

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Kristina Marelja

**Neinvazivne metode u dijagnostici ishemijske
bolesti srca**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb pod vodstvom dr.sc. Mislava Puljevića dr.med., i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

POPIS KRATICA

WHO – World Health Organisation, Svjetska zdravstvena organizacija

KVB – kardiovaskularne bolesti

CRP – C reaktivni protein

NSTEMI – infarkt miokarda bez ST-elevacije

STEMI – infarkt miokarda sa ST-elevacijom

EKG - elektrokardiogram

ESC – European Society of Cardiology, Europsko kardiološko društvo

LBBB – blok lijeve grane

WPW - Wolf Parkinson White sindrom

SPECT – jednofotonska emisijska tomografija

PET – pozitronska emisijska tomografija

MR – magnetna rezonanca

CT – kompjuterska tomografija

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. ISHEMIJSKA BOLEST SRCA.....	1
1.1 DEFINICIJA.....	1
1.2 EPIDEMIOLOGIJA.....	1
1.3 PATOFIZIOLOGIJA.....	2
1.4 RIZIČNI ČIMBENICI.....	3
1.5 PODJELA I KLINIČKA SLIKA.....	5
1.5.1 ANGINA PEKTORIS.....	5
1.5.2 AKUTNI KORONARNI SINDROM.....	6
2. DIJAGNOSTIČKE METODE.....	8
2.1 ELEKTROKARDIOGRAFIJA.....	10
2.2 Holter EKG.....	11
2.3 ERGOMETRIJA.....	12
2.4 EHOKARDIOGRAFIJA.....	14
2.5 PERFUZIJSKA SCINTIGRAFIJA MIOKARDA.....	16
2.6 MAGNETNA REZONANCA.....	17
2.7 CT ANGIOGRAFIJA.....	18
3. ZAKLJUČCI.....	20
4. ZAHVALE.....	21
5. LITERATURA.....	22
6. ŽIVOTOPIS.....	27

SAŽETAK

NEINVAZIVNE METODE U DIJAGNOSTICI ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA

Autor: Kristina Marelja

Ishemijska bolest srca je danas kako su svijetu, tako i u Hrvatskoj, značajan javnozdravstveni problem. Posljedica je poremećene cirkulacije kroz aterosklerotski promijenjene koronarne krvne žile. Kao skup kliničkih sindroma, ishemijska bolest srca uključuje stabilnu anginu pectoris kao kronično stanje i akutni koronarni sindrom kao akutnu manifestaciju.

Na ozbiljnost ishemijske bolesti srca ukazuju podatci Svjetske zdravstvene organizacije prema kojima više od 7 milijuna ljudi umire svake godine od posljedica ove bolesti, a na razini naše zemlje svaki drugi stanovnik umire od infarkta miokarda, najtežeg kliničkog oblika ishemijske bolesti srca. Iz tog je razloga veliki dijagnostički izazov otkriti i dijagnosticirati ishemijsku miokarda prije nego se razvije nekroza kao ireverzibilna promjena, a na osnovu toga odlučiti o daljnjem terapijskom planu. Brojne su dijagnostičke metode na raspolaganju liječnicima u dijagnostičkom postupku, neinvazivne i invazivne. Među neinvazivne spadaju elektrokardiografija (EKG), ehokardiografija, magnetna rezonanca srca, perfuzijska scintigrafija miokarda, te CT angiografija. Svaka od njih se može izvoditi u mirovanju i pod opterećenjem, fizikalnim ili farmakološkim. Nijedna metoda nije u potpunosti učinkovita, ali svaka od njih ima svoje važno mjesto u dijagnostičkom postupku.

Ključne riječi: ishemijska bolest srca, ateroskleroza, dijagnostičke metode, neinvazivne

SUMMARY

NON-INVASIVE METHODS IN THE DIAGNOSIS OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Author: Kristina Marelja

Ischemic heart disease is an important public health problem today in whole world. It is a result of inadequate blood circulation through coronary arteries changed by atherosclerosis process.

It is a group of clinical syndromes that include stable angina pectoris and acute coronary syndrome. Due to the information of World Health Organisation more than 7 million people die every year of consequences of this disease. In Croatia almost every second person dies of acute myocardial infarction, the most difficult consequence of ischemic heart disease. Therefore, there is reasonable diagnostic challenge to detect and diagnose ischemia of myocardium before the development of irreversible necrosis and on the basis of that decide about other diagnostic and therapeutic methods. There is great number of diagnostic methods available to physicians. There are non-invasive and invasive diagnostic methods. Non-invasive methods are electrocardiography, echocardiography, magnetic resonance, perfusion scintigraphy of myocardium and CT angiography. Each of these methods can be performed in a rest and during the stress, exercise or stress caused by medicaments.

None of these methods is completely effective, but each of them has an important role in the diagnostic process of ischemic heart disease.

Key words: ischemic heart disease, diagnostic methods, non-invasive methods

1. ISHEMIJSKA BOLEST SRCA

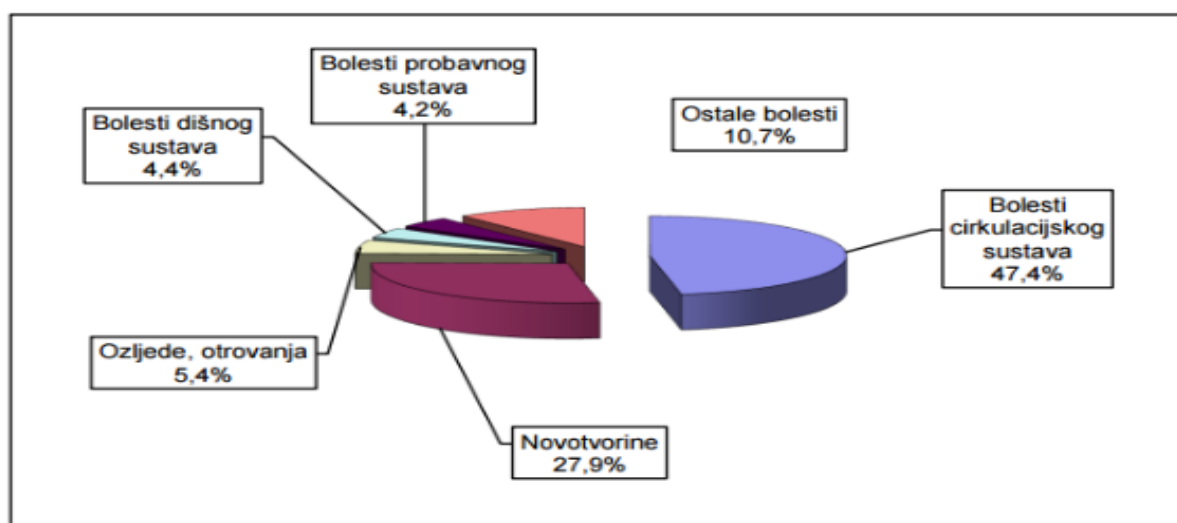
1.1 DEFINICIJA

Ishemijska bolest srca je skup kliničkih sindroma koji nastaju zbog ishemije miokarda. Ishemija je posljedica promijenjene koronarne cirkulacije i nerazmjera potrebe i opskrbe miokarda kisikom. (1)

1.2 EPIDEMIOLOGIJA

Bolesti srca i krvnih žila su značajan javnozdravstveni problem u svijetu. Od svih nezaraznih bolesti, bolesti srca i krvnih žila zauzimaju prvo mjesto po uzroku smrti. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) 2012.godine od ishemijske bolesti srca umrlo je 7,4 milijuna ljudi diljem svijeta. (2)

I u Republici Hrvatskoj vodeći uzrok smrti su kardiovaskularne bolesti (KVB). U 2014. godini umrlo je ukupno 50 839 osoba, od toga 24 112 od KVB, što je u ukupnom mortalitetu 47,43%. (Slika 1.) To znači da je gotovo svaki drugi stanovnik naše zemlje umro od jedne od KVB.



Slika 1. Struktura uzroka smrti prema skupinama u Hrvatskoj 2014., HZJZ

Među svim dijagnostičkim podskupinama unutar skupine kardiovaskularnih bolesti na prvom mjestu je ishemijska bolest srca s udiom od 21,3% u ukupnom mortalitetu, odnosno 10 831 umrli. (Tablica 1.) U odnosu na smrtnost od svih KVB, ishemijska bolest srca čini najveći udio (44,9%). (3)

Tablica 1. 10 vodećih uzroka smrti u Hrvatskoj 2014., HZJZ

RANG	MKB-10 ŠIFRA	DIJAGNOZA	BROJ	%
1.	I20-I25	Ishemijska bolest srca	10.831	21,3
2.	I60-I69	Cerebrovaskularne bolesti	7.300	14,36
3.	C33-C34	Zloćudna novotvorina dušnika i pluća	2.827	5,56
4.	C18-C21	Zloćudne novotvorine debelog crijeva	2.094	4,12
5.	J40-J47	Bronhitis, emfizem i astma	1.721	3,39
6.	I10-I15	Hipertenzija	1.589	3,13
7.	E10-E14	Dijabetes melitus	1.333	2,62
8.	I50	Insuficijencija srca	1.311	2,58
9.	C50	Zloćudna novotvorina dojke	1.086	2,14
10.	K70,K73-K74	Kronične bolesti jetre i ciroza	1.020	2,01
	Ukupno 10 uzroka		31.112	61,2
	Ukupno umrli		50.839	

1.3 PATOFIZIOLOGIJA

Danas je najčešći uzrok ishemijske bolesti srca ateroskleroza, kronična, imunoupalna i fibrinoproliferativna bolest srednje velikih i velikih arterija. (4)

Posljedica aterosklerotskog procesa je lokalno suženje lumena arterija stvorenim plakom. Usljed rupture plaka dolazi do agregacije trombocita, stvaranja tromba i posljedično tome dodatnog suženja koronarnih arterija. Rupturirani plak je najčešće uzrok tromboze koronarnih arterija, gotovo 75% tromboza je potaknuto rupturom plaka. (5) Djelomično začepljenje uzrokuje ishemiju, odnosno nekrozu ukoliko već postoji neravnoteža opskrbe miokarda kisikom, a potpuno začepljenje prvotno dovodi do ishemije koja napreduje u nekrozu odgovarajućeg dijela miokarda ukoliko se začepljenje nastavi (>20min) i ukoliko nije razvijena odgovarajuća kolateralna opskrba krvlju.

Osim ruptуре plaka i stvaranja tromba i drugi mehanizmi mogu dovesti do razvoja ishemije miokarda. Neaterosklerotski uzroci koronarne stenoze mogu se pronaći kod pacijenata s kongenitalnim anomalijama koronarnih arterija (rijetko prisutnim u odrasloj populaciji), kolagenim bolestima krvnih žila, stenozom aortnog zaliska, ili hipertrofijskom kardiomiopatijom. Navedeni uzroci dovode do takozvane opskrбne ishemije (engl.*supply ischemia*). Pojava simptoma ishemije miokarda može biti potaknuta i smanjenim koronarnim protokom krvi pri hipotenziji, ili smanjenom opskrбom miokarda kisikom pri anemiji ili hipoksemiji. Nerijetko su istovremeno prisutna dva ili više uzroka opskrбne ishemije. (6)

S druge strane ishemija nastala zbog povećanih potreba miokarda za kisikom dok je koronarna arterija sužena, ali prohodna naziva se zahtjevnom ishemijom (engl.*demand ischemia*). Zahtjevna ishemija može se primjerice uočiti kod tjelesnog napora, vrućice, hipertireoidizma, ili dugotrajne tahikardije.

Nema značajne razlike u kliničkoj slici pacijenta s ishemijom miokarda bilo da je uzrok koronarna ateroskleroza, bilo da su u pitanju drugi koronarni i nekoronarni uzroci ishemije miokarda.

1.4 RIZIČNI ČIMBENICI

Brojne su poznate studije još od sredine prošlog stoljeća ukazale na postojanje i važnost rizičnih čimbenika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. (7,8,9)

Čimbenici rizika se dijele na one koji se ne mogu modificirati i na one koji se mogu modificirati. (10) Podjela se ustvari odnosi na specifične značajke pojedinca i njegove životne navike.

Rizični čimbenici koji se ne mogu modificirati su dob i spol (muškarci stariji od 45 godina i žene starije od 55 godina) te pozitivna obiteljska anamneza.

Najznačajniji rizični čimbenici koji se mogu modificirati su: arterijska hipertenzija, dislipidemija, dijabetes, pušenje te sedentarni način života.

Poznato je da za osobe između 40 i 70 godina dvostruko raste rizik od ishemijske bolesti srca za svaki porast sistoličkog tlaka od 20mmHg.(11 i 12) Također se pokazalo kako je rizik za razvoj akutnog infarkta miokarda, kao najčešće manifestacije ishemijske bolesti srca, gotovo za 50% veći kod hipertenzivnih pacijenata u odnosu na one koji ne boluju od hipertenzije. (49)

Dislipidemiju karakteriziraju povišene razine plazmatskog kolesterola, LDL-a, te snižene razine HDL-a. Studije su pokazale povezanost dislipidemije i razvoja ateroskleroze, a s druge strane porast HDL-a u serumu kao kardioprotektivnog čimbenika. Terapija statinima osim regulacije dislipidemije dovodi i do smanjenja koncentracije C reaktivnog proteina (CRP), samim time i upale i trombogenosti ateromskog plaka. (13)

Dijabetes je također važan čimbenik rizika. Smrtnost od koronarne bolesti dijabetičara je veća nego u osoba koje ne boluju od dijabetesa. (14) Intenzivna antidijabetička terapija dugoročno ima protektivan učinak na razvoj kardiovaskularnih bolesti. (15)

Dokazano je da postoji povezanost pušenja i porasta parametara upale, te razvoja ateroskleroze (16), a prestankom pušenja smanjuje se progresija već otkrivene bolesti. (17)

1.5 PODJELA I KLINIČKA SLIKA

Klinički oblici ishemijske bolesti srca su stabilna angina pektoris i akutni koronarni sindrom, koji uključuje nestabilnu anginu pektoris, infarkt miokarda bez ST-elevacije i infarkt miokarda sa ST-elevacijom.

1.5.1 ANGINA PEKTORIS

Angina pektoris je klinički sindrom kronične koronarne bolesti koji karakterizira tipični retrosternalni bol ili nelagoda u prsima, ili atipični simptomi kao što je dispneja ili dispepsija, odnosno bolovi u epigastričnoj regiji. (18) Simptomi su najčešće izazvani tjelesnim naporom ili stresnim situacijama. Tegobe su ograničena trajanja, obično ne dulje od petnaest minuta. Bitna karakteristika angine pektoris je popuštanje bolova na primjenu sublingvalnog nitroglicerina.

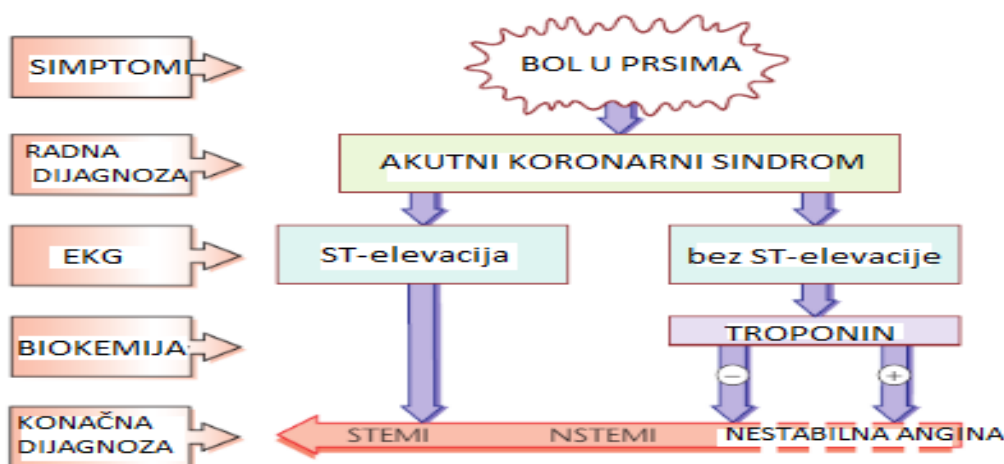
Tablica 2. Klasifikacija stabilne angine pektoris prema težini simptoma prema Kanadskom udruženju za kardiovaskularne bolesti

STADIJ	SIMPTOMI
I.stadij	Uobičajene aktivnosti ne izazivaju anginu. Angina se javlja samo kod teže dugotrajne tj.aktivnosti.
II.stadij	Umjereno ograničenje uobičajenih aktivnosti. Angina se javlja pri brzom hodu, nakon obilnog obroka, pri hladnoći ili emocionalnom stresu.
III.stadij	Znatno ograničenje uobičajenih dnevnih aktivnosti. Angina se javlja pri hodanju po ravnom oko 100-200m ili pri penjanju stubama na 1.kat.
IV.stadij	Nemogućnost obavljanja uobičajenih aktivnosti bez pojave angine. Angina se javlja u mirovanju.

1.5.2 AKUTNI KORONARNI SINDROM

Akutni koronarni sindrom se dijeli na nestabilnu anginu pektoris, infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (engl. *non ST- elevation myocardial infarction* - NSTEMI), te infarkt miokarda sa ST elevacijom (engl. *ST- elevation myocardial infarction* - STEMI). Uzrokovan je naglim nastankom poremećaja krvotoka u koronarnim arterijama s posljedičnom ishemijom odgovarajućeg dijela miokarda.

Klinička slika akutnog koronarnog sindroma obuhvaća širok spektar simptoma. U tome posebno mjesto zauzima bol u prsima koja se najčešće javlja kao novonastala angina, pogoršanje stupnja angine (III. i IV. razred prema klasifikaciji Kanadskog kardiovaskularnog društva (Tablica 2.)) ili angina u mirovanju produžena trajanja. Najčešće se bol širi u ramena, vrat, čeljust ili ruku. Može biti praćena dispnejom, znojenjem, mučninom i strahom. Za razliku od stabilne angine kod koje bol popušta na primjenu nitroglicerina, kod akutnog koronarnog sindroma dovodi do kratkotrajna i nepotpuna ublažavanja tegoba. Na temelju kliničke slike, promjena zabilježenih na EKG-u i nalaza biokemijskih markera nekroze miokarda moguće je razlikovati pojedine podskupine akutnog koronarnog sindroma. (Slika 2.)



Slika 2. Akutni koronarni sindrom, modificirano prema Hamm (2014), str.333

Nestabilnu anginu pectoris karakterizira klinička slika stabilne angine pectoris uz još prisutne karakteristike: nastaje u mirovanju i traje duže od 10 min (tzv.prolongirana angina), novonastala angina (unazad 4-6 tjedana) ili angina rastućeg karaktera (engl. *crescendo angina*). U EKG-u su mogući znakovi ishemije miokarda (ST/T promjene). Međutim, u višekratnim laboratorijskim kontrolama nema porasta biokemijskih markera nekroze miokarda. Ukoliko se uz navedenu kliničku sliku, koja traje preko 20 minuta, u EKG-u nema karakterističnih promjena, a u laboratorijskim nalazima nalaze znakovi nekroze miokarda (porast koncentracije troponina) radi se o akutnom infarktu miokarda bez ST-elevacije.

Akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom je definiran kliničkom slikom tipične anginozne boli koja traje duže od 20 minuta, porastom laboratorijskih biljega nekroze miokarda, te promjenama u EKG-u koje upućuju na ishemiju (promjene ST segmenta ili novonastali blok lijeve grane). (19)

2. DIJAGNOSTIČKE METODE

Za potvrdu dijagnoze ishemijske bolesti srca postoji više dijagnostičkih metoda koje se općenito mogu podijeliti na neinvazivne i invazivne. Neinvazivne se dijele na metode u mirovanju i pod opterećenjem koje može biti farmakološko i fizičko. Metode u mirovanju su EKG, ultrazvuk srca, magnetska rezonanca srca i CT angiografija. Od metoda pod opterećenjem koriste se ergometrija kojom se prate promjene u EKG-u, te slikovne metode pod opterećenjem kao što su „stress“ ehokardiografija, perfuzijska scintigrafija miokarda te magnetska rezonanca srca pod opterećenjem.

Prije nabrojanih sofisticiranijih dijagnostičkih metoda, prema smjernicama Europskog kardiološkog društva (engl. *European Cardiology Society*; ECS), prvi korak u dijagnostičkom postupku ishemijske bolesti srca su anamneza i klinički status. Iako imaju nisku osjetljivost i specifičnost (20), od velike su važnosti za procjenu prisutnih rizičnih čimbenika te diferencijalne dijagnoze brojnih bolesti i stanja koja se mogu prezentirati slično ishemijskoj bolesti srca.

Od velike važnosti je kroz anamnezu saznati o karakteru bolova, njihovom trajanju i načinu na koji su nastali, provocirajućim čimbenicima, eventualnom širenju bolova. Bitan podatak je i radi li se o prvom nastupu ili je pacijent imao i prije sličnih tegoba. Fizikalni pregled je kod pacijenta s ishemijskom bolesti srca uglavnom normalan, bez značajnijih patoloških odstupanja.

Uzimajući u obzir karakteristike boli kod pacijenata, njihovu dob i spol razvijena je jednostavna procjena rizika za razvoj koronarne bolesti. (Slika 3.) Prije bilo kojih daljnjih dijagnostičkih postupaka važno je procijeniti rizik pacijenta. (21)

	TIPIČNA ANGINA		ATIPičNA ANGINA		NEANGINOZNE TEGOBE		Vjerojatnost za IBS
dob	M	Ž	M	Ž	M	Ž	
30-39	59	28	29	10	18	5	>85%
40-49	69	37	38	14	25	8	66-85%
50-59	77	47	49	20	34	12	15-65%
60-69	84	58	59	28	44	17	<15%
70-79	89	68	69	37	54	24	
>80	93	76	78	47	65	32	

Slika 3. Procjena rizika za razvoj koronarne bolesti, modificirano prema Smjernicama Europskog kardiološkog društva, 2013.

Prva linija dijagnostičkih testova kod sumnje na ishemijsku bolest srca uključuje standardne laboratorijske testove, EKG i UZV u mirovanju i RTG prsnog koša.

Rutinskom laboratorijskom obradom moguće je ponekad razlučiti stvarnu etiologiju ishemije miokarda. Stoga je preporučeno učiniti kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku (22). Razina glukoze u krvi, glikozilirani hemoglobin (HbA1c), te lipidogram koji uključuje ukupni kolesterol, HDL, LDL i trigliceride također bi trebali biti testirani kod ovih pacijenata. Zbog potencijalne renalne disfunkcije, potrebno je i ocijeniti renalnu funkciju na temelju nalaza kreatinina. Ako postoji sumnja na razvoj akutnog koronarnog sindroma i ishemije miokarda s nekrozom potrebno je u laboratorijsku obradu uključiti i markere ishemije miokarda, troponin T i I. (23)

2.1 ELEKTROKARDIOGRAFIJA

Prošlo je više od 100 godina otkako je Willem Einthoven izumio i u kliničku praksu uveo elektrokardiogram. Od tada pa sve do danas EKG snimljen u 12 odvoda je postao najčešća korištena metoda u kliničkoj kardiologiji i od ključne je važnosti u dijagnostičkom postupku kod pacijenata s većinom kardiovaskularnih stanja, uključujući i ishemijsku bolest srca. U odnosu na druge dijagnostičke metode, EKG je jednostavan, neinvazivan, jeftin i lako dostupan test. (24) Zbog toga EKG je dosta popularna metoda kako za dijagnostiku, tako i za evaluaciju potencijalnog rizika od kardiovaskularnih događaja. (25)

EKG-om se bilježi električna aktivnost srca, odnosno akcijski potencijali koji se javljaju prije svake srčane kontrakcije.

EKG može biti snimljen u mirovanju, pod opterećenjem (ergometrija), kao i kontinuirano najčešće tijekom 24 sata (tzv. Holter EKG).

EKG u mirovanju je poželjno snimiti i dok pacijent ima bolove, ali i kada je bez simptoma, te usporediti nalaze. (26)

Za dijagnozu ishemijske bolesti srca pri interpretaciji EKG nalaza najvažnije je uočiti promjene ST-segmenta i T-vala, te eventualnu prisutnost Q-vala koja upućuje na prisutnost fibroznih promjena miokarda.

Većina pacijenata s dijagnozom stabilne angine pektoris kao kroničnog stanja, izvan napada ima normalan EKG nalaz. Ipak, patološke promjene ST-segmenta i T-vala mogu upućivati na postojanje koronarne bolesti srca. To se onda potvrđuje ergometrijom koja je metoda izbora za dijagnozu stabilne angine pektoris. (27)

Karakteristične promjene koje ukazuju na akutnu ishemiju miokarda su promjene ST-segmenta i inverzija T vala. Drugi znakovi u EKG-u koji mogu upućivati na ishemiju su

srčane aritmije, intraventrikularni i atrioventrikularni poremećaji provođenja, te gubitak R vala u prekordijalnim odvodima. (26)

EKG u 12 odvoda može pokazati znakove ishemije u vrlo kratkom vremenskom periodu od nastanka same ishemije, ali pojava promjena ST segmenta ima nisku razinu osjetljivost i specifičnost u dijagnozi koronarne bolesti srca. Prema istraživanjima osjetljivost EKG za dijagnozu akutnog koronarnog sindroma je uglavnom manja od 50%, a specifičnost je oko 80%. (28, 29)

Zbog toga je EKG često nedovoljan za dijagnozu ishemije, jer se promjena ST-segmenta može uočiti i kod drugih stanja kao što su: akutni perikarditis, hipertrofija lijevog ventrikla, blok lijeve grane (engl. *left bundle branch block* (LBBB)).

2.2 Holter EKG

Holter elektrokardiografija je metoda snimanja električne aktivnosti srca (EKG) kontinuirano, najčešće kroz 24 sata dok pacijenti obavljaju svoje uobičajne dnevne aktivnosti.

Važan je kod dijagnoze „tihe“ ishemije (engl. *silent ischemia*) koja se naziva tako jer pacijenti nemaju simptoma, ali ipak dolazi do ishemije miokarda za vrijeme obavljanja uobičajnih dnevnih aktivnosti. Ovi pacijenti imaju veći rizik za razvoj akutnog koronarnog sindroma. (30)

Za dijagnozu ishemije, bitno je uočiti depresiju ST-segmenta za barem 0,5mV kroz 60 sekundi. (31) Interpretacija nalaza može biti problematična kod pacijenata koji boluju od hipertenzije, periferne arterijske bolesti, dijabetesa. Tako se pokazalo da porast krvnog tlaka u asimptomatskih pacijenata može utjecati na pojavu depresije ST-segmenta u nalazu Holter EKG-a.

U gotovo polovice pacijenata s dijagnozom stabilne koronarne bolesti u nalazu će se uočiti promjene ST-segmenta. (30)

Iako se snima najčešće kroz 24h, studije su pokazale da što se duže EKG snima, to je veća vjerojatnost da će otkriti ishemijsku. Tako se pokazalo da će kroz 24 sata zabilježiti 36,3% „tihih“ ishemijsku, kroz 48 sati 83,1%, a ako se snimanje produži na 72 sata otkrit će se čak 94,1% ishemijsku kod asimptomatskih pacijenata. (32)

2.3 ERGOMETRIJA

Ergometrija je neinvazivna dijagnostička metoda gdje se kontinuirano bilježi pacijentovo stanje, krvni tlak, srčana frekvencija, pojava bolova u prsima, te EKG u 12 odvoda za vrijeme opterećenja na bicikl-ergometru ili pokretnoj traci te 3 do 5 minuta nakon, u fazi oporavka.(27) Korisna je pri postavljanju dijagnoze ishemijske bolesti srca, aritmija, patološkog povišenja krvnog tlaka u opterećenju te procjene funkcionalnog kapaciteta. Također može biti korisna kod evaluacije efikasnosti terapije angine lijekovima ili nakon revaskularizacije. (33)

Prema ESC smjernicama glavni dijagnostički kriteriji za ishemijsku tijekom testa je horizontalna ili silazna denivelacija ST segmenta za $\geq 1\text{mV}$ koja traje 0.06-0.08s u jednom ili više EKG odvoda, posebno ako su promjene udružene sa simptomima. (23) Pojava anginozne boli i značajne depresije ST-segmenta ($>2\text{mm}$) pri niskom opterećenju znak je značajne ishemijske miokarda.

Testiranje se uglavnom završava kada je postignuto 85% predviđene maksimalne srčane frekvencije prema spolu i dobi. Druge indikacije za prekidanje testiranja su navedene u tablici 3. (34)

Tablica 3. Indikacije za prekidanje ergometrije; prema Gibbson, 2002.

APSOLUTNE INDIKACIJE ZA PREKIDANJE ERGOMETRIJE
<ul style="list-style-type: none">• Porast sistoličkog tlaka za >10mmHg od bazalnih vrijednosti• Pojava anginoznih bolova• Simptomi neurološkog sustava: nesigurnost, vrtoglavica, presinkopa• Cijanoza, bljedoća• Tehničke nemogućnosti praćenja EKG-a i RR-a• Pacijentova želja• Ventrikularna tahikardija• Pojava ST-elevacije >1mm u dva ili više prekodrijalnih odvoda

Ergometrija nema dijagnostičku vrijednost ako je u EKG-u prisutan LBBB, WPW, elektrostimulacija ventrikula. Kod pacijenata s abnormalnim EKG nalazom u mirovanju koji ukazuje na hipertrofiju lijevog ventrikla, nepravilnosti intraventrikularnog provođenja, atrijsku fibrilaciju imaju često lažno pozitivne rezultate testa. (35) Takvi rezultati su mogući i kod pacijenata na terapiji digitalisom. Ergometrija je također manje osjetljiva i specifična kod žena. (36)

Osjetljivost ergometrije za dijagnoszu ishemijske bolesti srca je oko 50%, a specifičnosti do 90%. (23)

S obzirom da se radi o fizičkom opterećenju, mogu se javiti rijetke komplikacije pri izvođenju testa, kao što je bol u prsima, aritmije, infarkt miokarda. Kontraindikacije za ergometriju su navedene u tablici 4.

Tablica 4. Kontraindikacije za izvođenje ergometrije, prema Vrhovac (2008.), str.432

APSOLUTNE KONTRAINDIKACIJE	RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE
Akutni koronarni sindrom (infarkt miokarda unutar 48 h ili nekontrolirana nestabilna angina)	Atrioventrikulski blok ako je visokog stupnja
Disekcija aorte (akutna)	Bradikardije
Aortna stenoza ako je simptomatska ili teška	Elektrolitska neravnoteža
Aritmija ako je simptomatska ili hemodinamski značajna	Hipertenzija (sistolčki >200 mmHg ili dijastolički >110 mmHg)
Zatajivanje srca ako je dekompenzirano	Hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija
Miokarditis ili perikarditis ako je akutan	Nemogućnost postizanja adekvatnog napora zbog duševnih tegoba, ili tjelesne invalidnosti ili nesposobnosti
Plućna embolija ili infarkt pluća ako je akutan	Stenoza srčane valvule ako je umjerena ili teška
	Stenoza debila lijeve glavne koronarne arterije
	Sistemska bolest
	Tahiaritmije

2.4 EHOKARDIOGRAFIJA

Ehokardiografija je dijagnostička metoda kojom se na neinvazivan način prikazuje struktura srca i njegova funkcija uz pomoć ultrazvuka. Može se izvoditi transtorakalno i transezofagealno. Postoje različite ehokardiografske metode (Tablica 5.), najčešće upotrebljavane su transtorakalni dvodimenzionalni i Doppler ultrazvuk. (37).

Tablica 5. Ehokardiografske metode

<u>Ehokardiografske metode</u>
<ul style="list-style-type: none">• Transtorakalna dvodimenzionalna/Doppler ehokardiografija• Transezofagealna ehokardiografija• Intraoperativna ehokardiografija• Ehokardiografija pod opterećenjem (engl. Stress echocardiography)• Kontrastna ehokardiografija• Intratorakalni i intravaskularni ultrazvuk

Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva, ehokardiografija srca u mirovanju je važna dijagnostička metoda kod pacijenata s prvom manifestacijom ishemijske bolesti srca (23). Metoda omogućuje identifikaciju poremećaja motiliteta srca, mjerenje ejekcijske frakcije lijevog ventrikla, te dijastoličke funkcije srca.

Poremećaji motiliteta srca kod ishemijske bolesti su uglavnom regionalni i moguća su četiri različita nalaza. (38) (Tablica 6.)

Tablica 6. Ehokardiografija pod opterećenjem, modificirano prema Sicari et al. (2008)

Odmor + Opterećenje	Dijagnoza
Normokineza + Normo-Hiperkineza	Normalan nalaz
Normokineza + Hipo/A/Diskineza	Ishemija
Akineza + Hipo/Normokineza	Vitalno tkivo miokarda
A/Diskineza + A/Diskineza	Nekroza

Kronična ishemijska bolest može dovesti i do globalnih poremećaja motiliteta miokarda, što se očituje disfunkcijom papilarnih mišića i mitralnom regurgitacijom. (40)

Također potrebno je napraviti i UZV pregled karotidnih arterija.

Dijagnostičke mogućnosti ehokardiografije su poboljšane primjenom metode u opterećenju i primjenom kontrasta. Kao kontrast koristi se biokompatibilna izotonička tekućina koja sadrži mjehuriće plina dovoljno sitne i stabilne da mogu neoštećeni proći kroz plućnu cirkulaciju i doći u srce. Opterećenje se može postići fizički ili farmakološki. Farmakološkom opterećenju se pristupa kada pacijenti nisu u mogućnosti izvoditi vježbe na bicikl-ergometru bilo zbog neuroloških, ortopedskih bolesti ili zbog periferne vaskularne bolesti. Ovakvo opterećenje se postiže dobutaminom ili vazodilatatorima adenozinom ili dipiradamolom. Dobutamin je pokazao veću osjetljivost za dijagnozu koronarne bolesti. (38, 39) Nakon snimanja u mirovanju i pod opterećenjem, snimke se kompjuterski međusobno uspoređuju u identičnim fazama srčanog ciklusa. Na taj način je moguće uočiti regionalne poremećaje kontraktilnosti ventrikula.

Što se tiče ehokardiografije i dijagnoze ishemijske bolesti srca, osjetljivost i specifičnost testa se kreće oko 80%.

2.5 PERFUZIJSKA SCINTIGRAFIJA MIOKARDA

Perfuzijska scintigrafija miokarda je metoda nuklearne kardiologije koja se u dijagnostičkom postupku ishemijske bolesti srca primjenjuje za procjenu koronarnog protoka. Temelji se na prikazu nakupljanja intravenski apliciranog radiofarmaka u miokardu, a to je onda proporcionalno protoku kroz koronarne krvne žile.

Dvije metode se koriste: jednofotonska emisijska kompjuterska tomografija (engl. SPECT) i pozitronska emisijska tomografija (PET). Razlika između SPECT i PET metode je u primjeni radiofarmaka. Za PET su potrebni radioizotopi koji emitiraju pozitrone, u odnosu na radioizotope koji emitiraju gama zrake koji su potrebni za SPECT. Samim time SPECT je jeftinija i lakše dostupna metoda i više se koristi. (41)

Najčešći radiofarmak koji se upotrebljava je tehnećij (^{99m}Tc). Nakon aplikacije radiofarmaka gama-kamerom se snima kroz 10 do 20 minuta njegovo nakupljanje.

Metoda se snima u dva navrata, u mirovanju i pod opterećenjem, bilo fizičkim bilo farmakološkim, a nakon toga nalazi se uspoređuju. U odnosu na mirovanje, za vrijeme opterećenja, protok krvi i radiofarmaka kroz zdrave koronarne arterije se povećava za tri do pet puta. (42) Ako postoje aterosklerotske promijene na koronarnim arterijama, protok se neće toliko povećati, što će se na nalazu scintigrafije vidjeti kao defekt nakupljanja radiofarmaka. Odsutnost nakupljanja radiofarmaka u nekom području miokarda, nakon aplikacije u opterećenju, u usporedbi s aplikacijom u mirovanju, označava prisutnu ishemijsku miokarda u opterećenju. To je reverzibilni defekt nakupljanja. Ako je prisutan defekt nakupljanja i u

mirovanju, radi se o ireverzibilnom defektu, odnosno o ožiljnim promjenama miokarda. (43)

Scintigrafija je važna za procjenu vijabilnog tkiva miokarda nakon preboljelog infarkta i nakon revaskularizacije. Tehnecijem obilježeni pirofosfat (^{99m}Tc PYP) je radiofarmak koji se nakuplja u području nekrotičnog tkiva miokarda, pa se stoga upotrebljava u ove svrhe. (44)

Perfuzijska scintigrafija se u kardiologiji najčešće primjenjuje u dijagnozi koronarne bolesti srca, za otkrivanje prisutnosti i opsega ishemije, razlikovanje vijabilnog od ožiljno promijenjenog miokarda, te praćenju stanja miokarda nakon revaskularizacije.

2.6 MAGNETNA REZONANCA SRCA

Magnetna rezonanca srca je modernija tehnološki napredna neinvazivna dijagnostička metoda. Metoda omogućava strukturni prikaz srca i prikaz njegove funkcije.

Što se tiče ishemijske bolesti srca, pokazalo se da se MRI metodom može s više sigurnosti potvrditi akutno ishemijsko zbivanje u miokardu u odnosu na EKG i srčane biomarkere. (45)

Prikaz srca magnetnom rezonancom moguć je bez primjene kontrasta, jer krv koja je u pokretu ne daje signal pa je onda samim time ona kontrast prema okolnom mekom tkivu. (46)

Postoje različite tehnike prikaza srca pomoću magnetne rezonance. Tako T2W prikaz omogućuje prikaz edematoznog miokardijalnog tkiva, što je znak ishemije i negativan prognostički znak za razvoj infarkta miokarda. (46)

Perfuzijske metode se mogu izvoditi i u mirovanju i pod opterećenjem. Zbog tehničkih mogućnosti, opterećenje je moguće postići samo farmakološki. U usporedbi s drugim perfuzijskim metodama (SPECT, PET, CT angiografija), MR je pokazala visok postotak osjetljivosti i specifičnosti (87-90%) za otkrivanje poremećaja perfuzije kroz koronarne arterije. (47)

Pri snimanju srca magnetnom rezonancom može se koristiti i kontrast. Kao kontrastno sredstvo upotrebljava se gadolinij. To je vanstanično kontrastno sredstvo koje se nakuplja u intersticiju, a samim time u području gdje su odmrli miociti ili miociti zamijenjeni fibroznim tkivom. Zbog toga pojačan signal na nalazu ukazuje na pristunost i veličinu ožiljno promijenjenog miokarda. (48)

2.7 CT KORONAROGRAFIJA

CT koronarografija je neinvazivna metoda prikaza koronarnih krvnih žila pomoću CT uređaja i intravaskularnog kontrasta. Uglavnom se koristi kod pacijenata s niskim i srednjim rizikom za razvoj koronarne bolesti. (47)

Prije snimanja potrebno je smanjiti srčanu frekvenciju beta-blokatorima, jer se srce, a tako i koronarne žile pomiču, a to utječe na kvalitetu nalaza.

Važnost ove metode ogleda se u mogućnosti prikaza lumena, te kalcificiranih i aterosklerotski promijenjenih koronarnih krvnih žila. Na taj način može se otkriti stenozirana krvna žila i poremećen protok kroz nju.

Istraživanja su pokazala visoke vrijednosti osjetljivosti (85%), specifičnosti (90%), te pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti CT koronarografije za prikaz >50% stenozirane krvne žile. (46) S obzirom na visoku vrijednost negativne prediktivne vrijednosti (>95%) ovom metodom je moguće sa sigurnošću isključiti koronarnu bolest i na taj način spriječiti podvrgavanje pacijenata invazivnim dijagnostičkim testovima.

CT koronarografija ima i svoja ograničenja. Kod pacijenta s izrazitim kalcifikatima na krvnim žilama nemoguće je procijeniti stupanj eventualne stenozе. Evaluacija luminalne stenozе otežana je i kod pacijenta s ubrzanom frekvencijom srca ili fibrilacijom atriya. Artefakti se

mogu pojaviti i ukoliko pacijent nije suradljiv te ne prati upute o zadržavanju daha tijekom snimanja. Također izrazito pretili pacijenti, čiji je BMI >30 kg/m², nisu kandidati za CT koronarografiju. (23)

3. ZAKLJUČCI

Ishemijska bolest srca je značajan uzrok smrti i pobola u svijetu. Cilj je što je moguće ranije otkriti ishemijsku bolest miokarda i na osnovu toga odlučiti o daljnjoj strategiji za sprječavanje posljedica ove bolesti od koje u svijetu umire značajan broj ljudi. Dijagnostičke metode su brojne, od fizikalnog pregleda, preko laboratorijskih pretraga, EKG-a, pa sve do sofisticiranih metoda kao što su MR i CT. Nijedna od ovih metoda nije u potpunosti učinkovita, i nema 100% osjetljivost i specifičnost, ali kada se međusobno kombiniraju ili otkrivaju novi načini snimanja, moguće je sa što većom sigurnošću potvrditi ovu bolest i onda odlučiti o daljnjim preventivnim i terapijskim postupcima.

4. ZAHVALE

Velika hvala mojim roditeljima i sestrama na neizmjerljivoj i bezuvjetnoj podršci za vrijeme cijelog mog školovanja, te mentoru na ukazanom vremenu i strpljenju pri izradi ovog diplomskog rada.

5. LITERATURA

1. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. 4.izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. Str 425-450, 573-590.
2. World Health Organization. *Global status report on noncommunicable diseases*, Geneva, WHO, 2014
3. HZJZ, *Izvešće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2014.godini*
4. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420: 868–874
5. Falk, E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47:C7–C12, 2006
6. Chaudhry S., Wong E., Ischemic heart disease. *Heart*. 2000 Mar; 361-6
7. Dawber TR. *The Framingham Study. The epidemiology of atherosclerotic disease*, Cambridge, Mass., Harvard University Press, 1980
8. Keys A. *Seven Countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease*, Cambridge, Mass., and London, England, Harvard University Press, 1980.
9. WHO MONICA Project. *MONICA Manual*. (1998-1999). Available from URL: <http://www.ktl.fi/publications/monica/manual/index.htm>.
10. Kumar A. MD, Cannon CH.P. MD; *Acute coronary syndromes: Diagnosis and Management, Part I*; *Mayo Clin Proc.* 2009; 84(10):917-938
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. *Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. *Hypertension*. 2003.
12. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; *Prospective Studies Collaboration*. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002.
13. Koenig W.; High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy; *Int J Cardiol*. 2013 Oct

14. Roper N.A., MRCP, Bilous R.W. MD, Kelly W.F. MD, Unwin N.C. MRCP, Connolly V.M. MD; Cause-Specific Mortality in a Population With Diabetes; *Diabetes Care* 2002 Jan; 25(1): 43-48.
15. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–53.
16. McEvoy JW, Nasir K, DeFilippis AP, et al. The Relationship of Cigarette Smoking with Inflammation and Subclinical Vascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015;35(4):1002-1010.
17. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*. 2003 Jul 2;290(1):86-97.
18. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici P, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006.
19. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007.
20. Mant J, McManus RJ, Oakes RA, Delaney BC, Barton PM, Deeks JJ, Hammersley L, Davies RC, Davies MK, Hobbs FD: Systematic review and modelling of the investigation of acute and chronic chest pain presenting in primary care. *Health Technol Assess*. 2004.
21. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: Validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011.
22. Madjid M, Fatemi O. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: in-depth review and update. *Tex Heart Inst J*. 2013.
23. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949-2967

24. Reichlin T, Abächerli R, Twerenbold R, Kühne M, Schaer B, Müller C, et al. Advanced ECG in 2016: is there more than just a tracing?. *Swiss Med Wkly*. 2016 Apr 28.
25. Mueller C, Neumann FJ, Perach W, Perruchoud AP, Buettner HJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with very early revascularization. *Am J Med*. 2004.
26. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012..
27. Kim KH, Jeon KN, Kang MG, Ahn JH, Koh JS, Park Y, et al.. Prognostic value of computed tomographic coronary angiography and exercise electrocardiography for cardiovascular events. *Korean J Intern Med*. 2016 Mar 25.
28. Griffin B, Timmis AD, Crick JCP, Sowton E. The evolution of myocardial ischaemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1987.
29. Mahmoodzadeh S, Moazenzadeh M, Rashidinejad H, Sheikhvatan M. Diagnostic performance of electrocardiography in the assessment of significant coronary artery disease and its anatomical size in comparison with coronary angiography. *J Res Med Sci*. 2011 Jun.
30. Wimmer NJ, Scirica BM, Stone PH. The clinical significance of continuous ECG (ambulatory ECG or Holter) monitoring of the ST-segment to evaluate ischemia: a review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013 Sep-Oct.
31. Conti CR, Bavry AA, Petersen JW. Silent ischemia: clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 31.
32. Gibson CM., Ciaglo LN., Southard MC, et al. Diagnostic and prognostic value of ambulatory ECG (Holter) monitoring in patients with coronary heart disease: a review. *J Thromb Thrombolysis*. 2007.
33. Fox K, GarciaMA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006.
34. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. Committee to update the 1997 exercise testing guidelines. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a

report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002.

35. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Kartalis AN, Stougiannos PN, Dilaveris PE, Misovoulos PI, Stefanadis CI, Kallikazaros IE. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals: relation with underlying coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007.

36. Morise AP, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am Heart J* 1995.

37. Quinones MA, Douglas PS, Foster E, et al. ACC/AHA clinical competence statement on echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians-American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. *J Am Coll Cardiol* 2003.

38. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Zamorano JL on behalf of the European Association of Echocardiography: Stress echocardiography expert consensus statement. *Eur J Echocardiography*. 2008.

39. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR, Poldermans D. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *European Heart Journal*. 2003.

40. Watanabe N, Ogasawara Y, Yamaura Y, Kawamoto T, Toyota E, Akasaka T, Yoshida K. Quantitation of mitral valve tenting in ischemic mitral regurgitation by transthoracic real-time three-dimensional echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* 45 2005.

41. Di Carli MF, Hachamovitch R. New technology for noninvasive evaluation of coronary artery disease. *Circulation* 2007.

42. Gibbons RJ. Myocardial perfusion imaging. *Heart*. 2000.

43. Medical Advisory Secretariat. Single photon emission computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2010.

44. Onishi T, Kobayashi I, Onishi Y, Kawashima T, Muramoto H, Nakamura H, et al. Evaluating microvascular obstruction after acute myocardial infarction using cardiac magnetic resonance imaging and 201-thallium and 99m-technetium pyrophosphate scintigraphy. *Circ J*. 2010 Nov.
45. Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, Geller N, Davis J, Christian TF, Balaban RS, Arai AE. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2003.
46. Lee JH, Han D, Danad I, Hartaigh BÓ, Lin FY, Min JK. Multimodality Imaging in Coronary Artery Disease: Focus on Computed Tomography. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2016 Mar.
47. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2010.

6. ŽIVOTOPIS

Zovem se Kristina Marelja. Rođena sam 18.11.1991. u Livnu, BiH. Osnovnu školu „fra Lovro Karaula“ i Opću gimnaziju Livno pohađala sam u rodnom radu. Sada sam studentica VI. godine Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

Dobitnica sam Dekanove nagrade za uspješnost za akademsku godinu 2010./2011.

Članica sam Studentske sekcije za kardiologiju i Sekcije za pedijatriju Medicinskog fakulteta u Zagrebu.