

Uloga srčanih biomarkera i ehokardiografije u procjeni rizika bolesnika s venskom tromboembolijskom bolesti

Vraneš, Hrvoje

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:105:805460>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-17**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Hrvoje Vraneš

**Uloga srčanih biomarkera i ehokardiografije u
procjeni rizika bolesnika s venskom
tromboembolijskom bolesti**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom prof. dr. sc. Mislava Vrsalovića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS KRATICA

ALT – alanin-aminotransferaza

AST – aspartat-aminotransferaza

BNP – moždani natriuretski peptid (*eng.* brain natriuretic peptide)

CK-MB – kreatin kinaza

CT – kompjuterizirana tomografija

CTEPH – kronična tromboembolijska plućna hipertenzija (*eng.* chronic thromboembolic pulmonary hypertension)

DOAK – direktni oralni antikoagulacijski lijekovi

DVT – duboka venska tromboza

EKG – elektrokardiogram

GGT – gama glutamiltransferaza

IMA – ishemija modificirani albumin

INR – međunarodni normalizirani omjer (*eng.* international normalised ratio)

LDH – laktat dehidrogenaza

LMWH – niskomolekularni heparin (*eng.* low-molecular-weight heparin)

MR – magnetska rezonanca

NT-proBNP – N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida

PE – plućna embolija

PESI – Indeks težine plućne embolije (*eng.* pulmonary embolism severity Index)

RTG – rendgensko snimanje

RVD – disfunkcija desne klijetke (*eng.* right ventricular dysfunction)

SVI – Indeks udarnog volumena (*eng.* stroke volume index)

TAPSE – Sistolički pomak trikuspidnog anulusa (*eng.* tricuspid annular plane systolic excursion)

TIPSS – Transjugularni intrahepatični portosistemski šant (*eng.* transjugular intrahepatic portosystemic shunt)

VTE – venska tromboembolijska bolest (venska tromboembolija)

SADRŽAJ

Popis kratica	iii
SADRŽAJ	iv
Sažetak	v
Summary	vi
1 Uvod	1
2 Venska tromboembolijska bolest (venska tromboembolija)	2
2.1. Duboka venska tromboza	2
2.2. Plućna embolija	6
2.3. Tromboza jetrenih vena	14
2.4. Bolest cerebralnih vena	15
2.5. Liječenje VTE-a	16
2.6. Profilaksa VTE-a	17
3 Srčani biomarkeri	18
3.1. Moždani natriuretski peptid	18
3.2. Srčani troponini	18
4 Ehokardiografija	19
4.1. Transtorakalna ehokardiografija	20
4.2. Doppler ehokardiografija	21
4.3. Transezofagealna ehokardiografija	21
4.4. Stres ehokardiografija	22
4.5. Kontrastna ehokardiografija	23
4.6. Tkivni doppler	23
5 Procjena rizika	23
6 Zaključak	34
7 Zahvale	34
8 Literatura	34
9 Životopis	40

Sažetak:

Uloga srčanih biomarkera i ehokardiografije u procjeni rizika bolesnika s venskom tromboembolijskom bolesti

Hrvoje Vraneš

U ovom radu prikazana je uloga srčanih biomarkera i ehokardiografije u procjeni rizika kod bolesnika s venskom tromboembolijskom bolešću. Rad se temelji na analizi duboke venske tromboze, plućne embolije, tromboze jetrenih vena te bolesti cerebralnih vena pružajući pregled liječenja i profilakse venske tromboembolijske bolesti. Srčani biomarkeri, poput moždanog natriuretskog peptida i srčanih troponina pružaju važne informacije o ozljedi miokarda i disfunkciji desne klijetke što su česte komplikacije kod bolesnika s venskom tromboembolijskom bolešću. Uključivanje srčanih biomarkera u modele stratifikacije rizika može pomoći u razlikovanju pacijenata s niskim, srednjim i visokim rizikom te usmjeriti odluke o liječenju poboljšavajući ishode.

Ehokardiografija, kao ključna slikovna metoda u procjeni srčane funkcije kod venske tromboembolijske bolesti, bitna je u identifikaciji težine plućne embolije. Ova neinvazivna tehnika omogućuje vizualizaciju srca i procjenu funkcije desne klijetke te tlačnog opterećenja. Identifikacija povećanja desne klijetke i hipokinezije ehokardiografijom može ukazati na povećani rizik u plućnoj emboliji. Prisutnost disfunkcije desne klijetke na ehokardiografiji povezana je s većim rizikom od kratkotrajne smrtnosti što može utjecati na odabir terapije.

U zaključku, integracija srčanih biomarkera i ehokardiografije ključna je u procjeni rizika kod bolesnika s venskom tromboembolijskom bolešću. Ovi dijagnostički alati pružaju važne uvide u srčanu funkciju, hemodinamski status i prognozu pomažući kliničarima u stratifikaciji pacijenata prema njihovu riziku i optimiziranju terapijskog pristupa s ciljem poboljšanja ishoda.

Ključne riječi: biomarkeri, ehokardiografija, kardiologija, procjena rizika, venska tromboembolija

Summary:

The role of cardiac biomarkers and echocardiography in risk assessment of patients with venous thromboembolic disease

Hrvoje Vraneš

This paper investigates the importance of cardiac biomarkers and echocardiography in risk assessment in patients with venous thromboembolic disease. The paper is based on the analysis of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, hepatic vein thrombosis and cerebral vein disease, providing an overview of the treatment and prophylaxis of venous thromboembolic disease. Cardiac biomarkers, such as brain natriuretic peptide and cardiac troponins, provide important information about myocardial injury, and right ventricular dysfunction, which are common complications in patients with venous thromboembolic disease. Incorporating cardiac biomarkers into risk stratification models can help differentiate low-, intermediate-, and high-risk patients and guide treatment decisions, in order to improve outcomes.

Echocardiography, as a key imaging method in assessing cardiac function in venous thromboembolic disease, plays an important role in identifying the severity of pulmonary embolism. This non-invasive technique enables visualization of the heart and assessment of right ventricular function and pressure overload. Identification of right ventricular enlargement and/or hypokinesia by echocardiography may indicate an increased risk in pulmonary embolism. The presence of right ventricular dysfunction on echocardiography is associated with a higher risk of short-term mortality, which may influence the choice of therapy.

In conclusion, the integration of cardiac biomarkers and echocardiography is essential in risk assessment in patients with venous thromboembolic disease. These diagnostic tools provide important insights into cardiac function, hemodynamic status, and prognosis, helping clinicians stratify patients according to their risk and optimize the therapeutic approach to improve outcomes.

Key words: biomarkers, cardiology, echocardiography, risk assessment, venous thromboembolism

1. Uvod

Venska tromboembolijska bolest (VTE), poznata i kao venska tromboembolija, nastaje kada se krvni ugrušak (tromb) formira u veni što dovodi do njene djelomične ili potpune okluzije. Ova bolest uključuje primarno dva glavna stanja: duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE). Kod DVT-a ugrušak se stvara u dubokim venama, najčešće u ekstremitetima. Ako se ugrušak odvoji, može putovati kroz krvotok do pluća uzrokujući PE. Klinička slika VTE-a može se manifestirati kao DVT, PE ili kombinacija obaju stanja.

Rizik od VTE-a raste nakon dugotrajne imobilizacije, velikih operacija, infekcija, upala ili težih ozljeda. Ugrušci se mogu formirati u venama koje su oštećene operacijom ili ozljedom, a nedostatak kretanja nakon operacije, imobilizacije ili dugih putovanja dodatno povećava rizik zgrušavanja krvi. Upale i infekcije isto tako doprinose razvoju VTE-a. Simptomi DVT-a uključuju oteklinu crvenilo i bol, dok se PE manifestira iznenadnim bolovima u prsima i otežanim disanjem.

Međutim, VTE može se pojaviti i bez očitih znakova čime je dijagnoza otežana. Cilj je ovog rada prikazati ulogu srčanih biomarkera i ehokardiografije u procjeni rizika kod bolesnika s VTE-om.

Početno liječenje VTE-a obuhvaća primjenu heparina niske molekularne težine ili nefrakcioniranog heparina, a sve češće i direktnih oralnih antikoagulanasa. Pacijenti koji započnu liječenje heparinom često se kasnije prelaze na druge antikoagulanse, kao što su direktni oralni antikoagulansi ili varfarin.

Postoje i rjeđi oblici venske tromboze od kojih neki mogu dovesti do PE-a. VTE i tromboza površinskih vena čine većinu venskih tromboza, dok su drugi oblici, poput tromboze retinalnih vena, mezenteričnih vena (koje dreniraju krv gastrointestinalnih organa), cerebralnih venskih sinusa, renalnih vena i vena jajnika rjeđi.

U procjeni rizika za DVT i PE koriste se različiti sustavi bodovanja, a u procjeni rizika komplikacija i rane smrtnosti nakon PE-a koriste se laboratorijske i ehokardiografske pretrage.

2. Venska tromboembolijska bolest (venska tromboembolija)

Najčešće manifestacije venske tromboembolijske bolesti (VTE-a) duboka su venska tromboza (DVT) nogu i plućna embolija (PE). Rjeđe manifestacije VTE-a, poput tromboze jugularne vene, DVT-a gornjih ekstremiteta, tromboze cerebralnog sinusa i intra-abdominalne venske tromboze (kao što je Budd-Chiarijev sindrom) dijele slična načela etiologije, patogeneze i liječenja s najčešćim oblicima – DVT-om nogu i PE-om.

Godišnja incidencija VTE-a iznosi približno 1:1000 u zapadnoj populaciji. Omjer učestalosti DVT-a i PE-a približno je 2:1. Smrtnost kod PE-a u širokom je rasponu s obzirom na kategoriju rizika PE-a. Kod PE-a niskog rizika smrtnost iznosi manje od 1 %, a kod PE-a visokog rizika, više od 15 %. S godinama sve su češći svi oblici VTE-a, a mnogi smrtni slučajevi povezani su s istovremenim medicinskim stanjima poput aktivnog raka ili upalnih bolesti koji povećavaju predispoziciju pacijenata za trombozu. Čimbenici rizika za VTE često su prisutni pa je bitno istražiti dokaze o njima tijekom odabira dugoročne strategije liječenja. (1)

2.1. Duboka venska tromboza

Duboka venska tromboza (DVT) patološko je stanje gdje tromb okludira lumen dubokih vena. Tri glavna mehanizma odgovorna za razvoj DVT-a uključuju: 1) vensku stazu, često povezanu produženim ležanjem nakon operacija ili dugotrajnom imobilizacijom zbog bolesti, 2) oštećenje endotela, traumom, upalom ili toksičnim tvarima, te 3) povećana sklonost zgrušavanju krvi koja može biti posljedica nedostatka antitrombina III, prisutnosti malignih bolesti, policitemije te hormonske terapije estrogenima. Navedeni trijas koji čine staza krvi, oštećenje endotela i hiperkoagulabilnost naziva se Virchowljev trijas.

Većina DVT-ova započinje akumulacijom trombocita na unutrašnjosti venskog zida stvarajući „bijeli tromb“ koji se zatim proširuje fibrinskim mrežama u koje se uključuju eritrociti i limfociti tvoreći „crveni tromb“. Tromb adhezijom raste i može se proširiti izvan početnog mjesta. Djelomično otkidanje tromba može uzrokovati plućnu emboliju.

Karakteristični simptomi DVT-a uključuju bolno oticanje noge, edem, osjećaj topline, napetost mišića, razliku u debljini između zahvaćene i zdrave noge više od 3 cm te pozitivan Homanov znak (bol u listu prilikom dorzalne fleksije stopala). DVT u donjim udovima obično započinje u manjim venama uzrokujući lokalno povišenu temperaturu i vidljivo širenje površinskih vena. No, često su simptomi minimalni. Kod DVT-a u ileofemoralnim venama često se primjećuju proširene površinske venske kolaterale na potkoljenicama, kukovima, bedrima i donjem truhu. Prvi znak DVT-a može biti iznenadna bol prisutna u prsnom košu ili otežano disanje što ukazuje na plućnu emboliju nastalu odvojenim trombom iz dubokih vena. Oko polovice bolesnika s DVT-om ne pokazuje nikakve simptome. (2)

Jednostrano oticanje ekstremiteta često upućuje na lokalnu patologiju u venama ili limfnom sustavu, dok bilateralni edem često ukazuje na opće nakupljanje tekućine uslijed djelovanja gravitacije. Svi pacijenti s jednostranim oticanjem nogu trebaju biti pregledani zbog sumnje na DVT.

Bol i oticanje noge često se postupno razvijaju tijekom sati ili čak dana. Nagla bol u stražnjem dijelu noge može upućivati na rupturu mišića gastrocnemiusa (traumatska ili spontana) ili na rupturu Bakerove ciste.

Među diferencijalnim dijagnozama, osim ruptura mišića i Bakerove ciste, treba razmotriti celulitis, tromboflebitis, maligne bolesti, limfedem, kroničnu vensku insuficijenciju i kompartment sindrom. Celulitis obično karakteriziraju crvenilo i toplina kože na ograničenom području nogu i može biti povezan s očitim izvorom infekcije (npr. čirevi ili ubodi insekata). Pacijent može imati povišenu tjelesnu temperaturu i može se osjećati loše. Površinski tromboflebitis je lokaliziraniji te se crvenilo i osjetljivost pojavljuju duž tvrde i opipljive vene. Svaki pacijent otečenih nogu treba biti pregledan kako bi se isključila moguća maligna bolest (gubitak tjelesne težine, opipljiva masa ili limfadenopatija mogu biti indikativni). Maligna bolest faktor je rizika za DVT, ali tumori u zdjelici ili donjem dijelu trbuha također mogu uzrokovati oticanje nogu komprimiranjem venskih ili limfnih žila. Rani limfedem često se ne može razlikovati od drugih uzroka edema. Kroničniji limfedem tvrd je i ne ostavlja udubljenja, često se prepoznaje zadebljanjem gornjeg sloja kože što

može izgledati poput „narančine kore“. Kronična venska insuficijencija uzrokuje dugotrajan edem. Karakteristične kožne promjene (hemosiderin, gubitak dlake, ekcem i čirevi) i izraženi varikoziteti ponekad mogu zamijeniti dijagnozu s celulitisom. (1)

Za početak dijagnostike DVT-a ključno je prikupiti anamnestičke podatke. U tim podacima često se mogu pronaći informacije o ozljedama donjih ekstremiteta, nedavnoj kirurškoj intervenciji, prisutnosti malignih bolesti ili dugotrajnom mirovanju uslijed kroničnih bolesti. U dijagnostičkom procesu akutne tromboze važno je odrediti razinu D-dimera. Normalne vrijednosti isključuju prisutnost tromboze, dok povišene zahtijevaju dodatne dijagnostičke pretrage. (3) Potvrda dijagnoze DVT-a obavlja se ultrazvučnim pregledom vena. U slučaju nedoumice primjenjuje se CT venografija ili MR venografija. (4)

Klinički kriteriji mogu se koristiti u procjeni vjerojatnosti DVT-a kod pacijenata prije testiranja koristeći se bodovnim sustavom poput Wellsovog zbroja (tablica 1.). (5) Bodovanje prema Wellsovu zbroju detaljno je opisano u poglavlju 5. Procjena rizika. Pacijentima s niskom vjerojatnošću DVT-a može se izmjeriti razina D-dimera. Ako su oni normalni, daljnja su ispitivanja za DVT nepotrebna. Kod pacijenata s umjerenom ili visokom vjerojatnošću DVT-a ili s povišenim razinama D-dimera, objektivna dijagnoza DVT-a postavlja se odgovarajućim snimanjem, obično Doppler ultrazvuka. Stoga se put dijagnosticiranja DVT-a razlikuje prema vjerojatnosti DVT-a prije testiranja, slično kao i kod dijagnoze plućne embolije. Za nisku vjerojatnost DVT-a negativna prediktivna vrijednost D-dimer testa (najvažniji parametar u ovom kontekstu) je više od 99 %. Ako je test negativan, kliničar može s povjerenjem otpustiti pacijenta. Kod bolesnika s visokom vjerojatnošću DVT-a negativna prediktivna vrijednost testa D-dimera pada negdje u području 97 – 98 %. Iako se to na početku može činiti visokom brojkom, otpuštanje 2 ili 3 bolesna pacijenta od svakih 100, općenito bi se smatralo neprihvatljivom stopom pogreške. Stoga, uz iznimku trudnoće, u dijagnozi DVT-a potrebno je koristiti se kombinacijom kliničke vjerojatnosti i rezultata krvnih pretraga. (1, 6)

Tablica 1.: Bodovanje u Wellesovu kriteriju za DVT

Klinička značajka	broj bodova
aktivni karcinom	1
imobilizacija ≥ 3 dana ili veća operacija u \leq zadnja 4 tjedna	1
oticanje potkoljenice za više od 3 cm u usporedbi s drugom nogom	1
prisutnost kolateralnih površinskih vena	1
otečena cijela noga	1
lokalizirana osjetljivost duž dubokog venskog sustava	1
tjestasti edem ograničen na simptomatsku nogu	1
paraliza ili nedavna imobilizacija gipsom donjih ekstremiteta	1
prethodno dokumentirana DVT	1
alternativna dijagnoza koja je jednako moguća	-2

U slučaju sumnje na celulitis prije početka terapije antibioticima preporučuje se slanje uzoraka za upalne markere u serumu, briseva kože i hemokultura, . Rupturirana Bakerova cista ili ruptura potkoljenog mišića mogu se jednostavno dijagnosticirati ultrazvukom. Ako postoji sumnja na zloćudni tumor u zdjelici ili donjem dijelu trbuha, važno je izmjeriti razinu PSA-a kod muškaraca i provesti odgovarajuće ultrazvučno ili CT snimanje transabdominalno ili transvaginalno. (1)

Cilj je terapije sprječavanje PE-a i nastanka kronične venske insuficijencije. Liječenje DVT-a uključuje primjenu antikoagulansa, mirovanje podignutom nogom te nošenje elastičnog kompresivnog zavoja nakon mobilizacije. (2, 3, 4)

Oralna antikoagulantna terapija može biti antagonistima vitamina K (varfarin) ili direktnim oralnim antikoagulansima (DOAK) uz napomenu da se rivaroksaban i apiksaban primjenjuju izravno bez heparinske terapije, dok se prije davanja dabigatrana i

edoksabana najmanje 5 dana treba provesti liječenje niskomolekularnim heparinom. Fondaparinuks može zamijeniti niskomolekularni heparin u početnom liječenju, a osobito je pogodan za bolesnike s alergijom na heparin ili s heparinom izazvanom trombocitopenijom. Druga faza liječenja provodi se oralnim antikoagulansima (antagonisti vitamina K ili DOAK-i) tijekom 3 do 6 mjeseca ovisno o težini i lokalizaciji tromboze. Odluka o produljenom liječenju oralnim antikoagulansima (više od 6 mjeseci) temelji se na procjeni rizika od povrata venske tromboze i rizika od krvarenja. (2, 4, 7)

Fibrinolitička terapija može se razmotriti za proširene tromboze koje zahvaćaju dublje vene ili periferni vaskularni sustav i izazivaju ozbiljne simptome. Lokalna kateterska tromboliza često je učinkovitija od sistemskog pristupa jer omogućuje izravnu primjenu trombolitika na mjesto ugruška. Kirurško liječenje opcija je u slučajevima ugrožene vijabilnosti ekstremiteta ili kontraindikacije za druge terapijske modalitete. (4) Za prevenciju kronične venske insuficijencije pacijentima s DVT-om preporučuje se nošenje elastični zavoj na zahvaćenom udovima najmanje šest mjeseci. (2, 7)

U prognozi nakon DVT-a ključne su komplikacije posttrombotski sindrom, koji se manifestira kao kronična venska insuficijencija, te PE. PE može biti izuzetno opasna, dok posttrombotski sindrom obično ima sporiji tijek s dugotrajnim komplikacijama, poput ulkusa i trajnog edema. (2)

Prevenција DVT-a uključuje primjenu niskih doza niskomolekularnog heparina u perioperativnom razdoblju te rani početak mobilizacije nakon operacija. (2)

2.2. Plućna embolija

PE se razvija iznenada kada se jedan ili nekoliko ogranaka plućnih arterija blokiraju trombom, zrakom, masti ili tumorskim stanicama što izaziva prepreke u protoku krvi. Glavni uzrok većini PE-a odlamanje je i dolazak tromba iz DVT-a donjih ekstremiteta što čini VTE. Manje česte etiologije obuhvaćaju septičku emboliju, tumorske embolije, masno tkivo nakon fraktura dugih kostiju, zrak i amnionsku tekućinu koja nakon porođaja može ući u majčin krvotok (1).

VTE, kao treće najčešće akutno kardiovaskularno stanje, prati infarkt miokarda i moždani udar. Prema epidemiološkim istraživanjima godišnja stopa incidencije plućne embolije varira između 39 i 115 slučajeva na 100 000 stanovnika. Svake godine, ova komplikacija može dovesti do više od 300 000 smrtnih slučajeva u Sjedinjenim Američkim Državama i razvijenim europskim zemljama. Od tih slučajeva 34 % pacijenata iznenadno umre ili umre tijekom nekoliko sati od početka simptoma, prije nego što terapija može biti primijenjena (2).

Brojni su uzroci povećanju rizika od VTE-a među koje se posebno ubrajaju okolišni i genetski. Među njima su frakture donjih ekstremiteta, hospitalizacija zbog srčanog zatajenja ili fibrilacije atriya u prethodna tri mjeseca, implantacija proteza kuka ili koljena, ozbiljne traume, infarkt miokarda u prethodna tri mjeseca, prethodna venska PE i ozljeda spinalne moždine (2).

Oko 90 % PE-a nastaje kao posljedica tromboze venskih struktura u nogama. Stvaranje venskog tromba obično je rezultat triju ključnih mehanizama koji se uklapaju u Virchowljev trijas: (a) poremećaji u protoku krvi, često uzrokovani imobilizacijom ili nepravilnim venskim ventilima; (b) poremećaji u sastavu krvi, koji mogu biti potaknuti lijekovima poput oralnih kontraceptiva ili steroida, ili genetskim predispozicijama za hiperkoagulabilnost; (c) oštećenje endotela venskih zidova, često zbog lokalnih ozljeda ili tromboflebitisa (8).

U etiopatogenezi ključan je tromb koji se odlomi iz venskog sustava pa ga krv prenosi u plućnu (arterijsku) cirkulaciju, a tamo može blokirati manje ili veće ogranke plućnih arterija. Odgovor organizma na akutnu PE ovisi o više čimbenika: prethodnim stanjima srca i pluća, stupnju blokade plućne arterije te oslobađanju vazoaktivnih tvari iz trombocita na mjestu embolusa.

Kod bolesnika koji nisu imali prethodne srčane ili plućne bolesti embolija, koja uzrokuje smanjenje protoka krvi u plućnoj arterijskoj cirkulaciji iznad 25 %, povećava otpor u plućnom krvotoku i uzrokuje opterećenje desnog srca. Da bi kompenzirao ovaj nedostatak, tlak u plućnoj arteriji i u desnom srcu raste (plućna hipertenzija). Nagli porast tlaka opterećuje desni ventrikul što ga čini dilatiranim i manje funkcionalnim dovodeći do

relativne trikuspidalne insuficijencije. Kada otpor u plućnom krvotoku pokazuje više od 40 mmHg, desni ventrikul više ne stvara dovoljan tlak za održavanje normalnog srčanog izbacivanja što uzrokuje hipotenziju, porast tlaka u desnom atriju i porast centralnog venskog tlaka. Kod pacijenata koji već imaju srčana ili plućne bolesti, čak i manji poremećaji u plućnoj arterijskoj cirkulaciji mogu imati ozbiljne hemodinamske posljedice.

Emboli u plućima negativno utječu na disanje zbog neusklađenosti između smanjene opskrbe krvi alveola i očuvane ventilacije alveola što stvara tzv. „mrtvi prostor". Kada alveole prestanu biti opskrbljene krvlju, prestaje se i proizvoditi surfaktant što nakon 15 do 24 sata dovodi do kolapsa alveola i razvoja plućne atelektaze. Posljedica ovih promjena su hipoksemija ($pO_2 < 80$ mmHg) i hiperventilacija.

Plućni infarkt rijetka je posljedica PE-a budući da se bronhalnom arterijskom cirkulacijom pluća mogu dodatno opskrbljivati kisikom. Međutim, plućni infarkt može se dogoditi ako postoji i poremećaj u bronhalnoj arterijskoj cirkulaciji u istom segmentu pluća gdje je došlo do embolije plućne arterije. Ovo stanje često se javlja kod kongestivnog zatajenja srca, mitralne stenoze i kronične opstruktivne plućne bolesti (2).

Klinička slika varira ovisno o broju, veličini i distribuciji embolusa te o osnovnoj kardiorespiratornoj rezervi. Kod 80 % 90 % pacijenata s plućnom embolijom prisutni su prepoznati čimbenici rizika za VTE, poput dobi, pretilosti, varikoznih vena, prethodnih VTE-ova, obiteljske anamneze, trudnoće, uzimanja oralnih kontraceptiva s estrogenom, duže imobilizacije ili putovanja, intravenozne droge, većih operacija, nekih hematoloških bolesti i slično (1). Prisutnost jednog ili više čimbenika rizika dodatno povećava opasnost.

PE perifernih ogranaka može se manifestirati samo nespecifičnim simptomima, poput dispneje ili umora. Opstrukcija veće grane plućne arterije može dovesti do infarkta pluća što se klinički očituje pleuralnim bolom, hemoptizom, kašljem, vrućicom, dispnejom, a ponekad i pleuralnim izljevom. PE koja naglo začepi više od polovice plućne arterijske cirkulacije izaziva akutno opterećenje i zatajenje desnog ventrikula. Takav scenarij najčešće je klinički popraćen sinkopom, hipotenzijom, šokom i/ili srčanim zastojem uz elektrokardiografsku aktivnost bez pulsa. Drugi česti simptomi, osim dispneje, su: bol u

prsima i tahikardija (više od 100 otkucaja u minuti), tahipneja (više od 20 udisaja u minuti) i cijanoza, kao i znakovi duboke venske tromboze. Bol u prsima posljedica je akutne distenzije plućne arterije ili ishemije desnog ventrikula. Važno je napomenuti da PE može biti potpuno asimptomatsko i da se može slučajno otkriti tijekom dijagnostičkog postupka za drugu bolest ili tijekom obdukcije (2).

U slučaju PE-a visokog rizika diferencijalna dijagnoza uključuje kardiogeni šok, akutni infarkt miokarda, tamponadu srca i disekciju aorte. Kod embolije s plućnim infarktom diferencijalna dijagnoza može uključivati pneumoniju, perikarditis, pleuritis i kongestivno srčano zatajenje, dok kod PE-a bez plućnog infarkta može biti razmatrana kronična opstruktivna bolest pluća (2).

Za dijagnozu PE-a pristupa se trima ključnim pitanjima: 1. odgovara li klinička slika PE-a, 2. postoje li faktori rizika za PE kod pacijenta i 3. jesu li prisutne alternativne dijagnoze koje mogu objasniti pacijentovu prezentaciju. Na RTG snimci srca i pluća mogu se primijetiti smanjeni vaskularni obrisi, atelektaza pluća ili pleuralni izljev u zahvaćenom području embolijom. RTG prsnog koša najkorisniji je u isključivanju ključnih diferencijalnih dijagnoza, poput upale pluća ili pneumotoraksa. Normalan nalaz kod pacijenata s akutnim nedostatkom daha i hipoksemijom trebao bi izazvati sumnju na PE. Također, bilateralne promjene kod osobe s jednostranim pleuritičkim bolom u prsima trebale bi pobuditi sumnju na PE.

EKG često pokazuje normalne rezultate, dok se promjene mogu pojaviti kod ozbiljnijih oblika PE-a. Unatoč tome, EKG je koristan u isključivanju drugih važnih diferencijalnih dijagnoza, kao što su akutni infarkt miokarda i perikarditis. Tipični nalazi uključuju sinusnu tahikardiju, S₁Q₃T₃ oblik QRS kompleksa u standardnim odvodima, devijaciju električne osi udesno, novonastali blok desne grane te visoke P-valove i negativne T-valove u prva tri ili četiri prekordijalna odvoda.

Analiza plinova u krvi pokazuje parcijalni tlak ugljikova dioksida koji može biti normalan ili smanjen zbog hiperventilacije, a istovremeno smanjeni parcijalni tlak kisika javlja se zbog prolaska krvi kroz dio pluća koji nije ventiliran. Alveolarno-arterijski gradijent kisika

povećan je, ali može ostati normalan u znatnom broju slučajeva. Metabolička acidoza može se uočiti u masivnoj PE s kardiovaskularnim kolapsom.

Wellsov zbroj koristi se za procjenu vjerojatnosti PE-a (tablica 2.) (9). Wellsov zbroju za procjenu vjerojatnosti DVT-a i PE-a bit će detaljnije opisan u poglavlju 5 – Procjena rizika. Ako je PE vjerojatna, pacijent treba podvrgnuti slikovnoj pretrazi za potvrdu dijagnoze. U slučaju male vjerojatnosti PE-a, provodi se test D-dimera. D-dimeri važan su dio dijagnostičkog procesa u otkrivanju plućne embolije jer imaju visoku negativnu prediktivnu vrijednost. Drugim riječima, niske razine D-dimera pouzdano isključuju plućnu emboliju, dok visoke razine ne daju pouzdanu potvrdu jer mogu biti povišene u različitim stanjima uključujući infarkt miokarda, upalu pluća i sepsu. Kod niskih D-dimera i male vjerojatnosti PE-a prema Wellesovu kriteriju dijagnoza PE-a može se isključiti, a daljnje ispitivanje obično nije potrebno. Što se tiče drugih laboratorijskih pretraga, serumski troponin I može biti povišen što odražava opterećenje desnog srca. O srčanim biomarkerima također će biti više riječi u poglavlju 5.

Tablica 2.: Bodovanje prema Wellsovu zbroju za PE

Klinička značajka	Broj bodova
klinički znakovi i simptomi DVT	3
PE je najvjerojatnije dijagnoza	3
broj otkucaja srca u minuti > 100	1,5
imobilizacija ≥ 3 dana ili veća	1,5
prije objektivno dijagnosticirana	1,5
hemoptiza	1
maligna bolest ili palijativno liječenje	1

Metoda izbora za konačnu dijagnozu PE-a jest CT angiografija koja omogućuje direktno vizualiziranje tromba sve do segmentalne razine plućne arterije (1, 10). Osim što pruža

uvid u distribuciju i obim embolusa, ovaj postupak može identificirati i druge dijagnoze, poput konsolidacija, pneumotoraksa ili disekcije aorte. Njegova osjetljivost iznosi oko 83 %, dok je specifičnost 96 %. Kombinacija vizualizacije femoralnih i poplitealnih vena može dodatno povećati osjetljivost iako se ova praksa ne primjenjuje široko. Važno je voditi računa o mogućnosti nefrotoksičnosti kontrastnih sredstava kod bolesnika s oštećenjem bubrega te ih izbjegavati kod osoba s prethodnom alergijskom reakcijom na jodna kontrastna sredstva.

Ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija pluća može se koristiti kao drugi izbor metode budući da je senzitivnija od CT angiografije u otkrivanju embolusa u manjim supsegmentalnim granama. Kod sumnje na PE, posebice ako pacijenti pokazuju kliničke znakove u ekstremitetima, koristi se Color Doppler ultrazvuk vena nogu. Ova metoda može otkriti prepoznatljive proksimalne trombove u venama donjih ekstremiteta (1, 10).

Ehokardiografija pruža iznimnu pomoć u diferencijalnoj dijagnozi i procjeni akutnog cirkulacijskog kolapsa. Kod masivnog PE-a obično je prisutna akutna dilatacija desnog srca, a ponekad se može direktno uočiti tromb (embolus u tranzitu). To može pomoći u prognozi nakon PE-a što je opisano u poglavlju 5.. Osim toga, ovom metodom mogu se identificirati i druge važne diferencijalne dijagnoze, poput zatajenja lijeve klijetke, disekcije aorte ili tamponade perikarda.

Angiografija pluća, nekad zlatni standard u dijagnozi, danas se provodi isključivo ako postoji potreba za terapijskim intervencijama, poput kateterske sukcijske embolektomije ili izravne kateterske trombolize (1, 10).

Brzo prepoznavanje i adekvatno liječenje ključni su u spašavanju života pacijenata. Pacijentima s hipoksemijom potrebno je osigurati adekvatnu količinu kisika kako bi se održale ciljane zasićenosti kisikom. Opijati se mogu primijeniti radi ublažavanja boli i stresa, no kod pacijenata koji imaju hipotenziju potrebno je s njima oprezno postupati . Glavni princip liječenja plućne embolije jest antikoagulantna terapija, slično kao i kod ostalih oblika VTE-a (1).

Kod bolesnika s PE-om bez visokog rizika, odnosno hemodinamski stabilnih bolesnika, liječenje je usmjereno na sprečavanje daljnjeg stvaranja tromba antikoagulantnom terapijom. Terapija obično počinje parenteralnom primjenom antikoagulanasa, poput nefrakcioniranog heparina intravenski ili niskomolekularnog heparina ili fondaparinuksa supkutano. Paralelno s parenteralnom terapijom uvodi se oralna antikoagulantna terapija. Prednost pred antagonistima vitamina K (varfarinom), uz poštivanje kontraindikacija za njihovu primjenu (poput oštećene funkcije bubrega, trudnoće, laktacije, antifosfolipidnog sindroma ili prisutnosti mehaničkog zalistka), daje se novim oralnim antikoagulansima, poput dabigatrana, rivaroksabana, apiksabana i edoksabana. Inicijalne doze apiksabana i rivaroksabana primjenjuju se tijekom prvog, odnosno tijekom tri tjedna nakon dijagnoze PE-a, dok se prije primjene dabigatrana ili edoksabana preporučuje petodnevna parenteralna terapija heparinom. Kod pacijenata koji su na terapiji antagonistima vitamina K, preporučuje se nastavak parenteralne antikoagulantne terapije sve dok se ne postigne INR vrijednost minimalno od 2,0 (u rasponu od 2,0 do 3,0). Trajanje oralne antikoagulantne terapije varira ovisno o kliničkim okolnostima, obično između 3 i 6 mjeseci, dok se kod pacijenata s povećanim rizikom od recidiva PE-a može preporučiti trajna terapija. (10)

Kod bolesnika s PE-om visokog rizika, hemodinamski nestabilnog, hitno se započinje empirijska terapija nefrakcioniranim heparinom u obliku infuzije uz istovremeno provođenje liječenja za stabilizaciju kardiopulmonalnog sustava. U tu svrhu primjenjuju se infuzijske otopine s lijekovima za održavanje krvnog tlaka, poput noradrenalina u slučaju šoka ili dobutamina kada je krvni tlak normalan. Nadalje, pacijenti se snabdijevaju kisikom putem maske (u dozi 2 – 4 L/min) te primaju intravensku nadoknadu volumena ako je tlak u desnom atriju ispod 12 mmHg. Nakon potvrde dijagnoze, preporučuje se trombolitička terapija. Ova terapija pokazuje najveću učinkovitost kada se provodi unutar 48 sati od pojave simptoma. Nakon reperfuzijskog liječenja i postizanja hemodinamske stabilnosti, pacijenti se mogu prebaciti s parenteralne na oralnu antikoagulantnu terapiju, kao što je opisano u prethodnom dijelu (1).

Tromboliza je indicirana kod svih bolesnika s akutnim masivnim PE-om koji pokazuju hemodinamsku nestabilnost. Međutim, prije primjene ove terapije potrebno je pažljivo

procijeniti rizik od krvarenja s obzirom na visoki rizik od intrakranijalnog krvarenja. Uz to, mehanička embolektomija ili perkutano liječenje kateterom mogu se razmotriti ako postoji kontraindikacija za trombolizu ili u slučaju kada za to postoje odgovarajući stručni i tehnički uvjeti.

U slučaju ponovljenih PE-ova ili kod bolesnika koji nisu prikladni za antikoagulantnu terapiju, razmatra se postavljanje filtra u venu cavu inferior, odnosno neposredno ispod utoka renalnih vena. Cilj je ovog postupka sprječavanje prolaska embolusa iz zdjeličnog venskog bazena i vena donjih ekstremiteta. Povratni kavalni filtri posebno su korisni kod pacijenata s privremenim čimbenicima rizika. Međutim, primjena kavalnog filtra prekida se čim se može sigurno započeti s antikoagulacijom, a ako je moguće, filter se uklanja. (10)

Svi pacijenti s neprovociranom PE-om, tj. oni koji nemaju očite čimbenike rizika, trebaju biti pregledani kako bi se isključila mogućnost maligne bolesti kao osnovnog uzroka. To se postiže detaljnom anamnezom, fizikalnim pregledom i osnovnim krvnim pretragama, a daljnje specifične pretrage razmatraju se samo ako postoje pozitivni nalazi. Probir na trombofiliju razmatra se samo za pacijente s neprovociranim PE-om koji imaju planirani prekid antikoagulantne terapije (1).

Prognoza PE-a ovisi o opsegu zahvaćene plućne arterijske cirkulacije i općem stanju bolesnika. Oko 10 % bolesnika umire unutar jednog sata od pojave simptoma. Najviša stopa smrtnosti zabilježena je kod onih s ehokardiografskim dokazom disfunkcije desne klijetke ili kardiogenog šoka. Međutim, početak antikoagulacije brzo smanjuje rizik od smrti. Uz pravodobnu dijagnozu i odgovarajuću terapiju preživljavanje iznosi oko 90 %. Najveći rizik od ponovnog javljanja embolije je u prvih 6 – 12 mjeseci nakon prvog događaja pri čemu oko trećine pacijenata doživi ponovni događaj unutar 10 godina. Bolesnici s disfunkcijom desnog ventrikula pri prezentaciji trebaju nakon 3 mjeseca imati ponovni ehokardiogram kako bi se procijenila prisutnost kronične tromboembolične plućne hipertenzije.

2.3. Tromboza jetrenih vena

Opstrukcija protoka krvi kroz jetrene vene može se manifestirati u malim središnjim jetrenim venama, velikim jetrenim venama, donjoj šupljoj veni ili čak u srcu. Kliničke prezentacije ovise o uzroku i brzini razvoja opstrukcije što može imitirati različite oblike kronične bolesti jetre zbog čega se ponekad otežava postavljanje pravovremene dijagnoze. Najkonstantnije značajke uključuju kongestivnu hepatomegaliju i ascites. Kod bolesnika s atipičnom prezentacijom bolesti jetre uvijek treba imati na umu mogućnost hepatičke venske opstrukcije. (1)

Budd–Chiarijev sindrom karakterizira tromboza jetrenih vena – od malih jetrenih venula sve do mjesta ulaska donje šuplje vene u desni atrij. Ovo rijetko stanje obično je posljedica tromboze većih jetrenih vena a ponekad i same donje šuplje vene. Mnogi pacijenti imaju osnovne hematološke poremećaje poput mijelofibroze, primarne proliferativne policitemije ili paroksizmalne noćne hemoglobinurije ili nedostatka antitrombina III, proteina C ili proteina S. Ostali važni uzroci uključuju trudnoću, oralne kontraceptive, tumorske opstrukcije (posebno karcinoma jetre, bubrega ili nadbubrežnih žlijezda), kongenitalne anomalije venske mreže te ponekad stenozu donje šuplje vene. Oko 30 % pacijenata nema identificirani osnovni uzrok iako se napretkom molekularne dijagnostike ta stopa smanjuje . Hepatička kongestija koja utječe na centrolobularna područja jetre često se kod preživjelih bolesnika razvija u cirozu.

Akutna venska okluzija brzo uzrokuje bol u gornjem dijelu trbuha, intenzivan ascites i ponekad akutno zatajenje jetre. Postupna okluzija dovodi do progresivnog ascitesa, a često i nelagode u gornjem dijelu trbuha. Gotovo uvijek se primjećuje hepatomegalija, ponekad s osjetljivom jetrom. Periferni edem pojavljuje se samo u slučajevima opstrukcije donje šuplje vene. Značajke ciroze i portalne hipertenzije razvijaju se kod preživjelih.

Jetrene pretrage (bilirubin, ALT, AST, GGT) variraju ovisno o prezentaciji pokazujući ponekad karakteristike akutnog hepatitisa. Analiza ascitne tekućine često pokazuje eksudat s koncentracijom proteina iznad 25 g/L u ranim fazama bolesti. Doppler ultrazvuk može otkriti obliteraciju jetrenih vena i reverzibilni protok ili povezanu trombozu u portalnoj

veni. CT i MR mogu pokazati povećanje režnja kaudatusa budući da često ima odvojeni sustav venske drenaže pa nije pogođen sindromom. Biopsija jetre, ovisno o trajanju bolesti, otkriva centrolobularnu kongestiju s fibrozom. Venografija se koristi samo kada CT i MR ne pružaju jasnu sliku anatomije jetrenih vena.

Predodređeni uzroci trebaju biti što je više moguće tretirani. Ako je riječ o sumnji na nedavnu trombozu, razmatra se tromboliza s rekombinantnim tkivnim aktivatorom plazminogena ili streptokinazom nakon čega slijedi antikoagulacija. Dugotrajna antikoagulacija je potrebna. Farmakološki se ascites na liječiti početku liječi, ali često s ograničenim uspjehom. Kratke venske stenoze jetre mogu se angioplastikom. U slučaju veće okluzije jetrene vene mnogi pacijenti uspješno prolaze kroz postupak ugradnje prekrivenog TIPSS-a (Transjugularni intrahepatični portosistemski šant), nakon čega slijedi antikoagulacija. Kirurški šantovi, kao što su portokavalni šantovi, rijetko se izvode sada kada je TIPSS dostupan. Oko 40 % pacijenata zahtijeva TIPSS nakon neuspješnog medicinskog liječenja. Stopa preživljavanja nakon 1 godine i 5 godina nakon TIPSS-a iznosi 88 %, odnosno 78 %. Ponekad se mreža može resecirati ili se može proširiti stenoza donje kavalne vene. Progresivno zatajenje jetre indikacija je za transplantaciju jetre i doživotnu antikoagulantnu terapiju. (1)

2.4. Bolest cerebralnih vena

Tromboza cerebralnih vena i venskih sinusa znatno je rjeđa od arterijske tromboze. Može biti idiopatska ili povezana s različitim uvjetima poput trudnoće, infekcija kranijalnih sinusa, ozbiljne dehidracije ili drugih stečenih ili nasljednih trombofilija. Uzroci mogu biti mnogobrojni uključujući dehidraciju, različite oblike trombofilije, trudnoću, hipotenziju, različite bolesti poput Behcetove bolesti, upotrebu oralnih kontraceptiva te infekcije poput paranazalnog sinusitisa ili kožnih infekcija lica.

Simptomi tromboze cerebralnog venskog sinusa obično su povezani povišenim intrakranijalnim tlakom, napadajima i različitim neurološkim simptomima. Klinička prezentacija varira ovisno o zahvaćenom sinusu. Na primjer, tromboza kortikalnih vena može rezultirati žarišnim kortikalnim simptomima poput afazije ili hemipareze, ili čak

epileptičkim napadajima. Za razliku od toga, okluzija većih vena može biti asimptomatska ili uzrokovati simptome kao što su glavobolja i edem papile.

Dijagnostički postupak obično uključuje MR venografiju koja pokazuje nedostatak punjenja zahvaćene vene ili sinusa. Kad je riječ o terapiji, počevši heparinom, te prelaskom na varfarin, antikoagulacija često je učinkovita, čak i ako postoji vensko krvarenje. U odabranim slučajevima može se preporučiti / preporučuje se endovaskularna tromboliza. Također je bitno liječiti osnovne uzroke i komplikacije uključujući kontrolu povišenog intrakranijalnog tlaka. (1)

2.5. Liječenje VTE

Osnovna strategija za tretman svih tipova VTE-a primjena je antikoagulacijske terapije. Postoje različite opcije za postizanje tog cilja. Jedna od mogućnosti je korištenje niskomolekularnog heparina (LMWH) praćeno upotrebom oralnog antikoagulansa poput varfarina. U liječenju akutnog VTE-a, LMWH treba se koristiti minimalno 5 dana. Pacijenti koji su na terapiji varfarinom trebali bi postići ciljani INR od 2,0 (u rasponu od 2 do 3), uz nastavak LMWH-a dok INR ne dosegne vrijednost iznad 2. K tomu, pacijenti se mogu liječiti direktnim oralnim antikoagulansima (DOAK). Rivaroksaban i apiksaban mogu se koristiti odmah nakon postavljanja dijagnoze bez potrebe za prethodnom primjenom LMWH-a, dok je za dabigatran i edoksaban potrebno koristiti LMWH tijekom minimalno 5 dana prije početka DOAK-a. Kod pacijenata s aktivnim karcinomom i VTE-om, dugotrajna antikoagulacija LMWH-om povezana je s manjom stopom recidiva u usporedbi s varfarinom. Primjena DOAK-a u slučaju tromboze povezane s karcinomom trenutno je područje istraživanja, no preliminarni rezultati sugeriraju korist apiksabana i rivaroksabana u tom kontekstu. Pacijenti koji su pretrpjeli VTE i imaju snažne kontraindikacije za antikoagulaciju, kao i oni koji unatoč terapiji nastavljaju razvijati nove plućne embolije, mogu imati koristi od postavljanja filtra donje šuplje vene kako bi se spriječile životno opasan PE.

Pacijenti s provociranim VTE-om uzrokovanim prisutnosti privremenih rizičnih čimbenika obično mogu biti liječeni inicijalno (0 do 7 dana) i dugotrajno (7 dana do 3 mjeseca), a

produženje antikoagulacijske terapije nakon 6 mjeseci ne mijenja stopu recidiva nakon završetka terapije (1). U slučaju dugotrajnih rizičnih čimbenika koji se ne mogu ukloniti, kao što je maligna bolest, obično se preporučuje dugotrajna antikoagulacija pod uvjetom da se rizik od krvarenja smatra prihvatljivim. (1)

Za pacijente s neprovociranim VTE-om može biti izazovno odrediti optimalno trajanje antikoagulacijske terapije. Stopa recidiva VTE-a iznosi 2 % – 3% godišnje kod pacijenata s privremenim medicinskim faktorima rizika i 7 % – 10 % godišnje kod onih s očito neizazvanim VTE-om. Ova stopa recidiva dostiže 30 % – 40 % nakon 5 godina. Stoga će mnogi pacijenti koji su pretrpjeli neprovocirane epizode VTE-a imati koristi od dugotrajne antikoagulacije. Postoje nekoliko faktora koji mogu predvidjeti rizik od recidiva nakon epizode neprovociranog VTE-a. Najjači prediktori recidiva su muški spol i pozitivan test D-dimera koji je izmjerena 1 mjesec nakon završetka antikoagulantne terapije.

Liječenje duboke venske tromboze donjeg ekstremiteta također bi trebalo uključivati elevaciju i analgetsku terapiju, a u nekim slučajevima razmatra se i tromboliza. Posttrombotski sindrom nastaje zbog oštećenja venskih zalistaka trombom i javlja se kod otprilike 30 % pacijenata s DVT-om proksimalnih dijelova donjih ekstremiteta uzrokujući trajno oticanje i promjenu boje noge. Najozbiljnija komplikacija ovog sindroma razvoj je ulkusa kod medijalnog maleolusa. Primjena elastičnih kompresijskih čarapa nakon DVT-a ne smanjuje učestalost posttrombotskog sindroma. (1)

2.6. Profilaksa VTE

Kod svakog hospitaliziranog pacijenta zahtijeva se procjena rizika od razvoja VTE-a i primjena odgovarajućih preventivnih mjera. Povećani rizik jednako je prisutan kod internističkih i kirurških pacijenata. Rani pokreti bolesnika od ključne su važnosti u prevenciji DVT-a, dok oni s umjerenim ili visokim rizikom zahtijevaju dodatne preventivne mjere protiv stvaranja krvnih ugrušaka koje mogu biti farmakološke ili mehaničke. Za visokorizične skupine, poput pacijenata koji su podvrgnuti velikim ortopedskim zahvatima na donjim udovima ili abdominalnim i zdjeličnim operacijama zbog karcinoma, sve više dokaza podupire produljenu tromboprofilaksu. Međutim, treba biti posebno oprezan prilikom primjene farmakološke profilakse kod pacijenata s visokim rizikom od krvarenja

ili specifičnim rizicima povezanim s mjestom operacije ili primjenom spinalne ili epiduralne anestezije. (1)

3. Srčani biomarkeri

Srčani biomarkeri, često razmatrani u kontekstu infarkta miokarda, ključni su u procjeni srčane funkcije. (11) Povećanje njihovih razina može ukazivati na različite uvjete koji se ne odnose samo na infarkt miokarda. (12, 13) Različiti biomarkeri, mjerljivi u perifernoj krvi, omogućuju procjenu disfunkcije miokarda i ishemije.

Ovi markeri od vitalnog su značaja za dijagnozu i procjenu rizika kod pacijenata s bolovima u prsima i sumnjom na akutni koronarni sindrom. Također su važni za određivanje terapije i prognoze kod akutnog zatajenja srca. (14)

Od nekoliko srčanih biomarkera, koji se rutinski koriste, u kontekstu procjene rizika kod VTE-a najistraženiji su troponin i natriuretski peptidi. (15) D-dimeri se često mjere u tom kontekstu iako nisu direktno srčani biomarkeri, već su pokazatelji razgradnje fibrina. (15)

Među ostalim srčanim biomarkerima su: kreatin kinaza, laktat dehidrogenaza (LDH), aspartat transaminaza (AST), mioglobin, ishemija-modificirani albumin (IMA) i glikogen fosforilaza izoenzim BB.

3.1. Moždani natriuretski peptid

Moždani natriuretski peptid (BNP), diuretski hormon s 32 aminokiseline, izlučuje lijevi ventrikul kao prohormon od 108 aminokiselina. Njegove serumske koncentracije su povišene kod sistoličke disfunkcije lijevog ventrikula. NT-proBNP, stabilniji od BNP-a, češće se mjeri i koristi za dijagnozu disfunkcije lijevog ventrikula te za procjenu prognoze i terapijskog odgovora kod zatajenja srca. (1)

3.2. Srčani troponini

Troponin I i troponin T, strukturni proteini srčanog mišića, oslobađaju se tijekom oštećenja kardiomiocita i služe kao ključni dijagnostički marker za akutni infarkt miokarda.

Suvremeni testovi iznimno su osjetljivi i mogu otkriti čak i manje stupnjeve oštećenja. (1)
U ovom radu razmotrit će se njihova važnost u kontekstu VTE-a.

4. Ehokardiografija

Ehokardiografija, tehnika slikovne kardiološke pretrage, za vizualizaciju struktura srca koristi se ultrazvučnim valovima visokih frekvencija (viših od 20 000 Hz). (2) Ovi se valovi generiraju s pomoću piezoelektričnih kristala unutar sonde, a zatim se elektroničkom obradom i pojačanjem signala registriraju i pretvaraju u ehokardiogram, odnosno u vizualnu sliku srca. Ovisno o tehnologiji pretvarača ehokardiografska slika može biti jednodimenzionalna, dvodimenzionalna ili trodimenzionalna.

Ehokardiografija se može koristiti standardnim ultrazvukom ili Doppler ultrazvukom pružajući različite perspektive srčanih struktura. (2) Ova tehnika, može se izvesti transtorakalno, transezofagealno, intrakardijalno ili intravaskularno.

Ova pretraga pruža širok spektar informacija uključujući veličinu i oblik srca, opseg oštećenja tkiva te omogućuje procjenu funkcije srca, poput minutnog volumena, istisne frakcije i dijastoličke funkcije. (2)

Rutinski se koristi u dijagnozi, liječenju i praćenju srčanih bolesti te je jedna od najčešće korištenih slikovnih dijagnostičkih pretraga u kardiologiji. Indikacije za ehokardiografiju su raznolike i uključuju postavljanje dijagnoze kongenitalnih i valvularnih srčanih bolesti, bolesti aorte i perikarda, kardiomiopatija te evaluaciju različitih srčanih masa. (2)

Nadalje, ključna je u procjeni abnormalnosti pokreta stijenke srca kod pacijenata sa sumnjom na srčane bolesti pružajući važne informacije za ranu dijagnozu infarkta miokarda i praćenje bolesnika sa zatajenjem srca. (16, 17)

Ehokardiografija se pokazala izuzetno korisnom u detekciji različitih vrsta kardiomiopatija, poput hipertrofične i dilatacijske kardiomiopatije. Ključna prednost ove metode njezina je neinvazivnost te nema poznatih rizika ili nuspojava (18).

Ehokardiogram generira ultrazvučne slike srčanih struktura te omogućuje preciznu procjenu protoka krvi kroz srce koristeći se Doppler tehnikom. Ova tehnika koristi se pulsirajućim ili kontinuiranim Doppler ultrazvukom za procjenu normalnog i abnormalnog protoka krvi te detekciju abnormalnih komunikacija između lijeve i desne strane srca, eventualne regurgitacije (valvularna regurgitacija) i procjenu otvaranja zalistaka u slučaju valvularne stenoze. Color Doppler, kao i spektralni Doppler, koriste se za ove svrhe. (19)

Pored toga, Doppler tehnika omogućuje mjerenje gibanja tkiva i brzine s pomoću tkivne Doppler ehokardiografije.

4.1. Transtorakalna ehokardiografija

Transtorakalna ehokardiografija dobiva se postavljanjem ultrazvučne sonde na prsnu stijenu kako bi se u stvarnom vremenu prikazale strukture srca kao dvodimenzionalni „presjek“. Ova tehnika omogućuje brzu procjenu različitih aspekata srčane strukture i funkcije. (1) Transtorakalna ehokardiografija može biti jednodimenzionalna, dvodimenzionalna i trodimenzionalna.

Jednodimenzionalni prikaz (M-mode, način pokreta, *eng.* motion-mode) koristi se istim kristalom kao odašiljačem i primateljem ultrazvučnih valova. Tijekom srčanog ciklusa srčane se strukture pomiču što rezultira pomicanjem točaka na zaslonu koji označavaju određene srčane strukture. Promatranjem dinamike tih promjena mjesta tijekom srčanog ciklusa dobiva se jednodimenzionalni prikaz srca na određenoj poziciji.

Dvodimenzionalni prikaz (B-mode, način svjetline, *eng.* brightness-mode) koristi se različitim tonovima sive skale kako bi prikazao točke na zaslonu ultrazvučnog uređaja ovisno o intenzitetu reflektiranih ultrazvučnih valova. Brzina obnavljanja slike stvara dojam stvarnog gibanja struktura srca tijekom vremena. Za dvodimenzionalno snimanje obično se koriste nekoliko projekcija – projekcije u dugoj i kratkoj osi te projekcije četiriju srčanih šupljina.

Trodimenzionalni prikaz (3D-mode) temelji se na rekonstrukciji slike srca što se postiže 3D sondom koja sadrži 512 piezoelektričnih kristala raspoređenih u tri prostorne ravnine,

čime se ukupno dobiva 4096 linija koje tvore sliku piramidalnog oblika. Ova tehnika omogućuje detaljnu anatomsku i patofiziološku procjenu srčanih struktura pružajući slike u stvarnom vremenu.

4.2. Doppler ehokardiografija

Doplerska ehokardiografija koristi se ultrazvukom kako bi odredila brzinu, smjer i tip protoka krvi unutar srca i krvnih žila. Ovaj postupak temelji se na Dopplerovu principu prema kojem se zvučni valovi odbijaju od pokretnih objekata, poput crvenih krvnih stanica, što uzrokuje promjenu u njihovoj frekvenciji. Kada se ultrazvučni valovi visoke frekvencije odašilju duž smjera krvnog toka, valovi koje su reflektirali eritrociti vraćaju se nižom frekvencijom zbog promjene brzine krvi, a to se naziva frekvencijskim pomakom. (2)

Doplerska ehokardiografija pruža korisne informacije o valvularnoj regurgitaciji gdje se primjećuje obrnuti smjer protoka krvi i prisutnost turbulencije te se omogućuje otkrivanje tlakovnih gradijenata na stenoziranim zalisticima. Na primjer, normalna brzina sistoličkog protoka kroz aortnu valvulu u stanju mirovanja iznosi otprilike 1 m/s, dok se u prisutnosti aortne stenoze ta brzina povećava jer kroz suženi otvor krv ubrzava. U slučaju teške aortne stenoze vršna brzina u aorti može dostići 5 m/s. Procjena tlakovnog gradijenta kroz zalistak ili leziju izračunava se s pomoću modificirane Bernoullijeve jednadžbe: $\text{gradijent tlaka (mmHg)} = 4 \times (\text{vršna brzina (m/s)})^2$.

Napredne tehnike uključuju trodimenzionalnu ehokardiografiju, intravaskularni ultrazvuk, intrakardijalni ultrazvuk, tkivni doppler, te analizu deformacije miokarda.

4.3. Transezofagealna ehokardiografija

U transezofagealnoj ehokardiografiji ultrazvučni pretvarač (sonda) umetne se u jednjak kroz fleksibilnu cijev što omogućuje jasniji prikaz struktura srca, jer nema smetnji (plućnog tkiva ili kostiju) između sonde i srčanih struktura. (2) Ovaj postupak obično se izvodi uz blagu sedaciju. Sonda se pozicionira iza lijevog atrija. Posebno je koristan za vizualizaciju struktura, poput aurikule lijevog atrija, plućnih vena, torakalne aorte i interatrijskog

septuma koje se ne mogu jasno vidjeti transtorakalnom ehokardiografijom, osobito kod pacijenata koji imaju prekomjernu tjelesnu težinu ili opstruktivnu bolest dišnih putova. (1)

Visoka razlučivost slike dobivene ovom metodom čini transezofagealnu ehokardiografiju posebno korisnom za ispitivanje pacijenata s disfunkcijom umjetnih zalistaka, osobito mitralnog, kongenitalnim anomalijama kao što su: atrijalni septalni defekti, infektivnim endokarditisom (vegetacije koje su premale za otkrivanje transtorakalnom ehokardiografijom) i sistemskom embolijom (intrakardijalni trombi). (1)

4.4. Stres ehokardiografija

Stres ehokardiografija primjenjuje se u ispitivanju pacijenata kod kojih se sumnja na koronarnu arterijsku bolest, a koji nisu kandidati za test opterećenja. Osim toga, ova metoda koristi se i za otkrivanje vijabilnih dijelova miokarda. Postupak uključuje usporedbu dvodimenzionalnog ehokardiograma u stanju mirovanja s onim nakon farmakološke stimulacije umjerenom do visokom dozom inotropa, kao što su dobutamin ili, rjeđe, dipiridamol. Normalni miokard pokazuje jače kontrakcije i zadebljanje pod farmakološkim stresom, dok dijelovi miokarda s lošom opskrbom krvlju postaju ishemični i slabo kontrahiraju što rezultira abnormalnim gibanjem stijenke na snimci. Ishemični miokard pokazuje bifazični odgovor – minimalna stimulacija pojačava njegove kontrakcije, dok maksimalna stimulacija rezultira plićim i oslabljenim kontrakcijama. (2)

Stres ehokardiografija ima značajnu prednost u odnosu na test opterećenja jer omogućuje detekciju poremećaja u kontrakciji miokarda prije nego što se pojave ishemijski znakovi na elektrokardiogramu ili prije nego što se javi bol u prsima. (1) Ovaj postupak ponekad se koristi i za procjenu vijabilnosti miokarda kod pacijenata oslabljene funkcije lijeve klijetke. Primjena niske doze dobutamina može potaknuti kontrakciju miokarda koji je hiberniran, a takvim pacijentima može biti korisna operacija premosnice ili perkutana koronarna intervencija. (1)

4.5. Kontrastna ehokardiografija

U ovoj metodi ehokardiografskog pregleda kontrastno sredstvo intravenski se primjenjuje omogućujući jasno prikazivanje protoka krvi u srčanim šupljinama sa svim potencijalnim patološkim karakteristikama. (2)

4.6. Tkivni dopler

Tehnika tkivnog doplera omogućuje usporedbu i analizu kretanja pojedinih dijelova miokarda pružajući korisne informacije o kontrakciji i relaksaciji koje nisu precizno odredljive dvodimenzionalnom ehokardiografijom. Tako se mogu identificirati poremećaji relaksacije lijevog ventrikula (dijastolička disfunkcija), kao i asinkrone kontrakcije lateralne stijenke lijevog ventrikula i septuma. Ovo je iznimno važno u odlučivanju o terapiji resinkronizacije srca. (2)

5. Procjena rizika

U ovom poglavlju izneseni su načini stratifikacije rizika u VTE-u putem pregleda literature. DVT i PE kao dvije najčešće manifestacije VTE-a predstavljaju značajan medicinski problem s visokom stopom obolijevanja i smrtnosti. Prognoza PE-a ovisi o opsegu zahvaćene plućne arterijske cirkulacije i općem stanju pacijenta. Procjenjuje se da oko 10 % bolesnika umire od PE-a unutar jednog sata od pojave simptoma. Međutim, uz pravovremenu dijagnozu i odgovarajuću terapiju preživljavanje se povećava na iznad 90 %. Stoga je ključno identificirati čimbenike rizika za DVT, provesti profilaksu i preventivne mjere. S druge strane, rana dijagnoza PE-a i stratifikacija rizika ključni su za poboljšanje terapije i prognoze.

Kada je riječ o procjeni rizika za DVT, razmatra se niz čimbenika koji mogu predodrediti sklonost pojedinca za ovu komplikaciju. Među uobičajenim čimbenicima rizika za DVT su: 1. imobilizacija (npr. dugotrajno mirovanje, kao što su dugi letovi ili ležanje u krevetu, može povećati rizik od DVT), 2. kirurški zahvati (osobe čiji su operativni zahvati bili složeni, posebno ortopedske operacije ili operacije raka, imaju povećan rizik od DVT-a), 3. traume (ozljede vene mogu dovesti do stvaranja krvnog ugruška), 4. maligne bolesti

(neke vrste raka i terapije povezane s njima mogu povećati rizik od DVT-a), 5. trudnoća (trudnice imaju veći rizik od DVT-a zbog promjena u protoku krvi i faktora zgrušavanja), 6. pretilost (prekomjerna tjelesna težina ili pretilost mogu doprinijeti riziku od DVT-a), 7. pušenje (pušenje može oštetiti krvne žile i povećati rizik od stvaranja ugrušaka), 8. obiteljska anamneza (obiteljska povijest DVT-a ili poremećaja zgrušavanja može predodrediti sklonost DVT-u), 9. dob (starija dob je čimbenik rizika za DVT), 10. određena medicinska stanja (poput bolesti srca, upalnih stanja i hormonalnih poremećaja mogu povećati rizik od DVT-a). (20)

Za procjenu rizika od DVT-a kod pacijenata mogu se koristiti različiti alati ili sustavi bodovanja. Jedan od često korištenih alata su Wellsov zbroj koji dodjeljuju bodove na temelju različitih čimbenika rizika i kliničkih nalaza kako bi se procijenila vjerojatnost DVT-a. Pacijenti s visokim rizikom mogu zahtijevati dodatnu procjenu i preventivne mjere kako bi se smanjila vjerojatnost DVT-a.

Wellsov zbroj klinički je alat za predviđanje koji se koristi za procjenu vjerojatnosti DVT-a i PE-a. Ovaj sustav bodovanja, koji su razvili dr. Philip Steven Wells i njegovi kolege, pomaže zdravstvenim radnicima u stratifikaciji pacijenata na temelju rizika od tromboembolije. Za DVT kriteriji uključuju aktivni karcinom (1 bod), paralizu ili nedavnu imobilizaciju donjih ekstremiteta (1 bod), prikovanost za krevet tri ili više dana ili nedavnu veliku operaciju (1 bod), lokaliziranu osjetljivost duž dubokog venskog sustava (1 bod), otečenost cijele noge (1 bod), oticanje potkoljenice više od 3 cm u usporedbi s asimptomatskom nogom (1 bod), tjestasti edem ograničen na simptomatsku nogu (1 bod), kolateralne površinske vene (1 bod) i prethodno dokumentirani DVT (1 bod). Alternativna dijagnoza, jednako vjerojatna kao DVT, oduzima 2 boda. Ukupni rezultat kategorizira bolesnike u nisku (0 bodova, ≤ 3 % vjerojatnost), umjerenu (1 – 2 boda, 17 % vjerojatnost) ili visoku (≥ 3 boda, 75 % vjerojatnost) vjerojatnost DVT-a. To je prikazano u tablici 1. Slično tome, Wellsov zbroj za PE uključuje kliničke znakove i simptome DVT-a (3 boda), alternativna dijagnoza manje je vjerojatna od PE-a (3 boda), broj otkucaja srca iznad 100 otkucaja u minuti (1,5 bodova), imobilizaciju tri ili više dana ili operacija unutar posljednja četiri tjedna (1,5 bodova), prethodni DVT/PE (1,5 bodova), hemoptizu (1 bod) i zloćudnu bolest (1 bod) što je prikazano u tablici 2. Ukupni rezultat kategorizira bolesnike

u nisku (0 – 1 bod, 3,6 % vjerojatnost), umjerenu (2 – 6 bodova, 20,5 % vjerojatnost) ili visoku (veću od 6 bodova, 66,7 % vjerojatnost) vjerojatnost PE-a. Wellsov zbroj kvantificira varijable što olakšava donošenje odluka o daljnjem dijagnostičkom testiranju poput testova D-dimera ili slikovnih pretraga, a to ujedno osigurava učinkovitije i preciznije upravljanje pacijentima kod kojih postoji sumnja na tromboembolijska stanja.

Važno je, uz Wellsov zbroj, istaknuti Caprinijev zbroj prilikom procjene rizika od venske tromboembolije. Razvio ga je dr. Joseph A. Caprini, vaskularni kirurg, a njegov sustav bodovanja široko se primjenjuje u procjeni rizika od VTE-a kod pacijenata, podvrgnutih operaciji ili hospitalizaciji. Caprinijev zbroj rezultat je njegovih temeljitih istraživanja o tromboembolijskim komplikacijama s ciljem poboljšanja ishoda pacijenata učinkovitom stratifikacijom rizika i primjenom profilaktičkih mjera.

Ovaj alat široko je korišten u procjeni vjerojatnosti VTE-a uključujući DVT i PE te nam pomaže u utvrđivanju potrebe za profilaktičkim mjerama kako bi se ova stanja spriječila, a to se posebno odnosi na kirurške i hospitalizirane pacijente .

Caprinijev zbroj izračunava se dodjeljivanjem bodova različitim čimbenicima rizika pri čemu ukupni rezultat pokazuje pacijentovu razinu rizika za VTE. Čimbenici rizika i njihovi odgovarajući bodovi uključuju dob (41 – 60 godina = 1 bod, 61 – 74 godine = 2 boda, ≥75 godina = 3 boda), vrstu operacije (manja operacija = 1 bod , veća operacija >45 minuta = 2 boda, velika elektivna ortopedska operacija = 5 bodova) i povijest VTE-a (osobna povijest DVT-a ili PE-a = 3 boda, obiteljska povijest VTE-a = 1 bod). Dodatni bodovi daju se medicinskim stanjima kao što su: zatajenje srca (1 bod), zatajenje disanja (1 bod) i aktivni maligni tumor (2 boda). Trauma ili imobilizacija također pridonose rezultatu pri čemu nedavna trauma, imobilizacija ili mirovanje u krevetu i gipsani zavoj dodaju po 1 bod.

Tablica 3.: Bodovanje u Caprinijevu zbroju

Klinička značajka	Broj bodova
Dob	41-60 +1
	61-74 +2
	≥75 +3
Vrsta operacije	manja operacija = 1 bod
	veća op. >45 minuta = 2 boda
	ortopedska op. = 5 bodova
Događaji u zadnjih mjesec dana:	
Veliki kirurški zahvat	1
Kronično srčano zatajenje	1
Sepsa	1
Upala pluća	1
Imobilizacija gipsom	2
Prijelom kuka, zdjelice ili noge	5
Moždani udar	5
Višestruka trauma	5
Akutna ozlj. leđ. moždine koja uzrokuje paralizu	5
Bolesti vena ili poremećaji zgrušavanja krvi:	
Varikozne vene	1
Trenutno otečene noge	1
Trenutni središnji venski put	2
Povijest DVT ili PE	3
Obiteljska povijest tromboze	3
Pozitivni faktor V Leiden	3
Pozitivan protrombin 20210A	3
Povišen homocistein u serumu	3
Pozitivan lupus antikoagulant	3
Povišena antikardiolipinska antitijela	3
Trombocitopenija izazvana heparinom	3
Druge kongenitalne ili stečene trombofilije	3
Mobilnost	Mobilan +0
	oporavak u krevetu +1
	>72 sata u krevetu +2
Drugo u povijesti bolesti:	
Povijest upalne bolesti crijeva	1
BMI >25	1
Akutni infarkt miokarda	1
Kronična opstruktivna plućna bolest	1
Sadašnji ili prethodni zloćudni tumor	2
Ostali čimbenici rizika	1

Ostali čimbenici uključuju pretilost (BMI ≥30) koja dodaje 1 bod, korištenje hormonske nadomjesne terapije (1 bod), korištenje oralnih kontraceptiva (1 bod), proširene vene (1 bod), trudnoću ili postpartum (1 bod), povijest neobjašnjivih mrtvorođenčeta ili rekurentni

spontani pobačaj (1 bod), upalnu bolest crijeva (1 bod), moždani udar (1 bod), akutni infarkt miokarda (1 bod), središnji venski pristup (1 bod) i sepsu (1 bod). To je prikazano u tablici 3.

Ukupni rezultat koristi se za kategorizaciju bolesnika u različite razine rizika koje usmjeravaju profilaktičke mjere. Za pacijente s niskim rizikom (0 – 1 bod) obično je dovoljno rano kretanje. Onima s umjerenim rizikom (2 boda) može biti korisna mehanička profilaksa, kao što je kompresivni zavoj ili niska doza antikoagulacije. Visokorizični pacijenti (3 – 4 boda) obično trebaju farmakološku profilaksu, kao što je heparin niske molekularne težine, ili kombinaciju mehaničke i farmakološke profilakse. Za one s najvećim rizikom (≥ 5 bodova), opravdane su agresivnije profilaktičke mjere u kojima se najčešće kombiniraju mehaničke i farmakološke mjere.

Sustavnom procjenom čimbenika rizika Caprinijev zbroj pomaže u smanjenju učestalosti VTE-a čime se poboljšavaju rezultati liječenja. (21, 22)

Procjena rizika kod bolesnika s PE-om uključuje pristup „korak po korak“ kako bi se odredila ozbiljnost stanja i odredile odgovarajuće strategije liječenja. Ključni koraci u procjeni rizika za pacijente s plućnom embolijom prije svega su identifikacija visokorizičnih pacijenata. Visokorizični pacijenti oni su s hemodinamskom nestabilnošću definiranom sistoličkim krvnim tlakom ispod 90 mmHg dulje od 15 minuta u odsutnosti hipovolemije, sepse ili aritmije ili potrebe za vazopresorima u kombinaciji s hipoperfuzijom krajnjih organa. Smatra se da su hemodinamski nestabilni bolesnici pod visokim rizikom rane smrtnosti i zahtijevaju brzu dijagnozu i reperfuziju. U klasifikaciji pacijenata niskog rizika niskorizični bolesnici oni su koji su stabilni i ne pokazuju znakove hemodinamske nestabilnosti. Različiti klinički zbrojevi, kao što su indeks težine plućne embolije (PESI) i pojednostavljeni PESI (sPESI), mogu pomoći u identifikaciji pacijenata niskog rizika koji bi mogli biti prikladni za izvanbolničko liječenje. Ova dva zbroja prikazani su u tablici 4.

Tablica 4.: PESI i sPESI klinički zbrojevi

Klinička značajka	PESI	pojednostavljeni PESI
Dob	dob u godinama	1 bod (ako je dob iznad 80 god.)
Muški spol	10 bodova	0
Maligna bolest	30 bodova	1 bod
Kronično srčano zatajenje	10 bodova	1 bod
Kronična plućna bolest	10 bodova	
Puls \geq 110 otkucaja u minuti	20 bodova	1 bod
Sistolički krvi tlak $<$ 100 mmHg	30 bodova	1 bod
Frekvencija disanja $>$ 30 u minuti	20 bodova	0
Tjelesna temperatura $<$ 36°C	20 bodova	0
Poremećen mentalni status	60 bodova	0
Arterijski oksihemoglobin zasićenost $<$ 90%	20 bodova	0

Indeks težine plućne embolije (PESI) klinički je alat koji se koristi za procjenu težine i prognoze bolesnika s plućnom embolijom (PE). Alat pomaže u stratificiranju pacijenata na temelju rizika od smrtnosti i štetnih ishoda. Kriteriji i odgovarajući bodovi za PESI su sljedeći: dob (1 bod godišnje), muški spol (10 bodova), rak (30 bodova), zatajenje srca (10 bodova), kronična bolest pluća (10 bodova), puls od 110 otkucaja u minuti ili više (20 bodova), sistolički krvni tlak ispod 100 mm Hg (30 bodova), respiratorni ritam od 30 udisaja u minuti ili više (20 bodova), temperatura ispod 36 °C (20 bodova), mentalne promjene status (60 bodova), a arterijska saturacija kisikom ispod 90 % (20 bodova). Na temelju ukupnog broja bodova pacijenti se svrstavaju u pet klasa rizika: Klasa I (vrlo nizak rizik) – 0 - 65 bodova i 30-dnevnom stopom smrtnosti 0 – 1,6 %, Klasa II (niski rizik) – 66 – 85 bodova i 30-dnevnu stopu smrtnosti 1,7 – 3,5 %, Klasu III (srednji rizik) – 86 – 105 bodova i 30-dnevnu stopu smrtnosti 3,2 – 7,1 %, Klasu IV (visoki rizik) – 106 – 125 bodova i 30-dnevna smrtnost 4,0 – 11,4 %, i Klasa V (vrlo visok rizik) s više od 125 bodova i 30-dnevna smrtnost od 10-24,5 %. PESI se naširoko koristi za identifikaciju niskorizičnih pacijenata koji bi mogli biti kandidati za izvanbolničko liječenje, kao i visokorizičnih pacijenata kojima je možda potrebno intenzivnije praćenje i liječenje. (23)

Daljnja klasifikacija plućne embolije srednjeg rizika uključuje bolesnike s PESI III-V ili sPESI ≥ 1 koji imaju 30-dnevnu smrtnost između 5 % i 15 %. Dodatni markeri disfunkcije desne klijetke i zatajenja cirkulacije mogu pomoći u daljnjoj stratificiranju pacijenata sa srednje niskim rizikom i identificiranju onih sa srednje visokim rizikom. Procjena funkcije desne klijetke presudna je u određivanju težine plućne embolije i donošenju odluka o liječenju. Različiti modaliteti snimanja, kao što je ehokardiografija, mogu se koristiti za procjenu funkcije desne klijetke i identificiranje bolesnika s većim rizikom od neželjenih ishoda. (24)

Točna procjena rizika kod bolesnika s VTE-om ključna je za određivanje prognoze i donošenje terapijskih odluka. Srčani biomarkeri i ehokardiografija pojavili su se kao ključni alati u ovom kontekstu.

U slučaju VTE-a, osobito PE-a, desna klijetka može biti pod napetošću zbog povećanog plućnog arterijskog tlaka što dovodi do oslobađanja specifičnih biomarkera. Troponini i natriuretski peptidi (BNP i NT-proBNP) najčešće su korišteni biomarkeri u ovom scenariju. Povišene razine srčanih troponina ukazuju na ozljedu miokarda i povezane su s lošijim ishodima PE-a. Određivanje troponina pomaže identificirati pacijente s većim rizikom od neželjenih događaja, poput smrti ili ponovne tromboembolije. Čak i umjereno povišene razine troponina mogu značiti povećan rizik od smrtnosti kod pacijenata s akutnim PE-om. (25)

BNP i NT-proBNP također su markeri srčanog stresa i povišeni su u slučajevima disfunkcije desne klijetke. Visoke razine ovih peptida koreliraju s povećanom smrtnošću i lošim ishodima kod PE-a. (26)

Srčani biomarkeri imaju značajnu ulogu u identifikaciji pacijenata s VTE-om s većim rizikom od neželjenih ishoda. (27) Povećane razine biomarkera, kao što su troponin i moždani natriuretski peptid (BNP), povezane su s povećanom smrtnošću i nuspojavama kod pacijenata s VTE-om. Ti biomarkeri pružaju važne informacije o srčanom stresu, ozljedi miokarda i disfunkciji desne klijetke što su česte komplikacije kod pacijenata s VTE-om. Uključivanje srčanih biomarkera u modele stratifikacije rizika može pomoći u

razlikovanju pacijenata s VTE-om niskog, srednjeg i visokog rizika što pomaže u odlučivanju o liječenju i poboljšava ishode. (28, 29)

Ehokardiografija, kao neinvazivna tehnika snimanja koja omogućuje stvarno-vremensku vizualizaciju srca u kontekstu VTE-a, prvenstveno se koristi za procjenu funkcije desne klijetke i tlačnog opterećenja. Ehokardiografija može otkriti povećanje desne klijetke i hipokineziju što su pokazatelji povećanog rizika kod PE-a. Prisutnost disfunkcije desne klijetke na ehokardiografiji povezana je s većim rizikom od kratkotrajne smrtnosti i može utjecati na izbor između konzervativnog liječenja i agresivnijih modaliteta liječenja, kao što je tromboliza. (30)

Ehokardiografija ključna je slikovna metoda za procjenu srčane funkcije kod bolesnika s VTE-om, osobito u identificiranju disfunkcije desne klijetke, markera loše prognoze. (22) Ehokardiografija omogućuje kvantitativne procjene funkcije desnog ventrikula, kao što su sistolička ekscurzija trikuspidalne anularne ravnine (TAPSE), omjer desne klijetke naprema lijevoj klijetki i globalnu longitudinalnu deformaciju desne klijetke. (31) Ovi markeri pružaju objektivne mjere funkcije desnog ventrikula i pomažu u stratifikaciji rizika. (32, 33) Navedeno je prikazano u tablici 5.

Kombinacija srčanih biomarkera s ehokardiografskim nalazima dodatno povećava točnost stratifikacije rizika kod VTE-a. (28) Na primjer, pacijenti s povišenim troponinom i dokazima disfunkcije desne klijetke na ehokardiografiji imaju posebno lošu prognozu i zahtijevaju agresivniji terapijski pristup. S druge strane, pacijenti s normalnim razinama biomarkera i bez znakova disfunkcije desne klijetke imaju dobru prognozu, te ne zahtijevaju dulju hospitalizaciju. (34)

Tablica 5.: Prognoštička vrijednost ehokardiografskih markera. Modificirano prema Konstantinides SV i sur. (10). (u zagradama su prikazani 95% intervali pouzdanosti).

Parametar	Broj pacijenata	Dizajn studije	Ref.	Granična vrijednost	Smrtni ishod	omjer izgleda	osjetljivost (%)	specifičnost (%)	negativna prediktivna vrijednost (%)	pozitivna prediktivna vrijednost (%)
Disfunkcija desnog ventrikula	1249	meta analiza	35	brojni kriteriji	svi uzroci	2.4 (1.3-4.3)	74 (61-84)	54 (51-56)	98 (96-99)	8 (6-10)
omjer promjera desnog naprema lijevog ventrikula	782	prospektivna kohorta	36	≥1.0	svi uzroci	35.7 (3.4-381.0)	21 (10-39)	83 (80-86)	96 (94-97)	6 (2-11)
					vezani uz PE	8.9 (1.1-74.7)	50 (20-80)	83 (80-86)	99 (98-100)	4 (2-9)
	411	prospektivna kohorta	37	≥1.0	vezani uz PE	3.9 (1.5-10.2)	61 (39-84)	73 (68-78)	97 (91-99)	13 (5-20)
TAPSE	782	prospektivna kohorta	36	≤16mm	svi uzroci	2.4 (1.2-4.7)	34 (21-52)	82 (79-85)	96 (95-98)	8 (5-14)
					vezani uz PE	4.4 (1.3-15.3)	50 (24-76)	82 (79-84)	99 (98-100)	3 (1-8)
	411	prospektivna kohorta	37	<16mm	vezani uz PE	27.9 (6.2-124.6)	82 (59-100)	86 (81-90)	99 (98-100)	21 (9-33)
McConnellov znak	411	prospektivna kohorta	37	prisutan	vezani uz PE	3.6 (1.5-8.7)	45 (23-67)	82 (78-86)	97 (95-99)	12 (5-19)
Trombi u desnom srcu	15220	meta analiza	38	prisutni	svi uzroci	3.0 (2.2-4.1)	13 (11-16)	97 (96-97)	96 (95-96)	17 (14-20)
	12955	meta analiza	38	prisutni	vezani uz PE	4.8 (2.0-11.3)	26 (20-33)	97 (96-97)	99 (99-99)	10 (8-13)

Korištenje ehokardiografije za procjenu rizika kod akutnog PE-a razvija se, s fokusom na kvantitativne procjene funkcije desnog ventrikula, kako bi se poboljšala prognoza i donijele odluke o liječenju. (32, 33) Buduća bi istraživanja trebala biti usmjerena na potvrđivanje ehokardiografskih modela predviđanja rizika kod pacijenata s VTE-om što bi potencijalno moglo dovesti do personaliziranih i učinkovitijih strategija liječenja. (28)

Na primjer, model koji uključuje lako mjerljive ehokardiografske markere, kao što su TAPSE i SVI, može biti koristan u predviđanju nepovoljnih ishoda kod akutnog PE-a. (32,

33) TAPSE se odnosi na sistoličku ekskurziju trikuspidalne anularne ravnine, dok je SVI indeks udarnog volumena i odražava učinkovitost lijeve klijetke. (39, 40)

Nakon početne dijagnoze PE-a neposredna smrtnost najveća je kod onih bolesnika s ehokardiografskim dokazima disfunkcije desne klijetke ili kardiogenog šoka. Najveći je rizik od ponovnog javljanja PE-a u prvih 6 do 12 mjeseci nakon početnog događaja pri čemu će oko jedne trećine pojedinaca doživjeti daljnji događaj unutar 10 godina. Pacijenti s disfunkcijom desnog ventrikula nakon 3 mjeseca trebaju ponovni ehokardiogram kako bi se procijenila prisutnost kronične tromboembolijske plućne hipertenzije (CTEPH). Indeks težine plućne embolije (PESI) može predvidjeti 30-dnevni ishod, a pacijenti s niskim rizikom mogu se razmotriti za izvanbolničko liječenje ili rani otpust. (23)

Procjena rizika od rane smrtnosti zbog PE-a određuje se kliničkom klasifikacijom (tablica 6.) koja se temelji na bolničkoj ili 30-dnevnoj smrtnosti i kliničkim pokazateljima. Prema toj klasifikaciji, PE se dijeli na:

1. Plućnu emboliju s visokim rizikom karakteriziranu stanjem hemodinamske nestabilnosti uključujući srčani arrest, opstruktivni šok ili perzistentnu hipotenziju.
2. Plućnu emboliju sa srednje visokim rizikom koja uključuje disfunkciju desnog ventrikula i povišene razine srčanog troponina.
3. Plućnu emboliju sa srednje niskim rizikom gdje su prisutne disfunkcija desnog ventrikula ili povišene razine srčanog troponina.
4. Plućnu emboliju s niskim rizikom koja ne pokazuje indikacije rizika.

Tablica 6.: Podjela PE-a po očekivanom riziku od rane smrtnosti. Modificirano prema Konstantinides SV i sur. (10)

Pokazatelji rizika			
Rizik od smrtnosti	Hemodinamska nestabilnost	Disfunkcija desnog ventrikula	Povećana razina srčanog troponina
visoki (>15%)	+	nije potrebno utvrditi	nije potrebno utvrditi
srednje visoki(7-15%)	-	+	+
srednje niski (3-6%)	-	+/-	-/+
niski (<1%)	-	-	-

U akutnoj fazi visokorizičnog PE-a ehokardiografija ima značajnu dijagnostičku vrijednost jer potvrđuje ili isključuje druge uzroke hemodinamskog poremećaja, dok akutno opterećenje desnog ventrikula potvrđuje dijagnozu PE-a. Integracija srčanih biomarkera i ehokardiografije u kliničku praksu omogućuje precizniju prilagodbu liječenja VTE-a. To omogućuje identifikaciju visokorizičnih pacijenata koji bi mogli imati koristi od naprednih terapija, poput trombolize ili mehaničke trombektomije, dok istovremeno identificira niskorizične pacijente koji se mogu sigurno liječiti manje intenzivnim strategijama. Takav prilagođeni pristup optimizira rezultate liječenja i efikasno se koristi resursima. (2)

Srčani biomarkeri i ehokardiografija zajedno doprinose procjeni rizika pacijenata s VTE-om. Pružajući vrijedne informacije o srčanom stresu i funkciji desnog ventrikula, ovi alati pomažu kliničarima u klasifikaciji pacijenata prema riziku od neželjenih ishoda te prilagođavanju terapijskih strategija. Njihova kombinirana primjena predstavlja značajan napredak u liječenju VTE-a poboljšavajući sigurnost pacijenata i kliničku učinkovitost.

6. Zaključak

Zaključno, integracija srčanih biomarkera i ehokardiografije ključna su u procjeni rizika kod bolesnika s VTE-om. Ovi dijagnostički alati pružaju vrijedne uvide u srčanu funkciju, hemodinamski status i prognozu pomažući kliničarima u stratifikaciji pacijenata prema njihovu riziku i optimiziranju terapijskog pristupa za poboljšanje ishoda. Daljnja istraživanja i prospektivne kliničke studije nužne su kako bi se potvrdila i unaprijedila primjena ovih alata u procjeni rizika VTE-a.

7. Zahvale

Zahvala mojem mentoru, prof. dr. sc. Mislavu Vrsaloviću koji mi je strpljivo i predano prenosio dragocjene savjete, ali i bogato znanje i iskustvo koji su mi neizmjereno pomogli u stvaranju ovog rada.

Za podršku i ljubav hvala mojoj obitelji, prijateljima i djevojci. Njihova podrška i vjera u moje snove bili su mi snažna i važna inspiracija za sve izazove.

8. Literatura

1. Penman ID, Ralston SH, Strachan MWJ, Hobson R, editors. Davidson's principles and practice of medicine. 24. izd. London: Elsevier Health Sciences; 2022.
2. Petrač D, Lukenda J. Interna medicina. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2021.
3. Broen K, Scholtes B, Vossen R. Predicting the need for further thrombosis diagnostics in suspected DVT is increased by using age adjusted D-dimer values. *Thromb Res.* 2016 Sep; 145:107-8. doi: 10.1016/j.thromres.2016.08.011.
4. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, Brekelmans MPA, Büller HR, Elias A, Farge D, Konstantinides S, Palareti G, Prandoni P, Righini M, Torbicki A, Vlachopoulos C, Brodmann M. Diagnosis and management of acute

deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2018 Dec 14; 39(47): 4208-4218. doi: 10.1093/eurheartj/ehx003.

5. Modi S, Deisler R, Gozel K, Reicks P, Irwin E, Brunsvold M, Banton K, Beilman GJ. Wells criteria for DVT is a reliable clinical tool to assess the risk of deep venous thrombosis in trauma patients. *World J Emerg Surg*. 2016 Jun 8; 11: 24. doi: 10.1186/s13017-016-0078-1.
6. Banfić Lj. Smjernice za dijagnozu, liječenje i sprječavanje venske tromboze. *Cardiol Croat*. 2016 Sep; 11(9): 351 – 374. doi: 10.15836/ccar2016.351
7. Vrsalović M. Prevencija i liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije. *Medix*. 2016 Jul/Aug; 121/122: 140-144.
8. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija*. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
9. Singh S, Goel A. A study of modified Wells score for pulmonary embolism and age-adjusted D-dimer values in patients at risk for deep venous thrombosis. *J Family Med Prim Care*. 2023 Sep; 12(9): 2020-2023. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_2455_22.
10. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ní Áinle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 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 Jan 21; 41(4): 543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
11. Halushka PV, Goodwin AJ, Halushka MK. Opportunities for microRNAs in the Crowded Field of Cardiovascular Biomarkers. *Annu Rev Pathol*. 2019 Jan 24; 14: 211-238. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012827.
12. Hadziselimovic E, Greve AM, Sajadieh A, Olsen MH, Kesäniemi YA, Nienaber CA, Ray SG, Rossebø AB, Wachtell K, Nielsen OW. Association of high-sensitivity troponin T with outcomes in asymptomatic non-severe aortic stenosis: a post-hoc

- substudy of the SEAS trial. *EClinicalMedicine*. 2023 Feb 28; 58:101875. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101875.
13. Hadziselimovic E, Greve AM, Sajadieh A, Olsen MH, Kesäniemi YA, Nienaber CA, Ray SG, Rossebø AB, Willenheimer R, Wachtell K, Nielsen OW. Association of Annual N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurements With Clinical Events in Patients With Asymptomatic Nonsevere Aortic Stenosis: A Post Hoc Substudy of the SEAS Trial. *JAMA Cardiol*. 2022 Apr 1; 7(4): 435-444. doi: 10.1001/jamacardio.2021.5916.
 14. Rao SP, Miller S, Rosenbaum R, Lakier JB. Cardiac troponin I and cardiac enzymes after electrophysiologic studies, ablations, and defibrillator implantations. *Am J Cardiol*. 1999 Aug 15; 84(4): 470, A9. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00337-9.
 15. Hager K, Platt D. Fibrin degeneration product concentrations (D-dimers) in the course of ageing. *Gerontology*. 1995; 41(3): 159-65. doi: 10.1159/000213677.
 16. Oh JK. Echocardiography in heart failure: beyond diagnosis. *Eur J Echocardiogr*. 2007 Jan; 8(1): 4-14. doi: 10.1016/j.euje.2006.09.002.
 17. Modin D, Andersen DM, Biering-Sørensen T. Echo and heart failure: when do people need an echo, and when do they need natriuretic peptides? *Echo Res Pract*. 2018 Jun; 5(2). doi: 10.1530/ERP-18-0004.
 18. Hanton G, Eder V, Rochefort G, Bonnet P, Hyvelin JM. Echocardiography, a non-invasive method for the assessment of cardiac function and morphology in preclinical drug toxicology and safety pharmacology. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008 Jun; 4(6): 681-96. doi: 10.1517/17425255.4.6.681.
 19. D Filipiak, J D Kasprzak, P Lipiec. Novel handheld ultrasound with spectral Doppler modality allows for reliable valvular blood flow velocity assessment. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 2023; 24(Suppl.1): 436-7. doi: 10.1093/ehjci/jead119.275
 20. Pandey A, Patni N, Singh M, Guleria R. Assessment of risk and prophylaxis for deep vein thrombosis and pulmonary embolism in medically ill patients during their early days of hospital stay at a tertiary care center in a developing country. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5: 643-8. doi: 10.2147/vhrm.s6416.

21. Hayssen H, Cires-Drouet R, Englum B, Nguyen P, Sahoo S, Mayorga-Carlin M, Siddiqui T, Turner D, Yesha Y, Sorkin JD, Lal BK. Systematic review of venous thromboembolism risk categories derived from Caprini score. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2022 Nov; 10(6): 1401-1409.e7. doi: 10.1016/j.jvsv.2022.05.003.
22. Cronin M, Dengler N, Krauss ES, Segal A, Wei N, Daly M, Mota F, Caprini JA. Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 Version). *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019 Jan-Dec; 25: 1076029619838052. doi: 10.1177/1076029619838052.
23. Dentali F, Riva N, Turato S, Grazioli S, Squizzato A, Steidl L, Guasti L, Grandi AM, Ageno W. Pulmonary embolism severity index accurately predicts long-term mortality rate in patients hospitalized for acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2013 Dec; 11(12): 2103-10. doi: 10.1111/jth.12420.
24. Leidi A, Bex S, Righini M, Berner A, Groscurin O, Marti C. Risk Stratification in Patients with Acute Pulmonary Embolism: Current Evidence and Perspectives. *J Clin Med.* 2022 Apr 30;11(9):2533. doi: 10.3390/jcm11092533. PMID: 35566658; PMCID: PMC9104204.
25. Lee Chuy K, Hakemi EU, Alyousef T, Dang G, Doukky R. The long-term prognostic value of highly sensitive cardiac troponin I in patients with acute pulmonary embolism. *Clin Cardiol.* 2017 Dec; 40(12): 1271-1278. doi: 10.1002/clc.22823.
26. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczyński G, Szulc M, Kurzyna M, Fijałkowska A, Kuch-Wocial A, Chlewicka I, Torbicki A. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2003 Oct; 22(4): 649-53. doi: 10.1183/09031936.03.00023303.
27. Chowdhury JM, Brown P, Kasarabada A. Risk stratification of pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med.* 2023 Sep 1;29(5):363-369. doi: 10.1097/MCP.0000000000000998.
28. Bergl PA, Heresi GA. Refining Risk Stratification in Pulmonary Embolism: A Step Forward. *Chest.* 2020 Sep; 158(3): 858-859. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.001.
29. Duffett L, Castellucci LA, Forgie MA. Pulmonary embolism: update on management and controversies. *BMJ.* 2020 Aug 5; 370. doi: 10.1136/bmj.m2177.

30. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J*. 1997 Sep; 134(3): 479-87. doi: 10.1016/s0002-8703(97)70085-1.
31. Lyhne MD, Kabrhel C, Giordano N, Andersen A, Nielsen-Kudsk JE, Zheng H, Dudzinski DM. The echocardiographic ratio tricuspid annular plane systolic excursion/pulmonary arterial systolic pressure predicts short-term adverse outcomes in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021 Feb 22; 22(3): 285-294. doi: 10.1093/ehjci/jeaa243.
32. Dahhan T, Alenezi F, Samad Z, Rajagopal S. Echocardiography in the Risk Assessment of Acute Pulmonary Embolism. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017 Feb; 38(1): 18-28. doi: 10.1055/s-0036-1597563.
33. Becattini C, Agnelli G. Risk stratification and management of acute pulmonary embolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2; 2016(1): 404-412. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.404.
34. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest*. 2004 Apr; 125(4): 1539-45. doi: 10.1378/chest.125.4.1539.
35. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care*. 2011 Mar 28; 15(2): R103. doi: 10.1186/cc10119.
36. Lobo JL, Holley A, Tapson V, Moores L, Oribe M, Barrón M, Otero R, Nauffal D, Valle R, Monreal M, Yusen RD, Jiménez D; PROTECT and RIETE investigators. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2014 Jul; 12(7): 1020-7. doi: 10.1111/jth.12589.
37. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciużyński M, Kurnicka K, Dzikowska-Diduch O, Palczewski P, Wyzgal A. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Jun; 7(6): 553-60. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.11.004.

38. Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R, Nieto R, Fernández S, Zamorano JL, Monreal M, Torbicki A, Yusef RD, Jiménez D. Prognostic Significance of Right Heart Thrombi in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2017 Feb; 151(2): 409-416. doi: 10.1016/j.chest.2016.09.038.
39. Feger J, Weerakkody Y, Tricuspid annular plane systolic excursion. Reference article, [Internet] Radiopaedia.org [Pristupljeno na 14. 06. 2024.] doi: 10.53347/rID-86469. Dostupno na: <https://radiopaedia.org/articles/tricuspid-annular-plane-systolic-excursion>
40. Lavine SJ, Obeng GB. The relation of left ventricular geometry to left ventricular outflow tract shape and stroke volume index calculations. *Echocardiography*. 2019 May; 36(5): 905-915. doi: 10.1111/echo.14323.

9. Životopis

Rođen sam 25. srpnja 1999. u Zagrebu. Završio sam Osnovu školu kralja Tomislava na zagrebačkoj Trešnjevci i XV. Gimnaziju (MIOC) u Zagrebu. Sada privodim kraju studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, trenutno s prosjekom ocjena 4.86.

Za vrijeme studija imao sam priliku raditi u laboratoriju profesora Predraga Sikirića, tako da sam autor ili koautor 28 znanstvenih radova te imam h-index 11 prema znanstvenoj bazi Scopus. Također sam autor ili koautor 36 kongresnih sažetaka.

Tijekom studija nagrađen sam Dekanovom nagradom 2019. za postignuti uspjeh i Rektorovom nagradom 2023. za timski znanstveni rad. Također, pomagao sam i u podučavanju mlađih kolega kao demonstrator na Katedri za kirurgiju.

Osim akademskih postignuća 2024. imao sam privilegiju stažirati u uredu zastupnika Karla Resslerera u Europskom parlamentu. Ovo iskustvo pružilo mi je vrijedan uvid u način rada Europske unije i donošenje političkih odluka. U slobodno vrijeme bavio sam se karateom i tamo promaknut u zvanje 1. dan crni pojas u Shotokan stilu.