

Markeri opterećenja desnog srca u akutnoj plućnoj emboliji

Nasri, Sara Soraja

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:045417>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-29**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Sara Soraja Nasri

**Markeri opterećenja desnog srca u akutnoj
plućnoj emboliji**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, Klinika za plućne bolesti Jordanovac, pod vodstvom doc. dr. sc. Gordane Pavliše, dr.med., i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./ 2021.

POPIS KRATICA

AHA – Američka udruga za srce

BNP – B-tip natriuretičkog peptida

CO₂ – ugljikov dioksid

cTnI – eng. cardiac tropopin I, srčanin troponin I

cTnT – eng. cardiac tropinin T, srčani troponin T

CTPA – kompjuterizirana tomografska plućna angiografija

DV – desni ventirkul

DVT – duboka veska tromboza

ECMO – izvantjelesna membranska oksigenacija

EKG – elektrokardiogram

GDF-15 – faktor diferencijacije rasta 15

H-FABP – eng. heart-type fatty acid-binding protein, srčani protein koji veže masne kiseline

INR – internacionalni normalizirani omjer

LMWH – eng. low-molecular-weight heparin, niskomolekularni heparin

LV – lijevi ventirkul

NOAC – novi antikoagulacijski lijekovi

NT pro-BNP – N-terminal pro-B-tip natrieutički peptid

PaO₂ – parcijalni tlak kisik

PE – plućna embolija

PESI – eng. Pulmonary Embolism Severity Index

RTG – rendgen

rtTPA – rekombinantni tkivni plazminogeni aktivator

SAD – Sjedinjene Američke Države

sPESI – eng. simplified Pulmonary Embolism Severity Index

tPA – humani tkivni plazminogeni aktivator

V/Q – ventilacijsko/ perfuzijski omjer

VTE – venski tromboembolizam

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1 Uvod	1
2 Epidemiologija	2
3 Rizični čimbenici	3
3.1 Urođeni rizični čimbenici za nastanak DVT	3
3.2 Stečeni rizični čimbenici za nastanak DVT	3
3.3 Klinički značaj rizičnih čimbenika	4
4 Patofiziologija PE	5
4.1 Patogeneza	5
4.2 Promjene u izmjeni plinova	5
4.3 Hemodinamske promjene i opterećenje desnog srca	5
5 Klinička slika i klasifikacija PE	7
6 Procjena vjerojatnosti postojanja PE	8
7 Dijagnostika	10
7.1 Laboratorijska dijagnostika	10
7.1.1 D-dimeri	10
7.1.2 Markeri opterećenja desnog srca	11
7.2 EKG	13
7.3 RTG srca i pluća	14
7.4 Ultrazvučna dijagnostika	16
7.5 Kompjuterizirana tomografska plućna angiografija (CTPA)	17
7.6 Scintigrafija pluća (V/Q scan)	19
7.7 Procjena rizika u pacijenata s PE	20
8 Liječenje	23
8.1 Hemodinamska i suportivna terapija	23
8.1.1 Kisik i ventilacija	23
8.1.2 Farmakološka terapija za akutno popuštanje DV srca	23
8.1.3 Izvantjelesna membranska oksigenacija (ECMO)	24
8.2 Antikoagulantna terapija	24
8.3 Reperfuzijska terapija	25
8.3.1 Sistemska tromboliza	25
8.3.2 Endovaskularna intervencija	26
8.3.3 Kirurška embolektomija	26
9 Zaključak	27

Popis literature.....	28
Zahvala.....	31
Životopis	32

SAŽETAK

Markeri opterećenja desnog srca u akutnoj plućnoj emboliji

Sara Soraja Nasri

Aktuna plućna embolija (PE) i duboka venska tromboza (DVT) dio su entiteta venskog tromboembolizma (VTE). Rizični čimbenici za nastanak VTE su oštećenje endotela, staza krvi i hiperkoaguabilnost krvi, tzv. Virhovljeve trijase. U patofiziologiji PE dolazi do ventilacijsko – perfuzijskog nesrazmjera, a kod opsežnije opstrukcije plućne cirkulacije može se razviti i opterećenje desnog srca. Opterećenje desnog srca povezano je s lošijim ishodom bolesti i većom stopom smrtnosti. Serumska razina troponina i B-tipa natriuretičkog peptida (BNP) odražavaju težinu disfunkcije i hemodinamskog opterećenja desnog ventrikla u akutnoj PE. U hemodinamski stabilnih bolesnika, serumska razina troponina važan je element u procjeni težine kliničke slike i rizika rane smrti. Uloga drugih biokemijskih markera, kao što su srčani protein koji veže masne kiseline (H-FABP), faktor diferencijacije rasta -15, cistatin-C, kopeptin, se još istražuje. Osim laboratorijskih markera, klinička procjena te procjena morfologije i funkcije desnog ventrikla pomoću ehokardiografije i kompjuterizirane tomografije važne su metode za prognostičku procjenu normotenzivnih bolesnika s akutnom PE. Liječenje PE zasniva se na stabilizaciji hemodinamski i respiratorno ugroženih bolesnika, antikoagulatnoj terapiji, a u visokorizičnih bolesnika u obzir dolazi sistemska tromboliza, kateterska tromboliza ili kirurška embolektomija.

Ključne riječi: akutna plućna embolija, troponin, B-tip natriuretički peptid, opterećenje desnog srca

SUMMARY

Markers of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism

Sara Soraja Nasri

Acute pulmonary embolism (PE) and deep vein thrombosis (DVT) are part of the entity venous thromboembolism (VTE). Risk factors for the development of VTE are endothelial damage, blood pathways and hypercoagulability of blood, the so called Virchow's Triad. In the pathophysiology of PE, there is a ventilation - perfusion mismatch, and with more extensive obstruction of the pulmonary circulation, dysfunction of the right heart can develop. Right heart dysfunction is common in severe PE cases and is associated with worse disease outcome and higher mortality rates. Serum troponin and B-type natriuretic peptide (BNP) levels reflect the severity of right ventricular dysfunction and hemodynamic load in acute PE. In hemodynamically stable patients, serum troponin levels are an important element in assessing the severity of the clinical picture and the risk of early death. The role of other biochemical markers, such as cardiac fatty acid binding protein (H-FABP), growth differentiation factor -15, cystatin-C, and kopeptin, is still being investigated. In addition to laboratory markers, clinical assessment and the assessment of right ventricular morphology and function using echocardiography and computed tomography are important methods for prognostic assessment of normotensive patients with acute PE. Treatment of PE is based on the stabilization of hemodynamically and respiratory endangered patients, anticoagulant therapy, and in high-risk patients, systemic thrombolysis, catheter thrombolysis or surgical embolectomy is considered.

Key word: acute pulmonary embolism, troponin, B-type natriuretic peptide, right ventricular dysfunction

1 Uvod

Plućna embolija (PE) okluzija je jedne ili više plućnih arterija trombom čije izvorište mogu biti vene bilo kojeg dijela tijela, u pravilu velike vene donjih udova ili zdjelice (1,2). PE i duboka venska tromboza (DVT) zajedno čine entitet venskog tromboembolizma (VTE) (2,3). VTE je nakon moždanog udara i srčanog infarkta treći vaskularni uzrok smrti te se procjenjuje da je godišnja incidencija preko 10 milijuna slučajeva u svijetu (3).

Akutna PE ima čitav spektar simptoma i ishoda; od asimptomatskih pacijenata s minimalnim simptomima do smrtnih ishoda (4). Najčešće se prezentira kao nagla nastala dispneja s pleuralnom boli, no može se prezentirati s podmaklim simptomima koji se javljaju nakon par dana od inicijalnog događaja, sinkopom, a može biti i asimptomatska (5). Patofiziološke promjene u PE uključuju ventilacijsko-perfuzijske poremećaje, a ovisno o veličini tromba i opsežnosti opstrukcije plućne cirkulacije može se razviti opterećenje desnog ventrikla srca (2).

Na jednoj strani spektra su pacijenti s malim smrtnim rizikom koje se može liječiti ambulantno primjenom antikoagulantne terapije, a s druge strane su pacijenti s značajnim rizikom od lošeg ishoda koje je potrebno pratiti i koji se liječe agresivnijim postupcima. Ishod bolesnika s PE može se predvidjeti na temelju kliničke slike i pomoću određenih serumskih markera. Različiti markeri opterećenja desnog srca su se pokazali kao prediktor za loš ishod (4). U ovom radu pokušati ću objasniti značaj markera opterećenja desnog srca u dijagnosticiranju PE i procjeni rizika. Obradit ću patofiziološke mehanizme, različitost kliničke slike i dijagnostičko-terapijske postupke u PE.

2 Epidemiologija

Procjenjuje se da je godišnja incidencija PE 39 – 115 slučajeva na 100 000 stanovnika, a godišnja incidencija DVT 53 – 162 slučajeva na 100 000 stanovnika (6). Prema Europskim smjernicama procjena incidencije PE i DVT je 0,5 do 1,0 na 1000 stanovnika (7). Godišnja incidencija raste s dobi te se uočila osam puta veća incidencija kod osoba starijih od 80 godina (3,6). Međutim, smatra se da je ukupna incidencija PE još viša jer tiha PE se pojavljuje u 40% do 50% pacijenta s DVT te se na obdukcijama uvidjelo da je PE bila otkrivena prije smrti u samo 30% do 45% slučajeva (7). Sveukupno, PE je veliki zdravstveni teret i treći kardiovaskularni uzrok smrti nakon infarkta i moždanog udara (3,6,8).

PE izaziva oko 100 000 smrti u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) godišnje te je 5% - 10% smrti u bolnicama posljedica PE (9). Prema epidemiološkom modelu procjenjuje se da je 2004. godine u šest europskih država 370 000 smrti bilo povezano s DVT (6). Neliječena akutna PE povezana je s velikom stopom smrtnosti, čak 30%, dok dijagnosticirana i liječena ima stopu smrtnosti oko 8% (7). Trendovi u SAD-u, Europi i Aziji pokazuju da stopa smrtnosti opada što se objašnjava usklađivanjem kliničke prakse sa smjernica i unapređenjem terapijskih postupaka. S druge strane uočava se i problem pretjeranog dijagnosticiranja (6).

3 Rizični čimbenici

Rizični čimbenici za nastanak DVT dijele se na urođene i stečene (9). Svi rizični čimbenici dio su patogeneze nastanka DVT koja se temelji na Virhowljevom trijasu; staza krvi, oštećenje endotela i hiperkoaguabilnost krvi (3,8,9).

3.1 Urođeni rizični čimbenici za nastanak DVT

Urođeni rizični čimbenici su genetski poremećaji koji povećavaju rizik od nastanka DVT. Genetski poremećaji su faktor V Leiden, mutacija gena za protrombin (G20210A mutacija), nedostatak antitrombina, nedostatak proteina C i nedostatak proteina S (9,10). Najčešći poremećaji su faktor V Leiden i nedostatak proteina C koji se javljaju u 5% populacije, dok se u 2% populacije javlja mutacija gena za protrombin (10). Faktor V Leiden kao i ostali poremećaji dovode do hiperkoaguabilnosti i posljedično do stvaranje tromba (9,10).

3.2 Stečeni rizični čimbenici za nastanak DVT

Stečeni rizični čimbenici za nastanak DVT su brojni. Oni između ostalog uključuju dugotrajnu imobilizaciju, uznapredovalu dob, pretilost, pušenje, moždani udar, srčano zatajenje, zatajenje disanja, sepsu, sindrom iritabilnog kolona, trudnoću, uzimanje oralne hormonske terapije i hormonalne nadomjesne terapije, maligne bolesti (8). U skladu s Virhowljevom trijadom ova stanja uzrokuju oštećenje endotela, stazu krvi i dovode do hiperkoaguabilnog stanja (10). Svi stečeni čimbenici i podjela po patogenezi nalaze se u Tablici 1.

Tablica 1: Stečeni rizični čimbenici za nastanak DVT po patogenezu prema izvoru (3)

Hiperkoaguabilna stanja	Starija dob
	Aktivni rak
	Antifosfolipidni sindrom
	Terapija estrogenom
	Trudnoća ili puerperij
	Osobna ili obiteljska anamneza
	venske trombembolije
	Pretilost
	Autoimune i kronične upalne
	bolesti (npr. upalne bolesti crijeva)
Oštećenje endotela	Trombocitopenija izazvana heparinom
	Operacija
Venska staza	Trauma ili prijelom
	Centralni venski kateter ili pacemaker
	Dugotrajna hospitalizacija
	Dugotrajno putovanje >4 sata
	Pareza ili parestezija

3.3 Klinički značaj rizičnih čimbenika

Unatoč velikom broju rizičnih čimbenika, nemaju svi jednaki rizik na nastanak DVT i za nastanak recidiva te ih možemo podijeliti na čimbenike velikog, umjerenog i niskog rizika (6). U skupini visokog rizika su: prijelom donjeg uda, hospitalizacija zbog zatajenja srca ili atrijske fibrilacije (unutar prethodna 3 mjeseca), zamjena kuka ili koljena, velika trauma, infarkt miokarda (unutar prethodna 3 mjeseca), epizoda VTE i ozljeda kralježničke moždine. U skupinu umjerenog rizika spadaju: artroskopska operacija koljena, autoimune bolesti, transfuzija krvi, središnje venske linije, intravenski kateteri i elektrode, kemoterapija, kongestivno zatajenje srca ili zatajenje disanja, sredstva za poticanje eritropoeze, hormonska nadomjesna terapija (ovisi o formulaciji), In vitro oplodnja, oralna kontracepcijska terapija, razdoblje nakon porođaja, infekcija (konkretno upala pluća, infekcija mokraćnog sustava i HIV), upalne bolesti crijeva, rak (najveći rizik od metastatske bolesti), paralitički moždani udar, tromboza površinskih vena i trombofilija. Proširene vene, trudnoća, pretilost, laparoskopske operacije, starija životna dob, dugotrajna nepokretnost zbog putovanja (npr. avionom), arterijska hipertenzija i šećerna bolest spadaju u skupinu niskog rizika (6). Osim svakog pojedinog čimbenika, dokazalo se da se rizik povećava proporcionalno broju predisponirajućih čimbenika (11).

4 Patofiziologija PE

4.1 Patogeneza

Većina PE uzrokovana su trombom iz donjih ekstremiteta, najčešće iz dubokih vena potkoljenice, femoropoplitealnih vena ili nešto rjeđe iz ilijačnih vena (9). Rjeđe tromb može potjeći iz vena gornjih ekstremiteta, splahničnih vena ili cerebralnih vena. Ti trombi su najčešće povezani s ugradnjom srčanih pacemakera ili defibrilatora, centralnog venskog katetera, malignim bolestima ili traumom samih vena (3,9). Embolus se odvoji od mjesta nastanka, putuje venskim sustavom kroz desnu stranu srca i smješta se u plućni arterijski sustav (9). Hemodinamske promjene nastaju ovisno o opsežnosti opstrukcije plućne cirkulacije (12).

4.2 Promjene u izmjeni plinova

U akutnoj PE dolazi do začepljenja jedne ili više plućnih arterija što rezultira preraspodjelom krvi u neokludiranoj žili i do ventilacijsko-perfuzijskoga (V/Q) nesrazmjera. On se očituje ekstremno visokim ili beskonačnim vrijednostima V/Q u emboliziranoj regiji, što dovodi do promjena u izmjeni plinova u vidu hipoksemije i hipokapnije (13). Vaskularna opstrukcija plućne arterije dovodi do povećanog mrtvoga prostora jer su dijelovi plućne jedinice ventilirani unatoč slaboj ili odсутnoj perfuziji (9). Iako normalan parcijalni tlak kisika (PaO_2) ne isključuje akutnu PE, najčešća posljedica PE, je hipoksemija (9). Nastalu hipoksiju detektiraju karotidni kemoreceptori koji stimuliraju dišni centar (koji je već potaknut vagusnim refleksom) te potiču tahipneju i hiperpneju. Posljedično koncentracije CO_2 opadaju, ali nesrazmjerno hiperventilaciji (14) te većina pacijenta imaju respiracijsku alkalozu (9). Hipokapnija i oslobađanje serotonina induciraju bronhokonstrikciju što rezultira smanjenom usklađenost pluća i povećanim dišnim radom. Ukoliko je PE opsežna, može doći do umora respiratornih mišića i do porasta CO_2 . Respiratorni centar je izuzetno osjetljiv na respiraciju i metaboličku acidozu, hipoksiju i hipoperfuziju i u najtežim slučajevima može doći do kardiopulmonalnog aresta (14).

4.3 Hemodinamske promjene i opterećenje desnog srca

PE uzrokuje značajne hemodinamske promjene posebice ako je riječ o velikom trombu (10). Dolaskom tromba u plućnu cirkulaciju povećava se plućni vaskularni otpor (eng. pulmonary vascular resistance, PVR) kao posljedica mehaničke opstrukcije i lučenja vazoaktivnih tvari kao što su; serotonin i tromboksan-A₂ iz trombocita, trombin iz plazme i histamin i endotelin iz endotela (9). DV ima slabu sposobnost adaptacije na akutno povećanje PVR-a u usporedbi s lijevim ventrikulom (LV) jer ima tanku stjenku i inače pumpa krv protiv niskih tlakova i otpora (10). Posljedično povećanju PVR-a, DV se dilatira i pokušava održati

udarni volumen prema Frank-Sterlingovom mehanizmu. Ukoliko kompenzacijski mehanizmi popuste, dilatacija DV se povećava i smanjuje se udarni volumen desne strane srca. Dilatacija DV dovodi do širenja trikuspidalnog anulusa, popuštanja trikuspidalnog zalistaka i njegove regurgitacije što dodatno povećava venski priljev i dilataciju DV (15). Opterećenje DV i njegovo popuštanje i širenje mogu uzrokovati pomicanje interventikularnog septuma prema lijevo i promijeniti geometriju srca (16,17). Deformacija srca dovodi do smanjenje kontraktilnosti LV i smanjenog udarnog volumena LV (15).

Hemodinamske promjene ovise o opsežnosti opstrukcije plućne cirkulacije. Ako je opstrukcija blaga, otpor plućne arterije i tlak u plućnoj arteriji ostaju normalni na račun proširenja plućnih žila. U umjerenim razinama opstrukcije raste tlak u plućnoj arteriji i u desnom atriju. U početku se udarni volumen DV i minutni volumen održavaju povećanjem brzine otkucaja srca i kontraktilnosti. Kada stupanj opstrukcije prelazi 50 do 60%, desno srce se širi, napetost stjenke DV se povećava, perfuzijski tlak koronarne arterije opada, razvija se ishemija DV i disfunkcija DV, a srčani volumen pada, što sve dovodi do hipotenzije (9).

Dakle, kod opsežnijih PE dolazi do dilatacije DV što rezultira opuštanjem natriuretičkih peptida. Hipoperfuzija tkiva može dovesti do opuštanja laktata, a koronarna hipoperfuzija i sistemska hipoksemija mogu oštetiti miokard što rezultira oslobađanjem srčanih troponina (16). U nastavku će detaljnije biti riječ o pojedinim markerima srčanog oštećenja.

5 Klinička slika i klasifikacija PE

Klinička slika PE vrlo je raznolika. Bolest može biti asimptomatska, očitovati se raznim stupnjevima zaduhe, a u teškim slučajevima srčanim popuštanjem ili čak kardiorespiratornim arestom (18). Iako su simptomi raznoliki, PE se u 81% slučajeva manifestira dispnejom, 70% tahikardijom i 50% hipoksijom (8). Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva bolesnik s dispnejom, bolovima u prsima, sinkopom ili presinkopom ili hemoptizom treba pobuditi sumnju na PE (6). S obzirom na različite hemodinamske posljedice razlikujemo masivnu, submasivnu PE i PE niskog rizika. Prema Američkoj udruzi za srce (AHA) definiramo slijedeće stupnjeve PE:

- **Masivna PE** se definira kao perzistentna hipotenzija sa sistoličkim tlakom manjim od 90 mmHg duljim od 15 minuta ili koji zahtijeva inotropnu potporu, bez pulsa ili bradikardija s manje od 40 otkucaja u minuti.
- **Submasiva PE** je bez sistemske hipotenzije (sistolički tlak > 90 mm Hg), ali s disfunkcijom DV-a. Disfunkcija se dokazuje ili radiološkom obradom (CT angiografija pluća [CTPA] ili transtorakalni ehokardiogram) ili povišenim markerima (B-tip natriuretičkog peptida [BNP], N-terminalni pro-BPN [NT-proBNP] ili povišen troponin).
- **PE niskog rizika** je akutna PE bez hemodinamske nestabilnosti i bez disfunkcije DV (10).

6 Procjena vjerojatnosti postojanja PE

S obzirom na raznoliku kliničku sliku PE, nespecifične simptome poput dispneje i pleuralne boli, dijagnosticiranje PE nije lako i jedna je od najčešćih bolesti koja se propusti ili prekasno dijagnosticira (19). Kod sumnje na PE u postavljanju dijagnoze koriste se tablice za procjenu vjerojatnosti postojanja PE; Wells score i Geneva score (19,20).

Tablica 2: Wells score i Geneva score za procjenu vjerojatnosti postojanja PE

DVT – duboka venska tromboza, PE – plućna embolija

Prema izvorima (2,5,6,20)

Wells score	bodovi	Geneva score	bodovi
		Dob > 65 god.	1
Prijašnja DVT ili PE	1,5	Prijašnja DVT ili PE	1
Operacija ili imobilizacija u proteklih 4 tjedana	1,5	Operacija ili prijelom unutar mjesec dana	1
Karcinom	1	Aktivna maligna bolest	1
Klinički znakovi DVT	3	Unilateralna bolnost u donjem ekstremitetu	1
Hemoptiza	1	Hemoptiza	1
Srčana frekvencija > 100 otkucaja u minuti	1,5	Srčana frekvencija 75 do 94 otkucaja u minuti	1
		≥ 95 otkucaja u minuti	2
PE je najvjerojatnija dijagnoza	3	Bolnost u donjem ekstremitetu na palpaciju praćena edemom	1

Tablica 3: Kategorije vrijednosti PE prema zbroju bodova u Genevskoj skali i Wellskoj skali

Prema izvorima (2,5,6,20)

Vjerojatnost za PE	Wells score	Geneva score
Niska	0 - 1	0 - 1
Umjerena	2 - 6	2 - 4
Visoka	≥ 7	≥ 5

Temeljeno na Genevskoj skali ili Wellskoj skali možemo podijeliti mogućnost postojanja PE na nisku, srednju i visoku vjerojatnost, odnosno na vjerojatnu PE ili malo vjerojatnu PE (20). Prema Genevskoj skali niska je vjerojatnost da bolesnik ima PE ukoliko je zbroj bodova od 0-1, srednjeg vjerojatnost rizika od 2-4, a visokog vjerojatnost rizika ≥ 5 (20). Dijagnozu PE možemo očekivati u 10% onih koji su u kategoriji niskog rizika vjerojatnost, 30% u kategoriji srednjeg rizika vjerojatnost i u 65% slučajeva u kategoriji visokog vjerojatnost rizika (6). Prema meta-analizi iz 2010 godine, vjerojatnost za akutnu PE je 5,7% u kategoriji niskog rizika, 23,2% u kategoriji umjerenog rizika i 49,3% u kategoriji visokog rizika. U algoritmu obrade bolesnika sa sumnjom na PE, potrebno je odrediti serumsku razinu D-dimera kod niskog i umjerenog rizika prije provođenja slikovnih metoda dokaza PE. U bolesnika visokog rizika nije potrebna laboratorijske obrade, već se bolesnik direktno upućuje na CTPA (2).

7 Dijagnostika

7.1 Laboratorijska dijagnostika

7.1.1 D-dimeri

D-dimer produkt je razgradnje krvnog ugruška plazminom tj. marker je fibrinolize. Njegova razina se povećava u plazmi u slučaju trombotskog događaja (10,21). D-dimeri se povećavaju zbog aktivacije koagulacijske kaskade u fibrinolitičkom postupku razgradnje ugruška (7). Koriste se kao test isključenja zbog svoje visoke osjetljivosti, čak preko 94%. Nažalost njegov nedostatak je niska specifičnosti od oko 40% (20). U normalnim uvjetima u plazmi bi koncentracije trebala biti ispod 500 ng/mL mjereno enzimski vezano imunoapsorpcijskim testom (ELISA, eng. enzyme-linked immunosorbent assay) u većini laboratorija (10). Osim u PE, povišene razine D-dimera se mogu detektirati u različitim stanjima kao što je trudnoća, maligno stanje, upala, infekcija, kronično bubrežno zatajenje, uznapredovala dob i prijašnja DVT (10,20,21). Zbog toga D-dimeri imaju malu specifičnu vrijednost i ne mogu se koristiti kao isključivi parametar za dijagnozu PE (7). No, D-dimeri imaju veliku negativnu prediktivnu vrijednost. To znači da ako su detektirane niske vrijednosti D-dimera, sa velikom sigurnošću se može isključiti PE (21). Zbog svoje velike negativne prediktivne vrijednosti oni nam mogu biti od velike pomoći u procjeni potrebe za dodatnom dijagnostičkom obradom bolesnika sa sumnjom na PE. U pacijenata koji su prema Wellsovima kriterijima svrstani u nisku i umjerenu kategoriju i imaju normalne vrijednosti D-dimera, može se isključiti PE i nije potrebna daljnja slikovna obrada (21,22). U pacijenata s niskim i umjerenim rizikom i negativnim D-dimerima je šansa za nastanak DVT manja od 1%. U pacijenata visokog rizika se ne preporučuje testiranje na D-dimere, već se oni direktno upućuju na CTPA (7). Poznato je da D-dimeri rastu s dobi, pa se i njihova dijagnostička vrijednost s dobi smanjuje. Pokazano je da ukoliko koristimo dobno prilagođene granične vrijednosti, možemo sa većom vjerojatnosti predvidjeti koji bolesnici imaju PE, i trebaju dodatnu obradu, a bez povećanja rizika. Za bolesnike starije od 50 godina granica za isključenje PE nije standardnih 500 ng/mL već se računa prema formuli: dob pacijenta x 10 mikro grama (3,10).

7.1.2 Markeri opterećenja desnog srca

Markeri su molekule u tjelesnim tekućinama povezane s određenim patološkim stanjima koje mogu poslužiti kao standardizirane, ponovljive, neinvazivne i objektivne mjere za pomoć u dijagnostici, procjeni prognoze i praćenju ishoda bolesti (15). Povišene razine različitih markera kao što su troponin T i I (TnT i TnI), natruiretički peptid (BNP) i srčani protein koji veže masne kiseline (eng. heart-type fatty acid-binding protein, H-FABP) nalaze se u plazmi u akutnoj PE kao posljedica opterećenja desnog srca i dokazalo se da su povezani s lošijim ishodom pacijenata (4,23).

7.1.2.1 Srčani troponini

Povišeni srčani troponini posljedica su oštećenja miokarda i najčešće se koriste pri otkrivanju ishemijske lezije miokarda (10,15). Srčani troponin T (cTnT) visoko je specifičan i osjetljiv marker srčanog infarkta ali se pokazalo da cTnT i srčani troponin I (cTnI) imaju prognostičku vrijednost i u PE (16). Smatra se da do otpuštanja troponina u plazmu u PE dolazi zbog opterećenja DV, hipoksije i koronarne hipoperfuzije (15,16). U srčanom infarktu dolazi do nekroze tkiva i velikog otpuštanja troponina. Povišene vrijednosti troponina u infarktu miokarda se mogu detektirati i 10-14 dana nakon ishemijskog događaja. U PE možemo očekivati porast troponina u plazmi nakon 10 sati od nastupa simptoma i povišene vrijednosti se mogu detektirati sljedećih 40-tak sati (15). Kako u PE ne dolazi do velikog pika troponina evidentno je da ne dolazi do nekroze miokarda nego do povećanja desnostranog opterećenja (16). Povišeni troponini mogu se naći u 30% do 60% bolesnika (21) i dokazalo se da su povezani s većom smrtnošću (10). U PE, troponini se koriste kao marker stratifikacije i procjene u svih bolesnika s PE (7). Pri interpretaciji povišenih vrijednosti troponina, trebamo imati na umu da se u bolesnika s PE stezanje DV nije jedini mogući uzrok njegovog povišenja. Porast serumskog troponina može nastati kao posljedica sepse, autoimunih bolesti ili malignih bolesti (24). Zbog toga se u procjeni opterećenja DV savjetuje ovaj nalaz tumačiti u sklopu kliničke slike i ehokardiografskog nalaza (10,25). Ultrazvuk srca ostaje kao glavni pokazatelj disfunkcije desnog srca, ali normalne razine troponina I i T ukazuju na povoljan ishod pacijenta u bolnici (26).

7.1.2.2 BNP i NT- proBNP

B-tip natriuretičkog peptida (BNP) i N-terminal proBNP (NT- proBNP) izlučuju se prilikom dilatacije srca te koreliraju s njegovim popuštanjem (21). Oba markera nalazimo povišene u PE s posljedičnim popuštanjem DV (10). Povišene razine odražavaju ozbiljnost disfunkcije DV kod bolesnika s PE (6). U fiziološkim uvjetima BNP i NT- proBNP se nalaze u jako niskim vrijednostima te im je potrebno nekoliko sati da bi se detektirali u plazmi. Poluvrijeme BNP-a je 20 minuta, a NT- proBNP-a 60 do 120 minuta te njegovo izlučivanje

značajno ovisi o funkciji bubrega (15). NT- proBNP ima visoku osjetljivost i negativnu prediktivnu vrijednost za dijagnozu popuštanja DV u PE, od oko 100%, dok troponin ima osjetljivost 73% (10). Tako nam visoke koncentracije BNP-a ili NT- proBNP-a daju uvid u visoko rizične pacijente s PE s lošijom prognozom (21). Koncentracije NT- proBNP-a < 500 do 600 pg/mL znak su boljeg ishoda, a bolesnici s koncentracijom < 1000 pg/mL se mogu svrstati u PE niskog rizika (26). Niske vrijednosti BNP-a ili NT- proBNP-a s velikom osjetljivošću i negativnom prediktivnom vrijednosti mogu isključiti nepovoljan rani klinički ishod, dok povišene vrijednosti BNP-a ili NT- proBNP-a imaju nisku specifičnost i pozitivnu prediktivnu vrijednost za rani mortalitet u normotenzivnih bolesnika s PE (6).

7.1.2.3 H-FABP

Srčani protein koji veže masne kiseline (H-FABP) mali i topljivi je enzim sastavljen od 132 amino kiseline i zastupljen je u organima velikog metabolizma kao što su jetra i srce (15,16). Marker je srčanog oštećenja i pokazao se kao pokazatelj lošeg ishoda PE (21). U plazmi se može pronaći 2h nakon srčanog oštećenja, vrhunac se detektira između 6 do 8h nakon oštećenja, a vraća se u normalne vrijednosti nakon 24 do 36h (15). U mnogim istraživanjima pokazalo se da vrijednosti H-FABP prilikom prijema u bolnicu mogu osjetljivije i specifičnije predvijeti rani nepovoljni klinički ishod nego troponin ili BNP (27). Prema metaanalizi u kojoj je uključeno 6 studija s ukupno 618 bolesnika, povišene vrijednosti H-FABP bile su povezane s povećanim rizikom kratkotrajne smrtnosti (unutar 30 dana od embolije) (OR, 40,78; 95% CI, 11,87 -140,09) i s kompliciranim kliničkim tijekom (OR, 32,71; 95% CI, 11,98 - 89,26). Prevalencija ozbiljnih komplikacija u akutnoj PE bila je 51% (95% CI, 43% - 59%), a smrti 31% (95% CI, 24% - 39%) (27).

7.1.2.4 Ostali markeri opterećenja desnog srca

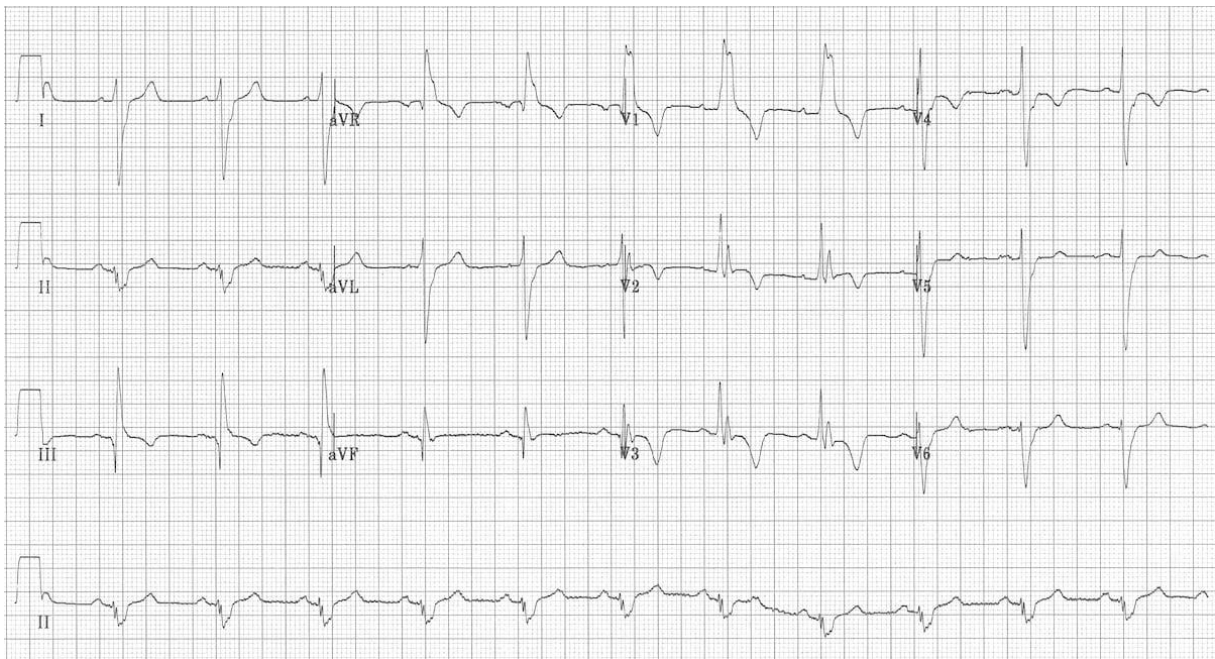
Nekoliko novih markera se istražuje u procjeni ishoda PE, među njima je faktor diferencijacije rasta (GDF-15, eng. growth/differentiation factor 15); citokin koji se stvara u kardiomiocitima u uvjetima ishemije ili preopterećenja (15). U prospektivnoj studiji se pokazao kao neovisni prediktor kompliciranog kliničkog tijeka (16). Također su neke studije pokazale da povišene razine kopeptina, prekursora vazopresina, mogu ukazivati na neželjeni ishod u normotenzivnih pacijenata s PE (15,16).

7.1.2.5 Laktati

Kod popuštanja desnog srca u PE dolazi do hipoperfuzije tkiva te mogu porasti razine laktata u plazmi (15). Koncentracije > 2 mmol/L povezane su sa lošijim ishodom PE (21).

7.2 EKG

Uloga elektrokardiograma (EKG) u dijagnostici PE je limitirana, ali u slučaju abnormalnosti dobar je pokazatelj lošeg ishoda (28). Nekoliko različitih promjena se mogu pronaći na EKG-u: inverzija T vala u odvodima V1 do V4 , QR zubac u V1; koji pokazuju dekompenzaciju DV, S1Q3T3 uzorak (duboki S val u odvodu I, izražen Q zubac i inverzija T vala u odvodu III), blok desne grane, devijacija osi u desno, takihardija i atrijske disaritmijske (6,28). Novonastala atrijska fibrilacija je najčešće povezana s akutnom PE (6). Uzorak S1Q3T3, P-pulomale, kompletan ili inkompletan blok desne grane Hisovog snopa i skretanje osi srca u desno pokazatelj su porasta tlaka u desnoj klijetki i to su specifični znakovi akutnog plućnog srca, ali nisu dovoljno osjetljivi i takav nalazi pronalazimo tek u 5% slučajeva akutne PE (1).



Slika 1: EKG plućne embolije

Blok desne grane, devijacija desne osi (+180 stupnjeva), S1Q3T3 uzorak, inverzija T valova u odvodima V1-V4 i odvodu III, S val u V6 prema izvoru (29)

7.3 RTG srca i pluća

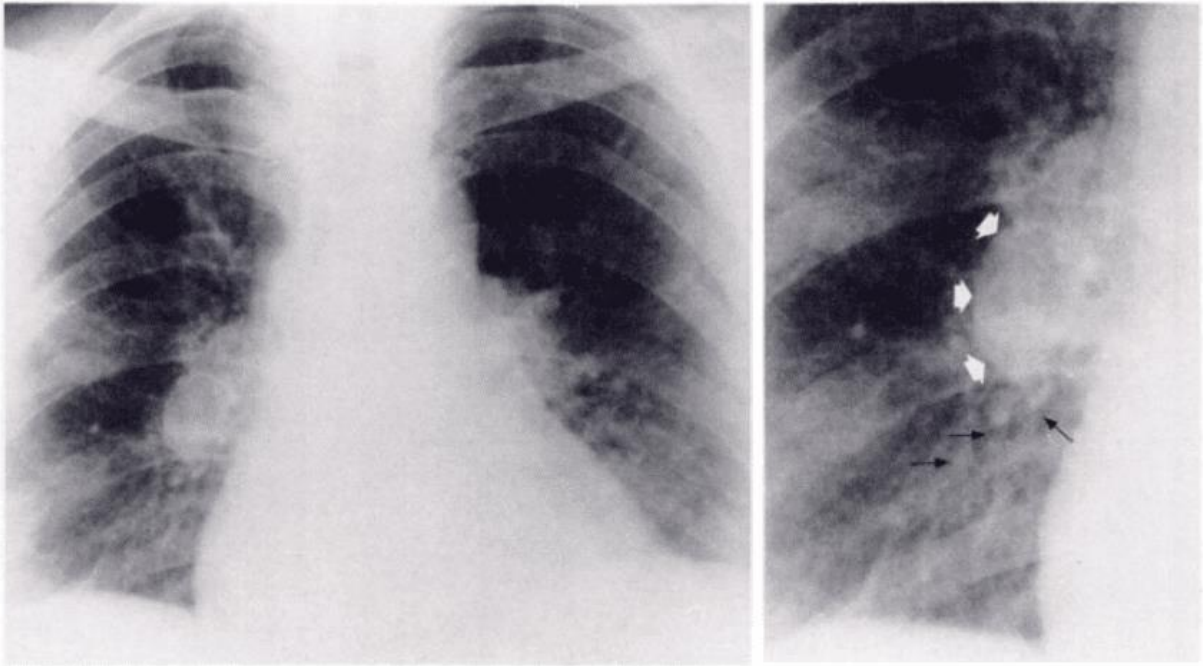
Od radiološke obrade kod pacijenta sa sumnjom na akutnu PE najčešće se započinje sa sumacijskom snimkom srca i pluća (30). Nalazi radiograma (RTG) prsišta su često patološki u akutnoj PE (ali nisu specifični za samu bolest) te je u jednom istraživanju pronađeno samo 12% pacijenata s normalnim nalazom RTG-a (31). Nekoliko različitih (ali rijetkih) znakova na RTG-u su specifični za PE: Westmarkov znak (regionalna oligemija), Palla znak (proširenje desne silazne plućne arterije), Fleischnerov znak (proširenje središnje plućne arterije) i znak zgloba (naglo sužavanje plućne arterije). No, češće se pronalaze na RTG-u atelektaze, pleuralni izljevi, neprozirnost parenhima i povišenje hemidijafragme koje nisu specifične samo za PE (32). Unatoč svojim ograničenjima sumacijska snimka srca i pluća uz kliničku sliku i laboratorijsku obradu može pomoći u odlučivanju je li potrebna dodatna radiološka obrada te isto omogućava isključenje drugih bolesti sa sličnim simptomima kao pneumonija, plućni edem i pneumotoraks (30).



Slika 2: RTG srca i pluća

Westmarkov znak: relativna oligemija u desnostranoj PE

Prema izvoru (33)



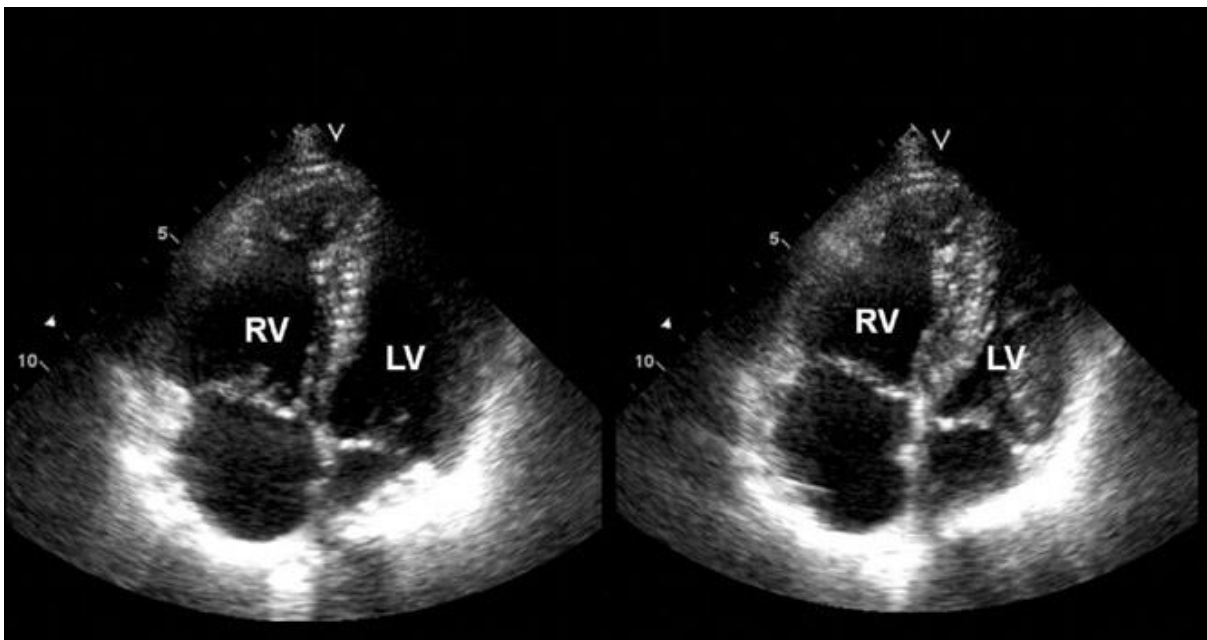
Slika 3: RTG srca i pluća

Palla znak

Prema izvoru (34)

7.4 Ultrazvučna dijagnostika

Akutna PE može dovesti do disfunkcije DV što se može detektirati ehokardiografijom. S obzirom na osebujnu geometriju DV-a, ne postoji pojedinačni ehokardiografski parametar koji pruža brze i pouzdane informacije o veličini ili funkciji DV-a. Ovo je razlog zašto se među studijama ehokardiografski kriteriji za dijagnozu PE razlikuju. Zbog negativne prediktivne vrijednosti, između 40 do 50%, negativan rezultat ne može isključiti dijagnozu PE (6). Transtorakalni ultrazvuk se koristi u klasificiranju bolesnika s PE u one visokog, srednjeg i niskog rizika i daje uvid u procjenu težine PE o čemu će biti detaljnije riječ u odjeljku 7.7. Ultrazvuk srca pomaže i u isključivanju drugih bolesti kao što su lijevo popuštanje srca, tamponada srca, akutna bolest zalistaka, disekcija aorte, otvoren foramen ovale i prisutnost tromba u ventriklu koji su povezani s većim smrtnim ishodom u PE (21). Zaključno, transtorakalni ultrazvuk srca nije dovoljno ni osjetljiv ni specifičan u dijagnosticiranju PE, ali se primjenjuje radi klasifikacije bolesnika PE i procjene težine bolesti (36).



Slika 4: Transtorakalna ehokardiografija srca u bolesnika s PE

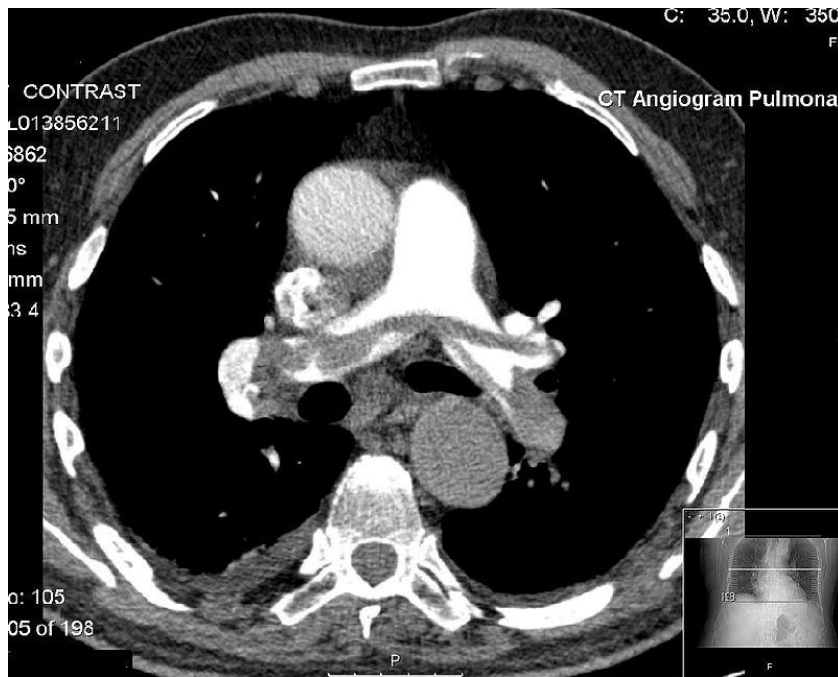
Proširenje i disfunkcija DV

Prema izvoru (37)

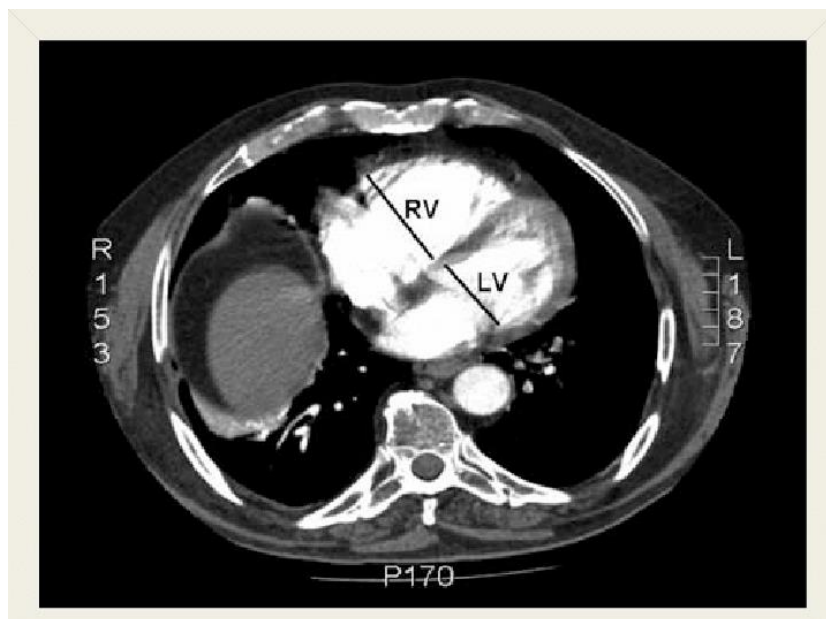
7.5 Kompjuterizirana tomografska plućna angiografija (CTPA)

CTPA trenutno je glavni radiološki test za dijagnosticiranje PE (38). Vizualizira plućne arterije nakon iniciranja ioniziranog kontrastnog sredstva (20). Naspram drugih dijagnostičkim metoda CTPA je najefikasnija i ostaje zlatni standard dijagnoze PE. Ima visoku osjetljivost, broj lažno pozitivnih nalaza je vrlo mali te možemo reći da izostanak ispada perfuzije isključuje PE. Negativna prediktivna vrijednost CTPA iznosi između 96,2% i 99,1% te negativan nalaz CTPA može isključiti PE u bolesnika s velikom kliničkom vjerojatnošću ili s niskom do srednje kliničkom vjerojatnošću i povišenim razinama D-dimera. Nadalje, smrtni rizik u tri mjeseca nakon negativnog CTPA je između 0,41% i 0,6%, što u slučaju negativnog CTPA omogućava pouzdano povlačenje antikoagulantne terapije. Studije pokazuju da je negativna prediktivna vrijednost CTPA za isključenje PE oko 96,2% te je veća od one koja se dobije scintigrafijom pluća (75,9%) (38).

Prednost CTPA naspram drugih radioloških metoda su minimalna invazivnost, brzo skeniranje, ali i to što se ne prikazuju samo plućne arterije i tromb već pruža uvid u druge etiologije dispneje i boli u prsima kao što su muskuloskeletne ozljede, perikardijalne abnormalnosti, pneumonije, vaskularne malformacije pa čak i postojanje koronarne bolesti ukoliko se primjene specifični protokoli (39). Najveća briga oko korištenja CTPA je njeno zračenje i potencijalno poticanje maligniteta zbog spoznaju da absorpcijska doza na tkivo dojke iznosi 10-70 mSv naspram < 1,5 mSv prilikom scintigrafije pluća. Uz dobre protokole i algoritme može se umanjiti nepotrebno zračenje (38,39). Izloženost zračenju trudnica i fetusa je niska prilikom korištenja modernih CTPA te su doze zračenja fetusa ispod praga povezanim s komplikacijama zračenje fetusa koji iznose 50 – 100mSv (6). Kontraindikacija za upotrebu CTPA je niska glomerularna filtracija. Naime, pri CTPA koristi se intravenski kontrast koji može prouzročiti kontrastno induciranu nefropatiju (39). Osim toga, kontraindicirana je kod alergija na kontrastno sredstvo (40). Nadalje, osim dijagnoze PE CTPA može dati uvid u disfunkciju DV koja je povezana s lošijim ishodom i većom smrtnošću; na CTPA mjeri se omjer dijametara DV/LV te omjer > 1,0 ukazuje na disfunkciju DV (38).



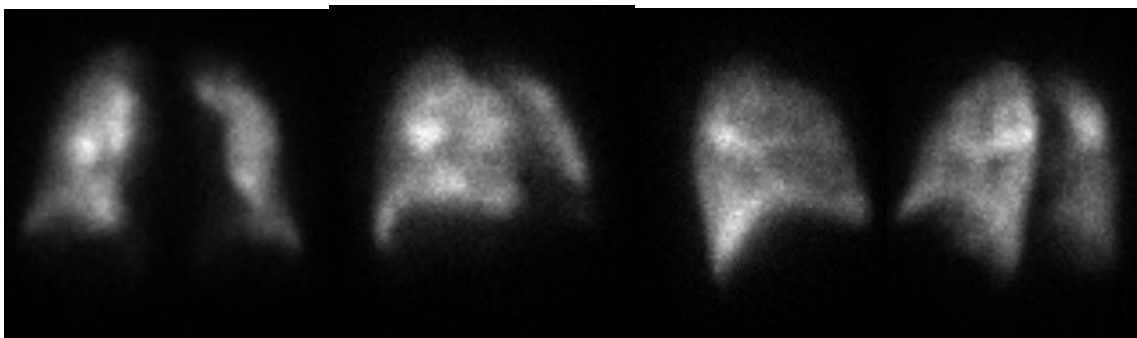
Slika 5: CTPA plućne embolije
Prema izvoru (40)



Slika 6: CTPA disfunkcije DV
Prema izvoru (41)

7.6 Scintigrafija pluća (V/Q scan)

Ventilacijsko – perfuzijska (V/Q) scintigrafija pluća neinvazivna je metoda indirektno dijagnoze PE kojom se prikazuje ventilacijsko- perfuzijski nesrazmjer. Karakteristični nalaz za PE je hipoperfuzija uz normalnu ventilaciju (20). Unatoč tome što je CTPA zlatni standard u dijagnosticiranju PE, scintigrafija je metoda izbora kod mladih žena, pacijenata s bubrežnim zatajivanjem, pacijenata s alergijom na kontrastno sredstvo i pacijente koji ne mogu stati u CT uređaj (39). Pri V/Q scintigrafiji zračenje je manje nego pri CTPA. Zbog toga je ona slikovna metoda izbora u trudnoći, ukoliko se dijagnoza ne uspijeva postaviti indirektnim dijagnostičkim metodama (6). V/Q rezultati scintigrafije se mogu podijeliti u tri kategorije: normalan nalaz, rezultat visoke vjerojatnosti PE i nedijagnostički (20). V/Q snimke se tumače u kombinaciji s RTG nalazom srca i pluća snimljenim unutar 12-24h. Sumnju na PE pobuđuje nalaz perifernog klinastog perfuzijskog defekta lobarne, segmentalne ili subsegmentalne distribucije bez odgovarajućeg ventilacijskog defekta tj. neusklađenost defekta. Pri interpretaciji nalaza treba imati na umu da se takvi defekti mogu naći u drugim etiologijama, kao što su urođene vaskularne abnormalnosti, vaskulitisi, karcinomi, veno-okluzivne bolesti i medijastinalne limfadenopatije. Ukoliko se perfuzijski defekt podudara s abnormalnostima na ventilaciji, govorimo o usklađenom defektu, a kada se on podudara s abnormalnostima na RTG slici prsnoga koša govorimo o tzv. trostruko usklađenom defektu (39). Scintigrafija pluća ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost i visoku pozitivnu prediktivnu vrijednost, od oko 90%, zbog toga se ova metoda smatra valjanom za postavljanje dijagnoze PE. Glavne mane ove dijagnostičke metode su visoki udio nedijagnostičkih rezultata, čak oko 50%, i nemogućnost pružanja alternativne dijagnoze. Zbog svojih ograničenja ova dijagnostička metoda ostaje kao metoda izbora samo kod bolesnika kod kojih je kontraindicirana CTPA, te kod bolesnika sa sumnjom na perifernu PE koju nije moguće vizualizirati pomoću CTPA (20).



Slika 7: V/Q slika

Ljubaznošću doc.dr.sc. Gordane Pavliše

7.7 Procjena rizika u pacijenata s PE

Procjena rizika u pacijenata s PE ima bitnu ulogu u odluci o daljnjim terapijskim postupcima (5). Nakon evaluacije kliničke slike, laboratorijskih parametara i radioloških nalaza, odnosno postavljene dijagnoze PE, potrebno je procijeniti težinu kliničke slike i rizika nepovoljnog ishoda. U tome nam može koristiti bodovni sustav za procjenu težine PE : Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) i simplificirana verzija (sPESI) za procjenu težine PE i rizika rane smrti povezane s PE (6). PESI i sPESI su kvalifikacijski sustavi koji pomoću anamneze i zapažanja kategoriziraju pacijente u one niskog, srednjeg i visokog rizika (2,5). Značaj PESI klasifikacije je prepoznati pacijente niskog rizika za smrtni ishod u prvih 30 dana, odnosno onih u kojih se može razmotriti inicijalno kućno liječenje. (6).

Tablica 4: Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) i simplificirana verzija (sPESI)

Prema izvoru (5,6)

Kriteriji	PESI	sPESI
Dob	+ broj bodova u vrijednosti godina starosti	+ 1 (dob > 80 godina)
Spol	+ 10 za muškarce	0
Maligna bolest u anamnezi	+ 30	+ 1
Srčano zatajenje u anamnezi	+10	+ 1
Kronična respiratorna bolest u anamnezi	+ 10	
Puls \geq 110/min	+ 20	+ 1
Sistolički tlak > 100 mm Hg	+ 30	+ 1
Frekvencija disanja \geq 30/min	+ 20	0
Temperatura < 36°C	+ 20	0
Poremećaj svijesti	+ 60	0
Arterijska saturacija kisikom <90%	+ 20	+ 1

Tablica 5: Kategorije rizika s obzirom na zbroj bodova prema PESI sustavu

Prema izvoru (5,6)

Kategorije	Zbroj bodova prema PESI	PESI 30-dana smrtnost
Klasa I : vrlo nizak	≤ 65	0 – 1,6%
Klasa II : nizak	66 – 85	1,7 – 3,5%
Klasa III : umjeren	86 – 105	3,2 – 7,1%
Klasa IV : visok	106 – 125	4,0 – 11,4%
Klasa V : vrlo visok	≥ 126	10,0 – 24,5%

Prema simplificiranom PESI sustavu (sPESI) u kategoriju niskog rizika spadaju bolesnici sa zbrojem bodova 0, dok u visoko rizične bolesnici kojima je zbroj bodova ≥ 1 (5,6). Značaj sPESI susatava leži u pouzdanoj identifikaciji bolesnika s niskim rizikom za 30-dnevnu smrtnost. Ukoliko je sPESI = 0, 30-dnevni rizik za smrtnost iznosi 1,0% (95% CI 0,0 – 2,1%), a ukoliko je zbroj 1 ili više, 30-dnevni rizik za smrtnost je 10,9% (95% CI 8,5 – 13,2%) (6). Pojednostavljen PESI sustav se također pokazao kao koristan alat u donošenju odluka; ukoliko je rezultat sPESI 1 ili veći potrebna je hitna hospitalizacija, a u slučaju da je sPESI = 0 može se razmotriti otpuštanje iz bolnice i/ili ambulantno liječenje (2).

Bolesnici s PE klasificiraju se prema težini i riziku od rane smrti (unutar 30 dana) u četiri kategorije: visokog rizika, srednjeg-višeg rizika, srednjeg-nižeg rizika i niskog rizika kao prikazano na tablici 6. Rizik se definira s obzirom na nekoliko parametara: postojanje hemodinamske nestabilnosti, procjene pomoću PESI ili sPESI sustava, popuštanja DV koje se procjenjuje pomoću TTE ili CTPA i razine troponina (6). U ranoj fazi presudno je prepoznati bolesnike koji spadaju u kategoriju visokog rizika PE i što prije započeti terapiju. Ispitivanje laboratorijskih biomarkera popuštanja DV poput srčanog troponini ili natriuretskih peptida nisu potrebni za neposredne terapijske odluke u bolesnika s visokorizičnom PE. U hemodinamski stabilnih bolesnika daljnja stratifikacija PE se preporučuje kako bi se donijela odluka oko mjesta zbrinjavanja; rani otpust doma ili hospitalizacija. Zbroj prema PESI sustavu koji spada u I – II klasu ili 0 u sPESI sustavu, prediktor je niskog rizika. Da bi bolesnike svrstali u skupinu niskog rizika, oni ne smiju imati znakove opterećenja desnog ventrikla, niti povišenu razinu troponina. Bolesnici srednjeg rizika imaju zbroj u PESI sustavu koji odgovara klasi III ili višoj, odnosno sPESI zbroj ≥ 1 . Skupinu srednjeg rizika dijelimo u dvije podskupine. Oni koji imaju dokaze o disfunkciji DV (na ehokardiografiji ili CTPA) i povišene razine srčanog markera u cirkulaciji (posebno pozitivan test srčanog troponina) klasificirani su u kategorija srednjeg-

visokog rizika. Bolesnici bez disfunkcije DV na ehokardiografiji ili CTPA i/ili imaju normalne razine srčanog markera klasificiraju se u kategoriju srednje-niskog rizika. Bolesnike sa znakovima disfunkcije DV ili povišenim srčanim markeri, unatoč niskom PESI ili sPESI od 0, treba klasificirati u kategoriju srednje-niskog rizika (6).

Tablica 6: Klasifikacija težine PE i rizika od rane (bolničke ili 30-dnevne) smrti

CTPA = kompjuterizirana tomografska plućna angiografija; DV = desni ventrikul; H-FABP = protein srčanog tipa koji veže masne kiseline; NT-proBNP = N-terminal pro-B-tip natriuretčkog peptida; PE = plućna embolija; PESI = Pulmonary Embolism Severity Index (indeks za procjenu težine PE); sPESI = simplified PESI (simplificirana varijanta PESI indeksa za procjenu težine PE); TTE = transtorakalni ehokardiogram

^aJedno od navedenih: srčani arrest, obstruktivni šok (sistolički tlak <90 mmHg ili vazopresori potrebni za postizanje sistoličkog tlaka > 90 mmHg unatoč odgovarajućem statusu punjenja, u kombinaciji s hipoperfuzijom krajnjih organa) ili trajna hipotenzija (sistolički tlak <90 mmHg ili sistolički pad tlaka > 40 mmHg tijekom > 15 minuta, neuzrokovane novonastalom aritmijom, hipovolemijom ili sepsom)

^bPovećanje slijedećih laboratorijskih biomarkera, poput NT-proBNP > 600 ng / L, H-FABP > 6 ng / ml ili kopeptina > 24 pmol / L, mogu pružiti dodatne prognostičke informacije

^cHemodinamska nestabilnost u kombinaciji s potvrdom PE na CTPA i / ili dokazima disfunkcije RV na TTE, dovoljna je za svrstavanje bolesnika u kategoriju visoko rizične PE. U tim slučajevima nije potrebno izračunavanje PESI niti mjerenje troponina ili drugih srčanih biomarkera.

^dZnakovi disfunkcije DV-a na TTE (ili CTPA) ili povišene razine srčanog biomarkera mogu biti prisutni, unatoč izračunatom PESI od I II ili sPESI od 0

Prema izvoru (6)

Rizik od rane smrtnosti		Indikatori rizika			
		Hemodinamska nestabilnost ^a	PESI III – V ili sPESI ≥ I	Disfunkcija DV na TTE ili CTPA	Povišene vrijednosti srčanih troponina ^b
Visoki		+	(+) ^c	+	(+)
Srednji	Srednji-viši	-	+ ^d	+	+
	Srednji-niži	-	+ ^d	Jedan ili niti jedan pozitivan	
Niski		-	-	-	Procjena neobavezna; ako se procijeni negativno

8 Liječenje

8.1 Hemodinamska i suportivna terapija

8.1.1 Kisik i ventilacija

Unatoč raznolikoj kliničkoj prezentaciji PE, osnovni ciljevi liječenja su ostvariti prohodnost plućne arterije i prevenirati ponovni nastanak PE. Suportivna terapija ima bitnu ulogu u slučajevima kada je pacijent s PE hipoksičan, ima znakove zatajenja DV i zatajenje disanja (42). Hipoksemija je znak teškog oblika PE i posljedica je nesrazmjera između ventilacije i perfuzije te je u tom slučaju obavezan suport kisikom (6). U nekim slučajevima refraktorne hipoksemije/ zatajenja disanja koje ne odgovara na terapiju kisikom zbog desno-lijevog shunta ili otvorenog foramen ovale terapija izbora treba biti primjena kisika visokim protokom ili mehanička ventilacija (invazivna ili neinvazivna) (6). Neinvazivna ili invazivna mehanička ventilacija u većini slučajeva nije potrebna (većinom je dovoljna primjena kisika), no u slučajevima kada je to potrebno poželjno je primijeniti ventilaciju niskim tlakovima zbog opasnosti dodatnog pogoršanja popuštanja DV (42). Kod pacijenata s popuštanjem DV treba voditi brigu o indukciji anestezije, intubaciji i ventilaciji pod pozitivnim tlakom jer su takvi pacijenti često hipotenzivni ili skloni hipotenziji te je intubaciju potrebno poduzeti samo ako je neinvazivna ventilacija nedovoljno učinkovita (6).

8.1.2 Farmakološka terapija za akutno popuštanje DV srca

Akutno desnostrano popuštanje glavni je faktor rane smrtnosti u pacijenata s PE (6). U slučajevima niskoga središnjeg venskoga tlaka preporuča se primjena volumne nadoknade; fiziološke otopine ili ringerovog laktata do 500 ml u 15 do 30 minuta no uz oprez jer nagla volumna nadoknada može još pogoršati popuštanje DV i prouzročiti dodatno smanjenje sistemskog srčanog volumena (6). Vazosuportivna terapija je potrebna takvim pacijentima kako bi se podržala funkcija DV i povećala perfuzija koronarnih arterija (2). Dobutamin, pozitivni inotropni lijek, koristi se u liječenju teškog srčanog popuštanja. On povećava srčani minutni volumen, no dobutamin nema direktnog učinka na tlak u plućnim arterijama. U povećanim dozama može povećati perfuziju u neventiliranim dijelovima pluća i pogoršati zatajenje disanja i ventilacijsko-perfuzijski nesrazmjer (42). Preporučene doze dobutamina su 2 – 20 µg/kg/min. Ukoliko se koristi sam, bez vazopresora, može pogoršati arterijsku hipotenziju te može pokrenuti ili pogoršati aritmiju (6). Noradrenalin, pozitivni inotrop i sistemski venokonstriktor, najbolji je izbor u podizanju tlaka u pacijenata te se koristi kod kardiogenog šoka u pacijenata s PE (2,6). Preporučene doze su 0,2 – 1,0 µg/kg/min, no treba biti oprezan s primjenom jer pretjerana vazokonstrikcija može pogoršati tkivnu perfuziju (6). Eksperimentalna istraživanja su pokazala povaljan učinak levosimendana u vraćanju funkcije

DV i dilataciji plućnih arterija, ali u kliničkim istraživanja nije se još potvrdila njegova upotreba i korist (6,42).

8.1.3 Izvantjelesna membranska oksigenacija (ECMO)

Upotreba izvantjelesne membranske oksigenacije (ECMO) korisna je kod pacijenata s hemodinamskim kolapsom i srčanim arestom (6) kao privremena i kratkotrajna opcija za vraćanje hemodinamske stabilnosti (2). ECMO je indiciran u pacijenta kojima nije bila uspješna reperfuzija nakon trombolize ili imaju kontraindikacije za neko trenutno liječenje (2). Upotreba ECMO je moguća samo u određenim centrima i bolnicama i povezana je s mnogim komplikacijama kao što su infekcije, vaskularne komplikacije i krvarenje. Zbog toga ostaje metoda liječenja kod kritičnih pacijenata (2,6).

8.2 Antikoagulantna terapija

Antikoagulantna terapija ključna je za liječenje bolesnika s PE. U svih bolesnika visoke i srednje vjerojatnosti za PE treba što prije započeti s terapijom prije potvrde dijagnoze, dok u bolesnika niske vjerojatnosti treba pričekati dijagnozu (6). Najčešće lijekovi izbora su intravenski nefrakcionirani heparin i niskomolekularni heparin (LMWH) i fondoparin (42). Doza s kojom se započinje liječenje nefrakcioniranim heparinom je bolus od 5000 internacionalnih jedinica (eng. international unit, IU) nakon koje slijedi konstantna intravenska infuzija heparina. Doza se titrira prema vrijednostima APTV čije su ciljne vrijednosti 1,5 do 2 x vrijednosti izmjerenih prije početka terapije (42). Pri odabiru liječenja daje se prednost fondoparinu i LMWH u odnosu na nefrakcioniranog heparina jer rijeđe uzrokuju velika krvarenja i trombocitopeniju induciranu heparinom te je njihova primjena jednostavnija (6). Indikacije za primjenu nefrakcioniranog heparina su pacijenti s hemodinamskom nestabilnošću, pretili i pacijenti s oštećenjem bubrežne funkcije (6). Zlatni standard peroralnog liječenja DVT i PE je antagonist vitamina K, varfarin. Terapiju varfarinom treba započeti paralelno s nefrakcioniranim heparinom, LMWH ili fondoparinom dok se ne uskladi internacionalni normalizacijski omjer (INR) između 2,0 i 3,0 kroz dva dana (6,43). Novi antikoagulacijski lijekovi (NOAC) kao apiksaban, dabigatran, rivaroksaban, edoksaban su se pokazali djelotvorni u liječenju i sprečavanju recidiva tromboze te se sve više koriste i u liječenju PE. NOAC su male molekule koje inhibiraju jedan dio koagulacijske kaskade; trombin inhibira dabigatran, a apiksaban, rivaroksaban, edoksaban inhibiraju faktor X (6). Njihova prednost je što ne zahtijevaju stalni laboratorijski monitoring kao primjena varfarina, no njihova primjena još uvijek ostaje ograničena (44).

Cilj dugoročne terapije je u potpunosti izliječiti akutnu PE i spriječiti recidive (6). Nakon akutnog liječenja PE savjetuje se još barem 3 mjeseca nastaviti s antikoagulantnom terapijom (43). Smatra se da je nakon tog perioda u pacijenta kod kojih je definiran privremeni i prolazni rizični

faktor sigurno prekinuti antikoagulantnu terapiju. U bolesnika s trajnim čimbenicima rizika, potrebno je razmotriti dugotrajnu antikoagulantna terapija (44). Rizik antikoagulantne terapije su hemoragijski incidenti te je potreban veliki oprez kod bolesnika na dugotrajnoj terapiji, često revidiranje terapije i kod svakoga bolesnika individualno naći ravnotežu između rizika od ponovljenog tromboembolijskog događaja i rizika od krvarenja.

8.3 Reperfuzijska terapija

8.3.1 Sistemska tromboliza

Sistemska tromboliza izbor je liječenja u bolesnika s PE visokog rizika (6). Trombolitička terapija dovodi do bržeg oporavka plućne cirkulacije; rane lize tromba uz smanjenje plućnog arterijskog tlaka naspram nefrakcioniranog heparina. U svrhu trombolize može se koristiti terapija streptokinazom, urokinazom ili rekombinantnim tkivnim plazminogenkim aktivatorom (rtPA) (6,21). Humani tkivni plazminogeni aktivator (tPA) serinska je proteaza koja katalizira pretvorbu plazminogena u plazmin; enzim koji razgrađuje ugruške. RtPA je jednaki kao tPa samo proizvedeni rekombinantnom tehnologijom (45). RtPA se standardno primjenjuje u intravenskoj infuziji od 100mg tijekom 2h. U ozbiljnoj hemodinamskoj nestabilnosti (npr. srčani arest) može se davati u akceleriranom režimu 0,6 mg/kg u 15 min sa maksimalnom dozom od 50 mg (6). Alteplaza se koristi u širokoj primjeni (6). Najveća korist terapije je ukoliko se započne unutar 48h od pojave simptoma, ali se može koristiti i u bolesnika koji su imali simptome 6 – 14 dana (6). Streptokinaza se rijetko daje; zahtjeva kontinuiranu infuziju i uzrokuje alergijske reakcije (1). Streptokinaza se daje u dozi od 250 000 IU tijekom pola sata, nakon čega slijedi doza od 100 000 IU/h tijekom 12 – 24h. Akcelerirani režim je 1,5 milijuna IU tijekom 2h. Urokinaza se daje u dozi od 4400 IU/kg tijekom 10min nakon čega slijedi 4400 IU/kg/h tijekom 12 – 24h. Akcelerirani režim je 3 milijuna IU tijekom 2h (6).

Apsolutne kontraindikacije za primjenu sistemske trombolize su: hemoragijski moždani udar ili moždani udar nepoznate etiologije, ishemijski moždani udar u proteklih 6 mjeseci, lezije ili novotvorine središnjeg živčanog sustava, velike kirurške operacije ili ozljeda glave u proteklih 3 tjedna, aktivno krvarenje i hemoragijska dijateza. Relativne kontraindikacije su: aktivni peptički ulkus, infektivni endokarditis, uznapredovala bolest jetre, refraktorna sistemska hipertenzija (sistolčki tlak > 180 mm Hg), traumatska resuscitacija, prolazni ishemijski napad u proteklih 6 mjeseci, trudnoća i tjedan dana nakon poroda i primjena antikoagulantne terapije (6,21). Kateterska tromboliza ili kirurška plućna embolektomija alternativne su mogućnosti reperfuzije kod bolesnika s kontraindikacijama na trombolizu (6).

8.3.2 Endovaskularna intervencija

Kateterska tromboliza (CDT) jedna je od najnovijih mogućnosti liječenja masivnih i submasivnih PE kod pacijenata s hemodinamskom nestabilnošću (46). Kateter se koristi za mehaničku aspiraciju, odstranjenje tromba ili in situ trombolizu (6). CDT uključuje infuziju trombolitičkog sredstva intravaskularno koji otapa tromb uz perkutani transkateter (46). Endovaskularna intervencija je alternativna metoda liječenja u hemodinamski nestabilnih pacijenata kod kojih je sistemska tromboliza kontraindicirana. Nuspojave ove terapije uključuju: hemoragični moždani udar, ozljede; hematoma, plućno krvarenje, retroperitonealno krvarenje, kardiogeni šok, perforacija ili disekcija plućne arterije, aritmije, desnostrana valvularna regurgitacija, tamponada perikarda, nefropatija izazvana kontrastom, ali je rizik manji nego kod sistemske trombolize (46).

8.3.3 Kirurška embolektomija

Kirurška embolektomija provodi se uz pomoć kardiopulmonalne prenosnice, bez unakrsnog stezanja aorte i srčanog zastoja, nakon čega slijedi rezanje dviju glavnih plućnih arterija uklanjanjem ili usisavanjem svježih ugrušaka (6). Indikacije za kiruršku embolektomiju su: hemodinamska nestabilnost, neuspjela tromboliza, kontraindicirana tromboliza, otvoren foramen ovale, tromb u desnoj klijetci. Uz to, ovaj oblik terapije ima smisla pokušati kod pacijenata kod kojih se predviđa smrtni ishod prije učinka trombolize (8).

9 Zaključak

Akutna PE jedna je od čestih hitnih stanja te je na trećem mjestu po učestalosti među akutnim kardiovaskularnim bolestima. Akutna PE najčešće se prezentira naglo nastalom dispnejom i bolovima u prsima, ali može se prezentirati mnogim različitim simptomima. Kako bi se olakšalo kliničko prosuđivanje, pomoću Wells kriterija i Geneva kriterija mogu se bolesnici s kardiopulmonalnim simptomima podijeliti u one s niskom vjerojatnošću za PE, s umjerenom vjerojatnošću i visokom vjerojatnošću za PE. D-dimeri su markeri s visokom negativnom prediktivnom vrijednošću i kod normalnih vrijednosti možemo isključiti PE, a kod visokih vrijednosti nastaviti s daljnjom dijagnostičkom obradom (5). Dijagnoza PE potvrđuje se CTPA ili scintigrafijom pluća.

Pokazalo se da PE kod koje dolaze do opterećenja DV ima lošiji ishod te se takve pacijente pokušava otkriti što prije. U zadnje vrijeme se sve više istražuju markeri opterećenja srca kao što su troponin, BNP, H-FABP, ali traže se i novi markeri kako bi se na što jednostavniji način identificirali takvi pacijenti. Troponin i BNP su se pokazali značajnim u procjeni oštećenja srca i koriste se u klasifikaciji pacijenta prema najnovijim smjernicama. Ostali markeri se još uvijek koriste samo u istraživačke svrhe. Uz pomoć markera, kliničke slike, ehokardiografske i radiološke obrade mogu se klasificirati bolesnici s PE prema težini i riziku od rane smrtnosti na visoko rizične, srednje-visoko, srednje-nisko i nisko rizične bolesnike. Takva podjela olakšava odluke oko daljnjeg liječenja i postupanja.

Popis literature

1. Hrvatska P d o o S i M. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Plućna embolija [Internet]. [citirano 29. svibanj 2021.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pulmologija/plucna-embolija>
2. Hepburn-Brown M, Darvall J, Hammerschlag G. Acute pulmonary embolism: a concise review of diagnosis and management: A review of acute pulmonary embolism. *Intern Med J.* 2019.;49:15–27.
3. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Lancet.* 2016.;388:3060–73.
4. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Shetty A, Al Masalmeh O, i ostali. Prognostic Value of Biomarkers in Acute Non-massive Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lung.* 2015.;193(5):639–51.
5. Howard L. Acute pulmonary embolism. *Clin Med.* 2019.;19(3):243–7.
6. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, i ostali. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020.;41(4):543–603.
7. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol.* 2013.;18(2):129–38.
8. Martinez Licha CR, McCurdy CM, Maldonado SM, Lee LS. Current Management of Acute Pulmonary Embolism. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2020.;26(2):65–71.
9. Turetz M, Sideris A, Friedman O, Tripathi N, Horowitz J. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Semin Interv Radiol.* 2018.;35(02):92–8.
10. Essien E-O, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. *Med Clin North Am.* 2019.;103(3):549–64.
11. Anderson FA, Spencer FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation.* 2003.;107(23_suppl_1):I–9.
12. Pulmonary Embolism (PE): Practice Essentials, Background, Anatomy. 2021. [citirano 12. lipanj 2021.]; Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/300901-overview>
13. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood Flow Redistribution and Ventilation-Perfusion Mismatch During Embolic Pulmonary Arterial Occlusion. *Pulm Circ.* 2011.;1(3):365–76.
14. Fernandes CJ, Luppino Assad AP, Alves-Jr JL, Jardim C, de Souza R. Pulmonary Embolism and Gas Exchange. *Respiration.* 2019.;98(3):253–62.
15. Pradhan NM, Mullin C, Poor HD. Biomarkers and Right Ventricular Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020.;36(1):141–53.
16. Giannitsis E, Katus HA. Biomarkers for Clinical Decision-Making in the Management of Pulmonary Embolism. *Clin Chem.* 2017.;63(1):91–100.

17. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2008.;34(12):2147–56.
18. Becattini C, Agnelli G. Risk stratification and management of acute pulmonary embolism. *Hematology.* 2016.;2016(1):404–12.
19. Dobler CC. Overdiagnosis of pulmonary embolism: definition, causes and implications. *Breathe.* 2019.;15(1):46–53.
20. Righini M, Robert-Ebadi H. Diagnosis of acute Pulmonary Embolism. *Hämostaseologie.* 2018.;38(01):11–21.
21. Demelo-Rodriguez P, Galeano-Valle F, Salzano A, Biskup E, Vríz O, Cittadini A, i ostali. Pulmonary Embolism. *Heart Fail Clin.* 2020.;16(3):317–30.
22. Kearon C, de Wit K, Parpia S, Schulman S, Afilalo M, Hirsch A, i ostali. Diagnosis of Pulmonary Embolism with D -Dimer Adjusted to Clinical Probability. *N Engl J Med.* 2019.;381(22):2125–34.
23. Nithianandan H, Reilly A, Tritschler T, Wells P. Applying rigorous eligibility criteria to studies evaluating prognostic utility of serum biomarkers in pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2020.;195:195–208.
24. Jovanovic L, Subota V, Stavric M, Subotic B, Dzudovic B, Novicic N, i ostali. Biomarkers for the prediction of early pulmonary embolism related mortality in spontaneous and provoked thrombotic disease. *Clin Chim Acta.* 2019.;492:78–83.
25. Giannitsis E, Katus HA. Risk Stratification in Pulmonary Embolism Based on Biomarkers and Echocardiography. *Circulation.* 2005.;112(11):1520–1.
26. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, i ostali. N-Terminal Pro–Brain Natriuretic Peptide or Troponin Testing Followed by Echocardiography for Risk Stratification of Acute Pulmonary Embolism. *Circulation.* 2005.;112(11):1573–9.
27. Ruan LB, He L, Zhao S, Zhu P, Li WY. Prognostic Value of Plasma Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein in Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Chest.* 2014.;146(6):1462–7.
28. Thomson D, Kourounis G, Trenear R, Messow C-M, Hrobar P, Mackay A, i ostali. ECG in suspected pulmonary embolism. *Postgrad Med J.* 2019.;95:12–7.
29. Burns E, Buttner R. ECG changes in Pulmonary Embolism [Internet]. *Life in the Fast Lane • LITFL.* 2020 [citirano 28. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://litfl.com/ecg-changes-in-pulmonary-embolism/>
30. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Chen JT, Greenspan RH, Ravin CE. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PLOPED Study. *Radiology.* 1993.;189(1):133–6.
31. Bain G. How much can chest radiography contribute to the diagnosis of pulmonary emboli? *Postgrad Med J.* 2014.;90:363–4.
32. Abbas A, Joseph EVS, Mansour OMA, Peebles CR. Radiographic features of pulmonary embolism: Westermark and Palla signs. *Postgrad Med J.* 2014.;90:422–3.

33. Westermark sign • LITFL • Medical Eponym Library [Internet]. Life in the Fast Lane • LITFL. 2020 [citirano 15. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://litfl.com/westermark-sign/>
34. Palla sign • LITFL • Medical Eponym Library [Internet]. Life in the Fast Lane • LITFL. 2020 [citirano 15. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://litfl.com/palla-sign/>
35. Dabbouseh NM, Patel JJ, Bergl PA. Role of echocardiography in managing acute pulmonary embolism. *Heart*. 2019.;105(23):1785–92.
36. Dutta T, Frishman WH, Aronow WS. Echocardiography in the Evaluation of Pulmonary Embolism. *Cardiol Rev*. 2017.;25(6):309–14.
37. Lee J-H, Park J-H. Role of Echocardiography in Patients With Acute Pulmonary Thromboembolism. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2008.;16.
38. Dogan H, de Roos A, Geleijns J, Huisman M, Kroft L. The role of computed tomography in the diagnosis of acute and chronic pulmonary embolism. *Diagn Interv Radiol*. 2015.;21(4):307–16.
39. Moore AJE, Wachsmann J, Chamrathy MR, Panjikaran L, Tanabe Y, Rajiah P. Imaging of acute pulmonary embolism: an update. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018.;8(3):225–43.
40. CT pulmonary angiogram. U: Wikipedia [Internet]. 2021 [citirano 15. lipanj 2021.]. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=CT_pulmonary_angiogram&oldid=1000479349
41. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, i ostali. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J*. 2011.;32(13):1657–63.
42. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part II: Management. *Exp Clin Cardiol*. 2013.;18(2):139–47.
43. Početno liječenje venske tromboembolije varfarinom od 5 mg i 10 mg [Internet]. [citirano 17. lipanj 2021.]. Dostupno na: /hr/CD007699/PVD_pocetno-lijecenje-venske-tromboembolije-varfarinom-od-5-mg-i-10-mg
44. Duration of Anticoagulation Post-PE: Things to Consider [Internet]. American College of Cardiology. [citirano 17. lipanj 2021.]. Dostupno na: <http%3a%2f%2fwww.acc.org%2flatest-in-cardiology%2farticles%2f2019%2f03%2f22%2f07%2f45%2fduration-of-anticoagulation-post-pe>
45. Tissue plasminogen activator. U: Wikipedia [Internet]. 2021 [citirano 27. lipanj 2021.]. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Tissue_plasminogen_activator&oldid=1028858682
46. Brown KN, Devarapally SR, Lee LS, Gupta N. Catheter Directed Thrombolysis Of Pulmonary Embolism. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citirano 17. lipanj 2021.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536918/>

Zahvala

Ovim putem želim zahvaliti svojoj mentorici doc.dr.sc. Gordani Pavliši na neizmjernom trudu i strpljenju tokom pisanja ovog rada i na pomoći i mentoriranju u proteklih par godina kroz druge projekte.

Veliko hvala i mojoj obitelji i prijateljima na strpljenju i podršci u proteklih šest godina.

Životopis

Rođena sam 06.03.1997.godine u Zagrebu. Završila sam Osnovnu škola Izidora Kršnjavoga i Glazbenu školu Vatroslava Lisinskog te sam nakon toga pohađala V.gimnaziju u Zagrebu. 2015.godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Na fakultetu bila sam demonstrator na Katedri iz biologije. Osim pasivnog sudjelovanja s ciljem dodatne edukacije, nekoliko sam puta i aktivno sudjelovala na kongresima te tako predstavila kongresne sažetke iz područja pulmologije. Aktivni sam član Studentske sekcije za kardiologiju i Studentske sekcije za anesteziologiju. Ove godine sam volontirala u KB „Sveti Duh“ na predtrijaži i uzimanju briseva na COVID-19 radi pružanja pomoći zdravstvenim radnicima u COVID-19 pandemiji u sklopu Studentske sekcije za anesteziologiju.