



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Јелена М. Бошковић Секулић

**РАЗЛИКА У ЗНАЧАЈУ ПАРАМЕТАРА
СКЕНЕРСКЕ ПЛУЋНЕ АНГИОГРАФИЈЕ
КОД АКУТНЕ ПЛУЋНЕ ТРОМБОЕМБОЛИЈЕ
У ОДНОСУ НА ПОЛ**

докторска дисертација

Крагујевац, 2025.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Jelena M. Bošković Sekulić

**THE DIFFERENCE IN THE IMPORTANCE OF
THE PARAMETERS OF THE COMPUTER
TOMOGRAPHY PULMONARY
ANGIOGRAPHY IN ACUTE PULMONARY
THROMBOEMBOLISM IN RELATION TO SEX**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2025.

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Аутор	
Име и презиме:	Јелена БОШКОВИЋ СЕКУЛИЋ
Датум и место рођења:	18.06.1976.
Садашње запослење:	УКЦ Крагујевац
Докторска дисертација	
Наслов:	„РАЗЛИКА У ЗНАЧАЈУ ПАРАМЕТАРА СКЕНЕРСКЕ ПЛУЋНЕ АНГИОГРАФИЈЕ КОД АКУТНЕ ПЛУЋНЕ ТРОМБОЕМБОЛИЈЕ У ОДНОСУ НА ПОЛ“
Број страница:	92
Број слика:	5 слика, 12 графикона, 15 табела
Број библиографских података:	166
Установа и место где је рад израђен:	Клиника за ургентну интерну медицину и Институт за радиологију, Војномедицинска академија, Београд
Научна област (УДК):	Медицина
Ментор:	др Слободан Обрадовић, редовни професор, Медицински факултет ВМА, Универзитет одбране МО РС
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације:	
IV-03-667/49 од 25.09.2024.	

ЛИСТА СКРАЋЕНИЦА

ПТЕ - плућна тромбоемболија

ВТЕ - венска тромбоемболија

ESC - *European Society of Cardiology* – Европско удружење кардиолога

ICOPER - *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*

MAPPET - *Management Strategies and Determinants of Outcome in Acute Pulmonary Embolism Trial*

PIOPED - *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis*

ДК - десна комора

СТРА - *Computer Tomography's Pulmoangiography* – скенерска пулмоангиографија

PAOI - *Pulmonary Artery Obstruction Index*

HU - *Hounsfield Units*

ЛК - лева комора

ДК/ЛК - однос дијаметара десне и леве коморе

MMS - *Modified Miller's Score* – модификовани Милеров скор

РТГ П/С - рентгенграфија плућа и срца

ACR - *American College of Radiology*

МР - магнетна резонанца

CD - *color doppler*

TAPSE - *Tricuspid annular plane systolic excursion*

СПДК - систолни притисак десне коморе

BMI - *Body Mass Index* - индекс телесне тежине

BNP - *Brain natriuric peptid*

NT-proBNP - прекурсор *Brain natriuric peptid*

ЕКГ - електрокардиографија

PERT - *Pulmonary Embolism Response Team*

PESI - *Pulmonary Embolism Severity Inde^x*

sPESI - *simplified Pulmonary Embolism Severity Index*

AHA - *American Heart Association*

ACCP - *American College of Chest Physicians*

ОАК - орални антикоагуланси

НОАК - нови орални антикоагуласи

UHF - *Unfrugmented Heparin*

EBSS - *Embolic Burden Score System*

MIP - *Maximum intensity projection*

URL - *Upper Range Limit*

BNP/URL - однос нивоа *BNP (brain natriuretic peptide)* и *upper range limit*

DM - *Diabetes Mellitus*

SpO² - засићење кисеоником

PaO² - парцијални притисак кисеоника

STEMI - срчани удар са потпуном оклузијом коронарне артерије

САЖЕТАК

Параметри на скенерској плућној ангиографији (присуство централног тромба, однос базалног дијаметра десне и леве коморе > 1.0 и број сегмената у којима је детектован тромб), користе се као предиктивне вредности за степен и исход плућне тромбоемболије (ПТЕ).

Тема студије је поређење корелација ових параметара, са интрахоспиталним морталитетом, узрокованим ПТЕ, нивоом пораста *BNP* (*Brain Natriuretic peptide*) и његовог прекурсора *NT-proBNP*, као и систолним артеријским крвним притиском и срчаном фреквенцом, на пријему, код пацијената са акутном ПТЕ, верификованој на скенерској плућној ангиографији (*СТРА*), у зависности од пола пацијената.

Истраживање је реализовано као клиничка опсервациона студија по типу опсервационе ретроспективне кохортне студије, у коју су укључени консекутивни пацијенти са акутном ПТЕ, која је потврђена на *СТРА*, у периоду 2015-2022. године, из мултицентричног регистра, са поделом на две групе у односу на пол: 862 пацијента (53,5%) женског пола и 750 пацијената (46,5%) мушког пола.

Наше истраживање је показало да параметри на *СТРА* (присуство централног тромба, однос базалног дијаметра десне и леве коморе > 1.0 и број сегмената у којима је детектован тромб), имају предиктивне вредности за интрахоспитални морталитет узрокован ПТЕ, само код особа женског пола. Поменути параметри су у корелацији са нивоом пораста *BNP* и *NT-proBNP*, као и са артеријским крвним притиском и срчаном фреквенцом, на пријему, код особа оба пола.

Резултати ове студије допринеће утврђивању значаја параметара на *СТРА* (присуство централног тромба, однос базалног дијаметра десне и леве коморе > 1.0 и број сегмената у којима је детектован тромб), као предиктивних вредности за интрахоспитални морталитет узрокован ПТЕ, код особа женског пола.

Кључне речи: плућна тромбоемболија, скенерска плућна ангиографија, параметри на скенерској плућној ангиографији

ABSTRACT

Parameters on scanner pulmonary angiography (presence of central thrombus, the ratio of the basal diameter of the right and left ventricles > 1.0 and the number of segments in which thrombus was detected) are used as predictive values for the degree and outcome of pulmonary embolism (PE).

The subject of the study is the comparison of the correlations of these parameters, with intrahospital mortality, caused by PE, the level of BNP (Brain Natriuretic peptide) and its precursor NT-proBNP, as well as systolic arterial blood pressure and heart rate, on admission, in patients with acute PE, verified on CT pulmonary angiography (CTPA), depending on the sex of the patients.

The research was carried out as a clinical observational study of the type of observational retrospective cohort study, which included consecutive patients with acute PE, which was confirmed on a CTPA, in the period 2015-2022, from the multicenter register, with a division into two groups in relation to sex: 862 patients (53.5%) female and 750 patients (46.5%) male.

Our research showed that the parameters on the CTPA (presence of central thrombus, the ratio of the basal diameter of the right and left ventricles > 1.0 and the number of segments in which the thrombus was detected) have predictive values for in-hospital mortality caused by PE, only in women. The mentioned parameters are correlated with the level of increase in BNP and NT-proBNP, as well as with arterial blood pressure and heart rate, at admission, in persons of both sexes.

The results of this study will contribute to determining the importance of parameters on the CTPA (presence of central thrombus, the ratio of the basal diameter of the right and left ventricles > 1.0 and the number of segments in which the thrombus was detected), as predictive values for in-hospital mortality caused by PE, in women.

Key words: pulmonary thromboembolism, scan pulmonary angiography, parameters on scan pulmonary angiography

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	2
1.1. ДЕФИНИЦИЈА.....	2
1.2. ПАТОФИЗИОЛОГИЈА.....	2
1.3. ЕПИДЕМИЛОГИЈА	3
1.4. ФАКТОРИ РИЗИКА.....	4
1.5. КЛИНИЧКИ ОБЛИЦИ И СИМПТОМИ.....	5
1.6. ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ ПЛУЋНЕ ТРОМБОЕМБОЛИЈЕ.....	7
1.6.1. РАДИОЛОШКА ДИЈАГНОСТИКА ПЛУЋНЕ ТРОМБОЕМБОЛИЈЕ.....	7
1.6.2. ТРАНСТОРАКАЛНИ УЛТРАЗВУК СРЦА	11
1.6.3. ЛАБОРАТОРИЈСКИ ПАРАМЕТРИ	13
1.7. ТЕРАПИЈА ПЛУЋНЕ ТРОМБОЕМБОЛИЈЕ.....	15
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ	20
2.1. ЦИЉЕВИ	20
2.2. ХИПОТЕЗЕ.....	21
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА	23
3.1. ВРСТА СТУДИЈЕ.....	23
3.2. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ	24
3.3. УЗОРКОВАЊЕ	24
3.4. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ.....	25
3.5. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА	26
3.6. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА.....	26
3.7. МЕТОДОЛОГИЈА	27
4. РЕЗУЛТАТИ.....	32
4.1. СОЦИОДЕМОГРАФСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА	32
4.2. ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА РАЗВОЈ ПТЕ	33
4.3. КЛИНИЧКЕ И БИОХЕМИЈСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА НА ПРИЈЕМУ У БОЛНИЦУ	35
4.4. ПРЕЖИВЉАВАЊЕ ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ИСХОД ПТЕ	36
4.5. ОДНОС СТРА ПАРАМЕТАРА И НИВОА VNP	47
4.6. ОДНОС СТРА ПАРАМЕТАРА И КЛИНИЧКИХ ПАРАМЕТАРА НА ПРИЈЕМУ (СИСТОЛНИ ПРИТИСАК И СРЧАНА ФРЕКВЕНЦИЈА)	51
5. ДИСКУСИЈА.....	56
6. ЗАКЉУЧЦИ	69
7. ЛИТЕРАТУРА.....	71
8. ПРИЛОЗИ.....	86

1

УВОД

1. УВОД

1.1. ДЕФИНИЦИЈА

Плућна тромбоемболија (ПТЕ) представља делимичну или потпуну опструкцију, плућне артерије, односно њеног главног стабла и/или грана плућне артерије (главних, лобарних, сегментних и субсегментних грана) тромбним емболусима.

1.2. ПАТОФИЗИОЛОГИЈА

Код ПТЕ, емболизацијом плућне артеријске васкуларне мреже, тромбним масама, долази до поремећаја гасне размене и циркулације, на нивоу плућне артеријске васкуларне мреже. Мање тромбне масе опструирају периферније и мање гране плућне артерије, док веће тромбне масе опструирају веће, централне артерије. Тромбне масе, уколико су велике, могу се заглавити у главној грани плућне артерије, блокирајући у потпуности проток крви кроз плућну артерију, и доводећи до тзв. изненадне срчане смрти, али могу бити и тако мале да доводе до асимптоматских опструкција периферних, малих артерија. Зачепљењем делова плућне артеријске васкуларне мреже долази до раста притиска у васкуларном кориту.

Хуморални медијатори, као што су серотонин и тромбоксан, бивају ослобођени од стране активираних тромбоцита, услед чега може доћи до вазоконстрикције и удаљених грана плућне артерије, а не само артерија директно погођених тромбоемболијом [1].

Повећањем систолног притиска у плућној артерији долази до повећања *afterload* притиска десне коморе, и њеног оптерећења. Са напредовањем дисфункције десне коморе, може се јавити и последична *preload* инсуфицијенција леве коморе, чиме се ствара својеврсни *circulus vitiosus* [2].

Тромбне масе, које доводе до опструкције на нивоу плућне артеријске мреже, потичу најчешће (у преко 90% случајева) из дубоких вена доњих екстремитета, а у далеко мањем проценту из осталих делова венског система (горње и доње шупље вене, вена горњих екстремитета, те карличних и бубрежних вена). Напослетку емболуси могу потицати и из десне преткоморе, односно десне коморе [3].

Велика учесталост тромбоемболије плућне артерије тромбним масама, пореклом из вена доњих екстремитета, довела је до дефинисања новог појма - венске тромбоемболије (ВТЕ). ВТЕ се као појам, све чешће користи у медицинској литератури, и њоме се ПТЕ дефинише

као манифестација и последица дубоке венске тромбозе [4,5]. Веза дубоке венске тромбозе и ПТЕ описана је још давне 1934. године [6].

У основи свих патофизиолошких процеса, који доводе до дубоке венске тромбозе, леже три патофизиолошка чиниоца: хиперкоагубилност, венска стаза и повреда ендотела или тзв. *Virchow*-љев тријас (тријада) [7,8]. Који ће, од ова три чиниоца, бити узрочник и покретач целог процеса, јесте индивидуално, и обично је то вишеузрочни процес, са интеракцијом поменутих фактора, различитог интензитета. Без обзира, на крају, доминира агрегација тромбоцита и њихова интеракција са зидом крвног суда, односно ендотелом, као и адхезија леукоцита, што је узроковано биохуморалним механизмима, доминантно лучењем цитокина. Надаље, односи тромболитичких и коагулационих механизма, те равнотежа или превага једног од њих, детерминишу даљи процес, односно, одређују да ли ће доћи до прогресије тромбозе, разградње створених тромбних маса или одржавања *status quo* [9-12].

1.3. ЕПИДЕМИЛОГИЈА

Годишња инциденца ПТЕ у општој популацији је 1 на 1000 особа, али се значајно повећава са старењем, од 1,4 на 1000 особа, за популацију од 40. до 49. године старости, до 11,3 на 1000 особа за старије од 80 година [13-5].

*The European guidelines for the diagnosis and management of PE*¹ пријављује инциденце ВТЕ 0,5-1,0 на 1000 становника [16]. С тим што је права инциденца вероватно значајно виша, имајући у виду да се код 40-50% пацијената са дубоком венском тромбозом може развити асимптоматска ПТЕ [17]. Овај се податак подудара са студијама, базираним на аутопсијама, које су показале да је ПТЕ заживотно дијагностикована код само 30-45% пацијената [18].

По учесталости ПТЕ представља треће кардиоваскуларно обољење, након болести срчаних артерија и možданог удара.

И док клинички подаци указују на највећу учесталост ПТЕ у популацији од 60. до 70. године старости, дотле обдукциони налази указују на највећу учесталост између 70. и 80. године живота [19].

ПТЕ се чешће јавља код жена, него код мушкараца, вероватно као последица веће учесталости дубоке венске тромбозе [20].

Када говоримо о стопи смртности, процене у САД упућују на податак да је ПТЕ, узрок смрти код 0,5 до 1 смртог исхода на 1000 становника [20,21], док процене Европског удружења кардиолога (*ESC*²), говоре да је она око 30%, код нелечених, акутних ПТЕ, а 8% код дијагностикованих и клинички третираних ПТЕ [16].

¹ *The European guidelines for the diagnosis and management of PE- Европски водич за дијагнозу и терапију ПТЕ*

² *ESC-European Society of Cardiology*

Студије хемодинамски стабилних ПТЕ бележе морталитет између 1,8% и 4,1% [22,23].

Када говоримо о студијама хемодинамски нестабилних ПТЕ, морталитет је значајно виши, па тако велика *ICOPER*³ студија бележи стопу смртности 17,4% [24], а студија *MAPPET*⁴, која се бавила само интрахоспиталним, хемодинамски нестабилним ПТЕ, бележи скоро двоструко вишу стопу- 31% [25].

Оно што изненађује, јесте чињеница да се у последње време бележи пораст морталитета. То се највероватније може приписати чињеници, да су све доступније методе дијагностиковања ПТЕ, пре свега тзв. *imaging* технике, те је највероватније, заправо, присутан пораст процента дијагностикованих ПТЕ [26].

1.4. ФАКТОРИ РИЗИКА

Фактори ризика, када је у питању дубока венска тромбоза, најчешћи узрок ПТЕ, могу се поделити на јаке, средње и слабе.

Јаки фактори ризика су фрактуре (зглоба кука или ноге), артропластика зглоба кука или колена, опсежни хируршки захвати, обимне трауматске лезије, повреда кичмене мождине.

Средњи фактори ризика су артроскопија колена, пласиран централни венски катетер, хемотерапија, конгестивна срчана слабост или респираторна инсуфицијенција, хормонска терапија, малигне болести, орална контрацептивна терапија, паралишући мождани удар, трудноћа и порођај, раније епизоде ВТЕ, тромбофилија.

Слаби фактори ризика су лежање у кревету (дуже од три дана), дуготрајно седење (дуже путовање аутомобилом или авионом), старије животно доба, лапароскопске хируршке процедуре, гојазност, варикозне вене [27,28].

С обзиром да је дубока венска тромбоза далеко најчешћи узрок ПТЕ, произилази, и да ће најзаступљенији фактори ризика ПТЕ бити подударни са факторима ризика дубоке венске тромбозе. То су дуготрајна имобилизација, обимније хируршке интервенције, у претходна три месеца, пре свега неурохируршки и ортопедски захвати, затим операције пацијената, који болују од малигнух болести, сама малигна обољења, тромбофлебитис, повреде карлице и доњих екстремитета, дуготрајно седење због путовања (дуже од четири сата), паралишући мождани удар, пареза и парализа, хронична опструктивна болест плућа, пушење, раније епизоде ПТЕ [29-36].

³ *ICOPER -International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*

⁴ *MAPPET -Management Strategies and Determinants of Outcome in Acute Pulmonary Embolism Trial*

Један или више ових фактора ризика могу се наћи код 94% пацијената, код којих је дијагностикована ПТЕ, показало се у обимној *PIOPED*⁵ II studiji [37].

1.5. КЛИНИЧКИ ОБЛИЦИ И СИМПТОМИ

У зависности од степена опструкције плућног васкуларног корита, тачније плућне артеријске мреже, зависиће и хемодинамске карактеристике ПТЕ, односно облици испољавања.

Према степену опструкције, а самим тим према класификацији и стратификацији ПТЕ, односно, према хемодинамском статусу пацијената, код којих је дијагностикована ПТЕ, имамо два основна облика.

Масивна ПТЕ, представља ону ПТЕ, код које је преко 50% плућног артеријског корита опструирано, доводећи до акутне и тешке кардиопулмоналне инсуфицијенције, услед значајног *afterload* оптерећења десне коморе, те хемодинамског шокног стања [38]. Студије показују да је приближно 70% пацијената, који су умрли од акутне ПТЕ, умрло унутар првог сата од настанка симптома [39,40].

Са друге стране, немасивна ПТЕ је далеко учесталија и јавља се у 96% случајева, са стопом смртности мањом од 5%. Немасивну ПТЕ, не карактерише значајно *afterload* оптерећење десне коморе, те самим тим ни кардиореспираторна инсуфицијенција, односно претећи хемодинамски шок. То су пацијенти који су хемодинамски стабилни, са систолним притиском изнад 90 mmHg [41,42]. У зависности од степена опструкције, немасивна ПТЕ се клинички може испољити кроз више облика: као акутни емболизам, акутни плућни инфаркт или као рекурентна ПТЕ, која доводи до плућне хипертензије и тзв. *cor pulmonale chronicum*⁶.

Произилази да је ПТЕ скуп различитих симптома, различитог интензитета, у зависности од степена опструкције, те се манифестије у широком спектру клиничких слика, од изненадне клиничке смрти, са инциденцом, која је ставља на друго место изненадних смрти, преко типичне и атипичне клиничке симптоматологије, па до потпуно асимптоматске и клинички неме ПТЕ [43].

Типична клиничка слика обухвата неки од следећих симптома: отежано дисање (64%), убрзано дисање (60%), кашаљ (60%), хипоксија (57%), плеурални излив (26%), оток ногу (24%), повишена телесна температура (22%), несвестица (13%), искашљавање сукрвичавог садржаја (12%) и плеурални бол (8%) [44].

⁵ *PIOPED - Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis*

⁶ *cor pulmonale chronicum* – хронично плућно срце

Испољавање ПТЕ у виду симптома, као што су отежано дисање, убрзано дисање, кашаљ и плеурални бол, је класична манифестација ПТЕ, која клиничару олакшава постављање дијагнозе [45,46].

Међутим, далеко чешће се ПТЕ јавља кроз нетипичне симптоме, као што су несвестица, абдоминални бол, искашљавање сукрвичавог садржаја, повишена телесна температура итд. те клиничари ретко посумњају да се ради о ПТЕ [47]. Ово доводи до касног постављања одговарајуће дијагнозе, и податка да се чак 40% пацијената, који су умрли од изненадне срчане смрти, као последица ПТЕ, јављало лекару у претходном периоду, али да није дијагностикована ПТЕ [48,49].

Изненађујући је и податак да је 30% пацијената код којих је верификована дубока венска тромбоза, имало асимптоматску ПТЕ [50].

Клиничка презентација ПТЕ и коморбидитета може се разликовати између мушкараца и жена [51-3]. Укупно преживљавање у болници од акутне ПТЕ је ниже код жена него код мушкараца. Међутим, утврђено је да су, у већини регистара, жене старије од мушкараца, тако да прогноза може бити слична [54].

Различите карактеристике функције десне коморе (ДК) повезане са полом, које се одређују коришћењем магнетне резонанце или 3D ехокардиографије, могу објаснити неке клиничке разлике и разлике у исходу између полова [55,56]. Укратко, здрави мушкарци имају већу масу и запремину ДК, као и ударни волумен, док жене имају већу ејекциону фракцију ДК. Ове разлике у функцији ДК између полова могу бити важна детерминанта акутних исхода ПТЕ.

1.6. ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ ПЛУЋНЕ ТРОМБОЕМБОЛИЈЕ

Ако се има на уму полиморфизам клиничких форми ПТЕ, онда не изненађује што је, за сваког клиничара, дијагностиковање ПТЕ велики изазов. Благовремено дијагностиковање је значајно, када се има на уму значајан морталитет код неоткривених масивних ПТЕ.

Адекватно дијагностиковање нам омогућава одговарајућу квантификацију и самим тим квалитетацију ПТЕ. На основу тога имаћемо релевантну стратификацију ризика, те неопходну терапију.

1.6.1. РАДИОЛОШКА ДИЈАГНОСТИКА ПЛУЋНЕ ТРОМБОЕМБОЛИЈЕ

1.6.1.1. СКЕНЕРСКА ПУЛМОАНГИОГРАФИЈА

Скелерска пулмоангиографија (СТРА⁷), први пут примењена 1998. године, представља методу избора, за постављање дијагнозе ПТЕ, код хемодинамски стабилних пацијената [57-60]. Проценат позитивних налаза је у просеку 8,3%, док је према *PIOPED II* студији, сензитивност 83%, док је специфичност 96% [61,62].

СТРА је неинвазивна *imaging* метода, која нам даје могућност мерења и израчунавања одређених параметара, који се могу користити као прогностички параметри када је у питању исход ПТЕ. Одговарајућа квалитетација и квантификација налаза умногоме помаже у класификовању ПТЕ, у складу са препорукама *ESC*, омогућавајући одређивање адекватне терапије, поново у складу са препорукама *ESC* [63-5].

СТРА нам пружа велики број информација. Пре свега можемо утврдити степен опструкције плућне артерије и њеног корита, преко *PAOI*⁸, што је значајно, с обзиром да су *afterload* оптерећење, и претећа инсуфицијенција десне коморе, и самим тим претећи хемодинамски колапс, пропорционални степену опструкције плућне артерије и њених грана. Ово се односи и на дијаметар десне коморе и лучно извијање интервентрикуларног септума у правцу леве коморе. Такође СТРА нам пружа информације о тачном положају тромбних маса, али и њиховом дензитету, тако да можемо разликовати свеже од ранијих тромбоза. СТРА нам пружа и информације о плућном паренхиму, као и о евентуалном постојању плеуралног или перикадног излива.

Код „нормалног“ СТРА налаза имамо адекватно испуњену плућну васкуларну мрежу контрастом, без присуства тромбних маса у лумену крвних судова. Приказани крвни судови, су уобичајеног гранања, без стеноза, са уобичајеном арборизацијом периферне васкуларне мреже, која испуњава и периферију плућног паренхима. Присутан је физиолошки дијаметар десне коморе, главног стабла плућне артерије и њених главних грана (десне и леве).

⁷ СТРА - *Computed Tomography Pulmonary Angiography*

⁸ *PAOI* - *Pulmonary Artery Obstruction Index*

Код тзв. позитивног *СТРА* налаза, тј. налаза који указује на ПТЕ, унутар крвних судова који су испуњени контрастом, уочавамо тромбне масе, као дефекте, у контрастом испуњеном крвном суду. Према положају тромба у лумену крвног суда, можемо говорити о потпуној опструкцији, односно оклузији, код које тромбна маса у потпуности испуњава лумен крвног суда, без дисталног протока крви (и контрастног средства). Обично је услед повећања притиска, проксимални део крвног суда (пре тромбне масе) повећаног дијаметра. *СТРА* нам омогућава и квалификацију налаза, будући да нам је досупно мерење дензитета тромбних маса и одређивање њихове старости. Тако су свеже тромбне масе дензитета око 55 HU⁹, док старије, хроничне тромбне масе имају ниже дензитета (око 30 HU) [66].

Под физиолошким дијаметром ДК, подразумева се да је она максимално једнака дијаметру леве коморе (ЛК), мада се у литератури среће и 0,9 као гранични однос. Дијаметар комора меримо на аксијалном (попречном) пресеку *СТРА*, на нивоу све четири срчане шупљине, или ако то није могуће, онда појединачно, на нивоу валвула (трикуспидалне и митралне валвуле). Дијаметар се мери управно у односу на уздужну осу срца, тј. комора, мерећи само шупљину коморе, од септума до ендокарда.

Пошто степен опструкције плућне артеријске мреже тромбним масама, код акутне ПТЕ, уз патофизиолошке и патоанатомске промене у плућној циркулацији, корелира са порастом *afterload* оптерећења ДК, то је дијаметар ДК, један од значајних *СТРА* параметара. Дијаметар ДК, однос дијаметара ДК и ЛК (ДК/ЛК), уз сензитивност од 92% до 100% и специфичност од 97% до 100% представља прогностички фактор од 100% [67-71]. Према *ESC* повећање ДК/ЛК изнад 1,0 има главни прогностички значај за дисфункцију ДК [72-4]. ДК/ЛК изнад 1,5, показало се, има негативни прогностички значај [75].

Након дијаметра ДК, одређује се и дијаметар главног стабла плућне артерије, и дијаметар њених главних грана (десне и леве). Тако је физиолошки дијаметар главног стабла плућне артерије до 29mm, код мушкараца, односно до 26mm, код жена. Десна грана плућне артерије има уобичајен дијаметар до 23mm, а лева до 21mm. Дилатација ових васкуларних структура, иде у прилог повећању притиска у плућном артеријском васкуларном кориту.

На нивоу срца, поред дијаметра ДК, *СТРА* нам даје увид и у изглед вентрикуларног септума. Код физиолошког налаза вентрикуларни септум је исправљен или извијен у правцу десне коморе, с обзиром на већи притисак у ЛК. Код изненадног пораста притиска у ДК, услед *afterload* оптерећења, долази до извијања вентрикуларног септума, у правцу ЛК, што се на *СТРА* приказује или као исправљање септума, или као лучно извијање према ЛК. Иако овај налаз корелира са порастом притиска у ДК, није конзистентан као предиктивни фактор. Наиме кроз разне студије повезан је са стратификацијом ризика (хоспитализацијом у јединицама интензивне неге), и краткорочним исходом (*short-term mortality*), али не и са дуготрајним исходом, а није ни специфичан за акутну ПТЕ [76,77].

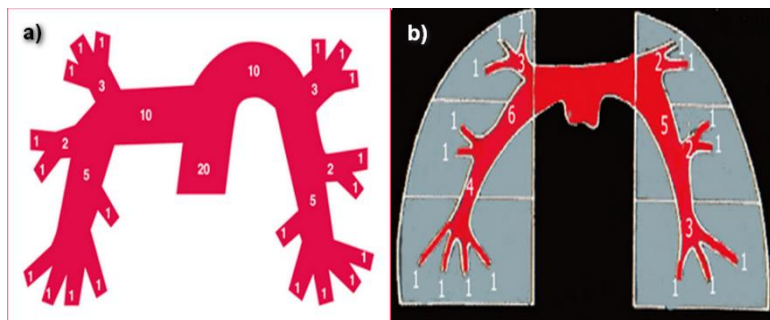
Позитиван *СТРА* налаз, може се и квантификовати захваљујући *РАОИ*. *РАОИ* се показао погодним за квантификацију тежине ПТЕ, стратификацију ризика и предвиђање дуготрајног исхода код ПТЕ. Мада постоје студије у којима је потврђена корелација *РАОИ* са дисфункцијом ДК, али не и са дуготрајним исходом [49,78-81].

⁹ HU - Hounsfield Units

Два најчешће коришћена *PAOI* јесу *Qanadli* скор и *MMS*¹⁰ скор.

Qanadli скор се добија формулом $n \times d$. N је број сегментних грана, којих укупно има 20 - лево 10 (3 (горњи режањ) + 7 (доњи режањ)), и десно 10 (3 (горњи режањ) + 2 (средњи режањ) + 5 (доњи режањ)). D је степен опструкције крвног суда, и може бити 0, 1 или 2 (0 - нема опструкције, 1 - делимична опструкција, 2 - потпуна опструкција крвног суда). Максималан *Qanadli* скор је 40 (слика 1a)[82].

MMS скор је једноставнији за израчунање, будући да не мери степен опструкције, већ само број сегментних грана, које су захваћене тромбозом. Како постоји 16 сегментних грана и то лево 7 (2+2+3), а десно 9 (3+2+4), максимални *MMS* је 16 (слика 1б) [83].



слика 1. *PAOI*: 1a) *Qanadli* скор [82]; 1б) *MMS* скор [83]

СТРА нам омогућава и да одредимо тачан положај тромбних маса, те на тај начин дефинишемо, да ли се ради о тзв. централној ПТЕ, код које су тромбне масе у централном делу плућног артеријског васкуларног корита (главном стаблу плућне артерије, главним и лобарним гранама), или тзв. периферној ПТЕ, код које су тромбне масе у периферном делу (сегментним и субсегментним гранама).

Ово је значајно, будући да централна ПТЕ, у односу на периферну ПТЕ, носи са собом значајно већу стопу укупне смртности, те захтева промтнији приступ у збрињавању пацијената [16,84,85].

¹⁰ *MMS* - Модификовани *Miller*-ов скор

1.6.1.2. РЕНТГЕНГРАФИЈА ПЛУЋА И СРЦА

Развојем модерних *imaging* дијагностичких техника, рентгенграфија плућа и срца (РТГ П/С) све више губи на значају. Постаје углавном тријажна метода, за елиминацију неких основних патолошких процеса. Уколико налаз на РТГ П/С, у било ком облику, упућује на неки патолошки процес, онда је по алгоритму наредна дијагностичка метода *СТРА*. Тако је РТГ П/С према препорукама Америчког удружења радиолога - *ACR*¹¹, тријажна радиолошка техника, уколико је *dyspnoea* нагло настала, и то не да би се поставила дијагноза ПТЕ, већ евентуално утврдило постојање других патолошких чинилаца [86].

На почетку, РТГ П/С неће указивати ни на какве промене, да би касније могло доћи до накупљања плеуралног излива, елевације дијафрагме, ателектазе или смањења транспарентности плућног паренхима [87,88]. Ово је неспецифични налаз, али се чешће среће, него специфични РТГ знаци ПТЕ, као што су *Westermarck*-ов знак (зона плућног паренхима лишена тзв. плућне васкуларне шаре) или *Humpton*-ова грба (опацификација плућног паренхима, троугластог облика, врхом окренута ка хилусу, која представља инфаркцију паренхима) [89].

1.6.1.3. МАГНЕТНА РЕЗОНАНЦА

Због начина извођења самог прегледа (дуго трајање и неопходно мировање), магнетна резонанца (МР) није адекватна *imaging* метода када је у питању ПТЕ. У ретким случајевима може послужити као замена за *СТРА*, када је *СТРА* контраиндикована [90].

Велика *RIOPED III* студија је показала сензитивност 92%, а специфичност 96%, међутим чак 52% МР ангиографија (194 од 370) је било технички некоректно, те стога неупотребљиво. Зато је препорука да се МР ангиографија разматра само у центрима у којима се рутински изводи [91].

1.6.1.4. ПУЛМОАНГИОГРАФИЈА

„Класична“ (катетерска или ендоваскуларна) пулмоангиографија је апсолутно сензитивна дијагностичка метода, када је у питању изостанак прокрвљености дела паренхима, али се данас ретко користи у дијагностичке сврхе, будући да представља методу интервентне васкуларне радиологије [92].

1.6.1.5. СЦИНТИГРАФИЈА ПЛУЋА

¹¹ *ACR - American College of Radiology*

Сцинтиграфија плућа, некада *imaging* метода избора, код сумње на ПТЕ, данас је готово у потпуности потиснута од стране *СТРА* [93]. Данас се сцинтиграфија плућа у дијагностици ПТЕ, користи само у случајевима немогућност примене контрастног средства, као што су инсуфицијенција бубрега или претходне алергијске реакције на једна контрастна средства или потребе да се смањи доза јонизујућег зрачења (млађе особе, труднице) [94,95].

Сцинтиграфију плућа, као и сваку сцинтиграфију карактерише значајна сензитивност, али јако ниска специфичност, која по неким студијама, као што је *PIOPED*, иде и испод 25% [88,96].

1.6.1.6. COLOR DOPPLER УЛТРАЗВУК ДОЊИХ ЕКСТРЕМИТЕТА

Color-doppler (CD) ултразвук доњих екстремитета свакако није дијагностичка метода којом се може дијагностиковати ПТЕ, али, за разлику од *СТРА*, представља нешкодљиву методу, којом, код пацијената са сумњом на ПТЕ, можемо утврдити или искључити постојање дубоке венске тромбозе, у светлу чињенице да је највећи проценат ПТЕ изазван тромбним масама порекла дубоке венске тромбозе [97-9].

На основу анализа студија, које су се бавиле *CD* ултразвуком код дубоке венске тромбозе, можемо рећи да је сензитивност 71-96%, у зависности од места тромбозе, док је специфичност 94% [94,100].

1.6.2. ТРАНСТОРАКАЛНИ УЛТРАЗВУК СРЦА

Као и *СТРА* и трансторакални ултразвук срца је *imaging* метода, али и метода која омогућава праћење хемодинамских чиниоца. С тога трансторакални ултразвук омогућава праћење читавог низа параметара, који се могу користити у квантификацији, квалификацији и стратификацији ПТЕ. Најзначајнији параметри које пратимо трансторакалним ултразвуком су *TAPSE*¹², *СПДК*¹³, као и тзв. *McConnell*-ов знак.

¹² *TAPSE* - *Tricuspid annular plane systolic excursion*

¹³ *СПДК* - *систолни притисак у десној комори*

1.6.2.1. TRICUSPID ANNULAR PLANE SYSTOLIC EXCURSION

Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) је општеприхваћен параметар, који мерењем растојања врх-база десне коморе, омогућава квантификацију њене функције. Степен смањења *TAPSE* је директно пропорционалан степену оптерећења ДК [101]. *TAPSE* је у директној вези са ејекционом фракцијом ДК, при чему је утврђено да је високо специфичан, а опет једноставан за одређивање, тј. мерење [102-5]. Он је и сензитиван, посебно код пацијената са тахикардијом и хипотензијом [106].

Показало се да је налаз оптерећења ДК, у виду значајног смањења *TAPSE*, повезан са повећањем морталитета, дужом хоспитализацијом, и развојем плућне хипертензије, као последицом ПТЕ [107,108]. Оно што се показало као предност *TAPSE* у односу на друге, трансторакалним ултразвуком, праћене параметре ДК, је чињеница да се показало да је објективан, будући да, други параметри, могу бити под утицајем субјективне процене лекара којих их изводи [109,110]. *TAPSE* се показао као добар *rule-in parameter at the bedside*¹⁴ [111].

1.6.2.2. СИСТОЛНИ ПРИТИСАК У ДЕСНОЈ КОМОРИ

Након *TAPSE*, следећи параметар, који се може пратити помоћу трансторакалног ултразвука срца, јесте систолни притисак у десној комори (СПДК), који је у директном пропорционалном односу са притиском у плућној артеријској мрежи, односно плућној артерији, преко *afterload* оптерећења ДК [101,112-4]. СПДК омогућава, не само одређивање степена периферне васкуларне опструкције, него и ефекта терапије [113].

У одсуству *afterload* оптерећења СПДК и притисак у плућној артерији су једнаки [114-6]. СПДК зависи од старости, пола, и *BMI*¹⁵, с тим што је значајно, да је до 50. године старости СПДК стабилан, како код мушкараца тако и код жена, да би након тога дошло по линеарног повећања проесечне вредности СПДК. До још значајнијег раста долази након 75. године живота, што је неопходно имати на уму при одређивању плућне хипертензије [117-21].

СПДК се може мерити и директно, интервентном методом, транкатетерским путем, али се наравно, због једноставности и неинвазивности, далеко чешће примењује индиректно мерење, трансторакалним ултразвуком, мерењем степена трикуспидалне регургитације [122-4].

¹⁴ *rule-in parameter at the bedside* – параметар поред кревета

¹⁵ *BMI* – Body mass index

1.6.2.3. McCONNELL-ОВ ЗНАК

Поред *TAPSE*, транторакалним ултразвуком можемо пратити и тзв. *McConnell*-ов знак, карактеристичан за акутно настану дисфункцију ДК. Испољава се у виду акинезије средњег зида ДК, уз очувану контрактилност врха ДК, за разлику од хроничне дисфункције ДК, код које региструјемо потпуну дискинезију [125,126]. Вероватни патофизиолошки механизам, који стоји иза ове појаве, је тај да се врх покреће заједно са врхом ЛК, док сама комора заузима сферичну ремоделацију, као покушај адаптирања на повећан СПДК, и покушај смањења стреса на сам зид коморе [127]. Неспецифичан и несензитиван, али показало се значајан као тзв. *rule-in parameter at the bedside* [128,129].

1.6.3. ЛАБОРАТОРИЈСКИ ПАРАМЕТРИ

Лабораторијски параметри, иако неспецифични, употпуњују *imaging* дијагностику и помажу стратификацији и квантификацији, а представљају и *short-term*¹⁶ и *long-term*¹⁷ предиктивне факторе. *BNP*¹⁸ и *NT-proBNP*¹⁹, тропонин и *D dimer* су само неки од биохемијских параметра, који се користе у дијагностици и праћењу ПТЕ.

1.6.3.1. BNP И NT-PROBNP

Миоцити леве коморе, у хомеостазу, у малој количини секретују *BNP*, тачније његов прекурсор *NT-proBNP*. Миоцити луче *NT-proBNP*, прекурсор *BNP*, који је неактиван облик и састоји се од 108 аминокиселина. По доласку у циркулацију *NT-proBNP* се разлаже на *NT* (*N*-терминални) део који садржи 76 аминокиселина и на активни део – *BNP* који се састоји од 36 аминокиселина [130].

Повећана продукција *BNP* јавља се у условима прекомерног истезања комора. *BNP* се везује за *natriuretic* рецепторе, доводећи на тај начин до повећања натриурезе, и последично до смањења периферног васкуларног отпора, смањујући тиме *preload* оптерећење комора, по принципу негативне повратне спреге. *BNP* је скраћеница од *Brain natriuretic peptide*, с обзиром да је први пут изолован из могућег ткива.

¹⁶ *short-term* - краткорочни

¹⁷ *long-term* - дугорочни

¹⁸ *BNP* - *Brain natriuretic peptide*

¹⁹ *NT-proBNP* - *N-terminal pro Brain natriuretic peptide*

Акутна дистензија ДК настала као последица ПТЕ, односно плућне хипертензије, повезана је са повећањем нивоа *BNP* [131-6]. При томе ниво *BNP* у серуму директно кореспондира са степеном оптерећења ДК и хемодинамским статусом [137,138]. Због директне повезаности нивоа *BNP* и *NT-proBNP* са степеном дистензије ДК, препорука је да се, код пацијената са отежаним дисањем, ови пептиди, заједно са другим биомаркерима оксидативног стреса, одређују и у амбулантним условима [139-41].

1.6.3.2. ТРОПОНИН

Тропонин је кардиогени ензим, који због своје неспецифичности нема дијагностички, али има прогностички значај, јер је повезан са дуготрајном хипертензијом, кардиогеним шоком, неопходношћу хемодинамске потпоре, реанимацијом и смртним исходом [142,143]. Повишене вредности тропонина повезане су са ЕКГ налазом дисфункције ДК, повећаним морталитетом, те интрахоспиталним инфекцијама. Због тога је као и *BNP* препоручен као обавезни биомаркер [144].

1.6.3.3. D DIMER

D dimer је данас најзаступљенији биохемијски параметар, када је у питању ПТЕ. Иако високо сензитиван, уствари је изузетно неспецифичан, будући да је његов ниво повишен код великог броја патолошких ентитета - тромбоза (било ког порекла), неоплазме, веће хируршке интервенције, мождани и срчани удар, трауме, инфективне болести. У свим стањима код којих је присутна деградација фибрина. Постоје и физиолошка, непатолошка стања као што је трудноћа, у којима такође постоји повећана вредност *D dimer*-а. Код мањих периферних ПТЕ *D dimer* може да задржи нормалне вредности [29-34].

1.7. ТЕРАПИЈА ПЛУЋНЕ ТРОМБОЕМБОЛИЈЕ

Терапија код ПТЕ зависи од стратификације ризика пацијената, односно квалитетације и квантификације ПТЕ. Иначе за велике медицинске центре постоји препорука за формирање тзв. *PERT*²⁰ тима, у циљу промтпније дијагностике, стратификације ризика, и што ранијег отпочињања адекватне терапије [145-7].

*ESC*²¹ препоручује класификацију пацијената према *PESI*²² скору односно према *sPESI*²³ скору, који представља поједностављен *PESI* скор [148].

PESI скор представља тридесетодневни прогностички фактор, који настаје бодовањем 11 критеријума, код пацијената са ПТЕ, те на основу тога омогућава класификацију ПТЕ. Критеријуми који се бодују су: старост пацијента, пол, малигно обољење, срчана инсуфицијенција, хроничне болести плућа, систолни притисак <100 mmHg, тахипнеа (>30/мин), тахикардија (>110/мин), хипотермија (<36°C), засићење кисеоником <90% и агитираност (табела 1).

табела 1. *PESI* скор

<i>PESI</i> скор	
старост	број година
пол	мушки пол +10
малигна болест	30
срчана слабост	10
хронична болест плућа	10
сistolни притисак <100 mmHg	30
хипотермија (<36°C)	20
тахипнеа (>30/мин)	20
тахикардија (>110/мин)	20
засићење кисеоником <90%	20
агитираност	60

PESI - *Pulmonary Embolism Severity Index*

²⁰*PERT* – *Pulmonary Embolism Response Team*

²¹ *ESC* - *European Society of Cardiology*

²² *PESI* - *Pulmonary Embolism Severity Index*

²³ *sPESI* – *simplified Pulmonary Embolism Severity Index*

Након добијања укупног скорa врши се стратификација ризика, на начин приказан у табели 2.

табела 2. стратификација ризика према *PESI* скору

<i>PESI</i> скор	
број бодова	степен ризика
≤ 65	веома низак
66-85	низак
86-105	средњи
106-125	висок
≥ 126	веома висок

PESI - *Pulmonary Embolism Severity Index*

ESC класификује пацијенте према клиничкој слици на три групе: *High risk*²⁴, *Intermediate risk*²⁵ и *Low risk*²⁶ ПТЕ [148].

High risk група обухвата пацијенте који су у шокном стању или хипотензивни (сistolни притисак је испод 90 mmHg) или постоји смањење систолног притиска за више од 40 mmHg, као и дисфункција ДК. Ова група дакле обухвата хемодинамски угрожене пацијенте, који захтевају хемодинамску потпору, са инциденцом преживљавања мањом од 5% и *short term*²⁷ интрахоспиталним морталитетом 25-65% [149].

Intermediate risk група обухвата пацијенте који нису у шокном стању односно нису хипотензивни, али су са дисфункцијом ДК (регистрованој на основу *СТРА* и/или трансторакалог ултразвука) и/или позитивним биомаркерима срчане инсуфицијенције и са *sPESI* >1. Стопа морталитета у овој групи је 5-15%.

Low-risk група обухвата пацијенте, који нису у шокном стању, односно без хипотензије су, без знакова дисфункције ДК, без повишених вредности биомаркера, и са *sPESI* <1. Морталитет у овој групи је мањи од једног процента.

²⁴ *High risk* – висок ризик

²⁵ *Intermediate risk* – средњи ризик

²⁶ *Low risk* – низак ризик

²⁷ *Short term* - краткорочно

АНА²⁸ и АССР²⁹ не користе PESI, односно sPESI скор, већ на основу вредности систолног притиска, функције ДК, и вредности биомаркера, класификују ПТЕ на масивну, субмасивну и нискоризичну [45].

Под масивном ПТЕ, подразумевамо ону ПТЕ код које је систолни притисак дуже од 15 минута нижи од 90 mmHg, односно постоји изостанак пулса или брадикардија, испод 40 откуцаја у минути.

Под сумасивном ПТЕ подразумевамо ПТЕ код које нема системске хипотензије (систолни притисак нижи од 90 mmHg), али постоји дисфункција ДК, што је потврђено или на основу СТРА, или трансторакалног ултразвука, или на основу повишених вредности тзв. биомаркера срчане инсуфицијенције и некрозе миокарда (BNP, NT-proBNP, тропонин и D dimer).

Low risk пацијенти су нормотензивни, стабилни без дисфункције ДК.

Можемо рећи да масивна ПТЕ по АНА класификацији одговара High risk групи по ESC класификацији, док субмасивна одговара Intermediate risk групи.

Терапија код Low risk пацијената, будући да су апсолутно стабилни, нормотензивни, без дисфункције ДК, састоји се из примене пероралне терапије ОАК³⁰, антагонистима витамина К, или НОАК³¹, са раним отпустом.

Intermediate и High risk пацијенти захтевају примену антикоагулантне (АК) терапије и то као интравенска примена нефрагментисаног хепарина (UFH³²), са упоредним увођењем ОАК и НОАК терапије. Показало се да у овим групама рана примена АК терапије значајно смањује и морталитет и морбидитет, те стога произилази оправданост формирања PERT тимова [16].

Додатна терапија зависи од стабилности пацијената. Зато је Intermediate risk група подељена на две подгрупе. Пацијенти који су апсолутно стабилни, дакле нормотензивни, са или без верификоване дисфункције ДК или позитивним биомаркерима срчане инсуфицијенције и некрозе миокарда, осим мониторинга током хоспитализације и АК терапије не захтевају додатну терапију. Ту групу називамо Intermediate low risk³³ група.

Друга група је састављена од пацијената који су тренутно нормотензивни, али постоји велика вероватноћа уласка у шокно, односно хипотензивно стање, дакле преласка у High risk групу. Они имају и верификацију дисфункције ДК, на СТРА и/или трансторакалним ултразвуком, и позитивне вредности биомаркера срчане инсуфицијенције и некрозе миокарда. То је Intermediate high risk³⁴ група.

²⁸ АНА-American Heart Association

²⁹ АССР-American College of Chest Physicians

³⁰ ОАК- орални антикоагуланси

³¹ НОАК-нови орални антикоагуласи

³² UHF-Unfrugmented Heparin

³³ Intermediate low risk – средње низак ризик

³⁴ Intermediate high risk – средње висок ризик

Intermediate high risk и *High risk* група, захтевају промтну додатну терапију, у циљу реперфузије плућног артеријског васкуларног корита, како би се, што је раније могуће, постигло *afterload* растерећење ДК [150]. Терапија избора је, по садашњим препорукама, још увек системска тромболитичка терапија, уколико не постоји контраиндикација, и висок ризик од компликација, као што је крварење [64]. Уколико је, системска тромболитичка терапија, контраиндикована, или и поред примењене тромболитичке терапије, постоји хемодинамска нестабилност, терапијска метода избора је емболектوميја, раније хируршка, данас неком од ендоваскуларних метода.

Примена системске тромболитичке терапије код *Intermediate risk* пацијената је контроверзна, управо због компликација [45,66,67]. Наиме системска тромболитичка терапија носи са собом значајни ризик од крварења, који је око 20% [24], при чему се најтеже компликације, у виду интрацеребралних крварења, јављају са инциденцом 3-5% [151]. Ризик од крварења расте са старошћу пацијената, те је израженији код пацијената старијих од 65 година [152]. Ово се посебно односи на интрацеребрална крварења, као најозбиљнију компликацију.

2

ЦИЉЕВИ И
ХИПОТЕЗЕ

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

2.1. ЦИЉЕВИ

1. Упоредити стопу интрахоспиталног морталитета, узрокованог ПТЕ, између две групе пацијената – жена и мушкараца, са акутном ПТЕ, верификованој скенерском плућном ангиографијом, у односу на параметре на скенерској плућној ангиографији (присуство централног тромба, однос базалног дијаметра десне и леве коморе > 1.0 и број сегмената у којима је детектован тромб).
2. Упоредити ниво пораста *BNP* и *NT-proBNP*, између две групе пацијената - жена и мушкараца, са акутном ПТЕ, верификованој скенерском плућном ангиографијом, у односу на параметре на скенерској плућној ангиографији (присуство централног тромба, однос базалног дијаметра десне и леве коморе > 1.0 и број сегмената у којима је детектован тромб).
3. Упоредити артеријски крвни притисак и срчану фреквенцу, на пријему, између две групе пацијената - жена и мушкараца, са акутном ПТЕ, верификованој скенерском плућном ангиографијом, у односу на параметре на скенерској плућној ангиографији (присуство централног тромба, однос базалног дијаметра десне и леве коморе > 1.0 и број сегмената у којима је детектован тромб).

2.2. ХИПОТЕЗЕ

1. Параметри на скенерској плућној ангиографији (присуство централног тромба, однос базалног дијаметра десне и леве коморе > 1.0 и број сегмената у којима је детектован тромб), код пацијената са акутном ПТЕ, су повезани са повећаним болничким морталитетом код жена, али не и код мушкараца.
2. Параметри на скенерској плућној ангиографији (присуство централног тромба, однос базалног дијаметра десне и леве коморе > 1.0 и број сегмената у којима је детектован тромб), код пацијената са акутном ПТЕ, су у корелацији са нивоом пораста *BNP* и *NT-proBNP* код пацијената оба пола.
3. Параметри на скенерској плућној ангиографији (присуство централног тромба, однос базалног дијаметра десне и леве коморе > 1.0 и број сегмената у којима је детектован тромб), код пацијената са акутном ПТЕ, су у једнакој корелацији са артеријским крвним притиском и срчаном фреквенцом, на пријему, код пацијената оба пола.

З

МАТЕРИЈАЛ
И МЕТОДЕ
ИСТРАЖИВАЊА

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

3.1. ВРСТА СТУДИЈЕ

Истраживање је реализовано као клиничка опсервациона студија, по типу опсервационе, ретроспективне серије случајева, које је обухватило све пацијенте са ПТЕ, интермедијарног ризика, који су испунили критеријуме укључења и искључења током периода од 2015. до 2022. године.

За спровођење истраживања добијена је сагласност Етичког одбора Војномедицинске академије у Београду. Комплетно истраживање је спроведено на Клиници за кардиологију и ургентну медицину и Институту за радиологију, Војномедицинске академије у Београду, за шта је добијено одобрење начелника ових јединица.

Период истраживања био је од јануара 2015. до маја 2022. године, на пет универзитетских кардиолошких и пулмолошких клиника у Србији: Војномедицинска академија у Београду, Универзитетски клинички центар Крагујевац, Институт за плућне болести Војводине у Сремској Каменици, Универзитетски клинички центар Ниш, Клиничко-болнички центар Земун), као и једној општој болници: Општа болница Панчево, а такође и у три центра ван Србије: Клиника за кардиологију, Универзитетски клинички центар Републике Српске, Бања Лука, Босна и Херцеговина; Клиника за кардиологију, Клинички центар Црне Горе, Подгорица, Црна Гора; и Клиника за кардиологију, Универзитетска болница Скопље, Северна Македонија. Истраживање је обухватило 1612 пацијената.

3.2. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ

Истраживање је обухватило све пацијенте са доказаном акутном ПТЕ, класификоване у групу са интермедијарним ризиком, који су подељени у две подгрупе, према полу:

1. пацијенти женског пола, са *СТРА* верификованом ПТЕ
2. пацијенти мушког пола, са *СТРА* верификованом ПТЕ

3.3. УЗОРКОВАЊЕ

Пацијенти су регрутовани по типу „згодног узорка“, односно сви који су испунили критеријуме укључења и искључења, су укључени у формирање групе пацијената са ПТЕ, те су касније, према полу, подељени у две подгрупе.

У студији су учествовали пацијенти који испуњавају следеће критеријуме за укључивање:

1. пацијенти са ПТЕ, код којих је након постављене сумње на ПТЕ, због присутних симптома и знакова болести, потврђена дијагноза акутне ПТЕ помоћу *СТРА*, са присутним тромбним масама у најмање две субсегментне, или у једној сегментној плућној артерији,
2. пунолетни пацијенти, оба пола;

Критеријуми за искључивање пацијената из клиничког испитивања су следећи:

1. озбиљни коморбидитети,
2. пацијенти са другим акутним кардиоваскуларним болестима;

3.4. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ

Независне варијабле

У студији је као независна варијабла праћен пол пацијената.

Зависне варијабле:

Као зависне варијабле анализиране су социодемографске карактеристике (старост пацијената). Такође су анализирани најзначајнији клинички и лабораторијски показатељи код ПТЕ: срчана фреквенца и крвни притисак, СПДК, *BNP* и *NT-proBNP*, гломеруларна филтрација, хемоглобин и број леукоцита у крви.

Посматрани су и фактори ризика код ПТЕ: *PESI* скор [153], висок индекс телесне масе, дубока венска тромбоза, пушачки статус, присуство малигних болести, дијабетес, коронарна болест, периферна артеријска болест, анемија, хронична опструктивна болест плућа, хронична срчана инсуфицијенција, мождани удар.

Праћени су и *CTPA* параметри степена ПТЕ: централна, односно периферна ПТЕ, однос базалног дијаметра десне и леве коморе (ДК/ЛК), као и број сегмената у којима је детектован тромб - *EBSS* (*embolic burden score system*).

Праћена је и стопа интрахоспиталног морталитета, како укупна тако и она узрокована ПТЕ. Смрт у вези са ПТЕ означена је као А2 подкласа смрти, придржавајући се дефиниције смрти повезане са ПТЕ, коју је препоручио *Subcommittee on Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease*³⁵ [5]. Ово подразумева смрт која се јавља код ПТЕ, доказаној на основу *CTPA*, под условом да не постоји вероватнији узрок смрти

³⁵ *Subcommittee on Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease - Поткомитет за предиктивне и дијагностичке варијабле код тромботичне болести*

3.5. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

На основу стандардних статистичких параметара (снага студије 80%, вероватноћа α грешке 0,05, двострано тестирање, једнаке величине група) да би се пронашла значајна разлика у стопи смртности након терапије између старосне групе до 55 година старости и старијих од 55 код пацијената са акутном ПТЕ (стопа смртности код млађих од 55 година била је 7,5%, док је код старијих од 55 година била 18,5% [154]) израчуната је потребна величина узорка *Chi-square* тестом, користећи *G*Power* 3.1, од 159 пацијената по групи.

3.6. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Статистичка анализа података је урађена у статистичком програму *PASW Statistics*, верзија 18.

Атрибутивне варијабле су представљене у облику фреквенци, а статистичка значајност тестирана *Chi-square* тестом.

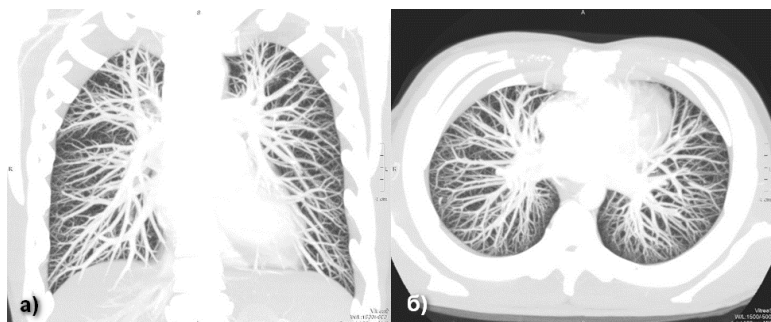
Континуалне варијабле су представљене у облику средње вредности $\pm$ стандардне девијације, а статистичка значајност тестирана *Student t* тестом за независне или зависне узорке или *Mann-Whitney* тестом или *Wilcoxon* тестом, у зависности од нормалности расподеле проверене на основу *Kolmogorov-Smirnov* теста.

Коришћени су и *ANOVA* тестови и непараметарске алтернативе (*Kruskal-Wallis* или *Fridman* тест). Веза између потенцијалних фактора ризика и исхода је испитана униваријантном и мултиваријантном логистичком регресијом, и изражена као *odds ratio*.

Корелација између варијабли је испитана помоћу *Pearson*-ове или *Spirman*-ове корелације, а јачина процењивана као: веома јака $r > 0,5$; средње јака $r = 0,3-0,49$; слаба $r < 0,29$. Анализа преживљавања ће бити рађена уз помоћ *Kaplan-Meier* анализе и *Log-Rank* теста.

3.7. МЕТОДОЛОГИЈА

Верификација ПТЕ се заснивала на скенерској пулмоангиографији (СТРА) (слика 2).



Слика 2: а) СТРА: МIP³⁶, коронални пресек; б) СТРА: МIP, аксијални пресек;

СТРА преглед је рађен у тренутку пријема пацијената, са сумњом на ПТЕ, уколико су били хемодинамски стабилни. У случају да се радило о пацијентима, који су на пријему били хемодинамски нестабилни, СТРА је рађена одмах по стабилизацији.

Позитиван СТРА налаз је утврђен, те постављена дијагноза акутне ПТЕ, ако је пацијент имао најмање један тромб у сегментној артерији, односно у најмање две субсегментне артерије. СТРА је рађена по протоколу за СТРА (*field of view*³⁷: 35 cm, *section tickness*³⁸: 1 mm, *contrast volume*³⁹: 70 ml и *injection flow*⁴⁰: 4 ml/s).

Уколико су на СТРА тромбне масе локализоване у главном стаблу плућне артерије, левој или десној грани плућне артерије, или у некој од лобарних грана, онда је такав налаз класификован као ПТЕ са централним тромбом (слика 3). Уколико су тромбне масе локализоване у некој од сегментних или субсегменталних грана, налаз је класификован као ПТЕ без централног тромба (слика 4) [155].

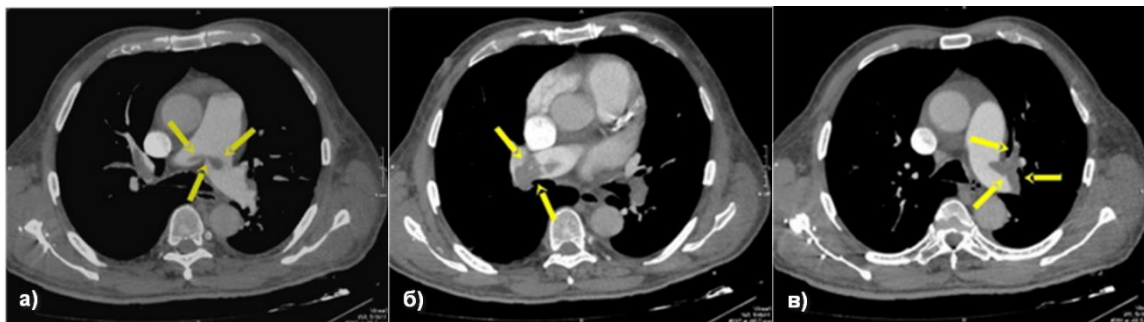
³⁶ MIP - Maximum intensity projection

³⁷ field of view - видно поље

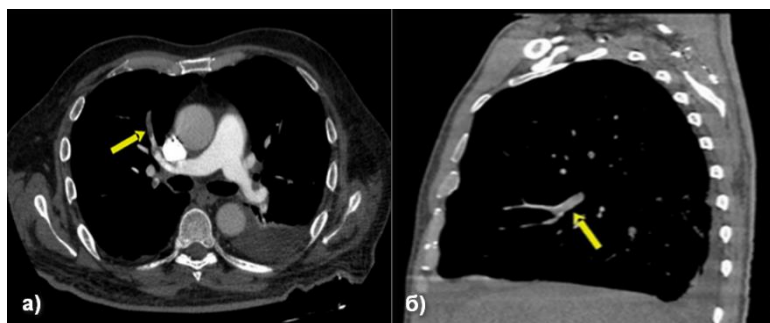
³⁸ section tickness - дебљина пресека

³⁹ contrast volume - запремина контрастног материјала

⁴⁰ injection flow - брзина убризгавања контрастног материјала



Слика 3: *СТРА*, аксијални пресеци: а) централни „јашући“ тромб на рачви плућне артерије (стрелице); б) тромб у главној десној грани плућне артерије (стрелице); в) тромб у главној левој грани плућне артерије (стрелице);



Слика 4: *СТРА*, аксијални пресек: а) тромб у сегментној грани плућне артерије (стрелица); б) *СТРА*, сагитални пресек: тромб у сегментној грани плућне артерије (стрелица);

Потом су мерени дијаметри десне и леве коморе, и утврђивано евентуално постојање дилатације десне коморе. Дијаметри комора мерени су од ендокарда до септума, управно у односу на уздужну осовину срца, на нивоу трикуспидалне односно митралне валвуле, то јест на месту највећег дијаметра. Приликом мерења није неопходно да коморе буду у истој равни (слика 5).



Слика 5: *СТРА*, аксијални пресек: мерење дијаметра десне и леве коморе;

EBSS је израчунат на основу присуства тромбних маса у сегментним или проксималним гранама, при чему је вредност проксималног положаја угрушка једнака броју сегментних грана које настају дистално. Угрушак у сегментној артерији, добио је оцену 1, тако да је максимални резултат за артерије десног горњег режња 3, за средњи режањ 2, за артерије десног доњег режња 5. За артерије левог горњег режња 2, за лингвалне артерије 2, и 4 за артерије доњег левог режња. Максимални укупни *EBSS* је 18.

Такође смо проценили тежину болести и бубрежну функцију, при пријему, да бисмо се прилагодили могућим збуњујућим факторима повезаним са *СТРА* параметрима и исходима смрти.

Озбиљност ПТЕ је процењена коришћењем поједностављеног индекса ПТЕ -*sPESI* скор, као бинарне променљиве (0 и >0) [156,157]. *sPESI* се састоји од битних клиничких карактеристика пацијента, од којих су неке претежно последица ПТЕ (сistolни артеријски притисак, рад срца и артеријска засићење кисеоником), док су друге карактеристике пацијента (старост >80 година, присуство малигне болести и хроничне болести срца или плућа) (табела 3).

табела 3. *sPESI* скор

<i>sPESI</i> скор	
старост (> 80година)	1
малигне болести	1
кардиопулмоналне болести	1
пулс > 110/min	1
сistolни притисак < 90mmHg	1
засићење кисеоником < 90%	1

sPESI - *simplified Pulmonary Embolism Severity Index*
(поједностављен *PESI* скор)

Бубрежна функција је такође важан независни предиктор смртог исхода, код пацијената са акутном ПТЕ [158].

BNP је утврђиван из узорака периферне венске крви, из антекубиталне вене. Узорци су сакупљени, центрифугирани и одмах анализирани, коришћењем стандардних лабораторијских техника. *BNP* је анализиран у року од 24 сата од пријема у болницу (што минимизира утицај примењене терапије). *EDTA*⁴¹ плазма је коришћена за мерења *BNP* и проучавана у *Siemens ADVIA Centaur System (ADVIA Centaur BNP assay, Bulletin 10629823-EN Rev.U, 2017-07, Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Tarrytown, NY, USA)*. Горњи референтни ниво *BNP* био је 100 pg/L. Али пошто је у неким установама, из регионалног регистра ПТЕ, уместо *BNP* одређиван *NT-proBNP*, кроз различите есеје, вредност *BNP* смо исказивали кроз: колико пута је *BNP* већи од горње границе опсега (*URL*⁴²) нормалне вредности, која је за нашу лабораторију 100 pg/ml. То је представљено као *BNP/URL*.

⁴¹ *EDTA* - Ethylenediaminetetraacetic acid (Етилендиаминотетрасирћетна киселина)

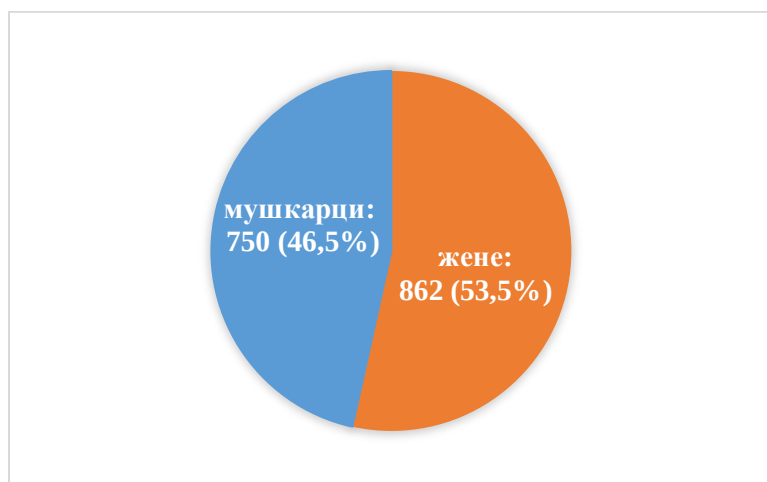
⁴² *URL* – Upper Range Limit

4

РЕЗУЛТАТИ

4. РЕЗУЛТАТИ

У студији је укупно анализирано 1612 пацијената са СТРА верификованом ПТЕ, при чему је било 862 пацијента (53,5%) женског пола, док је 750 пацијената (46,5%) било мушког пола (Графикон 1).



Графикон 1. Број пацијената према полу

4.1. СОЦИОДЕМОГРАФСKE КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА

Просечна старост пацијената била је 64 ± 16 година. Жене су биле значајно старије од мушкараца (66 ± 15 наспрам 60 ± 16 година) ($p < 0,001$, *Chi square* тест). Поред тога, већина пацијената старости изнад 75 година биле су жене, 31,9% према 17,7% ($p < 0,001$, *Chi square* тест) (Табела 4).

Табела 4. Демографске карактеристике пацијената

пол:	МУШКАРЦИ 750 (46.5%)	ЖЕНЕ 862 (53.5%)	<i>p</i> вредност
старост (године) ^о	60,37 ± 15,77	66,49 ± 15,08	<i>p</i><0,001^{1*}
старост >75 година	133 (17,7%)	275 (31,9%)	<i>p</i><0,001^{2*}

^осредња вредност ± стандардна девијација; ¹*Independent Samples test*; ²*Chi-square test*; * $p < 0,05$

4.2. ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА РАЗВОЈ ПТЕ

У односу на факторе ризика нађена је статистички значајна разлика ($p < 0,001$, *Chi square* тест)) у односу на *Body mass index (BMI)*. Жене су са просечним *BMI* од $27,50 \pm 5,14$, биле значајно гојазније у односу на мушкарце, код којих је просечна вредност *BMI* била $27,28 \pm 4,35$. При томе се, са наведеним просечним вредностима, и жене и мушкарци сврставају у групу особа са прекомерном тежином ($BMI = 25-30$). Није нађена значајна разлика између пацијената у односу на пол, када су у питању хронична опструктивна болест плућа, присуство малигних обољења и дубока венска тромбоза (Табела 5а).

Табела 5а. Дистрибуција пацијената у односу на факторе ризика

ПОЛ:	МУШКАРЦИ	ЖЕНЕ	<i>p</i> вредност
<i>Body mass index (kg/m²)</i> ^о	$27,28 \pm 4,35$	$27,50 \pm 5,14$	$p < 0,001^{1*}$
ХОБП	84 (11,2%)	86 (10,0%)	$p = 0,474^2$
малигнитет	95 (12,7%)	122 (14,2%)	$p = 0,424^2$
дубока венска тромбоза	85 (38,7%)	307 (36,8%)	$p = 0,455^2$

^осредња вредност $\pm$ стандардна девијација; ¹*Independent Samples test*; ²*Chi-square test*; ^{*} $p < 0,05$

ХОБП – хронична опструктивна болест плућа

Код жена је забележена статистички значајна разлика ($p = 0,032$, ($p < 0,001$, *Chi square* тест)) у односу на мушкарце, када је у питању учесталост шећерне болести (*DM*⁴³) тип II. *DM* тип II је имало 190 жена (22,0%), у односу на 132 пацијента мушког пола (17,6%). Није нађена значајна разлика између пацијената, у односу на пол, када су у питању коронарна болест, мождани удар и хронична срчана слабост (Табела 5б).

⁴³ *DM – Diabetes Mellitus*

Табела 5б. Дистрибуција пацијената у односу на факторе ризика

пол:	МУШКАРЦИ	ЖЕНЕ	<i>p</i> вредност
DM тип II	132 (17,6%)	190 (22,0%)	<i>p</i>=0,032^{1*}
коронарна болест	91 (12,2%)	94 (11,0%)	<i>p</i> =0,485 ¹
мождани удар	50 (6,7%)	65 (7,5%)	<i>p</i> =0,570 ¹
хронична срчана слабост	115 (15,3%)	122 (14,2%)	<i>p</i> =0,551 ¹

¹*Chi-square test*; **p*<0,05;

DM – Diabetes Mellitus

Статистички значајна разлика (*p*<0,001, *Chi square* тест) забележена је када су у питању величина гломерулске филтрације. Тако су 94 пацијенткиње (11,8%) имале клиренс креатинина мањи од 30 ml/min, наспрам само 43 пацијента мушког пола (5,8%). Статистички значајна разлика (*p*<0,001, *Chi square* тест) постоји и код артеријске хипертензије, коју је имало 572 пацијента женског пола (66,6%), наспрот 402 пацијента мушког пола (53,9%). С друге стране, пушење као фактор ризика, заступљеније је код мушкараца, код којих је евидентирано 176 пушача (25,3%), у односу на 103 пацијенткиње (12,8%). Постоји и значајна разлика (*p*<0,001, *Chi square* тест) у присуству анемије, као једног од фактора ризика ПТЕ. Тако је статистички значајнији број жена имао је анемију, 281 (33,0%), у односу на 157 мушкараца (21,1%) (Табела 5в).

Табела 5в. Дистрибуција пацијената у односу на факторе ризика

пол:	МУШКАРЦИ	ЖЕНЕ	<i>p</i> вредност
клиренс креатинина:<60ml/min	222 (29,8%)	343 (40,1%)	<i>p</i><0,001^{1*}
клиренс креатинина:<30ml/min	43 (5,8%)	94 (11,0%)	<i>p</i><0,001^{1*}
артеријска хипертензија	402 (53,9%)	572 (66,6%)	<i>p</i><0,001^{1*}
пушење	176 (25,3%)	103 (12,8%)	<i>p</i><0,001^{1*}
анемија[°]	157 (21,1%)	281 (33,0%)	<i>p</i><0,001^{1*}

¹*Chi-square test*; **p*<0,05; °мушкарци 125 mg/ml, жене 115 mg/ml (доња граница);

4.3. КЛИНИЧКЕ И БИОХЕМИЈСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА НА ПРИЈЕМУ У БОЛНИЦУ

У односу на већину клиничких и биохемијских параметара није нађена значајна разлика, на пријему у болницу, између пацијената у односу на пол. Изузетак је вредност систолног притиска, који је био статистички виши код мушкараца, код којих је средња вредност систолног притиска била $122,91 \pm 24,37$ mmHg, у односу на жене, код којих је забележена средња вредност систолног притиска $122,71 \pm 26,21$ mmHg ($p=0,023$, *Independent Samples* тест). Код осталих клиничких и биохемијских параметара као што су дијастолни притисак, срчана фреквенца, поједностављен *PESI* скор, засићење кисеоником, парцијални притисак кисеоника и систолни притисак у десној комори, није нађена значајна разлика између пацијената, у односу на пол (Табеле 6а и 6б).

Табела 6а. Значајни клинички и биохемијски параметри на пријему у болницу

пол:	МУШКАРЦИ	ЖЕНЕ	<i>p</i> вредност
систолни притисак (mmHg) [°]	$122,91 \pm 24,37$	$122,71 \pm 26,21$	$p=0,023^{1*}$
дијастолни притисак (mmHg) [°]	$75,70 \pm 14,86$	$74,08 \pm 14,86$	$p=0,253^1$
срчана фреквенца (у мин) [°]	$98,90 \pm 22,56$	$99,16 \pm 23,01$	$p=0,482^1$

[°] средња вредност $\pm$ стандардна девијација; ¹*Independent Samples* тест; * $p<0,05$;

Табела 6б. Значајни клинички и биохемијски параметри на пријему у болницу

пол:	МУШКАРЦИ	ЖЕНЕ	<i>p</i> вредност
<i>sPESI</i> : >0 / 0	499 (66,6%) / 250 (33,4%)	610 (70,8%) / 252 (29,2%)	$p=0,082^1$
<i>SpO₂</i> <90% или <i>PaO₂</i> <55mmHg	189 (27,6%)	211 (28,1%)	$p=0,879^1$
СПДК [°]	$47,25 \pm 18,21$	$48,17 \pm 17,18$	$p=0,649^2$

¹*Chi-square* тест; ²*Independent Samples* тест; * $p<0,05$; [°] средња вредност $\pm$ стандардна девијација;

sPESI - *simplified Pulmonary Embolism Severity Index* (поједностављен *PESI* скор);

SpO₂ – засићење кисеоником; *PaO₂*- парцијални притисак кисеоника; СПДК- систолни притисак у десној комори;

4.4. ПРЕЖИВЉАВАЊЕ ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ИСХОД ПТЕ

Извршена је упоредна анализа укупног преживљавања пацијената, као и преживљавања у односу на ПТЕ, у односу на то, да ли је на *СТРА* утврђено постојање централног тромба, према полу (Табела 7).

Табела 7. Преживљавање пацијената у односу на присуство централног тромба на *СТРА*

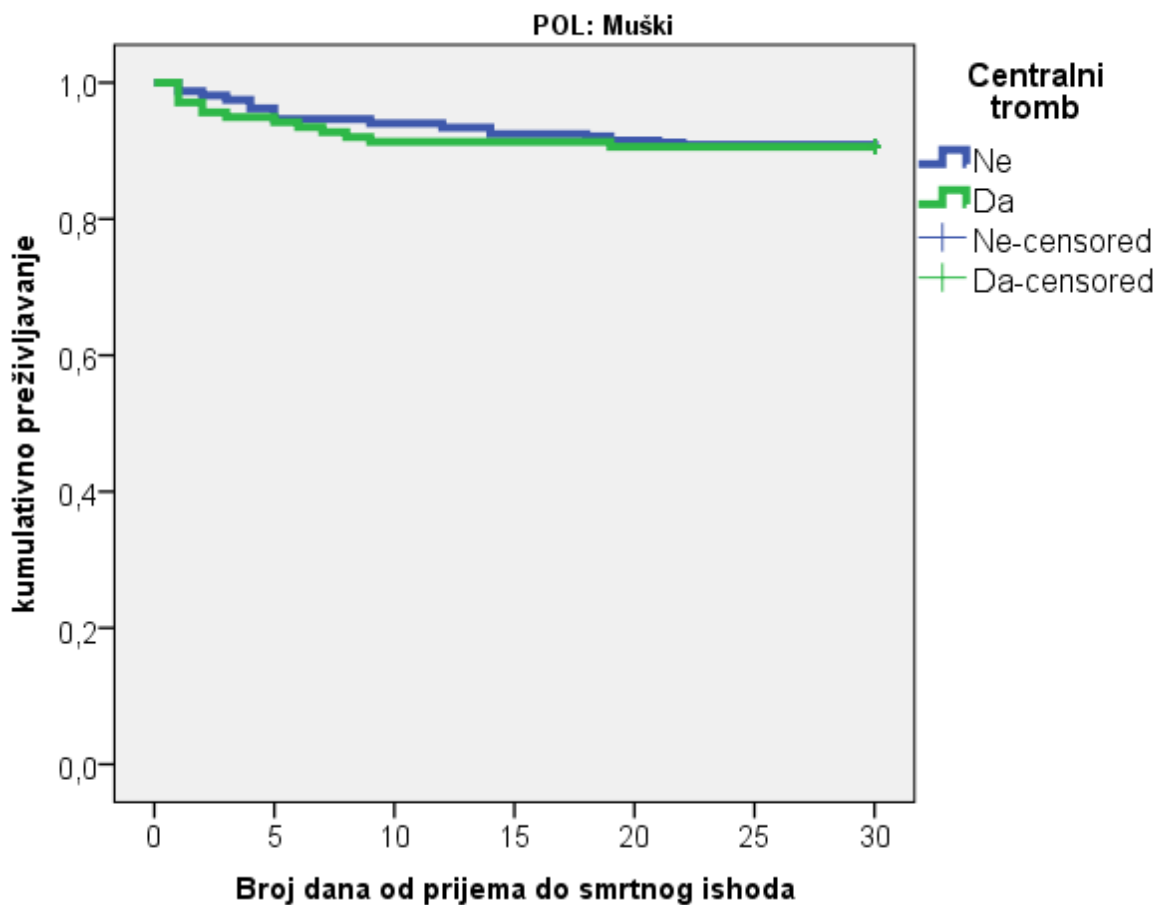
	МУШКАРЦИ		ЖЕНЕ	
централни тромб	интрахоспитална смрт	преживели	интрахоспитална смрт	преживели
не	30 (9,4%)	288 (90,6%)	38 (9,9%)	345 (90,1%)
да	13 (9,4%)	125 (90,6%)	17 (12,3%)	121 (87,7%)
<i>p</i> вредност	1,000 ¹		0,533 ¹	
централни тромб	интрахоспитална смрт од ПТЕ	преживели	интрахоспитална смрт од ПТЕ	преживели
не	16 (5,3%)	288 (94,7%)	15 (4,2%)	345 (95,8%)
да	9 (6,7%)	125 (93,3%)	14 (10,4%)	121 (89,6%)
<i>p</i> вредност	0,703 ¹		0,016 ^{*1}	

¹Chi-square тест; * $p \leq 0,05$

ПТЕ: плућна тромбоемболија

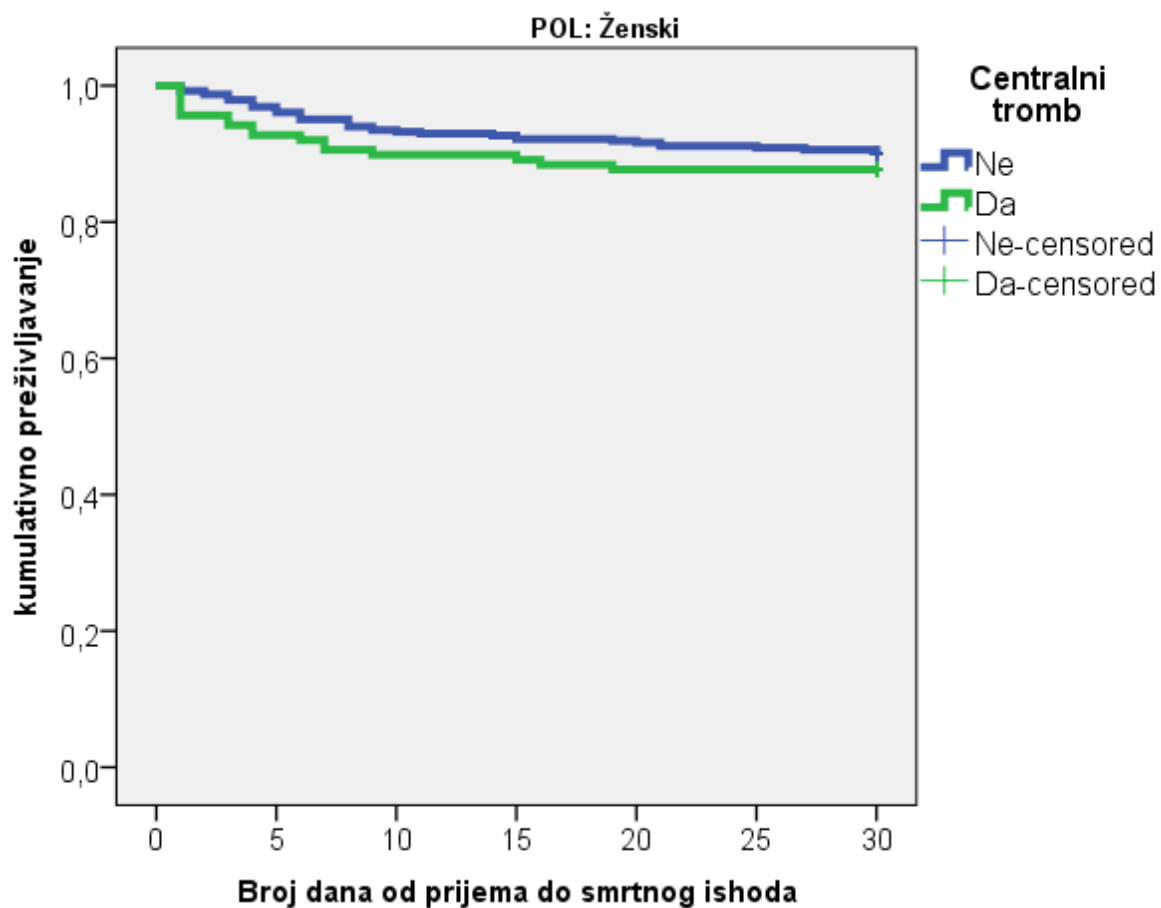
Упоредном анализом укупног преживљавања пацијената у односу на пол, у зависности да ли је на *СТРА* утврђено постојање централног тромба, стопа морталитета се није значајно разликовала између пацијената са и без централне тромбозе на *СТРА*. Код 138 пацијената мушког пола забележено је постојање централног тромба на *СТРА*. Од тог броја, код 13 пацијената (9,4%) забележен је смртни исход. Није било смртог исхода код 125 пацијената (90,6%). Код 318 пацијената мушког пола, код којих није забележен централни тромб на *СТРА*, код 30 пацијената (9,4%) забележен је смртни исход, док код 288 (90,6%) није било смртог исхода (Графикон 2).

Графикон 2. Укупно преживљавање пацијената мушког пола, у односу на смртни исход током 30 дана, у зависности од присуства централног тромба



Статистички значајне разлике није било ни код жена. Код 138 пацијенткиња је на *СТРА* утврђено постојање централног тромба. Од тог броја код 17 њих (12,3%) је забележен смртни исход, док код 121 пацијенткиње (87,7%) није било смртног исхода. Од 383 пацијенткиње, код којих није утврђено присуство централног тромба, код 38 (9,9%) је забележен смртни исход, наспрам 345 пацијенткиња (90,1%) без смртног исхода (Графикон 3).

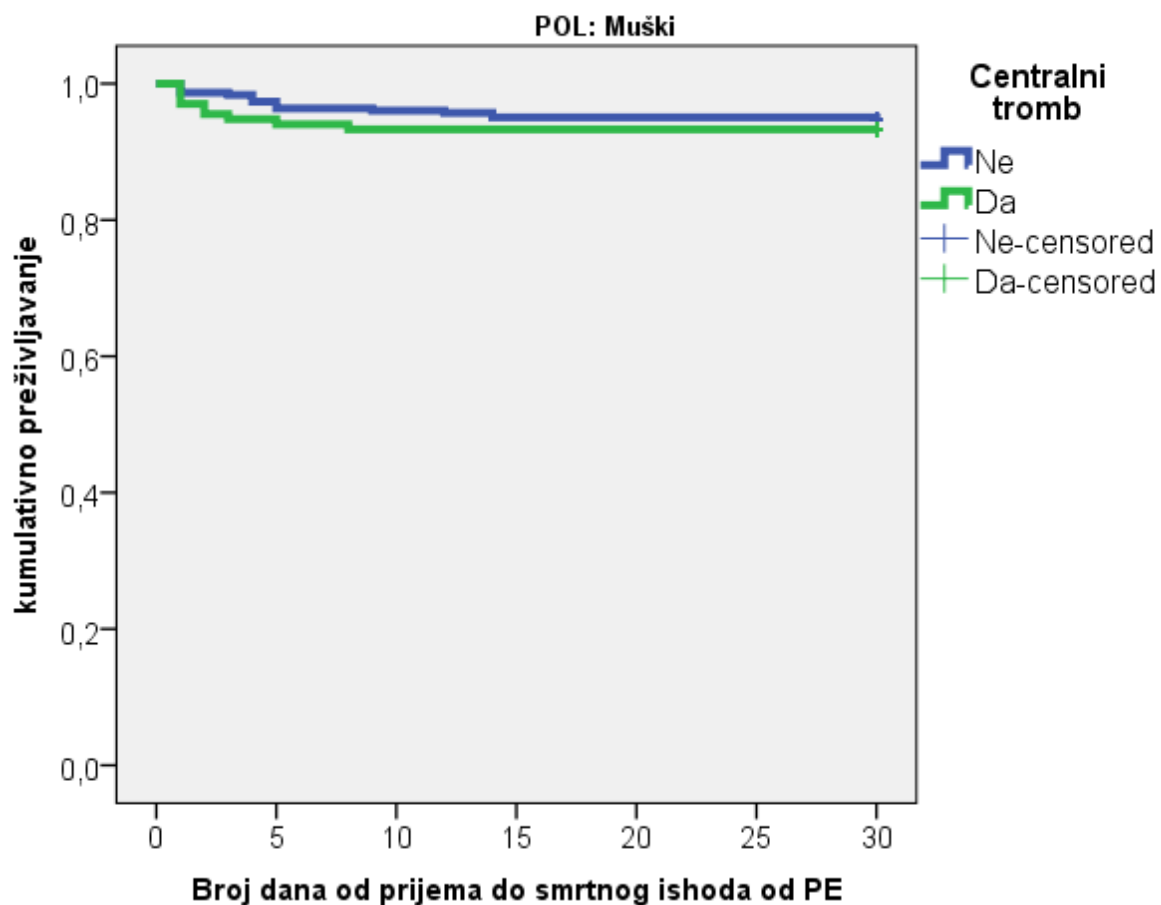
Графикон 3. Укупно преживљавање пацијената женског пола, у односу на смртни исход током 30 дана, у зависности од присуства централног тромба



Када се разматрају само смртни случајеви повезани са ПТЕ, код мушкараца није примећена значајна разлика, али јесте код жена.

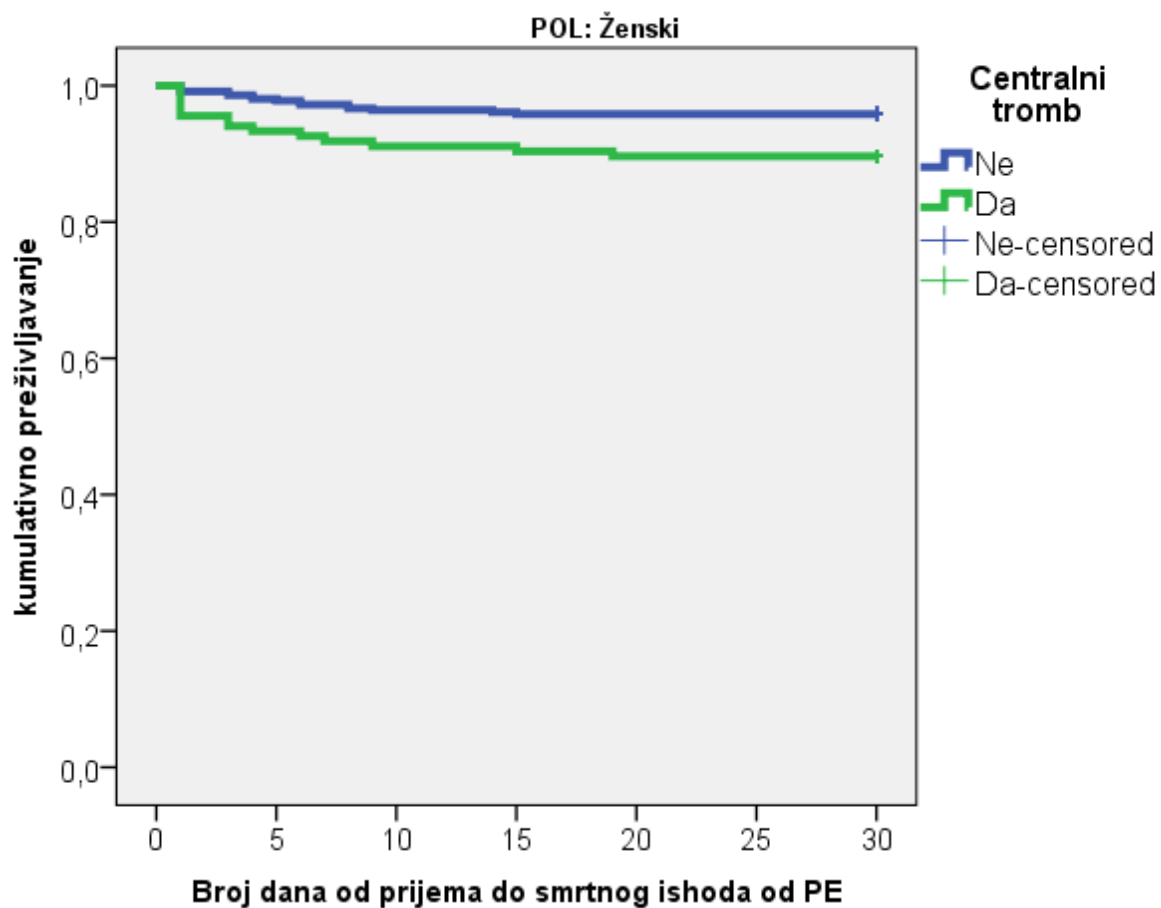
Код 9 пацијената мушког пола (6,7%) са централним тромбом на *СТРА*, забележен је смртни исход од ПТЕ, наспрам 125 пацијената (93,3%) без смртног исхода. Што се тиче пацијената без централног тромба на *СТРА*, смртни исход од ПТЕ забележен је код 16 пацијената (5,3%) наспрам 288 мушкараца без смртног исхода (94,7%) (Графикон 4).

Графикон 4. Преживљавање пацијената мушког пола, у односу на смртни исход од ПТЕ, током 30 дана, у зависаности од присуства централног тромба



Статистички значајна разлика утврђена је код жена. Тако је код пацијенткиња са централним тромбом на *СТРА*, код 14 (10,4%) забележен смртни исход од ПТЕ, наспрам 121 пацијенткиње (89,6%) без смртног исхода. То је статистички значајније у односу на пацијенткиње без централног тромба на *СТРА*, код којих је смртни исход забележен код 15 жена (4,2%) наспрам 345 (95,8%) без смртног исхода ($p \leq 0.05$, *Chi-square* тест) (Графикон 5).

Графикон 5. Преживљавање пацијената женског пола, у односу на смртни исход од ПТЕ, током 30 дана, у зависности од присуства централног тромба



Извршена је и упоредна анализа укупног преживљавања пацијената, као и преживљавање везано за ПТЕ, у односу на то да ли је на СТРА утврђено постојање дилатације десне коморе, према полу (Табела 8).

Табела 8. Преживљавање пацијената у односу на дилатацију десне коморе на СТРА

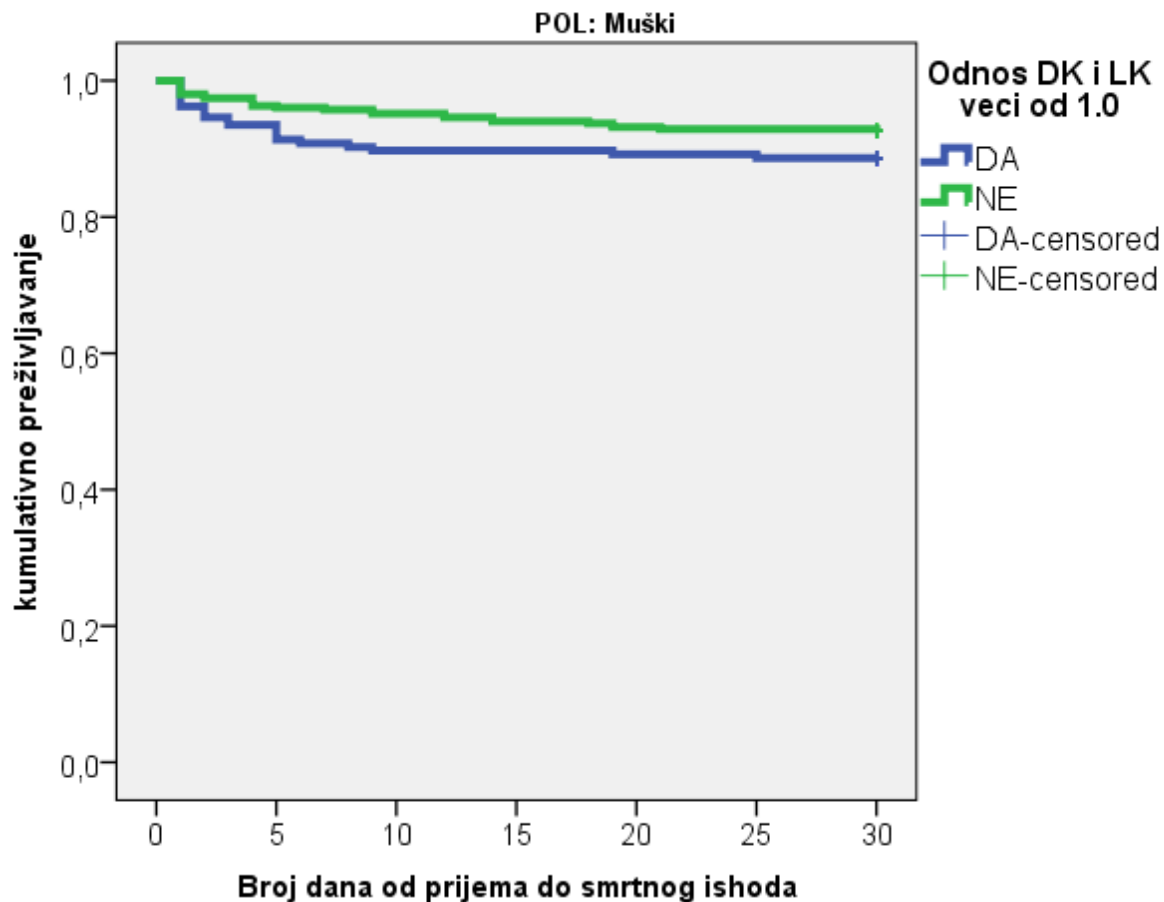
	МУШКАРЦИ		ЖЕНЕ	
ДК/ЛК>1	интрахоспитална смрт	преживели	интрахоспитална смрт	преживели
не	26 (7,4%)	326 (92,6%)	38 (8,6%)	403 (91,4%)
да	21 (11,4%)	164 (88,6%)	28 (15,5%)	153 (84,5%)
p вредност	0,166 ¹		0,017* ¹	
ДК/ЛК>1	интрахоспитална смрт од ПТЕ	преживели	интрахоспитална смрт од ПТЕ	преживели
не	15 (4,4%)	326 (95,6%)	22 (5,2%)	403 (94,8%)
да	15 (8,4%)	164 (91,6%)	19 (11,0%)	153 (89,0%)
p вредност	0,099 ¹		0,017* ¹	

¹Chi-square test; * $p \leq 0,05$

ДК/ЛК: однос дијаметара десне и леве коморе; ПТЕ: плућна тромбоемболија

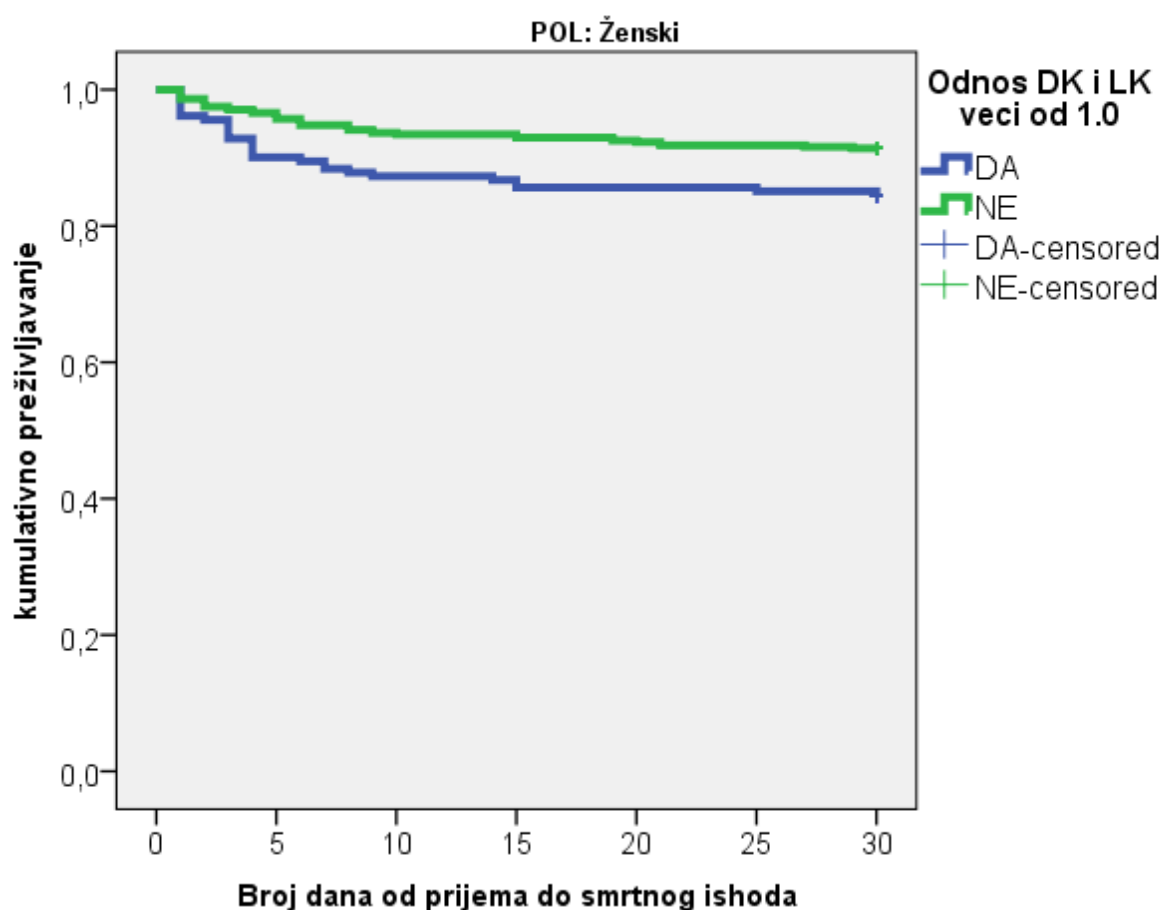
Упоредном анализом укупног преживљавања пацијената, у зависности да ли је на *СТРА* утврђено постојање дилатације десне коморе, стопа морталитета се није значајно разликовала код пацијената мушког пола. Тако је код 185 пацијената мушког пола забележено постојање дилатације десне коморе на *СТРА*. Од тог броја, код 21 пацијента (11,4%) забележен је смртни исход. Није било смртог исхода код 164 пацијента (88,6%). С друге стране од 352 пацијента мушког пола, код којих на *СТРА* није забележена дилатација десне коморе, код 26 пацијената (7,4%) забележен је смртни исход, док код 326 (92,6%) није било смртог исхода (Графикон 6).

Графикон 6. Укупно преживљавање пацијената мушког пола, у односу на смртни исход током 30 дана, у зависности од дилатације десне коморе



Статистички значајне разлике је било код жена. Код 181 пацијенткиње је на *СТРА* утврђено постојање дилатације десне коморе. Од тог броја код 28 њих (15,5%) је забележен смртни исход, док код 153 пацијенткиње (84,5%) није било смртог исхода. Од 441 пацијенткиње, код којих није утврђена дилатације десне коморе, код 38 (8,6%) је забележен смртни исход, наспрам 403 пацијенткиње (91,4%) без смртог исхода ($p \leq 0.05$, *Chi-square* тест) (Графикон 7).

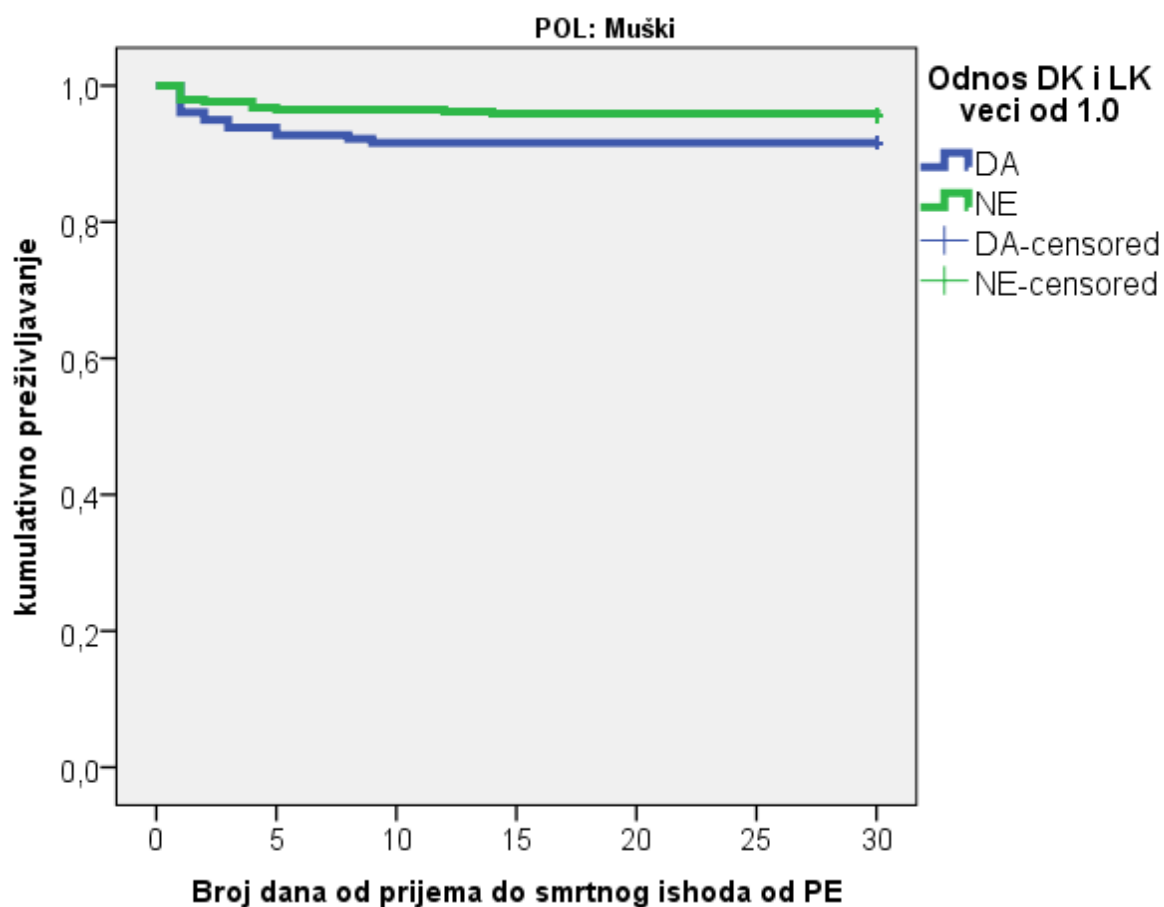
Графикон 7. Укупно преживљавање пацијената женског пола, у односу на смртни исход током 30 дана, у зависности од дилатације десне коморе



Када се разматрају само смртни случајеви повезани са ПТЕ, код мушкараца није примећена значајна разлика, али поново јесте код жена.

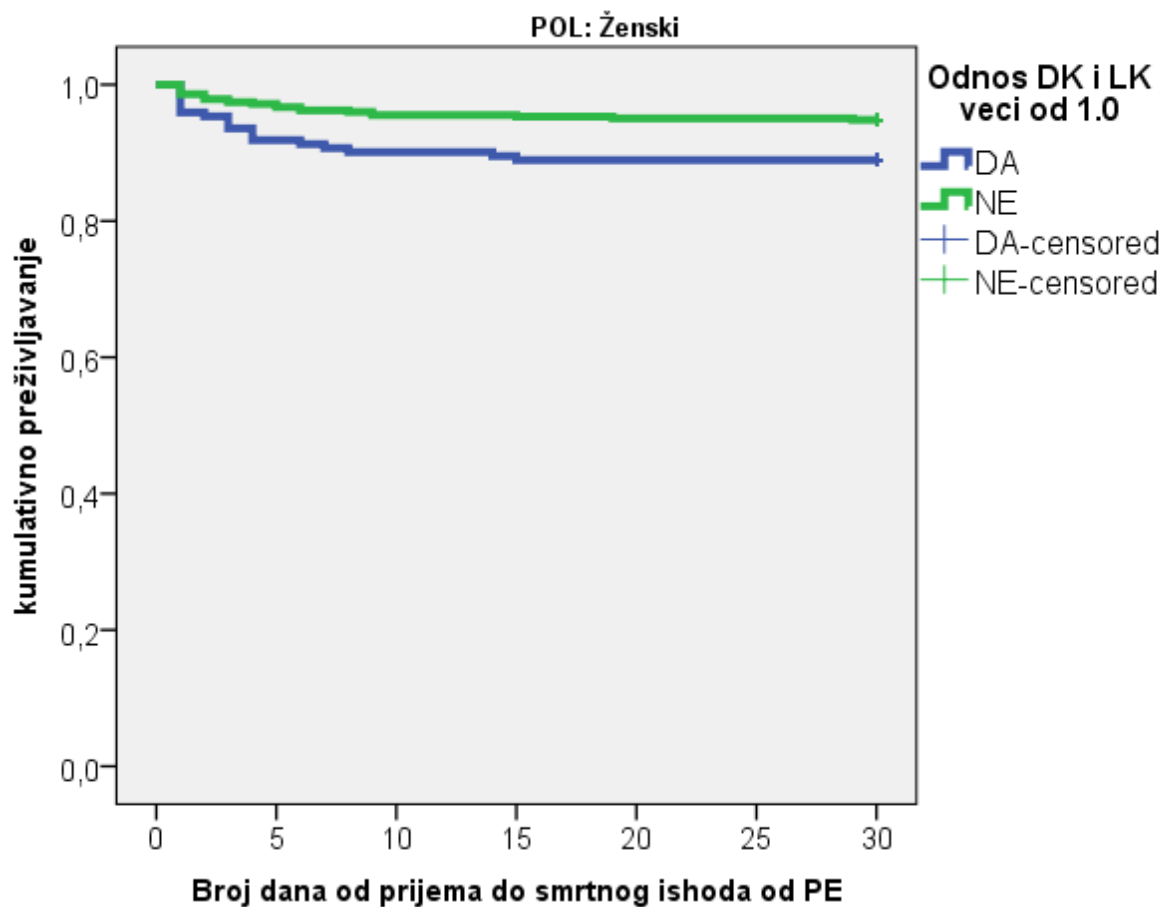
Код 15 пацијената мушког пола (8,4%) са дилатацијом десне коморе на *СТРА*, забележен је смртни исход од ПТЕ, наспрам 164 пацијента (91,6%) без смртог исхода. Што се тиче пацијената, без дилатације десне коморе на *СТРА*, смртни исход од ПТЕ забележен је код 15 мушкараца (4,4%) наспрам 326 пацијената без смртог исхода (95,6%) (Графикон 8).

Графикон 8. Укупно преживљавање пацијената мушког пола, у односу на смртни исход од ПТЕ, током 30 дана, у зависности од дилатације десне коморе



С друге стране, код пацијенткиња са дилатацијом десне коморе на *СТРА*, код 19 (11,0%) је забележен смртни исход од ПТЕ, наспрам 153 пацијенткиње (89,0%) без смртног исхода. То је статистички значајније у односу на пацијенткиње, без дилатације десне коморе на *СТРА*, код којих је смртни исход забележен код 22 пацијенткиње (5,2%) наспрам 403 (94,8%) без смртног исхода ($p \leq 0.05$, *Chi-square* тест) ((Графикон 9).

Графикон 9. Укупно преживљавање пацијената женског пола, у односу на смртни исход од ПТЕ, током 30 дана, у зависности од дијлатације десне коморе



Анализом укупних стопа преживљавања, у односу на пол, у зависности од вредности *Embolic Burden Score System (EBSS)*, на основу *СТРА* налаза, код оба пола нису нађене статистички значајне разлике. Тако је просечна вредност *EBSS* код мушкараца, код којих је интрахоспитално забележен смртни исход, била 11,00, у односу на 12,00, код пацијената мушког пола, без смртог исхода. Код жена тај однос је 11,50 наспрам 11,00.

Међутим, када се посматра искључиво интрахоспитални смртни исход узрокован ПТЕ, појавиле су се значајне разлике међу пацијенткињама женског пола. Тако је код оних жена код којих је забележен смртни исход, узрокован ПТЕ, *EBSS* био 18,00, наспрам 11,00, колики је скор био код пацијенткиња, без смртог исхода ($p \leq 0.05$, *Mann–Whitney U* тест). Код мушкараца опет није нађена статистички значајна разлика, 13,50 наспрам 12,00 (Табела 9).

Табела 9. Преживљавање пацијената у односу на *EBSS*

	МУШКАРЦИ		ЖЕНЕ	
	интрахоспитална смрт	преживели	интрахоспитална смрт	преживели
EBSS	11,00 (5,00–18,00)	12,00 (8,00–18,00)	11,50 (7,00–18,00)	11,00 (7,00–16,00)
p вредност	0,424 ^I		0,361 ^I	
	интрахоспитална смрт од ПТЕ	преживели	интрахоспитална смрт од ПТЕ	преживели
EBSS	13,50 (9,75–18,00)	12.00 (8,00–18,00)	18,00 (9,00–18,00)	11.00 (7,00–16,00)
p вредност	0,236 ^I		0,025* ^I	

¹*Mann–Whitney U* тест; * $p \leq 0.05$;

EBSS: Embolic Burden Score System; ПТЕ: плућна тромбоемболија

4.5. ОДНОС СТРА ПАРАМЕТАРА И НИВОА BNP

Следећа варијабла, која је посматрана, јесте ниво *Brain natriuretic peptide (BNP)* у крви. Ниво *BNP* поређен је са *СТРА* параметрима, присуством централног тромба, односом десне и леве коморе (ДК/ЛК), као и *EBSS*.

Од 300 пацијената мушког пола, 96 пацијената (32,0%) је имало централни тромб на *СТРА*, у поређењу са 204 пацијента (68,0%), код којих је тромб регистрован у једној од сегментних или субсегментних грана. Од 204 пацијента мушког пола, без централног тромба, њих 92 (45,1%) имало је $BNP/URL > 1$, док је 112 пацијената (54,9%) имало $BNP/URL \leq 1$. Од 96 пацијената са централним тромбом, 72 пацијента (75,0%) имало је $BNP/URL > 1$, док су 24 пацијента (25,0%) имали $BNP/URL \leq 1$. То је статистички значајна разлика ($p < 0,001$, *Chi square* тест).

Од 307 пацијената женског пола, код 94 пацијенткиње (30,6%) је утврђено присуство централног тромба на *СТРА*, у поређењу са 213 пацијенткиња (69,4%), са тромбом у једној од сегментних или субсегментних грана. Од 213 пацијенткиња, без централног тромба, 130 (61,0%) је имало повишен ниво *BNP* ($BNP/URL > 1$) наспрам 83 пацијенткиње (39,0%) са $BNP/URL \leq 1$. Од 94 пацијенткиње са централним тромбом, 80 њих (85,1%) имало је повишен ниво *BNP*, у поређењу са 14 пацијенткиња (14,9%), са нормалним вредностима *BNP*. То је статистички значајна разлика ($p < 0,001$, *Chi square* тест) (Табела 10, Графикон 11).

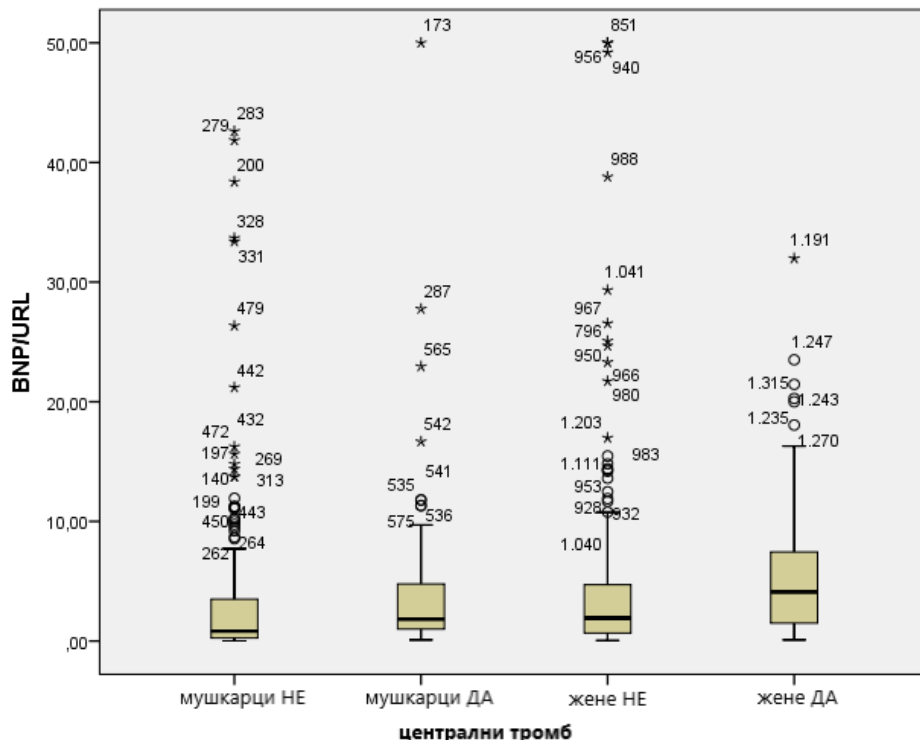
Табела 10. Однос присуства централног тромба и нивоа *BNP* у крви

мушкарци	$BNP/URL > 1$ ДА	$BNP/URL > 1$ НЕ	<i>p</i> вредност
централни тромб ДА	72 (75,0%)	24 (25,0%)	
централни тромб НЕ	92 (45,1%)	112 (54,9%)	
			$p < 0,001^{1*}$
жене	$BNP/URL > 1$ ДА	$BNP/URL > 1$ НЕ	<i>p</i> вредност
централни тромб ДА	80 (85,1%)	14 (14,9%)	
централни тромб НЕ	130 (61,0%)	83 (39,0%)	
			$p < 0,001^{1*}$

¹*Chi square* тест; * $p \leq 0.05$;

BNP/URL – однос нивоа *BNP* (*brain natriuretic peptide*) и *upper range limit* (100pg/ml);
missing values – централни тромб: мушкарци 562(65,2%), жене 443(59,1%);

Графикон 11. Однос присуства централног тромба и нивоа *BNP* у крви



BNP/URL - однос нивоа *BNP* (*brain natriuretic peptide*) и *upper range limit* (100pg/ml)

Други *СТПА* параметар, који је посматран у вези са новоом *BNP* у крви, јесте однос дијаметара десне и леве коморе (ДК/ЛК).

Од укупног броја пацијената мушког пола (366), код 135 пацијената (36,9%) ДК/ЛК је био већи од 1 (ДК/ЛК >1). ДК/ЛК ≤1 је забележен код 231 пацијента (63,1%). Када посматрамо пацијенте са ДК/ЛК >1, од њих 135, код 107 (79,3%) *BNP* је био повишен (*BNP/URL*>1), у поређењу са 28 пацијената (20,7%), чији је *BNP* био нормалан. Од 231 пацијента са ДК/ЛК ≤1, код њих 127 (55,0%) *BNP* није био повишен, док су 104 пацијента (45,0%) имали *BNP/URL*>1. То је статистички значајна разлика ($p<0,001$, *Chi square* тест).

Од 387 пацијенткиња, код њих 123 (31,8%), констатован је ДК/ЛК >1. Код 112 пацијенткиња (91,1%) *BNP/URL* је био >1, у поређењу са 12 пацијенткиња (8,9%), чији је *BNP* био нормалан. Од 264 пацијенткиње са ДК/ЛК ≤1, *BNP* је био нормалан код 99 пацијенткиња (37,5%), а 165 пацијенткиња (62,5%) имало је *BNP/URL*>1. То је статистички значајна разлика ($p<0,001$, *Chi square* тест). (Табела 11, Графикон 12).

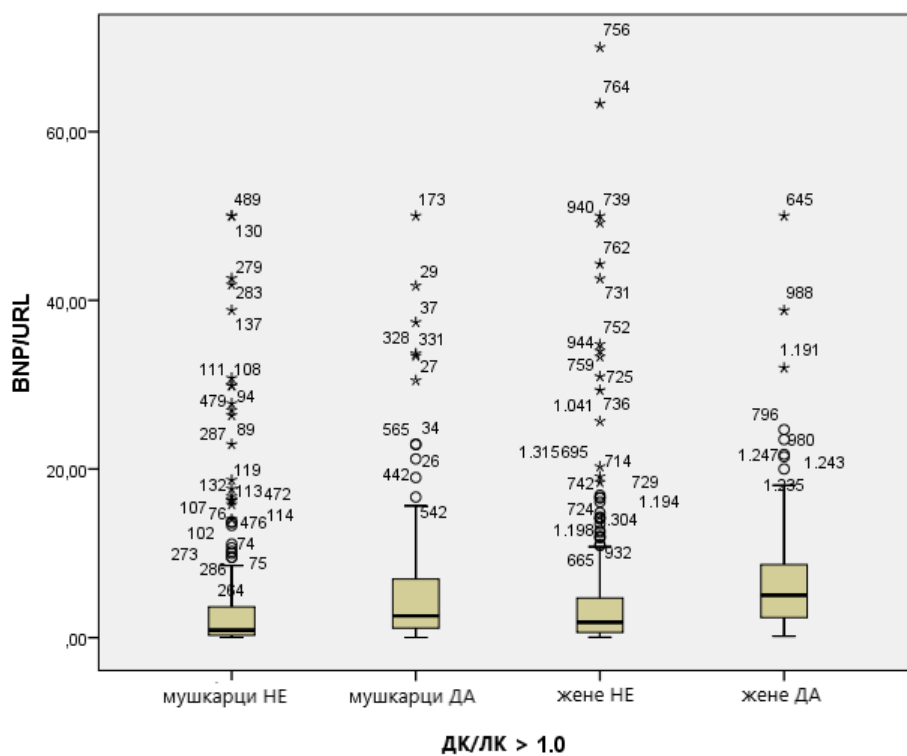
Табела 11. Однос дилатације десне коморе и нивоа *BNP* у крви

мушкарци	<i>BNP/URL</i> >1 ДА	<i>BNP/URL</i> >1 НЕ	<i>p</i> вредност
ДК/ЛК>1 ДА	127 (55,0%)	104 (45,0%)	
ДК/ЛК>1 НЕ	28 (20,7%)	107 (79,3%)	
			$p<0,001^{1*}$
жене	<i>BNP/URL</i> >1 ДА	<i>BNP/URL</i> >1 НЕ	<i>p</i> вредност
ДК/ЛК>1 ДА	165 (62,5%)	99 (37,5%)	
ДК/ЛК>1 НЕ	112 (91,1%)	11 (8,9%)	
			$p<0,001^{1*}$

¹Chi square test; * $p\leq 0.05$;

BNP/URL – однос нивоа *BNP* (brain natriuretic peptide) и upper range limit (100pg/ml);
missing values – ДК/ЛК: мушкарци 496(57,5%), жене 363(48,4%);

Графикон 12. Однос дилатације десне коморе и нивоа *BNP* у крви;



BNP/URL - однос нивоа *BNP* (brain natriuretic peptide) и upper range limit (100pg/ml)

Посматрањем односа *EBSS* и нивоа *BNP*, код пацијената мушког пола, добијен је *Spearman*-ов коефицијент корелације 0,273 (постоји позитивна корелација, $p < 0,001$), док је код жена овај коефицијент 0,315 (такође постоји позитивна корелација, $p < 0,001$) (Табела 12).

Табела 12. Однос *EBSS* и нивоа *BNP*

мушкарци		<i>BNP/URL</i>
<i>EBSS</i>	коефицијент корелације [°]	0,273
	<i>p</i> вредност	$p < 0,001^*$
жене		<i>BNP/URL</i>
<i>EBSS</i>	коефицијент корелације [°]	0,315
	<i>p</i> вредност	$p < 0,001^*$

[°]*Spearman*-ова корелација ; $*p \leq 0.001$

EBSS: *Embolic Burden Score System*; *BNP* - *brain natriuretic peptide*; *BNP/URL* - однос нивоа *BNP* (*brain natriuretic peptide*) и *upper range limit* (100pg/ml)

4.6. ОДНОС *СТРА* ПАРАМЕТАРА И КЛИНИЧКИХ ПАРАМЕТАРА НА ПРИЈЕМУ (СИСТОЛНИ ПРИТИСАК И СРЧАНА ФРЕКВЕНЦИЈА)

Последње варијабле које су праћене, јесу клинички параметри на пријему, систолни притисак и срчана фреквенција. Ове најзначајније клиничке вредности, поређене су са *СТРА* параметрима, присуством централног тромба, односом десне и леве коморе (ДК/ЛК), као и *EBSS*.

Код 138 пацијената мушког пола, који су имали централни тромб на *СТРА*, на пријему је забележена средња вредност срчане фреквенције $108,48 \pm 20,39$ /мин, док је код 318 пацијената мушког пола, који на *СТРА* нису имали централни тромб, средња вредност срчане фреквенције износила $96,19 \pm 22,70$ /мин. што је статистички значајно ($p < 0,001$, *Chi square* тест). Пацијенти мушког пола са централним тромбом, на пријему су имали систолни притисак $114,48 \pm 26,08$ mmHg, док је код оних без централног тромба на *СТРА*, на пријему забележен систолни притисак $125,36 \pm 20,95$ mmHg, што је такође статистички значајно ($p < 0,001$, *Chi square* тест).

Код 138 пацијената женског пола, које су на *СТРА* имале централни тромб, на пријему су имале средњу вредност срчане фреквенције $107,36 \pm 21,66$ /мин, док је код 383 пацијенткиње, без централног тромба, средња вредност срчане фреквенције, на пријему, износила $97,26 \pm 22,22$ /мин. што је статистички значајно ($p < 0,001$, *Chi square* тест). Пацијенткиње са централним тромбом, на пријему су имали систолни притисак $116,51 \pm 25,25$ mmHg, док је код оних без централног тромба на *СТРА*, на пријему забележен систолни притисак $124,99 \pm 26,75$ mmHg, што је такође статистички значајно ($p = 0,001$, *Chi square* тест) (Табела 13).

Табела 13. Однос присуства централног тромба и клиничких параметара на пријему (срчана фреквенција и систолни притисак)

мушкарци	срчана фреквенца [°] (у мин)	систолни притисак [°] (mmHg)
централни тромб ДА	108,48 ± 20,39	114,48 ± 26,08
централни тромб НЕ	96,19 ± 22,70	125,36 ± 20,95
	<i>p</i><0,001¹	<i>p</i><0,001¹
жене	срчана фреквенца	систолни притисак
централни тромб ДА	107,36 ± 21,66	116,51 ± 25,25
централни тромб НЕ	97,26 ± 22,22	124,99 ± 26,75
	<i>p</i><0,001^{1*}	<i>p</i>=0,001^{1*}

[°] средња вредност ± стандардна девијација; ¹Chi square тест;
**p*≤0.05;

Исто тако код 185 пацијената мушког пола, код којих је утврђена дилатација десне коморе, односно, код којих је ДК/ЛК>1, забележена је средња вредност срчане фреквенције 105,96 ± 22,28/мин, статистички значајно више (*p*<0,001, *Chi square* тест), у односу на 352 пацијента мушког пола, који на СТРА нису имали дилатацију десне коморе, код којих је средња вредност срчане фреквенције износила 94,44 ± 22,70/мин. Пацијенти мушког пола са ДК/ЛК>1, на пријему, су имали систолни притисак 115,81 ± 25,52 mmHg, што је статистички значајно ниже (*p*<0,001, *Chi square* тест), у поређењу са оним пацијентима са ДК/ЛК≤1, на пријему, код којих је забележен систолни притисак 126,38 ± 22,46 mmHg,

Код 181 пацијента женског пола, које су на СТРА имале ДК/ЛК>1, забележена је средња вредност срчане фреквенције 103,62 ± 25,11/мин, статистички значајно више (*p*=0,05, *Chi square* тест), у односу на 441 пацијенткињу, са ДК/ЛК≤1, код којих је средња вредност срчане фреквенције износила 97,78 ± 22,40/мин. Пацијенткиње са ДК/ЛК>1, на пријему, су имали систолни притисак 115,41 ± 27,66mmHg, статистички значајно ниже (*p*<0,001, *Chi square* тест), у поређењу са оним пацијенткињама без дилатације десне коморе на СТРА, код којих је на пријему забележен систолни притисак 125,53 ± 24,91 mmHg, (Табела 14).

Табела 14. Однос ДК/ЛК>1 и клиничких параметара на пријему (срчана фреквенција и систолни притисак)

мушкарци	срчана фреквенца [°] (у мин)	систолни притисак [°] (mmHg)
ДК/ЛК>1 ДА	105,96 ± 22,28	115,81 ± 25,52
ДК/ЛК>1 НЕ	94,44 ± 22,70	126,38 ± 22,46
	<i>p</i><0,001¹	<i>p</i><0,001¹
жене	срчана фреквенца	систолни притисак
ДК/ЛК>1 ДА	103,62 ± 25,11	115,41 ± 27,66
ДК/ЛК>1 НЕ	97,78 ± 22,40	125,53 ± 24,91
	<i>p</i>=0,05^{1*}	<i>p</i><0,001^{1*}

[°] средња вредност ± стандардна девијација; ¹Chi square тест;
**p*≤0.05;

Табела 15. Однос EBSS и клиничких параметара на пријему (срчана фреквенција и систолни притисак)

мушкарци		срчана фреквенца	систолни притисак
EBSS	коефицијент корелације [°]	0,299*	-0,133*
	<i>p</i> вредност	<i>p</i><0,001	<i>p</i>=0,006
жене		срчана фреквенца	систолни притисак
EBSS	коефицијент корелације [°]	0,192*	-0,154*
	<i>p</i> вредност	<i>p</i><0,001	<i>p</i>=0,001

[°]Spearman-ова корелација ; **p*≤0.001

EBSS: Embolic Burden Score System;

Када се посматра однос поменутих клиничких параметара на пријему и *EBSS* резултати говоре да је *Spearman*-ов коефицијент корелације *EBSS* и срчане фреквенце код пацијената мушког пола 0,299 (постоји позитивна корелација, $p < 0,001$). Овај однос је код пацијената женског пола 0,192 (такође постоји позитивна корелација, $p < 0,001$). С друге стране када се посматра однос *EBSS* и систолног крвног притиска, код мушкараца се добија вредност *Spearman*-овог коефицијента корелације -0,133 (постоји негативна корелација, $p = 0,006$). Код жена *Spearman*-ов коефицијент корелације за однос *EBSS* и систолног крвног притиска је -0,154 (такође постоји негативна корелација, $p = 0,001$) (Табела 15).

5

ДИСКУСИЈА

5. ДИСКУСИЈА

Плућна тромбоемболија (ПТЕ) је делимична или потпуна опструкција плућне артерије, односно њеног главног стабла и/или грана плућне артерије (главних, лобарних, сегментних и субсегментних грана) тромбним емболусима.

Опструкција плућне артеријске васкуларне мреже, доводи до поремећаја циркулације и гасне размене, те пораста притиска у васкуларном кориту.

Лучењем хуморалних медијатора, као што су серотонин и тромбоксан, долази до вазоконстрикције, како артерија директно погођених тромбоемболијом, тако и удаљених грана плућне артерије [1]. Као последица тога, настаје повећање систолног притиска у плућној артерији, те повећања *afterload* притиска десне коморе. Касније са напредовањем дисфункције десне коморе, може се јавити и последична *preload* инсуфицијенција леве коморе, односно својеврсни *circulus vitiosus* [2].

У преко 90% случајева тромбне масе потичу из дубоких вена доњих екстремитета [3], те се стога, говори о ентитету венска тромбоемболија (ВТЕ) [4,5].

Основни патофизиолошки процес, који доводи до дубоке венске тромбозе, јесте тзв. *Virchow*-љев тријас или тријада, кога чине три патофизиолошка чиниоца: хиперкоагубилност, венска стаза и повреда ендотела [7,8]. Без обзира, који је од поменутих фактора доминантан, на крају доминира агрегација тромбоцита и њихова интеракција са ендотелом крвног суда и адхезија леукоцита. Даљи процес и епилог зависе од односа тромболитичких и коагулационих механизма, тако да равнотежа или превага једног од њих, одређује да ли ће доћи до ширења тромбозе, разградње створених тромбних маса или одржавања *status quo* [9-12].

По учесталости ПТЕ представља треће кардиоваскуларно обољење, након болести срчаних артерија и možданог удара. Годишња инциденца ПТЕ у општој популацији је 1 на 1000 особа, али се значајно повећава са старењем, од 1,4 на 1000 особа за популацију од 40. до 49. године старости, до 11,3 на 1000 особа за старије од 80 година [13-5]. *The European guidelines for the diagnosis and management of PE*⁴⁴ пријављује инциденце ВТЕ 0,5-1,0 на 1000 становника, али је права инциденца вероватно значајно виша, имајући у виду, да се код 40-50% пацијената, са дубоком венском тромбозом, може развити асимптоматска ПТЕ [16,17]. ПТЕ се чешће јавља код жена, него код мушкараца, вероватно као последица веће учесталости дубоке венске тромбозе [20]. Када говоримо о стопи смртности, процене у САД упућују на податак да је ПТЕ, узрок смрти код 0,5 до 1 на 1000 становника [20,21]. Процене Европског удружења кардиолога (*ESC*⁴⁵), говоре да је морталитет око 30%, код нелечених

⁴⁴ *The European guidelines for the diagnosis and management of PE - Европски водич за дијагнозу и терапију ПТЕ*

⁴⁵ *ESC - European Society of Cardiology*

акутних ПТЕ, а 8% код дијагностикованих и клинички третираних ПТЕ [16]. Студије, хемодинамски стабилних ПТЕ, бележе морталитет између 1,8% и 4,1%, док студије, које су се бавиле хемодинамски нестабилним пацијентима, бележе знанајно виши морталитет [22,23]. Тако велика ICOPER⁴⁶ студија бележи стопу смртности 17,4%, а студија MAPPET⁴⁷, која се бавила само интрахоспиталним, хемодинамски нестабилним ПТЕ, бележи стопу од 31% [24,25].

С обзиром, да је дубока венска тромбоза, далеко најчешћи узрок ПТЕ, произилази и да ће најзаступљенији фактори ризика дубоке венске тромбозе и ПТЕ, бити истоветни. То су дуготрајна имобилизација, обимније хируршке интервенције, у претходна три месеца, пре свега неурохируршки и ортопедски захвати, затим операције пацијената, који болују од малигних болести, сама малигна обољења, тромбофлебитис, повреде карлице и доњих екстремитета, дуготрајно седење због путовања (дуже од четири сата), паралишући мождани удар, пареза и парализа, хронична опструктивна болест плућа, пушење, раније епизоде ПТЕ [29-6];

Симптоми и испољавање ПТЕ зависе од степена опструкције плућне артерије, односно њених грана. Према степену опструкције имамо два основна облика.

Први облик је тзв. масивна ПТЕ, код које је преко половине плућног артеријског корита опструирано, услед чега долази до акутне и тешке кардиопулмоналне инсуфицијенције [38]. Студије показују да је приближно 70% пацијената, који су умрли од акутне ПТЕ, умрло унутар првог сата од настанка симптома [39,40].

Са друге стране немасивна ПТЕ је далеко учесталија, и јавља се у 96% случајева, са стопом смртности мањом од 5%. Њу не карактерише значајно *afterload* оптерећење десне коморе, те самим тим ни кардиореспираторна инсуфицијенција, односно претећи хемодинамски шок. То су пацијенти који су хемодинамски стабилни, са систолним притиском изнад 90 mmHg [41,42]. Испољава се као акутни емболизам, акутни плућни инфаркт или као рекурентна ПТЕ, која може довести до плућне хипертензије и тзв. *cor pulmonale chronicum*⁴⁸.

У зависности од обима тромбоемболије васкуларног корита плућне артерије, ПТЕ се манифестије у широком спектру клиничких слика, од изненадне клиничке смрти, преко типичне и атипичне клиничке симптоматологије, па до потпуно асимптоматске и клинички неме ПТЕ [43].

Типична клиничка слика обухвата неки од следећих симптома: отежано дисање (64%), убрзано дисање (60%), кашаљ (60%), хипоксија (57%), плеурални излив (26%), оток ногу

⁴⁶ ICOPER -International Cooperative Pulmonary Embolism Registry

⁴⁷ MAPPET-Management Strategies and Determinants of Outcome in Acute Pulmonary Embolism Trial

⁴⁸ *cor pulmonale chronicum* – хронично плућно срце

(24%), повишена телесна температура (22%), несвестица (13%), искашљавање сукрвичавог садржаја (12%) и плеурални бол (8%) [44].

Испољавање ПТЕ у виду симптома, као што су отежано дисање, убрзано дисање, кашаљ и плеурални бол, је класична манифестација ПТЕ, која клиничару олакшава постављање дијагнозе, али се ПТЕ чешће јавља кроз нетипичне симптоме, као што су несвестица, абдоминални бол, искашљавање сукрвичавог садржаја, повишена телесна температура итд. [45-7]. Из тог разлога клиничари ређе посумњају да се ради о ПТЕ, што доводи до касног постављања дијагнозе. Чак 40% пацијената, који су умрли од изненадне срчане смрти, као последица ПТЕ, јављало се лекару у претходном периоду, а да при том није постављена дијагноза ПТЕ [48,49].

Стога, ако се има на уму полиморфизам клиничких форми ПТЕ, не изненађује чињеница да је постављање дијагнозе ПТЕ изазов. Правовремено и адекватно дијагностиковање нам омогућава одговарајућу квантификацију и квалификацију ПТЕ, и релевантну стратификацију ризика, а самим тим благовремену и одговарајућу терапију.

Терапија код ПТЕ зависи од стратификације ризика пацијената, односно квалификације и квантификације ПТЕ. Иначе за велике медицинске центре постоји препорука за формирање тзв. *PERT*⁴⁹ тима, у циљу промтније дијагностике, стратификације ризика, и што ранијег отпочињања терапије [145-7]. *ESC* препоручује класификацију пацијената према *PESI*⁵⁰ скору, односно према *sPESI* (симплификованом) скору [148].

ESC класификује пацијенте према клиничкој слици на три групе: *High risk*⁵¹, *Intermediate risk*⁵² и *Low risk*⁵³ ПТЕ [148].

*АНА*⁵⁴ и *АССП*⁵⁵ не користе *PESI*, односно *sPESI* скор, већ на основу вредности систолног притиска, функције ДК, и вредности биомаркера, класификују ПТЕ на масивну, субмасивну и нискоризичну [45]. Можемо рећи да масивна ПТЕ, по *АНА* класификацији, одговара *High risk* групи, по *ESC* класификацији, док субмасивна одговара *Intermediate risk* групи.

Терапија код *Low risk* пацијената, будући да су апсолутно стабилни, нормотензивни, без дисфункције ДК, састоји се из примене пероралне терапије ОАК⁵⁶, антагонистима витамина К, или НОАК⁵⁷, са раним отпуством.

Intermediate и *High risk* пацијенти захтевају примену антикоагулантне (АК) терапије и то као интравенска примена нефрагментисаног хепарина, са упоредним увођењем ОАК и

⁴⁹*PERT – Pulmonary Embolism Response Team*

⁵⁰*PESI - Pulmonary Embolism Severity Index*

⁵¹*High risk – висок ризик*

⁵²*Intermediate risk – средњи ризик*

⁵³*Low risk – низак ризик*

⁵⁴*АНА-American Heart Association*

⁵⁵*АССП-American College of Chest Physicians*

⁵⁶*ОАК- орални антикоагуланси*

⁵⁷*НОАК-нови орални антикоагуласи*

НОАК терапије. Показало са да у овим групама рана примена АК терапије значајно смањује и морталитет и морбидитет, те стога произилази оправданост формирања *PERT* тимова [16].

Додатна терапија зависи од стабилности пацијента. Зато је *Intermediate risk* група подељена на две подгрупе. Пацијенти који су апсолутно стабилни, дакле нормотензивни, са или без верификоване дисфункције ДК или позитивним биомаркерима срчане инсуфицијенције и некрозе миокарда, осим мониторинга током хоспитализације и АК терапије, не захтевају додатну терапију. Ту групу називамо *Intermediate low risk*⁵⁸ група.

Друга група је састављена од пацијената који су тренутно нормотензивни, али постоји велика вероватноћа уласка у шокно, односно хипотензивно стање, дакле уласка у *High risk* групу. Они имају и верификацију дисфункције ДК, на *СТРА*, односно трансторакалним ултразвуком, и позитивне вредности биомаркера срчане инсуфицијенције и некрозе миокарда. То је *Intermediate high risk*⁵⁹ група.

Intermediate high risk и *High risk* група, захтевају промтну додатну терапију, у циљу реперфузије плућног артеријског васкуларног корита, како би се, што је раније могуће, постигло *afterload* растерећење ДК [150]. Терапија избора је, по садашњим препорукама, још увек системска тромболитичка терапија, уколико не постоји контраиндикација, и високи ризик од компликација, као што је крварење [64]. Уколико је системска тромболитичка терапија контраиндикована или, и поред примењене тромболитичке терапије, постоји хемодинамска нестабилност, терапијска метода избора је емболектوميја, раније хируршка, данас неком од ендоваскуларних метода.

Дијагностичке методе ПТЕ се могу поделити на тзв. *imaging* методе: РТГ П/С (рентгенграфија плућа и срца), „класична“ (катетерска или ендоваскуларна) пулмоангиографија, сцинтиграфија плућа, магнетна резонанца, трансторакални ултразвук срца, али је пре свега метода избора скенерска пулмоангиографија (*СТРА*⁶⁰).

СТРА представља методу избора, за постављање дијагнозе плућне тромбоемболије, код хемодинамски стабилних пацијената [57-60]. Проценат позитивних налаза је у просеку 8,3%, док је према *PIOPED II* студији, сензитивност 83% а специфичност 96% [61,62]. *СТРА* омогућава мерење и израчунавање одређених параметара, који се могу користити као прогностички. Одговарајућа квалификација и квантификација налаза умногоме помаже у класификовању ПТЕ, у складу са препорукама *ESC*, омогућавајући одређивање адекватне терапије, поново у складу са препорукама *ESC* [63-5].

Пре свега можемо утврдити степен опструкције плућне артерије и њеног корита, преко *РАОИ*⁶¹, што је значајно, с обзиром да су *afterload* оптерећење, и претећа инсуфицијенција десне коморе, и самим тим претећи хемодинамски колапс, пропорционални степену опструкције плућне артерије и њених грана. Ово се односи и на дијаметар десне коморе и лучно извијање интервентрикуларног септума у правцу леве коморе.

⁵⁸ *Intermediate low risk* – средње низак ризик

⁵⁹ *Intermediate high risk* – средње висок ризик

⁶⁰ *СТРА* - *Computed Tomography Pulmonary Angiography*

⁶¹ *РАОИ* - *Pulmonary Artery Obstruction Index*

Под физиолошким дијаметром десне коморе (ДК), подразумева се да је она максимално једнака дијаметру леве коморе (ЛК) (у литератури се среће и 0,9 као гранична вредност). Дијаметар комора меримо на аксијалном пресеку *СТРА*, на нивоу све четири срчане шупљине, или ако то није могуће, онда појединачно, на нивоу валвула (трикуспидалне и митралне валвуле). Дијаметар се мери управно у односу на уздужну осу срца, тј. комора, мерећи само шупљину коморе, од септума до ендокарда. Уколико је ДК већа од ЛК, односно уколико је $ДК/ЛД > 1$, кажемо да је десна комора дилатирана.

Пошто степен опструкције плућне артеријске мреже тромбним масама, код акутне ПТЕ, уз патофизиолошке и патоанатомске промене у плућној циркулацији, корелира са порастом *afterload* оптерећења ДК, то је дијаметар ДК, један од значајних *СТРА* параметара. Дијаметар ДК, однос дијаметара ДК и ЛК (ДК/ЛК), уз сензитивност од 92-100% и специфичност од 97-100% представља прогностички фактор од 100% [67-71]. Према ESC повећање ДК/ЛК изнад 1,0 има главни прогностички значај за дисфункцију ДК [72-4]. ДК/ЛК изнад 1,5, показало се, има негативни прогностички значај [75].

Захваљујући *РАОИ* позитиван *СТРА* налаз се може и квантификовати. *РАОИ* се показао погодним за квантификацију тежине ПТЕ, стратификацију ризика и предвиђање дуготрајног исхода код ПТЕ. Мада постоје студије у којима је потврђена корелација *РАОИ* са дисфункцијом ДК, али не и са дуготрајним исходом [49,78-81].

Два најчешће коришћена *РАОИ* јесу *Qanadli* скор и *MMS*⁶² скор. У нашој студији коришћен је *Embolic Burden Score System (EBSS)*. *EBSS* је израчунат на основу присуства тромбних маса у сегментним или проксималним гранама, при чему је вредност проксималног положаја угрушка једнака броју сегментних грана које настају дистално. Угрушак у сегментној артерији добио је оцену 1, тако да је максимална вредност за артерије десног горњег режња 3, за средњи режњан 2, за артерије десног доњег режња 5. За артерије левог горњег режња 2, за лингвалне артерије 2, и 4 за артерије доњег левог режња. Тако је максимални укупни *EBSS* је 18.

СТРА нам омогућава и да одредимо тачан положај тромбних маса, те на тај начин дефинишемо, да ли се ради о тзв. централној ПТЕ, односно централном тромбу, код које су тромбне масе у централном делу плућног артеријског васкуларног корита (главном стаблу плућне артерије, главним и лобарним гранама) или тзв. периферној ПТЕ код које су тромбне масе у периферном делу (сегментним и субсегментним гранама).

Ово је значајно, будући да централна ПТЕ, у односу на периферну ПТЕ, носи са собом значајно већу стопу укупне смртности, те захтева промттнији приступ у збрињавању пацијената [16,84,85].

Лабораторијски параметри иако неспецифични, употпуњују *imaging* дијагностику и помажу стратификацији и квантификацији, а представљају и *short-term*⁶³ и *long-term*⁶⁴ предиктивне

⁶² *MMS* - Модификовани *Miller*-ов скор

⁶³ *short-term* - краткорочни

⁶⁴ *long-term* - дугорочни

факторе. *BNP*⁶⁵ и *NT-proBNP*, тропонин и *D dimer* су само неки од биохемијских параметра, који се користе у дијагностици и праћењу ПТЕ.

Миоцити леве коморе, у хомеостазу, у малој количини секретују *BNP*, тачније његов прекурсор *NT-proBNP*. Миоцити луче *NT-proBNP*, прекурсор *BNP*, који је неактиван облик и састоји се од 108 аминокиселина. По доласку у циркулацију *NT-proBNP* се разлаже на *NT* (*N*-терминални) део који садржи 76 аминокиселина и на активни део – *BNP* који се састоји од 36 аминокиселина [130].

Повећана продукција *BNP* јавља се у условима прекомерног истезања комора. *BNP* се везује за тзв. *natriuretic* рецепторе, доводећи на тај начин до повећања натриурезе и последично до смањења периферног васкуларног отпора, смањујући тиме *preload* оптерећење комора, по принципу негативне повратне спреге. *BNP* је скраћеница од *Brain natriuretic peptide*, с обзиром да је први пут изолован из могућег ткива.

Акутна дистензија ДК настала као последица ПТЕ, односно плућне хипертензије, повезана је са повећањем нивоа *BNP* [131-6]. При томе ниво *BNP* у серуму директно корелационира са степеном оптерећења ДК и хемодинамским статусом [137,138]. Због директне повезаности нивоа *BNP* и *NT-proBNP* са степеном дистензије ДК, препорука је да се, код пацијената са отежаним дисањем, ови пептиди, заједно са другим биомаркерима оксидативног стреса, одређују и у амбулантним условима [139-41].

Клиничка презентација ПТЕ може се разликовати између мушкараца и жена [51-3]. Укупно преживљавање у болници од акутне ПТЕ је ниже код жена него код мушкараца. Међутим, утврђено је да су жене старије од мушкараца у већини регистара, тако да прогноза може бити слична [54].

Различите карактеристике функције ДК повезане са полом, које се одређују коришћењем магнетне резонанце или 3D ехокардиографије, могу објаснити неке клиничке разлике и разлике у исходу између полова [55,56]. Укратко, здрави мушкарци имају већу масу и запремину ДК, као и ударни волумен, док жене имају већу ејекциону фракцију ДК. Ове разлике у функцији ДК између полова могу бити важна детерминанта акутних исхода ПТЕ.

Циљ ове студије, био је, да између између две групе пацијената – жена и мушкараца, са акутном ПТЕ, која је верификована скенерском плућном ангиографијом, упоредимо стопу укупног интрахоспиталног морталитета, интрахоспиталног морталитета узрокованог ПТЕ, ниво *BNP* и *NT-proBNP*, систолни крвни притисак и срчану фреквенцу на пријему, у односу на параметре на скенерској плућној ангиографији (присуство централног тромба, однос базалног дијаметра десне и леве коморе > 1.0 и број сегмената у којима је детектован тромб (EBSS)).

Укупно је анализирано 1612 пацијената са СТПА верификованом ПТЕ, подељених у две групе, према полу, при чему је било 862 пацијента (53,5%) женског пола, док је 750 пацијената (46,5%) било мушког пола.

⁶⁵ *BNP* - *Brain natriuretic peptide*

Просечна старост пацијената била је 64 године, при чему су жене, са просечном старошћу од 66 година, биле значајно старије од мушкараца, код којих је забележена просечна старост од 60 година ($p<0,001$). Такође је и већина пацијената старости изнад 75 година била женског пола.

Разматрајући факторе ризика за развој ПТЕ, видимо да није нађена значајнија разлика између две групе пацијената, када су у питању хронична опструктивна болест плућа, присуство малигних обољења и дубока венска тромбоза. Такође није нађена значајна разлика када су у питању коронарна болест, мождани удар и хронична срчана слабост.

С друге стране, нађена је статистички значајна разлика ($p<0.001$) у односу на BMI^{66} . Жене су са просечним BMI 27,50, биле значајније гојазније у односу на мушкарце, код којих је просечна вредност BMI била 27,28. При чему се, са наведеним просечним вредностима, и жене и мушкарци сврставају у групу особа са прекомерном телесном тежином ($BMI=25-30$).

Забележена је и статистички значајна разлика ($p=0.032$) када је у питању учесталост шећерне болести (DM^{67}) тип II. Тако је DM тип II имало 22,0% жена, у односу на 17,6% мушкараца.

Такође је статистички значајна разлика ($p<0.001$) забележена и када су у питању величина гломерулске филтрације, па је 11,8% пацијенткиња имало клиренс креатинина мањи од 30 ml/min, наспрам само 5,8% мушкараца. Статистички значајна разлика постоји и код артеријске хипертензије, коју је имало 66,6% пацијената женског пола насупрот 53,9% пацијената мушког пола ($p<0.001$). С друге стране, пушење, као фактор ризика, заступљеније је код мушкараца, код којих је евидентирано 25,3% пушача, у односу на 12,8% жена ($p<0.001$). Постоји и значајна разлика ($p<0.001$) у присуству анемије, као једног од фактора ризика ПТЕ. Значајнији је проценат жена имао анемију, 33,0% наспрам 21,1% мушкараца ($p<0.001$).

Ако разматрамо клиничке и биохемијске карактеристике пацијената на пријему у болницу, видимо да за огромну већину клиничких и биохемијских параметара није нађена значајна разлика између две групе пацијената.

Просечни дијастолни притисак код мушкараца био је 76 mmHg, а код жена 74 mmHg. Просечна срчана фреквенца била је око 99 откуцаја у минути, док је $sPESI >0$ имало 66,6% мушкараца и 70,8% жена. $SpO_2 <90\%$ или $PaO_2 <55\text{mmHg}$ забележени су код 27,6% пацијената мушког пола, наспрам 28,1% пацијенткиња. Систолни притисак у десној комори (СПДК) је био, у просеку, код пацијената мушког пола 47mmHg, док је код жена СПДК износио 48mmHg.

Изузетак је вредност систолног притиска, који је био статистички значајније виши код мушкараца, код којих је средња вредност систолног притиска била $122,91 \pm 24,37$ mmHg, у

⁶⁶ BMI - Body mass index

⁶⁷ DM – Diabetes Mellitus

односу на жене, код којих је забележена средња вредност систолног притиска $122,71 \pm 26,21$ mmHg.

Најпре смо, према полу, поредили укупно преживљавање пацијената, у зависности од тога да ли је на *СТРА* утврђено постојање централног тромба. Код оба пола, без обзира да ли је на *СТРА* утврђено постојање централног тромба или не, укупна стопа морталитета се није значајније разликовала.

Тако је код пацијената мушког пола, код којих је забележено постојање централног тромба на *СТРА*, код 9,4% пацијената забележен смртни исход. Исти је проценат забележен и код пацијената мушког пола, код којих, на *СТРА*, није утврђено постојање централног тромба. Статистички значајне разлике није било ни код жена. Код 12,3% пацијенткиња, код којих је, на *СТРА*, утврђено постојање централног тромба, забележен је смртни исход. Смртни исход је забележен код 9,9% пацијенткиња, код којих није утврђено присуство централног тромба.

Када се разматрају само смртни случајеви повезани са ПТЕ, код мушкараца није примећена значајна разлика, али јесте код жена.

Код 6,7% пацијената мушког пола, са централним тромбом на *СТРА*, забележен је смртни исход од ПТЕ. Што се тиче пацијената без централног тромба на *СТРА*, смртни исход од ПТЕ забележен је код 5,3% пацијената.

С друге стране, статистички значајна разлика утврђена је код жена. Тако је код пацијенткиња са централним тромбом на *СТРА*, код 10,4% забележен смртни исход од ПТЕ. То је статистички значајније у односу на пацијенткиње без централног тромба на *СТРА*, код којих је смртни исход забележен код 4,2% пацијенткиња ($p \leq 0.05$).

Дакле пацијенткиње са централном ПТЕ имале су значајно већи интрахоспитални морталитет од ПТЕ, у односу на пацијенткиње са периферном ПТЕ (10,4% наспрам 4,2%).

Такође је извршена упоредна анализа укупног преживљавања пацијената, као и преживљавања у односу на ПТЕ, у односу на то, да ли је на *СТРА* утврђено постојање дилатације десне коморе, према полу.

Упоредном анализом укупног преживљавања пацијената, у зависности да ли је на *СТРА* утврђено постојање дилатације десне коморе, стопа морталитета се није значајно разликовала код пацијената мушког пола.

Тако је код 11,4% пацијената мушког пола, код којих је забележено постојање дилатације десне коморе на *СТРА*, забележен смртни исход. С друге стране код 7,4% пацијената мушког пола, код којих на *СТРА* није забележена дилатације десне коморе, забележен је смртни исход.

Статистички значајне разлике је било код жена. Код 15,5% пацијенткиња, код којих је на *СТРА* утврђено постојање дилатације десне коморе, забележен је смртни исход, наспрам 8,6% пацијенткиња, са смртних исходом, код којих није било дилатације десне коморе ($p \leq 0.05$).

Када се разматрају само смртни случајеви повезани са ПТЕ, код мушкараца није примећена статистички значајна разлика, али поново јесте код жена.

Код 8,4% пацијената мушког пола, са дилатацијом десне коморе на *СТРА*, забележен је смртни исход од ПТЕ, наспрам 4,4% пацијената са смртним исходом, у групи без дилатације десне коморе.

С друге стране код пацијенткиња, са дилатацијом десне коморе на *СТРА*, код 11,0% је забележен смртни исход од ПТЕ, наспрам 5,2% пацијенткиња код којих је забележен смртни исход, а да на *СТРА* нису имали дилатацију десне коморе ($p \leq 0.05$).

Дакле пацијенткиње код којих је на *СТРА* утврђено постојање дилатације десне коморе, имале су статистички значајно већи проценат смртних исхода, у односу на пацијенткиње без дилатације десне коморе, како када говоримо о укупном преживљавању, тако и када говоримо о ПТЕ зависним смртним исходима.

Meinel и сарадници, објавили су 2015. године обимну мета-анализу, која је обухватила 49 студија, са 13162 пацијента са акутном ПТЕ [159]. Студија је показала да однос ДК/ЛК, има највећу предиктивну вредност, у односу на друге *СТРА* параметре, када је у питању клинички исход, код акутне ПТЕ. Абнормално повећање односа ДК/ЛК, дефинисано као ДК/ЛК > 1, било је повезано са, апроксимативно, два и по пута већим ризиком за *all-cause* морталитет (OR 2,5 95% CI: 1,8–3,5) и неповољни исход (OR 2,3 95% CI: 1,6–3,4), и са пет пута већим ризиком за смртни исход узрокован ПТЕ (OR 5,0 95% CI: 2,7–9,2).

Jimenez и сарадници, проучавали су тридесетодневни *all-cause* морталитет код 848 пацијената [160]. 25 смртних исхода (4,7%) (95% CI: 2,9%–6,5%), забележено је у групи од 533 пацијента, код којих је у тренутку увођења у студију на *СТРА* утврђено постојање дисфункције ДК, наспрам 13 смртних исхода (4,3%) забележених у групи од 302 пацијента, без дисфункције ДК на *СТРА* ($p=0.932$). Морталитет повезан са ПТЕ, унутар 30 дана од постављања дијагнозе, био је већи код пацијената са дисфункцијом ДК на *СТРА* (1,9% vs 0,3%, респективно, $p=0,053$).

У нашој студији укупни интрахоспитални морталитет, код жена, био је 15,5%, када је ДК/ЛК > 1, а 8,6% за ДК/ЛК ≤ 1 ($p=0,017$). С друге стране, код мушкараца, овај однос је био 11,4% и 7,4%, респективно ($p=0,166$). Специфично, стопа смртности повезана са ПТЕ, код жена, била је 11,0% за ДК/ЛК > 1, а 5,2% за ДК/ЛК ≤ 1 ($p=0,017$). Код мушкараца, овај однос био је 8,4% и 4,4% респективно ($p=0,099$). С тога, наша студија указује на то да однос ДК/ЛК, као параметар на *СТРА*, представља прогностички параметар за исход код ПТЕ, код жена, не и код мушкараца.

Као што је речено *СТРА* параметар са највећом предиктивном вредношћу за морталитет јесте ДК/ЛК. Тако су *Jain* и сарадници у студији, која је укључила 269 пацијената са акутном ПТЕ, пратили тридесетодневно и деведесетодневно преживљавање, у зависности од положаја тромба, односно у зависности од тога да ли се ради о централној или периферној ПТЕ [161]. У овој кохортној студији, положај тромба није повезан са степеном преживљавања, па је периферна ПТЕ имала већи тридесетодневни и деведесетодневни *all-*

cause морталитет (18,5% vs 9,3%; $p=0,03$; 25,9% vs 13,5%; $p=0,02$; респективно). Стопа преживљавања није посматрана према полу.

Анализом стопа преживљавања, у зависности од вредности *EBSS*, код оба пола нису нађене статистички значајне разлике, када је у питању укупни интрахоспитални морталитет. Тако је просечна вредност *EBSS* код мушкараца, код којих је интрахоспитално забележен смртни исход, била 11,00 у односу на 12,00 код пацијената мушког пола, без смртог исхода. Код жена тај однос 11,50 наспрам 11,00. Код мушкараца значајне разлике није било, ни када је посматран интрахоспитални смртни исход узрокован ПТЕ (13,50 наспрам 12,00).

Међутим, појавиле су се значајне разлике међу пацијенткињама женског пола. Тако је код оних жена код којих је забележен смртни исход, узрокован ПТЕ, *EBSS* био 18,00 наспрам 11,00, колики је скор био код пацијенткиња, без смртог исхода.

Дакле, код жена смо нашли статистички значајну разлику, за интрахоспитални морталитет узрокован ПТЕ, у зависности од вредности *EBSS*.

Квантификација позитивног *СТРА* налаза, као што смо рекли уз помоћ *PAOI*⁶⁸ - *EBSS*, *Qanadli* скор (најчешће коришћен) или *MMS*⁶⁹, погодна је за одређивање тежине ПТЕ, стратификацију ризика, и као предиктивна вредност за тзв. *long-term* исход. Међутим, неке су студије повезале *PAOI* и дисфункцију ДК, али не и *long-term* исход [50,78-81].

У мета анализи, коју су урадили *Vedovati* и сарадници, обрађено је 16 студија са 3884 пацијената [79]. Више *PAOI* биле су повезане са повећаним ризиком за тридесетодневни морталитет. *Akhoundi* и сарадници [162] су показали јаку повезаност *PAOI* и ДК/ЛК, али и да *PAOI* не може служити као предиктор за морталитет или коначни исход.

У нашој студији, нисмо утврдили да се *EBSS*, као један од *PAOI*, може користити као прогностички фактор за укупну стопу преживљавања код акутне ПТЕ, али смо показали да *EBSS* код жена представља поуздан предиктор за морталитет повезан са ПТЕ. Просечна *EBSS* вредност код жена, код којих је забележен смртни исход, била је 18,00 наспрам 11,00 код оних без смртог исхода ($p=0,025$).

Дакле показали смо да *EBSS* може бити предиктивни параметар за ПТЕ морталитет само код жена.

Поставља се питање зашто неки *СТРА* параметри имају прогностички значај само код пацијената женског пола. Ово може бити објашњено разликом у структури десне коморе. *Ventetuolo* и сарадници су показали, да су полни хормони повезани са структуром и функцијом десне коморе [163]. Нарочито је повишен ниво андрогена повезан са повећањем масе и волумена десне коморе. У студији, која је обухватила 517 пацијената, са инфарктом миокарда са *ST* елевацијом (*STEMI*⁷⁰) Обрадовић и сарадници, утврдили су да је инфаркт

⁶⁸ *PAOI* - *Pulmonary Artery Obstruction Index*

⁶⁹ *MMS* - Модификовани *Miller*-ов скор

⁷⁰ *STEMI* – срчани удар са потпуном оклузијом коронарне артерије

десне коморе, значајно чешће дијагностикован код жена него код мушкараца [164]. Прогностички значај појединих *СТПА* параметара за морталитет узрокован ПТЕ код жена, а не код мушкараца, упућује на већу осетљивост десне коморе код жена, и упућује на нове правце испитивања.

Следећа варијабла, која је посматрана, јесте ниво *BNP* у крви. Ниво *BNP* поређен је са *СТПА* параметрима, присуством централног тромба и односом десне и леве коморе (ДК/ЛК).

Тако је статистички значајна разлика је утврђена код пацијената мушког пола, са централним тромбом. Код 75,0% забележен повишен ниво *BNP*, док је 25,0% имало *BNP* у референтним границама ($p < 0,001$).

Код жена је утврђена још значајнија разлика, па је тако код пацијенткиња са централним тромбом повишен ниво *BNP* имало 85,1% пацијенткиња, у поређењу са 14,9% пацијенткиња, са нормалним вредностима *BNP* ($p < 0,001$).

Други *СТПА* параметар, који је посматран, у вези са новоом *BNP* у крви, јесте однос дијаметара десне и леве коморе (ДК/ЛК), односно дилатација десне коморе.

Када посматрамо пацијенте мушког пола са дилатацијом десне коморе, код 79,3% *BNP* је био повишен, што је значајно више у поређењу са 20,7% пацијената, чији је *BNP* био у референтним границама ($p < 0,001$).

Опет је код жена утврђена још значајнија разлика. Код оних, код којих смо, на *СТПА* утврдили постојање дилатације десне коморе, повишен *BNP* је утврђен код 91,1% у поређењу са 8,9% пацијенткиња, чији је *BNP* био нормалан ($p < 0,001$).

Дакле у нашој студији утврђена је корелација *СТПА* параметара (присуство централног тромба и дилатације десне коморе) и вредности новог *BNP* у серуму, код пацијената оба пола.

Када се посматра однос *BNP* и *EBSS*, резултати говоре да код пацијената оба пола. *EBSS* има позитивну, али слабу корелацију са *BNP*.

BNP и *NT-proBNP* представљају најсензитивније срчане биомаркере, када је у питању дистензија десне срчане коморе, односно оптерећење десног срца, које виђамо на *СТПА* код ПТЕ. Тако су *Vuilleumier* и сарадници код пацијената са немасивном ПТЕ пратили корелацију срчаних биомаркера (*Troponin L*, *Myoglobin*, *H-FABP* и натриуретски пептиди (*BNP* односно *NT-proBNP*)), који показују тенденцију пораста код ПТЕ, и налаза дисфункције ДК на *СТПА* [165]. Статистички значајна веза утврђена је само између пораста вредности натриуретских пептида и дисфункције ДК, односно *СТПА* вредности ДК/ЛК. При томе је веома обимна мета анализа *J-C Lega* и сарадника, која је обухватила 23 студије, са укупно 1127 пацијената, показала да су вредности натриуретских пептида у корелацији са укупном и ПТЕ узрокованом смртношћу [166].

На крају смо посматрали однос систолног артеријског крвног притиска и срчане фреквенце, као најзначајнијих клиничких параметара, на пријему, у односу на пол, према параметрима на *СТПА* (присуство централног тромба, однос базалног дијаметра десне и леве коморе > 1.0 и *EBSS*).

Тако смо код пацијената мушког пола, који су имали централни тромб на *СТРА*, на пријему забележили значајно више вредности срчане фреквенције ($108,48 \pm 20,39$ /мин), наспрам срчане фреквенције код пацијената, који на *СТРА* нису имали централни тромб ($96,19 \pm 22,70$ /мин) ($p < 0,001$). Такође код пацијената мушког пола са централним тромбом, на пријему смо забележили значајно ниже вредности систолног артеријског крвног притиска ($114,48 \pm 26,08$ mmHg), у односу на вредности код пацијената без централног тромба ($125,36 \pm 20,95$ mmHg) ($p < 0,001$).

Такве резултате добили смо и када су у питању пацијенти женског пола. Код пацијенткиња, које су на *СТРА* имале централни тромб, на пријему су забележене значајно више вредности срчане фреквенције ($107,36 \pm 21,66$ /мин), наспрам срчане фреквенце, код пацијенткиња без централног тромба на *СТРА* ($97,26 \pm 22,22$ /мин) ($p < 0,001$). Истовремено, код пацијенткиња са централним тромбом, на пријему смо забележили значајно ниже вредности систолног артеријског крвног притиска ($116,51 \pm 25,25$ mmHg), у односу на вредности, забележене, код пацијенткиња без централног тромба ($124,99 \pm 26,75$ mmHg) ($p = 0,001$).

Исте резултате добили смо и када је у питању други *СТРА* параметар, дилатација десне коморе, односно ДК/ЛК > 1 . Код пацијената мушког пола, код којих је ДК/ЛК > 1 , забележена је значајно виша вредност срчане фреквенце ($105,96 \pm 22,28$ /мин), у односу на пацијенте, који на *СТРА* нису имали дилатацију десне коморе ($94,44 \pm 22,70$ /мин) ($p < 0,001$). Пацијенти мушког пола са ДК/ЛК > 1 , на пријему, су имали значајно нижи систолни артеријски крвни притисак ($115,81 \pm 25,52$ mmHg) наспрам вредности забележених код мушкараца са ДК/ЛК ≤ 1 ($126,38 \pm 22,46$ mmHg) ($p < 0,001$).

Код пацијента женског пола, које су на *СТРА* имале ДК/ЛК > 1 , забележена средња вредност срчане фреквенце, на пријему, била је значајно виша ($103,62 \pm 25,11$ /мин) у односу на пацијенткиње са ДК/ЛК ≤ 1 ($97,78 \pm 22,40$ /мин) ($p = 0,05$), док је систолни артеријски крвни притисак ($115,41 \pm 27,66$ mmHg) био значајно нижи наспрам вредности забележених код пацијенткиња са ДК/ЛК ≤ 1 ($125,53 \pm 24,91$ mmHg) ($p < 0,001$).

Према томе, у овој студији, утврђена је корелација *СТРА* параметара (присуство централног тромба и дилатације десне коморе) и клиничких параметара на пријему (срчана фреквенца и систолни артеријски крвни притисак) код пацијената оба пола.

Када се посматра однос поменутих клиничких параметара на пријему и *EBSS*, резултати говоре да је код пацијената оба пола *EBSS* у негативној корелацији са артеријским крвним притиском, док је у позитивној корелацији са срчаном фреквенцом.

6

ЗАКЉУЧЦИ

6. ЗАКЉУЧЦИ

На основу резултата који су добијени у нашој студији, као и до сада објављених података из литературе, изведени су следећи закључци:

- Параметри на скенерској плућној ангиографији (присуство централног тромба, однос базалног дијаметра десне и леве коморе > 1.0 и број сегмената у којима је детектован тромб) код пацијената са акутном ПТЕ, су повезани са повећаним болничким морталитетом код жена, али не и код мушкараца.
- Параметри на скенерској плућној ангиографији (присуство централног тромба, однос базалног дијаметра десне и леве коморе > 1.0 и број сегмената у којима је детектован тромб) код пацијената са акутном ПТЕ, су у једнакој корелацији са нивоом пораста *BNP* и *NT-proBNP* код пацијената оба пола.
- Параметри на скенерској плућној ангиографији (присуство централног тромба, однос базалног дијаметра десне и леве коморе > 1.0 и број сегмената у којима је детектован тромб) код пацијената са акутном ПТЕ, су у једнакој корелацији са артеријским крвним притиском и срчаном фреквенцом, на пријему, код пацијената оба пола.

7

ЛИТЕРАТУРА

7. ЛІТЕРАТУРА

1. Tarbox AK, Swaroop M. Pulmonary embolism. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2013; 3(1):69-72.
2. Núñez BC, Treviño EFP, Frutos RT, et al. Acute pulmonary thromboembolism: risk stratification, treatment modalities, mortality and adherence to clinical guidelines. *Rev Mex Cardiol.* 2016; 27(3):116-22.
3. Jun Sung Lee, Tong Moon, Tae Hoon Kim, et al. Deep Vein Thrombosis in Patients with Pulmonary Embolism: Prevalance, Clinical Significance and Outcome. *Vasc Specialist Int.* 2016; 32(4): 166–74
4. Waheed SM, Kudaravalli P, Hotwagner DT. Deep Vein Thrombosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): *StatPearls*. Publishing; 2023.
5. Tritschler T, Kraaijpoel N, Girard P, et al. Definition of pulmonary embolism-related death and classification of the cause of death in venous thromboembolism studies: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6):1495-500.
6. Homans J. Thrombosis of the deep veins of the lower leg causing pulmonary embolism. *Engl J Med.* 1934; 211:993-7
7. Carroll BJ, Piazza G. Hypercoagulable states in arterial and venous thrombosis: When, how, and who to test? *Vasc Med.* 2018; 23(4): 388-99.
8. Anderson FA Jr, Wheeler HB. Physician practices in the management of venous thromboembolism: a community-wide survey. *J Vasc Surg.* 1992; 16(5):707-14.
9. Malone PC, Agutter PS. The Aetiology of Deep Venous Thrombosis: A Critical, Historical and Epistemological Survey. Paris: *Springer*. 2008.
10. Sun ML, Wang XH, Huang J, et al. [Comparative study on deep venous thrombosis onset in hospitalized patients with different underlying diseases]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2018; 57(6):429-34.
11. Budnik I, Brill A. Immune Factors in Deep Vein Thrombosis Initiation. *Trends Immunol.* 2018; 39(8):610-23.
12. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000; 160(6):809-15.
13. Stein PD, Matta F. Epidemiology and incidence: the scope of the problem and risk factors for development of venous thromboembolism. *Clin Chest Med.* 2010; 31:611-28.

14. Stein PD, Hull RD, Kayali F, et al. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med.* 2004; 164:2260-5.
15. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12:464-74.
16. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008; 29(18):2276-315.
17. Meignan M, Rosso J, Gauthier H, et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 2000; 160(2):159-64.
18. Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJ. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *Chest.* 2001; 120(3):791-5.
19. 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.
20. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med.* 2003; 163(14):1711-7.
21. Laack TA, Goyal DG. Pulmonary embolism: an unsuspected killer. *Emerg Med Clin North Am.* 2004; 22(4):961-83.
22. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire. *N Engl J Med.* 1997; 337(10):663-9
23. Columbus Investigators, Büller HR, Gent M, et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1997; 337(10):657-62.
24. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353:1386-9
25. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30(5):1165-71
26. Burge AJ, Freeman KD, Klapper PJ, et al. Increased diagnosis of pulmonary embolism without a corresponding decline in mortality during the CT era. *Clin Radiol.* 2008; 63(4):381-6.

27. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107(23 Suppl 1):I9-16.
28. Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, et al. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management. *Med J Aust*. 2019; 210(11):516-24.
29. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, et al. Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016; 14(7):1480-3
30. Cohn DM, Roshani S, Middeldorp S. Thrombophilia and venous thromboembolism: implications for testing. *Semin Thromb Hemost*. 2007; 33(6):573-81.
31. Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*. 2006; 21(7):722-7.
32. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005; 293(6):715-22.
33. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133(6 Suppl):381S-453S.
34. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*. 2003; 90(3):446-55.
35. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet*. 2016; 388(10063):3060-73.
36. Doherty S. Pulmonary embolism An update. *Aust Fam Physician*. 2017; 46(11):816-20.
37. Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med*. 2007; 120(10):871-9.
38. Sadeghi A, Brevetti GR, Kim S, et al. Acute massive pulmonary embolism: role of the cardiac surgeon. *Tex Heart Inst J*. 2005; 32(3):430-3.
39. Hsieh PC, Wang SS, Ko WJ, et al. Successful resuscitation of acute massive pulmonary embolism with extracorporeal membrane oxygenation and open embolectomy. *Ann Thorac Surg*. 2001; 72(1):266-7.

40. Comess KA, DeRook FA, Russell ML, et al. The incidence of pulmonary embolism in unexplained sudden cardiac arrest with pulseless electrical activity. *Am J Med.* 2000; 109(5):351-6
41. Meyer G, Planquette B, Sanchez O. Long-term outcome of pulmonary embolism. *Curr Opin Hematol.* 2008; 15(5):499-503
42. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Massive pulmonary embolism. *Circulation.* 2006; 113(4):577-82.
43. Lavonas EJ, Drennan IR, Gabrielli A, et al. Part 10: Special Circumstances of Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015; 132(18 Suppl 2):S501-18.
44. Ji QY, Wang MF, Su CM, et al. Clinical symptoms and related risk factors in pulmonary embolism patients and cluster analysis based on these symptoms. *Sci Rep.* 2017; 7(1):14887.
45. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association [published correction appears in *Circulation.* 2012; 126(7):e104] [published correction appears in *Circulation.* 2012; 125(11):e495]. *Circulation.* 2011;123(16):1788-830.
46. Islam M, Filopei J, Frank M, et al. Pulmonary infarction secondary to pulmonary embolism: An evolving paradigm [published online ahead of print, 2018]. *Respirology.* 2018; 10.1111/resp.13299.
47. Peiman S, Abbasi M, Allameh SF, et al. Subsegmental pulmonary embolism: A narrative review. *Thromb Res.* 2016; 138:55-60.
48. Ozsu S, Oztuna F, Bulbul Y, et al. The role of risk factors in delayed diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2011; 29(1):26-32.
49. Kline JA, Runyon MS. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis. In: Marx JA, Hockenberger RS, Walls RM, editors. *Rosen's Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice.* Volume Set 2. 6th Edition. *Saunders.* 2016; 1368-82.
50. Rodrigues B, Correia H, Figueiredo A, et al. Clot burden score in the evaluation of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: quantifying the cause and clarifying the consequences. *Rev Port Cardiol.* 2012; 31(11):687-95.
51. Keen J, Prisco SZ, Prins KW. Sex Differences in Right Ventricular Dysfunction: Insights from the Bench to Bedside. *Front Physiol.* 2021; 11: 623129.

52. Pribish AM, Beyer SE, Krawisz AK, et al. Sex differences in presentation, management, and outcomes among patients hospitalized with acute pulmonary embolism. *Vasc Med*. 2020; 25(6): 541–8.
53. Keller K, Rappold L, Gerhold-Ay A, et al. Sex-specific differences in pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2019; 178: 173–81.
54. Agarwal S, Clark D 3rd, Sud K, et al. Gender Disparities in Outcomes and Resource Utilization for Acute Pulmonary Embolism Hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol*. 2015; 116(8): 1270–6.
55. Maffessanti F, Muraru D, Esposito R, et al. Age-,body size-, and sex-specific reference values for right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography: a multicenter echocardiographic study in 507 healthy volunteers. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6(5): 700–10.
56. Foppa M, Arora G, Gona P, et al. Right Ventricular Volumes and Systolic Function by Cardiac Magnetic Resonance and the Impact of Sex, Age, and Obesity in a Longitudinally Followed Cohort Free of Pulmonary and Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016; 9(3): e003810.
57. Remy-Jardin M, Pistolesi M, Goodman LR, et al. Management of suspected acute pulmonary embolism in the era of CT angiography: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2007; 245(2):315-29.
58. Machanahalli Balakrishna A, Reddi V, Belford PM, et al. Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: A Review of Contemporary Diagnosis, Risk Stratification and Management. *Medicina* (Kaunas). 2022; 58(9):1186.
59. de Jong CMM, Kroft LJM, van Mens TE, et al. Modern imaging of acute pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2024; 238:105-16.
60. Stevik M, Zelenak K, Dzian A et al. The role of computed tomography pulmonary angiography in COVID-19 patients with suspected pulmonary embolism. *Bratisl Lek Listy*. 2023; 124(9):670-5.
61. Ebrahimian S, Digumarthy SR, Homayounieh F, et al. Predictive values of AI-based triage model in suboptimal CT pulmonary angiography. *Clin Imaging*. 2022; 86:25-30.
62. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006; 354(22):2317-27.
63. Meyer G, Sanchez O, Jimenez D. Risk assessment and management of high and intermediate risk pulmonary embolism. *Presse medicale* (Paris, France: 1983) 2015; 44:e401–408.

64. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [published correction appears in *Eur Heart J*. 2015 Oct 14;36(39):2666] [published correction appears in *Eur Heart J*. 2015 Oct 14;36(39):2642]. *Eur Heart J*. 2014; 35(43):3033-3069k.
65. Hobohm L, Becattini C, Konstantinides SV, et al. Validation of a fast prognostic score for risk stratification of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol* 2020; 109(8): 1008-17
66. De Luca F, Modolon C, Buia F, et al. Densitometric CT evaluation of acute and chronic thromboembolic filling defects of the pulmonary arteries before and after contrast injection. *Radiol Med*. 2012; 117(6):979-91.
67. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J*. 2011; 32(13):1657-63.
68. Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *Am Heart J*. 1995; 130(6):1276-82.
69. Reid JH, Murchison JT. Acute right ventricular dilatation: a new helical CT sign of massive pulmonary embolism. *Clin Radiol*. 1998; 53(9):694-8.
70. Meusel M, Pätz T, Gruber K, et al. PrEdictive value of coMbined pre-test proBability and blOod gas anaLysis In pulmonary emboliSM-the EMBOLISM study. *Intern Emerg Med*. 2022; 17(8):2245-52.
71. Granot Y, Rozenbaum Z, Ziv-Baran T et al. Detection of severe pulmonary hypertension based on computed tomography pulmonary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021; 37(8):2577-88.
72. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 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.
73. Klok FA, Meyer G, Konstantinides S. Management of intermediate-risk pulmonary embolism: uncertainties and challenges. *Eur J Haematol*. 2015; 95(6):489-97.
74. Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism: The FLARE Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019; 12(9): 859–69

75. Bazeed MF, Saad A, Sultan A, et al. Prediction of pulmonary embolism outcome and severity by computed tomography. *Acta Radiol.* 2010; 51(3):271-6.
76. Lyhne MD, Schultz JG, MacMahon PJ, et al. Septal bowing and pulmonary artery diameter on computed tomography pulmonary angiography are associated with short-term outcomes in patients with acute pulmonary embolism [published correction appears in *Emerg Radiol.* 2019]. *Emerg Radiol.* 2019; 26(6):623-30.
77. van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology.* 2005; 235(3):798-803
78. Subramaniam RM, Mandrekar J, Chang C, et al. Pulmonary embolism outcome: a prospective evaluation of CT pulmonary angiographic clot burden score and ECG score. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(6):1599-604
79. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, et al. Prognostic role of embolic burden assessed at computed tomography angiography in patients with acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2013;11(12):2092-102.
80. Guo F, Zhu G, Shen J, Ma Y. Health risk stratification based on computed tomography pulmonary artery obstruction index for acute pulmonary embolism. *Sci Rep.* 2018; 8(1):17897.
81. Hajiahmadi S, Tabesh F, Shayganfar A, et al. Pulmonary artery obstruction index, pulmonary artery diameter and right ventricle strain as prognostic CT findings in patient with acute pulmonary embolism [published online ahead of print, 2021] *Radiologia (Engl Ed).* 2021; S0033-8338(21)00076-X.
82. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR* 2001; 176:1415–20
83. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, et al. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J.* 1971; 2(5763):681-4.
84. Alonso Martinez JL, Annicchero Sánchez FJ, Urbieto Echezarreta MA, et al. Central Versus Peripheral Pulmonary Embolism: Analysis of the Impact on the Physiological Parameters and Long-term Survival. *N Am J Med Sci.* 2016; 8(3):134-42.
85. Norton L, Cooper G, Sheerins O et al. Clinical and radiological characteristics of acute pulmonary embolus in relation to 28-day and 6-month mortality. *PLoS One.* 2021; 16(12):e0258843.
86. Bettmann MA, Baginski SG, White RD, et al. ACR Appropriateness Criteria® acute chest pain--suspected pulmonary embolism [published correction appears in *J Thorac Imaging.* 2012; 27(4):W86. Baginski, Scott G [added]]. *J Thorac Imaging.* 2012; 27(2):W28-W31.

87. Pipavath SN, Godwin JD. Acute pulmonary thromboembolism: a historical perspective. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 191(3):639-41.
88. Noschang J, Guimarães MD, Teixeira DFD, et al. Pulmonary thromboembolism: new diagnostic imaging techniques. *Radiol Bras*. 2018; 51(3):178-86.
89. Hampton AO, Castleman B. Correlation of post-mortem chest teleroentgenograms with autopsy findings with special reference to pulmonary embolism and infarction. *Am J Roentgenol Radium Ther*. 1940; 40:305-26.
90. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, et al. Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology*. 1999; 210(2):353-9.
91. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 2010; 152(7):434-W143.
92. Nawaz A, Litt HI, Stavropoulos SW, et al. Digital subtraction pulmonary arteriography versus multidetector CT in the detection of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol*. 2008; 19(11):1582-8.
93. Anderson DR, Barnes DC. Computerized tomographic pulmonary angiography versus ventilation perfusion lung scanning for the diagnosis of pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med*. 2009; 15(5):425-9.
94. Moore AJE, Wachsmann J, Chamrathy MR, et al. Imaging of acute pulmonary embolism: an update. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018; 8(3):225-43
95. Mattsson S, Johansson L, Leide Svegborn S, et al. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: a Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances [published correction appears in *Ann ICRP*. 2019; 48(1):96] [published correction appears in *Ann ICRP*. 2019; 48(1):97]. *Ann ICRP*. 2015; 44(2 Suppl):7-321.
96. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990; 263(20):2753-9.
97. Bawa H, Weick JW, Dirschl DR, et al. Trends in Deep Vein Thrombosis Prophylaxis and Deep Vein Thrombosis Rates After Total Hip and Knee Arthroplasty [published correction appears in *J Am Acad Orthop Surg*. 2018;26(23):852]. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018; 26(19):698-705.
98. Denny N, Musale S, Edlin H, et al. Chronic deep vein thrombosis. *Acute Med*. 2018; 17(3):144-7.
99. Rahaghi FN, Minhas JK, Heresi GA. Diagnosis of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: New Imaging Tools and Modalities. *Clin Chest Med*. 2018; 39(3):493-504.

100. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging*. 2005; 5:6.
101. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23(7):685-788.
102. Alam M, Wardell J, Andersson E, et al. Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999; 12(8):618-28.
103. Ueti OM, Camargo EE, Ueti Ade A, et al. Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic indices derived from tricuspid annular motion: comparison with radionuclide angiography. *Heart*. 2002; 88(3):244-8.
104. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, et al. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J*. 1984; 107(3):526-31.
105. Lee S, Kamdar F, Madlon-Kay R, et al. Effects of the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device on right ventricular function. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29(2):209-15.
106. Daley JI, Dwyer KH, Grunwald Z, et al. Increased Sensitivity of Focused Cardiac Ultrasound for Pulmonary Embolism in Emergency Department Patients With Abnormal Vital Signs. *Acad Emerg Med*. 2019; 26(11):1211-20.
107. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7(6):553-560.
108. Zanolletti M, Converti C, Conti A, et al. Prognostic value of emergency physician performed echocardiography in patients with acute pulmonary thromboembolism. *West J Emerg Med*. 2013; 14(5):509-17.
109. Daley J, Grotberg J, Pare J, et al. Emergency physician performed tricuspid annular plane systolic excursion in the evaluation of suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2017; 35(1):106-11.
110. Kopečna D, Briongos S, Castillo H, et al. Interobserver reliability of echocardiography for prognostication of normotensive patients with pulmonary embolism. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014; 12:29.

111. Duanmu Y, Goldsmith AJ, Henwood PC, et al. Visual Estimation of Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion by Emergency Medicine Clinicians. *West J Emerg Med.* 2020; 21(4):1022-8.
112. Guyton AC, Lindsey AW, Gilluly JJ. The limits of right ventricular compensation following acute increase in pulmonary circulatory resistance. *Circ Res.* 1954; 2(4):326-32.
113. Naeije R, Manes A. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2014; 23(134):476-87.
114. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation.* 1984; 70(4):657-62.
115. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, et al. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 6(2):359-65.
116. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 6(4):750-6.
117. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation.* 2001; 104(23):2797-802.
118. Davidson WR Jr, Fee EC. Influence of aging on pulmonary hemodynamics in a population free of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1990; 65(22):1454-8.
119. Abergel E, Chatellier G, Toussaint P, et al. Doppler-derived pulmonary arterial systolic pressure in patients with known systemic arterial pressures. *Am J Cardiol.* 1996; 77(9):767-9.
120. Dib JC, Abergel E, Rovani C, et al. The age of the patient should be taken into account when interpreting Doppler assessed pulmonary artery pressures. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997; 10(1):72-3.
121. Armstrong DW, Tsimiklis G, Matangi MF. Factors influencing the echocardiographic estimate of right ventricular systolic pressure in normal patients and clinically relevant ranges according to age. *Can J Cardiol.* 2010; 26(2):e35-e39.
122. Chan KL, Currie PJ, Seward JB, et al. Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 9(3):549-54.
123. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol.* 1990; 66(4):493-6.

124. Ahmed SN, Syed FM, Porembka DT. Echocardiographic evaluation of hemodynamic parameters. *Crit Care Med*. 2007; 35(8 Suppl):S323-9.
125. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, et al. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1996; 78(4):469-73.
126. Sosland RP, Gupta K. Images in cardiovascular medicine: McConnell's Sign. *Circulation*. 2008;118(15):e517-e518.
127. Calvin JE Jr. Pressure segment length analysis of right ventricular function: influence of loading conditions. *Am J Physiol*. 1991; 260(4 Pt 2):H1087-H1097.
128. Dwyer KH, Rempell JS, Stone MB. Diagnosing centrally located pulmonary embolisms in the emergency department using point-of-care ultrasound. *Am J Emerg Med*. 2018; 36(7):1145-50.
129. Walsh BM, Moore CL. McConnell's Sign Is Not Specific for Pulmonary Embolism: Case Report and Review of the Literature. *J Emerg Med*. 2015; 49(3):301-4.
130. Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacol Ther*. 2021; 227:107863.
131. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) [published correction appears in *Eur Heart J*. 2010; 31(5):624. Dosage error in article text]. *Eur Heart J*. 2008; 29(19):2388-442.
132. Ballas C, Lakkas L, Kardakari O, et al. What is the real incidence of right ventricular affection in patients with acute pulmonary embolism?. *Acta Cardiol*. 2023; 78(10):1089-98.
133. Uchiyama N, Yuasa T, Miyata M, et al. Correlation of Right Ventricular Wall Stress With Plasma B-Type Natriuretic Peptide Levels in Patients With Pulmonary Hypertension. *Circ J*. 2019; 83(6):1278-85.
134. Hendriks PM, van de Groep LD, Veen KM, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptides in patients with pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2022; 250:34-44.
135. Ozmen I, Karakurt Z, Salturk C et al. Can N-terminal pro B-type natriuretic peptide, neutrophil-to-lymphocyte ratio, C-reactive protein help to predict short and long term mortality?. *Bratisl Lek Listy*. 2016; 117(10):587-94.
136. Dytrych V, Kuchar J, Ambroz D et al. Long-term experience with implantable treprostinil pumps in pulmonary arterial hypertension. *Bratisl Lek Listy*. 2020; 121(5):356-61.

137. Henzler T, Roeger S, Meyer M, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J*. 2012; 39(4):919-26.
138. Katterle KR, Niedoba MJ, Pasadyn VE et al. Impact of Baseline Heart Failure on Acute Pulmonary Embolism Risk Stratification and Clinical Outcomes. *Am J Cardiol*. 2023; 200:26-31.
139. Felker MG, Mann D. Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 4th Edition. *Elsevier*; 2019.
140. Maisel AS, Duran JM, Wettersten N. Natriuretic Peptides in Heart Failure: Atrial and B-type Natriuretic Peptides. *Heart Fail Clin*. 2018;14(1):13-25.
141. Nakano SJ, Everitt MD. Neurohormonal Axis and Natriuretic Peptides. In: Heart Failure in the Child and Young Adult. Jefferies JL, Chang AC, Rossano JW, Shaddy RE, Towbin JA, editors. *Academic Press*; 2018; 75-86.
142. Dieter RS, Ernst E, Ende DJ, et al. Diagnostic utility of cardiac troponin-I levels in patients with suspected pulmonary embolism. *Angiology*. 2002; 53(5):583-5.
143. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*. 2000; 102(2):211-7.
144. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2002; 106(10):1263-8.
145. Rali PM, Criner GJ. Submassive Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198(5):588-598.
146. Barnes GD, Kabrhel C, Courtney DM, et al. Diversity in the Pulmonary Embolism Response Team Model: An Organizational Survey of the National PERT Consortium Members. *Chest*. 2016; 150(6):1414-7.
147. Ucar EY. Update on Thrombolytic Therapy in Acute Pulmonary Thromboembolism. *Eurasian J Med*. 2019; 51(2):186-90.
148. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. Corrigendum to: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2015; 36(39):2642.
149. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused [published correction appears in *Am J Med*. 2012; 125(7):e13]. *Am J Med*. 2012; 125(5):465-70.

150. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993; 341(8844):507-11.
151. Fiumara K, Kucher N, Fanikos J, et al. Predictors of major hemorrhage following fibrinolysis for acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2006; 97(1):127-9.
152. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*. 2014; 311(23):2414-21.
153. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172(8):1041-6.
154. Cash A, Minhas A, Nazir S et al. Trends in Pulmonary Embolism Mortality Rates by Age Group in the United States, 1999-2019. *Circulation* 2021.
155. Vedovati MC, Becattini C, Agnelli G, et al. Multidetector CT scan for acute pulmonary embolism: embolic burden and clinical outcome. *Chest* 2012; 142:1417-24.
156. Jimenez D, Aujesku D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010; 170(15):1383-9.
157. Surov A, Thormann M, Bär C, et al. Validation of clinical-radiological scores for prognosis of mortality in acute pulmonary embolism. *Respir Res* 2023; 24(1): 195.
158. Salinger-Martinovic S, Dimitrijevic Z, Stanojevic D, et al. Renal dysfunction as intrahospital prognostic indicator in acute pulmonary embolism. *Intern J Cardiol* 2020; 302:143-9.
159. Meinel FG, Nance JW Jr, Schoepf UJ, et al. Predictive Value of Computed Tomography in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med* 2015; 128(7): 747–59.e2.
160. Jiménez D, Lobo JL, Monreal M, et al. Prognostic significance of multidetector CT in normotensive patients with pulmonary embolism: results of the protect study. *Thorax*. 2014; 69(2): 109–15.
161. Jain CC, Chang Y, Kabrhel C, et al. Impact of Pulmonary Arterial Clot Location on Pulmonary Embolism Treatment and Outcomes (90 Days). *Am J Cardiol*. 2017; 119(5):802-7.
162. Akhoundi N, Langroudi TF, Rajebi H, et al. Computed tomography pulmonary angiography for acute pulmonary embolism: prediction of adverse outcomes and 90-day mortality in a single test. *Pol J Radiol*. 2019; 84: e436–46.

163. Ventetuolo CE, Ouyang P, Bluemke DA, et al. Sex hormones are associated with right ventricular structure and function: The MESA-right ventricle study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183(5): 659–67.
164. Obradovic S, Dzudovic B, Djuric I, et al. Women have right ventricular infarction more frequently than men. *Acta Cardiol*. 2015; 70(3): 343–9.
165. Vuilleumier N, Righini M, Perrier A, et al. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in non massive pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2008; 121(5):617-24.
166. Lega JC, Lacasse Y, Lakhal L, et al. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thorax*. 2009;64(10):869-75.

8

ПРИЛОЗИ

8. ПРИЛОЗИ

БИОГРАФИЈА

Јелена БОШКОВИЋ СЕКУЛИЋ, је рођена 18. јуна 1976. године у Крагујевцу. Основну школу и гимназију завршила је у Крагујевцу, као и Медицински факултет 2004. године.

У периоду 2005-2010. запослена је у *HEMOFARM Koncern a.d.* Крагујевац.

Од 2010. до 2016. ради као лекар опште праксе у ДЗ Топола.

2010. у УКЦ Крагујевац, започиње специјализацију интерне медицине, а специјалистички испит полаже 2015. са одличном оценом, и стиче звање специјалисте интерне медицине.

У периоду 2016-2024. запослена је у Ургентном центру УКЦ Крагујевац.

2019. одлази на субспецијализацију на Клинику за гастроентерологију и хепатологију Војномедицинске академије у Београду, где полаже субспецијалистички испит 2021. са одличним успехом и стиче звање субспецијалисте гастроентерохепатологије.

Од 2024. запослена је на Клиници за гастроентерологију и хепатологију УКЦ Крагујевац

Чланица је удружења:

Српско лекарско друштво – Гастроентеролошка секција - СЛД
Лекарска комора Србије - ЛКС

Ауторка је и коауторка већег броја стручних радова који су објављени у иностраним и домаћим стручним часописима и презентовани на домаћим и страним конгресима.

Говори енглески језик. У браку је са Игором, такође лекаром. Мајка је Реље, тинејџера.

БИБЛИОГРАФИЈА

Boskovic-Sekulic J, Sekulic I, Dzudovic B, Subotic B, Jovanovic LJ, Salinger S, Matijasevic J, Kovacevic T, Mitevska I, Miloradovic V, Neskovic A, Obradović S. The ratio of brain natriuretic peptide level and computed tomography pulmonary angiography parameters in pulmonary embolism in relation to sex. *Bratisl Med J* 2024; 125 (10): 652–656. doi: 10.4149/BLL_2024_100; ISSN 1336-0345; **IF 1,51; M23**

Boskovic-Sekulic J, Sekulic I, Dzudovic B, Subotic B, Salinger S, Matijasevic J, Kovacevic T, Mitevska I, Miloradovic V, Neskovic A, Obradović S. Sex differences in the prognostic value of computed tomography pulmonary angiography parameters for intrahospital acute pulmonary embolism-related death. *Vojnosanit Pregl* 2024; 81(5): 310–317. doi: 10.2298/VSP240109023B; ISSN 0042-8450; **IF 0,245; M23**

Boskovic-Sekulic J, Sekulic I, Rancic N, Stanic M, Jovicevic M, Perisic N. Conservative short-term treatment of non-cirrhotic non-malignant portal vein thrombosis. *Vojnosanit Pregl* 2023; 80(7): 621–625. doi:10.2298/VSP210731084B; ISSN 0042-8450; **IF 0,2; M23**

Sekulic I, Dzudovic B, Matijasevic J, Batranovic U, Rusovic S, Mihajlovic M, Miladinovic U, Rancic N, Subotic B, Novicic N, Gavrilovic S, **Boskovic-Sekulic J**, Obradovic S. Ultrasound assisted thrombolysis in intermediate-risk patients with pulmonary thromboembolism. *Acta Cardiol* 2019; 75:7, 623-630. doi: 10.1080/00015385.2019.1646850; ISSN: 0001-5385; **IF 1,208; M23**

Sekulic I, Sagic D, Rusovic S, Dulovic D, Pasovski V, **Boskovic-Sekulic J**, Rancic N, Stevanovic J, Raicevic R. Pulmonary arteriovenous malformation: Case report, *Vojnosanit Pregl* 2021; 78(10): 1096–1102. doi:10.2298/VSP190819029S; ISSN 0042-8450; **IF 0,245; M23**

Sekulić I, Jovanovski A, Kostić D, Stošić S, **Bošković-Sekulić J**, Stevanović J, Rančić N. Therapeutic role of selective preoperative embolization in patients with paragangliomas of head and neck. *Vojnosanit Pregl* 2021; 78(7): 775–781. doi: 10.2298/VSP190809121S; ISSN 0042-8450; **IF 0,245; M23**

Sekulić I, Jovanovski A, Stevanović J, **Bošković-Sekulić J**, Dulović D, Rančić N. Preoperative endovascular embolisation of the symptomatic hemangioma in 7th thoracic vertebrae: case report. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research* 2020, Vol. 21 (4): 373-377. **M51**

Sekulić I, Stevanović J, Prodanović S, **Bošković-Sekulić J**, Vekić B, Rančić N. Application of nonvascular interventional radiology procedures in the treatment of iatrogenic ureteral injuries. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research* 2021; Vol. 22 (1): 87-94. **M51**

Sekulić I, Jović B, **Bošković-Sekulić J**, Mišović M, Vekić B, Rančić N. Primary aorto-enteric fistula: Case report. MD- Medical Data 2019; 11(1): 055-057. **M52**

Sekulić I, Rančić N, Georgievski-Brkić B, , Mišović M, Kostić S, **Bošković-Sekulić J**, Kostić D. Diffuse Covid-19-associated leukoencephalopathy with microhemorrhages- our experience. MD- Medical Data 2023; 15 (1-2): 031-034. **M52**

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

„РАЗЛИКА У ЗНАЧАЈУ ПАРАМЕТАРА СКЕНЕРСКЕ ПЛУЋНЕ АНГИОГРАФИЈЕ КОД
АКУТНЕ ПЛУЋНЕ ТРОМБОЕМБОЛИЈЕ У ОДНОСУ НА ПОЛ“

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 18.03.2025. године,



потпис аутора

***ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ***

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

„РАЗЛИКА У ЗНАЧАЈУ ПАРАМЕТАРА СКЕНЕРСКЕ ПЛУЋНЕ АНГИОГРАФИЈЕ КОД
АКУТНЕ ПЛУЋНЕ ТРОМБОЕМБОЛИЈЕ У ОДНОСУ НА ПОЛ“

истоветне.

У Крагујевцу, 18.03.2025. године,



потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Јелена БОШКОВИЋ СЕКУЛИЋ ,

☒ дозвољавам

не ☐ дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„РАЗЛИКА У ЗНАЧАЈУ ПАРАМЕТАРА СКЕНЕРСКЕ ПЛУЋНЕ АНГИОГРАФИЈЕ КОД АКУТНЕ ПЛУЋНЕ ТРОМБОЕМБОЛИЈЕ У ОДНОСУ НА ПОЛ “

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

☒ дозвољавам

не ☐ дозвољавам⁷¹

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално

⁷¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима

⑥ Ауторство - некомерцијално - без прерада⁷²

У Крагујевцу, 18.03.2025. године,



потпис аутора

⁷² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>