



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Љиљана З. Јовановић

**Значај одређивања хуморалних биомаркера из венске  
крви у предвиђању исхода код различитих подгрупа  
болесника са плућном тромбоемболијом**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2020



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Ljiljana Z. Jovanović

**The significance of determining humoral biomarkers in venous  
blood in predicting outcomes in different subgroups of  
patients with pulmonary thromboembolism**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2020

## ИНДЕТИФИЛАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<b><i>I. Аутор</i></b>
Име и презиме: Љиљана Јовановић
Датум и место рођења: 05.10.1986. године; Крушевац, Република Србија
Садашње запослење: Војномедицинска академија у Београду
<b><i>II. Докторска дисертација</i></b>
Наслов: Значај одређивања хуморалних биомаркера из венске крви у предвиђању исхода код различитих подгрупа болесника са плућном тромбоемболијом
Број страница: 92
Број графикана: 25; број табела: 39;
Број библиографских података: 196
Установа и место где је рад израђен: Војномедицинска академија
Научна област (УДК): Медицина, Експериментална и клиничка интерна медицина
Ментор: Проф. др Слободан Обрадовић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина
<b><i>III. Оцена и одбрана</i></b>
Датум пријаве теме: 19.11.2019.
Број одлуке и датум прихватања докторске/уметничке дисертације: IV-03-594/17 од 09.09.2020.
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: 1. Проф. др Владимир Милорадовић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник; 2. Доц. др Петар Чановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Биохемија, члан; 3. Доц. др Зоран Јовић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације:
Датум одбране дисертације:

## Сажетак

**Увод.** Плућна тромбоемболија (ПТЕ) је глобални здравствени проблем повезан са значајним морбидитетом и морталитетом. Циљ ове студије је процена прогностичких могућности BNP-а, CRP-а, cTnI, укупног холестерола и Д-Димера у предвиђању 30-то дневне смртности код пацијената са ПТЕ изазване спонтаним или провоцирајућим (пролазним или дуготрајним) факторима.

**Пацијенти и методе истраживања.** Ретроспективна студија укључила је 1070 пацијената са дијагнозом ПТЕ потврђеном мулти-детекторском компјутеризованом томографијом са пулмоангиографијом. Концентрације биомаркера у крви мерене су током првих 24 сата од хоспитализације. Као крајњи исход студије дефинисана је рана 30-то дневна смртност. Резултати су изражени као медијана (25-ти - 75-ти перцентил) обзиром да истраживани параметри нису имали нормалну дистрибуцију. Поређење група извршено је помоћу *Pearson*-овог *Hi*-квадрат теста, *Fisher*-овог егзактног теста и *Mann-Whitney U* теста. Спроведена је ROC анализа (површина испод криве рачуната са 95% интервалом поузданости) која указује на прогностичку вредност биомаркера и њихове оптималне cutoff вредности.

**Резултати.** Од укупног броја пацијената, 125 (11.7%) умрло је у оквиру од 30-дана од пријема (8.2%, 11.6%, 20.4%, у спонтаној, краткотрајно и дуготрајно провоцираној ПТЕ, редом). BNP је показао најснажнију предиктивну вредност у предвиђању смртог исхода код пацијената са ПТЕ провоцираном пролазним факторима (AUC=0.762, CI 0.658-0.866, p=0.002) и нешто нижу у спонтано изазваној ПТЕ (AUC=0.685, CI 0.490-0.881, p=0.031). CRP и cTnI су имали најбоље прогностичке могућности код спонтане ПТЕ. Укупни холестерол је приказао скромну предиктивну моћ код дуготрајно провоциране ПТЕ. Д-Димер није значајније учествовао у прогнози смртности ни у једној групи пацијената.

**Закључак.** У односу на спонтане, пролазне или дуготрајне узроке настанка ПТЕ, биохемијски профил ових група пацијената је значајно различит, као и прогностичка моћ биомаркера код процене 30-то дневне смртности.

**Кључне речи:** биомаркери, смртност, плућна тромбоемболија

## Abstract

**Introduction:** Pulmonary thromboembolism (PTE) is global health problem associated with significant morbidity and mortality. The aim of this study was to evaluate the prognostic ability of BNP, CRP, cTnI, total cholesterol and D-Dimer for the prediction of all-cause 30-day mortality in PTE patients regarding whether they classified as spontaneous, transiently provoked and permanently provoked PTE.

**Patients and methods.** A retrospective study included 1070 patients with diagnosis of PTE confirmed by multidetector computed tomography pulmonary angiography. Blood concentrations of biomarkers were measured during the first 24 h of hospitalization. The end-point of study was short-term (30-days) all-cause mortality. The results were expressed as median with 25th-75th percentile range since the examined variables did not have normal distributions. Comparison of the groups was done by the Pearson Hi-square test, the Fisher Exact Test and the Mann-Whitney U test. Area under the receiver-operating characteristics (ROC) curve was used to determine the prognostic value of biomarkers and to select optimal cutoffs.

**Results.** Among all patients, 125 (11.7%) died within 30 days (8.2%, 11.6%, 20.4%, in spontaneous, transient and persistent provoked PTE, respectively). BNP blood level had the strongest predictive value for the primary outcome in transient provoked PTE (AUC=0.762, CI 0.658-0.866,  $p=0.002$ ) and a slightly lower in spontaneous PTE (AUC=0.685, CI 0.490-0.881,  $p=0.031$ ). CRP and cTnI showed their best prognostic performance in spontaneous PTE. Total cholesterol demonstrated modest predictive power for the short-term mortality in the group with permanently provoked PTE. D-Dimer did not contribute significantly to the prediction of primary outcome in either group.

**Conclusion.** Patients with spontaneous, transient and persistent provoked PTE showed significantly different profile of biomarkers level and various predictive power for early 30-days all-cause mortality.

**Key words:** biomarkers, mortality, pulmonary thromboembolism

## Захвалница

Корачањем непрегледном стазом знања, успињањем на рамена великана стварана је ова докторска теза која уцртава темеље мог научног рада.

Попут ореола осветљавала ми је пут моја породица, отац Зоран који је одувек својом љубављу и пожртвовањем представљао мој ослонац и подршку и брат Младен који ме је ненаметљиво волео и подржавао. Све те године уз њих су верно стајали моји пријатељи чинећи да свет буде колевка радости, а сваки пређени степенник мали споменик њиховој оданости и разумевању.

Незаобилазни пратиоци у раду биле су и моје драге колеге са Института за медицинску биохемију Војномедицинске академије, који су ми несебично поклањали своје умеће и искуство и са којима је радни дан постао истинско задовољство. Посебно бих издвојила преминулог професора Богдана Бошковића, тог апостола науке који ми је стрпљиво и посвећано помогао у првим професионалним корацима. Такође, сарадња са професорима и запосленима Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу била је инспиративан и незабораван степенник ка заједничком успеху.

На пиједесталу је своје место уклесао и мој ментор, професор Слободан Обрадовић, невероватан научник, песничког сензибилитета и раскошне душе који је умео да буде моја сенка и звезда водиља, критичар и ехо аплауза, учитељ и пријатељ.

На крају, захвална сам Богу што сам имала прилику да будем окружена свим овим дивним људима који су светлост мог живота.

# САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
1.1. Плућна тромбоемболија.....	2
1.1.1. Дефиниција.....	2
1.1.2. Епидемиологија.....	2
1.1.3. Фактори ризика.....	3
1.1.4. Патофизиологија.....	4
1.1.5. Клиничка слика.....	5
1.1.6. Клиничка могућност настанка ПТЕ.....	6
1.1.7. Д-Димер.....	8
1.1.8. МДСТ са пулмоангиографијом.....	9
1.1.9. Сцинтиграфија плућа.....	9
1.1.10. Плућна ангиографија.....	10
1.1.11 Магнетна резонанца са ангиографијом.....	10
1.1.12. Ехокардиографија.....	11
1.1.13. Компресивна венска ултрасонографија.....	11
1.1.14. Дијагностички алгоритми.....	12
1.1.15. Процена озбиљности ПТЕ.....	14
1.1.16. Примена биомаркера у процени ризика.....	16
1.1.17. Класификација пацијената према ризику.....	18
1.1.17. Лечење акутне ПТЕ.....	19
2. ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ.....	23
2.1. Радне хипотезе.....	24
2.2. Циљеви студије.....	24
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	25
3.1. Врста студије.....	26
3.2. Популација која се истражује.....	26
3.3. Варијабле које се мере у студији.....	26
3.4. Снага студије и величина узорка.....	27
3.5. Статистичка обрада података.....	27
4. РЕЗУЛТАТИ.....	28
4.1. Демографске и клиничке карактеристике пацијената.....	29
4.1.1 Опште карактеристике.....	29

4.1.2	Клиничке карактеристике у односу на пол пацијената.....	31
4.1.3	Клиничке карактеристике у односу на старост пацијената.....	31
4.1.4	Клиничке карактеристике у односу на узрок настанка ПТЕ.....	32
4.1.5	Рана (30-то дневна) смртност пацијената.....	33
4.1.6	Процена ризика ране смртности .....	34
4.2.	Вредности биомаркера у венској крви .....	39
4.2.1.	Вредности биомаркера у односу на опште карактеристике .....	39
4.2.2	Вредности биомаркера у односу на ризик од ране смртности.....	41
4.2.3.	Вредности биомаркера код преживелих и умрлих пацијената .....	43
4.3.	ROC анализа .....	53
4.4.	Корелације између биохемијских параметара .....	57
5.	ДИСКУСИЈА.....	60
5.1.	Демографске и клиничке карактеристике пацијената .....	61
5.2.	Вредности биомаркера у венској крви .....	63
5.3.	ROC анализа .....	65
5.4.	Корелације између биохемијских параметара .....	69
6.	ЗАКЉУЧЦИ.....	71
7.	СКРАЋЕНИЦЕ.....	73
8.	ЛИТЕРАТУРА .....	76



# **1. УВОД**

## 1.1. Плућна тромбоемболија

### 1.1.1. Дефиниција

Плућна тромбоемболија (ПТЕ) је патолошко стање настало услед опструкције мањих или већих грана плућне артерије тромбом (крвним угрушком) који најчешће потиче из доњих екстремитета или карлице, или другим материјалима (амнионска течност, маст, делови ткива, туморске ћелије, делови санитететског материјала, ваздух и др.) који путем венске крви доспевају у плућну циркулацију.

ПТЕ и тромбоза дубоких вена (ТДВ) представљају спектар истог обољења, венске тромбоемболије (ВТЕ). Хроничне последице ВТЕ могу бити пост-тромботски синдром и хронична тромбоемболијска плућна хипертензија (Tapson, 2008).

### 1.1.2. Епидемиологија

ВТЕ је значајан узрок морбидитета и морталитета у свету и његова инциденца креће се од 100 до 200 случаја на 100000 становника годишње (Wandell et al., 2019). Тачније нешто испод пола милиона ВТЕ и 300000 ПТЕ појави се сваке године у шест европских земаља са 300 милиона становника (Di Nisio et al., 2016). Чак 20% пацијената након пет година опет развије неки облик ВТЕ, а тај проценат зависи од присутних фактора ризика (Segal et al., 2007). Посматрано на глобалном нивоу, чак 42% хоспитализованих пацијената има средњи или високи ризик од обољевања од ВТЕ, док је тај проценат и већи код болесника који су претрпели неку хируршку интервенцију (64%) (Cohen et al., 2008).

Инциденца ВТЕ расте са годинама па је у Сједињеним америчким државама процењено да од ВТЕ оболи 143 на 100000 становника старости од 40 до 49 година, 200 на 100000 старосне доби од 50 до 59 година, 391 на 100000 старости од 60 до 69 година, 727 на 100000 старости од 70 до 79 година, док код старијих од осамдесет година тај број износи 1134 на 100000 становника (Wendelboe и Raskob, 2016). Појава ВТЕ коригована у односу на године, већа је код мушкараца него код жена (1.2:1) (Heit et al., 2016).

ВТЕ је присутнија код популације црнаца у односу на белце (и то преко 30%), док је у азијској популацији инциденца најнижа, при чему се сматра да је узрок томе генетске природе (генски полиморфизми који доводе до дисфункције антикоагулационог система или смањене осетљивости на хиперкоагубилна стања (Folsom et al., 2019; Tran и Klatsky, 2019).

Акутна ПТЕ, као најозбиљнија манифестација ВТЕ, трећи је најчешћи кардиоваскуларни узрок смрти у Европи одмах после инфаркта миокарда и možданог удара (Luhne et al., 2020). Инциденца ПТЕ креће се од 39-115 случајева у 100000 становника (Wendelboe и Raskob, 2016). У истаживању које је обухватило 41 чланицу (од 53) Европског региона Светске здравствене организације (СЗО) у периоду од 2013 до 2015 године, смртност је била 6 смрти на (6.0, CI 5.9-6.0) 100000 становника. Морталитет стандардизован у односу на године износио је 7 (6.8, CI 6.5-6.9) смрти на 100000 становника. Србија се ту налази на деветом месту после Бугарске, Чешке, Словачке, Литваније, Луксембурга, Немачке, Велике Британије и Босне и Херцеговине, са 8 (7.9, CI 7.2-8.6) смрти на 100000 становника, док је смртност стандардизована у односу на године

била 8.4 (CI 7.7-9.2). Такође су закључили да је већа смртност код жена у односу на припаднике мушког пола у популацији од 15-29 година и старијих од 80 година, док је морталитет код мушкараца већи него код жена код становника старосне доби од 40-79 година (Varco et al., 2020).

### 1.1.3. Фактори ризика

Фактори ризика који утичу на повећање могућности за настанак ВТЕ могу бити наслеђени и стечени (провоцирани и спонтани) и треба их дефинисати обзиром да утичу и на саму стратегију лечења. Наслеђени фактори обухватају поремећаје параметара коагулације везане за различите тромбофилије које укључују фактор V Leiden, мутацију гена за протромбин (20210-A), дефицијенцију атитромбина, протеина Ц и протеина С, као и антифосфолипидни синдром (лупус антикоагуланс, антикардиолипинска антитела, антипротромбинска антитела, бета-2-гликопротеин антитела), повишен фактор VIII, IX, XI (Giordano et al., 2017; Goldhaber, 2012).

Наслеђени фактори ризика су знатно присутнији од стечених, и обухватају старије животно доба, непокретност, канцер, непосредну трауму, операцију, хоспитализацију пацијената, и препознати су као кључни елементи који могу довести до развоја ВТЕ. Посебно се истичу аденокарциноми, лимфоми, канцери гинеколошке природе, панкреаса, плућа, бешике, тестиса и желуца (Goldhaber, 2012).

Процењено је да се неке форме хормонске контрацепције примењује око 100 милиона жена у репродуктивном периоду и да оне могу довести до појаве ВТЕ. Такође, примена хормонске супституционе терапије код жена у менопаузи, посебно естара естрогена и медроксипрогестерон-ацетата, може повећати ризик од обољевања од ВТЕ (Vinogradova et al., 2019). У МЕГА студији показано је да се ризик од ВТЕ повећава 5 пута у трудноћи и 60 пута у периоду од три месеца након порођаја у поређењу са женама које нису трудне (Pomp et al., 2008).

Животни стил и социо-економски фактори утичу на појаву гојазности (индекс телесне масе  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) која је снажно повезана са повећаним ризиком од настанка тромбозе. Сматра се и да екстремно вежбање (за разлику од умерене физичке активности), такође има утицај на ризик од ВТЕ (Glynn и Ridker, 2018).

Повећан ризик од ВТЕ идентификован је код пацијената са инфламацијом у оквиру неинфективних инфламаторних обољењима као што су инфламаторна болест црева, обољења везивног ткива, али и код акутних инфекција респираторног, гастроинтестиналног и уринарног тракта (Vazquez-Garza et al., 2017).

Како постоји извесна патофизиолошка повезаност у развоју артеријских и венских тромбоза, може се рећи да су животне навике (гојазност, физичка неактивност), пушење, хипертензија и дијабетес мелитус (ДМ) као познати чиниоци ризика кардио-васкуларних обољења, такође и фактори ризика код ВТЕ (Gregson et al., 2019).

Историја раније ДВТ представља јак фактор ризика за поновно наступање ВТЕ. Пацијенти са спонтаном ВТЕ, као и ВТЕ повезаном са малигнитетима имају веће шансе од поновне ВТЕ, па се препоручује дуготрајна терапија. Код непровоциране ВТЕ ризик од обољевања се повећава након једне године од прве епизоде ВТЕ и тај проценат износи

10%, после пет година 30%, а после 10 година чак 40%. Оболели од ВТЕ која је изазвана малигнитетима имају годишњи ризик за рекурентну ВТЕ од 15% (Agrawal и Kim, 2019).

Дуга путовања (лет који је дужи од 8 сати или неколико краћих летова у периоду од неколико дана, или превозење друмским саобраћајем у трајању већем од 4 сата) могу изазвати ВТЕ који се назива "путничка тромбоза" или "синдром економске класе" (Bartholomew и Evans, 2019). У оквиру водича Министарства здравља Краљевине Саудијске Арабије за профилаксу ВТЕ код путника који прелазе дуге дистанце изнет је податак да чак до 12% оваквих путника може развити ВТЕ у оквиру од 14 дана од путовања, посебно ако су оптерећени још неким фактором ризика као што су претходна историја обољевања од ВТЕ, активни малигнитет, недавна операција или траума, старија животна доб, гојазност, употреба естрогена, трудноћа, ограничена покретљивост, тромбофилијски поремећаји (Al-Nameed et al., 2017).

#### 1.1.4. Патофизиологија

Још у деветнаестом веку (1856. године) Virchow је закључио да повреда крвног суда, застој крвотока и хиперкоагулабилност узрокују ВТЕ (Yan et al., 2017). Патофизиологија акутне ПТЕ и његова клиничка манифестација зависе од степена оклузије васкуларног корита, величине емболуса, кардио-респираторног стања пацијента пре наступања ПТЕ, хемијске вазоконстрикције изазване ослобађањем серотонина и тромбоксана из тромбоцита, као и рефлексне вазоконстрикције која се јавља као последица дилатације плућних артерија (Kostadima и Zakynthinos, 2007).

Физиолошке и клиничке последице ПТЕ варирају од асимптоматских до хемодинамског колапса и смрти. ПТЕ изазива поремећаје у размени гасова, хипоксемију, али пре свега утиче на хемодинамске промене које су одговорне за повећани морбидитет и смртност (Turetz et al., 2018). Установљено је да 45% пацијената са ПТЕ развије дисфункцију десне коморе (ДК) при чему код нормотензивних пацијената морталитет може бити до 25% , док код хипотензивних морталитет може порастати и до 65% (Belohvalek et al., 2013).

Оптерећење ДК настаје пре свега услед пораста плућног васкуларног отпора због механичке опструкције васкулатуре, а у извесној мери постоји утицај и хипоксије индуковане опструкцијом која доводи до ослобађања вазоактивних супстанци (серотонин, тромбоксан, хистамин) и вазоконстрикције (Bruce et al., 2019; Zhao и Friedman, 2020). Нагло повећање васкуларног отпора активира тзв. Frank-Starling-ов механизам, па патолошко оптерећење ДК изазива активацију ренин-ангиотензин система, симпатичког нервног система, вазопресина и атријалних натруретичних пептида, повећава се контрактилност и долази до компензаторне дилатације ДК. Обзиром да су адаптивни капацитети ДК ограничени, даље оптерећење може довести до исхемије, повећања напетости и истезања зида ДК, и на крају и смањене контрактилности што резултира дисфункцијом ДК (Huisman et al., 2018).

Док се ови патолошки процеси развијају већина пацијената успева да одржи нормалан системски артеријски притисак у току 12 до 24 часа, што одаје утисак да су хемодинамски стабилни до тренутка када наступи хипотензија и срчани застој. Увећање ДК и њено продужено време контракције у раној дијастоли узрокује померање

интравентрикуларног септума у леву страну што утиче на пуњење леве коморе (ЛК) па сходно томе настаје и смањен срчани волумен крви који срце испумпа у току једног минута (енг. *cardiac output*) и смањена срчана перфузија што на крају доводи до генералне исхемије и кардиогеног шока (Chodakowski, 2018). Пацијенти који преживе прву епизоду дисфункције ДК показују компензаторне могућности активацијом симпатикуса, инотропне и хронотропне стимулације, и уз помоћ Frank-Starling-овог механизма омогућавају неопходан притисак за одговарајући проток у плућним артеријама и системској циркулацији. Такође, треба напоменути да се код 10% пацијената манифестује и респираторна инсуфицијенција узрокована десатурацијом мешовите венске крви, што доводи до реверзног тока крви у плућне капиларе и перфузионо-вентилационих поремећаја, а код трећине тих пацијената може настати и десно-леви шант отварањем овалног отвора због инверзног притиска у преткоморама (Belohvalek et al., 2013).

### 1.1.5. Клиничка слика

Клиничка слика ПТЕ је неспецифична, и симптоми могу варирати од благог бола у грудима до шока који је последица дисфункције ДК код пацијената са масивном ПТЕ. Међутим, код 30% пацијената са ПТЕ нема утврђених фактора ризика, шта више, један део пацијената нема никаквих симптома па се дијагноза ПТЕ успоставља при испитивању постојања неких других обољења (Вајај et al., 2014; Konstatinides et al., 2014).

Чести симптоми и учесталост њихове појаве у популацији пацијената са ПТЕ су диспнеја (84%), плеурални бол (74%), бол у грудима (68%), кашаљ (53%), хемоптизије (30%). Симптоми веће ПТЕ јесу значајна тахипнеја, тахикардија, повишен притисак у јунгуларним венама, снижен системски притисак, убрзани пулс, цијаноза, а када је угрожен и кардиоваскуларни систем углавном долази до колапса, вртоглавице при стајању, озбиљне диспнеје и јаког бола у грудима. Знаци ПТЕ су такође неспецифични, па се може рећи да симптоми и знаци ове болести веома варирају, преклапају се и зависе од клиничке манифестације ПТЕ (Wood и Spiro, 2000).

Неки од клиничких знакова и симптома ПТЕ представљени су у Табели 1. Клиничка сумња у ПТЕ најчешће постоји у присуству плеуралног бола у грудима (код 70% пацијената), диспнеје (25%), синкопе (код 5% ) и у одсуству неког другог објашњења настанка ових симптома. Плеурални бол може бити повезан са диспнејом, али је пре свега знак могућег дисталног емболуса који изазива плеуралну иритацију. Изненадна појава снажне диспнеје може бити последица централне ПТЕ. Синкопа, пак може настати због хемодинамске нестабилности код масивне ПТЕ. Појава синкопе у комбинацији са хемоптизијама два пута повећава могућност настанка ПТЕ (Perrier, 2001).

**Табела 1. Симптоми и знаци пацијената са ПТЕ**

<b>Симптоми</b>	<b>Знаци</b>
Диспнеја	Тахипнеја ( $\geq 20$ /мин)
Бол у грудима (плеурални)	Тахикардија ( $> 100$ /мин)
Кашаљ	Фебрилност ( $> 38.5$ °C)
Отицање и бол у ногама	Цијаноза
Хемоптизије	Хипотензија
Синкопа	Отежано дисање

Клиничка слика акутне ПТЕ може бити изненадна смрт (услед срчаног застоја), стање блиско акутном респираторном дистрес синдрому, типична респираторна инсуфицијенција (хипоксија и хипокапнија), синдром сличан асмаатичној кризи, грозница са или без псеудопнеумоније (са или без плеуралног излива), акутна инсуфицијенција десног срца са шоком и хипотензијом (често и са епигастричним болом), инсуфицијенција левог срца са плућном конгестијом, бол у грудима сличан плеуралном синдрому са или без хемоптизија (са или без излива), стање слично акутном коронарном синдрому (са или без бола у грудима), ПТЕ са парадоксалном емболијом, синкопа, комплетни атриовентрикуларни блок са идиовентрикуларним ритмом, перзистентна или пароксизмална атријална фибрилација, атријални флатер, атријална тахикардија, пароксизмална суправентрикуларна тахикардија, ДВТ или тиха ПТЕ, *platypnea-orthodeoxia* синдром, абдоминални бол и делиријум (Morrone и Morrone, 2018).

### **1.1.6. Клиничка могућност настанка ПТЕ**

У клиничкој пракси није једноставно дијагностиковати ПТЕ због клиничких налаза који нису специфични и услед тога што сви доступни објективни тестови имају практична и клиничка ограничења (Musset et al., 2002). Процена клиничке вероватноће за ПТЕ врши се помоћу клиничких предикционих скорова (КПС) који класификују могућност настанка ПТЕ као ниску, умерену и високу (Friedman et al., 2018).

КПС се дефинишу као инструмент који садржи одређене варијабле добијене из историје пацијента, физичког прегледа и једноставних дијагностичких тестова који би довели до дијагнозе, прогнозе и процене дејства терапије код сваког индивидуалног пацијента. Доказано је да одговарајућа примена КПС у дијагностичкој стратегији смањује потребу за скупим, временски захтевним и инвазивним дијагностичким процедурама (Klok et al., 2008a).

Најћешће валидирани и примењивани тестови су Wells- ово правило и ревидирани Женева скор. Оригинални Женева скор базиран је на 13 параметара, и између осталог захтева и гасне анализе које нису увек доступне, па је зато дошло до његовог поједностављења. Управо се ревидирани Женева скор може сматрати независним мерилем (без субјективног виђења лекара који га спроводи), што га чини објективним и репродукцибилним КПС-ом. Такође, постоји недостатак и код Wells-овог скорa, највише због параметра " алтернативна дијагноза је мање вероватна од ПТЕ" који носи највише поена, а ослања се на субјективну оцену, па зато не може бити стандардизован (Klok et al.,

2008b). Оба предикциона skora су поједностављена како би се имплементирала у клиничкој пракси (Douma et al., 2011). У односу на скор који се користи, проценат пацијената са потврђеном ПТЕ износи 10% у у групи са ниском вероватноћом, 30% у средњој и 65% у високо-ризичној групи. У двостепеном моделу проценат дијагностификованих ПТЕ код нискоризичних испитаника је 12%, а код високоризичних достиже и 30% (Kostantinides et al., 2019).

*Табела 2. Wells-ов критеријум (адаптирано из Friedman et al., 2018; Gibson et al., 2008)*

Варијабле	Поени		
	Оригинални	Модификовани	Поједностављен
Клинички знаци и симптоми ТДВ	3	2	1
Тахикардија	1.5	1	1
Операција или имобилизација у претходне 4 седмице	1.5	1	1
Претходна ТДВ/ПЕ	1.5	1	1
Хемоптизије	1	1	1
Малигнитет	1	1	1
Алтернативна дијагноза је мање вероватна од ПТЕ	3	2	1
Клиничка вероватноћа (двостепена)	≤4	≤2	≤1
Клиничка вероватноћа (тростепена)	Ниска:	<2	
	Средња:	2-6	
	Висока:	>6	

Табела 3. Ревидирани Женева скор (адаптирано из *Penaloza et al., 2013*)

Варијабле	Поени	
	Оригинални	Поједностављени
Више од 65 година	1	1
Претходна ТДВ/ПЕ	3	1
Операција (са генералном анестезијом) или фрактура (доњих удова) у претходних месец дана	2	1
Активни малигнитет (тренутно активан или излечен пре мање од годину дана)	2	1
Једнострна бол у нози	3	1
Хемоптизије	2	1
Срчана фрекфренца 75-94/минути	3	1
Срчана фрекфренца $\geq 95$ /минути	2	1
Бол у нози при дубокој венској палпацији или једнострани оток	4	1
Клиничка вероватноћа (двостепена)	ПТЕ није вероватна ПТЕ вероватна	0-5 >6
Клиничка вероватноћа (тростепена)	Ниска Средња Висока	0-3 4-10 >11

### 1.1.7. Д-Димер

Д-Димер је деградациони продукт фибрина повишен у стањима акутне тромбозе услед истовремене активације коагулационог система и фибринолизе. Повишен је код пацијената са ВТЕ, али и у другим стањима повезаним са формацијом фибрина, као што су трудноћа, инфламација, канцер и операције (Geissenberger et al., 2019).

Д-Димер је сензитиван тест и његов негативан резултат може безбедно искључити дијагнозу ПТЕ код пацијената са ниским или умереним ризиком. При одабиру граничне вредности Д-Димера важно је постићи максималну сензитивност и негативну предиктивну вредност за тромбозу, али са друге стране то умањује клиничку употребљивост теста због његове ниске специфичности (Larner et al., 2018).

Сматра се да постоје две врсте приступа при избору одговарајуће cutoff вредности, па је код пацијената старијих од 50 година cutoff вредност једнака производу година и 0.1 mg/L, или се одређује комбинацијом КПС-а и фиксном вредношћу Д-Димера (код пацијената са умереним ризиком cutoff је 0.5 mg/L FEU, а код оних са ниском вероватноћом за ПТЕ је 1 mg/L FEU) (Parpia et al., 2020). Код пацијената код којих се сматра да је дијагноза за ПТЕ ниско вероватна (поједностављен Wells-ов скор има вредност  $\leq 1$ ), негативан резултат Д-Димера има негативну предиктивну вредност од



99.7%, и ефективно искључује ПТЕ без примене неких других дијагностичких техника (Kruger et al., 2019).

Треба узети у обзир да се Д-Димер може одређивати тестовима различитих дијагностичких могућности, као што су флуоресцентни метод (енг. *enzyme-linked immunofluorescent assays- ELFA*), имунотехникама (енг. *enzyme-linked immunosorbent assays- ELISA*) и уз помоћ аглутинације (квантитативни и семиквантитативни латекс тестови). Такође постоје и point of care тестови, који су брзи, али нису довољно стандардизовани (Crawford et al., 2016). ELISA и тестови сродни њима, имају високу сензитивност (>95%), док методе које се ослањају на процес аглутинације имају осредњу осетљивост (Gesu et al., 2019).

### **1.1.8. MDCT са пулмоангиографијом**

Компјутеризована томографија са пулмоангиографијом (енг. *Computed Tomography Pulmonary Angiography — CTPA*) представља примарну дијагностичку методу за ПТЕ, још од њеног увођења у клиничку праксу 1992-ге године. СТРА је показала предност у односу на конвенционалну ангиографију и у стању је да са великом тачношћу директно прикаже слику емболуса (Goldhaber, 2004). Увођењем мулти-детекторске компјутеризоване томографије са пулмоангиографијом (енг. *MultiDetector Computed Tomography Pulmonary Angiography — MDCT PA*) добијена је техника високе резолуције, при чему се чак могу визуелизовати емболуси и у гранама шестог реда суб-сегменталних артерија (Chan et al., 2008).

Ова техника се добро показала и код гојазних пацијената, као и оних болесника који нису у стању да буду кооперативни. MDCT PA може брзо идентификовати ПТЕ хемодинамику, срчану анатомију (коморе, интравентрикуларни септум, димензије комора, дисфункцију десне коморе), одговор на примењену терапију и стање у венском систему доњих екстремитета (Nucifora et al., 2008). У студијама је утврђено да MDCT PA има добру сензитивност од 83% и специфичност од чак 96% (Stein, 2006). Akhoundi и сарадници су закључили да различити параметри (однос између ДК и ЛК и дијаметар ЛК) који се добијају MDCT PA техником добро корелирају са раним 30-то дневним морталитетом (Akhoundi et al., 2019). Метод Qanadli и сарадника укључује опструкциони индекс којим се процењује степен опструкције плућне васкулатуре уз помоћ MDCT PA и утврђује степен озбиљности ПТЕ (Qanadli et al., 2001; Ustabsioglu et al., 2020).

### **1.1.9. Сцинтиграфија плућа**

Вентилационо-перфузиона сцинтиграфија (енг. *ventilation-perfusion scan — V/Q scan*) је уведена још 1964. године у проучавање плућног крвотока и суспектне ПТЕ, све док није замењена са СТРА. Сматра се да је нормалан V/Q scan довољан да искључи ПТЕ, међутим 50-70% налаза су са ниском или умереном вероватноћом за настанак ПТЕ, што на крају износи 10-50% дијагностикованих ПТЕ. У PИOPEД студији само 40% пацијената са ПТЕ је било високо-ризично, 40% њих је било неодређено, док је 14% показало ниску вероватноћу (Cronin et al., 2008).

Сензитивност и специфичност V/Q scan била је 85% и 93% према PИOPEД II критеријуму, док су код PISAPED критеријума те вредности износиле редом, 80% и 97%, што је било блиско дијагностичкој тачности СТРА. Иако је СТРА златни стандард, у

неким клиничким ситуацијама као што су хронична бубрежна инсуфицијенција (ХБИ), алергије на контраст, примена код трудница и младих жена (50 пута је мања радијација у односу на СТ), предност има V/Q scan (Moore et al., 2018).

Последњих година, нова метода сцинтиграфске аквизиције *SPECT* (енг. *single photon emission computed tomography*) заменила је V/Q scan, што је побољшало дијагностичке могућности методе, и значајно смањило број недијагностичких налаза. У истраживању које је спроведено 2015-те године на подручју Француске, Канаде и Аустралије утврђено је да се у више од 2/3 установа спроводи *SPECT* дијагностика уместо планарне V/Q scan технике (Le Roux et al., 2018).

Мета-анализа Hess и сарадника показала је да је увођењем *SPECT/CT* (енг. *single photon emission computed tomography/ computed tomography*) скенера достигнута максимална специфичност од 95.9% и сензитивност од 97.6%, па се сматра да би због најбољих техничких перформанси ова метода могла бити први избор у дијагностици ПТЕ (Hess et al., 2016).

#### **1.1.10. Плућна ангиографија**

Плућна ангиографија је некада била прихваћена референтна метода, тзв "златни стандард" за утврђивање присуства ПТЕ, али након увођења мање инвазивне МДСТ РА која је показала приближну дијагностичку тачност, ова метода изгубила је своју водећу улогу (Kearon et al., 2019; Qanadli et al., 2000).

Конвенционална плућна ангиографија омогућава процену стања тромба, артеријског притиска у плућима, и може користити у даљим терапијским поступцима као што су репозиција и промена катетера, емболектомија или фрагментација тромба и континуирана тромболиза. Ови терапијски модалитети имају посебан значај код пацијената са повећаним притиском у плућним артеријама и поремећеном хемодинамиком (Ahmed et al., 2019).

Иако је конвенционална плућна ангиографија супериорна у просторној резолуцији, инвазивна је и скупа, а носи и изванредан ризик од морбидитета и морталитета (Sun, 2011). У већ поменутој *PIOPED* студији, смртност која је узрокована самом методом износила је 0.5%, при чему су се значајне нефаталне компликације појавиле код 1% пацијената, а 5 % испитаника доживело је мале компликације (Stein et al., 1992).

#### **1.1.11 Магнетна резонанца са ангиографијом**

Употреба магнетне резонанце са ангиографијом (енг. *Magnetic Resonance Angiography — MRA*) је успешна и добро позната у детектовању абнормалности код торакалне и абдоминалне аорте као и код висцералних артерија, а сматра се безбедном, брзом, сигурном и економски оправданом методом у дијагностици ПТЕ (Meaney et al., 1997). Ова дијагностичка техника примењује безбедније супстанце које се користе као контрасти и не укључује јонизујућу радијацију (Oudkerk et al., 2002).

У мултицентичној *PIOPED* III студији применом МРА (са или без MR венографије) било је 25% технички неадекватних налаза, док је сензитивност и специфичност процењена на 78 и 99%. Такође, истраживачи ове студије су закључили да МРА у комбинацији са MR венографијом даје повећану сензитивност од 92% и специфичност од

96%. У испитивању које је спровео Винсконсин-Медисон универзитет (2007-2017 године) било је свега 8.8% налаза који нису одговарали техничким стандардима, што је за очекивати обзиром да је МРА метода унапређена у односу на време извођења PLOPED студије (2006-2008 године). Поред тога достигнута је негативна предиктивна вредност ове методе за ВТЕ од 99.4% , што је приближно објављеним подацима за СТА ( 98.8%) (Tsuchiya et al., 2018).

### **1.1.12. Ехокардиографија**

Ехокардиографија није предвиђена за рутинску методу у утврђивању суспектне ПТЕ, али је врло корисна у брзој и тачној идентификацији пацијената са лошом прогнозом. Знаци умерене или озбиљне вентрикуларне хипокинезије, перзистентна плућна хипертензија, отворен foramen ovale који погоршава хипоксемију, слободан тромб у десном срцу, јесу ехокардиографски параметри који помажу у процени ризика смртности и рекурентне тромбоемболије, па су такви пацијенти кандидати за тромболизу или емболектомију (Goldhaber, 2002).

Трансторакална ехокардиографија (енг. *transthoracic echocardiography- TTE*) као неинвазивна доступна метода, корисна је у дијагностици хемодинамски нестабилних пацијената са диспнејом, синкопом и дисфункцијом ДК. Такође учествује у стратификацији ризика нормотензивних пацијената, мада није препоручљива као дијагностички метод. ТТЕ утврђује дисфункцију ДК показујући неке типичне ехокардиографске знаке као што су дилатација ДК, хипокинезија ДК, парадоксалне покрете септума према ЛК, *McConnell*- ов знак (хипокинезија слободног зида ДК са поштедом врха) и трикуспидну регургитацију. Истезање ДК је најчешће коришћени знак са сензитивношћу од 53% и специфичношћу од 83% (95% CI, 74%–90%). Такође, у употреби су и неки други параметри као што су однос величина комора, плућна хипертензија, дијаметар ДК на крају дијастоле, TAPSE (енг. *tricuspid annular plane systolic excursion*- амплитуда систолне покретљивости анулуса трикуспидне валвуле), притисак током систоле у ДК, “60/60” знак (градијент трикуспидне регургације < 60 mmHg или смањена брзина испод 3.9 m/сек и време убрзања плућног протока <60 сек) и слободно плутајући тромби у десном срцу (Fields et al., 2017; Kurnicka et al., 2016). Присуство *McConnell*-и знака честа је потврда дијагнозе ПТЕ обзиром да је показана његова сензитивност од 77% и специфичност од 94% (Mediratta et al., 2016).

Трансезофагеална ехокардиографија (енг. *transesophageal echocardiography- TEE*) је значајна у дијагностици ПТЕ код критично оболелих пацијената, и може имати јединствену улогу код пацијената са изненадним срчаним застојем и смањеном електричном активношћу срца (Goldhaber 2002, Vedet 2017).

### **1.1.13. Компресивна венска ултрасонографија**

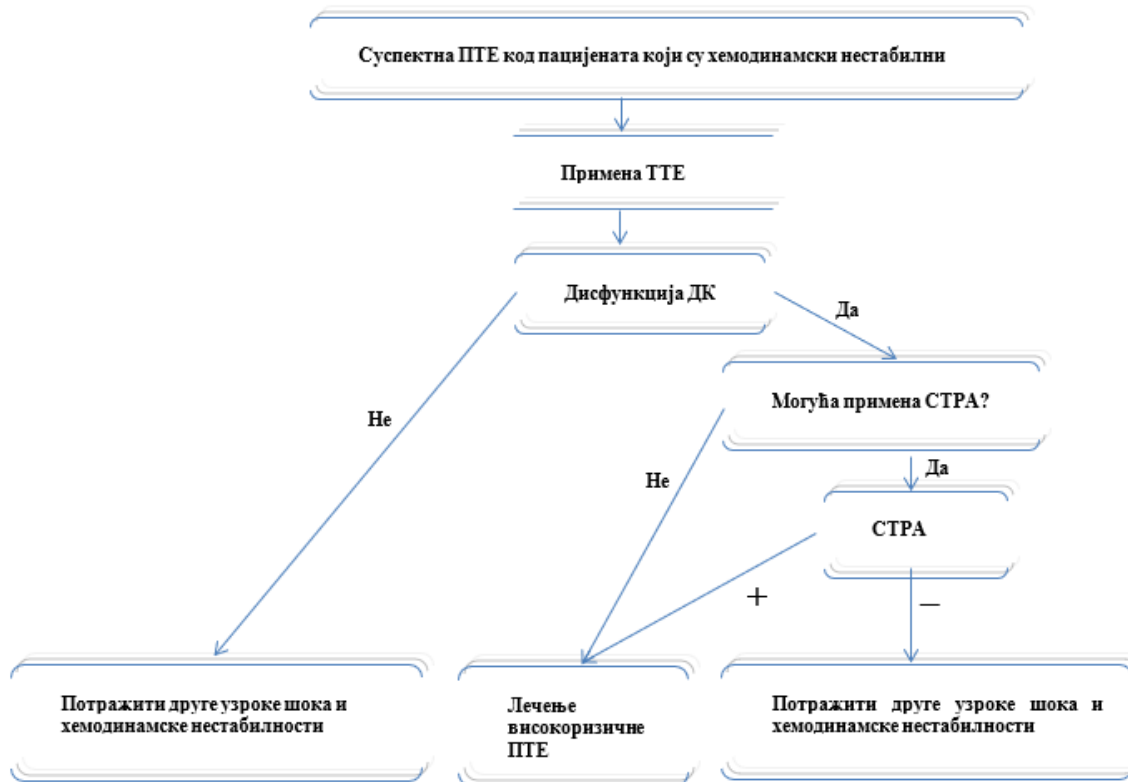
Како постоји јасна веза између ДВТ и ПТЕ, не изненађује чињеница да се код пацијента са симптомима ПТЕ обично докаже и ДВТ, па је у студијама у којима је коришћена венографија доказано присуство ДВТ у доњим екстремитетима код 70 до 90% пацијената са ПТЕ, при чему је већина тромбова пронађено у проксималним венама ногу (Anderson и Barnes, 2008).

Компресивна венска ултрасонографија (енг. *compression venous ultrasonography* — *CVUS*) је добро валидирани тест за дијагностификовање ДВТ, са изузетном специфичношћу и сензитивношћу (преко 95%). У случају пацијената са ПТЕ који немају симптоме у вези са доњим екстремитета дијагностичка тачност ове методе драматично опада, па су Le Gal и сардници у студији која је обухватила 524 пацијента показали да *CUS* има ниску сензитивност од 39% и веома високу специфичност од 99% (Le Gal et al., 2006).

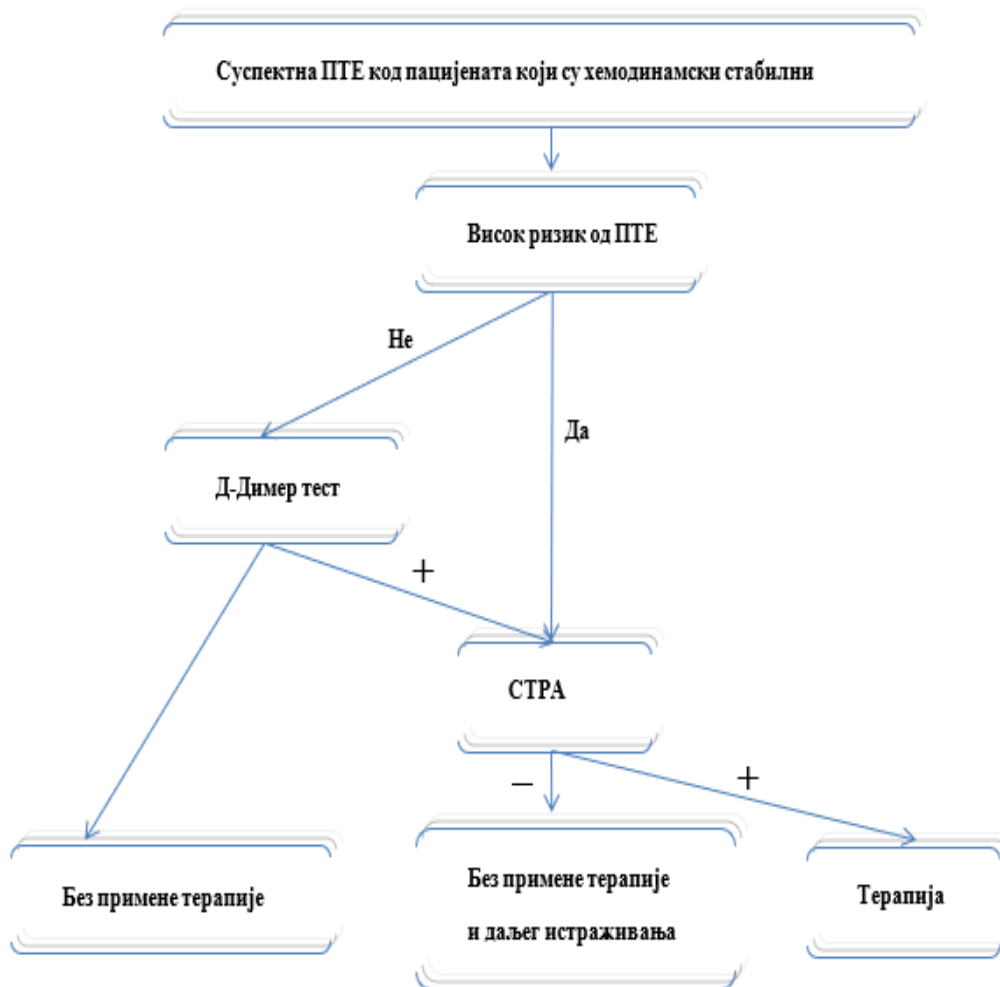
Свакако, ова метода није довољно исплатива код свих пацијената, али посебна вредност *CUS* проксималних вена постоји код посебних група пацијената, као што су труднице, болесници са ХБИ, као и они са алергијом на супстанце које се користе као контраст током дијагностичког поступка. Треба споменути да се не саветује ултразвук целих ногу код пацијената суспектних на ПТЕ, пошто се показало да је број лажно позитивних резултата готово једна броју стварно позитивних (Da Costa Rodrigues et al., 2016).

#### **1.1.14. Дијагностички алгоритми**

На основу клиничке процене пацијента, вредности Д-Димера у плазми и примењених дијагностичких техника постоје две стратегије приступа болесницима са суспектном ПТЕ који се базирају на њиховом хемодинамском статусу и представљене су у смерницама Европског друштва за кардиологију (енг. *European Society of Cardiology* — *ESC*) из 2019-те године (Графикон 1. и Графикон 2.)



*Графикон 1. Дијагностички алгоритам код високо-ризичних хемодинамски нестабилних пацијената*



**Графикон 2. Дијагностички алгоритам за хемодинамски стабилне пацијенте суспектне на ПТЕ**

Треба узети у обзир да дијагностички приступ код суспектне ПТЕ може варирати у односу на специфичне услове, оспособљеност кадра и примене специфичних тестова у одговарајућој установи у оквиру њених клиничких могућности (Konstatinides et al., 2019).

### **1.1.15. Процена озбиљности ПТЕ**

Различити параметри који указују на озбиљност ПТЕ, придружена стања и коморбидите неопходни су у адекватној оцени ризика ране смртности и исхода ПТЕ, па су укључени у Индекс тежине плућне емболије (енг. *Pulmonary Embolism Severity Index — PESI*), као и његову поједностављену верзију (енг. *simplified PESI — sPESI*). Ови скорови комбинују неколико клиничких знакова, симптома и коморбидитета и могу идентификовати пацијенте који имају низак ризик од ране 30-то дневне смртности.

Предност и снага PESI скорa јесте у доброј диференцијацији ризика, при чему веома низак ризик од 30-то дневне смртности постоји у првој класи пацијената и износи 0-

1.6%, низак ризик од 1.7 до 3.5% присутан је у другој класи, у трећој је умерен (3.2-7.1%), у четвртој класи имамо умерено висок ризик од 4 до 11.4%, док највећем ризику подлежу пацијенти у петој класи где је стопа раног морталитета између 10 и 24.5 %. Као што и оригинална верзија PESI скорa (садржи једанаест параметара од значаја за утврђивање ризика) показује, тако и sPESI који при процени користи 6 параметара добро раздваја оболеле са повећаним ризиком (8.5-13.2%) и оне који имају малу могућност смртног исхода (0-2.1%) (Ostovan et al., 2016; Madsen и Hess, 2016). Посебан значај дефинисања ниско-ризичних пацијената је у могућности наставка лечења ван болничких услова коришћењем ефективне терапије у циљу максималне користи за пацијента и смањења трошкова здравствене неге (Barra et al., 2013).

**Табела 4. PESI скор (адаптирано из Madsen и Hess, 2016)**

<b>Параметри</b>	<b>PESI</b>	<b>sPESI</b>
Старосна доб	Старосна доб, године	1 поен (>80 година)
Мушки пол	+10 поена	
Канцер	+30 поена	1 поен
Хронична срчана слабост	+10 поена	1 поен
Хронична плућна обољења	+10 поена	
Пулс > 110 откуцаја/минуто	+20 поена	1 поен
Систолни крвни притисак < 100 mmHg	+30 поена	1 поен
Респираторна фреквенца > 30 удаха/минуто	+20 поена	
Температура < 36 °C	+20 поена	
Угрожен ментални статус	+60 поена	
Сатурација артеријске крви <90%	+20 поена	1 поен
<b>Стратификација ризика</b>	Класа I: ≤ 65 поена Класа II: 66-85 поена Класа III: 86-105 поена Класа IV: 106-125 поена Класа V: >125 поена	Низак: 0 поена Висок: ≥1 поена

У сагледавању ризика 30-то дневне смртности поред валидираних клиничких скорова, примењују се и "imaging" технике (СТРА и ехокардиографија) које процењују дисфункцију ДК кроз утврђивање дилатације ДК, повећан однос дијаметара десне и леве коморе, хипокинезија слободног зида ДК, повећана брзина млаза трикуспидне регургитације, као и лабораторијски параметри као индикатори озбиљности ПТЕ (Van der Hulst et al., 2016).

### 1.1.16. Примена биомаркера у процени ризика

Употреба постојећих клиничких скорова може бити компликована у свакодневној пракси, док "imaging" технике често нису моментално доступне, па одређивање биомаркера из крви може дати неопходну и брзу прогностичку информацију. Биомаркери представљају показатеље оштећења миокарда, дисфункције ДК и наступајуће хемодинамске нестабилности, затим користе се као параметри озбиљности ПТЕ, а проналазе своју улогу и у дефинисању стабилних пацијената када су њихове вредности у нормалном опсегу (Dentali et al., 2015). Gupta и сардници наводе да је рана смртност чак 4-8 пута већа код пацијената са позитивним срчаним биомаркерима који указују на оштећење или истезање ДК (тропонин и мождани натриуретични пептиди) (Gupta et al., 2018). Према актуелном водичу Европског друштва за кардиологију најширу примену пронашли су:

#### а) Биомаркери оштећења миокарда

Кардијачни тропонини И или Т (енг. *cardiac troponin I/T*, *cTn I/T*) могу идентификовати пацијенте са високим ризиком од смртности или другим неповољним исходом током акутне фазе ПТЕ. У SWIVTER студији пацијенти са високим sPESI и позитивним тропонином (конвенционалним или високо сензитивним, Т или И) имају стопу смртности од 10.3%, док је у другој студији позитиван cTnI у комбинацији са PESI скором показао морталитет који достиже вредност од 15.4% (Ozsu et al., 2013). Такође, Singanayagam и сарадници закључили су да се додавањем cTnI PESI скору добија прогностички модел који има бољу предиктивну вредност (Singanayagam et al., 2011). У одређивању ризика код нормотезивних пацијената, посебно код групе са умерено-вишим ризиком, потврђено је да повишена вредност cTnI са "imaging" знацима дисфункције ДК (MDCT, ехокардиографија) указује на лошију прогнозу (Santos et al., 2019).

H-FABP (енг. *heart-type fatty acid-binding protein*), рани маркер оштећења миокарда у употреби је и у процени акутне ПТЕ. Показано је да пацијенти са H-FABP који је већи од  $\geq 6$  ng/mL могу имати до 17 пута већу могућност од неповољног исхода (застој срца, употреба механичке вентилације, катехоламина, поновне ПТЕ). Управо та cutoff вредност (6 ng/mL) H-FABP послужила је као параметар прогностичког FAST скорa, уз срчани пулс  $\geq 100$  откуцаја и појаву синкопе (Barrios et al., 2018).

#### б) Биомаркери истезања миокарда

Натриуретски пептиди (енг. *brain natriuretic peptide* — BNP и *N-terminal* — NT-proBNP) одражавају функцију ДК, и њихове вредности расту у односу на степен дисфункције ДК. У многим студијама предложена је вредност BNP-a од 100 pg/ml, при чему је негативна предиктивна вредност овог маркера 100%, па се јасно могу издвојити пацијенти који немају дисфункцију ДК тј. они имају вредности BNP-a испод задатог cutoff-a (Logeart et al., 2007).

У мета-анализи Klok-a и сарданика обухваћено је шест студија у којима је одређиван NT-proBNP (n=543) и седам студија са мерењем BNP-a (n=589) код пацијената са акутном ПТЕ, при чему су повећане вредности биле повезане са неповољним исходом (OR 7.6 (3.4–17)) (Howard et al., 2018; Klok et al., 2008c). Lankeit и сарадници су дошли до



податка да је код оболелих који су имали NT-proBNP изнад cutof вредности од 600 pg/mL појава нежељених исхода и смрти била повећана чак шест пута (Lankeit et al, 2014).

### ц) Остали биомаркери

Актуелан модел стратификације ризика код пацијената са акутном ПТЕ базира се пре свега на клиничком и хемодинамском статусу оболелих, оптерећењем ДК, концентрацијама cTn и BNP-а. Хемодинамска нестабилност у акутној ПТЕ има утицај на плућну циркулацију, али и на друге системе органа, као што су бубрези, па не изненађује чињеница да је ХБИ значајан фактор ризика код кардиоваскуларних обољења. У мулти-центричној студији спроведеној на 2845 пацијената показано је да смањена гломеруларна филтрација ( $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) представља прогностички параметар и предвиђа 30-то дневну, као и шетомесечну смртност (Kostrubiec et al., 2019).

Параметри липидног статуса доводе се у везу са појавом ВТЕ, и могу бити независни фактори ризика настанка ПТЕ, и допринети фаталном исходу у низу кардиоваскуларних обољења (Wang et al., 2010; Karalezi et al., 2011; Karatas et al., 2016). Како повишене вредности хомоцистеина могу довести до повећаног ризика настанка различитих васкуларних обољења управо услед потенцирања аутооксидације липида, синтезе прокоагулантних фактора васкуларног ендотела, промоције васкуларне тромбозе, такође представљају независтан ризик хоспиталне смртности (Zhu et al., 2013).

Grimnes и сарадници су у студији са 707 пацијената утврдили да је повишени Ц-реактивни протеин (енг. *C-reactive protein- CRP*) као добро познати маркер инфламације у клиничкој пракси окидач ВТЕ (Grimnes et al., 2018). Поред CRP-а, наводе се и интерлеукин-6 и седиментација еритроцита као могући маркери који могу идентификовати пацијенте који имају висок ризик од смртности, посебно у првој години након дијагнозе (Marchena et al., 2006). Плазма Д-Димер је препознат у дијагностици ПТЕ при чему показује високу негативну предиктивну вредност, али не сме се запоставити и чињеница да су високе вредности овог маркера јасно повезане са раном и тромесечном смртношћу ПТЕ пацијената (Walter et al., 2013).

Постоји могућност да неки, за сада недовољно проучени и мање познати маркери узму ућешће у дијагностификавању ПТЕ. Један од њих је хаптоглобин који се у AMORIS студији (342 125 испитаника) показао као фактор ризика за инфаркт миокарда, мождани удар и срчану инсуфицијенцију, па је у препознавању ПТЕ имао сензитивност од 62% и специфичност од 83% (Zhang et al., 2018).

Копептин (Ц-терминални део про-вазопресина), истражен је у акутном коронарном синдрому, срчаној инсуфицијенцији и плућној хипертензији, где су уочене његове прогностичке способности, као и повезаност његових концентрација и раног и дугорочног морталитета код хоспитализованих пацијената. У дијагностици ПТЕ, Kalkan и сарадници доказали су да је копептин са специфичношћу од 83.7% и сензитивношћу од 68.1% независтан индикатор болести и повишен је код пацијената са изразитом дисфункцијом ДК (Kalkan et al., 2016). Поред копептина, и снижене вредности адипонектина, протеина адипозног ткива са антиинфламаторним и антиатерогеним особинама, имају значај у потврди ПТЕ (Gul et al., 2016).

У последње време има све више студија у којима су заступљене различите форме микро рибонуклеинске киселине (енг. micro ribonucleid acid-miRNA), као што су miRNA-1233, miRNA-28-3p, miR 221, које се доводе у везу са ПТЕ (Kessler et al., 2016; Zhou et al., 2016; Liu et al., 2018). Фибулини 4 и 5 јесу гликопротеини доминантно присутни у васкулатури, кожи и плућима, и како су показали повезаност са кардиоваскуларним обољењима, започета су истраживања њихове улоге у ПТЕ (Acat et al., 2018). Такође, испитују се и маркери попут матриксне металопротеиназе 9 и инхибитор активатора плазминогена (енг. plasminogen activator inhibitor- PAI-1) који би могли допринети у дијагностици ПТЕ (Gutte et al., 2011).

### 1.1.17. Класификација пацијената према ризику

Класификација озбиљности ПТЕ и стратификација ризика од ране 30-то дневне смртности која је представљена кроз клинички алгоритам приказан у Табели 5. започиње дијагностичком процедуром која пре свега полази од хемодинамског статуса пацијента, подразумева примену СТРА или ТТЕ (за процену функције ДК) и лабораторијска одређивања биомаркера како би се одредила одговарајућа терапијска стратегија. Према смерницама ESC из 2019-те године, пацијенти се према степену ризика од раног морталитета сврстају у групу са ниским, умереним (високим и ниским) и високим ризиком.

**Табела 5. Класификација пацијената са акутном ПТЕ на бази ризика за рани морталитет (адаптирано из Konstatinides et al., 2019)**

Ризик за рану смртност		Индикатори ризика			
		Хемодинамска нестабилност <sup>а</sup>	PESI класе III-V или sPESI≥1	Дисфункција ДК применом ТТЕ или СТРА <sup>б</sup>	Повишени срчани маркери <sup>в</sup>
<b>Висок</b>		+	(+) <sup>г</sup>	+	(+)
<b>Умерен</b>	Умерено-висок	-	+ <sup>д</sup>	+	+
	Умерено-низак	-	+ <sup>д</sup>	Један или ниједан позитиван	
<b>Низак</b>		-	-	+	Опциона процена

PESI- Pulmonary Embolism Severity Index; sPESI- simplified PESI; ДК- десна комора;  
а. Клиничка презентација која подразумева срчани застој, опструктивни шок (сistolни притисак <90mmHg или пад систолног притиска ≥40 mmHg за 15 мин који није узрокован аритмијом, хиповолемијом и сепсом).  
б. Ехокардиографски критеријуми дисфункције ДК укључују дилатацију ДК и/или повећан однос енд-дијастолни ДК-ЛК дијаметар (у већини студија, праг је био 0,9 или 1,0); хипокинезија слободног зида ДК; повећана брзина млаза трикуспидне регургитације; или комбинација наведеног. На СТ ангиографији (пресек 4 собе) дисфункција ДК се дефинише као повећан однос енд-дијастолни ДК/ЛК дијаметар (са прагом 0,9-1,0).  
в. Маркери оштећења миокарда (нпр. повишен cTnI или cTnT, H-FABP) или срчане слабости као резултат дисфункције ДК (повишени копептин, BNP или NT-proBNP).  
г. Хемодинамски нестабилни пацијенти код којих је ПТЕ потврђена применом СТРА или постоји доказ дисфункције ДК на ТТЕ одмах се сврставају у групу високог ризика.  
д Пацијенти у PESI класи I-II или sPESI=0 са повишеним срчаним маркерима или знацима дисфункције ДК на „imaging“ тестовима се такође класификују у групу са средњим ризиком.

Процена ризика започиње клиничком сумњом на ПТЕ, па хемодинамски нестабилне пацијенте треба одмах означити као високоризичне, и након потврде дијагнозе применити реперфузиону терапију. Код стабилних пацијената (са одсуством шока или хипотензије) треба извршити даљу оцену њиховог стања на основу клиничких знакова и коморбидитета, imaging дијагностике и вредности биомаркера из крви па одредити да ли припадају ниско-ризичној или групи са средњим ризиком, па на основу тога донети одлуку о отпуштању или хоспитализацији или мониторингу пацијента.

Високо-ризични болесници обухватају само 5% од укупног броја популације са акутном ПТЕ. Преостала велика група оболелих, наизглед стабилних пацијената, захтева даљу стратификацију ризика уз помоћ PESI/sPESI клиничких скорова, imaging техника и лабораторијских биомаркера. Пацијенти прве и друге PESI класе или са sPESI који је једнак нули, сматрају се ниско-ризичним и кандидатима за раније отпуштање на кућно лечење. Остаје средње-ризична група са PESI од треће до пете класе и sPESI који је  $\geq 1$  па је доказ дисфункције ДК (ехокардиографија/СТРА или биомаркери) неопходан да би се прецизније утврдило да ли је у питању виши или нижи ниво умереног ризика, па је било који позитиван налаз доказ умерено-вишег ризика. Пацијенти са нормалном ехокардиографијом или СТРА, срчаним маркерима који су у референтним вредностима припадају умереној нискоризичној групи. Ова додатна класификација заснована на функционалном статусу ДК има за циљ да одреди дужину мониторинга хемодинамског стања пацијента, потребу за реперфузионом терапијом и помогне у одабиру одговарајуће анти-коагулантне терапје (Konstantinides et al., 2019; Barco и Konstatinides, 2017).

### **1.1.17. Лечење акутне ПТЕ**

Сви пацијенти са ПТЕ који немају значајних контраиндикација могу се третирати анти-коагулантном терапијом која је кључна у заустављању болести. Постоји широка палета антикоагулантних лекова и интервенција које се примењују зависно од клиничке слике, коморбидитета као и степена ризика пацијента од смртог исхода.

#### **а) Антикоагулантна терапија**

Код већине пацијената, посебно код нискоризичне групе, индикована је дугоделујућа орална или субкутана антикоагулантна терапија. Код пацијената који подлежу тромболизи или код оних са високим ризиком од крварења користи се нефракционисани хепарин (енг. unfractionated heparin- UFH) (Corrigan et al., 2016).

Још шездесетих година прошлог века студије су показале да антикоагулантна терапија редукује смртност код пацијената са ВТЕ посебно код његове најозбиљније форме, ПТЕ. У препорукама *American College of Chest Physicians (ACCP)* антикоагулантни третман обухвата три фазе: иницијални период (првих седам дана), дуготрајни период, и продужени период. Прво се врши третман наступајуће епизоде ПТЕ који траје око три месеца, док продужена терапија има улогу у превенцији нове епизоде ВТЕ (Fernandes et al., 2016; Larner и Kearon, 2013).

Стандардна иницијална терапија подразумева субкутану апликацију нискомолекуларног хепарина (*Low-Molecular-Weight Heparin - LMWH*), fondaparinuxa, UFH, или деловање UFH интравенским путем. Субкутана примена LMWH или

fondaparinuxa, не захтева лабораторијско праћење, док терапијске дозе UFH треба да достигну 1.5 до 2 пута повећано активисано парцијално тромбoplastинско време (енг. *activated partial thromboplastin time- aPTT*). Када третман захтева комбиновање UFH са антагонистима витамина К (варфарин), у трајању од минимум пет дана, прати се интернационални нормализовани однос (енг. *International Normalized Ratio — INR*) који треба да буде преко 2. Хепарини се везују за антиромбин чиме повећавају његову активност и инхибирају дејство тромбина (II фактор коагулације) и фактора IXa и Xa. UFH се примењује код пацијената са средњим и високим ризиком, реналном исуфицијенцијом (који немају оштећење јетре или историју хепарином индуковане тромбоцитопенију- ХИТ ), а посебно је пожељна код пацијената код којих се у даљој терапији очекује еболектомија, тромболиза или имају повећан ризик од крварења. LMWH (enoxaparin, dalteparin, tinzaparin, nadroparin) се везује снажније од хепарина за антиромбин, и има побољшану биорасположивост, дужи полу-живот, дозно-зависни клиренс, и мању фреквенцију појаве ХИТ-а. Ова терапијска стратегија посебно је повољна код пацијената са активним канцером, трудница, као и код третмана ван болничких услова, па омогућава раније отпуштање нискоризичних болесника. Fondaparinux се такође везује за антиромбин, инхибира фактор Xa, и нема утицаја на функцију тромбоцита, па је добар избор код ХИТ-а (Corrigan et al., 2016; Larner и Kearon, 2013; Yamamoto, 2018). Варфарин антагонизује витамин К који има улогу кофактора у гама карбоксилацији II, VII, IX и X фактора коагулације, као и протеина Ц и протеина С. Варфарин је данас више друга линије одбране код акутне ПТЕ, обзиром на индивидуалан одговор пацијента (услед генетских фактора, интеракције са храном и лековима), честог мерења INR-а (који треба да буде између 2 и 3), као и због ризика од крварења, па су развијени антикоагулански који би требали да превазиђу ова ограничења (Mookadam et al., 2015).

Антикоагулантна терапија смањује могућност формирања новог тромба и омогућава природни фибринолитичким механизмима да разграде постојећи угрушак. За пацијенте који немају активни канцер водичи препоручују директно делујуће оралне антикоагулансе (енг. *direct acting oral anticoagulant- DOAC*): apixaban, dabigatran, edoxaban или rivaroxaban (Douketis, 2016). Dabigatran, је директни инхибитор фактора II, док су apixaban, edoxaban и rivaroxaban инхибитори Xa фактора, са тим да се apixaban и rivaroxaban примењују као монотерапија, а edoxaban и dabigatran захтевају додатну ("bridging") употребу хепарина. DOAC имају предвидив антикоагулантни ефекат, па се апликују у фиксним дозама, не захтевају лабораторијски мониторинг или подешавање дозе. Треба показати посебан опрез при примени ових лекова код пацијената са озбиљним оштећењем бубрега или јетре, као и код ризичних група (на пр. особе са антифосфолипидним синдромом или лупусом антикоагулансом) (Becattini и Angelli, 2016).

До скоро се DOAC лековима приписивао недостатак одговарајућих агенаса који би брзо поништили антикоагулантни ефекат и спречили озбиљна крварења. Зато су ступили на сцену idursizumab (реверзно деловање на dabigatran), adexanet alfa (поништава ефекте apixabana, rivaroxabana и edoxabana), као и aripazine (иако је формулисан као реверзни агенс за UFH и LMWH, показао је ефективност и код DOAC лекова (Madan et al., 2016).

У анализи Gomes-Outes и сарадника која се заснивала на шест клиничких студија (RE-COVER I/II, RE-MEDY, RE-SONATE, HOKUSAI-VTE, EINSTEIN-PE/DVT, AMPLIFY-EXT) у којима је учествовало 11589 пацијената са ПТЕ, DOAC су примењивани

у иницијалној и дуготрајној терапији (3-12 месеци), и потврђено је да имају исту ефикасност и нижи ризик од крварења у односу на стандардну терапију. Такође су установили да код пацијената са са ВТЕ и историјом ХИТ-а, DOAC може бити добра алтернатива, обзиром да не интерагују са PF-4 *in vitro* (Gomes-Outes et al., 2014).

Основа терапије свих ПТЕ пацијената јесу антикоагулантни лекови, док високо-ризични и пацијенти умерено високог ризика захтевају додатне мере у форми системске тромболизе, хируршке емболектомије и катетером вођене интервенције, како би се смањило морталитет у овим групама и побољшао хемодинамски статус болесника.

### **б) Системска тромболиза**

Системска тромболиза означава администрирање фибринолитичког лека интравенским путем при чему се природни плазминоген претвара у плазмин који хидролизује фибрин и тиме разграђује тромб. Једини лекови који имају ту индикацију јесу урокиназа, стрептокиназа и алтеплаза док се тенектеплаза и ретеплаза користе код акутног коронарног синдрома, а проучава се њихова примена у ВТЕ. Оно што је карактеристично за алтеплазу, тенектеплазу и ретеплазу је што су фибрин специфични, па као такви имају дужи полу-живот и могу се апликовати у болусу. Стрептокиназа и урокиназа, ипак аквирају системски плазминоген, који није део матрикса тромба. Многи пацијенти имају контраиндикације за системску тромболизу (структурна интракранијална обољења или претходна крварења, исхемијски мождани удар у последња 3 месеца, недавна операција мозга или кичмене мождине, недавна траума, активно крварење). Показано је да укупна смртност опада при примени ове терапије (у односу на антикоагулантне лекове), редукована је поновна појава ПТЕ, а показани су и различити позитивни ефекти на пацијенте (побољшава се плућни артеријски притисак, оксигенација, плућна перфузија). Ипак постоји ризик од великих крварења, па чак и хеморагијског шока (Martin et al., 2016).

### **в) Хируршка тромбоемболектомија**

Хируршка тромбоемболектомија може бити ефективна код одређених пацијената са умерено-високим ризиком или код високо-ризичних са дисфункцијом ДК и у стању шока, код којих је системска тромболиза контраиндикована или се показала неуспешном (Hunt и Bull, 2011). Процент постоперативног преживљавања посматран у дужем периоду, као и квалитет живота оваквих пацијената показао се као повољан (Yamamoto, 2018).

### **г) Катетером вођене интервенције**

Катетером вођене интервенције имају за циљ уклањања тромба из главне плућне артерије, успостављање хемодинамске стабилности, нормализацију рада ДК и плућног артеријског притиска. Катетером вођена фибринолиза омогућава повећање површине тромба који је изложен тромболитичким агенсима што доприноси њеној ефикасности, а услед њене локалне примене и редукције апликованих доза смањена је могућност великих и интракранијалних крварења, па је ова метода безбеднија за пацијента у односу на системску тромболизу (Dudzinski et al., 2017).

#### **д) Примена филтера за доњу шупљу вену**

Филтери за доњу шупљу вену онемогућавају приступ тромба плућним артеријама, па се користе код пацијената код којих је контраиндикована или неуспешна антикоагулантна терапија. Популација код које би при поновној ПТЕ дошло до значајног погоршања здравственог стања има посебну индикацију за примену ових филтера. Постоје и потенцијалне индикације у виду профилаксе код пацијената са високим ризиком од ВТЕ (Sista et al., 2017; Konatatinides et al., 2019).

## **2. ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ**

## **2.1. Радне хипотезе**

1. BNP је најбољи предиктор 30-то дневне смртности код спонтане и провоциране ПТЕ, а CRP и cTnI су бољи предиктори код спонтане него код провоциране ПТЕ.

2. Код мушкараца тотални холестерол је бољи предиктор 30-то дневне смртности у односу на BNP, а код жена само BNP показује значајност у предикцији 30-то дневне смртности.

3. Код старије популације (>65 година) BNP је најбољи предиктор 30-то дневне смртности, док код млађе популације (<65 година) сви маркери имају улогу у предвиђању 30-то дневне смртности при чему је најбољи CRP.

## **2.2. Циљеви студије**

1. Испитати вредности и утврдити разлике одређиваних биомаркера у односу на пол, године, узрок настанка ПТЕ (спонтане и провоциране краткотрајним или дуготрајним фактором) и вредности PESI клиничког скорa.

2. Испитати прогностичку вредност биомаркера у процени 30-то дневне смртности, као и разлике у њиховом значају код мушкараца и жена, старије и млађе популације, узрока настанка ПТЕ.

3. Испитати значајне корелације између биомаркера код различитих подрупа испитиване популације (у односу на пол, старост пацијената и узрок ПТЕ).



### **3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ**

### 3.1. Врста студије

У циљу истраживања спроведена је опсервациона ретроспективна студија.

### 3.2. Популација која се истражује

У студију су укључени пацијенти са дијагнозом плућне тромбоемболије потврђеном СТРА. Истраживање је обухватило период од јануара 2015. године до септембра 2019. у пет клиничких центара и то: Војномедицинска академија Београд, Клинички центар Крагујевац, Клинички центар Ниш, Универзитетска клиника Звездара и Институт за плућне болести Сремска Каменица.

Критеријуми за укључивање пацијената у студију били су старосна доб пацијента (преко 18 година), дијагноза ПТЕ и доступност пацијента и његових налаза током 30-то дневног праћења. Критеријуми за искључивање пацијената били су трудноћа, активна инфекција пре настанка ПТЕ, недостатак података при уласку у студију. Сви испитаници укључени у студију потписали су Образац информативног пристанка одобрен од стране Етичког комитета.

Истраживањем је обухваћено 1070 пацијената оба пола са дијагнозом ПТЕ. Испитаници су класификовани у три групе према узроку настанка ПТЕ који може бити спонтан, или провоциран тј. изазван краткотрајним или дуготрајним фактором.

### 3.3. Варијабле које се мере у студији

Свим испитаницима узимани су пре свега, основни подаци (пол, број година живота), и мерени су антропометријски параметри (телесна висина и маса), при чему је рачунат индекс телесне масе (енг. *body mass index- BMI*) по формули у којој је индекс телесне масе једнак количнику телесне масе (кг) и телесне висине ( $m^2$ ).

Код свих пацијената праћено је присуство коморбидитета, што у првом реду укључује пушачки статус, факторе ризика за настанак ПТЕ (присуство тромбофилије, коришћење хормонске супституционе терапије или оралних контрацептива), постојање малигнитета, хроничних обољења ( хронична опструктивна болест плућа, хронична срчана слабост, коронарна артеријска болест, артеријска хипертензија, васкуларна обољења, ДМ, ХБИ), затим историја инфаркта миокарда, možданог удара, дубоке венске тромбозе, већег оперативног захвата.

Испитаницима је узет узорак периферне венске крви у оквиру стандардног дијагностичког поступка. сТnI и Д-Димер су анализирани при пријему пацијената, а остали параметри (BNP, CRP, укупни холестерол) у току првих 24 часа од пријема. Поступак обраде узорака започиње пунктирањем 3 до 6 милилитара крви из вене надлактичне јаме у одговарајуће вакутајнере (BD Vacutainer by Becton, Dickinson and Co., NJ, USA). Након тога узорци се центрифугирају на 3000xg у трајању од 10 минута. Одређивање Д-Димера захтевало је узорак плазме са натријум-цитратом као антикоагулансом, за мерење BNP била је потребна плазма са калијум-EDTA антикоагулансом, док су остали параметри (сТnI, CRP, укупни холестерол) анализирани из серума.

Концентрација CRP и укупног холестерола одређена је спектрофотометријском методом употребом комерцијалног реагенса на апарату ADVIA 1800 (Siemens Healthcare Diagnostic Inc., Tarrytown, NY, USA). BNP је мерен потпуно аутоматизованом двостраном сендвич хемилуминисцентном методом применом стандардног реагенса на ADVIA Centaur (Siemens Healthcare Diagnostic Inc., Tarrytown, NY, USA) анализатору, док је концентрација cTnI одређивана на истом апарату користећи конвенционални ultra- cTnI тространи сенвич имунотест. Д-Димер је анализиран имунотурбидиметријски са Innovance D-Dimer тестом на BCS (Siemens, Marburg, Germany) апарату.

Референтне вредности здраве популације су: 0-4 mg/L за CRP, горња граница референтног опсега за BNP је 100 ng/L, док је cutoff вредност за укупни холестерол 5.2 mmol/l, 0.01-0.04 µg/L за cTnI и 0-0.5 mg/L FEU за Д-Димер.

Одређивани је и дијагностички скор sPESI (два нивоа - 0 и >0).

### 3.4. Снага студије и величина узорка

Ово истраживање обухватило би минимално 285 пацијента са дијагнозом ПТЕ. Величина узорка студијске популације одређена је уз помоћ програма GPower 3.1.5., на основу следећих података: вероватноћа грешке типа 1 од 0.05 ( $\alpha$ ), жељена снага студије од 0.8 тј. 80% (1-вероватноћа грешке типа 2). Са обзиром да би били обухваћени пацијенти подељени у три групе на основу узрока ПТЕ, минимални број болесника био би 95 по групи.

### 3.5. Статистичка обрада података

Поређење непараметријских варијабли фреквенција категоријских података између умрлих и преживелих пацијената, као и пацијената подељених у групе на основу пола, година, узрока ПТЕ, вредности клиничког скорa (sPESI), вршено је коришћењем IBM SPSS Statistics 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) програма. Примењивани су непараметријски тестови јер не постоји нормалана расподела података у оквиру група. Испитивање нормалности дистрибуције података вршено је помоћу Kolmogorov-Smirnov теста. Применом истог програма поређене су вредности биомаркера између споменутих група (непараметријски Mann-Whitney и Kruskal-Wallis тестови) и процењивана је статистичка повезаност између различитих параметара (непараметријски Spearman-ов тест корелације). Такође, спроведена је и ROC (енг. *receiver operating curve*) анализа где је површина испод криве рачуната са 95% интервалом поузданости (енг. *confidence interval-CI*) која указује на дијагностичку и прогностичку вредност биомаркера. Оптималне cutoff вредности биомаркера, њихова сензитивност и специфичност за предвиђање 30-то дневне смртности рачунате су у MedCalc верзији Windows-а 18.11.3 (MedCalc Software, Acaciaaan, Belgium).

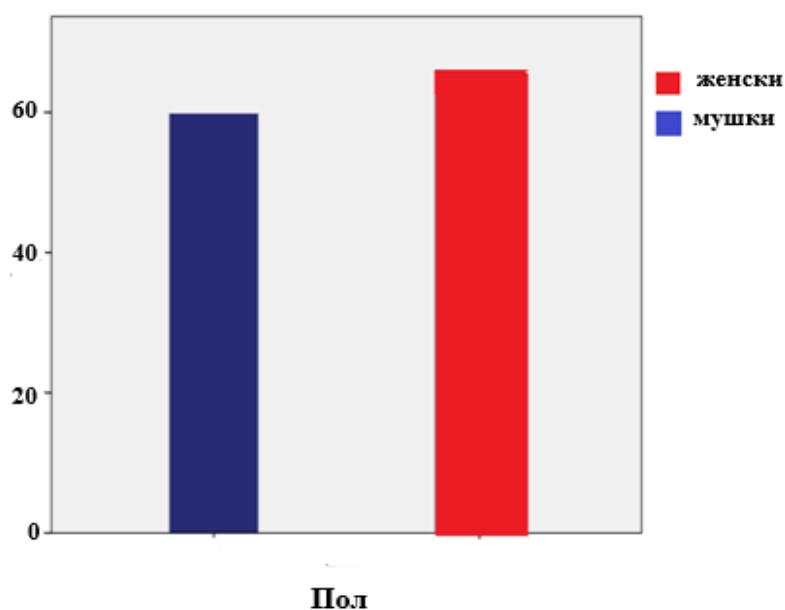
Разлике између поређених група, утврђене корелације и резултати ROC анализе сматрају се статистички значајним уколико је  $p$  мањи или једнак 0.005, високо значајним уколико је  $p$  мањи или једнак 0.001. Резултати су представљени као медијана са 25-им и 75-им перцентилом, обзиром да истраживане варијабле немају нормалну расподелу.

## **4. РЕЗУЛТАТИ**

## 4.1. Демографске и клиничке карактеристике пацијената

### 4.1.1 Опште карактеристике

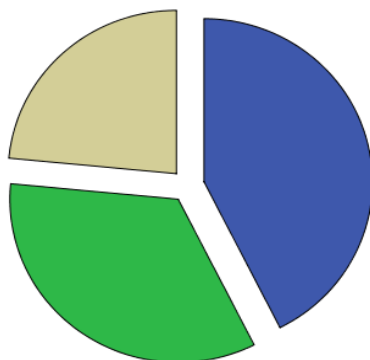
У студију је укључено 1070 пацијената са дијагнозом плућне тромбоемболије потврђеном СТРА. Од укупног броја свих испитаника 566 (52.9%) су биле жене, а 504 (47.1%) мушкарци, док је просечна старост износила  $63.0 \pm 15.4$  година. Пацијенти мушког пола ( $59.7 \pm 15.4$ ) били су у просеку млађи од испитаница женског пола ( $66.0 \pm 14.9$ ), са статистичком значајношћу од  $p < 0.001$  што је приказано на Графикону 3.



*Графикон 3. Просечна старост у односу на пол пацијента*

У укупном броју пацијената било је 177 (18.3%) активних пушача, а 82 пацијента (8.5%) декларисало се као бивши пушачи. Хормонску супституциону терапију или оралне контрацептиве примењивало је свега 1.4% пацијената. Нормално ухрањених испитаника било је 366 (42.6%) док је пацијената са прекомерном телесном тежином (ВМІ 25-29.99) било 292 (34%), а гојазних (ВМІ >30) 23.5% што представља 202 испитаника (Графикон 4.).

■ Нормална тежина  
■ Прекомерна тежина  
■ Гојазни



**Графикон 4. Антропометријске карактеристике испитаника**

Код испитиване популације присутне су различите пропратне болести, што се види у Табели 6. Код 30 (2.8%) испитаника доказана је тромбофилија на фактор V (тип Laiden) и на протромбин (варијанта 20210). Историју ТДВ и ПТЕ имало је 136 (12.8%) болесника, док је код можданог удара тај број износио 78 (7.3%) оболелих. Такође, значајан број пацијената 169 (15.8%) претрпео је већи оперативни захват.

**Табела 6. Учесталост коморбидитета у испитиваној популацији**

Коморбидитет		N (%)
Хроична опструктивна болест плућа		122 (11.4)
Хронична срчана слабост		158 (14.8)
Коронарна артеријска болест		127 (11.9)
Артеријска хипертензија		622 (58.2)
Инфаркт миокарда		
Васкуларна болест		181 (17.0)
Периферно артеријско обољење		
ДМ		196 (18.3)
Малигнитет		140 (13.1)
ХБИ	Клиренс<60	340 (33.0)
	Клиренс<30	81 (7.9)

#### 4.1.2 Клиничке карактеристике у односу на пол пацијената

У Табели 7. показане су статистички значајне разлике у учесталости обољења која прате ПТЕ код пацијената мушког и женског пола. Значајно више пушача ( $p < 0.001$ ) је било присутно код припадника мушког пола 117 (25.6%), у односу на женски [60 (11.7%)]. Прекомерну телесну тежину имало је 152 (37.3%) мушкараца и 140 (31.0%) жена, док је гојазних било више у групи пацијената женског пола 129 (28.5%) у односу на 73 (17.9%) пацијената мушког пола,  $p = 0.001$ . Жене су имале више великих хируршких интервенција и то 107 (18.9%), а мушкарци 62 (12.3%),  $p = 0.003$ .

Табела 7. Учесталост коморбидитета код мушкараца и жена

Коморбидитет	N (%)		p	
	М	Ж		
Ранија ТДВ или ПТЕ	76 (15.2)	60 (10.7)	0.034	
Артеријска хипертензија	266 (52.9)	356 (63.0)	0.001	
ДМ	77 (15.3)	119 (21.0)	0.017	
ХБИ	Клиренс < 60	134 (27.6)	206 (37.8)	0.001
	Клиренс < 30	24 (5.0)	57 (10.5)	0.001

#### 4.1.3 Клиничке карактеристике у односу на старост пацијената

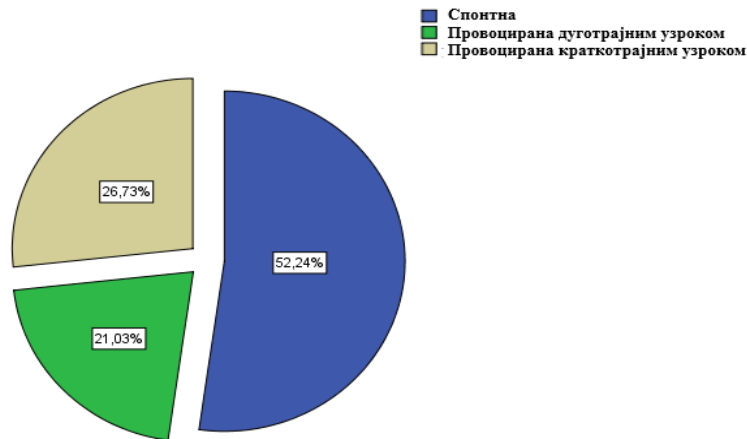
У истраживаној популацији претежно је било старијих испитаника и то 570 (53.3%) старијих од 65 година и 500 (46.7%) млађих. У млађој популацији било је више пушача 124 (26.8%), док је у старијој било 53 (10.5%) пацијената,  $p < 0.001$ . Присутни коморбидитети који се по учесталости статистички значајно разликују код старијих и млађих болесника описани су у Табели 8. Када се постави нижа старосна граница од 50 година, добија се значајна разлика у појави малигнитета код млађих од 50 година [16 (7.1%) пацијената] и старијих [124 (14.7%) пацијената],  $p = 0.002$ .

**Табела 8. Учесталост коморбидитета у испитиваној популацији према старосној граници од 65 година**

Коморбидитет	N (%)		P	
	<65 година	≥65 година		
Хронична опструктивна болест плућа	38 (7.6)	84 (14.7)	<0.001	
Хронична срчана слабост	38 (7.6)	120 (21.1)	<0.001	
Коронарна артеријска болест	33 (6.6)	94 (16.6)	<0.001	
Ранија ТДВ или ПТЕ	79 (15.9)	57(10.1)	0.006	
Артеријска хипертензија	199 (39.8)	423 (74.5)	<0.001	
Инфаркт миокарда				
Васкуларна болест	54 (10.9)	127 (22.4)	<0.001	
Периферно артеријско обољење				
ДМ	59 (11.8)	137 (24.0)	<0.001	
Мождани удар (раније)	19 (3.8)	59 (10.4)	<0.001	
ХБИ	Клиренс<60	63 (13.1)	277(50.5)	<0.001
	Клиренс<30	15 (3.1)	66 (12.2)	<0.001

#### 4.1.4 Клиничке карактеристике у односу на узрок настанка ПТЕ

У испитиваној популацији спонтане ПТЕ настале су код 560 (52.3%), а провоциране код нешто мањег броја болесника [510 (47.7%)]. Од укупног броја провоцираних ПТЕ, 225 је изазвано дуготрајним, а 285 краткотрајним фактором ризика што се види на Графикону 5.



**Графикон 5. Узроци настанка ПТЕ**

Појава спонтане ПТЕ била је нешто чешћа код припадника мушког пола (52.1%) док су провоциране ПТЕ биле заступљеније код пацијената женског пола (58.4%). Узрок провоцираних ПТЕ код жена претежно је био краткотрајне природе (59.9%). Више од четвртине пацијената код којих је ПТЕ изазвана спонтано, било је гојазно (113/560). У



групи пацијената са краткотрајним узроком настанка ПТЕ 133 (46.5%) болесника претрпело је значајну хируршку процедуру. Разлике у учесталости коморбидитета код група формираних на основу узрока настанка ПТЕ дати су у Табели 9.

**Табела 9. Учесталост коморбидитета у испитиваној популацији према узроку настанка ПТЕ**

Коморбидитет	N (%)			p	
	Спонтана ПТЕ	ПТЕ провоцирана дуготрајним узроком	ПТЕ Провоцирана краткотрајним узроком		
Хронична опструктивна болест плућа	59 (10.6)	37 (16.4)	26 (9.1)	0.023	
Ранија ТДВ или ПТЕ	98 (17.8)	21 (9.3)	17 (6.0)	<0.001	
Малигнитет	1 (0.2%)	117 (52.0)	24 (7.7)	<0.001	
Мождани удар (раније)	30 (5.4)	18 (8.0)	30 (10.5)	0.023	
ХБИ	Клиренс<60	176 (33.2)	95 (42.6)	69 (24.9)	<0.001
	Клиренс<30	41 (7.8)	28 (12.7)	12 (4.3)	0.003

#### 4.1.5 Рана (30-то дневна) смртност пацијената

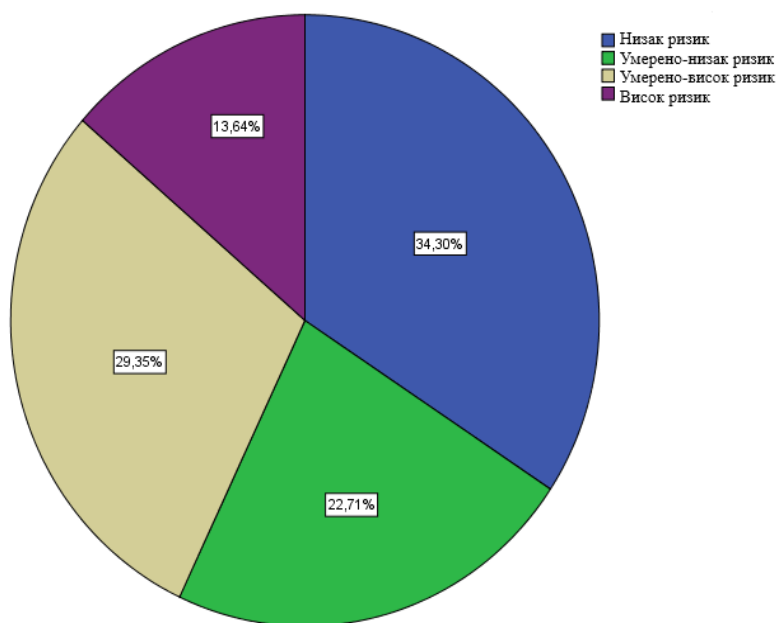
У испитиваној популацији 125 (11.7%) пацијената имало је ПТЕ са смртним исходом. Узрок смрти 61.6% болесника био је ПТЕ, док су остали умрли услед крварења и коморбидитета који прате основну болест. У односу на укупан број умрлих, 56.8% биле су жене. Далеко већу смртност имала је популација старија од 65 година (15.1%) док је код млађих смртност била 7.8%. Када се посматра смртност у зависности од узрока настанка ПТЕ, код спонтаних ПТЕ је била 8.2% (46/560), провоцираних дуготрајним фактором 20.4% (46/225) и код провоциране ПТЕ краткотрајним фактором 11.6% (33/285). У Табели 10. приказана је разлика у учесталости пратећих обољења које су значајно утицала на смртни исход код оболелих од ПТЕ.

**Табела 10. Учесталост коморбидитета код преживелих у односу на пацијенте који су умрли у року од 30-дана од дијагностифковања ПТЕ**

Коморбидитет	N (%)		p	
	Преживели	Умрли		
Хронична срчана слабост	130 (13.8)	28 (22.4)	0.015	
Коронарна артеријска болест	103 (10.9)	24 (19.7)	0.018	
ДМ	165 (17.5)	31 (24.8)	0.050	
Мождани удар (раније)	58 (6.1)	20 (16.0)	<0.001	
Малигнитет	115 (12.2)	25 (20.2)	0.023	
ХБИ	Клиренс<60	260 (28.6)	80 (66.1)	<0.001
	Клиренс<30	50 (5.5)	31 (25.4)	<0.001

#### 4.1.6 Процена ризика ране смртности

Прогностички модели коришћени за процену тежине плућне тромбоемболије sPESI, као и најновије смернице Европског друштва кардиолога (ESC 2019) класификовали су пацијенте на одговарајући начин. Стратификација ризика по ESC моделу приказана је на Графикону 6.



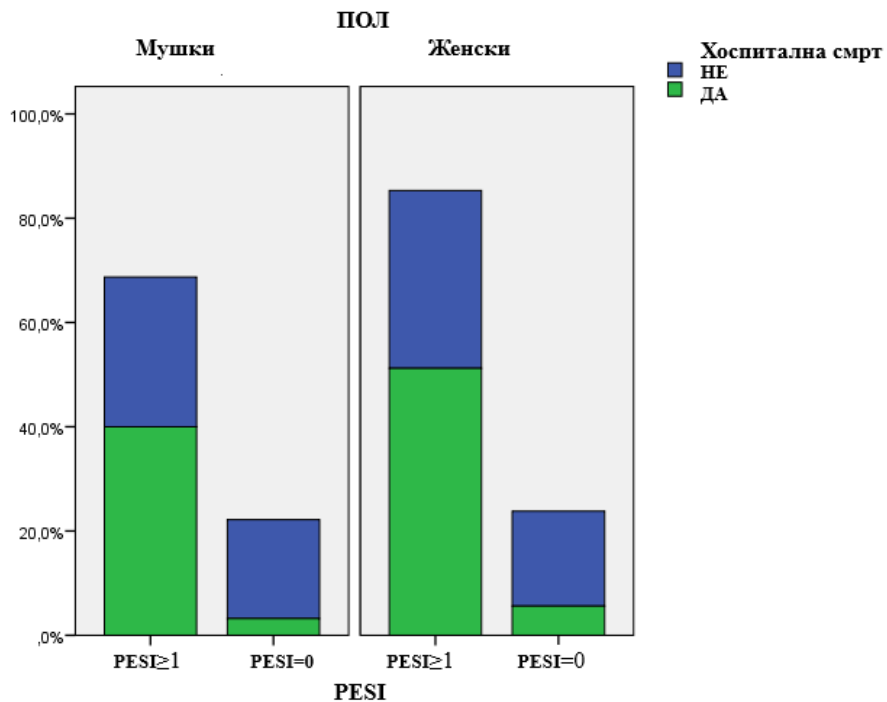
*Графикон 6. Подела пацијената у четири групе по ESC класификацији*

Смртност у групи у којој је sPESI скор једнак нули износи 2.9 % (11/367), док је у групи где је sPESI већи од један тај број знатно већи, и то 16.2% (114/702). У Табели 11. може се видети да се 30-то дневна смртност значајно повећава од групе пацијената са ниским ризиком смртности, преко умерено-ниског, умерено-високог до групе пацијената са високим ризиком смртности.

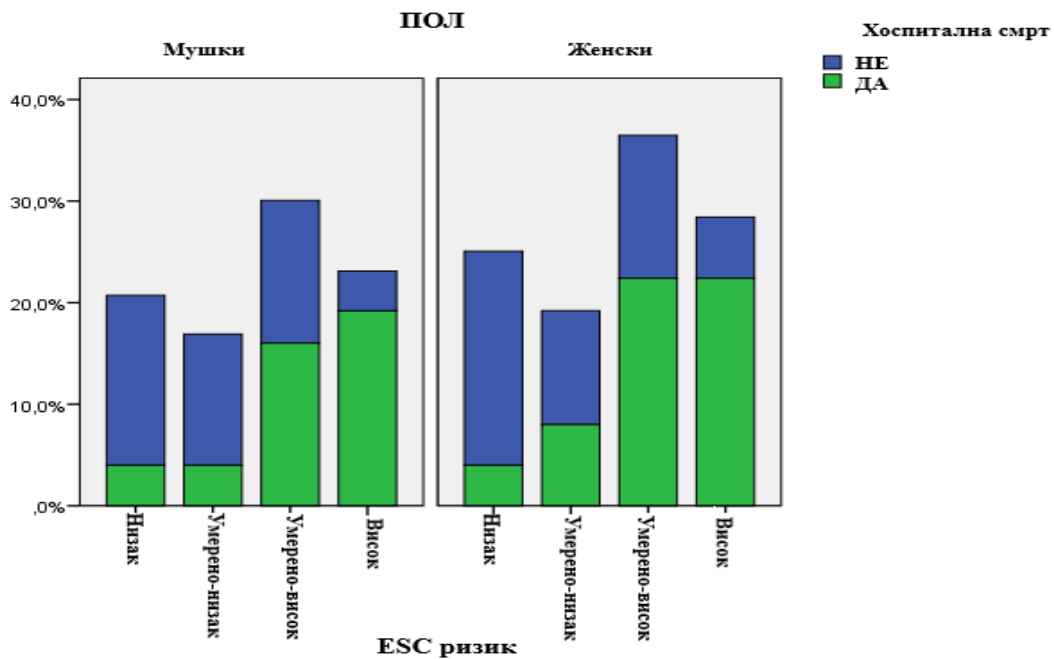
**Табела 11. Процена ризика смртности код испитиване популације**

		N (%)		p
		Преживели	Умрли	
sPESI	0	356 (97.1)	11 (2.9)	<0.001
	≥1	588 (83.8)	114 (16.2)	
Ризик смртности	Низак	357 (97.3)	10 (2.7)	<0.001
	Умерено-низак	228 (93.8)	15 (6.2)	
	Умерено-висок	266 (84.7)	48 (15.3)	
	Висок	94 (64.4)	52 (35.6)	

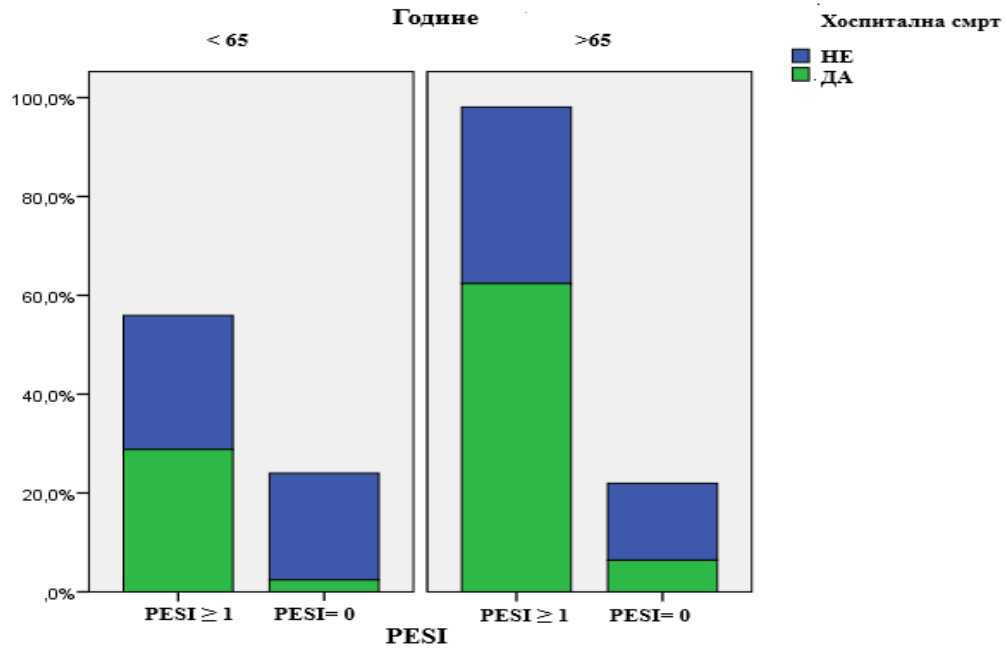
У односу на пол пацијента, сви наведени модели класификације показали су добру моћ стратификације ризика ( $p < 0.001$ ), што се може видети на Графиконима 7. и 8. Сличну слику имамо и када посматрамо популацију на основу старосне доби ( $p < 0.001$ ), што је приказано на Графиконима 9. и 10. Такође, на Графиконима 11. и 12. представљена је подела пацијената на основу узрока настанка ПТЕ где су sPESI ( $p = 0.001$ ) и ESC ( $p < 0.001$ ) метод класификације направили прецизну процену ризика.



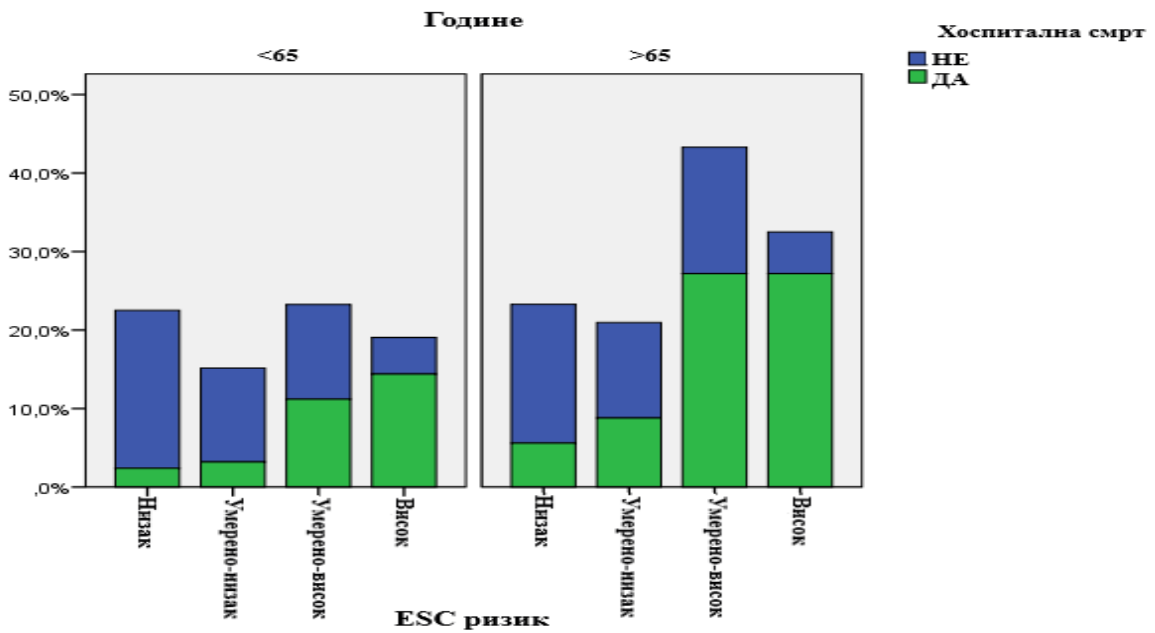
*Графикон 7. sPESI модел стратификације ризика у односу на пол пацијента*



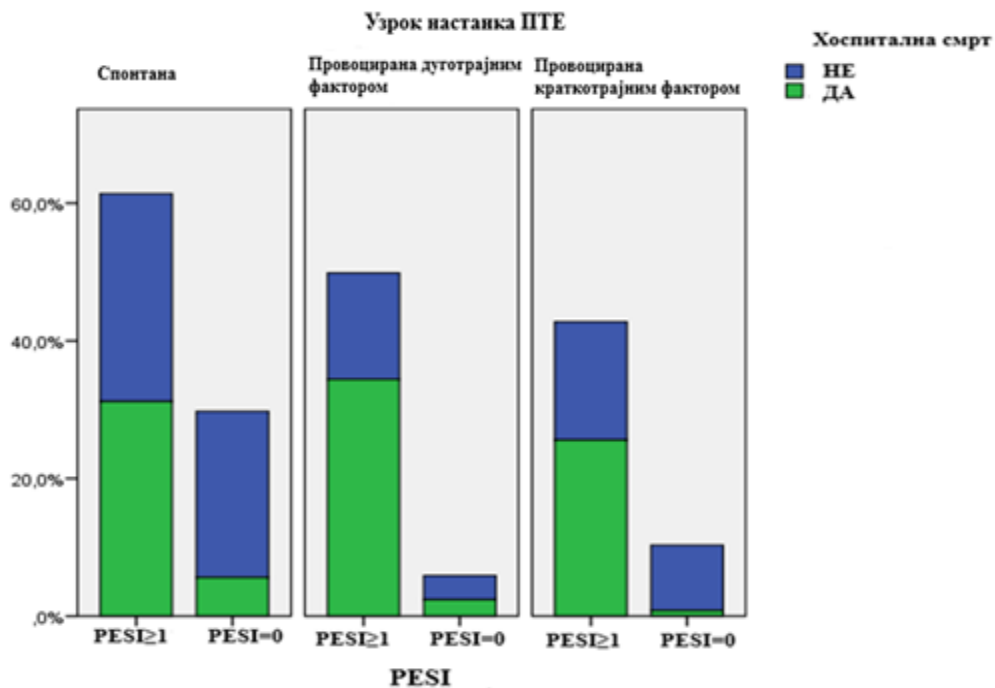
*Графикон 8. ESC модел стратификације ризика у односу на пол пацијента*



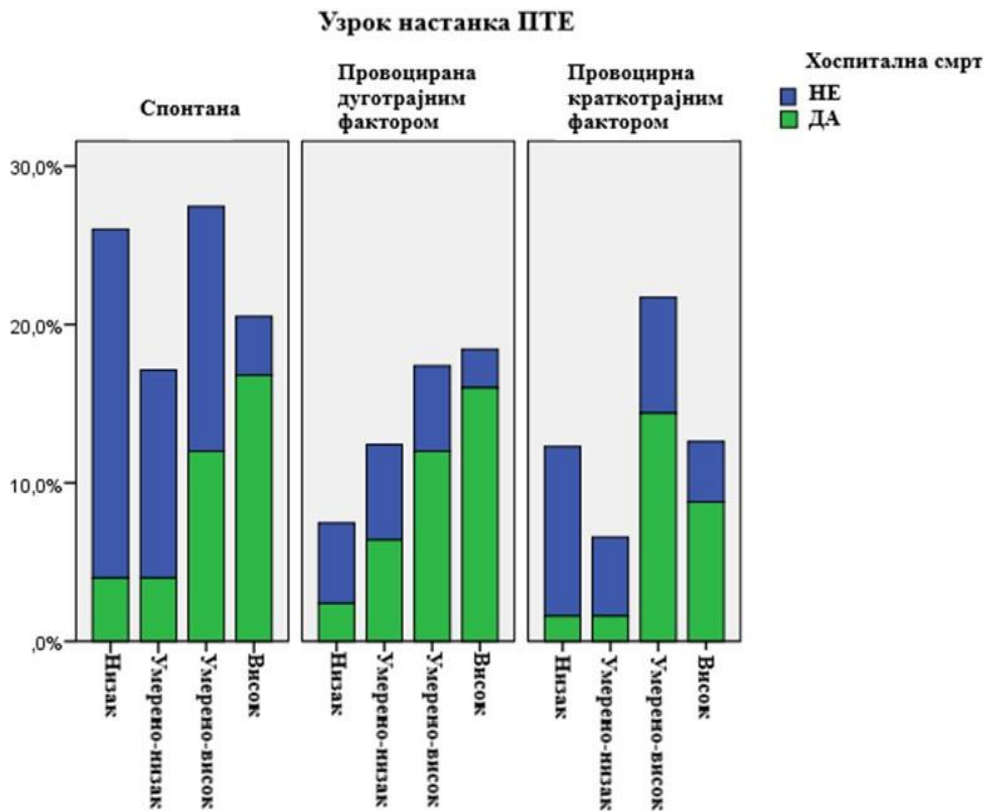
Графикон 9. sPESI модел стратификације ризика у односу на старосну границу од 65 година



Графикон 10. ESC модел стратификације ризика у односу на старосну границу од 65 година



Графикон 11. sPESI модел стратификације ризика у односу на узрок ПТЕ



Графикон 12. ESC модел стратификације ризика у односу на узрок ПТЕ

## 4.2. Вредности биомаркера у венској крви

### 4.2.1. Вредности биомаркера у односу на опште карактеристике

Дескриптивна Табела 12. приказује вредности проучаваних биомаркера (BNP, CRP, cTnI, укупног холестерола, Д-Димера) код укупног броја испитаника. У Табели 13. забележени су резултати испитиваних параметара у односу на пол пацијента, при чему су статистички значајну разлику у вредностима биомаркера између мушкараца и жена показали BNP ( $p < 0.001$ ) и укупни холестерол ( $p = 0.024$ ).

Табела 12. Лабораторијски параметри

	CRP (mg/L)	BNP (ng/L)	cTnI ( $\mu$ g/L)	Укупни холестерол (mmol/L)	Д-Димер (mg/l FEU)
N	1012	452	628	694	930
Медијана	46.6	150.2	0.06	4.4	4.8
25-75. перцентил	17.4-100.4	53.0-380.9	0.01-0.34	3.7-5.3	2.5-9.0

Табела 13. Вредности биомаркера у односу на пол пацијента

Биомаркер	Мушкарци	Жене	p
CRP (mg/L)	N=479 51.0 18.8-113.0	N=533 44.3 16.5-91.5	0.072
BNP (ng/L)	N=228 112.0 32.1-341.5	N=224 211.0 73.3-497.3	<0.001
cTnI ( $\mu$ g/L)	N=310 0.06 0.01-0.45	N=318 0.07 0.01-0.30	0.841
Укупни холестерол (mmol/L)	N=334 4.3 3.6-5.2	N=360 4.6 3.8-5.4	0.024
Д-Димер (mg/l FEU)	N=451 4.7 2.3-8.9	N=479 4.9 2.7-9.1	0.327

\*Резултати су представљени као медијана и 25-75-ти перцентил.

У Табели 14. Показана је статистички значајна разлика између старије и млађе популације у вредностима BNP-а ( $p < 0.001$ ) и тропонина ( $p = 0.019$ ). Када узмемо оштрију старосну границу од 50 година (Табела 15.), сем ова два маркера имамо и Д-Димер (0.006)

као параметар који се статистички значајно разликује код пацијената старијих од 50 година у односу на млађе пацијенте.

**Табела 14. Вредности биомаркера у односу на старосну границу од 65 година**

Биомаркер	<65 година	>65 година	р
CRP (mg/L)	N=474 45.3 19.6-103.2	N=538 47.9 16.0-100.0	0.406
BNP (ng/L)	N=239 92.6 28.0-238.0	N=213 242.0 93.1-591.0	<0.001
cTnI (µg/L)	N=284 0.05 0.01-0.35	N=344 0.08 0.02-0.34	0.019
Укупни холестерол (mmol/L)	N=319 4.4 3.7-5.3	N=360 4.4 3.6-5.2	0.350
Д-Димер (mg/l FEU)	N=440 4.6 2.4-8.7	N=490 5.0 2.6-9.2	0.260

\*Резултати су представљени као медијана и 25-75-ти перцентил

**Табела 15. Вредности биомаркера у односу старосну границу од 50 година.**

Биомаркер	<50 година	>50 година	р
CRP (mg/L)	N=216 40.7 16.1-107.0	N=796 48.0 18.0-100.0	0.612
BNP (ng/L)	N=115 58.0 15.0-209.0	N=337 201.0 73.5-494.5	<0.001
cTnI (µg/L)	N=132 0.03 <0.01-0.31	N=496 0.08 0.01-0.36	0.003
Укупни холестерол (mmol/L)	N=319 4.4 3.7-5.3	N=360 4.4 3.6-5.2	0.085
Д-Димер (mg/l FEU)	N=440 4.6 2.4-8.7	N=490 5.0 2.6-9.2	0.006

\*Резултати су представљени као медијана и 25-75-ти перцентил

Посматрајући испитивану популацију може се приметити да се статистички значајно разликују вредности CRP-а ( $p < 0.001$ ), укупног холестерола ( $p = 0.003$ ) и Д-Димера



( $p < 0.001$ ), када се групе подела на основу тога да ли је ПТЕ настала спонтано или је узрокована краткотрајним или дуготрајним фактором ризика (Табела 16).

**Табела 16. Вредности биомаркера у односу на узрок настанка ПТЕ**

Биомаркер	Спонтана ПТЕ	ПТЕ изазвана краткотрајним узроком	ПТЕ изазвана дуготрајним узроком	р
CRP (mg/L)	N=529 30.4 13.0-73.9	N=271 63.0 27.1-131.0	N=212 58.4 26.9-124.7	<0.001
BNP (ng/L)	N=229 132.0 46.5-365.5	N=131 175.8 56.4-360.0	N=92 177.6 55.6-584.9	0.405
cTnI ( $\mu\text{g/L}$ )	N=363 0.06 0.01-0.32	N=161 0.06 0.01-0.41	N=104 0.06 0.01-0.47	0.673
Укупни холестерол (mmol/L)	N=400 4.6 3.8-5.3	N=172 4.6 3.7-5.4	N=122 4.1 3.4-4.8	0.003
Д-Димер (mg/l FEU)	N=490 4.1 2.3-8.0	N=196 5.2 3.0-10.0	N=244 5.3 3.2-9.5	<0.001

\*Резултати су представљени као медијана и 25-75-ти перцентил

#### 4.2.2 Вредности биомаркера у односу на ризик од ране смртности

У Табели 17. јасно се види статистички значајна разлика у вредностима свих проучаваних биомаркера код пацијената са повећаним ризиком од негативног исхода ПТЕ, тј. у групи испитаника код којих је sPESI  $\geq 1$  у односу на групу sPESI =0. Такође ESC класификација ризика у четири групе показује јасне разлике у вредностима анализираних параметара између дефинисаних група (ниског, умерено ниског, умерено-високог и високог ризика), што је приказано у Табели 18.

Табела 17. Вредности биомаркера код подгрупа дефинисаних вредношћу sPESI скорa

Биомаркер	sPESI≥1	sPESI=0	p
CRP (mg/L)	N=668 56.6 21.9-113.9	N=343 31.5 12.0-71.0	<0.001
BNP (ng/L)	N=292 227.0 92.7-557.5	N=159 67.0 27.0-181.5	<0.001
cTnI (µg/L)	N=404 0.1 0.02-0.52	N=223 0.03 0.01-0.20	<0.001
Укупни холестерол (mmol/L)	N=452 4.3 3.5-5.2	N=242 4.7 4.0-5.4	<0.001
Д-Димер (mg/l FEU)	N=604 5.0 2.6-9.5	N=326 4.4 2.3-8.0	0.029

\*Резултати су представљени као медијана и 25-75-ти перцентил

Табела 18. Вредности биомаркера у односу на ESC класификацију ризика

Биомаркер	Низак ризик	Умерено-низак ризик	Умерено-висок ризик	Висок ризик	p
CRP (mg/L)	N=351 42.5 15.1-86.0	N=232 37.2 13.8-98.6	N=300 48.2 21.2-112.2	N=129 65.0 27.8-135.5	<0.001
BNP (ng/L)	N=123 52.9 21.4-92.0	N=93 63.4 22.0-185.5	N=172 269.9 153.4-585.2	N=64 355.0 154.8-735.2	<0.001
cTnI (µg/L)	N=208 0.02 0.01-0.09	N=130 0.04 0.01-0.20	N=204 0.20 0.04-0.60	N=86 0.17 0.04-1.05	<0.001
Укупни холестерол (mmol/L)	N=242 4.6 3.8-5.3	N=144 4.4 3.6-5.4	N=214 4.4 3.7-5.3	N=94 4.0 3.1-4.9	0.008
Д-Димер (mg/l FEU)	N=319 3.7 2.1-7.2	N=206 4.3 2.3-7.6	N=277 5.6 3.5-10.0	N=128 6.1 3.3-10.2	<0.001

\*Резултати су представљени као медијана и 25-75-ти перцентил

### 4.2.3. Вредности биомаркера код преживелих и умрлих пацијената

Вредности истраживаних биомаркера код испитаника који су преминули у односу на оне који су преживели показују значајне статистичке разлике представљене у Табели 19.

Табела 19. Вредности биомаркера код преживелих и умрлих пацијената

Биомаркер	Живи	Умрли	р
CRP (mg/L)	N=906 43.3 16.4-95.0	N=106 79.4 40.8-162.8	<0.001
BNP (ng/L)	N=406 131.0 48.7-347.0	N=46 436.0 147.3-894.3	<0.001
cTnI (µg/L)	N=559 0.05 0.01-0.30	N=69 0.17 0.05-0.99	0.001
Укупни холестерол (mmol/L)	N=630 4.5 3.8-5.3	N=64 3.8 2.7-4.6	<0.001
Д-Димер (mg/l FEU)	N=411 4.6 2.5-8.7	N=326 5.5 3.0-10.0	0.028

\*Резултати су представљени као медијана и 25-75-ти перцентил

У Табелама 20. и 21. приказане су вредности одређиваних биомаркера код пацијената оба пола који показују статистички значајну разлику између умрлих и преживелих пацијената. BNP и CRP показују статистичку значајност код оба пола што је показано и графички (Графикон 13, 14). Такође, може се приметити да се код мушкараца укупни холестерол значајно разликује код преживелих и умрлих, док код жена ту улогу имају cTnI и Д-Димер.

**Табела 20. Вредности биомаркера код преживелих и умрлих пацијената мушког пола**

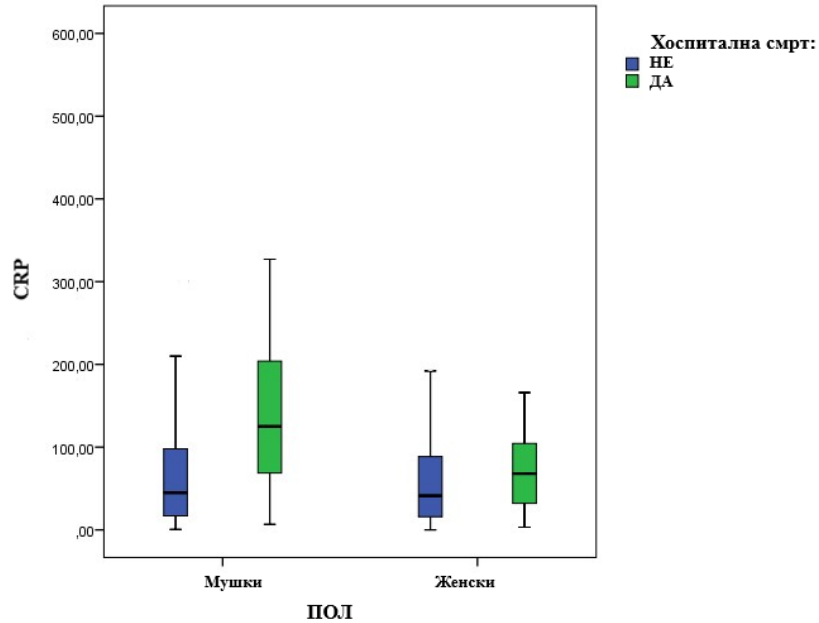
<b>Биомаркер</b>	<b>Живи</b>	<b>Умрли</b>	<b>р</b>
CRP (mg/L)	N=432 44.9 17.0-98.0	N=47 125.0 66.6-206.0	<0.001
BNP (ng/L)	N=208 104.8 31.2-252.2	N=20 446.0 143.5-944.8	0.002
Укупни холестерол (mmol/L)	N=304 4.4 3.6-5.3	N=30 3.5 2.6-4.2	<0.001

*\*Резултати су представљени као медијана и 25-75-ти перцентил.*

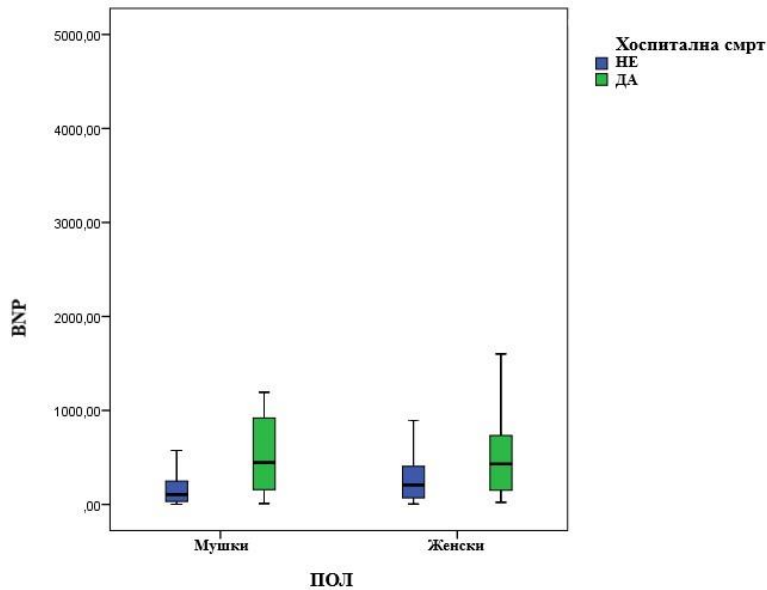
**Табела 21. Вредности биомаркера код преживелих и умрлих пацијената женског пола**

<b>Биомаркер</b>	<b>Живи</b>	<b>Умрли</b>	<b>р</b>
CRP (mg/L)	N=474 41.2 15.7-88.6	N=59 68.0 29.4-106.0	0.012
BNP (ng/L)	N=198 207.0 69.9-407.6	N=26 431.8 147.3-796.8	0.005
cTnI (µg/L)	N=278 0.05 0.01-0.26	N=40 0.24 0.08-1.04	<0.001
Д-Димер (mg/l FEU)	N=420 4.6 2.5-8.6	N=59 5.7 3.4-10.4	0.017

*\*Резултати су представљени као медијана и 25-75-ти перцентил*



**Графикон 13. Вредности CRP-а код преживелих и умрлих пацијената оба пола**



**Графикон 14. Вредности BNP-а код преживелих и умрлих пацијената оба пола**

Код пацијената који су млађи од 65 година, сви биомаркери показују статистички значајне разлике код популације која је преживела у односу на пацијенате који су завршили са смртним исходом (Табела 22). Мада код млађих од 50 година ту улогу имали су само CRP ( $p=0.002$ ), cTnI ( $p=0.005$ ) и Д-Димер ( $p=0.026$ ). Код старијих (>65 година), само Д-Димер није приказао никакву разлику између живих и умрлих што се види у Табели 23.

**Табела 22. Вредности биомаркера код преживелих и умрлих пацијената млађих од 65 година**

Биомаркер	Живи	Умрли	р
CRP (mg/L)	N=441 42.0 17.6-98.9	N=33 99.0 62.5-175.8	<0.001
BNP (ng/L)	N=221 89.0 28.0-226.6	N=18 324.5 32.5-1011.0	0.033
cTnI (µg/L)	N=266 0.04 0.01-0.31	N=18 0.34 0.05-2.06	0.026
Укупни холестерол (mmol/L)	N=301 4.5 3.8-5.3	N=18 3.5 2.9-4.8	0.013
Д-Димер (mg/l FEU)	N=411 4.5 2.3-8.6	N=326 6.3 3.3-10.0	0.044

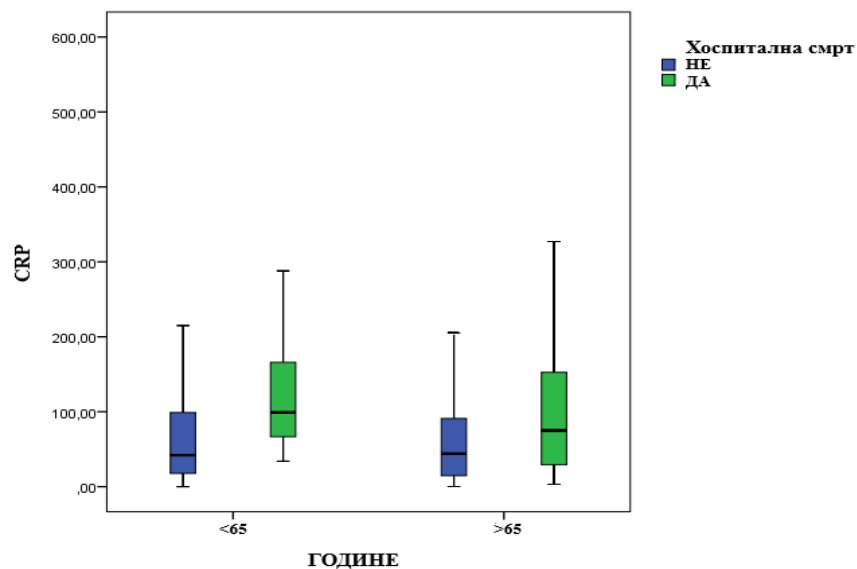
\*Резултати су представљени као медијана и 25-75-ти перцентил.

**Табела 23. Вредности биомаркера код преживелих и умрлих пацијената старијих од 65 година**

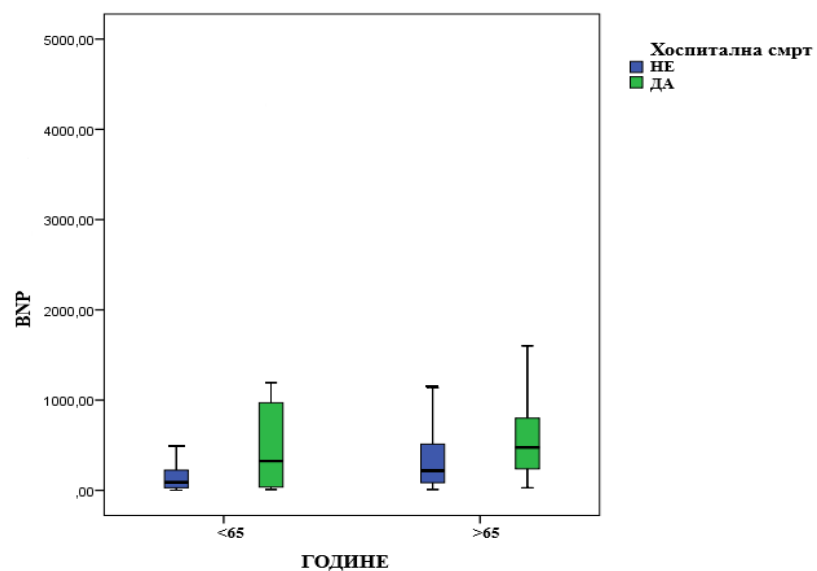
Биомаркер	Живи	Умрли	р
CRP (mg/L)	N=465 44.0 14.6-91.5	N=73 75.0 29.2-153.8	<0.001
BNP (ng/L)	N=185 217.8 83.5-531.5	N=28 475.0 238.0-835.0	0.002
cTnI (µg/L)	N=293 0.06 0.01-0.30	N=51 0.13 0.05-0.75	0.016
Укупни холестерол (mmol/L)	N=329 4.6 3.8-5.3	N=46 3.9 2.7-4.6	<0.001

\*Резултати су представљени као медијана и 25-75-ти перцентил.

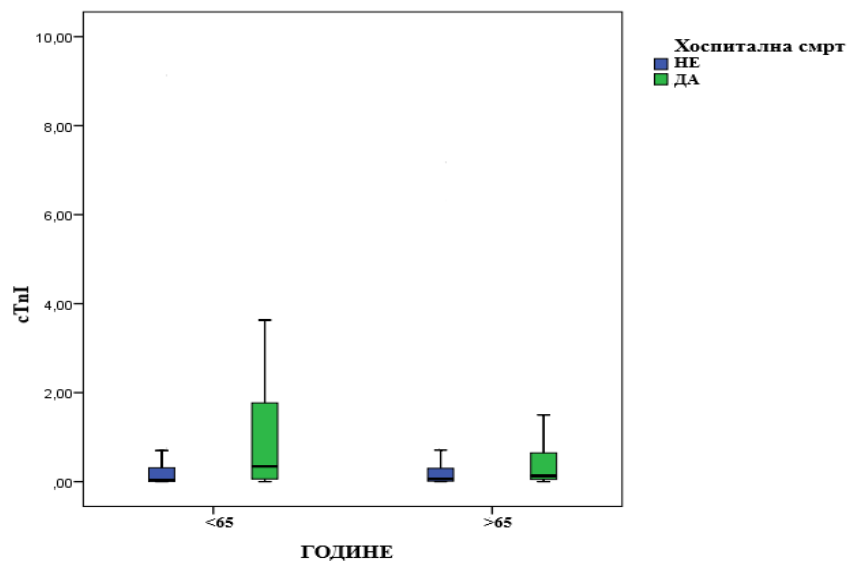
Сви маркери сем Д-Димера показују статистичку значајност код старије и млађе популације разликујући преживеле и умрле пацијенте што је показано и графички (Графикони 15-18).



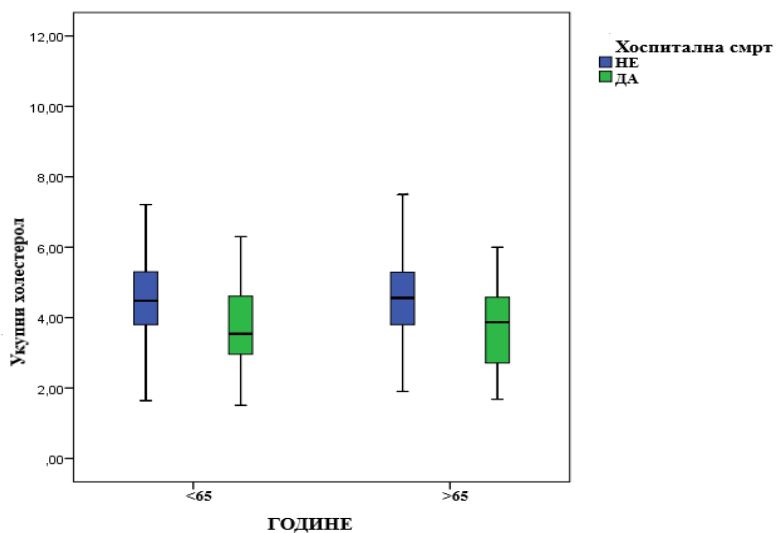
*Графикон 15. Вредности CRP-а код преживелих и умрлих пацијената код старије (>65) и млађе (<65) популације*



*Графикон 16. Вредности BNP-а код преживелих и умрлих пацијената код старије (>65) и млађе (<65) популације*



**Графикон 17. Вредности сТnI-а код преживелих и умрлих пацијената код старије (>65) и млађе (<65) популације**



**Графикон 18. Вредности укупног холестерола код преживелих и умрлих пацијената код старије (>65) и млађе (<65) популације**

Када се испитивана популација посматра у односу на узрок настанка ПТЕ, CRP и BNP се статистички разликују код преживелих и умрлих пацијената све три групе. Код спонтане ПТЕ ту се могу уврстити и сТnI и укупни холестерол док се код ПТЕ провоциране краткотрајним узроком значајно разликује Д-Димер, а код провоциране дуготрајним узроком изваја се укупни холестерол, што је приказано у Табелама 24-26 и Графиконима 19 и 20.



**Табела 24. Вредности биомаркера код спонтане ПТЕ**

Биомаркер	Живи	Умрли	р
CRP (mg/L)	N=490 28.4 12.8-70.0	N=39 72.8 29.0-145.8	<0.001
BNP (ng/L)	N=217 131.0 45.6-345.5	N=12 696.0 128.7-1435.5	0.031
cTnI (µg/L)	N=336 0.06 0.01-0.30	N=27 0.17 0.07-1.50	0.007
Укупни холестерол (mmol/L)	N=370 4.6 3.9-5.3	N=30 3.9 2.7-4.6	0.001

\*Резултати су представљени као медијана и 25-75-ти перцентил.

**Табела 25. Вредности биомаркера код ПТЕ провоциране краткотрајним узроком.**

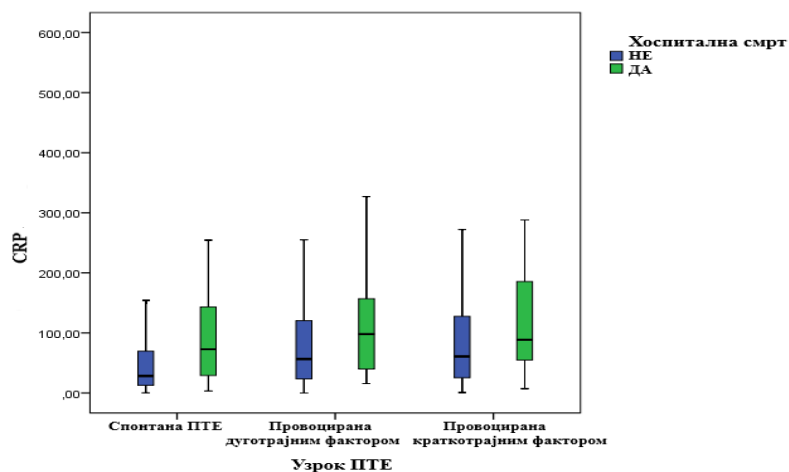
Биомаркер	Живи	Умрли	р
CRP (mg/L)	N=241 60.8 25.3-128.3	N=30 88.6 53.8-192.4	0.016
BNP (ng/L)	N=118 136.6 52.2-340.2	N=13 413.6 273.8-552.4	0.002
Д-Димер (mg/l FEU)	N=217 5.2 3.1-9.3	N=27 6.1 4.4-15.9	0.043

\*Резултати су представљени као медијана и 25-75-ти перцентил.

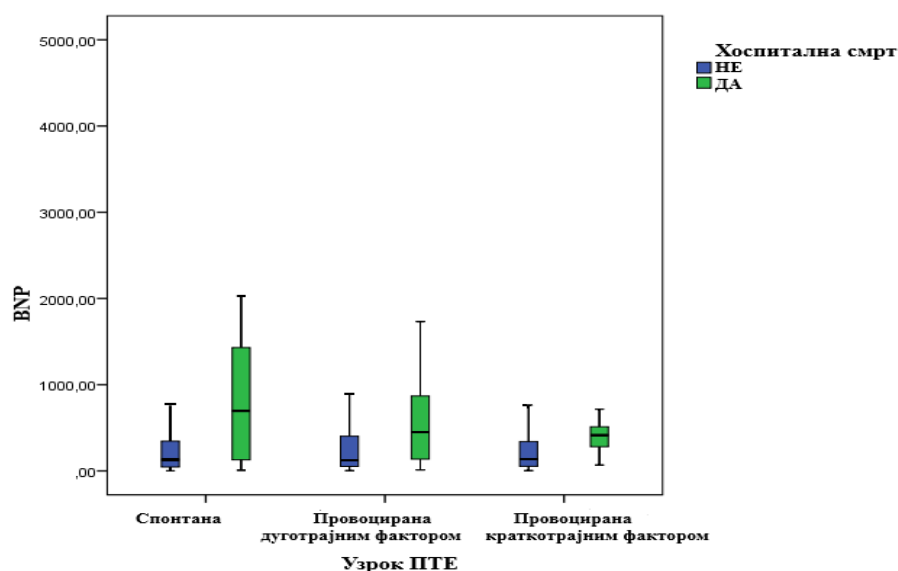
**Табела 26. Вредности биомаркера код ПТЕ провоциране дуготрајним узроком.**

Биомаркер	Живи	Умрли	р
CRP (mg/L)	N=175 56.6 23.0-121.0	N=37 98.0 38.4-159.8	0.017
BNP (ng/L)	N=71 124.0 49.2-438.9	N=21 450.0 111.7-1001.5	0.046
Укупни холестерол (mmol/L)	N=102 4.1 3.5-4.8	N=20 3.4 2.8-4.2	0.031

\*Резултати су представљени као медијана и 25-75-ти перцентил.



**Графикон 19. Вредности CRP-а код преживелих и умрлих пацијената у односу на узрок настанка ПТЕ**



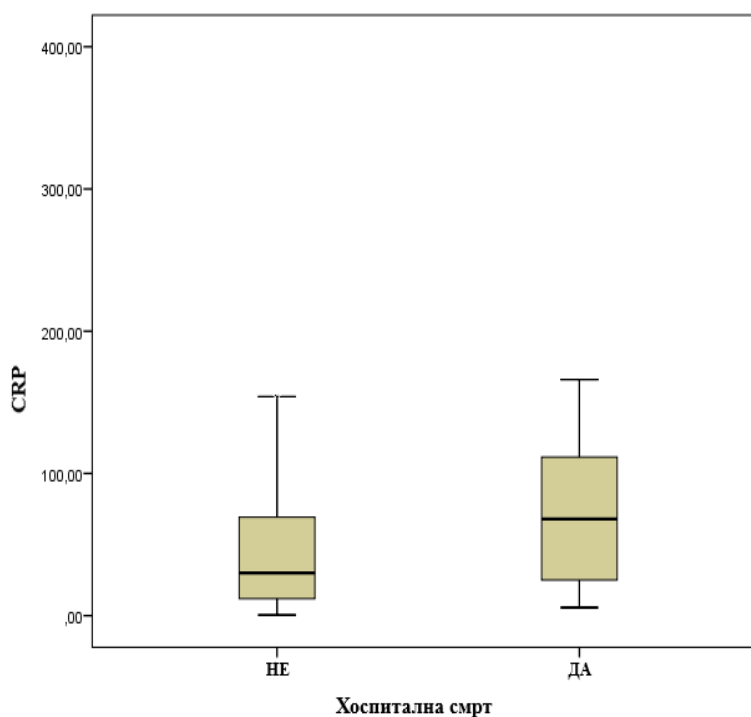
**Графикон 20. Вредности BNP-а код преживелих и умрлих пацијената у односу на узрок настанка ПТЕ**

У групи болесника који имају озбиљнији облик ПТЕ, чији је је sPESI већи од нуле, сви биомаркери сем Д-Димера се статистички разликују код пацијената који су преживелих и оних који нису (Табела 27, Графикони 21-24).

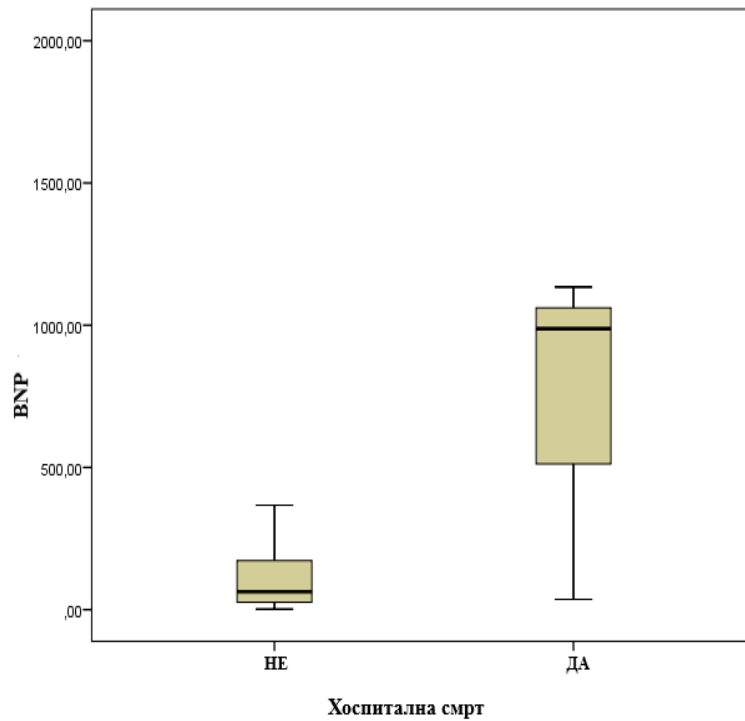
Табела 27. Вредности биомаркера код пацијената са sPESI >0.

Биомаркер	Живи	Умрли	р
CRP (mg/L)	N=573 52.4 20.3-107.3	N=95 80.5 44.3-164.3	<0.001
BNP (ng/L)	N=249 210.0 87.3-487.5	N=43 422.0 151.0-733.0	0.006
cTnI (µg/L)	N=342 0.08 0.02-0.47	N=27 0.18 0.05-1.08	0.013
Укупни холестерол (mmol/L)	N=395 4.4 3.6-5.2	N=30 3.7 2.7-4.5	<0.001

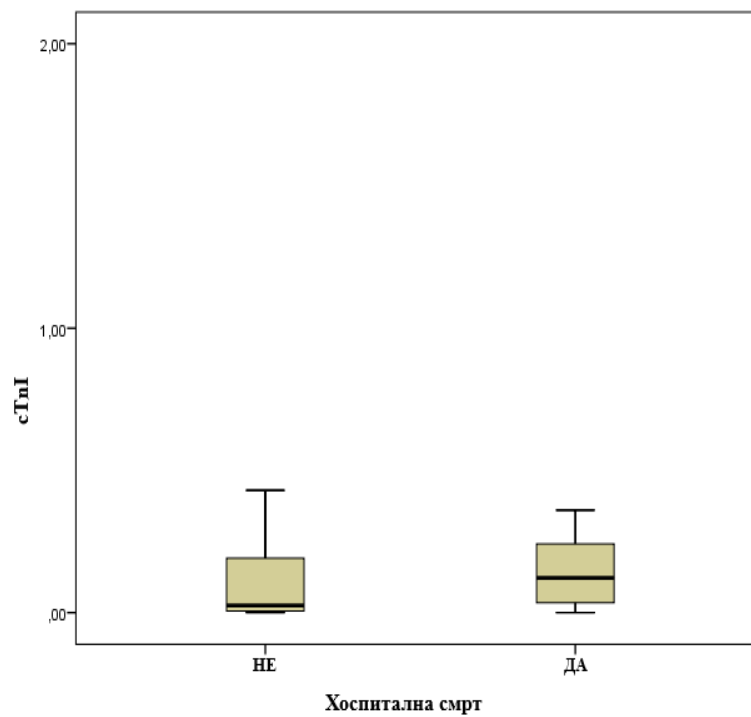
\*Резултати су представљени као медијана и 25-75-ти перцентил.



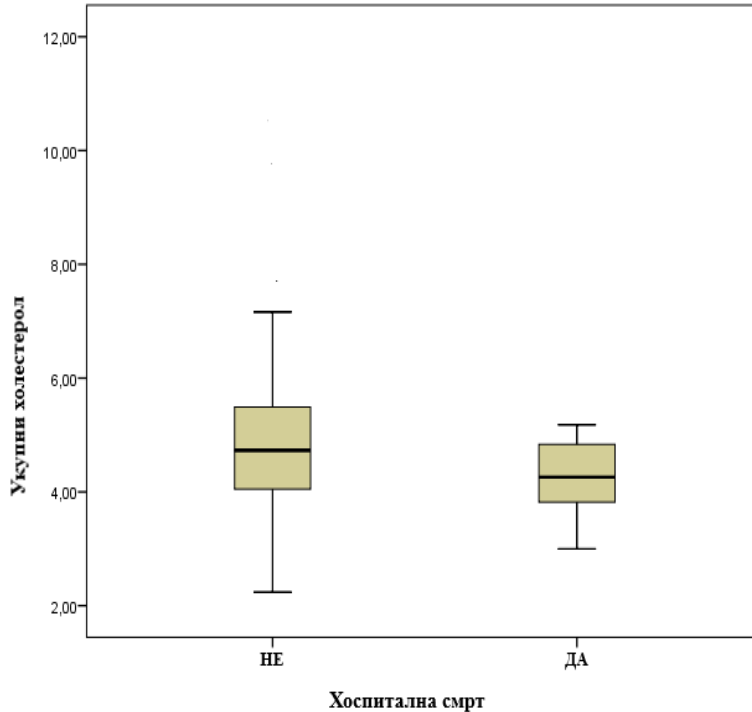
Графикон 21. Вредности CRP-а код пацијената чији је sPESI >0.



**Графикон 22. Вредности BNP-a код пацијената чији је sPESI>0.**



**Графикон 23. Вредности cTnI-a код пацијената чији је sPESI>0.**



**Графикон 24. Вредности укупног холестерола код пацијената чију је sPESI>0.**

### 4.3. ROC анализа

Површина испод ROC криве коришћена је како би се одредиле дијагностичке и прогностичке могућности проучаваних биомаркера, и како би се дефинисале њихове одговарајуће cut off вредности. Такође, приказана је осетљивост и специфичност одговарајућих маркера, како би се прецизно одредила њихова улога у предвиђању смртог исхода у првих 30-дана од дијагностификовања ПТЕ.

**Табела 28. ROC анализа биомаркера у предвиђању смртог исхода**

	CRP (mg/L)	BNP (ng/L)	cTnI (µg/L)	Укупни холестерол (mmol/L)	Д-Димер (mg/l FEU)
N	1012	452	628	694	930
AUC*	0.667	0.696	0.628	0.664	0.567
95% CI	0.614-0.720	0.611-0.781	0.560-0.696	0.627-0.699	0.506-0.627
P	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	0.028
Cut-off	66.4	350	0.068	4.3	7.6
Осетљивост	64.15	60.87	71.01	70.31	41.18
Специфичност	65.23	75.37	53.67	57.46	70.89

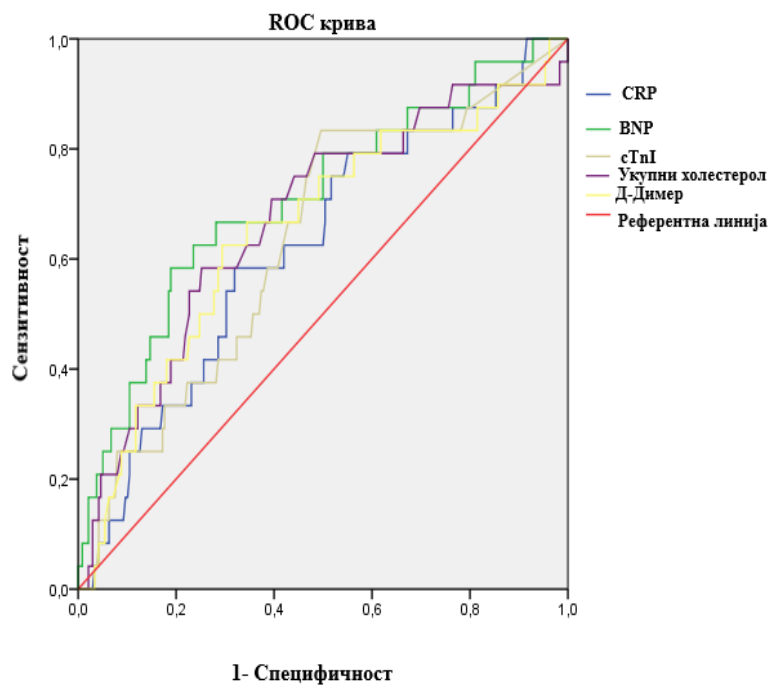
\*AUC- површина испод криве.

Код 262 пацијента одређено је свих пет биомаркера, што је представљено у Табели 29 и графички приказано на Графикону 25.

**Табела 29. ROC анализа код пацијената којима су одређени сви биомаркери у предвиђању смртог исхода**

	<b>CRP (mg/L)</b>	<b>BNP (ng/L)</b>	<b>сТnI (µg/L)</b>	<b>Укупни холестерол (mmol/L)</b>	<b>Д-Димер (mg/l FEU)</b>
AUC*	0.624	0.708	0.632	0.673	0.654
95% CI	0.507-0.740	0.591-0.825	0.517-0.747	0.552-0.793	0.552-0.793
P	0.046	0.001	0.033	0.005	0.013

\*AUC- површина испод криве.



**Графикон 25. ROC анализа за утврђивање способности биомаркера да предвиде 30-то дневни морталитет**

У Табели 30. приказане су различите вредности ROC анализе за одређиване параметре код мушкараца и жена.

**Табела 30. ROC анализа биомаркера у предвиђању смртог исхода код оба пола**

	<b>CRP (mg/L)</b>	<b>BNP (ng/L)</b>	<b>cTnI (µg/L)</b>	<b>Укупни холестерол (mmol/L)</b>	<b>Д-Димер (mg/l FEU)</b>
<i>Мушкарци</i>					
N	479	228	310	334	451
AUC*	0.759	0.708	0.566	0.736	0.524
95% CI	0.690-0.829	0.568-0.848	0.456-0.675	0.644-0.828	0.430-0.619
P	<0.001	0.002	0.244	<0.001	0.597
Cut-off	70.2	238.2	0.011	4.3	8.9
Осетљивост	74.47	70.00	86.21	83.33	32.56
Специфичност	65.97	74.52	27.76	54.61	75.74
<i>Жене</i>					
N	533	224	318	360	479
AUC	0.601	0.671	0.680	0.602	0.596
95% CI	0.528-0.673	0.560-0.782	0.594-0.765	0.490-0.713	0.518-0.674
P	0.012	0.005	<0.001	0.051	0.017
Cut-off	50.1	346.0	0.05	4.6	4.6
Осетљивост	66.10	61.54	87.50	70.59	67.80
Специфичност	57.17	71.21	48.20	50.31	50.24

\*AUC- површина испод криве.

У Табели 31. дате је ROC анализа за старију и млађу популацију.

**Табела 31. ROC анализа биомаркера у предвиђању смртог исхода у односу на године пацијената**

	<b>CRP (mg/L)</b>	<b>BNP (ng/L)</b>	<b>cTnI (µg/L)</b>	<b>Укупни холестерол (mmol/L)</b>	<b>Д-Димер (mg/l FEU)</b>
<i>&lt;65 година</i>					
N	474	239	284	319	440
AUC*	0.742	0.652	0.656	0.674	0.612
95% CI	0.679-0.806	0.493-0.810	0.512-0.800	0.523-0.825	0.510-0.714
P	<0.001	0.033	0.027	0.013	0.044
Cut-off	36.3	278.0	0.05	3.6	6.1
Осетљивост	96.97	55.56	77.78	55.56	55.12
Специфичност	46.49	81.00	55.26	80.07	65.45
<i>&gt;65 година</i>					
N	538	213	344	375	479
AUC	0.639	0.685	0.606	0.659	0.542
95% CI	0.569-0.708	0.588-0.783	0.524-0.687	0.571-0.747	0.468-0.616
P	<0.001	0.002	0.016	<0.001	0.251
Cut-off	66.4	411.0	0.06	4.3	8.8
Осетљивост	58.90	60.71	70.59	69.57	35.62
Специфичност	65.10	71.89	50.85	58.97	74.82

\*AUC- површина испод криве.

Код пацијената млађих од 50 година, CRP показује значајну предиктивну моћ, при чему је AUC 0.777 (CI 0.684-0.865, p=0.002), а cut-off 66.9 mg/l, док је осетљивост 50% а

специфичност овог биомаркера 66.83%. Такође Д-Димер, као и код популације млађе од 65 година има вредност у предвиђању смртог исхода, и то са AUC 0.710 ( CI 0.528-0.892,  $p=0.026$ ), cutoff-ом од 6.3 mg/l FEU, сензитивношћу 70% и специфичношћу од 72.93%. Поред CRP-а и Д-Димера, граничну значајност ( $p=0.005$ ) са AUC 0.816 (CI 0.595-1.0) има cTnI, где је његов cut-off 0.5  $\mu\text{g/L}$ , а осетљивост 85.71%, а специфичност 83.20%. Када се посматра узрок настанка ПТЕ, имамо различиту интерпретацију биохемијских параметра, што се види у Табелама 32 и 33.

**Табела 32. ROC анализа биомаркера у предвиђању смртог исхода код спонтане ПТЕ**

	CRP (mg/L)	BNP (ng/L)	cTnI ( $\mu\text{g/L}$ )	Укупни холестерол (mmol/L)	Д-Димер (mg/l FEU)
N	529	229	363	400	490
AUC*	0.670	0.685	0.656	0.675	0.552
95% CI	0.575-0.766	0.490-0.881	0.574-0.776	0.574-0.776	0.458-0.645
P	<0.001	0.031	0.007	0.001	0.297
Cut-off	66.4	956.0	0.07	4.3	5.1
Осетљивост	61.54	50.00	77.78	70.00	59.46
Специфичност	73.27	93.09	52.98	61.35	58.94

\*AUC- површина испод криве.

**Табела 33. ROC анализа биомаркера у предвиђању смртог исхода код провоциране ПТЕ**

	CRP (mg/L)	BNP (ng/L)	cTnI ( $\mu\text{g/L}$ )	Укупни холестерол (mmol/L)	Д-Димер (mg/l FEU)
<i>Провоцирана краткотрајним фактором</i>					
N	271	131	161	172	244
AUC*	0.635	0.762	0.616	0.636	0.619
95% CI	0.531-0.739	0.658-0.866	0.491-0.740	0.454-0.819	0.509-0.729
P	0.016	0.002	0.102	0.092	0.043
Cut-off	70.9	257.3	0.02	3.2	5.2
Осетљивост	66.67	84.62	89.47	50.00	70.37
Специфичност	56.85	68.64	38.73	87.97	49.31
<i>Провоцирана дуготрајним фактором</i>					
N	212	92	104	122	196
AUC*	0.625	0.644	0.606	0.652	0.514
95% CI	0.534-0.716	0.506-0.782	0.476-0.735	0.510-0.795	0.401-0.626
P	0.017	0.046	0.123	0.031	0.794
Cut-off	69.2	365.0	0.12	3.5	16.1
Осетљивост	64.86	57.14	60.87	55.00	26.32
Специфичност	60.00	74.65	65.43	77.45	89.87

\*AUC- површина испод криве.

Како је BNP показао несумњив значај у ROC анализи, у свим подгрупама образованим на основу пола, година старости или узрока који изазивају ПТЕ, треба упоредити његове вредности као посебног маркера и у комбинацији са осталим (Табела 34).



**Табела 34. Компарација BNP-а и комбинација са другим биомаркерима**

		<b>N</b>	<b>AUC*</b>	<b>95% CI</b>	<b>P</b>
BNP		452	0.696	0.611-0.781	<0.001
BNP+CRP	BNP	436	0.689	0.603-0.776	<0.001
	CRP		0.678	0.601-0.756	<0.001
BNP+cTnI	BNP	331	0.683	0.578-0.787	<0.001
	cTnI		0.648	0.549-0.747	0.005
BNP	BNP		0.710	0.611-0.804	<0.001
+ Укупни холестерол	Укупни холестерол	351	0.694	0.594-0.793	<0.001
BNP + Д-Димер	BNP	412	0.734	0.650-0.819	<0.001
	Д-Димер		0.590	0.484-0.695	0.063

\*AUC- површина испод криве.

#### **4.4. Корелације између биохемијских параметара**

У овој студији уочене су значајне корелације између проучаваних биомаркера (Табела 35).

**Табела 35. Корелације између CRP, BNP, cTnI, укупног холестерола и Д-Димера.**

<b>Корелације</b>	<b>N</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
CRP и BNP	399	0.182**	<0.001
CRP и укупни холестерол	594	-0.235**	<0.001
CRP и Д-Димер	891	0.123**	<0.001
BNP и cTnI	306	0.467**	<0.001
BNP и укупни холестерол	323	-0.248**	<0.001
BNP и Д-Димер	412	0.108*	0.028
cTnI и Д-Димер	573	0.118**	0.005

\* корелација је значајна кад је  $p=0.005$ ; \*\* корелација је значајна кад је  $p=0.001$ ;

Примећене су значајне корелације између истих параметара и код мушкараца и жена (Табела 36), сем што Д-Димер и cTnI показује значајну корелацију само код жена ( $r=0.148^*$ ,  $p=0.012$ ).

Табела 36. Корелације између CRP, BNP, cTnI, укупног холестерола и Д-Димера код оба пола

Корелације	Мушкарци			Жене		
	N	r	p	N	r	p
CRP и BNP	203	0.166*	0.018	196	0.217**	0.002
CRP и укупни холестерол	294	-0.269**	<0.001	300	-0.199**	0.001
CRP и Д-Димер	435	0.108*	0.024	456	0.142**	0.002
BNP и cTnI	160	0.490**	<0.001	146	0.412**	<0.001
BNP и укупни холестерол	171	-0.325**	<0.001	152	-0.202*	0.012

\* корелација је значајна кад је  $p=0.005$ ; \*\* корелација је значајна кад је  $p=0.001$ ;

Понашање биомаркера код старије (>65 година) и млађе популације (<65 година) види се у Табели 37. Када се посматра још млађа популација, и старосна граница постави на 50 година, може се пронаћи само једна корелација и то између BNP и cTnI где је  $r=0.539^{**}$ , а  $p<0.001$ .

Табела 37. Корелације између CRP, BNP, cTnI, укупног холестерола и Д-Димера у односу на животну доб.

Корелације	<65 година			>65 година		
	N	r	p	N	r	p
CRP и BNP	212	0.141*	0.040	187	0.192**	0.009
CRP и укупни холестерол	276	-0.161**	0.007	318	-0.296**	<0.001
CRP и Д-Димер	425	0.124*	0.011	466	0.124**	0.007
BNP и cTnI	161	0.438**	<0.001	145	0.426**	<0.001
BNP и укупни холестерол	167	-0.191**	0.001	156	-0.315**	<0.001
cTnI и Д-Димер	266	0.124*	0.043	307	0.114*	0.047

\* корелација је значајна кад је  $p=0.005$ ; \*\* корелација је значајна кад је  $p=0.001$ ;

Ако посматрамо популацију у односу на узрок настанка ПТЕ, значајне корелације приказане су на Табелама 38-39. Пацијенти чија је ПТЕ настала услед дуготрајног утицаја одређених фактора, имају само две значајне корелације између биомаркера и то између CRP и Д-Димера ( $r=0.205^*$ ,  $p=0.005$ ) и BNP и cTnI ( $r=0.522^{**}$ ,  $p<0.001$ ).

Табела 38. Корелације између CRP, BNP, cTnI, укупног холестерола и Д-Димера код спонтане ПТЕ

Корелације	N	r	p
CRP и BNP	201	0.235**	0.001
CRP и укупни холестерол	346	-0.220**	<0.001
CRP и Д-Димер	468	0.103*	0.026
BNP и cTnI	161	0.375*	<0.001
BNP и укупни холестерол	172	-0.220**	0.004

\* корелација је значајна кад је  $p=0.005$ ; \*\* корелација је значајна кад је  $p=0.001$ ;

**Табела 39. Корелације између CRP, BNP, cTnI, укупног холестерола и Д-Димера код ПТЕ проовиране краткотрајним фактором**

<b>Корелације</b>	<b>N</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
CRP и BNP	119	0.198*	0.031
CRP и укупни холестерол	145	-0.226**	0.001
BNP и cTnI	94	0.574**	<0.001
BNP и укупни холестерол	88	-0.357**	0.001
BNP и Д-Димер	121	0.189*	0.038
cTnI и Д-Димер	147	0.246**	0.003

\* корелација је значајна кад је  $p=0.005$ ; \*\* корелација је значајна кад је  $p=0.001$ ;

## **5. ДИСКУСИЈА**

## 5.1. Демографске и клиничке карактеристике пацијената

Циљ овог клиничког, опсервационог ретроспективног истраживања је испитивање прогностичког значаја хуморалних биомаркера из венске крви код пацијената са дијагнозом ПТЕ у процени ризика ране 30-то дневне смрности.

Одређивање биомаркера део је рутинског поступка у дијагностификовању ПТЕ, класификацији озбиљности ПТЕ, процени ризика смртности и одабира одговарајуће терапијске стратегије (Howard, 2019). Рано идентификовање пацијената са високим ризиком од смртног исхода повећава њихову стопу преживљавања, па су пре свега срчани биомаркери (BNP, cTnI) нашли улогу у препознавању најугроженијих болесника са акутном ПТЕ (Lee et al, 2019).

Патофизиологија ПТЕ је комплексна, па узроци провоциране ПТЕ могу бити пролазног или дуготрајног карактера, или ПТЕ може бити идиопатске природе, тј. без непосредно демонстрираних фактора ризика (Larner и Keaton , 2013). Идентификацијом и третманом тих фактора ризика код провоциране ПТЕ, и развијањем одговарајућих система за стратификацију ризика који укључује и биомаркере може се смањити смртност код оболелих, како код непровоцираног тако и код провоцираног облика болести (Gjonbrataj et al., 2017).

Адекватна примена неких клиничких скорова (на пр. Mastora clinical score) обухвата и праћење повећања CRP-а услед инфламаторног одговора као реакције на тромбозу, и праћење скока вредности Д-Димера као одговора на појачану фибринолизу након опструкције плућних артерија (Račkauskienė et al., 2019). Поред несумњивог значаја примене PESI скорa и параметара дисфункције ДК у класификацији ризика смртности (Chen et al., 2020), промене у концентрацији биомаркера липидног статуса, тоталног холестерола показују независну повезаност са раним морталитетом код акутне ПТЕ (Karatas et al., 2016).

У резултатима нашег истраживања, анализирани су и клиничко-демографске карактеристике пацијената.

У истраживаној популацији било је више жена (52.9%) чија је просечна старост била већа него код пацијената мушког пола, што је било и статистички значајно. Статистички значајне разлике између полова није било, са тим да су испитанице женског пола чиниле 56.8% умрлих. У студијама Обрадовића и сарадника, као и Keller и сардника испитивана је повезаност између пола и морталитета и доказано је да не постоји разлика у 30-то дневној смртности, као и да су жене биле старије у моменту наступања болести (Obradovic et al., 2016; Keller et al., 2019). У погледу пратећих коморбидитета, код жена је показана већа учесталост артеријске хипертензије, ДМ, док су мушкарци имали далеко већу појаву ТДВ или ПТЕ у ранијој историји, што су показали и Yoshicawa и сарадници у студији која је обухватила 3027 пацијената са симптоматском акутном ТДВ (Yoshicawa et al., 2019).

У студијској популацији 18.3% пацијената се декларисало као пушачи, што се слаже са преваленцом (19%) у EUROASPIRE V истраживању животног стила становништва и фактора ризика који утичу на развој кардиоваскуларних обољења у 27

европских земаља (Kosteva et al., 2019). Од укупног броја испитаника 34% имало је прекомерну телесну тежину док је 23.5% било гојазно, што представља директне ризике за развој ПТЕ (Teter et al., 2019). Доказана је статистички значајна разлика у морталитету између ове три групе (нормална тежина (14.8%) vs прекомерна тежина (7.9%) vs гојазни (11.4%)), чиме је потврђена парадоксална повезаност између гојазности и морталитета, па је највећа смртност код пацијената нормалне тежине како је добијено и у студији El-Menyar и сарадника код популације одраслих са дијагнозом ДВТ (El-Menyar et al., 2018; Bauer, 2019).

Артеријска хипертензија је најзаступљенији коморбидитет међу проучаваним пацијентима и износи 58.2% , што је у складу са пројекцијом на глобалном плану где се очекује да ће до 2025 60% популације имати повишен крви притисак (Lovic et al., 2013).

Поред артеријске хипертензије најчешћи коморбидитети јесу ДМ (18.3%) и хронична срчана слабост (14.8%), што је и очекивано обзиром да је више од две трећине оболелих било старије од 65 година (Palareti et al., 2019). Свакако преваленца дијабетеса типа два у нашој студији далеко је већа од европског просека (8.8%) (Ogurtsova et al., 2017). Занимљиво је да је и ДМ укључен као параметар у РОСку скору који врши класификацију ризика код средње-ризичних пацијената чија болест може довести до фаталног исхода. РОСку предиктивни модел се заснива на евалуацији четири параметра и то: систолни притисак  $\leq 100\text{mmHg}$  (2.5 поена), срчани пулс  $> 110/\text{мин}$  (1.5 поен), присуство ДМ (2.5 поена) и НАВР (2 поена). ROC анализом показана је његова изузетна предиктивна способност у предвиђању укупне 30-то дневне смртности ( $\text{AUC}=0.92$ ), при чему је cutoff вредност скорa износио 4.5 поена (Kochmareva et al., 2018). У литератури су јасно изнети подаци да су ДМ и хронична срчана инсуфицијенција независно повезани са раном смртношћу оболелих од ПТЕ (Fabbian et al., 2013; Wadwa et al., 2018), а у нашем истраживању показана је статистички значајна разлика у 30-то дневном морталитету код пацијената са овим обољењима у односу на оне који нису оптерећени том патологијом.

Трећина пацијената имала је смањену бубрежну функцију, и у већини су били старији од 65 година (81.5%) и женског пола (60.6%). У групи старијих ( $>65$ ) са смањеном бубрежном функцијом 23.8% имало је клиренс креатинина мањи од 30. У различитим испитивањима закључено је да постоји утицај ХБИ на рани смртни исход, али постоји и утицај акутне ПТЕ на погоршање клиничке слике и повећану смртност таквих пацијената (Gibietis et al., 2019; Salinger-Martinovic et al., 2020).

Учесталост појаве коронарног артеријског обољења (11.9%) укупне студијске популације) није се разликовала између полова, али се манифестовала у већој мери код старијих (74%), као и већом смртношћу у односу на оне пацијенте без овог обољења. У истраживању Zuina и сарадника (Zuin et al., 2016), такође није показана разлика између мушкараца и жена, док су појаву повећаног броја смртних исхода доказали и Parast и сарадници и навели да је коронарно артеријско обољење свакако важна варијабла и значајан предиктор 30-то дневне смртности (али не и 90-то дневне) (Parast et al., 2012).

Познајући чињеницу да трећина пацијената са акутном ПТЕ који имају историју можданог удара умире (Pongmogagot et al., 2013), у нашој студији проценат од 25.6% је у складу са том тврдњом, премда треба нагласити да је три четвртине пацијената погођених можданим ударом имало више од 65 година.

Клинички дијагностички скорови посебно дизајнирани за пацијенте са канцером и ПТЕ, баве се предвиђањем раног 30-то дневног морталитета. У оквиру кохорте пацијената за валидацију одговарајућег скорa, смртност је износила 15% за РОМРЕ-С (Kline, 2012) скор док је за RIETE скор (den Exter et al., 2013) она била 24%. У нашој истраживаној популацији летални исход имало је 17.8% оболелих од канцера.

Проучавајући узроке настанка ПТЕ у нашем истраживању закључили смо да је највећи део ПТЕ био спонтаног карактера (52.3%) при чему су у већини били пацијенти мушког пола, што је у складу са резултатима у другим студијама где непровоциране ПТЕ представљају 16.5% до 76% од укупног броја насталих ПТЕ (Stoeva et al., 2018). Провоциране ПТЕ углавном су последица деловања фактора пролазне природе (56%), док је код ПТЕ изазваних дуготрајним утицајем одређених стања или обољења, најчешћи узрок присутни малигнитет (52%). Најнижа смртност је уочена код спонтаних ПТЕ (8.2%), док је смртност услед постојања различитих коморбидитета код провоциране ПТЕ била већа, и то код ПТЕ изазване краткотрајним фактором 11.6%, а дуготрајним 20.4%. Ови подаци су у складу са ESC класификацијом, обзиром да је свега десетина пацијената са спонтаном ПТЕ сврстана у групу највишег ризика, док је скоро петина (19.1%) пацијената са ПТЕ провоцираном дуготрајним фактором у најризичнијој групи.

Предиктивни модел ране смртности у акутној ПТЕ предложен у ESC смерницама из 2019-те године, нашао је адекватну примену и у нашој групи пацијената, па је и смртност расла у односу на израчунати ниво ризика. Највећи део пацијената (34.3%) имао је низак ризик, и смртност у тој групи износила је 2.7%, док је оних са умерено-ниским ризиком било 22.7% са смртношћу од 6.2%. Код умерено-високог ризика група болесника чинила је 29.4% од укупног броја пацијената са смртношћу од 15.3%, а високо ризична група имала је најмањи број пацијената (13.6%) и највећу смртност од 35.6%. Cugno и сарадници радили су валидацију ESC модела класификације ризика и добили приближне резултате у групи са ниским ризиком (2.5% умрлих), код умерено-ниског ризика проценат преминулих био је 9.5%, умерено-високи ризик значао је 14.8% преминулих, а у групи високог ризика смртност је била 40% (Cugno et al., 2018). Код наше популације пацијената у групи највишег ризика 65.4 % преминулих припадало је старијој популацији, и већином (53.8%) су били женског пола.

sPESI је категоризовао пацијенте у ниско (sPESI= 0) и високо ризичну (sPESI> 0) групу где је смртност, редом 2.9% и 16.2%. Вредности за sPESI=0, се веома добро слажу са групом ниског ризика према ESC критеријумима (2.7%) и са подацима у литератури где се те вредности крећу између 0-7.5%, док се смртност групе са високим ризиком креће око 11%-20% што је у складу са нашим подацима (Jen et al., 2018; Lankeit et al., 2012; Soriano et al., 2019).

## 5.2. Вредности биомаркера у венској крви

Разлике између полова код оболелих од акутне ПТЕ остају нејасне и контраверзне. У нашој студији биомаркери који се статистички разликују јесу BNP и укупни холестерол који су већи код жена, што је једним делом слично подацима из рада Tanabe и сарадника, где је популација исто дистрибуирана тако да има више жена које су старије животне доби у односу на мушкарце. Тачније, у њиховом раду медијане BNP-а су 180.4 ng/L vs 107 ng/L (жене у односу на мушкарце), док је код нас тај однос 211 ng/L vs 112 ng/L, што

делимично образлажу чињеницама да су жене старије, у периоду постменопаузе, са присутном дисфункцијом ДК, али и да дужи животни век одликује слабија физичка активност и присуство бројних коморбидитета (Tanabe et al., 2018). Неки аутори ту разлику објашњавају нижим нивоима циркулишућих андрогена као и потенцијалним дејством хормонске терапије код жена, мада у нашој студијској групи тај проценат испитаника износи свега 1.4% (Lam et al., 2011). Такође, не сме се занемарити да је код пацијената женског пола присутнија артеријска хипертензија, ДМ и виши ниво холестерола као важни епидемиолошки фактори ризика за развијање срчане инсуфицијенције, и повишених вредности BNP-а (Govind et al., 2006; Campbel et al., 2020; Schrage et al., 2020). Треба напоменути да у њиховом истраживању нема разлике у тоталном холестеролу између полова, што са једне стране може бити последица различитих генетских предиспозиција (обзиром да је у питању азијска популација што и сами аутори истичу) што су показали Tang и сарадници у студији у којој су проучавали етничке разлике код пацијената са фаталним исходом ПТЕ (Tanabe et al., 2018; White et al., 2006; Tang et al., 2011).

Добро је познато да су године пацијента важан елемент приликом успостављања дијагнозе ПТЕ, па је и у многим скоровима (PERC правило, Charlotte скор, ревизија Geneva скор) узета у обзир старост пацијента већа од 65 година (Sethwala et al., 2018). Такође, примена PESI скорa као клинички валидиране стратегије која интегрише процену озбиљности ПТЕ и присутне коморбидитете, обухвата и године пацијента као један од једанаест параметара које ова метода укључује (Donze et al., 2008). Искхемијска болест срца, артеријска хипертензија, плућна обољења, срчана инсуфицијенција као и ПТЕ имају повећану преваленцу у старијој популацији, а сходно томе јавља се и већи ризик од фаталног исхода (Volt et al., 2019). Патофизиолошки процеси код старијих пацијената са ПТЕ могу директно утицати на грађу и функцију ДК (ДМ, артеријска хипертензија, исхемијска болест срца, валвуларне мане) или индиректно због повећања плућне хипертензије (хроничне опструктивне болести плућа, разна хронична обољења плућа, јетре итд.) што доводи до компезаторне хипертрофије ДК и за последицу има промену концентracије кардијачних маркера (Ray et al., 2006; Weekes et al., 2017). Kim и сарадници наводе да је повећање cTnI показало повезаност са дисфункцијом ДК приказаном на ехокардиографу, па постоји удружено повећање BNP-а и cTnI, док је код наше популације испитиваних пацијената старијих од 65 година уочено повећање BNP-а (Kim et al., 2019; Carroll et al., 2018).

Када се постави нижа граница од 50 година, Д-Димер показује да постоји статистички значајна разлика у његовим вредностима код млађе популације ( $\leq 50$  година) у односу на старију. То је очекивани резултат, обзиром да се његова концентracија повећава са годинама, па је често већа од конвенционалног cutoff-а од 0.5 mg/L FEU, што се одражава нижом специфичношћу и лажно позитивним резултатима код сумње на ВТЕ, па се користи cutoff прилагођен годинама (године\*0.1 mg/L) (Schouten et al., 2013). Код наше популације пацијената примећене су више концентracије Д-Димера и далеко већа смртност код старијих од 50 (13.0%) у односу на млађе (6.6%) што је у складу са претходним студијама које указују на повезаност виших концентracија Д-Димера и раног морталитета (Grau et al., 2007). У нашем истраживању 1.6% млађих пацијената имало је вредност испод одговарајућег cutoff-а, док их је било 2.7% код испитаника старијих од 50 година. Ови



результати Д-Димера, сматрају се лажно негативним услед старости тромба, колагенизације слабо-разградивог фибрина и претходне антикоагулационе терапије (Francis et al., 2019).

Uhm и сарадници су на сличан начин груписали пацијенте на основу узрока настанка ПТЕ, па су издвојили пацијенте са непровоцираном ПТЕ, затим оне са ПТЕ провоцираном пролазним стањима, као и оне изазване иреверзибилним факторима. Маркере инфламаторног одговора, посебно CRP, доводе у везу са ризиком настанка ВТЕ, али и истичу његове прогностичке способности посебно у групи са спонтаном ПТЕ, како је показано и у нашим резултатима (Uhm et al., 2012).

Huang и сарадници изнели су податке да је ниво холестерола значајан елемент у патофизиологији ПТЕ, тачније показали су да је хемодинамска нестабилност пацијента у значајној корелацији са сниженим холестеролом (Huang et al., 2011). Онда не чуди чињеница да је у нашој студији најнижи холестерол баш у групи ПТЕ провоцираних иреверзибилним фактором, где постоји највиши проценат високо-ризичних пацијената. Ипак, не сме се занемарити ни податак да више од половине пацијента у овој групи има канцер који се иначе доводи у везу са ниским холестеролом и повећаном смртношћу (Nago et al., 2011).

Познато је да се sPESI и срчани биомаркери (BNP и cTnI) користе за предвиђање нежељених исхода код пацијената са ПТЕ и олакшавају доношење одлуке о примени одговарајуће терапије посебно код релативно стабилних пацијената. Тако да је очекивано да ће се њихове вредности разликовати у високо-ризичној групи (sPESI $\geq$ 1) у односу на групу са ниским ризиком (sPESI=0), као што је приказано у студији Telo и сарадника, као и код наших испитаника. Ипак у нашој студији постоје статистички значајне разлике у вредностима Д-Димера између група, што у поменутом истраживању није случај (то би се могло објаснити малим бројем пацијената у њиховом испитивању, N=82 и одсуством разлике у годинама између sPESI $\geq$ 1 и PESI=0 групе) (Telo et al., 2019). Kundi и сарадници потврђују наше резултате када је Д-Димер у питању, док је укупни холестерол, за разлику од наших података, исти код групе ниског и високог ризика (Kundi et al., 2015). Како Kundi и сарадници нису дефинисали пратеће коморбидитете своје студијске групе (сем ДМ-а), узрок ових различитости може бити управо у томе. Показано је да се прогностички капацитет sPESI повећава када се у модел укључи и CRP, па је то маркер који се такође разликује између испитаника који имају sPESI $\geq$ 1, у односу на оне који имају sPESI=0 (Demelo-Rodriguez et al., 2019). sPESI скор и ESC модел показују сличну негативну предиктивну вредност (93% vs 92%) и исту сензитивност (98%) у предвиђању 30-то дневног морталитета код пацијената са ПТЕ (Ozsu et al., 2014), па је и разлика у вредностима свих биомаркера статистички различита како између ниско (sPESI=0) и високо ризичних група (sPESI $\geq$ 1) тако и између група са ниским, умерено ниским, умерено високим и високим ризиком формираних према ESC класификацији.

### 5.3. ROC анализа

#### а) BNP

Употреба BNP-а омогућава рану идентификацију пацијената са знацима срчане инсуфицијенције и учествује у стратификацији ризика, што је посебно важно у околностима када ехокардиографија није доступна (Countance et al., 2011). Тачније, у

нашој студији управљали смо се ESC водичем за дијагнозу и третман акутне и хроничне срчане инсуфицијенције из 2016 године, у коме је јасно назначено да вредности BNP-а које прелазе 100 ng/L указују на могућност срчане инсуфицијенције, док вредности испод овог cutoff-а са негативном предиктивном вредношћу 94-98% могу искључити ову дијагнозу (Ponikowski et al., 2016). Повишене концентрације овог биомаркера (>100 ng/L) доводе се у везу са ризиком смртности од 10% и могућношћу настанка неповољних догађаја (крварења, компликован клинички ток болести) код 23% оболелих (Sista et al., 2018). Повишене вредности BNP-а повезане су са повећаном ризиком од ране смртности са тим да је његова позитивна предиктивна вредност ниска (Mohan et al., 2018). Зато се у већини студија не користи унапред дефинисана вредност, већ се изводи cutoff из ROC анализе који би указао на компликован ток и фатални исход ПТЕ (Vajaj et al., 2015).

У нашој истраживаној популацији BNP се статистички разликује код мушкараца и жена, старијих и млађих пацијената, између група формираних на основу степена ризика смртности по sPESI и ESC класификацији, као и између преживелих и умрлих испитаника у оквиру сваке групе. ROC анализа је показала да BNP има најбољу предиктивну вредност код 30-то дневне смртности (AUC = 0.696) у односу на остале проучавана параметре у нашој студији. Сличну вредност површине испод криве добили су Vershuren и сарадници у истраживању прогностичке моћи натриуретских пептида при чему су потврдили клиничку релевантност BNP-а (Vershuren et al., 2013). У многим новијим истраживањима BNP се користи као репер у односу на кога се дефинише примена нових биомаркера у ПТЕ, али за њихову ширу клиничку примену не постоји довољно доказа, па су неопходна даља испитивања (Liu et al., 2018).

Sanchez и сарадници направили су клинички модел за процену нежељених догађаја у првих 30-дана од утврђене ПТЕ, који сем параметара ехокардиографије, присуства кардиогеног шока, канцера, измењеног менталног статуса, укључује и срчане маркере, при чему је добијени cutoff за BNP износио 250 ng/L (Sanchez et al., 2010). У мета-анализи Klok и сарадници хетерогеност у cutoff вредностима објашњавају другачијом селекцијом пацијената, као и разликама у полу и годинама (Klok et al., 2008c). Студија Barriosa и сарадника код 2096 пацијената бавила се разликама у карактеристикама и исходу ПТЕ на основу пола где је закључено да жене имају повишене вредности BNP-а (>100 ng/L) у односу на мушкарце (Barrios et al., 2017). Као и у претходно поменутом истраживању, у нашој студији cutoff вредности у предвиђању смртог исхода у првих 30-дана од дијагностификовања ПТЕ дефинисане су ROC анализом, па је код пацијента мушког пола та вредност 238.2 ng/L (са специфичношћу од 74.52% и сензитивношћу од 70.00%) , док је код жена cutoff виши и износи 346.0 ng/L, при чему је специфичност код женског пола 71.21%, а сензитивност 61.54 %.

## **б) cTnI**

Keller и сарадници модификовали су примену BOVA скорa (који укључује параметре као што су дисфункција ДК, повећање пулса, хипотензија и вредност тропонина као биомаркера који рефлектује процес срчане некрозе која наступа у акутној ПТЕ) тако што нису испитивали само ризик од ране смртности код нормотензивних пацијената, већ и код хемодинамски нестабилних. Код ПТЕ пацијената са повишеним cTnI повећан је и морталитет у прва три месеца од дијагностификовања болести и то од 3.5 до 5.3 пута (Keller et al., 2015a). Код наших испитаника cTnI се разликује између старије (>65) и млађе

популације, као и између група формираних на основу sPESI и ESC класификације, затим између преживелих и умрлих пацијената свих старосних група, жена и спонтане ПТЕ. Наши резултати су сагласни са другим студијама у којима је закључено да је повишени cTnI важан кофактор у сагледавању ризика смртности у акутној ПТЕ (Keller et al., 2015b).

Узевши у обзир ROC анализу cTnI предвиђа рану смртност ( $p=0.001$ ), али има ниску специфичност, која у различитим студијама варира између 30-70% (Yazici et al., 2016). У нашој студији специфичност cTnI у предвиђању неповољних исхода у укупној популацији је 53.67% (код старијих од 65 година 50.85%, а код млађих од 65 година 55.26%), и знатно се повећава код пацијената млађих од 50 година и износи 83.20%.

Jung и сардници су код стабилних пацијената са акутном ПТЕ утврдили cutoff од 0.05  $\mu\text{g/l}$  који је повезан са појавом хипотензије и повећаном смртношћу, док је у нашој студији cutoff од 0.07  $\mu\text{g/l}$  имао прогностичку вредност (Jung et al., 2013). Ако посматрамо понашање cTnI у односу на узрок настанка ПТЕ, у нашој студији овај маркер показује своју предиктивну способност само код спонтане ПТЕ што се може објаснити чињеницом да се у овој групи cTnI ослобађа као директна последица ПТЕ услед исхемије током хипотензије и хипооксигенације или због појачаног истецања зида ДК (Jovanovic et al., 2019).

#### **в) CRP**

У нашем истраживању CRP се посебно истакао код предиктивни маркер код спонтаних ПТЕ, па се сматра да је то заправо инфламаторна реакција на насталу срчану декомпезацију у ПТЕ. Може се рећи да инфламација као резултат исхемије, плућне артеријске хипертензије и интеракције између тромба и ендотела у акутној ПТЕ доводи до оштећења и дисфункције ДК, као и до различитих компликација и повећане смртности (Kong et al., 2018).

Милић и сарадници су униваријантном и мултиваријантном анализом коригованом неким демографским (пол, године) или клиничким (ДМ, артеријска хипертензија, ранији мождани удар) факторима који су били значајни у униваријантној анализи, демонстрирали добру предиктивну вредност CRP-а у предвиђању раног 30-то дневног морталитета (Milić et al., 2020). Примећено је да је стопа смртности већа код пацијената са повишеним CRP-ом, са тим да су Sen и сарадници показали да се његова концентracија разликује код преживелих у односу преминуле, и уз помоћ униваријантне логистичке регресије предложен је cutoff од 80 mg/L који би могао да има предиктивну способност (Sen, 2014). У нашем истраживању cutoff је нешто нижи, 66.4 mg/L, мада је код мушкараца виши у односу на жене (70.2 mg/L vs 50.1 mg/L) и код старије популације у односу на млађу (66.4 mg/L vs 36.3 mg/L).

У студији Abula и сарадника предпостављено је да CRP може бити користан у анализи ризика и прогнозе исхода ПТЕ, обзиром на патофизиолошке механизме ове болести који су базирани на настанку артеријске тромбозе. Доказали су да је дисфункција ДК присутнија код пацијената који имају повишени ниво CRP-а ( $> 10\text{mg/L}$ ). Учествовали су само испитаници који нису имали пратећа обољења која би значајно утицала на повећање CRP-а, и AUC овог маркера био је 0.654, при чему је вредност cutoff била 48 mg/L, сензитивност 72.70% и специфичност 61.90% (Abul et al., 2011). Може се рећи да су

наши резултати били приближни, посебно ако узмемо у обзир групу пацијената са сличним карактеристикама тј. спонтаном ПТЕ, где је површина испод криве 0.670 и cutoff 66.4 mg/L, осетљивост 61.54%, а специфичност 73.27%. Код испитаника са провоцираним ПТЕ AUC је био нижи (код изазваних краткотрајним фактором 0.635, и дуготрајним 0.625), а граничне cutoff вредности више (услед присуства многих провоцирајућих фактора који изазивају јаку инфламацију) и износиле су, редом 70.9 mg/L и 69.2 mg/L.

### г) Укупни холестерол

Релација између вредности укупног холестерола и тромбоемболијских поремећаја је још увек нејасна (Marston et al., 2020). У студији Chenga и сарадника подржана је идеја липидног парадокса код оболелих од акутног инфаркта миокарда, па пацијенте које одликује нижи ниво тоталног холестерола очекује озбиљнији ток болести и већа смртност у оквиру 30 дана од наступања болести (Cheng et al., 2015).

У нашем истраживању укупни холестерол имао је значајно ниже вредности код преминулих пацијената у односу на преживеле и то 3.8 mmol/L vs 4.5 mmol/L. ROC анализом показано је да холестерол има предиктивну моћ у укупној популацији испитаника и код свих старосних група, при чему су cutoff вредности различите, и то: 4.3 mmol/L код свих пацијената и старијих од 65 година, док је код млађих та вредност нижа (3.6 mmol/L).

У нашој студији постоје значајне разлике у вредностима холестерола код различитих група формираних на основу узрока настанка ПТЕ, са тим да је најнижи холестерол у групи ПТЕ провоцираних дуготрајним фактором која, као што је већ наведено, има највише пацијената са високим ризиком по ESC класификацији и највећу стопу морталитета што потврђује идеју о липидном парадоксу и у ПТЕ популацији. У овој групи управо холестерол има најбољу прогностичку вредност у односу на остале маркере са AUC од 0.652 и cutoff-ом од 3.5 mmol/L. Karatas и сарадници су добили сличне резултате, где се холестерол значајно разликује између преживелих и умрлих, при чему је њихов cutoff био 3.5 mmol/L (Karatas et al., 2016).

### д) Д-Димер

У проспективној опсервационој студији Vogela и сарадника укључено је 3301 пацијената са тромбоемболијским поремећајима и закључено је да је позитвна предиктивна вредност Д-Димера ограничена и да на њу утичу године, пратећи коморбидитети и акутна обољења. Ипак, Д-Димер се јасно разликовао код преживелих и умрлих пацијената, и показао је дискриминативне могућности у погледу 30-дневне смртности (Vogeli, 2019). У нашем истраживању Д-Димер је показао слична својства, али је његова предиктивна моћ у укупној популацији врло скромна (AUC= 0.567, p= 0.028).

У ADJUST-PE клиничком истраживању анализирани су предложене cutoff вредности Д-Димера како би се повећала његова специфичност у дијагностици ПТЕ код одређених старосних група, где је дефинисана граница од 50 година, па смо се и у нашој студији посебно бавили и том популацијом (<50 година) (Righini et al., 2014). Много боље перформансе овај биомаркер имао је у групи млађих пацијената при чему је код оних испод 65 година AUC био 0.612 док је код млађих од 50 година имао вредност AUC-а од 0.710. Нема пуно података у проценама ових испитаника (<50 година) пацијената са ПТЕ,

иако сваки пети пацијент који је оболео од ПТЕ имао мање од 50 година (Barth et al., 2018). У нашем истраживању вредности медијане код млађих (<50 година) износиле су 4.6 mg/L FEU, док је ROC анализом добијен cutoff од 6.3 mg/L FEU, сензитивност 70.00% и специфичност 70.93%. Изгледа да се нижа смртност, боље опште здравствено стање и мање коморбидитета код популације испод педесет година старости рефлектују и понашањем Д-Димера (Kiluk et al., 2017). Ипак, мали број смртних исхода (N=10) код ове групе пацијената (N=191) значи да се прогностичка вредност Д-Димера у овој групи испитаника мора узети са резервом.

Разноврсна стања и обољења крију се иза хетерогене патофизиологије ПТЕ, па је логично да услед тога и различити биомаркери имају другачије прогностичке вредности. Наша студија показала је да проучавани биомаркери дају различите вредности у предикцији раног 30-то дневног морталитета у односу на пол, године и узрок настанка ПТЕ. Генерално, BNP има добру прогностичку моћ у предвиђању раног морталитета код мушкараца и жена, код пацијената различите старосне доби и спонтане и провоциране ПТЕ. Ови резултати показују да је инсуфицијенција срца важан предиктивни фактор смртног исхода без обзира на узрок ПТЕ. Ипак највећи AUC показао је код старије популације (AUC=0.685) коју карактерише највиша учесталост хроничне срчане слабости и у групи ПТЕ која је изазвана пролазним стањима (AUC= 0.762), а која очигледно имају значајан утицај на повећано оптерећење ДК и самим тим и на вредности BNP-а.

CRP, cTnI су имали најбољу предиктивну способност код спонтане ПТЕ, где је CRP дао вредности од AUC= 0.670, а cTnI AUC= 0.656. CRP је добро познати маркер инфламације који је повећан у многим обољењима која могу бити узрок смртног исхода код пацијената са провоцираном ПТЕ, па CRP и није тако добар предиктор код ове групе испитаника. Како је појава спонтане ПТЕ чешћа код млађе популације и припадника мушког пола, а CRP маркер инфламаторне реакције управо у непровоцираној ПТЕ, онда не чуде најбоље предиктивне могућности баш код ове популације. Такође, код пацијената са провоцираном ПТЕ постоје други патолошки механизми који доводе до ослобађања cTnI. Па су управо cTnI са AUC=0.680 и BNP са AUC=0.671 најбољи у предикцији ране смртности код жена које су старије и оптерећене пропратним обољењима (артеријска хипертензија, ДМ) која су и пре појаве ПТЕ могла довести до оштећења миокарда и срчане инсуфицијенције.

Обзиром да је смртност највећа у групи пацијената са ПТЕ изазвана дуготрајним факторима као што су малигнитети, аутоимуна обољења и други озбиљни коморбидитети, и да је укупни холестерол општи маркер који се јасно разликује код преживелих и умрлих пацијената, па је и његова прогностичка вредност у овој групи највећа. Д-Димер даје најскромније вредности, и показује озбиљнију значајност само код млађих пацијената, тако да у складу и са претходним студијама, он није добар предиктор прогнозе и озбиљности ПТЕ.

#### **5.4. Корелације између биохемијских параметара**

Корелација између BNP и cTnI је најјача у односу на све остале везе између маркера ( $r= 0.467$ ,  $p<0.001$ ) и то код оба пола, у свим старосним групама и код спонтане и провоциране ПТЕ. Ови резултати потврђују важност кардијачних маркера у праћењу патофизиологије ПТЕ и утврђивања ризика смртности (Laugue et al., 2014). BNP и cTnI

показују најбољу корелацију јер указују на хемодинамско стање пацијента које је последица срчане инсуфицијенције и делимичне некрозе миокарда. Примећено је и да укупни холестерол има негативну корелацију и то искључиво са CRP-ом ( $r = -0.235$ ,  $p < 0.001$ ) и BNP-ом ( $r = -0.248$ ,  $p < 0.001$ ), као водећим прогностичким биомаркерима у овој студији. Ова негативна корелација указује на реципрочну везу између инфламације, срчане инсуфицијенције и хепатоентералне циркулације холестерола и његове синтезе у организму, мада се не сме занемарити ни утицај терапије катехоламинима на катаболизам масти на периферији. Показано је и да укупни холестерол и Д-Димер немају никакву значајну корелацију.

## **6. ЗАКЉУЧЦИ**

У складу са хипотезама и резултатима нашег клиничког, опсервационог ретроспективног истраживања прогностичког значаја хуморалних биомаркера из венске крви код пацијената са дијагнозом ПТЕ у процени ризика ране 30-то дневне смртности, може се закључити:

1. BNP се статистички разликује код мушкараца и жена, старијих и млађих пацијената, између група формираних на основу степена ризика смртности по sPESI и ESC класификацији. ROC анализа је показала да BNP има најбољу предиктивну вредност код 30-то дневне смртности у односу на остале проучавана параметре, а посебно код старије популације и у групи ПТЕ која је изазвана пролазним стањима.
2. cTnI се разликује између старије и млађе популације, као и између група формираних на основу sPESI и ESC класификације. Ако посматрамо понашање cTnI у односу на узрок настанка ПТЕ, у нашој студији овај маркер показује своју предиктивну способност само код спонтане ПТЕ.
3. CRP је код мушкараца виши у односу на жене, као и код старије популације у односу на млађу. CRP се посебно истакао код предиктивни маркер код спонтаних ПТЕ, па се сматра да је то заправо инфламаторна реакција на насталу срчану декомпезацију у ПТЕ.
4. Показано је да холестерол има предиктивну моћ у укупној популацији испитаника и код свих старосних група, као и код различитих група формираних на основу узрока настанка ПТЕ, са тим да је најнижи холестерол у групи ПТЕ провоцираних дуготрајним фактором која има највише пацијената са високим ризиком по ESC класификацији, као и највећу стопу морталитета. У овој групи управо холестерол има најбољу прогностичку вредност у односу на остале маркере.
5. Дискриминативне могућност Д-Димера у погледу 30-дневне смртности моћ у укупној популацији била врло скромна и показује већу значајност само код млађих пацијената, тако да није добар предиктор прогнозе и озбиљности ПТЕ.
6. BNP и cTnI показују најјачу корелацију, док укупни холестерол има негативну корелацију са CRP-ом и BNP-ом.



## **7. СКРАЋЕНИЦЕ**

ПТЕ	Плућна тромбоемболија
ТДВ	Тромбоза дубоких вена
ВТЕ	Венска тромбоемболија
СЗО	Светска здравствена организација
ДМ	Дијабетес мелитус
ДК	Десна комора
ЛК	Лева комора
СО	Cardiac output (срчани излаз)
КПС	Клинички предикциони скорови
ELFA	Enzyme-linked immunofluorescent assay
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
СТ	Computed tomography (комјутеризована томографија)
СТРА	Computed tomography pulmonary angiography (комјутеризована томографија са пулмоангиографијом)
MDCT PA	Multidetector computed tomography pulmonary angiography (Мулти- детекторска компјутеризована томографија са пулмоангиографијом)
V/Q scan	Ventilation–perfusion scan (вентилационо- перфузиона сцинтиграфија)
ХБИ	Хронична бубрежна инсуфицијенција
SPECT	Single photon emission computed tomography (комјутеризована томографија емисијом једног фотона)
MRA	Magnetic Resonance Angiography (магнетна резонанца са ангиографијом)
TTE	Transthoracic echocardiography (трансторакална ехокардиографија)
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion (амплитуда систолне покретљивости анулуса трискупидне валвуле)
TEE	Transesophageal echocardiography (трансторакална ехокардиографија)
CVUS	Compression venous ultrasonography (компресивна венска ултрасонографија)
ESC	European Society of Cardiology (Европско друштво за кардиологију)
PESI	Pulmonary Embolism Severity Index (индекс тежине плућне емболије)
sPESI	Simplified PESI (поједностављени индекс тежине плућне емболије)
cTNI	Cardiac troponin I (кардијачни тропонин И)
cTNT	Cardiac troponin T (кардијачни тропонин Т)
H-FABP	Heart-type fatty acid-binding protein

BNP	Brain natriuretic peptide (мождани натриуретски пептид)
NT-proBNP	N-terminal proBNP (N терминални прохормон можданог натриуретског пептида)
CRP	C- reactive protein
miRNA	Micro ribonucleid acid (микро рибонуклеинска киселина)
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1
UFH	Unfractionated heparin (нефракционисани хепарин)
ACCP	American College of Chest Physicians
LMWH	Low-Molecular-Weight Heparin (ниско-молекулски хепарин)
aPTT	Activated partial thromboplastin time (активирано парцијално тромбопластинско време)
INR	International Normalized Ratio (интернационални нормализовани однос)
ХИТ	Хепарином индукована тромбоцитопенија
DOAC	Direct oral anticoagulant (директни орални антикоагуланси)
BMI	Body mass index (индекс телесне масе)
ROC	Receiver operating characteristic
CI	Confidence interval (интервал поузданости)

## **8. ЛИТЕРАТУРА**

Abul Y, Karakurt S, Ozben B, Toprak A, Celikel T. C-reactive protein in acute pulmonary embolism. *J Investig Med*. 2011;59(1):8-14.

Acat M, Sengoren Dikis O, Us Dulger S, Akbay E, Karakaya E, Haskul I, et al. Fibulins: a new biomarker for pulmonary thromboembolism? *Aging Male*. 2019;1-8.

Agrawal V, Kim ESH. Risk of Recurrent Venous Thromboembolism After an Initial Episode: Risk Stratification and Implications for Long-term Treatment. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(4):24.

Ahmed O, Vo N, Patel MV, DiSomma N, Özen M, Arslan B. Value of follow-up angiography: additional interventions in patients undergoing catheter-directed thrombolysis for massive and submassive pulmonary embolism. *Diagn Interv Radiol*. 2019; 25(4):298.

Akhoundi N, Langroudi TF, Rajebi H, Haghi S, Paraham M, Karami S, 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-e446.

Al-Hameed FM, Al-Dorzi HM, Abdelaal MA, Alaklabi A, Bakhsh E, Alomi YA, et al. The Saudi clinical practice guideline for the prophylaxis of venous thromboembolism in long-distance travelers. *Saudi Med J*. 2017;38(1):101-107.

Anderson DR, Barnes D. The use of leg venous ultrasonography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Semin Nucl Med*. 2008;38(6):412-417.

Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Shetty A, Al Masalmeh O, et al. Prognostic Value of Biomarkers in Acute Non-massive Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lung*. 2015;193(5):639-51.

Bajaj N, Bozarth AL, Guillot J, Kojokittah J, Appalaneni SR, Cestero C, et al. Clinical features in patients with pulmonary embolism at a community hospital: analysis of 4 years of data. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37(3):287-92.

Barco S, Konstantinides SV. Risk-adapted management of pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2017;151 Suppl 1:S92-S96.

Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, Klok FA, Münzel T, Middeldorp S, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):277-287.

Barra SN, Paiva L, Providência R, Fernandes A, Marques AL. A review on state-of-the-art data regarding safe early discharge following admission for pulmonary embolism: what do we know? *Clin Cardiol*. 2013;36(9):507-15.

Barrios D, Morillo R, Guerassimova I, Barbero E, Escobar-Morreale H, Cohen AT, et al. Sex differences in the characteristics and short-term prognosis of patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187648.

Barrios D, Morillo R, Yusen RD, Jiménez D. Pulmonary embolism severity assessment and prognostication. *Thromb Res*. 2018;163:246-251.

Barth BE, Waligora G, Gaddis GM. Rapid Systematic Review: Age-Adjusted D-Dimer for Ruling Out Pulmonary Embolism. *J Emerg Med.* 2018;55(4):586-592.

Bartholomew JR, Evans NS. Travel-related venous thromboembolism. *Vasc Med.* 2019;24(1):93-95.

Bauer PR. Obesity Paradox in Pulmonary Embolism: Myth or Reality?. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(10):1925-1927.

Becattini C, Agnelli G. Treatment of Venous Thromboembolism With New Anticoagulant Agents. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(16):1941-55.

Bedet A, Razazi K, May F, Mekontso Dessap A. Transesophageal echocardiography for pulmonary embolism diagnosis in the intensive care unit: artifact in three dimensions. *Intensive Care Med.* 2017;43(2):261-262.

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.

Bolt L, Lauber S, Limacher A, Samim D, Löwe A, Tritschler T, et al. Prognostic Value of Electrocardiography in Elderly Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Am J Med.* 2019;132(12):e835-e843.

Bryce YC, Perez-Johnston R, Bryce EB, Homayoon B, Santos-Martin EG. Pathophysiology of right ventricular failure in acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pictorial essay for the interventional radiologist. *Insights Imaging.* 2019;10(1):18.

Campbell RT, Jasilek A, Mischak H, Nkuipou-Kenfack E, Latosinska A, Welsh PI, et al. The novel urinary proteomic classifier HF1 has similar diagnostic and prognostic utility to BNP in heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7(4):1595-1604.

Carroll BJ, Heidinger BH, Dabreo DC, Matos JD, Mohebali D, Feldman SA, et al. Multimodality Assessment of Right Ventricular Strain in Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol.* 2018;122(1):175-181.

Chan HP, Hadjiiski L, Zhou C, Sahiner B. Computer-aided diagnosis of lung cancer and pulmonary embolism in computed tomography-a review. *Acad Radiol.* 2008;15(5):535-55.

Chen YL, Wright C, Pietropaoli AP, Elbadawi A, Delehanty J, Barrus B, et al. Right ventricular dysfunction is superior and sufficient for risk stratification by a pulmonary embolism response team. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;49(1):34-41.

Cheng KH, Chu CS, Lin TH, Lee KT, Sheu SH, Lai WT. Lipid paradox in acute myocardial infarction-the association with 30-day in-hospital mortality. *Crit Care Med.* 2015;43(6):1255-1264.

Chodakowski JD, Courtney DM. Pulmonary embolism critical care update: prognosis, treatment, and research gaps. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24(6):540-546.

Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al; ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371(9610):387-94.

Corrigan D, Prucnal C, Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. *Clin Exp Emerg Med*. 2016;3(3):117-125.

Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15(2):R103.

Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD010864.

Cronin P, Weg JG, Kazerooni EA. The role of multidetector computed tomography angiography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Semin Nucl Med*. 2008;38(6):418-31.

Cugno M, Depetri F, Gnocchi L, Porro F, Bucciarelli P. Validation of the Predictive Model of the European Society of Cardiology for Early Mortality in Acute Pulmonary Embolism. *TH Open*. 2018;2(3):e265-e271.

Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C, Le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016;14(9):1765-72.

Demelo-Rodríguez P, Galeano-Valle F, Marcelo-Ayala A, Fernández-Carracedo E, Cuenca-Zarzuela A, Gómez-Morales M, et al. C-reactive protein level predicts 30-day mortality and bleeding in patients with venous thromboembolism: A prospective single-center study. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(2):51-56.

den Exter PL, Gómez V, Jiménez D, Trujillo-Santos J, Muriel A, Huisman MV, et al; Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) Investigators. A clinical prognostic model for the identification of low-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism and active cancer. *Chest*. 2013;143(1):138-145.

Dentali F, Cei M, Mumoli N, Gianni M. How to predict short- and long-term mortality in patients with pulmonary embolism? *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):82-8.

Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet*. 2016;388(10063):3060-3073.

Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008;100(5):943-8.

Douketis JD. The 2016 American College of Chest Physicians treatment guidelines for venous thromboembolism: a review and critical appraisal. *Intern Emerg Med*. 2016;11(8):1031-1035.

Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al; Prometheus Study Group. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154(11):709-18.

Dudzinski DM, Giri J, Rosenfield K. Interventional Treatment of Pulmonary Embolism. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(2):e004345.

El-Menyar A, Asim M, Al-Thani H. Obesity Paradox in Patients With Deep Venous Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(6):986-992.

Fabbian F, Gallerani M, Pala M, De Giorgi A, Salmi R, Manfredini F, et al. In-hospital mortality for pulmonary embolism: relationship with chronic kidney disease and end-stage renal disease. The hospital admission and discharge database of the Emilia Romagna region of Italy. *Intern Emerg Med*. 2013;8(8):735-40.

Fernandes CJ, Alves Júnior JL, Gavilanes F, Prada LF, Morinaga LK, Souza R. New anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *J Bras Pneumol*. 2016;42(2):146-54.

Fields JM, Davis J, Girson L, Au A, Potts J, Morgan CJ, et al. Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(7):714-723.e4.

Folsom AR, Basu S, Hong CP, Heckbert SR, Lutsey PL, Rosamond WD, et al; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Reasons for Differences in the Incidence of Venous Thromboembolism in Black Versus White Americans. *Am J Med*. 2019;132(8):970-976.

Francis S, Limkakeng A, Zheng H, Hollander J, Fermann G, Parry BA, et al. Highly Elevated Quantitative D-Dimer Assay Values Increase the Likelihood of Venous Thromboembolism. *TH Open*. 2019;3(1):e2-e9.

Friedman T, Winokur RS, Quencer KB, Madoff DC. Patient Assessment: Clinical Presentation, Imaging Diagnosis, Risk Stratification, and the Role of Pulmonary Embolism Response Team. *Semin Intervent Radiol*. 2018;35(2):116-121.

Geissenberger F, Schwarz F, Probst M, Haberl S, Gruetzner S, Kroencke T, et al. D-Dimer Predicts Disease Severity but Not Long-Term Prognosis in Acute Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619863495.

Gesu E, Maria Rusconi A, Ceriani E. Five steps for the use and interpretation of D-dimer in the Emergency Department. *Intern Emerg Med*. 2019;14(2):311-314.

Ġibietis V, Kigitoviča D, Vītola B, Strautmane S, Skride A. Glomerular Filtration Rate as a Prognostic Factor for Long-Term Mortality after Acute Pulmonary Embolism. *Med Princ Pract*. 2019;28(3):264-272.



Gibson NS, Sohne M, Kruij MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al; Christopher study investigators. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008;99(1):229-34.

Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2017;20(3):135-140.

Gjonbrataj E, Kim JN, Gjonbrataj J, Jung HI, Kim HJ, Choi WI. Risk factors associated with provoked pulmonary embolism. *Korean J Intern Med.* 2017;32(1):95-101.

Glynn RJ, Ridker PM. Inflammation, venous thromboembolism, and what we can do about it. *Eur Heart J.* 2018;39(39):3615-3617.

Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2002;136(9):691-700.

Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet.* 2004;363(9417):1295-305.

Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012;25(3):235-42.

Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E. Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism, with a focus on patients with pulmonary embolism: an evidence-based review. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:627-39.

Govind S, Saha S, Brodin LA, Ramesh SS, Arvind SR, Quintana M. Impaired myocardial functional reserve in hypertension and diabetes mellitus without coronary artery disease: Searching for the possible link with congestive heart failure in the myocardial Doppler in diabetes (MYDID) study II. *Am J Hypertens.* 2006;19(8):851-7; discussion 858.

Grau E, Tenías JM, Soto MJ, Gutierrez MR, Lecumberri R, Pérez JL, et al; RIETE Investigators. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. *Crit Care Med.* 2007;35(8):1937-41.

Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, Pennells L, Willeit P, Burgess S, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. Cardiovascular Risk Factors Associated With Venous Thromboembolism. *JAMA Cardiol.* 2019;4(2):163-173.

Grimnes G, Isaksen T, Tichelaar YIGV, Brox J, Brækkan SK, Hansen JB. C-reactive protein and risk of venous thromboembolism: results from a population-based case-crossover study. *Haematologica.* 2018;103(7):1245-1250.

Gul E, Gul Y, Yıldırım E, Pepele MS, Yıldız M, Bozdemir MN, et al. The Diagnostic Role of Adiponectin in Pulmonary Embolism. *Biomed Res Int.* 2016;2016:6121056.

Gupta R, Fortman DD, Morgenstern DR, Cooper CJ. Short- and Long-term Mortality Risk After Acute Pulmonary Embolism. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(12):135.

Gutte H, Mortensen J, Hag AM, Jensen CV, Kristoffersen US, Brinth L, et al. Limited value of novel pulmonary embolism biomarkers in patients with coronary atherosclerosis. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2011;31(6):452-7.

Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14.

Hess S, Frary EC, Gerke O, Madsen PH. State-of-the-Art Imaging in Pulmonary Embolism: Ventilation/Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography versus Computed Tomography Angiography - Controversies, Results, and Recommendations from a Systematic Review. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(8):833-845.

Howard L. Acute pulmonary embolism. *Clin Med (Lond)*. 2019;19(3):243-247.

Howard LSGE, Barden S, Condliffe R, Connolly V, Davies CWH, Donaldson J, et al. British Thoracic Society Guideline for the initial outpatient management of pulmonary embolism (PE). *Thorax*. 2018;73(Suppl 2):ii1-ii29.

Huang CM, Lin YC, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, et al. Risk stratification and clinical outcomes in patients with acute pulmonary embolism. *Clin Biochem*. 2011;44(13):1110-1115.

Huisman MV, Barco S, Cannegieter SC, Le Gal G, Konstantinides SV, Reitsma PH, et al. Pulmonary embolism. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18028.

Hunt JM, Bull TM. Clinical review of pulmonary embolism: diagnosis, prognosis, and treatment. *Med Clin North Am*. 2011;95(6):1203-22.

Jen WY, Jeon YS, Kojodjojo P, Lee EHE, Lee YH, Ren YP, et al. A New Model for Risk Stratification of Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(9\_suppl):277S-284S.

Jovanovic L, Subota V, Stavric M, Subotic B, Dzudovic B, Novicic N, et al. Biomarkers for the prediction of early pulmonary embolism related mortality in spontaneous and provoked thrombotic disease. *Clin Chim Acta*. 2019;492:78-83.

Jung SK, Kim WY, Sohn CH, Kang HD, Oh SH, Lim KS, et al. Value of cardiac troponin I for predicting in-hospital occurrence of hypotension in stable patients with acute pulmonary embolism. *Shock*. 2013;39(1):50-4.

Kalkan AK, Ozturk D, Erturk M, Kalkan ME, Cakmak HA, Oner E, et al. The diagnostic value of serum copeptin levels in an acute pulmonary embolism. *Cardiol J*. 2016;23(1):42-50.

Karalezli A, Parlak ES, Kanbay A, Senturk A, Hasanoglu HC. Homocysteine and serum-lipid levels in pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17(6):E186-9.

Karataş MB, Güngör B, İpek G, Çanga Y, Günaydın ZY, Onuk T, et al. Association of Serum Cholesterol Levels with Short-term Mortality in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Heart Lung Circ*. 2016;25(4):365-70.

Kearon C, de Wit K, Parpia S, Schulman S, Afilalo M, Hirsch A, et al; PEGeD Study Investigators. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2125-2134.

Keller K, Beule J, Balzer JO, Dippold W. Modified Bova score for risk stratification and short-term outcome in acute pulmonary embolism. *Neth J Med*. 2015a;73(9):410-6.

Keller K, Beule J, Coldewey M, Geyer M, Balzer JO, Dippold W. The risk factor age in normotensive patients with pulmonary embolism: Effectiveness of age in predicting submassive pulmonary embolism, cardiac injury, right ventricular dysfunction and elevated systolic pulmonary artery pressure in normotensive pulmonary embolism patients. *Exp Gerontol*. 2015b;69:116-21.

Keller K, Rappold L, Gerhold-Ay A, Hobohm L, Hasenfuß G, Konstantinides SV, et al. Sex-specific differences in pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2019;178:173-181.

Kessler T, Erdmann J, Vilne B, Bruse P, Kurowski V, Diemert P, et al. Serum microRNA-1233 is a specific biomarker for diagnosing acute pulmonary embolism. *J Transl Med*. 2016;14(1):120.

Kiluk IE, Krajewska A, Kosacka U, Tycińska A, Milewski R, Musiał W, et al. Different manifestations of pulmonary embolism in younger compared to older patients: Clinical presentation, prediction rules and long-term outcomes. *Adv Med Sci*. 2017;62(2):254-258.

Kim JY, Kim KH, Cho JY, Sim DS, Yoon HJ, Yoon NS, et al. D-dimer/troponin ratio in the differential diagnosis of acute pulmonary embolism from non-ST elevation myocardial infarction. *Korean J Intern Med*. 2019;34(6):1263-1271.

Kline JA, Roy PM, Than MP, Hernandez J, Courtney DM, Jones AE, et al. Derivation and validation of a multivariate model to predict mortality from pulmonary embolism with cancer: The POMPE-C tool. *Thromb Res*. 2012;129(5):e194-9.

Klok FA, Kruisman E, Spaan J, Nijkeuter M, Righini M, Aujesky D, Roy PM, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2008a;6(1):40-4.

Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2008b;168(19):2131-6.

Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008c;178(4):425-30.

Kochmareva EA, Kokorin VA, Gordeev IG. The new bedside ROCKy score to predict the complications in patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *Eur J Intern Med*. 2018;57:58-60.

Kong T, Park YS, Lee HS, Kim S, Lee JW, Yu G, et al. Value of the Delta Neutrophil Index for Predicting 28-Day Mortality in Patients With Acute Pulmonary Embolism in the Emergency Department. *Shock*. 2018;49(6):649-657.

Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VPe, et al; The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019;54(3):1901647.

Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69, 3069a-3069k.

Kostadima E, Zakynthinos E. Pulmonary embolism: pathophysiology, diagnosis, treatment. *Hellenic J Cardiol*. 2007;48(2):94-107.

Kostrubiec M, Pływaczewska M, Jiménez D, Lankeit M, Ciurzynski M, Konstantinides S, Pruszczyk P. The Prognostic Value of Renal Function in Acute Pulmonary Embolism-A Multi-Centre Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2019;119(1):140-148.

Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al; EUROASPIRE Investigators\*. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(8):824-835.

Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Pulmonary embolism: update on diagnosis and management. *Med J Aust*. 2019;211(2):82-87.

Kundi H, Balun A, Cicekcioglu H, Cetin M, Kiziltunc E, Cetin ZG, et al. The relation between platelet-to-lymphocyte ratio and Pulmonary Embolism Severity Index in acute pulmonary embolism. *Heart Lung*. 2015 Jul-Aug;44(4):340-3.

Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(9):907-13.

Lam CS, Cheng S, Choong K, Larson MG, Murabito JM, Newton-Cheh C, et al. Influence of sex and hormone status on circulating natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(6):618-26.

Lankeit M, Gómez V, Wagner C, Aujesky D, Recio M, Briongos S, et al; Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria Pulmonary Embolism Study Group. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 2012;141(4):916-922.

Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuß G, et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1669-77.

Lapner ST, Kearon C. Diagnosis and management of pulmonary embolism. *BMJ*. 2013;346:f757.

Lauque D, Maupas-Schwalm F, Bounes V, Juchet H, Bongard V, Roshdy A, et al. Predictive value of the heart-type fatty acid-binding protein and the Pulmonary Embolism Severity Index in patients with acute pulmonary embolism in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2014;21(10):1143-50.

Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost*. 2006;95(6):963-6.

Le Roux PY, Robin P, Tromeur C, Davis A, Robert-Ebadi H, Carrier M, et al. SPECT V/Q for the diagnosis of pulmonary embolism: protocol for a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy and clinical outcome. *BMJ Open*. 2018;8(4):e022024.

Lee JH, Huh JW, Hong SB, Oh YM, Shim TS, Lim CM, et al. Prognostic value of blood biomarkers in patients with unprovoked acute pulmonary embolism. *Ann Thorac Med*. 2019;14(4):248-253.

Liu T, Kang J, Liu F. Plasma Levels of microRNA-221 (miR-221) are Increased in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Med Sci Monit*. 2018;24:8621-8626.

Logeart D, Lecuyer L, Thabut G, Tabet JY, Tartièrre JM, Chavelas C, et al. Biomarker-based strategy for screening right ventricular dysfunction in patients with non-massive pulmonary embolism. *Intensive Care Med*. 2007;33(2):286-92.

Lovic D, Stojanov V, Jakovljević B, Krotin M, Jurisic V, Djordjevic D, et al. Prevalence of arterial hypertension in Serbia: PAHIS study. *J Hypertens*. 2013;31(11):2151-7; discussion 2157.

Lyhne MD, Kline JA, Nielsen-Kudsk JE, Andersen A. Pulmonary vasodilation in acute pulmonary embolism - a systematic review. *Pulm Circ*. 2020;10(1):2045894019899775.

Madan S, Shah S, Dale P, Partovi S, Parikh SA. Use of novel oral anticoagulant agents in venous thromboembolism. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016;6(6):570-581.

Madsen PH, Hess S. Symptomatology, Clinical Presentation and Basic Work up in Patients with Suspected Pulmonary Embolism. *Adv Exp Med Biol*. 2017;906:33-48.

Marchena Yglesias PJ, Nieto Rodríguez JA, Serrano Martínez S, Belinchón Moya O, Cortés Carmona A, Díaz de Tuesta A, Bruscas Alijarde MJ, Ruiz Ribó MD. Reactantes de fase aguda y marcadores de inflamación en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa: correlación con parámetros clínicos y evolutivos [Acute-phase reactants and markers of inflammation in venous thromboembolic disease: correlation with clinical and evolution parameters]. *An Med Interna*. 2006;23(3):105-10.

Marston NA, Gurmu Y, Melloni GEM, Bonaca M, Gencer B, Sever PS, et al. The Effect of PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) Inhibition on the Risk of Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2020;141(20):1600-1607.

Martin C, Sobolewski K, Bridgeman P, Boutsikaris D. Systemic Thrombolysis for Pulmonary Embolism: A Review. *P T*. 2016;41(12):770-775.

Meaney JF, Weg JG, Chenevert TL, Stafford-Johnson D, Hamilton BH, Prince MR. Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Engl J Med*. 1997;336(20):1422-7.

Mediratta A, Addetia K, Medvedofsky D, Gomberg-Maitland M, Mor-Avi V, Lang RM. Echocardiographic Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism in Patients with McConnell's Sign. *Echocardiography*. 2016;33(5):696-702.

Milić R, Džudović B, Subotić B, Obradović S, Soldatović I, Petrović M. The significance of C-reactive protein for the prediction of net-adverse clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Vojnosanit Pregl*. 2020;77(1):35-40.

Mohan B, Tandon R, Bansal R, Singh M, Singh B, Goyal A, et al. Determinants of in-hospital clinical outcome in patients with sub-massive pulmonary embolism. *Indian Heart J*. 2018;70 Suppl 3(Suppl 3):S90-S95.

Mookadam M, Shamoun FE, Ramakrishna H, Obeid H, Rife RL, Mookadam F. Perioperative venous thromboembolic disease and the emerging role of the novel oral anticoagulants: an analysis of the implications for perioperative management. *Ann Card Anaesth*. 2015;18(4):517-27.

Moore AJE, Wachsmann J, Chamrathy MR, Panjikaran L, Tanabe Y, Rajiah P. Imaging of acute pulmonary embolism: an update. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(3):225-243.

Morrone D, Morrone V. Acute Pulmonary Embolism: Focus on the Clinical Picture. *Korean Circ J*. 2018;48(5):365-381.

Musset D, Parent F, Meyer G, Maître S, Girard P, Leroyer C, et al; Evaluation du Scanner Spirale dans l'Embolie Pulmonaire study group. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet*. 2002;360(9349):1914-20.

Nago N, Ishikawa S, Goto T, Kayaba K. Low cholesterol is associated with mortality from stroke, heart disease, and cancer: the Jichi Medical School Cohort Study. *J Epidemiol*. 2011;21(1):67-74.

Nicole Tran H, Klatsky AL. Lower risk of venous thromboembolism in multiple Asian ethnic groups. *Prev Med Rep*. 2019;13:268-269.

Nucifora G, Pellegrini P, Hysko F, Rashidi R, Igidbashian DM. Thrombolysis in acute nonmassive pulmonary embolism: potential role of multidetector-row spiral computed tomography in decision making. *Cardiovasc Revasc Med*. 2008;9(3):184-7.

Obradović S, Džudović B, Rusović S, Subota V, Obradović D. Gender-related differences in clinical presentation, electrocardiography signs, laboratory markers and outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Vojnosanit Pregl*. 2016;73(9):844-9.

Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40-50.

Ostovan MA, Ghaffari S, Pourafkari L, Dehghani P, Hajizadeh R, Nadiri M, et al. Modification of Simplified Pulmonary Embolism Severity Index and its Prognostic Value in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Heart Lung Circ*. 2016;25(2):184-90.

Oudkerk M, van Beek EJ, Wielopolski P, van Ooijen PM, Brouwers-Kuyper EM, Bongaerts AH, et al. Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study. *Lancet*. 2002;359(9318):1643-7.

Ozsu S, Abul Y, Orem A, Oztuna F, Bulbul Y, Yaman H, et al. Predictive value of troponins and simplified pulmonary embolism severity index in patients with normotensive pulmonary embolism. *Multidiscip Respir Med*. 2013;8(1):34.

Ozsu S, Ozlu T, Sentürk A, Uçar EY, Kırkıl G, Kadioğlu EE, et al; TUPEG Study Investigators. Combination and comparison of two models in prognosis of pulmonary embolism: results from TURkey Pulmonary Embolism Group (TUPEG) study. *Thromb Res*. 2014;133(6):1006-10.

Palareti G, Antonucci E, Dentali F, Mastroiacovo D, Mumoli N, Pengo V, et al. Patients with isolated pulmonary embolism in comparison to those with deep venous thrombosis. Differences in characteristics and clinical evolution. *Eur J Intern Med*. 2019;69:64-70.

Parast L, Cai B, Bedayat A, Kumamaru KK, George E, Dill KE, et al. Statistical methods for predicting mortality in patients diagnosed with acute pulmonary embolism. *Acad Radiol*. 2012;19(12):1465-73.

Parpia S, Takach Lapner S, Schutgens R, Elf J, Geersing GJ, Kearon C. Clinical pre-test probability adjusted versus age-adjusted D-dimer interpretation strategy for DVT diagnosis: A diagnostic individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(3):669-675.

Penaloza A, Verschuren F, Meyer G, Quentin-Georget S, Soulie C, Thys F, et al. Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2013;62(2):117-124.e2.

Perrier A. Pulmonary embolism: from clinical presentation to clinical probability assessment. *Semin Vasc Med*. 2001;1(2):147-54.

Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008;6(4):632-7.

Pongmoragot J, Rabinstein AA, Nilanont Y, Swartz RH, Zhou L, Saposnik G; Investigators of Registry of Canadian Stroke Network (RCSN) and University of Toronto Stroke Program for Stroke Outcomes Research Canada (SORCan [www.sorcan.ca]) Working Group. Pulmonary embolism in ischemic stroke: clinical presentation, risk factors, and outcome. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(6):e000372.

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200.

Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurolle B, Oliva VL, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(6):1415-20.

Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, Barré O, Bruckert F, Joseph T, et al. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology.* 2000;217(2):447-55.

Račkauskienė J, Gedvilaitė V, Matačiūnas M, Abrutyte M, Danila E. Prognostic value of Mastora obstruction score in acute pulmonary embolism. *Acta Med Litu.* 2019;26(4):191-198.

Ray P, Maziere F, Medimagh S, Lefort Y, Arthaud M, Duguet A, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide to predict complicated pulmonary embolism in patients aged 65 years and older: brief report. *Am J Emerg Med.* 2006;24(5):603-7.

Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuisen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA.* 2014;311(11):1117-24.

Salinger-Martinovic S, Dimitrijevic Z, Stanojevic D, Momčilović S, Kostic T, Koracevic G, Subotic B, et al. Renal dysfunction as intrahospital prognostic indicator in acute pulmonary embolism. *Int J Cardiol.* 2020;302:143-149.

Sanchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N, et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(2):168-73.

Santos AR, Freitas P, Ferreira J, Oliveira A, Gonçalves M, Faria D, et al. Risk stratification in normotensive acute pulmonary embolism patients: focus on the intermediate-high risk subgroup. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2019:2048872619846506.

Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:f2492.

Schrage B, Geelhoed B, Niiranen TJ, Gianfagna F, Vishram-Nielsen JKK, Costanzo S., Comparison of Cardiovascular Risk Factors in European Population Cohorts for Predicting Atrial



Fibrillation and Heart Failure, Their Subsequent Onset, and Death. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(9):e015218.

Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med.* 2007;146(3):211-22.

Sen HS, Abakay O, Tanrikulu AC, Sezgi C, Taylan M, Abakay A, et al. Is a complete blood cell count useful in determining the prognosis of pulmonary embolism? *Wien Klin Wochenschr.* 2014;126(11-12):347-54.

Sethwala A, Wang X, Sturm EE, Collins KL, O'Donnabhain R, Friedman ND. Predictive value of symptoms, signs and biomarkers on computed tomography pulmonary angiogram results. *Intern Med J.* 2018;48(1):55-59.

Singanayagam A, Scally C, Al-Khairalla MZ, Leitch L, Hill LE, Chalmers JD, et al. Are biomarkers additive to pulmonary embolism severity index for severity assessment in normotensive patients with acute pulmonary embolism? *QJM.* 2011;104(2):125-31.

Sista AK, Friedman OA, Dou E, Denvir B, Askin G, Stern J, et al. A pulmonary embolism response team's initial 20 month experience treating 87 patients with submassive and massive pulmonary embolism. *Vasc Med.* 2018;23(1):65-71.

Sista AK, Kuo WT, Schiebler M, Madoff DC. Stratification, Imaging, and Management of Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *Radiology.* 2017;284(1):5-24.

Soriano LA, Castro TT, Vilalva K, Borges MC, Pazin-Filho A, Miranda CH. Validation of the Pulmonary Embolism Severity Index for risk stratification after acute pulmonary embolism in a cohort of patients in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2019;45(1):e20170251.

Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 1992;85(2):462-8.

Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al; PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2317-27.

Stoeva N, Kirova G, Staneva M, Lekova D, Penev A, Bakalova R. Recognition of unprovoked (idiopathic) pulmonary embolism-Prospective observational study. *Respir Med.* 2018;135:57-61.

Sun Z. Multislice computed tomography angiography in the diagnosis of cardiovascular disease: 3D visualizations. *Front Med.* 2011;5(3):254-70.

Takach Lapner S, Stevens SM, Woller SC, Snow G, Kearon C. Age-adjusted versus clinical probability-adjusted D-dimer to exclude pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2018;167:15-19.

Tanabe Y, Yamamoto T, Murata T, Mabuchi K, Hara N, Mizuno A, et al. Gender Differences Among Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol.* 2018;122(6):1079-1084

Tang Y, Sampson B, Pack S, Shah K, Yon Um S, Wang D, et al. Ethnic differences in out-of-hospital fatal pulmonary embolism. *Circulation.* 2011;123(20):2219-25.

Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2008;358(10):1037-52.

Telo S, Kuluöztürk M, Deveci F, Kirkil G. The relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and pulmonary embolism severity in acute pulmonary embolism. *Int Angiol.* 2019;38(1):4-9.

Teter K, Schrem E, Ranganath N, Adelman M, Berger J, Sussman R, et al. Presentation and Management of Inferior Vena Cava Thrombosis. *Ann Vasc Surg.* 2019;56:17-23.

Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, Tripathi N, Horowitz JM. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Semin Intervent Radiol.* 2018;35(2):92-98.

Uhm JS, Jung HO, Kim CJ, Kim TH, Youn HJ, Baek SH, et al. Comparison of clinical and imaging characteristics and outcomes between provoked and unprovoked acute pulmonary embolism in Koreans. *J Korean Med Sci.* 2012;27(11):1347-53.

Ustabaşoğlu FE, Solak S, Kula O, Gunay B, Serez B, Tunçbilek N. The relationship between computed tomographic obstruction index and pulmonary vein cross-sectional area in acute pulmonary embolism. *Radiol Med.* 2020;125(3):265-271.

van der Hulle T, Dronkers CE, Klok FA, Huisman MV. Recent developments in the diagnosis and treatment of pulmonary embolism. *J Intern Med.* 2016;279(1):16-29.

Vazquez-Garza E, Jerjes-Sanchez C, Navarrete A, Joya-Harrison J, Rodriguez D. Venous thromboembolism: thrombosis, inflammation, and immunothrombosis for clinicians. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;44(3):377-385.

Verschuren F, Bonnet M, Benoit MO, Gruson D, Zech F, Couturaud F, et al. The prognostic value of pro-B-Type natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2013;131(6):e235-9.

Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2019;364:k4810.

Vögeli A, Ghasemi M, Gregoriano C, Hammerer A, Haubitz S, Koch D, et al. Diagnostic and prognostic value of the D-dimer test in emergency department patients: secondary analysis of an observational study. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(11):1730-1736.

Wadhwa V, Gutta NB, Trivedi PS, Chatterjee K, Ahmed O, Ryu RK, et al. In-Hospital Mortality Benefit of Inferior Vena Cava Filters in Patients With Pulmonary Embolism and Congestive Heart Failure. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;211(3):672-676.

Walter T, Apfaltrer P, Weilbacher F, Meyer M, Schoenberg SO, Fink C, et al. Predictive value of high-sensitivity troponin I and D-dimer assays for adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Exp Ther Med*. 2013;5(2):586-590.

Wändell P, Forslund T, Danin Mankowitz H, Ugarph-Morawski A, Eliasson S, Braunschwig F, et al. Venous thromboembolism 2011-2018 in Stockholm: a demographic study. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(4):668-673.

Wang Y, Wang P, Li H. Correlation study of pulmonary embolism and high-density lipoprotein cholesterol. *Clin Cardiol*. 2010;33(2):72-6.

Weekes AJ, Johnson AK, Troha D, Thacker G, Chanler-Berat J, Runyon M. Prognostic Value of Right Ventricular Dysfunction Markers for Serious Adverse Events in Acute Normotensive Pulmonary Embolism. *J Emerg Med*. 2017;52(2):137-150.

Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340-7.

White RH, Dager WE, Zhou H, Murin S. Racial and gender differences in the incidence of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2006;96(3):267-73.

Wood MK, Spiro SG. Pulmonary embolism: clinical features and management. *Hosp Med*. 2000;61(1):46-50.

Yamamoto T. Management of patients with high-risk pulmonary embolism: a narrative review. *J Intensive Care*. 2018;6:16.

Yan C, Wang X, Su H, Ying K. Recent Progress in Research on the Pathogenesis of Pulmonary Thromboembolism: An Old Story with New Perspectives. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6516791.

YAZICI S, KIRIŞ T, CEYLAN US, AKYÜZ Ş, UZUN AO, HACI R, et al. The accuracy of combined use of troponin and red cell distribution width in predicting mortality of patients with acute pulmonary embolism. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(Suppl 8):596-603.

Yoshikawa Y, Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, Takase T, Hiramori S, et al; COMMAND VTE Registry Investigators. Sex Differences in Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Venous Thromboembolism - From the COMMAND VTE Registry. *Circ J*. 2019;83(7):1581-1589.

Zhang YX, Li JF, Yang YH, Huang K, Miao R, Zhai ZG, et al. Identification of haptoglobin as a potential diagnostic biomarker of acute pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018;29(3):275-281.

Zhao S, Friedman O. Management of Right Ventricular Failure in Pulmonary Embolism. *Crit Care Clin*. 2020;36(3):505-515.

Zhou X, Wen W, Shan X, Qian J, Li H, Jiang T, Wang W, Cheng W, Wang F, Qi L, Ding Y, Liu P, Zhu W, Chen Y. MiR-28-3p as a potential plasma marker in diagnosis of pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2016;138:91-95.

Zhu H, Xue H, Wang GY, Xing YH, Li TS, Qian YY, et al. [Association between serum homocysteine and in-hospital death in patients with acute pulmonary embolism]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2013;41(9):756-60.

Zuin M, Rigatelli G, Faggian G, Zonzin P, Roncon L. Short-term outcome of patients with history of significant coronary artery disease following acute pulmonary embolism. *Eur J Intern Med*. 2016;34:e16-e17.

# ПРИЛОГ 1

## Информисани пристанак за испитаника

Институт за медицинску биохемију ВМА, Клиника за ургентну и интерну медицину  
ВМА

Информације за испитаника у оквиру испитивања у циљу израде докторске тезе под називом:

**"Значај одрживања хуморалних биомаркера из венске крви у предвиђању исхода код различитих подгрупа болесника са плућном тромбоемболијом"**

### Информације за испитаника на српском језику

Студија је заснована на клиничко-биохемијским истраживањима. У студију ће бити укључени искључиво пацијенти који дају писмени добровољни пристанак.

#### 1. Увод

Одређивање биомаркера код пацијената оболелих од плућне емболије (ПЕ) је део рутинског дијагностичког процеса и процене ризика смртности. ПЕ може бити спонтана или провоцирана под утицајем пролазних или дуготрајних фактора ризика. BNP и cTnI користе се за детаљнију процену ризика, док CRP има добру предиктивну вредност у предвиђању смртности у акутној ПЕ. Тотални холестерол се сматра значајним у дефинисању кардиоваскуларног ризика, а снижен ниво овог биомаркера повезује се са повећаном 30-то дневном смртношћу код оболелих од ПЕ. Биомаркери могу бити од велике помоћи у одабиру одговарајуће стратегије лечења као и праћењу одговора на примењену терапију.

#### 2. Циљ истраживања

Циљ истраживања је примена BNP, cTnI, CRP и холестерола у процени ризика смртности и одређивање терапије ПЕ.

#### 3. План истраживања

Пацијентима Клинике за ургентну и интерну медицину Војномедицинске академије са дијагнозом плућне тромбоемболије, биће узимани узорци периферне венске крви у оквиру стандардног дијагностичког поступка. У Институту за медицинску биохемију ВМА (5. спрат, поликлинички део) вршиће се обрада, чување и анализа узорака.

#### 4. Ризик

Процес узорковања крви је стандардизован и осим минималних ризика везаних за процес узимања крви из вене (хематом, психофизичка нелагодност), не постоје други ризици везани за овакве процедуре.

## **5. Значај истраживања**

Резултати ових испитивања би могли унапредити дијагностику, праћење болести и процену ефикасности терапије.

## **6. Тајност података**

Посебна пажња биће посвећена очувању тајности података и налаза пацијената укључених у студију. Подаци ће из евиденционих картона бити преношени у компјутерску базу путем посебног шифрованог система. Шифровање идентитета вршиће искључиво ординирајући лекар, а све информације о лечењу ће бити доступне испитанику.

## **7. Финансијске обавезе испитаника**

Испитаници укључени у студију немају никаквих финансијских трошкова везаних за лабораторијске анализе.

## **Контакти**

За све додатне информације и питања која се тичу здравственог стања и студије, испитаницима су доступни проф. др Слободан Обрадовић (0638017579), дипл.фарм.мед.биохем. Љиљана Јовановић (064 3551460) понедељком у периоду од 09:30h до 13:30h.

## **Добровољно учествовање и услови повлачења из студије**

Учешће испитаника у студији је потпуно добровољно. Повлачење из студије је у сваком тренутку могуће из било ког разлога.

## Формулар за пристанак испитаника

У оквиру понуђене Информације за испитанике, детаљно је описан поступак и извођење истраживања, као и његови потенцијални ризици и користи. Прочитао/ла сам Информацију за испитанике, она ми је била разумљива и пружила ми је довољно информација о испитивању у коме бих учествовао/ла. Имао/ла сам прилику да поставим питања везана за ово испитивање и добио/ла сам задовољавајуће одговоре.

Добровољно пристајем на све процедуре наведене у плану истраживања наведеног у оквиру Информације за пацијенте. Не одричем се својих законских права потписом овог информисаног пристанка. Добићу потписани примерак овог информисаног пристанка.

### Испитаник

_____	_____	_____
Име и презиме	Потпис	Датум

### Истраживач (особа која је добила пристанак)

_____	_____	_____
Име и презиме	Потпис	Датум

### Сведок\*

_____	_____	_____
Име и презиме	Потпис	Датум

\*Сведок није обавезан осим у случајевима када испитаник није у стању да чита (слепило, неписменост). У тој ситуацији неопходно је да сведок надгледа цео поступак потписивања информисаног пристанка.

## БИОГРАФИЈА

Љиљана Јовановић рођена је у Крушевцу 05.10.1986. године. Добитник је Вукове дипломе за постигнут изузетан општи успех у учењу и владању у току школовања у основној и средњој школи, и носилац је бројних признања и стипендије Фонда за подстицање развоја младих талената општине Крушевац. Дипломирала је 2011. године на Фармацеутском факултету у Београду на смеру за медицинску биохемију.

Након обављеног приправничког стажа на Војномедицинској академији 2011/2012. године запослена је у Институту за медицинску биохемију. Радила је на позицијама на Одсеку за ургентне анализе (2012-2016. године), Одсеку за протеинску дијагностику (2016/2017. године) и Одсеку за хематологију и хемостазу од 2018. године до данас.

Од 2013. године предавач је на више стучних састанака у оквиру програма континуиране едукације на Институту за медицинску биохемију, Војномедицинске академије. Бави се научно-истраживачким радом и први аутор је 6 радова од који су 2 објављена на "sci" листи:

Obradovic S, Dzudovic B, Subotic B, Matijasevic J, Mladenovic Z, Bokan A, Trobok J, Pekovic S, Salinger-Martinovic S, **Jovanovic Lj**, Kos Lj, Kovacevic-Preradovic T, Nikolic M, Miloradovic V, Kovacevic-Kuzmanovic A, Zec N, Markovic-Nikolic N, Srdanovic I, Gluvcic Z, Kafedzic S, Pancevacki S, Neskovic A, Konstantinides S. Predictive value of heart failure with reduced versus preserved ejection fraction for outcome in pulmonary embolism. ESC Heart Fail. 2020; doi: 10.1002/ehf2.13015. Epub ahead of print. PMID: 32936530.

**Jovanović Lj**, Subota V, Stavrić M, Džudović B, Subotić B, Novčić N, et al. Different predictive value for short-term all-cause mortality with commonly used biomarkers regarding the cause of pulmonary embolism. Vojnosanitetski pregled, 2019;(00):103-103.

**Jovanovic Lj**, Subota V, Stavric M, Subotic B, Dzudovic B, Novicic N, et al. Biomarkers for the prediction of early pulmonary embolism related mortality in spontaneous and provoked thrombotic disease. Clin Chim Acta. 2019; 492:78-83.

**Jovanović Lj**, Vasić Lazić M, Šijan Gobeljić M. Clinical use of PINP and  $\beta$ CTX as bone turnover markers in novel treatment of osteoporosis. MD-Medical Data. 2018;10(3): 131-134.

**Jovanović Lj**, Pejović J, Bošković B. Biochemical disorders in children with rare diseases. MD-Medical Data. 2015;7(2): 147-154.

**Jovanović Lj**, Mijušković Z, Pejović J, Jovanović B, Obradović D. Lažno povišene vrednosti CK-MB kod pacijenata sa migrenom. MD-Medical Data. 2015;7(1): 061-063.

Положила је тест и остварила чланство у Менси Србије 2015. године. Поседује лиценцу Коморе биохемичара Србије. Говори енглески језик.



## Образац 1

### ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Љиљана Јовановић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

Значај одређивања хуморалних биомаркера из венске крви у предвиђању исхода код различитих подгрупа болесника са плућном тромбоемболијом

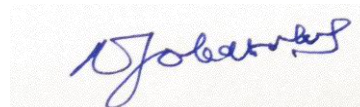
која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу 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,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Београду \_\_\_\_\_, 01.09.2020. године,



потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Љиљана Јовановић,

дозвољавам

не дозвољавам

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

Значај одређивања хуморалних биомаркера из венске крви у предвиђању исхода код различитих подгрупа болесника са плућном тромбоемболијом

која је одбрањена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, 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

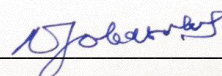
не дозвољавам<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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.

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
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

У Београду \_\_\_\_\_, 01.09.2020. \_\_\_\_\_ године,



\_\_\_\_\_

потпис аутора

<sup>2</sup> 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/>