

Povezanost indeksa težine plućne tromboembolije s razinom troponina I i ehokardiografskih parametara kod bolesnika s plućnom tromboembolijom

Vuksanović, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:268058>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINE

Ivan Vuksanović

POVEZANOST INDEKSA TEŽINE
PLUĆNE TROMBOEMBOLIJE S
RAZINOM TROPONINA I I
EHOKARDIOGRAFSKIH PARAMETARA
KOD BOLESNIKA S PLUĆNOM
TROMBOEMBOLIJOM

Diplomski rad

Osijek, 2024.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINE

Ivan Vuksanović

POVEZANOST INDEKSA TEŽINE
PLUĆNE TROMBOEMBOLIJE S
RAZINOM TROPONINA I I
EHOKARDIOGRAFSKIH PARAMETARA
KOD BOLESNIKA S PLUĆNOM
TROMBOEMBOLIJOM

Diplomski rad

Osijek, 2024.

Rad je ostvaren na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Lana Maričić, dr. med.

specijalist interne medicine – kardiolog, Zavod za bolesti srca i krvnih žila,

Klinički bolnički centar Osijek

doc. dr. sc., Katedra za patofiziologiju, Medicinski fakultet Osijek

Rad ima 29 listova, 11 tablica i 1 sliku.

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Lani Maričić, dr. med. na stručnom vodstvu, brznoj pomoći i svakom savjetu pri izvođenju i pisanju diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji na neizmjerljivoj ljubavi i podršci tijekom mog studiranja, a i cijelog života. Vi ste uvijek bili hrid na koju se mogu osloniti tijekom burnih dana i hlad gdje se mogu odmoriti tijekom mirnijih dana.

Svojim prijateljima zahvaljujem od srca na svakom savjetu, dobrom društvu, razumijevanju, nesebičnosti, dobroti, razgovoru, lijepim trenucima, pomoći itd.

Na kraju, zahvaljujem Bogu. Ti si mislio na mene i kad ja nisam, podigao me kad sam pao, bio jak kad sam ja bio slab. U trenucima potpune tame Ti si našao svjetlo, a u svijetlim trenucima mog života Ti si mi pokazao što je najvažnije od svega – Ljubav. Hvala Ti.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Plućna tromboembolija	1
1.2. Epidemiologija	1
1.3. Čimbenici rizika	1
1.4. Patofiziologija	2
1.5. Klinička slika	3
1.6. Dijagnoza	5
1.7. Liječenje	7
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	9
3. ISPITANICI I METODE	10
3.1. Ustroj studije	10
3.2. Ispitanici	10
3.3. Metode	10
4. REZULTATI	12
5. RASPRAVA	18
6. ZAKLJUČCI	21
7. SAŽETAK	22
8. SUMMARY	23
9. LITERATURA	24
10. ŽIVOTOPIS	29

Popis kratica:

Acctime – vrijeme ubrzanja u pulmonalnoj arteriji (prema engl. *acceleration time in pulmonary artery*)

ALT – alanin transferaza

AST – aspartat aminotransferaza

CrCl – klirens kreatinina (prema engl. *creatinine clearance*)

CTA – kompjuterizirana tomografija angiografija (prema engl. *computed tomography angiography*)

DOAC – direktni oralni antikoagulansi (prema engl. *direct oral anticoagulants*)

DVT – duboka venska tromboza

eGFR – procijenjena stopa glomerularne filtracije (prema engl. *estimated glomerular filtration rate*)

EKG – elektrokardiogram

GUK – glukoza u krvi

INR – internacionalni normalizirani omjer (prema engl. *International Normalized Ratio*)

LDH – laktat dehidrogenaza

NTproBNP – N-terminalni pro-B-tip natriuretski peptid (prema engl. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*)

PAPs – tlak plućne arterije (prema engl. *pulmonary arterial pressure*)

PESI – indeks težine plućne embolije (prema engl. *Pulmonary Embolism Severity Indeks*)

PTE – plućna tromboembolija

rtPA – rekombinantni aktivator tkivnog plazminogena (prema engl. *recombinant tissue-type plasminogen activator*)

TAPSE – sistolički pomak trikuspidalnog prstena (prema engl. *tricuspid annular plane systolic excursion*)

TR PGmax –maksimalni gradijent tlaka trikuspidalnog zaliska (prema engl. *tricuspidal valve max pressure gradient*)

VTE – venski tromboembolizam

1. UVOD

1.1. Plućna tromboembolija

Plućna tromboembolija (PTE) je životno ugrožavajuće stanje uzrokovano opstrukcijom plućnog krvotoka krvnim ugruškom. Emboliju mogu uzrokovati masne kapljice nakon traume ili određenih zahvata, zračna embolija može nastati kao komplikacija invazivnih medicinskih postupaka, a embolija plodovom vodom rijetka je komplikacija poroda. Opstrukciju u slučaju tromboembolije izaziva ugrušak koji nastaje u venskoj cirkulaciji te prolazi kroz vene i desnu stranu srca. Tromb u 95 % slučajeva nastaje u dubokim venama nogu te se u bolesnika s dijagnosticiranom plućnom embolijom u 70 % slučajeva može dokazati i postojanje duboke venske tromboze. Postoje, također, i razni rizični čimbenici povezani s pojavom plućne tromboembolije, a među njih se ubrajaju: dugotrajno mirovanje, pretilost, šećerna bolest, hipertenzija, prisutnost hematoloških i malignih bolesti, razni dijagnostički i terapijski postupci, infekcije, velike traume i drugi (1).

1.2. Epidemiologija

Venski tromboembolizam nazivamo stanje prisutnosti ili plućne tromboembolije ili duboke venske tromboze ili njihovu koegzistenciju. Među kardiovaskularnim bolestima on se nalazi na trećem mjestu po učestalosti, odmah iza srčanog i moždanog udara (1). Venski tromboembolizam ima procijenjenu godišnju incidenciju od 79 do 269 slučajeva na 100 000 stanovnika, dok plućna embolija ima procijenjenu učestalost od 39 do 115 slučajeva na 100 000 stanovnika (2). Incidencija akutne PTE raste kako raste dob bolesnika, osobito kod starijih od 50 godina (3). Pojavnost plućne embolije je jednaka kod oba spola, iako neke studije sugeriraju veću incidenciju kod muškaraca starijih od 45 godina ili u žena tijekom reproduktivne dobi (3,4).

1.3. Čimbenici rizika

Plućna embolija kliničarima je dobro poznata bolest. Bolest je sredinom 19. stoljeća detaljno opisao doktor Rudolf Virchow (5). Ustanovio je termine „tromb“ i „embolus“ te temeljito objasnio patofiziologiju bolesti, a među ostalim utvrdio je tri važna čimbenika važna u nastanku embolusa: venska staza, oštećenje krvnih žila i hiperkoagulabilnost pa danas upravo ovaj trijas čimbenika se njemu u čast zove Virchowov trijas (6,7).

Deficijencije proteina C, proteina S i antitrombina, iako rijetke, mogu izazvati i 10 puta češće pojave tromboze kod zahvaćenih (8,9,10). Hiperkoagulabilnost nastala mutacijom gena za faktor V Leiden i gena za protrombin povećava rizik od nastanka venskog tromboembolizma (11,12). Osim ovih urođenih oblika, stečena hiperkoagulabilnost također dovodi do povećanog rizika od nastanka tromba, kao što je primjer u korištenju oralnih kontraceptiva koji povećavaju koncentracije faktora zgrušavanja (13). Tijekom trudnoće dolazi do povećanog stvaranja koagulacijskih faktora te do smanjene fibrinolitičke aktivnosti pa je učestalost venskog tromboembolizma oko 10 do 14 slučajeva na 10000 poroda (14).

Traume i opsežne operacije su poznati čimbenici rizika za razvoj venskog tromboembolizma, kao i već preboljena DVT ili PTE, a tromboza u venama ruku se može povezati s ijtrogenim postupcima kao, na primjer, uvođenje centralnog venskog katetera (15,16). Osim operativnih i terapijskih postupaka, važan čimbenik u razvoju venskog tromboembolizma je i dugotrajna imobilizacija kojoj bolesnici mogu biti izloženi u preoperativnoj pripremi te u postoperativnom oporavku (17). Imobilizacija povećava rizik od nastanka venskog tromboembolizma čak i kad nije povezana s operativnim postupkom, npr. nakon nastanka paralize ili dugotrajnog putovanja (18,19).

Maligne bolesti važan su čimbenik rizika za razvoj tromboembolizma te povećavaju rizik od nastanka VTE i do sedam puta (20). Uz to, bolesnici s višim stupnjem raka su pod višim rizikom razvitka VTE od bolesnika s nižim stupnjem raka (21).

Incidencija VTE dokazano raste s dobi, a pogotovo nakon pedesete godine života zbog većeg pada produkcije antikoagulanata, kao što su protein C i protein S, u odnosu na pad produkcije faktora koagulacije (3,22).

1.4. Patofiziologija

Ugrušak najčešće nastaje u dubokim venama nogu, a to su najčešće vene potkoljenice. Tromboza započinje na mjestu sporijeg protoka krvi kao što je dno venskog zaliska. Tromboza se može rjeđe javiti u venama ruku, najčešće povezano s uvođenjem centralnog venskog katetera, intrakardijalnih uređaja kao što je *pacemaker* ili zbog maligne bolesti. Embolus se zatim odvoji i putuje kroz venski sustav te desnu pretkljetku i kljetku, a završava u plućnoj arterijskoj cirkulaciji (1,22).

Razlikuju se nekoliko oblika bolesti ovisno o mjestu obstrukcije: 1) masivna plućna embolija koja nastaje obstrukcijom plućne arterije, lobarnih ogranaka ili račvišta, koju još nazivamo „jašući

tromb“; 2) segmentalna i subsegmentalna plućna embolija koja nastaje opstrukcijom istoimenih ogranaka plućne arterije te 3) plućna embolija s intraalveolarnim krvarenjem i/ili infarktom pluća. U posebnu skupinu svrstavamo mikroembolizacije distalnih arteriola koje mogu uzrokovati plućnu hipertenziju (1).

Opstrukcija obustavlja protok krvi kroz dio pluća što stvara takozvani „mrtvi prostor“, prostor nesklada ventilacije i perfuzije pa u zahvaćenom dijelu pluća ne dolazi do oksigenacije krvi. Ovisno o veličini opstrukcije i površini zahvaćenosti ovisi i težina hipoksemije i kliničke slike. Nadalje, zbog opstrukcije protoka krvi dolazi i do smanjenog stvaranja plućnog surfaktanta što za posljedicu ima kolaps alveola i atelektazu (1,17).

Opstrukcijom protoka krvi također dolazi i do tlačnog opterećenja desnog ventrikula, što može u slučaju masivne plućne embolije izazvati akutno desnostrano srčano popuštanje. Tlačno opterećenje se može pogoršati vazokonstrikcijom izazvanom otpuštanjem upalnih medijatora kao što su tromboksani i histamin. Opterećenje srce kompenzira povećanom kontraktilnosti i brojem otkucaja, a veća opstrukcija može nadvladati ove mehanizme kompenzacije i izazvati disfunkciju desnog ventrikula (1,17,23).

1.5. Klinička slika

PTE izrazito je teško dijagnosticirati zbog širokog spektra simptoma te izrazite nespecifičnosti stanja. Uz to, težina kliničke slike ovisi o zahvaćenosti pluća; masivna plućna embolija može izazvati šok i iznenadnu smrt, dok se segmentalna i subsegmentalna embolija može i previdjeti. Najčešći simptomi i znakovi PTE su dispneja i tahipneja, pleuralna bol u prsima i tahikardija, sinkopa, kašalj i hemoptiza. Rjeđe se mogu naći substernalna bol, cijanoza i hipotenzija, znakovi DVT-a i vrućice (1,24,25).

Ovi simptomi se mogu javiti i kod drugih stanja kao što su pneumonija ili akutno srčano popuštanje te zato se za procjenu vjerojatnosti plućne embolije koriste revidirani ženevski i Wellsov bodovni sustav (1,26). Za pomoć pri isključenju dijagnoze PTE u hitnim stanjima se koristi PERC (engl. *Pulmonary Embolism Rule-out Criteria*), set kriterija koji se moraju zadovoljiti kako bi se u potpunosti mogla isključiti plućna embolija (24).

Tablica 1. Wellsov bodovni sustav

Kriteriji	Bodovi (originalna verzija)	Bodovi (pojednostavljena verzija)
Klinički znaci DVT-a	+3	+1
Druga dijagnoza manje vjerojatna	+3	+1
Prethodni DVT ili PTE	+1,5	+1
Srčana frekvencija >100 /min	+1,5	+1
Operacija/imobilizacija unutar 1 mjeseca	+1,5	+1
Hemoptiza	+1	+1
Aktivna maligna bolest	+1	+1
Klinička procjena vjerojatnosti	Zbroj bodova	
Niska	0-1	
Srednja	2-6	
Visoka	>6	
Pojednostavljena verzija	Zbroj bodova	
Plućna embolija malo vjerojatna	0 – 4	0 – 1
Plućna embolija vjerojatna	>4	>1

Tablica 2. PERC kriteriji

PERC (engl. <i>Pulmonary Embolism Rule-out Criteria</i>)	
Dob <50 godina	
Srčana frekvencija <100 /min	
Saturacija O ₂ >94 %	
Nekorištenje oralnih kontraceptiva	
Nedavna operacija ili trauma	
Odsutnost:	Edem nogu
	Hemoptiza
	Prijašnja DVT ili PTE

Tablica 3. Revidirani ženevski bodovni sustav

Kriteriji	Bodovi (originalna verzija)	Bodovi (pojednostavljena verzija)
Srčana frekvencija > 95 /min	+5	+2
Srčana frekvencija 75 - 94 /min	+3	+1
Prethodna DVT ili PTE	+3	+1
Unilateralni edem donjeg ekstremiteta	+4	+1
Unilateralni bol donjeg ekstremiteta	+3	+1
Operacija/prijelom unutar 1 mjeseca	+2	+1
Aktivna maligna bolest	+2	+1
Hemoptiza	+2	+1
Životna dob > 65 godina	+1	+1
Klinička procjena vjerojatnosti	Zbroj bodova	
Niska	0 – 4	
Srednja	4 – 10	
Visoka	>10	
Pojednostavljena verzija	Zbroj bodova	
Plućna embolija malo vjerojatna	0 – 5	0 – 2
Plućna embolija vjerojatna	>5	>2

1.6. Dijagnoza

Dijagnoza plućne embolije se temelji na kliničkoj slici i procjeni kliničkog stanja bodovnim sustavima, EKG-u, laboratorijskim nalazima kao što su vrijednosti plinske analize i D-dimera, te slikovnim dijagnostičkim metodama.

EKG je pretraga indicirana svim bolesnicima s bolovima u prsima i/ili dispnejom. Na plućnu emboliju na elektrokardiogramu mogu upućivati prisutnost bloka desne grane, patološke desne

električne osi, sinus tahikardije, brze fibrilacije atrijske ili S1Q3T3 obrazac. No, EKG može služiti samo kao pomoćno sredstvo u postavljanju dijagnoze (1).

U laboratorijskoj dijagnostici posebno mjesto važnosti zauzimaju vrijednosti D-dimera koji nastaju razgradnjom fibrinske mreže čime upućuju na prisutnost trombotskog procesa u organizmu. Nalaz visokih D-dimera nije specifičan za plućnu emboliju – povišene vrijednosti istih možemo pronaći u trudnoći, u prisutnosti maligne bolesti, u postoperativnom oporavku, a vrijednosti D-dimera dokazano rastu s dobi. Međutim, kao test postojanja trombotskog procesa nalaz D-dimera je vrlo specifičan te se u kliničkoj praksi rijetko susreće dijagnoza emboliju uz njihove uredne vrijednosti (1,23,26). Nadalje, važan je i nalaz oksigenacije arterijske krvi koji pokazuje težinu dispneje, iako kod mlađih pacijenata može pokazati normalne razine unatoč prisutnosti embolije (1,24). Od laboratorijskih pretraga se često koriste nalazi kardioselektivnih enzima: troponin, NT-proBNP i BNP. Njihove povišene vrijednosti upućuju na oštećenje miokarda i disfunkciju desnog ventrikula (1,24,28). U hitnom prijemu se još mogu analizirati krvna slika, serum, funkcija bubrega i jetre te se mogu koristiti slične laboratorijske pretrage u svrhu prognoze bolesti i isključenja drugih uzroka (1,28).

Zlatni standard za postavljanje dijagnoze plućne tromboembolije je CTA (prema engl. *computed tomography angiography*) plućne arterije. Primjenom kontrastnog sredstva mogu se vidjeti mjesto opstrukcije. Ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija otkriva nesklad između perfuzije i ventilacije čime se također može otkriti plućna embolija, ali se CT angiografija preferira zbog svoje praktičnosti. U trudnoći se može koristiti MRA (prema engl. *magnetic resonance angiography*) plućne arterije kako bi se izbjeglo izlaganje zračenju. Standardni radiogram pluća može se koristiti pri isključenju drugih dijagnoza kao što je, npr. pneumonija. Također, na radiogramu pluća mogu se vidjeti neizravni znaci embolije: Hamptonov znak – trokutasto zasjenjenje koje predstavlja infarkt pluća, nestanak plućnog vaskularnog crteža te atelektaza (1,24,25,27).

Naposlijetku, zadnja slikovna metoda korisna u dijagnosticiranju plućne embolije je ultrazvučna pretraga TTE (prema engl. *transthoracic echocardiography*) kojom se ultrazvukom može procijeniti funkcija desnog ventrikula. Tlačnim opterećenjem dolazi do pomaka interventrikularnog septuma te smanjenje vrijednosti TAPSE – sistoličkog pomaka trikuspidalnog prstena. Također, ultrazvukom možemo naći i znakove duboke venske tromboze, što može pomoći u uspostavljanju dijagnoze (1,28).

1.7. Liječenje

Liječenje bolesnika oboljelih od plućne embolije ovisi o težini kliničke slike. U slučaju životno ugroženog bolesnika potrebna je prvo respiratorna i hemodinamska stabilizacija (1). Respiratorna stabilizacija podrazumijeva oksigenoterapiju nosnim kateterom ili maskom za kisik, a u slučaju aresta mehaničku ventilaciju i intubaciju. Hemodinamska stabilizacija se postiže primjenom noradrenalina kao vazopresora i inotropnih lijekova kao što su dobutamin i dopamin. No ovi lijekovi djeluju samo kao potporna mjera, a stabilizacija se uspijeva postići jedino fibrinolitičkom terapijom (1,25).

Fibrinolitici su lijekovi koje dovode do razgradnje ugruška te ovim putem uklanjaju opstrukciju plućne cirkulacije. Indicirani su kao lijekovi izbora kod hemodinamski nestabilnih bolesnika s plućnom embolijom, a najbolje rezultate postižu unutar 3 sata od pojave simptoma iako je moguća primjena i do 48 sati od početka bolesti (1). Fibrinolitici koji se koriste su streptokinaza, urokinaza i alteplaza (poznatiji i kao rtPA – rekombinantni aktivator tkivnog plazminogena). Uz ove lijekove se primjenjuje i nefrakcionirani heparin, a nakon 24 sata on se zamjenjuje niskomolekularnim heparinom ili fondaparinuksom te kasnije oralnim antikoagulansima (1,25,31).

No, primjena fibrinolitika ima svoje kontraindikacije. Apsolutne kontraindikacije uglavnom uključuju nedavnu prisutnost krvarenja kao, npr, intrakranijsko ili gastrointestinalno krvarenje te velike traume. U tom slučaju moguće je krenuti s interventnim liječenjem – kateterskom ili kirurškom embolektomijom (1,30,31).

Osnova liječenja PTE su antikoagulansi. Prvih 5-10 dana uz oralne antikoagulanse daju se parenteralni lijekovi: nefrakcionirani heparin, niskomolekularni heparin, enoksaparin ili fondaparinuks. Nakon toga daju se samo oralni lijekovi: varfarin ili direktni oralni antikoagulansi među koje svrstavamo dabigatran, rivaroksaban i apiksaban. Trajanje antikoagulantnog liječenja mora biti barem 3 mjeseca, a za to vrijeme treba pratiti vrijednosti INR-a pri terapiji varfarinom, a primjena DOAC-a se treba privremeno isključiti pri krvarenju i bubrežnom zatajenju sa CrCl < 15 ml/min. Pri krvarenju na terapiji varfarinom indicirana je primjena vitamina K, a u težem krvarenju i primjena svježe smrznute plazme i faktora protrombinskog kompleksa (1,25,27,31).

Prognoza plućne tromboembolije ovisi o kliničkoj slici i stanju bolesnika, a PESI bodovni sustav (prema engl. *Pulmonary Embolism Severity Indeks*) procjenjuje 30-dnevni rizik smrtnosti i koristan je alat u procjeni progresije bolesti (1,25).

Tablica 4. PESI bodovni sustav

Klinički parametar	Bodovi	Interpretacija
Dob	+ broj godina	Rizik do 30-dnevnog smrtnog ishoda: Grupa I (<65): jako niski rizik Grupa II (66 – 85): niski rizik Grupa III (86 – 105): srednji rizik Grupa IV (106 – 125): visoki rizik Grupa V (>125): jako visoki rizik
Muški spol	+10	
Aktivna maligna bolest	+30	
Kronično srčano popuštanje	+10	
Kronična plućna bolest	+10	
Srčana frekvencija >110 /min	+20	
Sistolički krvni tlak <100 mmHg	+30	
Frekvencija disanja >30 /min	+20	
Arterijska saturacija O ₂ <90%	+20	
Tjelesna temperatura <36°C	+20	
Izmijenjen mentalni status	+60	

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su:

1. Ispitati povezanost vrijednosti indeksa težine plućne embolije (PESI) s tropininom I po prijemu u bolesnika s plućnom embolijom
2. Ispitati povezanost vrijednosti indeksa težine plućne embolije (PESI) s ehokardiografski parametrima po prijemu u bolesnika s plućnom embolijom
3. Ispitati postoje li razlike u laboratorijskim i ehokardiografskim podacima s obzirom na rizik plućne embolije

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima.

3.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na pacijentima oboljelim od plućne tromboembolije i liječenim na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Osijek u vremenskom razdoblju od 1.1.2023. do 1.1.2024. Veličina uzorka je 119 pacijenata.

3.3. Metode

Podatci su prikupljeni pregledom medicinske dokumentacije pretraživanjem bolničkog informacijskog sustava (BIS) za svakog ispitanika. Bilježili su se podatci o bolesniku koji uključuju dob, spol, postojeće komorbiditete, laboratorijske podatke (broj leukocita, hemoglobin, troponin I; NT-proBNP [prema engl. *N-terminal prohormone of pro-B-type natriuretic peptide*], D-dimeri, AST, ALT, LDH, urea, kreatinin), te ehokardiografska mjerenja (veličina desnog ventrikula, TAPSE (prema engl. *tricuspid annular plane systolic excursion*), PAPs (prema engl. *pulmonary arterial pressure*), TR P_{gmax} (prema engl. *tricuspidal valve max pressure gradient*), Acctime (prema engl. *acceleration time in pulmonary artery*), te kliničke podatke iz anamneze i statusa: (frekvencija disanja, saturacija kisika u arterijskoj krvi, arterijski tlak, puls, tjelesna temperatura, mentalni status pacijenta, prisutnost komorbiditeta (hipertenzija, fibrilacija atriya, dijabetes mellitus, hiperlipidemija, COVID-19), povijest srčanog zatajenja i kroničnih plućnih bolesti, povijest karcinoma i aktivnog malignog liječenja.

Dob, spol i klinički podaci će biti korišteni u procjeni rizika koristeći PESI (pulmonary embolism severity index). Po PESI pacijenti će biti svrstani u pet grupa ovisno o riziku od smrtnosti u idućih 30 dana (30-day mortality rate) od vrlo niskog do vrlo visokog rizika.

3.4. Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apolutnim i relativnim frekvencijama. razlike u kategoričkim varijablama testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli

testirana je Shapiro - Wilkovim testom, a zbog razdiobe koja ne slijedi normalnu, podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kontinuiranih varijabli po stupnju PESi indeksa testirale su se Kruskal Wallisovim testom (post hoc Conover). Ocjena povezanost iskazana je Spearmanovim koeficijentom korelacije Rho.

Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.018 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 119 ispitanika od kojih je 55 (46,2 %) muškaraca i 64 (53,8 %) žena. Od komorbiditeta 90 (75,6 %) ispitanika ima hipertenziju, a COVID su preboljela 32 (27 %) ispitanika (Tablica 5).

Tablica 5. Opća obilježja ispitanika

	Broj ispitanika (%)
Spol	
Muškarci	55 (46,2)
Žene	64 (53,8)
Komorbiditeti	
Boluje od FA	18 (15,1)
Hipertenzija	90 (75,6)
Prebolio COVID	32 (27)
Šećerna bolest	20 (16,8)
Hiperlipidemija	31 (26,1)

Medijan dobi ispitanika je 73 godine, u rasponu od najmanje 28 do najviše 93 godine (Tablica 6).

Tablica 6. Mjera sredine i raspršenja dobi ispitanika

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
Dob (godine)	73 (65 – 80)	28 - 93

Indeks mortaliteta plućne embolije iznosio je medijana 112, u rasponu od 36 do najviše 221. Dane su vrijednosti ultrazvučnog pregleda, te vrijednosti biokemijskih pokazatelja u Tablici 7.

Tablica 7. Mjere sredine i raspršenja prikazanih varijabli

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
PESI indeks	112 (90 – 138)	36 - 221
TR PGmax (mmHg)	26,5 (18 – 36,6)	3,59 – 68,78
AccTime (ms)	106 (89 – 115)	55 – 162
DV dijastola (mm)	30 (26 – 34)	20 – 65
TAPSE (mm)	21 (19 – 24)	10 – 36
PAP (mmHg)	31 (23 – 43)	12,5 – 75
Leukociti (x10⁹)	10,9 (7,5 – 14,9)	1,6 – 36,6
Hemoglobin (g/L)	128 (109 – 144)	64 – 195
Urea (mmol/L)	8,8 (6,3 – 11,7)	1,90 – 32,5
Kreatinin (µmol/L)	98 (71 – 132)	23 – 533
AST (U/L)	35,5 (24 – 47,8)	11 – 549
ALT (U/L)	27,5 (19 – 49,8)	4 – 317
LDH (U/L)	277 (220 – 350,8)	99 – 3353
Troponin I (ng/L)	27,5 (11,1 – 90,1)	4 – 14769,1
NTproBNP (ng/L)	740,5 (193,5 – 3431,8)	10 – 70000
D-dimeri (ug/L FEU)	8727,5 (3306,3 – 22697)	499 – 34000

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenila se povezanost PESI indeksa s promatranim varijablama. Uočava se da što su više vrijednosti PESI indeksa to su više vrijednosti TR PGmax (Rho = 0,206), PAP (Rho = 0,226), vrijednosti leukocita (Rho = 0,331), viša je urea (Rho = 0,487), kreatinin (Rho = 0,254), AST (Rho = 0,204), LDH (Rho = 0,428), vrijednosti troponina I (Rho = 0,376), NTproBNP (Rho = 0,431) te su više i vrijednosti D-dimera (Rho = 0,402), i obratno.

Uz više vrijednosti PESI indeksa niže su vrijednosti AccTime (Rho = -0,279) TAPSE (Rho = -0,369), i vrijednosti hemoglobina (Rho = -0,278), i obratno (Tablica 8).

Tablica 8. Povezanost PESI indeksa s promatranim varijablama (Spearmanov koeficijent korelacije)

	Spearmanov koeficijent korelacije PESI indeksa	
	ρ (Rho)	P vrijednost
TR PGmax (mmHg)	0,206	0,03
AccTime (ms)	-0,279	0,003
DV dijastola (mm)	0,048	0,60
TAPSE (mm)	-0,369	<0,001
PAP (mmHg)	0,226	0,02
Leukociti (x10⁹)	0,331	<0,001
Hemoglobin (g/L)	-0,278	0,002
Urea (mmol/L)	0,487	<0,001
Kreatinin (μmol/L)	0,254	0,005
AST (U/L)	0,204	0,03
ALT (U/L)	-0,009	0,93
LDH (U/L)	0,428	<0,001
Troponin I (ng/L)	0,376	<0,001
NT pro BNP (ng/L)	0,431	<0,001
D-dimeri (ug/L FEU)	0,402	<0,001

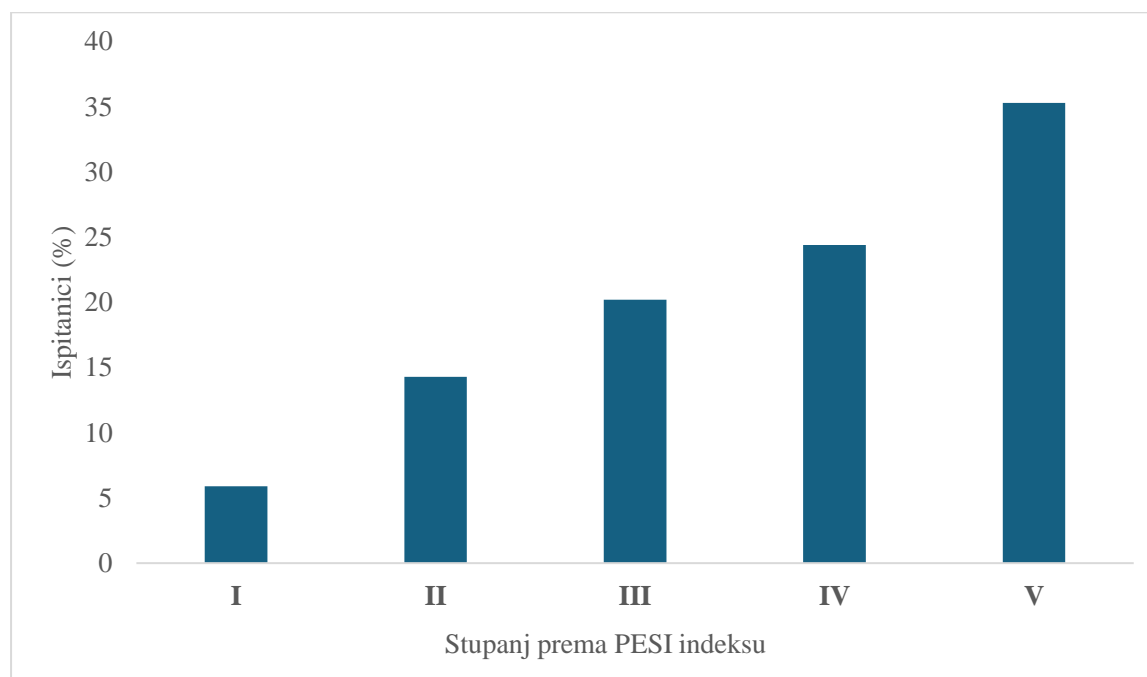
Nema značajne razlike u vrijednostima PESI indeksa s obzirom na komorbiditete (Tablica 9).

Tablica 9. Povezanost PESI indeksa s obzirom na komorbiditete

	Medijan (interkvartilni raspon) PESI s obzirom na komorbiditete		P*
	Ne	Da	
Boluje od FA	111 (88,5 – 136)	120,5 (107,75 – 145,25)	0,20
Hipertenzija	107 (82 – 140,5)	116 (90,8 – 136,5)	0,26
Prebolio COVID	115 (102,8 – 134)	111,5 (87,3 – 146,5)	0,88
Šećerna bolest	112 (89 – 138)	113 (94,3 – 135,3)	0,94
Hiperlipidemija	111,5 (87 – 138)	117 (96 – 136)	0,60

*Mann Whitney U test

S obzirom na vrijednosti PESI indeksa uočavamo da je 7 (5,9 %) ispitanika I stupnja (PESI \leq 65), 17 (14,03 %) ispitanika ima stupanj II (PESI 66 – 85), stupanj III (PESI 86 – 105) imaju 24 (20,2 %) ispitanika, stupanj IV (PESI 106 – 125) njih 29 (24,4 %), dok stupanj V (PESI $>$ 125) imaju 42 (35,3 %) ispitanika (Slika 1).



Slika 1. Raspodjela ispitanika prema stupnju mortaliteta plućne embolije

Kod IV i V stupnja PESI značajno su više vrijednosti AccTime (Kruskal Wallisov test, $P = 0,005$), TAPSE (Kruskal Wallis test, $P < 0,001$), i vrijednosti ureje (Kruskal Wallis test, $P < 0,001$), u odnosu na stupanj I, II i III.

Vrijednosti leukocita su značajno više kod ispitanika sa stupnjem V, u odnosu na stupnjeve I, II i III (Kruskal Wallis test, $P = 0,001$). Vrijednosti kreatinina su značajno više kod stupnja IV i V u odnosu na stupanj I i II (Kruskal Wallis test, $P = 0,02$).

Vrijednosti LDH (Kruskal Wallis test, $P < 0,001$) i NTproBNP (Kruskal Wallis test, $P < 0,001$) su značajno niže u stupnju I, u odnosu na sve ostale, a stupanj II i III u odnosu na stupanj V. Troponin I (Kruskal Wallis test, $P = 0,001$) i D-dimeri (Kruskal Wallis test, $P = 0,001$) su značajno niži kod

stupnja I u odnosu na II, III i V, a stupanj II i III su značajno niži u odnosu na stupanj V (Tablica 10).

Tablica 10. Razlike u promatranim varijablama s obzirom na PESI stupanj

	Medijan (interkvartilni raspon) prema stupnju PESI indeksa					P*
	I	II	III	IV	V	
TR PGmax (mmHg)	23,54 (18 - 32)	22 (11,5 - 31,82)	24 (18 - 30,66)	27 (18,64 - 39,07)	28 (19,03 - 38,79)	0,20
AccTime (ms)	120 (106 - 150)	113 (94,75 - 141,75)	111 (97,75 - 129,25)	97 (88 - 113)	100 (88 - 111)	0,005[†]
DV dijastola (mm)	29 (28 - 33)	29 (26 - 33,5)	29 (26 - 34,25)	29 (25,5 - 32,5)	31 (25,75 - 34,5)	0,83
TAPSE (mm)	24 (22 - 25)	23 (21 - 25)	24 (21,25 - 26)	21 (18 - 22)	20 (17 - 22,5)	<0,001[†]
PAP (mmHg)	25 (22,75 - 31,75)	29 (17,75 - 34,25)	28 (23,5 - 36)	32 (23,5 - 45)	33 (26,75 - 47,75)	0,12
Leukociti (x10⁹)	10,3 (7,1 - 12,5)	9,5 (6,9 - 12,5)	8,45 (6,63 - 11,48)	11,4 (7,65 - 15,2)	13,4 (9,55 - 17,43)	0,001[‡]
Hemoglobin (g/L)	137 (128 - 152)	138 (112 - 145,5)	128 (119 - 148,75)	134 (110 - 152)	116,5 (99 - 135,25)	0,06
Urea (mmol/L)	5,1 (4,3 - 6,4)	6,6 (5,6 - 9)	7,15 (5,4 - 8,75)	10,8 (6,85 - 14,5)	10,5 (8,95 - 19,65)	<0,001[†]
Kreatinin (μmol/L)	77 (52 - 87)	86 (63,5 - 108)	94 (66,3 - 119,8)	102 (84 - 146,5)	110 (77,5 - 153)	0,02[§]
AST (U/L)	33,5 (27 - 40)	27 (21,5 - 45)	31 (22 - 44)	35 (25,5 - 47,5)	40,5 (27 - 72,5)	0,21
ALT (U/L)	41 (25,5 - 56,25)	31 (19 - 47,5)	23 (19 - 49,5)	26 (15,5 - 57)	29 (20 - 59,75)	0,82
LDH (U/L)	190 (164 - 201)	253 (193,5 - 314,5)	242,5 (214,5 - 280,3)	315 (262 - 407)	324 (266,5 - 394)	<0,001^{††}
Troponin I (ng/L)	4,95 (4,88 - 11,45)	15,4 (7,7 - 32,7)	25,55 (8,28 - 74,1)	31,65 (19,65 - 69,83)	57 (16,2 - 276,8)	0,001^{**}
NT pro BNP (ng/L)	43 (14 - 187)	302 (128 - 791)	317 (89,5 - 1123,5)	2950 (382 - 7032)	1371 (373 - 10361,5)	<0,001^{††}
D-dimeri (ug/L FEU)	1958,5 (1329,3 - 5185)	8373 (2667 - 17287)	7125 (4230 - 11485)	6475 (2073 - 18998)	18868 (7795 - 29085)	0,001^{§§}

*Kruskal Wallisov test (post hoc Conover)

[†]na razini P < 0,05 značajno se razlikuju (IV, V) vs. (I, II, III)

[‡]na razini P < 0,05 značajno se razlikuju (V) vs. (I, II, III)

[§]na razini P < 0,05 značajno se razlikuju (I) vs. (IV, V); (II) vs. (V)

^{††}na razini P < 0,05 značajno se razlikuju (I) vs. (II, III, IV, V); (II) vs. (IV, V); (III) vs. (IV, V)

^{**}na razini P < 0,05 značajno se razlikuju (I) vs. (III, IV, V); (II) vs. (V)

^{§§}na razini P < 0,05 značajno se razlikuju (I) vs. (II, III, V); (II) vs. (V); (III) vs. (V)

Nema povezanosti komorbiditeta sa stupnjem mortaliteta plućne embolije (Tablica 11).

Tablica 11. Raspodjela ispitanika prema stupnju mortaliteta plućne embolije i komorbiditeta

	Broj (%) ispitanika prema stupnju PESI indeksa						P*
	I	II	III	IV	V	Ukupno	
Boluje od FA	0	2 (11,8)	1 (4,2)	7 (24)	8 (19)	18 (15)	0,23
Hipertenzija	2 (28,6)	14 (82,4)	18 (75)	22 (76)	34 (81)	90 (76)	0,08
Prebolio COVID	1 (33,3)	6 (85,7)	4 (57,1)	12 (60)	9 (60)	32 (62)	0,62
Šćerna bolest	0	3 (17,6)	5 (20,8)	5 (17)	7 (17)	20 (17)	0,89
Hiperlipidemija	0	3 (17,6)	10 (41,7)	7 (24)	11 (26)	31 (26)	0,22

*Fisherov egzaktni test

5. RASPRAVA

Cilj istraživanja je bio prvo utvrditi povezanost indeksa težine plućne embolije s vrijednostima troponina I ehokardiografskim parametrima po prijemu. U našem istraživanju većina ispitanika je pri prijemu bila u 4. i 5. grupi po PESI bodovnom sustavu što se može objasniti činjenicom da incidencija plućne embolije raste s dobi, a medijan dobi ispitanika iznosi 73 godine te će većina bolesnika već svojom starosti biti svrstana u grupu II po PESI bodovnom sustavu.

Slične rezultate možemo naći i u studiji koju su napravili Bumroongkit i suradnici u svrhu validacije korištenja PESI bodovnog sustava u azijskoj populaciji. U njihovom istraživanju na uzorku od 696 pacijenata u Tajlandu 194 pacijenta (27.9 %) je smješteno u grupu 5 po PESI. Srednja vrijednost dobi njihovih pacijenata je 57.7 godina, što također pokazuje da je moguće objašnjenje visokog postotka također visoka dob pacijenata (32). Slične rezultate su dobili Kara i suradnici: po PESI bodovnom sustavu u grupi III, IV i V bilo je 69 % pacijenata, a srednja vrijednost dobi je bila 63 godine (33).

U našem istraživanju dokazana je statistički značajna povezanost između vrijednosti PESI bodovnog sustava i vrijednosti troponina I. U studiji koju su odradili Cennamo i suradnici dokazana je slična povezanost; bolesnici s vrijednostima troponina I iznad normalnih vrijednosti imali su veće vrijednosti sPESI, simplificiranog PESI bodovnog sustava (34). Povezanost su također pronašli Sanchez i suradnici koristeći originalni PESI bodovni sustav (35).

U ovo istraživanje vrijednosti ureje i kreatinina dokazano rastu kako raste vrijednost u PESI bodovnom sustavu. Odras je to narušenog stanja pacijenta: narušena srčana funkcija i smanjen srčani minutni volumen dovode do prerrenalnog akutnog bubrežnog oštećenja, a povišene vrijednosti ureje i kreatinina upravo su odraz smanjene bubrežne funkcije (1). Kostrubiec i suradnici su u svojem istraživanju dokazali povezanost smanjene vrijednosti kreatinina i eGFR (prema engl. *estimated Glomerular Filtration Rate*) i rizik od 30-dnevne smrtnosti (36). Isti mehanizam su upotrijebili Tatlisu i suradnici kako bi objasnili svoje pronalaskes; u njihovom istraživanju dokazana je povezanost razine ureje u krvi i smrtnosti od plućne embolije (37).

U meta analizi nekolicine studija Klok i suradnici su dokazali povezanost između visokih vrijednosti NT-proBNP i narušenog stanja pacijenta, kao i jaku povezanost između NT-proBNP i disfunkcije desnog ventrikula. Jedan od njihovih zaključaka je da je NT-proBNP izvrstan kandidat

za isključni faktor rizika od nepovoljnih događaja (38). Naše istraživanje to podupire – NT-proBNP je značajno povišen u grupi I PESI bodovnog sustava u odnosu na ostale.

Nalaz D-dimera se standardno koristi u dijagnozi kao visoko osjetljiv test za otkrivanje trombotskog procesa u organizmu te je kao takav koristan u isključivanju plućne embolije kao moguće dijagnoze ako su vrijednosti u normalnom rasponu (25). Naši rezultati također pokazuju kako postoji statistička povezanost između razine D-dimera i vrijednosti PESI bodovnog sustava.

Razine leukocita i hemoglobina u krvi statistički su povezane s vrijednosti PESI bodovnog sustava u našem istraživanju. Našu tvrdnju potvrđuju i studije koje potvrđuju vezu nalaza krvne slike i mortaliteta u oboljelih od plućne embolije (39,40). Još nije poznat točan patofiziološki mehanizam koji ih povezuje, ali postoje studije koje podržavaju teoriju da infiltracija imunostimuliranim stanicama uzrokuje oštećenje miokarda desne klijetke (41,42).

Razina LDH se pokazala statistički povezana s vrijednosti PESI u našem istraživanju. LDH se može smatrati markerom oštećenja tkiva jer se otpušta u velikoj mjeri nekrozom stanice, a ova činjenica je poznata od 60-ih godina prošlog stoljeća (43). Međutim, u današnje vrijeme se ponovno istražuje važnost LDH kao prognostičkog markera u plućnoj emboliji, ali ovaj puta kao omjer LDH i serumskog albumina (44).

U našem istraživanju dobili smo porast razine AST povezan s porastom vrijednosti PESI, ali ne isto i za ALT. Ovaj odnos se može objasniti činjenicom da se ALT može naći samo u jetri i bubrezima, dok se AST može proizvesti i u srcu, skeletnim mišićima, gušterači, mozgu i plućima te se otpustiti u krv dođe li do nekroza stanica tih organa (1).

Naposlijetku, našli smo korelaciju između nekih ehokardiografskih mjerenja i PESI vrijednosti. Specifično, s vrijednosti PESI povezani su TR PGmax, AccTime, TAPSE i PAP. No, svrstamo li bolesnike po stupnju rizika PESI bodovnog sustava, dobit ćemo značajnost samo u vezi između vrijednosti AccTime i TAPSE sa stupnjevima po PESI. Obje vrijednosti za pacijente padaju kako raste stupanj rizika u koji su pacijenti svrstani, a značajno se razlikuju vrijednosti u IV i V stupnju od vrijednosti u I, II i III stupnju. AccTime je dio „60/60“ znaka: AccTime <60 ms uz TR PGmax <60 mmHg gotovo je siguran znak plućne embolije, a specifičnost mu je viša od 90 % (29). TAPSE su Lobo i suradnici utvrdili kao signifikantni prediktor za mortalitet od plućne embolije i svih ostalih uzroka, a slične rezultate su pokazali i Weekes i suradnici (45,46). Ove vrijednosti mogu se

shvatiti kao znakovi desnostranog srčanog popuštanja (25). Postoji još ehokardiografskih varijabli koje opisuju funkciju desnog ventrikula, no te varijable nisu dio ovog istraživanja.

Laboratorijski nalazi i ehokardiografski parametri pokazali su se kao dobri markeri težine kliničke slike plućne embolije. Statistička povezanost s vrijednosti PESI pronađena je kod 13 (od 15) varijabli koje su promatrane, a sa stupnjem rizika od 30-dnevnog mortaliteta statistički je povezano 9 od 15 varijabli.

6. ZAKLJUČCI

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Nije utvrđena statistički značajna povezanost PESI i komorbiditeta
- Utvrđena je statistički značajna povezanost kardioselektivnih enzima, troponina I i NT-proBNP, i stupnja rizika od 30-dnevnog mortaliteta utvrđenog PESI bodovnim sustavom
- Utvrđena je statistički značajna povezanost vrijednosti leukocita, hemoglobina, ureje, kreatinina, AST, LDH i D-dimera s vrijednosti PESI bodovnog sustava
- Utvrđena je statistički značajna povezanost stupnja rizika od 30-dnevnog mortaliteta i vrijednosti leukocita, ureje, kreatinina, LDH i D-dimera
- Utvrđena je statistički značajna povezanost vrijednosti PESI bodovnog sustava sa maksimalnom brzinom protoka nad trikuspidalnim zaliskom – TR PGmax, vremenom akceleracije u pulmonalnoj arteriji – AccTime, funkcijom desnog ventrikula – TAPSE i indirektnom procijenjenim plućnim arterijskim tlakom – PAPs
- Utvrđena je povezanost vrijednosti AccTime i TAPSE sa stupnjem rizika od 30-dnevnog mortaliteta utvrđenog PESI bodovnim sustavom
- I laboratorijski nalazi i ehokardiografske varijable koje ukazuju na funkciju desnog ventrikula indirektnim znacima plućne hipertenzije povezani su s rizikom od mortaliteta u plućnoj emboliji

7. SAŽETAK

Ciljevi istraživanja: Ispitati povezanost vrijednosti indeksa težine plućne embolije (PESI) s tropininom I te s ehokardiografskim parametrima u bolesnika s plućnom embolijom, ispitati postoje li razlike u laboratorijskim i ehokardiografskim podacima s obzirom na rizik plućne embolije

Ustroj studije: Presječna studija

Ispitanici i metode: Istraživanje je provedeno na 119 pacijenata oboljelim od plućne tromboembolije i liječenim na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Osijek. Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije te su bolesnici svrstani u pet grupa po PESI bodovnom sustavu.

Rezultati: Većina bolesnika je svrstana u više stupnjeve rizika od 30-dnevnog mortaliteta. S porastom vrijednosti PESI povezane su vrijednosti leukocita, hemoglobina, ureje, kreatinina, AST, LDH, troponina I, NT-proBNP, D-dimera, TR PGmax, AccTime, TAPSE i PAP. Sa višim stupnjem rizika od 30-dnevnog mortaliteta povezani su TAPSE, AccTime, kardioselektivni enzimi i D-dimeri.

Zaključak: Laboratorijske i ehokardiografske varijable statistički su povezane s rizikom od smrtnosti u plućnoj emboliji

Ključne riječi: plućna embolija; rizik; ehokardiografija; troponin I

8. SUMMARY

Title: Association of pulmonary thromboembolism severity index with troponin I level and echocardiographic parameters in patients with pulmonary thromboembolism

Objectives: The study aims to determine the correlation between the value of pulmonary embolism severity index (PESI) and levels of troponin I and echocardiography parameters and to examine the difference between laboratory and echocardiography data in relation to pulmonary embolism mortality risk

Study design: Cross-sectional study

Participants and methods: The study includes 119 patients treated for pulmonary embolism at the Department for Heart and Vascular Diseases, Osijek University Hospital Centre. Data was gathered from medical records and patients were separated into 5 categories according to the Pulmonary Embolism Severity Index (PESI).

Results: Most of the patients were in the higher categories of risk according to PESI. The values of leukocytes, hemoglobin, urea, creatinine, AST, LDH, troponin I, NT-proBNP, D-dimers, TR PGmax, AccTime, TAPSE and PAP correlate to higher values of PESI. TAPSE, AccTime, cardioselective enzymes and D-dimers were associated with a higher stage of risk of 30-day mortality.

Conclusion: Both laboratory and echocardiographic variables are statistically associated with the risk of mortality in pulmonary embolism.

Keywords: pulmonary embolism; risk; echocardiography; troponin I

9. LITERATURA

1. Mihić D, Mirat J, Včev A. *Interna medicina*. Osijek: Naklada Medicinski fakultet u Osijeku; 2021.
2. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340–7.
3. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Münzel T, Konstantinides SV, i sur. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J*. 2020;41(4):522–9.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population-Based Study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585.
5. Kumar DR, Hanlin E, Glurich I, Mazza JJ, Yale SH. Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology. *Clin Med Res*. 2010;8(3–4):168–72.
6. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol*. 2008;143(2):180–90.
7. Cervantes J, Rojas G. Virchow's Legacy: deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *World J Surg*. 2005;29 Suppl 1:S30-34.
8. Heijboer H, Brandjes DP, Büller HR, Sturk A, ten Cate JW. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1990;323(22):1512–6.
9. Allaart CF, Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM, Briët E. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect. *Lancet*. 1993;341(8838):134–8.
10. Demers C, Ginsberg JS, Hirsh J, Henderson P, Blajchman MA. Thrombosis in antithrombin-III-deficient persons. Report of a large kindred and literature review. *Ann Intern Med*. 1992;116(9):754–61.
11. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*. 1995;85(6):1504–8.

12. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88(10):3698–703.
13. Khialani D, Rosendaal F, Vlieg A van H. Hormonal Contraceptives and the Risk of Venous Thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(8):865–71.
14. Maughan BC, Marin M, Han J, Gibbins KJ, Brixey AG, Caughey AB, i sur. Venous Thromboembolism During Pregnancy and the Postpartum Period: Risk Factors, Diagnostic Testing, and Treatment. *Obstet Gynecol Surv*. 2022;77(7):433–44.
15. Stulberg BN, Insall JN, Williams GW, Ghelman B. Deep-vein thrombosis following total knee replacement. An analysis of six hundred and thirty-eight arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am*. 1984;66(2):194–201.
16. Anderson FA, Spencer FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23_suppl_1):I-9-I-16.
17. Turetz M, Sideris A, Friedman O, Tripathi N, Horowitz J. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Semin intervent Radiol*. 2018;35(02):92–8.
18. Beam DM, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Richman PB, Kline JA. Risk of thromboembolism varies, depending on category of immobility in outpatients. *Ann Emerg Med*. 2009;54(2):147–52.
19. Pérez-Rodríguez E, Jiménez D, Díaz G, Pérez-Walton I, Luque M, Guillén C, i sur. Incidence of air travel-related pulmonary embolism at the Madrid-Barajas airport. *Arch Intern Med*. 2003;163(22):2766–70.
20. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715–22.
21. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Schmidinger M, i sur. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol*. 2012;30(31):3870–5.
22. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017;20(3):135–40.

23. Essien EO, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. *Med Clin North Am.* 2019;103(3):549–64.
24. Ishaaya E, Tapson VF. Advances in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-44.
25. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J.* 2020;41(4):543–603.
26. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *Lancet.* 2021;398(10294):64–77.
27. Toplis E, Mortimore G. The diagnosis and management of pulmonary embolism. *Br J Nurs.* 2020;29(1):22–6.
28. Elshahaat HA, Zayed NE, Ateya MAM, Safwat M, El Hawary AT, Abozaid MN. Role of serum biomarkers in predicting management strategies for acute pulmonary embolism. *Heliyon.* 2023;9(11):e21068.
29. Oh JK, Park JH. Role of echocardiography in acute pulmonary embolism. *Korean J Intern Med.* 2023;38(4):456–70.
30. Goldhaber SZ. ECMO and Surgical Embolectomy. *JACC.* 2020;76(8):912–5.
31. Martinez Licha CR, McCurdy CM, Maldonado SM, Lee LS. Current Management of Acute Pulmonary Embolism. *ATCS.* 2020;26(2):65–71.
32. Bumroongkit C, Limsukon A, Liwsrisakun C, Deesomchok A, Pothirat C, Theerakittikul T, et al. Validation of the Pulmonary Embolism Severity Index Risk Classification and the 2019 European Society of Cardiology Risk Stratification in the Southeast Asian Population with Acute Pulmonary Embolism. *JAT.* 2023;30(11):1601–11.
33. Kara H, Degirmenci S, Bayir A, Ak A. Pulmonary embolism severity index, age-based markers and evaluation in the emergency department. *Acta Clin Belg.* 2015;70(4):259–64.
34. Cennamo E, Valli G, Riead EKM, Casalboni S, Papasidero ID, De Marco F, et al. Utility of Combining High-Sensitive Cardiac Troponin I and PESI Score for Risk Management in Patients with Pulmonary Embolism in the Emergency Department. *Medicina.* 2023;59(2):185.

35. Sanchez O, Trinquart L, Planquette B, Couturaud F, Verschuren F, Caille V, et al. Echocardiography and pulmonary embolism severity index have independent prognostic roles in pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2013;42(3):681–8.
36. Kostrubiec M, Pływaczewska M, Jiménez D, Lankeit M, Ciurzynski M, Konstantinides S, et al. The Prognostic Value of Renal Function in Acute Pulmonary Embolism—A Multi-Centre Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2019;119(01):140–8.
37. Tatlisu MA, Kaya A, Keskin M, Avsar S, Bozbay M, Tatlisu K, et al. The association of blood urea nitrogen levels with mortality in acute pulmonary embolism. *J Crit Care*. 2017;39:248–53.
38. Klok FA, Mos ICM, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):425–30.
39. Venetz C, Labarère J, Jiménez D, Aujesky D. White blood cell count and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Hematol*. 2013;88(8):677–81.
40. Obradovic S, Dzudovic B, Subotic B, Salinger S, Matijasevic J, Benic M, et al. Association of Blood Leukocytes and Hemoglobin with Hospital Mortality in Acute Pulmonary Embolism. *J Clin Med*. 2023;12(19):6269.
41. Iwadate K, Doi M, Tanno K, Katsumura S, Ito H, Sato K, et al. Right ventricular damage due to pulmonary embolism: examination of the number of infiltrating macrophages. *Forensic Sci Int*. 2003;134(2–3):147–53.
42. Begieneman MPV, van de Goot FRW, van der Bilt I a. C, Vonk Noordegraaf A, Spreeuwenberg MD, Paulus WJ, et al. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart*. 2008;94(4):450–6.
43. Konttinen A. Serum lactate dehydrogenase and pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1967;66(6):1291–2. 1.
44. Hu J, Zhou Y. The association between lactate dehydrogenase to serum albumin ratio and in-hospital mortality in patients with pulmonary embolism: a retrospective analysis of the MIMIC-IV database. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1398614.
45. Lobo JL, Holley A, Tapson V, Moores L, Oribe M, Barrón M, et al. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute

- symptomatic pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(7):1020–7.
46. Weekes AJ, Fraga DN, Belyshev V, Bost W, Gardner CA, O’Connell NS. Intermediate-risk pulmonary embolism: echocardiography predictors of clinical deterioration. *Crit Care*. 2022;26(1):160.

10. ŽIVOTOPIS

Ivan Vuksanović

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij medicine

Adresa: Ulica Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

Osobni podatci:

Datum i mjesto rođenja: 9.2.2000. Slavonski Brod

Adresa: Vladimira Nazora 52, 35220 Slavonski Šamac

Telefon: 095/7373041

E-mail: ivo.vuksa@gmail.com, ivvuksanovic@mefos.hr

Obrazovanje:

2006. – 2014. Osnovna škola Josip Kozarac, Slavonski Šamac

2014. – 2018. Prirodoslovno-matematička gimnazija, Gimnazija Matija Mesić, Slavonski Brod

2018. – 2024. Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicina, Osijek

Ostale aktivnosti:

2012. – 2024. basist u tamburaškom sastavu Zlatna Polja

Izvođač na Humanitarnom koncertu studenata medicine, CroMSIC

Natjecanje kliničkih vještina 2024., CroMSIC (2. mjesto)