) Evaluation of 23 Quantitative D-dimer Assays as Basis for the Development of D-dimer Calibrators. *Thromb Haemost*. 2001 Apr;85(4): 671–8
- (43) Lassila R, Halinen M, Harjola VP, Kaaja R, Kunnamo I, Manninen H, ym. Käypä hoito- Laskimotukos ja keuhkoembolia. *Duodecim*. 2004;120(8):1028-45
- (44) Söhne M, Ten Wolde M, Boomsma F, Reitsma JB, Douketis JD, Büller HR. Brain natriuretic peptide in hemodynamically stable acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2006 Mar ;4(3): 552–6
- (45) Rodger M, Turek M, Quevillon J, Raymond F, Rasuli P, Wells PS. Diagnostic Value of the Electrocardiogram in Suspected Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol*. 2000 Oct 1;86(7):807-9, A10
- (46) Lodato JA, Ward RP, Lang RM. Echo predictors of pulmonary embolism in patients with a positive helical computed tomography. *Echocardiography*. 2008 Jul;25(6):584-90

- (47) Perrier A, Bounameaux H. Acute pulmonary embolism: diagnosis. In: Peacock AJ, Rubin L, eds. *Pulmonary Circulation*. London: Arnold, 2004. p414–428
- (48) Ghaye B, Donderlinger RF. When to Perform CTA in suspected PE. *Eur Radiol*. 2008 Mar;18(3):500–9
- (49) Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2000 Feb 1;132(3):227–32
- (50) Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, ym. Multi-detector Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2006 Jun 1;354(22):2317–27
- (51) Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, ym. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology*. 1996;200: 699–706
- (52) Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, ym. Value of assessment of pretest probability of DVT in clinical management. *Lancet*. 1997 Dec 20–27;350(9094):1795–8
- (53) Kearon C, Ginsberg JS, Hirsch J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998 Dec 15;129:1044–9
- (54) Rose SC, Zwiebel WJ, Nelson BD, Priest DL, Knighton RA, Brown JW, ym. Symptomatic lower extremity deep venous thrombosis: accuracy, limitations, and role of color duplex flow imaging in diagnosis. *Radiology*. 1990 Jun;175(3):639–44
- (55) Stein PD, Hull RD, Pineo G. Strategy that includes serial noninvasive leg tests for diagnosis of thromboembolic disease in patients with suspected acute pulmonary embolism based on data from PIOPED. Prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis. *Arch Intern Med*. 1995 Oct 23;155(19):2101–4
- (56) Lassila R. Antitromboottinen ja fibrinolyttinen hoito. Kirjassa: Ruutu T, Rajamäki A, Krusius T, toim. Veritaudit. Kustannus Oy Duodecim. 2000, s 40 – 44
- (57) Harjola VP, Teittinen J. Laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoitolinjat. *Duodecim*. 2001;117:2603–10
- (58) Decousus H, Leizorovicz, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, ym. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d’Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998 Feb 12;338(7):409–15
- (59) Kahn S. The Post-thrombotic Syndrome: The Forgotten Morbidity of Deep Venous Thrombosis, *J Thromb Thrombolysis* 2006 Feb;21(1):41–8
- (60) Van de WF. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment 2312 ESC Guidelines elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28–66
- (61) Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, ym. Multi-detector Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2006 Jun 1;354(22):2312–27

- (62) Vermeer HJ, Ypma P, van Strijen MJL, Muradi AA, Hudig F, Jansen RW, ym. Exclusion of venous thromboembolism: evaluation of D-Dimer PLUS for the quantitative determination of D-dimer. *Thromb Res.* 2005;115(5):381-6
- (63) Ghanima W, Abdelnoor M, Mowinckel MC, Sandset PM. The performance of STA-Liatest D-dimer assay in out-patients with suspected pulmonary embolism. *Br J Haematol.* 2006 Jan;132(2):210-5
- (64) Han D, Lee KS, Franquet T, Müller NL, Kim TS, Kim H, ym. Thrombotic and nonthrombotic pulmonary arterial embolism: spectrum of imaging findings. *Radio-graphics* 2003 Nov-Dec;23(6):1521–39
- (65) Di Nisio M, Squizzato A, Ruthjes AWS, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2007 Feb;5(2):296-30