



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Бојана М. Узелац

**Иницијална вредност про-инфламаторних и
анти-инфламаторних интерлеукина као
маркера у процени тежине акутне плућне
тромбоемболије**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2026.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Bojana M. Uzelac

**Baseline Levels of Pro-inflammatory and
Anti-inflammatory Interleukins as Markers for
Assessing the Severity of Acute Pulmonary
Thromboembolism**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2026.

Идентификациона страница докторске дисертације

Аутор
Име и презиме: Бојана (Милоја) Узелац
Датум и место рођења: 13.04.1979. Прибој на Лиму
Садашње запослење: Универзитетски клинички центар Србије
Докторска дисертација
Наслов: „Иницијална вредност про-инфламаторних и анти-инфламаторних интерлеукина као маркера у процени тежине акутне плућне тромбоемболије“
Број страница: 145
Број слика: 1; број графикана: 31; број табела: 40
Број библиографских података: 201
Установа и место где је рад израђен: Универзитетски клинички центар Србије
Научна област (УДК): Медицинске науке
Ментор: титула, име и презиме, звање, назив факултета/института и универзитета доц. др Сања Станковић, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације: Број: 01-9971/11-7 Датум: 27. 09. 2022. године

Апстракт

Увод: Плућна тромбоемболија (ПТЕ) је један од водећих узрока кардиоваскуларног mortalитета и захтева брзу дијагностику и адекватну стратификацију ризика. Циљ рада био је испитивање значаја про-инфламаторних и анти-инфламаторних интерлеукина као биомаркера тежине ПТЕ.

Методологија: Истраживање је спроведено у Универзитетском клиничком центру Србије и обухватило је 138 испитаника: 69 пацијената са акутном ПТЕ и 69 здравих испитаника. Анализирани су различити серумски биомаркери, као и индекси изведени из хемограма. Тежина ПТЕ је одређивана на основу ESC водича, а ризик од 30-дневног mortalитета је процењиван на основу sPESI скорa. ЕКГ промене су идентификоване и бодоване према Daniel-овом ЕКГ скору. За статистичку анализу коришћени су t-тест, Mann-Whitney-ев тест, Spearman-ова корелација, логистичка регресија и ROC анализа.

Резултати: Испитаници са ПТЕ имали су значајно више вредности WBC, неутрофила, CRP, IL-1, IL-6, IL-8 и IL-10. Високу дискриминативну вредност за идентификацију ПТЕ показали су IL-6, IL-8 и IL-10, док су више вредности IL-6 биле повезане са тежином болести и вишим sPESI скором. Вредности SII, NLR, dNLR и NPR биле су значајно више, а LMR ниже код пацијената са ПТЕ. Параметри оксидативног стреса (NO, H₂O₂) и антиоксидативни ензими (CAT, GSH) били су повишени, док су ниже вредности SOD и NO корелирале са вишим sPESI скором. ПТЕ пацијенти су имали више вредности fQRSTa, као и Daniel-овог ЕКГ скорa, који је корелирао са тежином ПТЕ и sPESI скором. Qanadli индекс био виши код ПТЕ средње-високог и високог ризика. Независни предиктори тежине ПТЕ били су dNLR, Daniel-ов ЕКГ скор и Qanadli индекс.

Закључак: dNLR, IL-6, Daniel-ов ЕКГ скор и fQRSTa издвајају се као потенцијално нови биомаркери ПТЕ.

Abstract

Introduction: Pulmonary thromboembolism (PTE) is one of the leading causes of cardiovascular mortality and requires rapid diagnosis and adequate risk stratification. The aim of this study was to evaluate the significance of pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins as biomarkers of PTE severity.

Methodology: The study was conducted at the University Clinical Center of Serbia and included 138 subjects: 69 patients with acute PTE and 69 healthy controls. Different serum biomarkers and hemogram-derived indices were analyzed. PTE severity was assessed according to ESC guidelines, while 30-day mortality risk was estimated using the sPESI score. ECG changes were identified and evaluated using the Daniel ECG score. Statistical analysis included t-test, Mann-Whitney test, Spearman correlation, logistic regression and ROC analysis.

Results: Patients with PTE had significantly higher values of WBC, neutrophils, CRP, IL-1, IL-6, IL-8 and IL-10. IL-6, IL-8 and IL-10 showed high discriminatory value for PTE identification, while elevated IL-6 values were associated with greater disease severity and higher sPESI scores. SII, NLR, dNLR and NPR values were significantly higher, while LMR values were lower in PTE patients. Oxidative stress parameters (NO, H₂O₂) and antioxidant enzymes (CAT, GSH) were elevated, whereas lower SOD and NO values correlated with higher sPESI scores. PTE patients had higher fQRSTa and Daniel ECG score values, which correlated with PTE severity and sPESI score. The Qanadli index was higher in intermediate-high and high-risk PTE. Independent predictors of PTE severity were dNLR, Daniel ECG score and Qanadli index.

Conclusion: dNLR, IL-6, Daniel ECG score and fQRSTa may represent important diagnostic and prognostic biomarkers in acute PTE.

Захвалница

Најтежи део писања дисертације представљала ми је ова захвалница, јер је понестало речи за све људе који су ми помогли на тако важном и дугачком путу.

Најпре, хвала мојим родитељима, Милоју и Борики, зато што су веровали у мене, школовали ме и безрезервно подржавали целог живота

Мојој деци, Милету и Нађи, хвала за стрпљење, подршку и љубав чиме ме чине најсрећнијом мајком. Они су мој вечити мотив и извор енергије за све што сам урадила у животу!

Затим, хвала колегама из УКЦС на помоћи, несебично подељном знању и њиховом времену које су одводили за мене.

Велику помоћ и подршку у свим етапа израде ове дисертације имала сам од професора Владимира Јаковљевића и професора Владимира Живковића са екипом колега са Медицинског факултета у Крагујевцу.

Захвална сам професору Зорану Букумирићу на значајној и несебичној помоћи око статистичке обраде података за ову дисертацију.

Last but not least, хвала мојој менторки, доценткињи Сањи Станковић, без које сигурно не бих успела да завршим овај рад. У њој, нисам само имала стручну и техничку подршку коју очекујете од ментора приликом озбиљног и захтевног писања, као што је докторска дисертација. Било је тренутака када смо сви, укључујући и мене сумњали да је могуће доћи до овог тренутка и завршити тако велики изазов. Она једина никада није. Није имала ни најмању сумњу да ћу сигурно успети. Управо је та њена вера у мене била пресудна енергија која је инспирисала и изнела ову докторску дисертацију.

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
1.1. Општи аспекти акутне плућне тромбоемболије.....	1
1.2. Епидемиологија акутне плућне тромбоемболије	1
1.3. Фактори ризика	1
1.4. Клинички значај и патофизиологија акутне ПТЕ	3
1.4.1. Хемодинамски поремећаји.....	3
1.4.2. Поремећаји респирације.....	3
1.4.3. Нова схватања у патофизиологији акутне ПТЕ.....	4
1.5. Постављање дијагнозе акутне ПТЕ	4
1.5.1. Клиничка слика.....	4
1.5.2. Процена клиничке вероватноће за плућну тромбоемболију	5
1.5.3. Д-димер.....	6
1.5.4. Електрокардиограм.....	7
1.5.5. Мултидетекторска компјутеризована томографија са пулмоангиографијом (МДСТ-РА, скраћено СТРА).....	9
1.5.6. Ехокардиографија.....	10
1.6. Прогностичка евалуација акутне плућне тромбоемболије	10
1.6.1. Биомаркери у процени ризика.....	10
1.6.2. Стратификација ризика пацијената.....	11
1.7. Инфламација и акутна плућна тромбоемболија	13
1.7.1. Биомаркери инфламације: WBC, неутрофили, CRP, индекси добијени из хемограма	13
1.7.2. Биомаркери инфламације: интерлеукини	14
1.7.2.1. Фамилија интерлеукина 1 (IL-1)	14
1.7.2.2. Интерлеукин 6 (IL-6)	14
1.7.2.3. Интерлеукин 8 (IL-8)	15
1.7.2.4. Интерлеукин 10 (IL-10)	15
1.7.3. Инфламаторни налази на СТРА.....	16
1.8. Оксидативни стрес и акутна плућна тромбоемболија.....	16
1.9. Лечење акутне плућне тромбоемболије	17
1.9.1. Хемодинамска и респираторна подршка	17
1.9.2. Антикоагулантна терапија	18
1.9.3. Реперфузиона терапија	18
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ	20
2.1. Циљеви студије	20
2.2. Хипотезе студије	21

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	22
3.1. Дизајн студије.....	22
3.2. Испитивана популација.....	22
3.3 Узорковање.....	22
3.3.1. Дефинисање дијагностичких процедура за ПТЕ	22
3.3.2. Дефинисање тежине ПТЕ	23
3.4. Испитиване варијабле.....	24
3.5. Методе одређивања биохемијских параметара	25
3.6. Методе одређивања параметара редокс статуса	25
3.6.1. Одређивање индекса липидне пероксидације (TBARS).....	25
3.6.2. Одређивање водоник пероксида (H_2O_2).....	25
3.6.3. Одређивање супероксид анјон радикала (O_2^-)	25
3.6.4. Одређивање нитрита (NO_2^-).....	26
3.7. Методе одређивања параметара антиоксидационог система заштите.....	26
3.7.1. Одређивање каталазе (CAT).....	26
3.7.2. Одређивање супероксид дисмутазе (SOD)	26
3.7.3. Одређивање редукованог глутатиона (GSH)	26
3.8. Одређивање концентрације интерлеукина	26
3.9. Снага студије и величина узорка	27
3.10. Статистичка обрада података.....	27
4. РЕЗУЛТАТИ	28
4.1. Демографске и клиничке карактеристике испитаника.....	28
4.1.1. Старост.....	28
4.1.2. Пол	29
4.1.3. Коморбидитети	30
4.1.4. Артеријски крвни притисак (ТА)	31
4.2. Стратификација ризика плућне тромбоемболије	32
4.2.1. PESI скор.....	32
4.2.2. sPESI скор	33
4.2.3. ESC класификација.....	33
4.2.4. Одељење хоспитализације пацијената	34
4.3. ЕКГ	34
4.3.1. Учесталост ЕКГ промена код испитаника у истраживању	34
4.3.2. Daniel-ов ЕКГ скор	36
4.3.3. QRS/Т угао у фронталној равни (fQRSTa).....	39
4.4. Лабораторијски параметри	42
4.4.1. Биохемијски параметри из узорака артеријске крви	42

4.5.2. Основни биохемијски параметри из узорака венске крви.....	42
4.4.3. Индекси изведени из хемограма	44
4.4.4. Интерлеукини	46
4.4.5. Параметри оксидативног стреса и антиоксидативне заштите.....	53
4.5. Радиографски налази на СТРА	62
4.5.1. Локализација ПТЕ	62
4.5.2. Qanadli индекс	64
4.5.3. Инфламаторни налази на СТРА код испитаника са ПТЕ.....	66
4.6. Униваријабилни логистички регресиони модели са sPESI скором као зависном варијаблом.....	67
4.7. Мултиваријабилни логистички регресиони модел са sPESI ризиком као зависном варијаблом.....	68
4.8. Униваријабилна ординална логистичка регресија са степеном тежине ПТЕ као зависном варијаблом.....	70
4.9. Мултиваријабилна ординална логистичка регресија са степеном ПТЕ као зависном варијаблом.....	71
5. ДИСКУСИЈА	73
6. ЗАКЉУЧЦИ.....	86
7. СКРАЋЕНИЦЕ	87
9. БИОГРАФИЈА	102
10. БИБЛИОГРАФИЈА	103
ПРИЛОГ 1.....	105
ИНФОРМИСАНИ ПРИСТАНАК БОЛЕСНИКА	105
Образац 1 – Изјава аутора о оригиналности докторске дисертације	108
Образац 2 – Изјава аутора о искоришћавању докторске дисертације.....	109
Образац 3 – Изјава аутора о истоветности штампане и електронске верзије докторске дисертације.....	111

1. УВОД

1.1. Општи аспекти акутне плућне тромбоемболије

Венски тромбоемболизам (ВТЕ) се манифестује кроз два клиничка ентитета, дубоком венском тромбозом (ДВТ) и акутном плућном тромбоемболијом (ПТЕ).

Под ПТЕ се подразумева нагла, делимична или потпуна опструкцију крвотока у плућној артерији или њеним гранама, изазвана емболусом (1). Застој крви онемогућава дистрибуцију и размену гасова, те долази до настанка поремећаја односа вентилације и перфузије. Осим тога, механичка опструкција протока крви кроз плућне артерије, заједно са лучењем вазоконстрикторних супстанци, повећава плућну васкуларну резистенцију. То може довести до оптерећења десне срчане коморе и њене инсуфицијенције, што у најтежим случајевима има за последицу настанак кардиогеног шока и смрти (2). Најчешће исходиште тромба је из дубоких вена ногу, одакле емболизацијом стижу у плућну циркулацију, а врло ретко, узрок ПТЕ могу бити и ваздух, масноћа и туморске ћелије (3).

1.2. Епидемиологија акутне плућне тромбоемболије

ВТЕ представља трећи по учесталости акутни кардиоваскуларни синдром, након инфаркта миокарда и možданог удара. Годишња стопа инциденције ПТЕ креће се од 39–115 на 100 000 (4,5). Према подацима из САД, инциденца ПТЕ у општој популацији износи 1/1000 са око 250 000 случајева годишње (6). После 40. године живота, учесталост плућне емболије се удвостручује са сваком деценијом (7).

Укупна једногодишња смртност код ПТЕ пацијената, према резултатима PIONEER студије, је била 24%, а стопа рецидива током 10-годишњег праћења 30% (8). ПТЕ је узрок до 300 000 смртних случајева годишње у САД, а у шест европских земље са укупном популацијом од 454,4 милиона, процењује се да је број смртних случајева повезано са ВТЕ у 2004. години био већи од 370 000 (5,9). Од ових пацијената, 34% је умрло изненада или у року од неколико сати од почетка болести, пре започињања терапије (9). Сматра се да око једне трећине пацијената са срчаним застојем и безпулсном електричном активношћу (енг. pulseless electrical activity, PEA) у основи, уствари, има непрепознату ПТЕ (10).

1.3. Фактори ризика

Фактори ризика за ПТЕ према пореклу могу бити стечени или урођени (конгенитални), а према значају јаки (више од 10 пута повећан ризик за ВТЕ), умерени („odds ratio“ 2-9) или слаби фактори ризика („odds ratio“ <2). Сматра се да је око 20% плућних емболија непознатог порекла (идиопатска ПТЕ) (11,12).

У *стечене* факторе спадају траума, операције, инфекције, имобилизација са дуготрајним лежањем (13), малигне болести (нарочито карциноми панкреаса, плућа, желуца, мозга и хематолошки малигнитети) (14). Орални контрацептиви који садрже естроген су такође повезани с повишеним ризиком за развој ВТЕ и сматрају се најчешћим фактором ризика за ВТЕ код жена у репродуктивном периоду (15).

Урођени предиспонирајући фактори за настанак ПТЕ су наследне тромбофилије (16). Најчешће наследне тромбофилије су мутација фактора V Leiden и гена за протромбин, које у популацији европског порекла имају преваленцу 3%-7%, односно 1%-2% (17). Остале урођене тромбофилије су дефицит антитромбина III, протеина С,

протеина S; абнормалности фибриногена, плазминогена или активатора плазминогена; резистенција на активирани протеин C.

Од стечених тромбофилија најчешћи је антифосфолипидни синдром, а у ову групу спада и инфекција вирусом хумане имунодефицијенције (енг. Human immunodeficiency virus -HIV), везано како за саму болест, тако и фармакотерапију HIV (18).

Приближно 25% пацијената са ВТЕ има у основи малигну болест, а преживљавање пацијената са ПТЕ у овој групи је мање у односу на оне без малигнитета (14).

Поред овог традиционалног концепта фактора ризика за ПТЕ, подаци из новије литературе указују и на друге узрочнике. Велика ретроспективна студија, која је обухватила 17.903 пацијента са ПТЕ у Кини, идентификовала је ниску амбијенталну температуру као нови фактор ризика, који повећава ризик од настанка ПТЕ за 84%, при чему ефекат траје до 72 сата (19).

Синдром опструктивне апнеје–хипопнеје у сну (OSAHS) идентификован је као фактор ризика за ПТЕ, са приближно троструко већом вероватноћом за настанак ПТЕ, независно од других познатих фактора ризика (20).

У Табели 1. приказани су фактори ризика за ПТЕ (12).

Табела 1. Фактори ризика за настанак ПТЕ

Јаки фактори ризика	
• Преломи доњих екстремитета/операција замене кука или колена/повреда кичмене мождине	
• Хоспитализација због инфаркта миокарда, атријалне фибрилације/флатера уназад 3 месеца	
• Тешка траума	
• Претходна ВТЕ	
• Антифосфолипидни синдром	
• Тромбофилија (хомозигот за фактор V Leiden, протромбин 20210, дефицит антитромбина)	
Умерени фактори ризика	
• Артроскопска операција колена	
• Аутоимуне болести (Сјорженов синдром, реуматоидни артритис, системски еритемски лупус)	
• Конгестивна срчана или плућна инсуфицијенција	
• Малигнитети (нарочито метастатска болест); хемиотерапија	
• Инфекције (пнеумонија, уринарна инфекција, HIV)	
• Хормонска терапија (in vitro фертилизација, орални контрацептиви)	
• Централна венска линија	
Слаби фактори ризика	
• Мировање у кревету дуже од 3 дана/дуже путовање авионом или колима	
• Старија животна доб	
• Лапароскопска хирургија	
• Порођај/пуерперијум	
• Кардиоваскуларни фактори ризика (дијабетес, хипертензија, гојазност)	
• Варикозне вене	

1.4. Клинички значај и патофизиологија акутне ПТЕ

1.4.1. Хемодинамски поремећаји

Десна комора је систем ниског отпора и високог капацитета, што значи да је прилагођена да боље толерише повећано пред-оптерећење (eng. preload), од повећаног накнадног оптерећења (eng. afterload). У акутној ПТЕ долази до емболизације тромба из дубоких вена (најчешће доњих екстремитета) у плућну циркулацију и оклузије плућне артерије или њених грана. Ако је више од 30-50% укупног попречног пресека плућног артеријског корита опструирано тромбом, долази до повећања плућног артеријског притиска (енг. pulmonary artery pressure, PAP) (12).

Сама опструкција и хипоксична вазоконстрикција у захваћеном делу плућа доводе до повећања плућне васкуларне резистенције (енг. pulmonary vascular resistance, PVR), а исти ефект у незахваћеним подручјима плућа настаје услед ослобађања хуморалних медијатора, попут серотонина и тромбоксана A₂ из активираних тромбоцита (21,22). Нагло повећање PVR за последицу има акутну дилатацију десне коморе (енг. right ventricle, RV) са повећањем запремине и притиска у њој, повећања напетости зида и истезања миоцита. У покушају да се ово компензује, време контракције RV се продужава, док неурохуморална активација доводи до инотропне и хронотропне стимулације. Заједно са системском вазоконстрикцијом, ови регулаторни механизми повећавају PAP, побољшавају проток кроз опструирано плућно васкуларно корито, чиме се привремено стабилизује системски крвни притисак. Међутим, обим тренутне адаптације је ограничен, пошто RV (танких зидова и ненавикунта на висок притисак) није у стању да генерише средњи PAP >40 mmHg (12).

Због акутног повећања накнадног оптерећења, десна комора не може довољно да се растерети и шири се, гурајући интервентрикуларни септум према левој комори (енг. left ventricle, LV). Као резултат, пуњење LV је отежано и може довести до смањења минутног волумена срца (енг. cardiac output, CO), системске хипотензије и хемодинамске нестабилности. Повећани притисак у зиду десне коморе омета коронарни проток крви и доводи до исхемије. Најзад, истезање анулуса трикуспидалног залиска доводи до трикуспидалне регургитације, што даље смањује проток крви из десне коморе (23,24).

1.4.2. Поремећаји респирације

Најважнији респираторни поремећај представља артеријска хипоксемија, до које доводи више механизма.

1) Услед редистрибуције циркулације из области поремећеног крвотока у неоклудирана подручја, долази до неусклађености између вентилације и перфузије (енг. ventilation/perfusion ratio, V/Q). Делови плућа захваћени емболијом настављају да се вентилирају, упркос смањеној перфузији или њеном одсуству, што доводи до повећања V/Q односа, повећања укупног мртвог простора плућа и настанка хипоксемије. У незахваћеним деловима плућа са нормалном вентилацијом, прекомерна перфузија услед редистрибуције крвотока доводи до сниженог V/Q односа. Када венска крв пролази кроз ове делове плућа, она не стиже да се оксигенише у потпуности и доприноси настанку хипоксемије. Регионална бронхоконстрикција, уз губитак сурфактанта, може довести до настанка ателектаза и даљег смањења V/Q односа (25,26).

2) Уласком венске крви у системску артеријску циркулацију без проласка кроз вентилисане делове плућа, настаје *интрапулмонални шант* крви (27).

3) *Интракардијални (десно-леви) шант* се обично дешава кроз отворени форамен овале (лат. foramen ovale patent), а настаје услед повишеног притиска у десној преткомори, који превазилази притисак у левој (28).

4) Најзад, *низак минутни волумен срца* доводи до повећане екстракције кисеоника у ткивима, чиме се смањује парцијални притисак кисеоника у венској крви. Пролазак овакве крви кроз делове плућа захваћене емболијом, појачава ефекат сниженог V/Q односа и доприноси хипоксемији (26).

Повећање мртвог простора у акутној ПТЕ отежава ефикасну елиминацију угљен-диоксида. Међутим, ретко долази до хиперкапније, јер медуларни хеморецептори региструју било какав пораст артеријског рСО₂ и повећавају укупну минутну вентилацију, снижавајући тако артеријски рСО₂ на нормалу, а често и испод нормале. Дакле, због повећане укупне минутне вентилације, већина пацијената са ПТЕ има хипокапнију и респираторну алкалозу.

Налаз хиперкапније код акутне ПТЕ одражава масивну емболију праћену значајним повећањем и анатомског и физиолошког мртвог простора, уз немогућност респираторних мишића да одрже значајно повећање минутне вентилације (29).

1.4.3. Нова схватања у патофизиологији акутне ПТЕ

Савремени концепт патофизиологије ПТЕ указују на комплексу корелацију и унакрсну активацију више процеса од којих су најважнији повреда ендотелне слузнице, инфламација и тромбоза (30,31). Стрес услед акутне ПТЕ активира симпатички нервни систем и стимулише ослобађање адреналина и кортизола, што доводи до повећања броја неутрофила и смањења броја лимфоцита. Овај акутни инфламаторни одговор покреће активацију тромбоцита и регрутовање неутрофила (32,33). Заједно са оштећењем ендотелног слоја, они утичу на ослобађање инфламаторних цитокина. Цитокини имају потенцијал да индукују тромбозу покретањем адхезије и агрегације тромбоцита, као и подстицањем вазоконстрикције. Про-инфламаторни цитокини, као што су IL-1 β , IL-6 и IL-8, активирају ткивни фактор (TF) и испољавају про-коагулантне ефекте (34).

Новија сазнања указују и на улогу оксидативног стреса у патофизиологији ПТЕ. Показано је да производња слободних радикала (енг. reactive oxygen species, ROS) појачава експресију ткивног фактора (TF), који даље покреће стварање тромбина и активира систем коагулације (35). Супероксид (O₂⁻) и водоник-пероксид (H₂O₂) су означени као главни ROS укључени у регулацију ћелијског метаболизма. Такође, показана је улога NADPH оксидазе као једног од најважнијих извора ROS у активацији тромбоцита (36).

1.5. Постављање дијагнозе акутне ПТЕ

1.5.1. Клиничка слика

Постављање дијагнозе ПТЕ је остао изазов, обзиром да клинички знаци и симптоми акутне ПТЕ нису специфични. У већини случајева, ПТЕ се презентује новонасталом диспнејом, боловима у грудима, пресинкопом/синкопом или хемоптизијама. Према резултатима PIONEER II студије, најчешћи клинички знаци ПТЕ су тахипнеја (54%), тахикардија (24%), пукоти (18%), ослабљен дисајни шум (17%), наглашен 2. тон над пулмоналним ушћем (15%) и дистензија југуларних вена (14 %) (37). У ретким случајевима, прва клиничка манифестација ПТЕ може бити хемодинамска нестабилност, праћена опструктивним кардиогеним шоком, а настаје тек кад је више од 30-50% плућног артеријског стабла оклудирано емболусима (12).

Хипоксемија је честа, мада $\leq 40\%$ пацијената са ПТЕ има нормалну сатурацију кисеоником артеријске крви (SaTO₂) (12,38). У неким случајевима ПТЕ може бити асимптоматска или случајно откривена током дијагностичке обраде за другу болест.

1.5.2. Процена клиничке вероватноће за плућну тромбоемболију

Клинички предикциони скорови служе за процену ниске, средње или високе вероватноће за постојање ПТЕ, бодовањем више клиничких варијабли. Најчешће употребљивани су Велсов (Wells) (39) и ревидирани Женева (Geneva) (40) скор (Табеле 2. и 3). Оба предикциона скор су поједностављена у циљу клиничке примењивости и независно валидирана. Њихов дијагностички учинак је сличан, како показују директна проспективна поређења.

У мета анализи која је обухватала 31.215 пацијената утврђена је пулована преваленца за ПТЕ за Welss-ов и ревидирани Женева скор: ниска вероватноћа 6% и 9%, средња вероватноћа 23% и 26%, висока клиничка вероватноћа 49% и 76% (41).

Одређивање Велсовог скор је приказано у Табели 2.

Табела 2. Welss-ов скор

Варијабла	Бодови
Претходна епизода пте или двт	1,5
Срчана фреквенца >100 у минути	1,5
Операција или имобилизација унутар 4 недеље	1,5
Клинички знакови двт	3
Малигна болест	1
Хемоптизије	1
Алтернативна дијагноза је мање вероватна	3
Клиничка вероватноћа (тростепени скор)	
Ниска	0-1
Средња	2-6
Висока	>6
Клиничка вероватноћа (двостепени скор)	
ПТЕ није вероватна	0-4
ПТЕ је вероватна	>5

Одређивање ревидираног Женева скорa је приказано у Табели 3.

Табела 3. Ревидирани Женева скор

Варијабла	Бодови
Претходна епизода ПТЕ или ДВТ	3
Срчана фреквенца 75-94/мин	3
Срчана фреквенца >95/мин	5
Операција или прелом у претходних месец дана	2
Хемоптизије	2
Активни малигнитет	2
Једнострани бол у нози	3
Бол у нози на дубоку венску палпацију или једнострани оток	4
Старосна доб > 65 година	1
Клиничка вероватноћа (тростепени скор)	
Ниска	0-3
Средња	4-10
Висока	>11
Клиничка вероватноћа (двостепени скор)	
ПТЕ није вероватна	0-5
ПТЕ је вероватна	>6

1.5.3. Д-димер

Код пацијента, који на основи клиничких предикционих скорова, имају високу вероватноћу за акутну ПТЕ, одређујемо вредности Д-димера. Нивои Д-димера у плазми су повишени због присуства акутне тромбозе и истовремене активације коагулације и фибринолизе. Његова негативна предиктивна вредност је висока, те нормалани нивои Д-димера чини ПТЕ мало вероватном (42).

С друге стране, позитивна предиктивна вредност повишених вредности Д-димера је ниска, те овај тест није од користи за потврђивање ПТЕ (12). Наиме, Д-димер може бити повишен и у другим стањима (малигне болести, повреде, тешке инфекције или инфламаторних болести, трудноћа) (43,44).

Познато је да ниво Д-димера у плазми расте са животном доби, те специфичност овог теста постепено опада са годинама на ~10% код пацијената старијих од 80 година. Употреба референтних вредности прилагођених узрасту (године x 10 mg/L изнад 50 година) може побољшати перформансе Д-димера код старијих особа (45).

1.5.4. Електрокардиограм

Акутно оптерећење десне коморе, њена дилатација, дисфункција и могућа исхемија, у комбинацији са хипоксијом и инфламацијом, изазивају бројне, али недовољно специфичне електрокардиографске (ЕКГ) промене.

Према мета анализи ЕКГ промена код 8,209 ПТЕ пацијената (46), најчешћа срчана аритмија је синусна тахикардија (око 40% пацијената), мада се виђа и атријална фибрилација (енг. atrial fibrillation, AF) (скоро увек код пацијента са претходним срчаним обољењима).

Неки од ЕКГ налаза могу указивати на оптерећење десне коморе: S1Q3T3 (McGinn-White знак), новонастали комплетан или инкомплетан блок десне гране Хисовог снопа (RBBB/iRBBB), инверзија Т таласа (енг. T-wave inversion, TWI) у одводима V1-V4 (енг. RV strain) или симултана инверзија Т таласа у антериорним и инфериорним одводима (47).

У покушају квантификовања ЕКГ промена и побољшања њихове предиктивне вредности, Daniel и сарадници (48) су 2001. године развили систем бодовања који је додељивао поене (0 до 21) на ЕКГ промене (тахикардија, S1Q3T3 образац, RBBB/iRBBB и инверзије Т таласа у V1–V4) које су предвиђале повећан плућни артеријски притисак. Утврдили су да Daniel-ов ЕКГ скор одговара степену перфузионог дефекта на вентилационо-перфузионој сцинтиграфији плућа, као и да резултат већи од 8 предвиђа лошије клиничке исходе, укључујући смрт, шок или респираторну инсуфицијенцију.

Ови налази су потврђени и у наредним студијама које су сем компоненети Daniel-ов скор из оригиналне студије испитивале и налазе елевације ST сегмента у одводу aVR и AF. Нађено је да свих 6 ЕКГ налаза сугеришу акутно оптерећење десне коморе и да су повезани са већом вероватноћом од настанка циркулаторног шока и смртог исхода од плућне емболије унутар 30 дана (46,49).

У Табели 4 приказано је одређивање Daniel-овог ЕКГ скорa.

Табела 4. Daniel-ов ЕКГ скор

ЕКГ налази		бодови
Тахикардија (>100/min)		2
Инкомплетни блок десне гране Хисовог снопа		2
Комплетни блок десне гране Хисовог снопа		3
Инверзија Т (TWI) таласа у свим одводима V1-V4		4
TWI у одводу V1		
	одсутно	0
	<1mm	0
	1-2mm	1
	>2mm	2
TWI у одводу V2		
	одсутно	0
	<1mm	1
	1-2mm	2
	>2mm	3
TWI у одводу V3		
	одсутно	0
	<1mm	1
	1-2mm	2
	>2mm	3
Q зубац у одводу III		1
Инвертован Т талас у одводу III		1
Ако је приступан налаз S1Q3T3, додати		2
Максималан збир		21

QRS/Т угао у фронталној равни (fQRSTa) се дефинише као апсолутна разлика између осе QRS комплекса и осе Т таласа (50). Лако се може израчунати из 12-каналног ЕКГ записа, а већине модерних машина ову вредност директно бележи у заглављу ЕКГ

папира. fQRSTa се описује као индикатор хетерогености вентрикуларне реполаризације, предвиђајући лошу прогнозу код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом, акутним инфарктом миокарда и вентрикуларним аритмијама (51).

Оптерећење притиском десне коморе, њена дилатација, хипоксија и исхемијска повреда које настају у ПТЕ, могу се манифестовати повећањем fQRSTa (52).

1.5.5. Мултидетекторска компјутеризована томографија са пулмоангиографијом (MDCT-PA, скраћено СТРА)

У свакодневној клиничкој пракси, СТРА се сматра „златним стандардом“ за постављање дијагнозе акутне ПТЕ. Она се заснива на директном приказу тромба, било као централни дефект у пуњењу унутар крвног суда окружен контрастним материјалом, тзв. знак „поло бомбоне“ (енг. polo mint), када се посматра попречни пресек или као налаз „железничке пруге“ (енг. railway sign), када се посматра паралелно са уздужном осовином крвног суда. Такође се може уочити ексцентрични или мурални дефект у пуњењу, који формира оштар угао са зидом суда или потпуна оклузија дилатираног крвног суда услед дефекта у пуњењу. Када је тромб посебно велики, локализован у бифуркацији пулмоналног стабла, назива се „седластим емболусом“ (53).

Ови налази се разликују од хроничне ПТЕ, која се манифестује као интралуминалне мембране, калцификације, реканализација тромба и дефекти у пуњењу који су прилепљени за зид и формирају тупе углове и конкавне површине.

Помоћу СТРА се могу процењивати и ефекти ПТЕ на хемодинамику, најпре као знаци дисфункције десне коморе.

Канадлијев индекс (Qanadli score) или индекс опструкције је полуквантитативна метода за процену тежине акутне ПТЕ на основу СТРА снимака (54). Овај скор мери обим оклузије пулмоналних артерија и користи се за процену хемодинамског утицаја емболије. Његово израчунавање почиње са идентификацијом захваћених сегмената.

Плућа се деле на 10 сегмената артерија (три за горње режњеве, две за средњи режањ и лингулу, и пет за доње режњеве) по сваком плућном крилу (укупно 20 сегмената) и за сваки сегмент се одређује да ли постоји оклузија тромбом. Према овом скору, емболус на проксималнијем нивоу има вредност једнаку броју сегментних артерија, које дистално излазе из захваћеног нивоа. Затим се одређује *тежински фактор за резидуалну перфузију* (d): без тромба = 0; делимично оклузивни тромб = 1; потпуна оклузија = 2 и он се додељује сваком захваћеном сегменту. Изоловани субсегментни емболус се сматра еквивалентним делимично оклузивној сегментној артерији (вредност од 1). Ако је захваћена лобарна или главна артерија, бодови за све сегментне гране које произлазе из ње се сабирају. Укупан максимални могући скор износи 40 бодова (20 сегмената × 2 бода по сегменту).

Проценат опструкције васкулатуре израчунава се дељењем укупног броја поена пацијента са максималним могућим резултатом (40) и множењем тог резултата са 100.

Формула за израчунавање:
$$\text{Qanadli score} = \frac{\Sigma(n \times d)}{40} \times 100$$
, где је:

n = број захваћених сегменталних артерија.

d = тежински фактор за степен опструкције.

Qanadli score се често користи у комбинацији са другим клиничким параметрима, попут нивоа биомаркера (нпр. тропонина) и ехокардиографских налаза (нпр. RV дилатација), како би се одредила укупна тежина стања и стратегија лечења (55).

1.5.6. Ехокардиографија

Ехокардиографија се не препоручује као део дијагностичког алгоритма код пацијената који су хемодинамски стабилни и нормотензивни, а имају сумњу на ПТЕ. С друге стране, код хемодинамски компромитованих пацијената са високом клиничком вероватноћом за ПТЕ и без других очигледних узрока, недвосмислени знаци оптерећења притиском десне коморе, посебно специфични ехокардиографски налази (знак 60/60, McConnell-ов знак или тромби у десном срцу), оправдавају хитну примену реперфузионе терапије за ПТЕ, ако хитна ЦТ ангиографија није доступна (12,56).

Дилатација десне коморе се описује код више од једне четвртине пацијената са акутном ПТЕ на трансторакалној ехокардиографији (ТТЕ, енг. transthoracic echocardiography) и користи се у стратификацији ризика болести. Поред дилатације, ехокардиографски знаци дисфункције RV су и: хипокинезија, парадоксални покрети септума према левој комори, McConnell-ов знак (хипокинезија слободног зида десне коморе, са поштедом врха) и трикуспидна регургитација (57).

Комбинација више ехокардиографских параметара, као нпр. убрзаног времена плућног избацавања (енг. pulmonary artery acceleration time, PAAT), мерено у излазном тракту RV <60ms са вршним систолним градијентом преко трикуспидне валвуле <60mmHg (знак „60/60“) или са McConnell-овим знаком, снажно сугеришу ПТЕ (58).

Такође, комбинација велике хипокинетичне RV са McConnell-овим знаком и знаком „60/60“ означена је као најбољи ехокардиографски критеријум за RV дисфункцију. Ипак, ове промене су присутно код свега 12-20% ПТЕ пацијената (59). Смањена функције десне коморе изражено преко TAPSE (енг. tricuspid annular plane systolic excursion) може такође бити присутна код пацијената са ПТЕ. Слободни тромби у десном срцу су ретки, виђају се у 4-18% пацијената који имају клиничку слику акутне масивне ПТЕ. Повезани су са високим раним морталитетом, посебно код пацијената са RV дисфункцијом (60).

1.6. Прогностичка евалуација акутне плућне тромбоемболије

1.6.1. Биомаркери у процени ризика

Биомаркери (скраћено од биолошки маркери) се дефинишу као објективно мере-ни и евалуирани показатељи нормалних биолошких процеса, патолошких процеса или одговора на терапијску интервенцију. Лабораторијски биомаркери који се најчешће користе у стратификацији ризика раног (болничког и 30-дневног) морталитета код пацијента са акутном ПТЕ процењују оптерећење десне коморе и оштећење миокарда (12).

1) Биомаркери оптерећења десне коморе су натриуретски пептиди (енг. brain natriuretic peptide, N-terminal pro b-type natriuretic peptide; BNP, NT-proBNP). Они се секретују из кардиомиоцита, као одговор на њихово истезање услед оптерећења десне коморе притиском и волуменом. Повећане вредности BNP и NT-proBNP у акутној ПТЕ указују на дисфункцију десне коморе и поремећену хемодинамику. Мета-анализа је показала да 51% од 1132 пацијента са акутном ПТЕ има повишене вредности BNP или NT-proBNP при пријему, са већим ризиком од ране смрти и ризиком од нежељеног клиничког исхода (61). Ниске вредности BNP или NT-proBNP поуздано искључују ране неповољне исходе, показујући високу сензитивност и негативну предиктивну вредност (62). Међутим, њихова специфичност је ограничена, јер се повишени нивои виђају и код старијих особа; код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом, атријалном фибрилацијом или хроничном бубрежном болешћу (61).

2) Биомаркери оштећења миокарда су срчани тропонини. Њихове повишене вредности код ПТЕ пацијената одражавају акутно оштећење миокарда настало услед наглог пораста плућне васкуларне резистенције и RV оптерећења. Мета-анализа 60 студија, са преко 25 хиљада пацијената, показала је снажну повезаност нивоа тропонина са ин-хоспиталним и 30-дневним морталитетом, дисфункцијом десне коморе, хемодинамском нестабилношћу и пријемом у јединицу интензивног лечења (ICU). Ова повезаност се одржава без обзира на то да ли се користе конвенционални (сTnI, сTnT) или високосензитивни (hs-сTnI, hs-сTnT) тестови (63,64). Такође, повишене концентрације тропонина биле су повезане са повећаним ризиком од смртог исхода и код оних ПТЕ пацијената који су били хемодинамски стабилни при презентацији (OR 5.9, 95% CI 2.7-13.0) (65).

У проспективној мултицентричној кохорти концентрације hs-сTnT <14 pg/mL имале су значајну негативну предиктивну вредност од 98% за искључивање нежељеног клиничког исхода код хемодинамски стабилних пацијената са ПТЕ (66). Ипак, тропонини имају релативно ниску специфичност за ПТЕ, јер повишене вредности могу бити присутне и у другим стањима као што су акутни коронарни синдром, срчана инсуфицијенција, миокардитис, хронична бубрежна болест и сепса. Такође, нормалне вредности тропонина не искључују ПЕ (67).

3) Остали биомаркери. Поред стандардних, нови биомаркери у акутној ПТЕ су били предмет проучавања многих студија. NGAL (енг. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), cystatin C и процењена јачина гломерулске филтрације, као индикатори акутног оштећења бубрега, су се показали као предиктори лоше 30-дневне прогнозе пацијената са акутном ПТЕ (12).

1.6.2. Стратификација ризика пацијената

Према тренутно важећим смерницама, European Society of Cardiology (ESC) Guidelines 2019, тежина акутне ПТЕ доказане на СТРА се клинички стратификују према ризику за рани (интрахоспитални и 30-дневни) морталитет (12). На основу ове класификације, пацијенти се могу имати високи, средњи или низак ризик за рани смртни исход. (Пацијенти интермедијарног ризика могу имати средње-низак или средње-висок ризик, што ће бити објашњено у даљем тексту.)

Први корак у овој стратификацији јесте препознавање високоризичних пацијента, тј. оних који имају хемодинамску нестабилност. Иста се дефинише као потреба за кардиопулмоналном ресусцитацијом; потреба за вазопресорима како би се постигао систолни крвни притисак ≥ 90 mmHg, уз попутне знаке хипоперфузије виталних органа; затим, развој перзистентне хипотензије са систолним крвним притиском ≤ 90 mmHg или његовим падом за ≥ 40 mmHg током 15 минута, а који није узрокован новонасталом аритмијом, хиповолемијом или сепсом.

Као најопсежније валидирани клинички скорови за стратификацију ризика 30-дневног морталитета пацијената са акутном ПТЕ, користе се PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) (68) и његова поједностављена верзија, sPESI (Simplified Pulmonary Embolism Severity Index) (69).

Израчунавање PESI и sPESI скорa, као и стратификација ризика на основу ових параметара дата је у Табели 5.

Табела 5. Клинички скорови за стратификацију ризика 30-дневног морталитета пацијената са акутном ПТЕ

Параметри	PESI	sPESI
Године	Старост у годинама	1 бод (ако је > 80 год.)
Мушки пол	+ 10 бодова	-
Малигнитет	+ 30 бодова	1 бод
Хронична срчана инсуфицијенција	+ 10 бодова	1 бод
Хронична плућна болест	+ 10 бодова	
Срчана фреквенца $\geq 110/\text{min}$	+ 20 бодова	1 бод
Систолни крвни притисак $< 100 \text{ mmHg}$	+ 30 бодова	1 бод
Респираторна фреквенца $> 30/\text{min}$	+ 20 бодова	-
Температура $< 36 \text{ C}$	+ 20 бодова	-
Измењен ментални статус	+ 60 бодова	-
Сатурација артеријске крви кисеоником $< 90\%$	+ 20 бодова	1 бод
Стратификација ризика за 30-дневни морталитет		
Класа 1: ≤ 65 бодова, веома низак ризик (0-1,6%)		0 бодова: ризик за 30-дневни морталитет 1,0% (95% ci 0.0-2.1%) ≥ 1 бод: ризик за 30-дневни морталитет 10,9% (95% ci 8.5-13.2%)
Класа 2: 66-85 бодова, низак ризик (1,7-3,5%)		
Класа 3: 86-105 бодова, умерен ризик (3,2-7,1%)		
Класа 4: 106-125 бодова, висок ризик (4,0-11,4%)		
Класа 5: > 125 бодова, веома висок ризик (10,0-24,5%)		

PESI класе I и II или sPESI од 0 су поуздани предиктори ПТЕ ниског ризика и чине око 1/3 пацијената са ПТЕ.

Пацијенте средњег ризика дефинише PESI III-IV и sPESI ≥ 1 . Пацијенти из ове групе, који имају и налаз дисфункције RV (на ехокардиографији или СТРА) и повишене вредности срчаних биомаркера (тропонина) у плазми, класификују се у категорију средње-високог ризика. Хемодинамска нестабилност, комбинована са ПТЕ потврђеном на СТРА и/доказом о дисфункцији RV на трансторакалној ехокардиорафији, довољна је да се пацијент класификује као високоризична ПТЕ. У овим случајевима, није потребно ни израчунавање PESI, нити одређивање Тропонина или других срчаних биомаркера (12).

У Табели 6 је приказана класификација тежине ПТЕ у 4 категорије, према тренутно важећим ESC водичима.

Табела 6. Класификација акутне ПТЕ

Ризик раног морталитета		Индикатори ризика			
		Хемодинамска нестабилност	PESI III-IV sPESI ≥ 1	Дисфункција RV на ТТЕ или на СТРА	Повишене вредности Тропонина
Висок		+	(+)	+	(+)
Средњи	Средње- висок	-	+	+	+
	Средње- низак	-	+	Један или ниједан позитиван	
Низак		-	-	-	-

1.7. Инфламација и акутна плућна тромбоемболија

Савремено разумевање ПТЕ превазилази концепт пуке механичке опструкције плућне циркулације, већ наглашава значај посредовања инфламаторних процеса. Инфламација утиче најпре на оштећење ендотела, што активира коагулационе путеве, регрутује неутрофиле и моноците и омогућава стварање, раст и нестабилност тромба. С друге стране, сама плућна емболија индукује локалну и системску инфламацију услед исхемије и хипоксије, чиме се ствара *circulus vitiosus*. Њиме су ефекти ПТЕ додатно погоршани, посебно они који се односе на хемодинамику десне коморе.

Ипак, тај рани системски инфламаторни одговор у ПТЕ се временом губи, што је показано у студији Stewart и сарадника (70), где је, након значајног пораста инфламаторних биомаркера (IL- 6, CRP, мијелопероксидаза, DD) у фази акутне ПТЕ, после три месеца дошло до њиховог смањења код већине пацијената (преко 80%).

1.7.1. Биомаркери инфламације: WBC, неутрофили, CRP, индекси добијени из хемограма

Повезаност параметра инфламације са акутном ПТЕ је показана у бројним истраживањима, кроз концепт назван тромбо-инфламација (71-74).

Вредности белих крвних зрнаца (енг. white blood cells, WBC) $\geq 11.000\text{mm}^3$ су означене као независан предиктор 30-дневног морталитета код пацијената са акутном ПТЕ. Такође, повишен број неутрофила (и процентуално и апсолутно) корелира са неповољним исходима и краткорочним морталитетом ПТЕ пацијената (71).

Високе концентрације С-реактивног протеина (енг. C-Reactive Protein, CRP) код ПТЕ, као реактанта акутне фазе, повезане су са активацијом инфламаторних и прокоагулантних механизма, укључујући индукцију експресије ткивног фактора (TF) у моноцитима, ћелијама глатких мишића и ендотелним ћелијама. Показано је да вредности CRP-а директно корелирају са тромботским оптерећењем, а овај маркер има значај и у процени ризика од морталитета и раних компликација (72,73).

Нова истраживања индекса добијених из хемограма показала су снажну повезаност са плућном емболијом. Они се дефинишу као:

Systemic Immune-Inflammation Index (SII) = број тромбоцита $\times$ број неутрофила/број лимфоцита;

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)= апсолутни број неутрофила/апсолутни број лимфоцита;

Derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR)= апсолутни број неутрофила/(апсолутни број леукоцита-неутрофила);

Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR)= апсолутни број тромбоцита/ апсолутни број лимфоцита;

Neutrophil-to-Platelet Ratio (NPR)= апсолутни број неутрофила /апсолутни број тромбоцита;

Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR)= апсолутни број лимфоцита/ апсолутни број моноцита.

До сада је познато да индекси добијени из хемограма могу предвидети прогнозу код пацијената са малигнитетом, улцерозним колитисом, Кроновом болешћу, можданим ударом, сепсом и хроничном опструктивном болешћу плућа (ХОБП). Слично томе, показано је да су NLR и PLR обећавајући биомаркери за предвиђање прогнозе код пацијената са акутном плућном тромбоемболијом (75-79).

1.7.2. Биомаркери инфламације: интерлеукини

Интерлеукини (IL) су група нискомолекуларних гликопротеина које продукују леукоцити, са важном улогом у регулацији имунолошких процеса, диференцијацији и мотилитету ћелија. Деле се на про-инфламаторне (IL-1 β , IL-6 и IL-8) и анти-инфламаторне цитокине (IL-4, IL-10 и IL-13). Постоје ограничена истраживања о улози IL у плућној тромбоемболији. Од раније је познато да про-инфламаторни цитокини делују као про-коагуланси, активирајући ткивни фактор (енг. „tissue factor“, TF) (31,34).

1.7.2.1. Фамилија интерлеукина 1 (IL-1)

Породица интерлеукина 1 (IL-1) обухвата укупно 11 чланова, међу којима су највише проучавани IL-1 α и IL-1 β . Њих производе стимулирани моноцити и макрофаги, а у мањој мери неутрофили и остале ћелије (80).

IL-1 β је продукт активације инфлазома (NLR family pyrin domain-containing-3, NLRP3), мултипротеинског комплекса који се формира у одговору на разне патогене надражаје, укључујући и хипоксију, путем HIF-1 α механизма (81,82). Активација инфлазома такође индукује ослобађање TF из моноцита и макрофага и генерисање неутрофилних екстрацелуларних замки (енг. Neutrophil Extracellular Traps, NETs) (83).

Ослобађање IL-1 β покреће каскаду про-инфламаторних сигнала који регрутују и активирају леукоците, индукују ослобађање других цитокина и доприноси стварању про-коагулантне средине кроз имунолошки посредовану тромбозу (81).

Новије студије указују на значај IL-33, још једног члана фамилије цитокина IL-1 и његових ST2 рецептора у пулмоналној инфламацији. Када се IL-33 веже за ST2L (главни мембрански рецептор), активирају се сигнални путеви који промовишу инфламацију, укључујући активацију NF- κ B (енг. nuclear factor- κ B) и MAPK (енг. mitogen-activated protein kinases). sST2 (растворљиви облик), делује као "замка" за IL-33, спречавајући његово везивање за ST2L и тиме инхибирајући про-инфламаторне сигнале (84). Нивои sST2 се повећавају у инфламаторним стањима и корелирају са тежином болести. У ретким студијама новијег датума које су се бавиле улогом овог сигналног пута (IL-33/ST2) у акутној ПТЕ, показано је да снижени нивои IL-33 и повећани нивои sST2 представљају значајне биомаркере за дијагнозу и предвиђање морталитета (85).

1.7.2.2. Интерлеукин 6 (IL-6)

Интерлеукин 6 (IL-6) је најважнији про-инфламаторни цитокин, који се синтетише као одговор на различите стимулансе, укључујући инфекцију, трауму и инфламацију. Примарно га производе макрофаги, Т-лимфоцити и ендотелне ћелије. Његова концентрација може бити повишена код атеросклерозе, инфаркта миокарда, дијабетеса тип 2 и гојазности. Има више значајних улога у процесу тромбо-инфламације (86).

1) IL-6 индукује синтезу протеина акутне фазе у јетри, као што су: серумски амилоид А (SAA), Ц-реактивни протеин (CRP), α 1-кисели гликопротеин, хаптоглобин, α 1-антитрипсин, фибриноген, компонента комплемента 3 (C3) и церулоплазмин (80).

2) Такође, IL-6 учествује у регулацији имунолошког одговора преко диференцијације CD4⁺ Т лимфоцита у Th17 ћелије. Може инхибирати трансформацију CD4⁺ Т ћелија у регулаторне Т ћелије (Treg) које имају анти-инфламаторну функцију, чиме се поспешује про-инфламаторни одговор. Исти ефекат IL-6 постиже стимулisaњем продукције других про-инфламаторних цитокина из Т ћелија (IL-17, IL-21 и IL-22) или деловањем у синергији са њима (IL-1 β и TNF- α) (86). Затим, доприноси активацији NF- κ B сигналног пута у Т ћелијама, што је важно за експресију гена укључених у инфламацију и имунолошки одговор. IL-6 стимулише пролиферацију и диференцијацију Б лимфоцита, као и преживљавање плазма ћелија. Осим тога, има улогу у производњи васкуларног ендотелног фактора раста (VEGF) чиме се подстиче ангиогенеза и повећана васкуларна пермеабилност у акутној фази инфламације.

3) IL-6 стимулише и продукцију ткивног фактора, који игра кључну улогу у иницирању спољног пута коагулације. Такође, индукује синтезу фибриногена и повећава експресију инхибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), што смањује фибринолизу и повећава ризик од формирања тромба (87).

Преко стимулације синтезе тромбопоетина у јетри повећани нивои IL-6 доводе до инфламаторне тромбоцитозе, што резултују појачаном агрегацијом тромбоцита и тромбозом. IL-6 изазива дисфункцију ендотела, повећава његову пермеабилност и поспешује адхезију леукоцита и тромбоцита. Овај процес погодује формирању NETs, које играју значајну улогу у појачаној коагулацији и стабилизацији тромба (83).

IL-6 је главни про-инфламаторни цитокин повезан са прогресијом дубоке венске тромбозе. У контексту акутне ПТЕ, идентификован је и као прогностички маркер тежине болести, у смислу да повишени серумски нивои IL-6 корелирају са лошијим клиничким исходима (12,88).

1.7.2.3. Интерлеукин 8 (IL-8)

Интерлеукин 8 (IL-8) се већином синтетише у моноцитима, макрофагима и ендотелним ћелијама, а његову секрецију стимулишу други про-инфламаторни цитокини (као што су TNF и IL-1), липополисахариди и живе бактерије.

IL-8 се везује за своје рецепторе CXCR1 и CXCR2 на површини неутрофила, што изазива хемотаксију и активацију ових ћелија, привлачећи их у подручје инфламације. IL-8 поспешује експресију молекула адхезије (као што су ICAM-1 и VCAM-1) на ендотелним ћелијама и повећава пропустљивост ендотелне баријере. Ово омогућава интеракцију између ендотелних ћелија и циркулишућих тромбоцита и леукоцита (89).

Поред тога, IL-8 може директно утицати на активацију тромбоцита, чиме се повећава њихова агрегација и стварање тромба. IL-8 такође подстиче формирање NETs, које ослобађају активирани неутрофили (83).

У студији Bontekoe и сарадника нађени су значајно повишени нивои IL-8 код свих пацијената са ПТЕ у поређењу са здравим појединцима. Такође, пацијенти са масивном ПТЕ су имали значајно више нивое IL-8 у поређењу са ниско- и средње ризичним пацијентима (34).

1.7.2.4. Интерлеукин 10 (IL-10)

IL-10 (интерлеукин 10) је један од најзначајнијих анти-инфламаторних цитокина. Синтетишу га Т-лимфоцити и скоро сви остали леукоцити, као и моноцити и макрофаги. Он инхибира продукцију про-инфламаторних цитокина као што су TNF- α , IL-6 и IL-1 β , чиме индиректно смањује активацију ендотела и тромбоцита, важних покретача тромбогенезе (90).

IL-10 такође инхибира експресију TF на моноцитима и макрофагима, делујући анти-коагулантно. Има заштитну улогу на ендотелне ћелије, тако што смањује оксидативни стрес и инфламаторну активацију (91).

У контексту тромбозе и плућне тромбоемболије, IL-10 има протективну улогу, помажући у модулацији имунолошког одговора. Његова способност да смањи инфламацију и стабилизује ендотелне ћелије чини га важним регулатором у спречавању и ублажавању тешких форми ПТЕ.

1.7.3. Инфламаторни налази на СТРА

Радиолошки налази на СТРА су у свим препорукама прихваћени као начин постављања дефинитивне дијагнозе ПТЕ. Међутим, поред ових дијагностичких налаза, описане су и паренхимске и плеуралне инфламаторне абнормалности на СТРА, за сада нејасне тачне инциденца код ПТЕ пацијената.

Ограничен број студија је испитивао налазе плеуралних излива, консолидација, налаза „млечног стакла“ (енг. ground-glass opacities, GGO) и лимфаденопатију. Од њих, најчешће се описују плеурални изливи, присутни код око 20-30% пацијената са акутном ПТЕ (92). Углавном се јављају као реактивни изливи у оквиру инфламаторног одговора на плућни инфаркт или као последица повећаног притиска у плућним судовима услед тромбозе. Консолидације и инфаркције плућа представљају инфламаторни одговор на хипоксију и оштећење плућног ткива, а могу се видети код приближно 10-30% пацијената (93). Налаз GGO у неопструисаним деловима плућа код пацијента са акутном ПТЕ највероватније је повезан са прерасподелом крвотока из опструираних подручја плућа (94). Сматра се да се инфламаторне промене на СТРА чешће јављају код пацијената са периферним, него са централним емболијама.

1.8. Оксидативни стрес и акутна плућна тромбоемболија

Оксидативни стрес се дефинише као дисбаланс између производње слободних радикала (ROS) и способности антиоксидативног система да их неутралише и спречи њихово штетно деловање (95). Он доводи до оштећења ћелија и ткива и игра важну улогу у настанку бројних патолошких стања: малигна обољења, пулмолошка обољења (ХОБП), сепса, венска тромбоза, акутна ПТЕ.

У патофизиологији ПТЕ учествује неколико врста ROS, при чему кључну улогу имају NOX ензими (NADPH оксидазе). NOX2 генерише супероксидни анјон ($O_2^{\bullet-}$) кроз трансфер електрона са NADPH на молекул кисеоника, што се сматра почетном тачком у стварању других ROS. Његова улога у акутној ПТЕ је настанак поремећаја васкуларне хомеостазе, смањене доступности азот-моноксида (NO) и повећане агрегације тромбоцита. Водоник-пероксид (H_2O_2) настаје дисмутацијом супероксида, коју катализује ензим супероксид-дисмутаза (SOD). Релативно је стабилан и може дифундовати кроз ћелијске мембране, чиме постаје важан сигнални молекул. Када се акумулира, може се конвертовати у високо реактивне врсте, попут хидроксилног радикала ($\bullet OH$), који је најреактивнији и најопаснији ROS. Може изазвати директно оштећење ДНК, протеина и липида, што доприноси инфламацији и оштећењу ткива. Пероксинитрит ($ONOO^-$) настаје реакцијом супероксид анјона са азот-моноксидом (NO); високо је реактиван и изазва нитрацију протеина, липидну пероксидацију и оштећење ћелијских компоненти, доприносећи ендотелној дисфункцији. Супероксид анјон и водоник-пероксид покрећу низ сигналних путева који резултирају инфламаторним одговором и активацијом коагулације. Хидроксилни радикал и пероксинитрит су посебно важни због своје способности да директно оштећују ендотел и повећавају васкуларну пермеабилност (95-97).

Између више механизма који су везани за настанак оксидативног стреса у акутној ПТЕ, истичу се три: исхемија-реперфузија, промене у ламинарном стресу смицања (енг. shear stress) тока крви и активација леукоцита (35,96-99).

Током исхемије и реперфузије, високи нивои ROS се генеришу у ендотелним ћелијама, што доводи до промењене митохондријске динамике и апоптозе. Активацијом NOX2 ензима, реперфузија доводи до веће продукције оксидационих агенаса него исхемија. Уобичајен ламинарни стрес смицања тока крви активира p38 MAP киназни пут, који стимулише производњу NO и штити функцију ендотела (99). Студија Chatterjee и сарадника пружила је доказе да ендотел осећа прекид протока крви током плућне исхемије преко механо-сигнализацијског каскадног пута који деполаризује мембране ендотелних ћелија и активира фагоцитну изоформу NOX2 за генерисање ROS и NO (98). ROS стимулишу коагулацију повећањем експресије ткивног фактора у ендотелним ћелијама, моноцитима и васкуларним глатким мишићним ћелијама (95).

TBARS (thiobarbituric acid reactive substances) је аналитички метод који се користи за мерење нивоа липидне пероксидације у узорцима, што је показатељ оксидативног стреса. Метод мери присуство малондиалдехида (MDA) и сличних једињења који се стварају током оксидације липида. TBARS тест детектује и квантификује производе ове реакције, јер MDA реагује са тиобарбитурном киселином и формира комплекс који се може спектрофотометријски мерити (100).

У нормалним физиолошким условима, антиоксиданси су одговорни за заштиту ћелија од оксидативног стреса, а то укључује ензиме који хватају слободне радикале, као што су супероксид дисмутаза (SOD), каталаза (CAT) и глутатион пероксидаза (GSH-Px). GSH-Px редукују оксидоване липиде у њихове нетоксичне метаболите и на тај начин могу смањити васкуларна оштећења. Поред својих антиоксидативних својстава, GSH-Px повећавају биорасположивост NO катализовањем његовог ослобађања из s-нитрозотиола и смањујући липидне пероксиде. Такође, GSH-Px појачавају инхибицију функције тромбоцита од стране NO смањењем липид-хидроксипероксидазе (LOOH) (101,102).

Дефицит GSH-Px у плазми доводи до повећања пероксида у плазми који могу деактивирати NO. Показано је да урођени GSH-Px3 дефицит смањује биорасположивост NO и доводи до хиперактивности тромбоцита и повећаног ризика од артеријске тромбозе. Ниски нивои GSH-Px1 и GSH-Px3 се повезују са развојем васкуларних болести (103).

ROS и оксидативни стрес представљају кључне компоненте које повезују инфламацију и тромбозу у контексту акутне ПТЕ (104,105).

Такође, њихова улога у ендотелној дисфункцији, активацији коагулације и инфламацији чини их потенцијалним циљевима за терапеутске интервенције усмерене на смањење оксидативног стреса и побољшање васкуларне функције.

1.9. Лечење акутне плућне тромбоемболије

Према важећим смерницама из 2019. године, терапија акутне ПТЕ се базира на три основне компоненте: 1) хемодинамску и респираторну подршку; 2) антикоагулантну терапију и 3) реперфузију (12).

1.9.1. Хемодинамска и респираторна подршка

Смернице ESC препоручују пажљиву примену течности ради повећања волумена, уз употребу вазопресора у циљу побољшање функције RV, ако је неопходно. Најефикаснији вазопресор за побољшање системске хемодинамике је Noradrenalin, а примена је ограничена на пацијенте у кардиогеном шоку. Уколико десна комора не реагује на

вазопресоре, могу се применити хируршке интервенције или екстракорпорална мембранска оксигенација (ЕСМО) (12).

Оксигенотерапија је индикована код хипоксемичних пацијента, са сатурацијом артеријске крви кисеоником (SaO_2) испод 90%. У тежим случајевима могу бити потребне и додатне технике оксигенације, укључујући употребу високо-проточног (енг. high flow) кисеоника, неинвазивне или инвазивне механичке вентилације (MV) (106). Смернице саветују избегавање MV, када је то могуће, због њених потенцијално негативних хемодинамских ефеката. Када је MV неопходна, користити мале дисајне волумене (приближно 6 mL/kg телесне масе) у покушају одржавања плато притиска на крају експиријума 30 cmH₂O и опрезно подешавање позитивног притиска на крају експиријума (PEEP) (12).

1.9.2. Антикоагулантна терапија

Антикоагулантна терапија је основа лечења и ВТЕ и ПТЕ, и спроводи се у три фазе: почетној, дугорочној (у прва три месеца) и као продужени третман.

Код пацијената са високом или средњом клиничком вероватноћом за ПТЕ антикоагулантна терапија треба да започне одмах, док се чекају резултати дијагностичких тестова. Ово се обично спроводи применом нискомолекуларног хепарина (LMWH) подесног за телесну тежину, Fondaparinux-а или интравенског нефракционисаног хепарина (UFH) (12). Предност се даје LMWH и Fondaparinux-у у односу на UFH због мањег ризика од великих крварења и тромбоцитопеније изазване хепарином (НП). UFH се обично користи код пацијената са хемодинамском нестабилношћу (где ће бити потребна реперфузиона терапија), озбиљним оштећењем бубрежне функције (клиренс креатинина <30 ml/min) и код трудница. Деценијама уназад, антагонисти витамина К (VKA) су били стандард у лечењу оралним антикоагулансима, уз преклапање са LMWH. Таква комбинована терапија се наставља најмање 5 дана до постизања терапијских вредности INR у распону 2,0- 3,0 два узастопна дана. Недостаци су: одложени почетак дејства, потреба за парентералном терапијом, интеракција са храном богатом витамином К и са другим лековима, утицај генетских фактора на њихов метаболизам и елиминацију.

У последњих неколико година, 4 директна орална антикоагулантна лека (DOAC) су одобрена за терапију ВТЕ (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) (107). Имају предност што се могу примењивати у фиксним дозама без потребе за рутинским лабораторијским мониторингом, а подједнако су ефикасни као и комбинација LMWH са VKA (warfarin, аспеносумарол, phenprocoumon и fluindione), уз значајно мањи ризик од озбиљних крварења (108). Ограничења примене DOAC су везана за зависност њиховог клиренса од функције јетре и бубрега.

Смернице American College of Chest Physicians (ACCP) из 2021. године предност дају DOAC у односу на VKA у дуготрајној терапији ВТЕ код пацијената без малигнитета (107). Код пацијената са ВТЕ повезаним са малигним болестима остаје препорука за примену LMWH, пре него VKA. Предност VKA се даје код екстремне гојазности, озбиљног бубрежног оштећења или присуства антифосфолипидног синдрома (12).

1.9.3. Реперфузиона терапија

Према ESC смерницама из 2019. године, за хемодинамски нестабилне ПТЕ пацијенте, са перзистентном хипотензијом и/или знаковима опструктивног шока, индикована је тромболитичка терапија (12). Примена тромболитичке терапије се препоручује унутар првих 48 сати од почетка болести, с тим да постоје бенефити и код пацијента који су имали симптоме 6-14 дана (109). Тромболитички агенси доводе до

лизирања тромба конвертовањем нативног плазминогена у плазмин, који разграђује фибрин у тромбу. Одобрена су три лека: alteplase, streptokinase, urokinase. Рекомбинантни активатор ткивног плазминогена (rtPA), тј. alteplase има предност у односу на тромболитике прве генерације (streptokinase, urokinase) (110). Бенефити тромболитичке терапије код тешких форми ПТЕ су: побољшање плућног артеријског притиска, плућне перфузије и ехокардиографска редукција дилатације десне коморе; смањења тегоба пацијента; спречавање нових ВТЕ и морталитета. Обзиром на висок морталитет високоризичних ПТЕ и хемодинамских бенефита тромболитичке терапије, једина контраиндикација за њену примену је активно, неконтролисано крварење (111).

Студија Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) (112) је испитивала значај тромболитичке терапије у групи пацијената са средњим ризиком (са присуством RV дисфункције и повишеним нивоима тропонина). Поређени су ефекти терапије у две групе пацијената: они који су примали хепарин и тенектеплазу или плацебо и хепарин. Тромболитичка терапија је била повезана са значајним смањењем ризика од хемодинамске нестабилности или колапса, али је то праћено повећаним ризиком од тешких екстракранијалних и интракранијалних крварења. У овој студији, стопе смртности у року од 30 дана биле су ниске у обе групе лечења, иако су мета-анализе указале на смањење смртности повезане са плућном емболијом и укупне смртности за чак 50–60% након тромболитичког лечења у категорији средњег ризика.

Механичка реперфузиона терапија се заснива на увођењу катетера у плућне артерије перкутаним трансфеморалним путем. Примењују се различите врсте катетера преко ког се спроводи механичка фрагментација, аспирација тромба или фармако-механички приступ (комбинација механичке или ултразвучно потпомогнуте фрагментације тромба са применом смањене дозе тромболитика *in situ*) (113). Укупна стопа успешности катетром вођене реперфузије се креће и до 87% (62). Хируршка емболектомија се углавном препоручује код пацијената са ПТЕ високог ризика, посебно ако постоје апсолутне контраиндикације за тромболитичку терапију или је она била неуспешна. Код селектованих средње-ризичних ПТЕ пацијента, хируршка емболектомија се препоручује уколико дође до хемодинамске детериорације током започетог лечења антикоагулансима. У својим смерницама, American Heart Association (АНА) (114) резервише хируршку емболектомију за лечење пацијената са високоризичном ПТЕ или ПТЕ средњег ризика са знацима дисфункције десне коморе, када контраиндикације искључују примену тромболизе. Такође, ова операција је подесна за пацијенте са акутном ПТЕ и тромбом у десној преткомори или парадоксном емболизацијом.

Што се тиче уградње филтера за доњу шупљу вену, смернице ESC их саветују у случају апсолутних контраиндикација за антикоагулантну терапију, рекурентне ПТЕ упркос адекватној антикоагулацији и као примарну профилаксу код пацијената са високим ризиком за ВТЕ (12). Још 2005. године, у студији PREPIC постављање трајног филтера у доњу шупљу вену било је повезано са значајним смањењем ризика од рекурентне ПТЕ и значајним повећањем ризика од ДВТ, без значајне разлике у ризику од рекурентне ВТЕ или смртности (115).

Као закључак, стратегија лечења пацијената са ПТЕ се заснива на стратификацији ризика пацијената од раног смртог исхода. Код високоризичних пацијената, који се презентују опструктивним шоком или перзистентом артеријском хипотезијом, индикована је хитна реперфузиона терапија, уз хемодинамску и респираторну потпору. Нискоризични пацијенти (PESI класа 1 и 2 или sPESI 0) су кандидати за антикоагулантну терапију, рани отпуст или кућно лечење. ПТЕ средњег ниског ризика се хоспитализују и лече антикоагулантном терапијом (116).

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

2.1. Циљеви студије

Генерални циљ:

Испитивање значаја иницијалних вредности про-инфламаторних и анти-инфламаторних цитокина као потенцијално нових биомаркера у акутној ПТА за препознавање и евалуацију пацијената високог ризика.

Специфични циљеви студије:

1. Испитати иницијалне вредности про-инфламаторних и анти-инфламаторних цитокина IL-1, IL-6, IL-8 и IL-10 код пацијената са ПТЕ.
2. Испитати корелацију иницијалних вредности про-инфламаторних и анти-инфламаторних цитокина са тежином ПТЕ.
3. Испитати корелацију иницијалних вредности про-инфламаторних и анти-инфламаторних цитокина са вредностима Д-димера.
4. Испитати вредности параметара оксидативног стреса у ПТЕ.
5. Утврдити корелацију параметара оксидативног стреса са тежином ПТЕ.
6. Верификовати ЕКГ промене у ПТЕ и бодовати их преко Daniel-овог ЕКГ скорa.
7. Испитати повезаност вредности Daniel-овог ЕКГ скорa са тежином ПТЕ.

2.2. Хипотезе студије

Главна хипотеза је да пацијенти са тешким формама ПТЕ имају веће вредности параметара оксидативног стреса, про-инфламаторних цитокина, индекса изведених из хемограма и веће вредности Daniel-овог ЕКГ скорa.

1. Иницијалне вредности про-инфламаторних цитокина IL-1, 6 и 8 су значајно повишене код пацијената са ПТЕ.
2. Вредности анти-инфламаторног цитокина IL-10 су веће код испитника са лакшом формом ПТЕ, него код ПТЕ веће тежине.
3. Пацијенти са тежим формама ПТЕ имају значајно веће вредности параметара оксидативног стреса.
4. Пацијенти са тежим формама ПТЕ имају значајно веће иницијалне вредности про-инфламаторних цитокина.
5. Иницијалне вредности про-инфламаторних цитокина корелирају са вредностима Д-димера.
8. Вредности Daniel-овог ЕКГ скорa су значајно веће код пацијената са акутном ПТЕ, него у контролној групи.
9. Пацијенти са тежим формама ПТЕ имају веће вредности Daniel-овог ЕКГ скорa.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Дизајн студије

У циљу истраживања спроведена је клиничка, проспективна опсервациона студија.

3.2. Испитивана популација

Истраживање је спроведено у Универзитетском клиничком центру Србије (УКЦС) у периоду од марта 2023. год. до марта 2024. год. и обухватило је укупно 138 испитаника: 69 пацијената са акутном плућном тромбоемболијом, прегледаних у Пријемно-тријажној амбуланти (ПТА) ургентне медицине Ургентног центра (УЦ) УКЦС и 69 здравих испитаника (контролна група).

Критеријуми укључивања у испитивање:

- 1) старосна доб (20 -70 година);
- 2) клиничка слика: диспнеја, тахипнеја, синкопа, бол у грудима, кашаљ, хемоптизије, хипотензија, тахикардија и/или набрекле вратне вене;
- 3) успешно спроведене дијагностичке процедуре;
- 4) плућна тромбоемболија доказана ангиографијом мултидетекторском компјутеризираним томографијом (СТРА).

Критеријуми искључивања из испитивања:

- 1) хронична бубрежна инсуфицијенција са вредностима креатинина у крви преко 400 $\mu\text{mol/L}$;
- 2) морбидно гојазни пацијенти телесне масе преко 220kg и који физички не могу да стану у ЦТ апарат;
- 3) захтев испитаника за прекид дијагностике;
- 4) смртни исход током дијагностичких процедура и опсервације, пре пријема на хоспитално лечење.

Спровођење студије је одобрено од стране Етичког одбора УКЦС решењем 745/12, дана 28.4.2022. године.

Испитаници су пре укључивања у студију потписали образац информисаног пристанка (Прилог 2), а истраживачи су се држали принципа добре клиничке праксе.

3.3 Узorkовање

3.3.1. Дефинисање дијагностичких процедура за ПТЕ

Пацијентима који су у периоду од марта 2023. године до марта 2024. године прегледани у ПТА УЦ УКЦС са знацима и симптомима ПТЕ (нагло настала диспнеја и/или тахипнеја, синкопа, бол у грудима, кашаљ и/или хемоптизије, хипотензија, тахикардија, шок) узимана је детаљна анамнеза и обављен физикални преглед. Анамнезом су узети: демографски подаци (пол, старост); подаци о претходним обољењима и факторима ризика за ПТЕ. Физикалним прегледом су забележени витални

параметри: вредности артеријског крвног притиска (ТА), срчана фреквенца, број респирација, сатурације артеријске крви кисеоником (SaTO₂) на амбијенталном ваздуху.

За процену клиничке вероватноће за постојање ПТЕ коришћен је Велсов (Wells) скор, чиме је одређена ниска, средња или висока клиничка вероватноћа. Пацијенти са високим вредностима Велсовог скорa или животно угрожени (хемодинамски и/или респираторно нестабилни, измењеног стања свести) су, из виталних индикација, одмах упућивани на СТРА. Клинички стабилним пацијентима су одређиване вредности Д-димер из венске крви, и у случају повишених вредности, и њима је рађена СТРА.

Радиолошка дијагностичка процедура подразумева плућну ангиографију мултидетекторском компјутеризованом томографијом (MDCT-РА или скраћено СТРА) на 64-слајсном скенеру (Toshiba), према протоколу за пулмоангиографију- интравенска апликација 100 ml нејонског контрастног средства (Ultravist, Omnipaque) у болусу 3,5ml/s и коришћење мултипланарних реконструкција. Дијагноза акутне плућне емболије је постављена на основу присуства интраартеријских дефеката у пуњењу контрастним средством који потпуно или делимично оклудирају плућну артерију или њене гране. Од стране радиолога, детаљно је описана локализација и захвећеност плућног артеријског стабла са ПТЕ, што је стандардна пракса у нашој установи. Вредности индекса опструкције, Qanadli score, на СТРА су накнадно одређиване од стране искусног радиолога-ангиолога (К.Л.).

3.3.2. Дефинисање тежине ПТЕ

Тежина дијагностиковане ПТЕ је одређивана према званичним водичима ESC из 2019. године.

I. Пацијенти са **високоризичном ПТЕ** имали су једно од следећих:

- 1) срчани застој (потреба за кардио-пулмоналном реанимацијом);
- 2) опструктивни шок (сistolни крвни притисак < 90 mmHg или потреба за вазопресорима да се достигне систолни притисак ≥90 mmHg, упркос адекватној хидрацији;
- 3) перзистентна хипотензија (сistolни притисак испод < 90 mmHg или пад систолног притиска за ≥40 mmHg који траје дуже од 15 минута и није узрокован новонасталом аритмијом, хиповолемијом или сепсом.

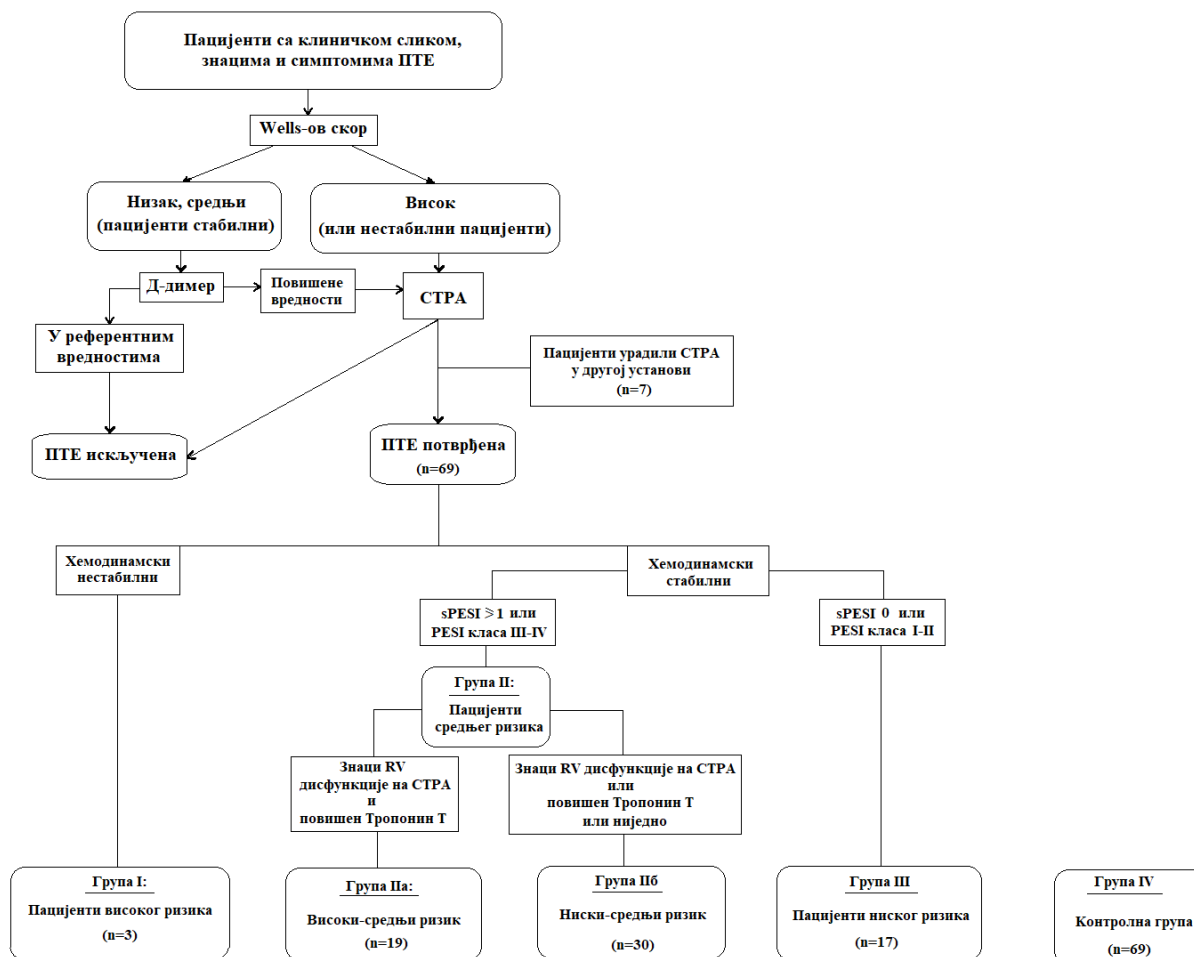
II. Пацијенти са **ПТЕ средњег ризика** су били хемодинамски стабилни и са вредностима sPESI ≥1 (тј. старост >80 година; малигнитет, хронична респираторна или кардиолошка болест; пулс >110/мин; систолни крвни притисак <100mmHg; или SaTO₂ <90%). Они су подељени у две подгрупе:

а) **средњи ризик – висок:** пацијенти који имају и дисфункцију RV (на ЦТ дијагностици) и оштећење RV (повишен тропонин Т).

б) **средњи ризик – низак:** само један или ниједан од ових налаза.

III. Пацијенти са **нискоризичном ПТЕ:** акутна ПТЕ без клиничких маркера лоше прогнозе који дефинишу II и III групу.

Поступак стратификације ризика испитаника у студији и дефинисање група је приказан на Слици 1.



Слика 1. Дефинисање група у студији

3.4. Испитиване варијабле

Свим испитаницима (ПТЕ и контролна група) током истраживања:

1. Урађен је стандардни 12-канални електрокардиограм (ЕКГ) на уређају Innomed HeartScreen 80G-L1. ЕКГ налази: тахикардија; S зубац у I стандардном одводу, Q зубац и негативан Т талас у III стандардном одводу: S₁Q₃T₃ (McGinn-White знак); комплетни или инкомплетни блок десне гране Хисовог снопа (RBBB/iRBBB); инверзије Т-таласа у одводима V1-V4; бодовани су према Daniel-овом ЕКГ скору. Такође, са ЕКГ записа је бележена компјутерски израчуната вредност QRS/T угла у фронталној равни (fQRSTa).

2. Узети су узорци крви за одређивање стандардних биохемијских анализа: комплетна крвна слика (ККС), глукоза, Ц-реактивни протеин, Д-димер, тропонин Т, BNP, интерлеукин 6 и анализа артеријске крви (анализа гасова, рН, лактата бикарбоната), и анализирани у Центру за медицинску биохемију УКЦС. Из анализа ККС су израчунати индекси: SII, NLR, dNLR, PLR, NPR, LMR.

3. Узети узорци крви за одређивање маркера оксидационог стреса (азот-моноксид- NO, супероксид анјон радикал-O₂⁻, водоник пероксид-H₂O₂, индекс липидне пероксидације-TBARS), ензими антиоксидационе заштите (супероксид дизмутаза-SOD, каталаза-CAT и редуктовани глутатион-GSH) и цитокини (IL-1, IL-6, IL-8 и IL-10).

3.5. Методе одређивања биохемијских параметара

Комплетна крвна слика је одређена на хематолошком анализатору XN 1000 (Sysmex Corporation, Japan). Концентрација глукозе одређена је спектрофотометријски коришћењем комерцијалних реагенаса на анализатору Alinity c (Abbott Laboratories, USA), а CRP имунотурбидиметријском методом на анализатору Alinity c (Abbott Laboratories, USA). Концентрација BNP одређена је хемилуминисцентним имуноодређивањем (CLIA) на анализатору Alinity i (Abbott Laboratories, USA). Концентрације тропонина Т и интерлеукина 6 одређене су електрохемилуминисцентном методом (ECLIA) на анализатору Cobas 8000 (Roche Diagnostics, Germany). Анализа гасова, pH, одређивање концентрације лактата и бикарбоната урађена је на гасном анализатору ABL90 Flex (Radiometer Medical ApS, Denmark).

3.6. Методе одређивања параметара редокс статуса

Параметри оксидационог стреса и параметри антиоксидационе заштите, одређивани су у Лабораторији за кардиоваскуларну физиологију Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

Сви параметри од интереса за наше истраживање мерени су спектрофотометријски на апарату марке Shimadzu UV-1800, Јапан.

Из узорак плазме одређивани су следећи параметри оксидационог стреса: индекс липидне пероксидације (TBARS), водоник-пероксид (H_2O_2), нитрити (NO_2^-) и супероксид анјон радикал (O_2^-). Концентрација TBARS је изражавана у μM а концентрација осталих параметара у nM због разлике у укупној количини TBARS, која је за један ранг величина већа од свих осталих параметара.

3.6.1. Одређивање индекса липидне пероксидације (TBARS)

Индекс липидне пероксидације одређиван је индиректним методом, а базирано на стварању реактивних продуката при реакцији са тиобарбитуратном киселином (енг. Thiobarbituric Acid Reactive Substances; TBARS) (117). Метода се заснива на одређивању нивоа липидних пероксида на основу реакције једног од њих, малонилдиалдехида (MDA) са тиобарбитурном киселином (TBA).

3.6.2. Одређивање водоник пероксида (H_2O_2)

Концентрација H_2O_2 се одређује након оксидације фенол црвеног коју у присуству H_2O_2 катализује ензим пероксидаза из рена (енгл. Horse Radish Peroxidase HRPO). Добијено једињење се спектрофотометријски одређује на таласној дужини $\lambda=610nm$ (118).

3.6.3. Одређивање супероксид анјон радикала (O_2^-)

Приликом одређивања концентрације O_2^- коришћена је особина O_2^- да се у реакцији са нитро тетразолијум плавим (енгл. Nitro Tetrazolium Blue – NTB) ствара нитроформазан плаво (119). Мерење се спроводило на таласној дужини максималне апсорпције $\lambda_{max}=550nm$.

3.6.4. Одређивање нитрита (NO_2^-)

Количина ослобођеног NO_2^- у плазми се процењује индиректним методом – одређивањем нитрита захваљујући чињеници да се NO у реакцији са кисеоником претвара у нитрит у еквимоларном односу (120). Одређивање нитрита је доступно за разлику од директног мерења NO .

3.7. Методе одређивања параметара антиоксидационог система заштите

Изолвани еритроцити за одређивање параметара антиоксидативне заштите је припремљен према McCord и Fridovich садржи око 50 g Hb/l (121). Из лизата крви су одређивани параметари антиоксидационог система заштите: каталаза (CAT), супероксид дисмутаза (SOD) и редуковани глутатион (GSH). Активност каталазе и супероксид дисмутазе изражена је у $\text{U/gHb} \times 10^3$, док је ниво глутатион редуктазе изражен као nmol/ml RBCs .

3.7.1. Одређивање каталазе (CAT)

У лизату крви одређивана је концентрација каталазе према Beutler-овој методи (122). Метода се заснива на спектрофотометријском праћењу брзине разградње водоник-пероксида у присуству каталазе на таласној дужини од 230 nm при којој H_2O_2 апсорбује светлост.

Концентрација водоник пероксида израчунава се на основу екстинкционог коефицијента, који је за H_2O_2 , на 230 nm, 0,071, по формули: $C = \Delta A / 0,071$. Након тога, добијена концентрација се разблажује до 10 mM.

3.7.2. Одређивање супероксид дисмутазе (SOD)

Одређивање активности супероксид дисмутазе засновано је на епинефринској методи (123). Мерење се спроводи спектрофотометријски на таласној дужини од 480nm, на којој се детектује брзина аутооксидације. Ова метода припада методи "негативног" типа јер прати смањење брзине аутооксидације у алкалној средини које зависи од супероксид анјон радикала. Као слепа проба уместо лизата крви коришћена је дестилована вода.

3.7.3. Одређивање редукованог глутатиона (GSH)

Метода одређивања редукованог глутатиона заснива се на реакцији оксидације глутатиона са 5,5-дитиобис-6,2-нитробензоичном киселином, методом по Beutler-у (124). Ниво редукованог глутатиона одређиван је спектрофотометријски на таласној дужини од 420 nm. Као слепа проба уместо лизата крви коришћена је дестилована вода.

3.8. Одређивање концентрације интерлеукина

Концентрација интерлеукина (IL-1, IL-6, IL-8 и IL-10) се одређивала комерцијалним ELISA китовима специфичним за хумане цитокине (Human IL-1 DuoSet ELISA Development kit, R&D Systems, USA; Human IL-6 DuoSet ELISA Development kit, R&D Systems, USA; Human IL-8 DuoSet ELISA Development kit, R&D Systems, USA; Human IL-10 DuoSet ELISA Development kit, R&D Systems, USA) (117). Сва мерења су спроведена на ELISA читачу марке RT-2100C, Pioway Medical Lab Equipment, Кина.

3.9. Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима студије сличног дизајна студије у којој су испитивани инфламаторни биомеркери и оксидативни стрес у ПТЕ (125). За прорачун је коришћен t-тест за везани узорак, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0,05 и снаге студије 0,8 (бета грешка 0,2) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма. На овај начин, добијена је потребна величина узорка од најмање 85 испитаника.

3.10. Статистичка обрада података

База података је била формирана коришћењем програма Microsoft Office Excel. Сви подаци су обрађени у IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) софтверском пакету или R програмском окружењу (R Core Team, 2019).

Зависно од типа варијабли и нормалности расподеле, дескрипција података је приказана као n (%), аритметичка средина $\pm$ стандардна девијација или медијана (мин-мах).

Од метода за тестирање статистичких хипотеза користили смо: t-тест, Mann-Whitney-ев тест. Од метода за анализу повезаности применили смо Spearman-ов коефицијент корелације рангова.

За моделовање односа зависних варијабли са потенцијалним предикторима коришћене су бинарна логистичка регресија и ординална логистичка регресија. У мултиваријабилне регресионе моделе укључени су предиктори из униваријабилних анализа који су били статистички значајни на нивоу значајности од 0,1.

За оцену тачности варијабли у дискриминативности ПТЕ корићена је ROC анализа, вредности прага детекције (cut-off) одређена је на основу оптималног односа сензитивности и специфичности (Youden).

Статистичке хипотезе су тестиране на нивоу статистичке значајности (алфа ниво) од 0,05. Резултати су приказани табеларно и графички.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Демографске и клиничке карактеристике испитаника

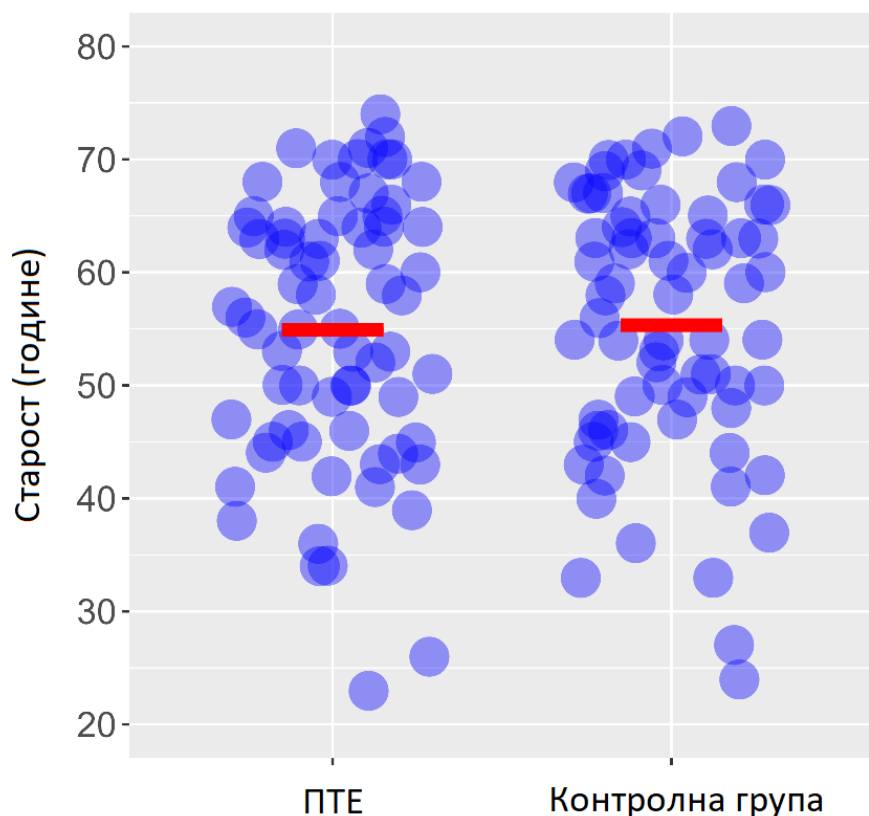
4.1.1. Старост

Просечна старост испитаника са ПТЕ износила је $54,9 \pm 11,8$ година, док је код испитаника без ПТЕ износила $55,3 \pm 11,6$, што није статистички значајна разлика ($t=0,211$; $p=0,833$).

Добијени резултати су приказани у Табели 1 и на Графикону 1.

Табела 1. Старост испитаника у односу на ПТЕ

Варијабла	Групе	as	sd	med	min	max	p
Старост	ПТЕ	54,91	11,79	56,00	23,00	74,00	0,833
	без ПТЕ	55,33	11,60	58,00	24,00	73,00	



Графикон 1. Индивидуалне вредности старости испитаника у истраживању у односу на ПТЕ (представљене плавим круговима). Црвена цртица означава аритметичку средину.

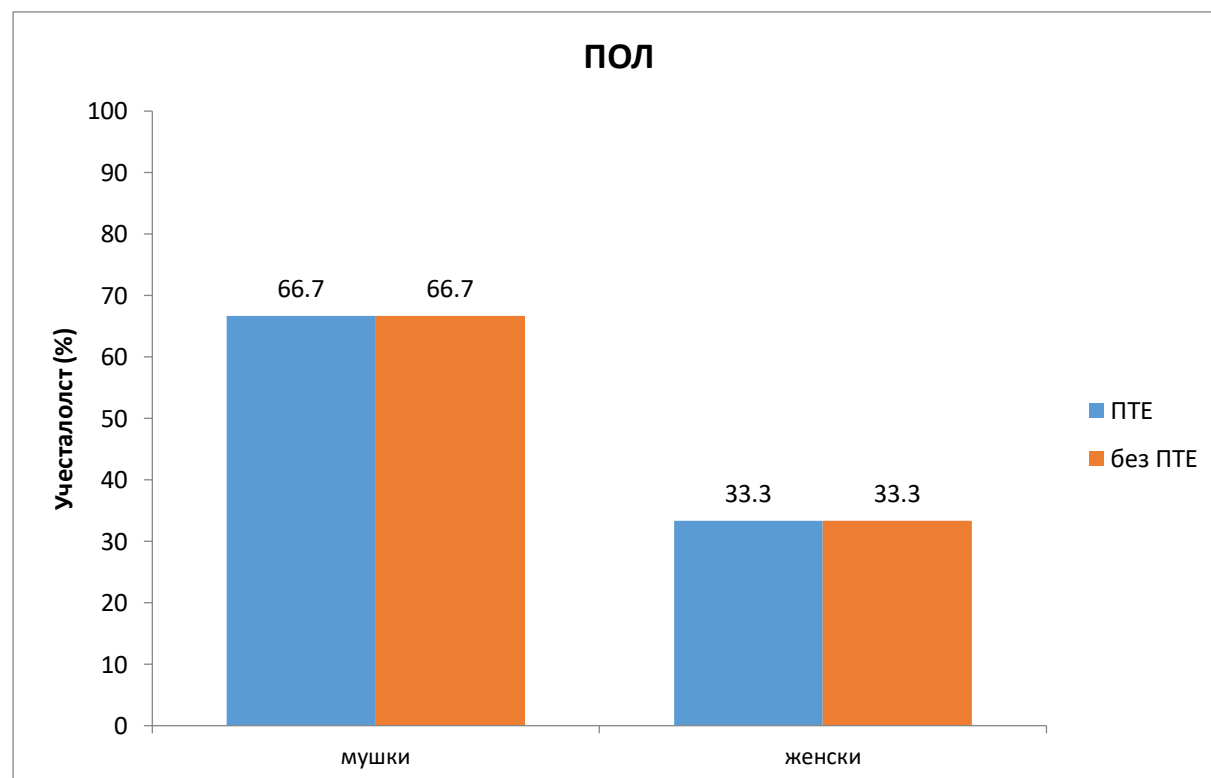
4.1.2. Пол

Код испитаника са ПТЕ, већина су били мушког пола, 66,7%, док је женског пола било 33,3%. Исти дистрибуција по полу је била заступљена и у контролној групи (хи-квадрат=0,000; $p=1,000$).

Ово је приказано у Табели 2 и на Графикону 2.

Табела 2. Дистрибуција испитаника према полу у односу на ПТЕ

Пол	ПТЕ		Контролна група	
	п	%	п	%
мушки	46	66,7	46	66,7
женски	23	33,3	23	33,3
Укупно	69	100,0	69	100,0



Графикон 2. Дистрибуција испитаника према полу у односу на ПТЕ

4.1.3. Коморбидитети

Као што се види из Табеле 3, у испитиваној популацији ПТЕ пацијената најчешће пратеће болести биле су ХТА, активан малигнитет и дијабетес мелитус.

ХТА је имало 39,1% испитаника са ПТЕ и 21,7% у контролној групи, што је статистички значајна разлика (хи-квадрат=4,929; $p=0,026$). Испитаници са ПТЕ имали су значајно чешће ХТА.

Претходно епизоду ПТЕ имало је 8,7% пацијената са ПТЕ и ниједан испитаник у контролној групи, што је статистички значајна разлика (Fisher-ов тест тачне вероватноће; $p=0,028$). Испитаници са ПТЕ су имали значајно чешће већ једну епизоду ПТЕ раније.

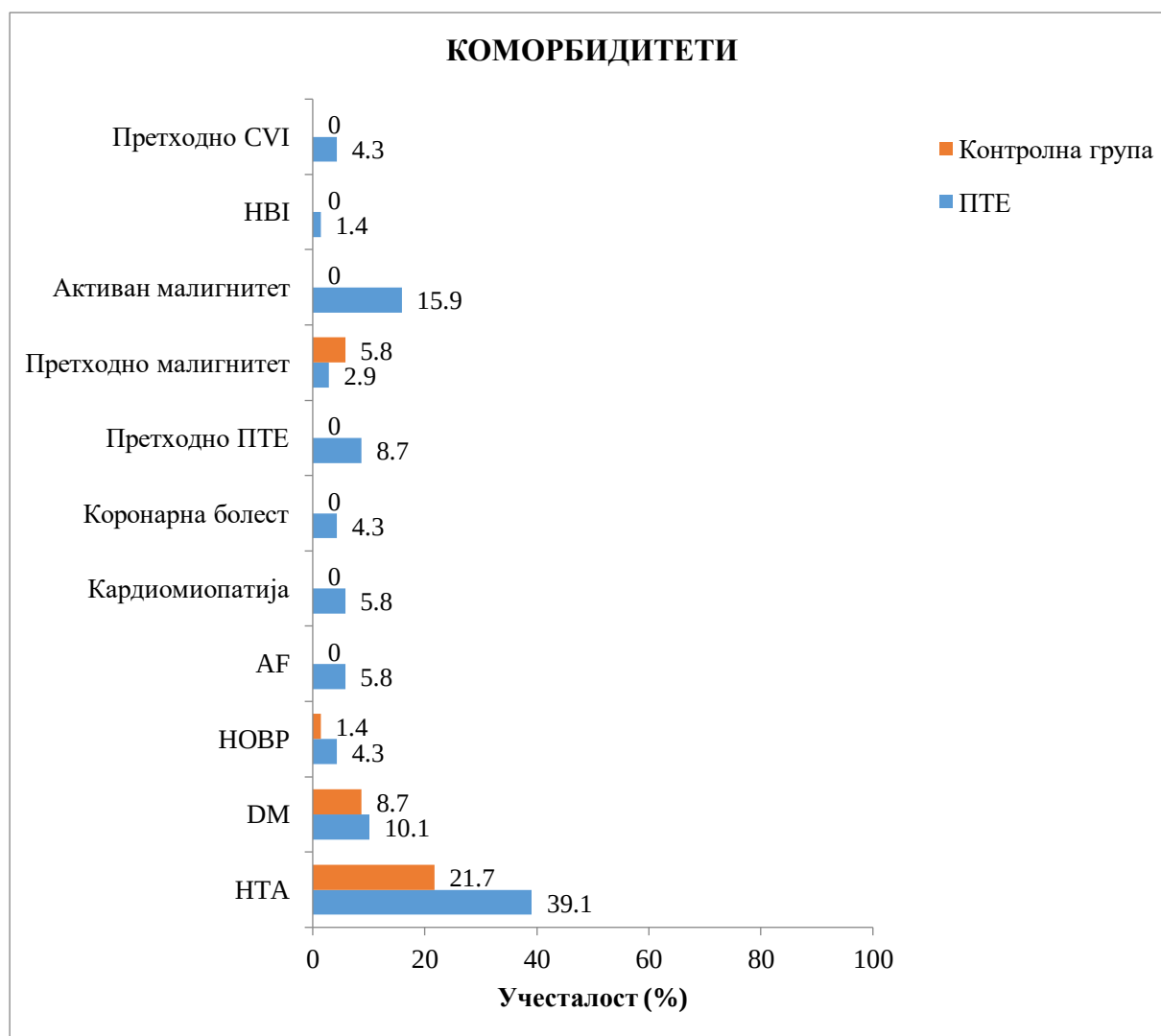
Активан малигнитет је имало 15,9% пацијената са ПТЕ и ниједан испитаник у контролној групи, што је статистички значајна разлика (Fisher-ов тест тачне вероватноће; $p<0,001$). Испитаници са ПТЕ имали су значајно чешће активан малигнитет.

Између група није постојала статистички значајна разлика у учесталости следећих коморбидитета: DM, НОВР, АФ, НБИ, кардиомиопатија, коронарна болест, претходни малигнитет, претходни CVI.

Табела 3. Дистрибуција испитаника према коморбидитетима у односу на ПТЕ

Коморбидитети	ПТЕ		без ПТЕ		p-вредност
	n	%	n	%	
НТА	27	39,1	15	21,7	0,026
DM	7	10,1	6	8,7	0,771
НОВР	3	4,3	1	1,4	0,619
АФ	4	5,8	0	0,0	0,120
Кардиомиопатија	4	5,8	0	0,0	0,120
Коронарна болест	3	4,3	0	0,0	0,245
Претходно ПТЕ	6	8,7	0	0,0	0,028
Претходно малигнитет	2	2,9	4	5,8	0,581
Активан малигнитет	11	15,9	0	0,0	<0,001
НБИ	1	1,4	0	0,0	1,000
Претходно CVI	3	4,3	0	0,0	0,245

НТА- артеријска хипертензија; DM- шећерна болест; АФ- атријална фибрилација; НБИ- хронична бубрежна слабост; CVI- церебро-васкуларни инсульт



Графикон 3. Структура испитаника у истраживању према коморбидитетима

4.1.4. Артеријски крвни притисак (ТА)

Табела 4. Вредности артеријског крвног притиска ПТЕ пацијената

Параметар	Аритметичка средина ± SD
ТА систолни (mmHg)	133,55±22,34
ТА дијастолни (mmHg)	82,57±14,14

SD - стандардна девијација; ТА - Артеријски крвни притисак

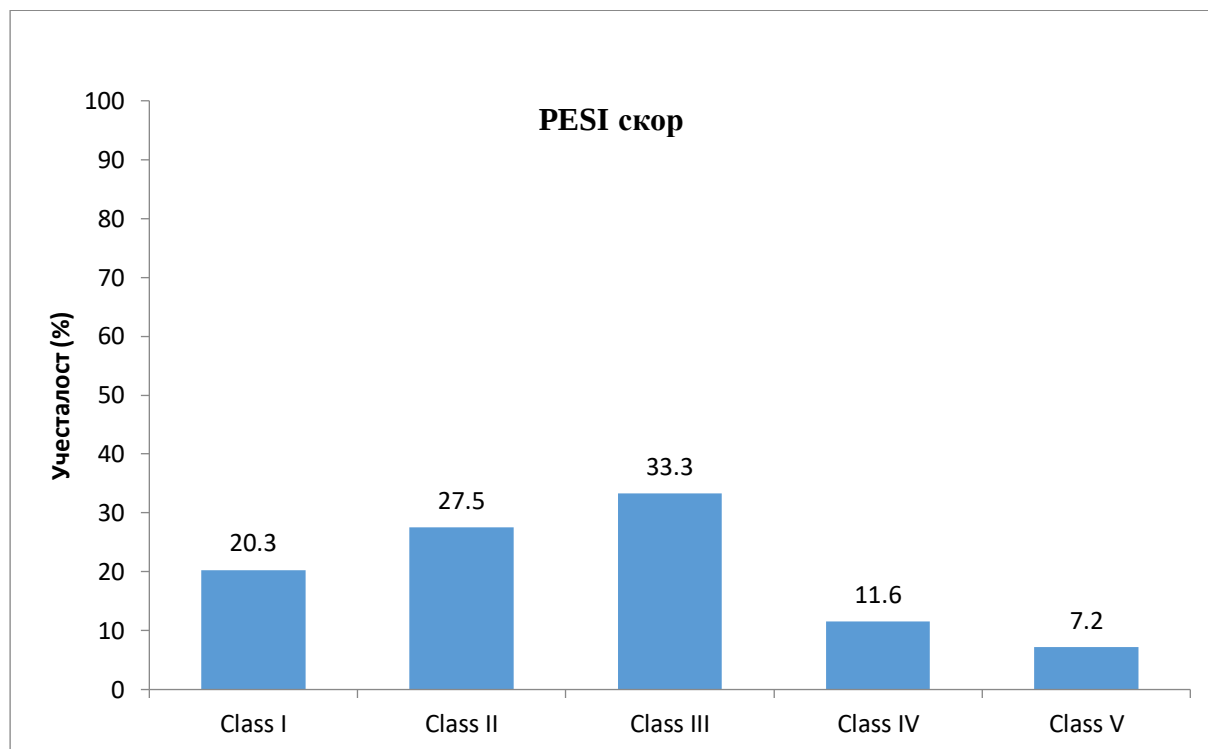
Минимална вредност систолног артеријског крвног притиска износила је 73 mmHg, а максимална 185 mmHg. Минимална вредност дијастолног артеријског крвног притиска износила је 50 mmHg, а максимална 120mmHg.

4.2. Стратификација ризика плућне тромбоемболије

4.2.1. PESI скор

Пацијенти са доказаном ПТЕ су на основу ризика 30-дневног морталитета стратификовани по PESI и sPESI скору.

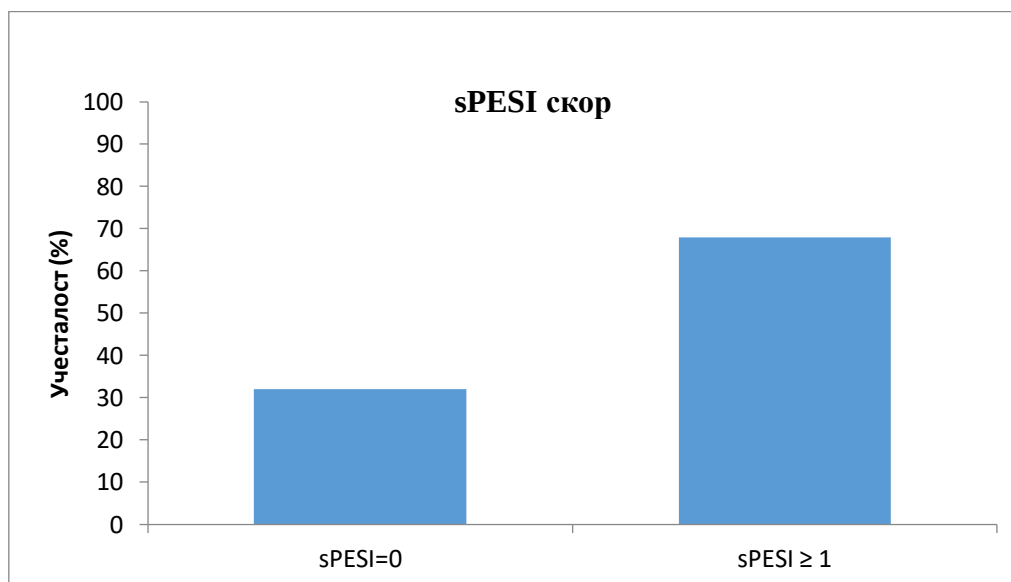
Међу ПТЕ пацијентима највише је било испитаника са PESI скором класе III, 33,3%.



Графикон 4. Структура ПТЕ пацијената према PESI скору

4.2.2. sPESI скор

Од свих испитаника са ПТЕ укључених у истраживање, према sPESI скору низак ризик 30-дневног морталитета ($sPESI = 0$) имало је 31,9%, а повишен ризик ($sPESI \geq 1$) имало је 68,1%.

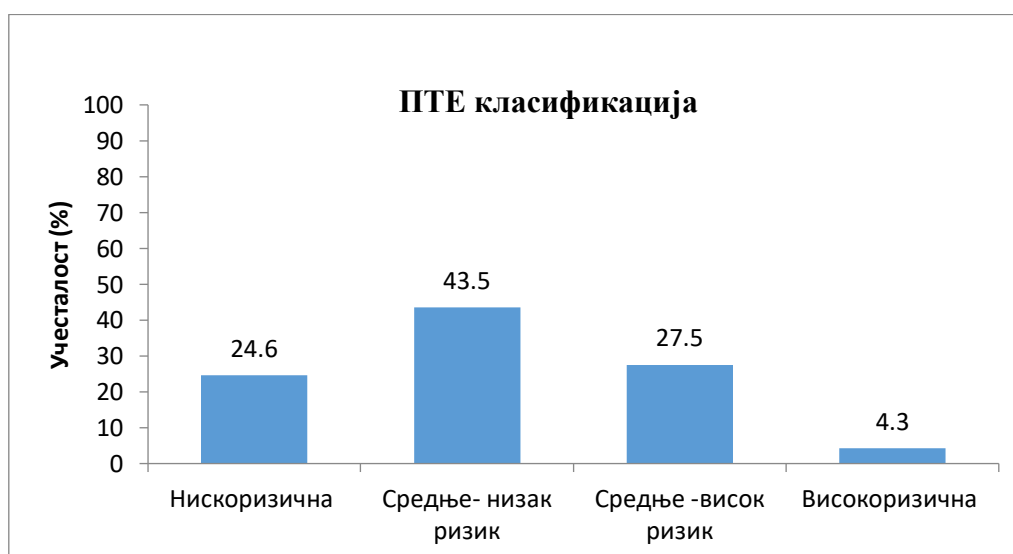


Графикон 5. Дистрибуција ПТЕ пацијената према sPESI скору

4.2.3. ESC класификација

Испитаници са доказаном ПТЕ, на основу ризика од раног морталитета, стратификовани су према ESC класификацији на нискоризичне, средњеризичне (средње-низак и средње-висок ризик) и високоризичне, а дистрибуција по групама приказана је на Графикону 6.

Болесници у истраживању су најчешће имали ПТЕ средње – ниског ризика (43,5%).



Графикон 6. Структура ПТЕ пацијената према ESC класификацији

4.2.4. Одељење хоспитализације пацијената

У клиничким условима спроведеног истраживања, место хоспиталног лечења пацијента зависило је од тежине ПТЕ и придружених коморбидитета.

Најчешће место хоспитализације била је Клиника за пулмологију, 52,2%, док је у Коронарну јединицу Ургентног центра примљено 27,5% ПТЕ пацијената.

На кућно лечење је пуштено 7,2% ПТЕ пацијената.

У Табели 5. дата је дистрибуција испитаника са доказаном ПТЕ на основу одељења хоспитализације.

Табела 5. Структура испитаника према месту пријема пацијента

Пријем	n	%
Коронарна јединица УЦ	19	27,5
Клиника за пулмологију	36	52,2
РМЦ или КБЦ	9	13,0
Кући	5	7,2
Укупно	69	100,0

УЦ- Ургентни центар; РМЦ- Регионални медицински центар; КБЦ- Клиничко-болнички центар

4.3. ЕКГ

4.3.1. Учесталост ЕКГ промена код испитаника у истраживању

Тахикардију је имало 49,3% испитаника са ПТЕ и ниједан (0,0%) у контролној групи, што је статистички значајна разлика (хи-квадрат=45,115; $p < 0,001$). Иако је скоро половина ПТЕ пацијената било тахикардично, свега 4,3% је имало атријалну фибрилацију (АФ). Остали су имали синусну тахикардију.

Образац S1Q3T3 имало је 26,1% испитаника са ПТЕ и 5,8% у контролној групи, што је статистички значајна разлика (хи-квадрат=10,599; $p = 0,001$). Испитаници са ПТЕ имали су значајно чешће налаз S1Q3T3 на ЕКГ-у.

Налаз инкомплетног блока десне гране Хисовог снопа (iRBBB) је имало 21,7% испитаника са ПТЕ и 4,3% у контролној групи, што је статистички значајна разлика (хи-квадрат=9,200; $p = 0,002$). Испитаници са ПТЕ имали су значајно чешће iRBBB.

Налаз комплетног блока десне гране Хисовог снопа (RBBB) је имало 5,8% испитаника са ПТЕ и 4,3% без ПТЕ, што није статистички значајна разлика (Fisher-ов тест тачне вероватноће; $p = 1,000$).

Инверзије Т таласа (TWI) у одводима V1-V4 је имало 26,1% испитаника са ПТЕ и ниједан у контролној групи, што је статистички значајна разлика (хи-квадрат=20,700; $p < 0,001$). Испитаници са ПТЕ имали су значајно чешће налаз TWI V1-V4.

Елевације ST сегмента у одводу aVR је имало 26,1% испитаника са ПТЕ и 1,4% у контролној групи, што је статистички значајна разлика (хи-квадрат=17,639; $p < 0,001$). Испитаници са ПТЕ имали су значајно чешће налаз STE aVR.

АФ је имало 4,3% испитаника са ПТЕ и ниједан у контролној групи (0,0%), што није статистички значајна разлика (Fisher-ов тест тачне вероватноће; $p = 0,245$).

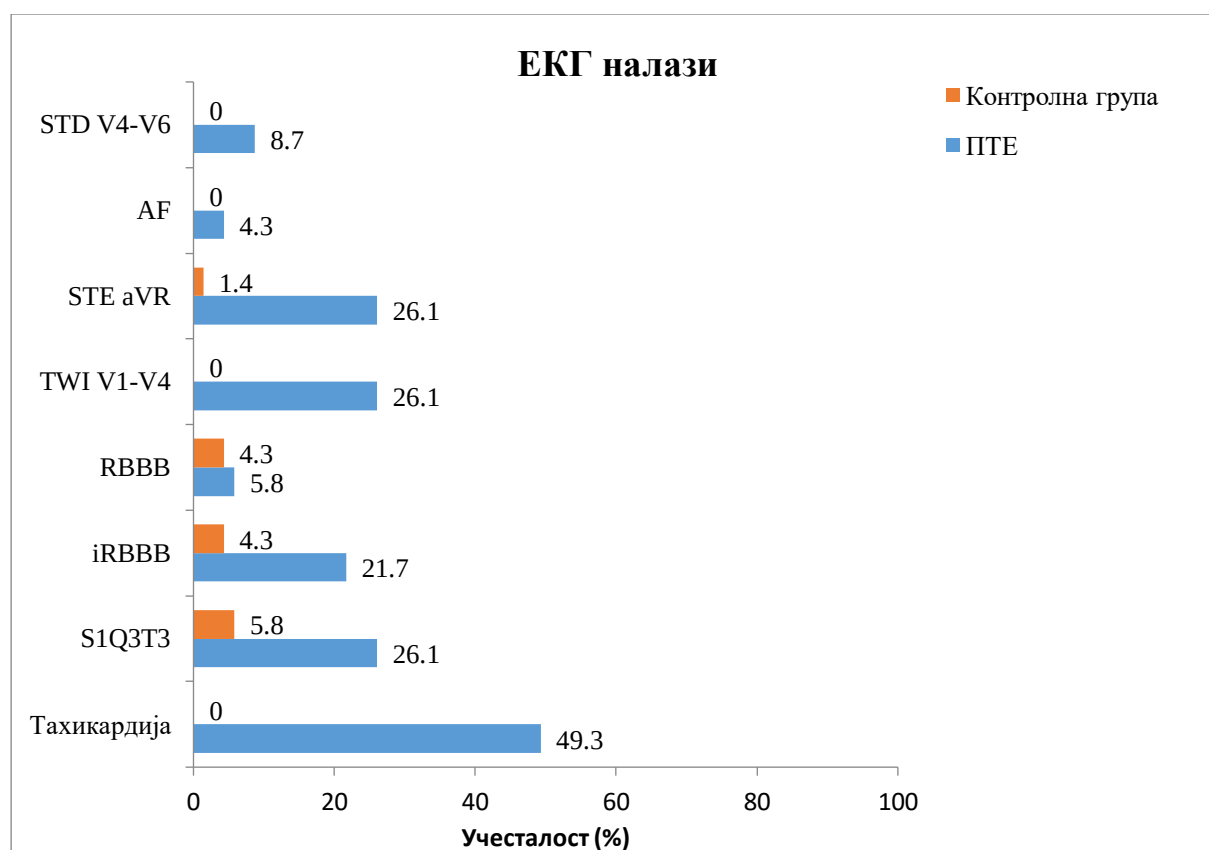
Налаз депресија ST сегмента у одводима V4-V6 је имало 8,7% испитаника са ПТЕ и ниједан у контролној групи (0,0%), што је статистички значајна разлика (Fisher-ов тест тачне вероватноће; $p = 0,028$). Испитаници са ПТЕ имали су значајно чешће STD V4-V6.

Ови резултати су приказани у Табели 6 и на Графикону 7.

Табела 6. Дистрибуција испитаника према ЕКГ налазима у односу на ПТЕ

ЕКГ налази	ПТЕ		Контролна група		p-вредност
	n	%	n	%	
Тахикардија	34	49,3	0	0,0	<0,001
S1Q3T3	18	26,1	4	5,8	0,001
iRBBB	15	21,7	3	4,3	0,002
RBBB	4	5,8	3	4,3	1,000
TWI у одводима V1-V4	18	26,1	0	0,0	<0,001
STE у одводу aVR	18	26,1	1	1,4	<0,001
AF	3	4,3	0	0,0	0,245
STD у одводима V4-V6	6	8,7	0	0,0	0,028

iRBBB- инкомплетни блок десне гране Хисовог снопа; RBBB- комплетни блок десне гране Хисовог снопа; TWI- инверзија Т таласа; STE- елевације ST сегмента; AF- атријална фибрилација; STD- депресије ST сегмента



Графикон 7. Структура испитаника у истраживању према налазима на ЕКГ-у

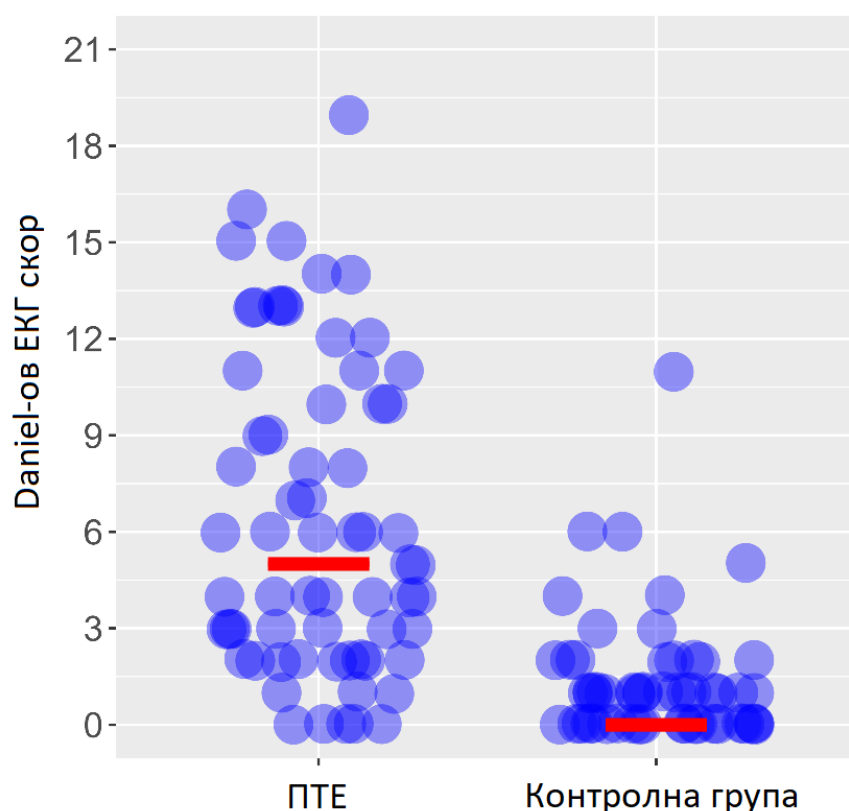
4.3.2. Daniel-ов ЕКГ скор

ЕКГ промене: тахикардија, S₁Q₃T₃ образац, RBBB/iRBBB и инверзија Т таласа у V1–V4 идентификоване су и бодоване преко Daniel-овог ЕКГ скорa. Вредности овог скорa код испитаника у истраживању приказане су у Табели 7.

Медијана Daniel-овог скорa код испитаника са ПТЕ износила је 5,0 (опсег, 0,0-21,0), док је у контролној групи износила 0,0 (опсег, 0,0-11,0), што је статистички значајна разлика (U=704,0; p<0,001). Пацијенти са ПТЕ имали су значајно више вредности Daniel-овог скорa.

Табела 7. Вредности Daniel-овог ЕКГ скорa у односу на ПТЕ

Варијабла	Групе	as	sd	med	min	max	p
Daniel скор	ПТЕ	6,35	5,21	5,00	0,00	21,00	<0,001
	без ПТЕ	1,09	1,86	0,00	0,00	11,00	

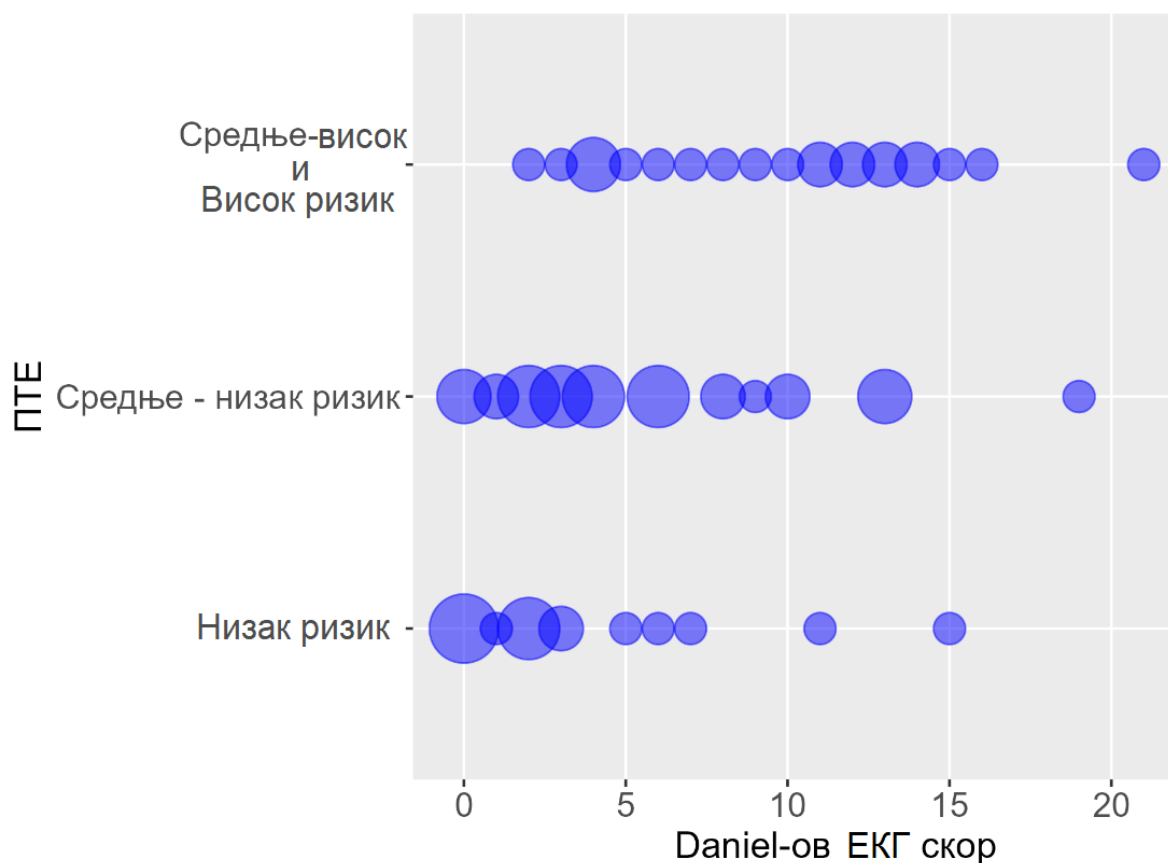


Графикон 8. Индивидуалне вредности Daniel-овог ЕКГ скорa испитаника у односу на ПТЕ (представљене плавим круговима). Црвена цртица означава медијану.

Степен тежине ПТЕ одређен је на основу ESC класификације: нискоризичне, средње-ниски ризик, средње-високи ризик и високоризичне ПТЕ. Због малог броја пацијената у високоризичној групи (3), групе средње-високог и високог ризика обједињене су ради статистичке анализе.

Код испитаника са ПТЕ у истраживању постоји статистички значајна осредња позитивна повезаност вредности Daniel-овог ЕКГ сора са тежином ПТЕ ($rs=0,50$; $p<0,001$).

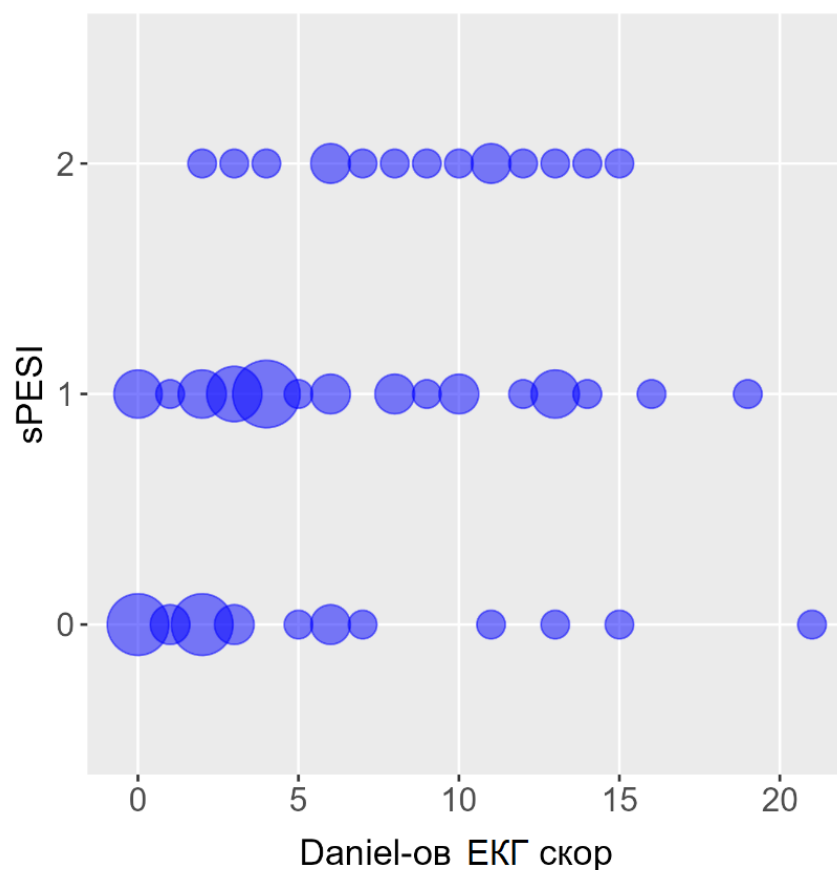
Више вредности Daniel-овог ЕКГ сора повезане су са вишим степеном тежине ПТЕ (Графикон 9).



Графикон 9. Повезаност вредности Daniel-овог ЕКГ сора са тежином ПТЕ. Величина круга зависи од броја испитаника са истим вредношћу.

Код испитаника са ПТЕ у истраживању, постоји статистички значајна осредња позитивна повезаност вредности Daniel-овог ЕКГ скорa са sPESI скором ($r_s=0,36$; $p=0,002$).

Више вредности Daniel-овог ЕКГ скорa повезане су са вишим степеном sPESI (Графикон 10).



Графикон 10. Повезаност вредности Daniel-овог ЕКГ скорa са sPESI скором. Величина круга зависи од броја испитаника са истим вредношћу.

4.3.3. QRS/T угао у фронталној равни (fQRSTa)

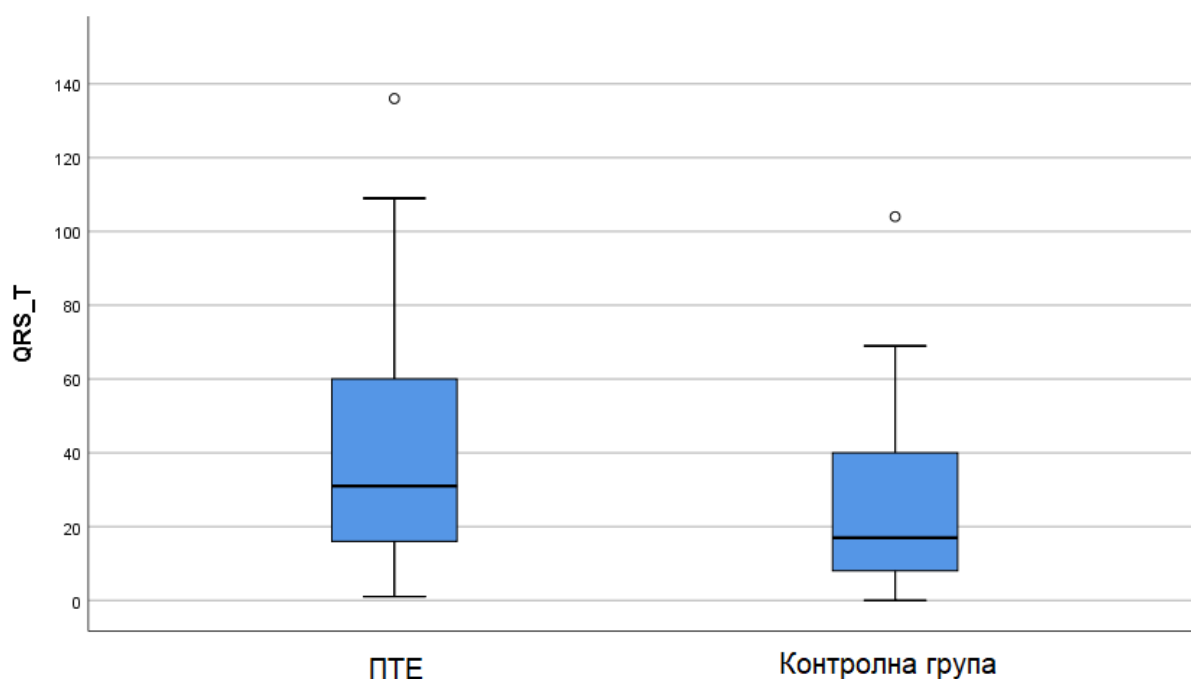
Медијана вредности QRS/T угла у фронталној равни код испитаника са ПТЕ износила је 31,00 (опсег: 1,00-218,00), док је у контролној групи износила 17,00 (опсег: 0,00-104,00).

Испитаници са ПТЕ имају статистички значајно више вредности fQRSTa ($U=1662,0$; $p=0,002$), као што је приказано у Табели 8. и на Графикону 11.

Табела 8. Вредности fQRSTa у испитиваној популацији

Варијабла	Групе	as	sd	med	min	max	p
fQRSTa	ПТЕ	43,62	41,44	31,00	1,00	218,00	0,002
	Контролна група	24,38	20,39	17,00	0,00	104,00	

fQRSTa - QRS/T угао у фронталној равни



Графикон 11. Вредности fQRSTa у испитиваној популацији

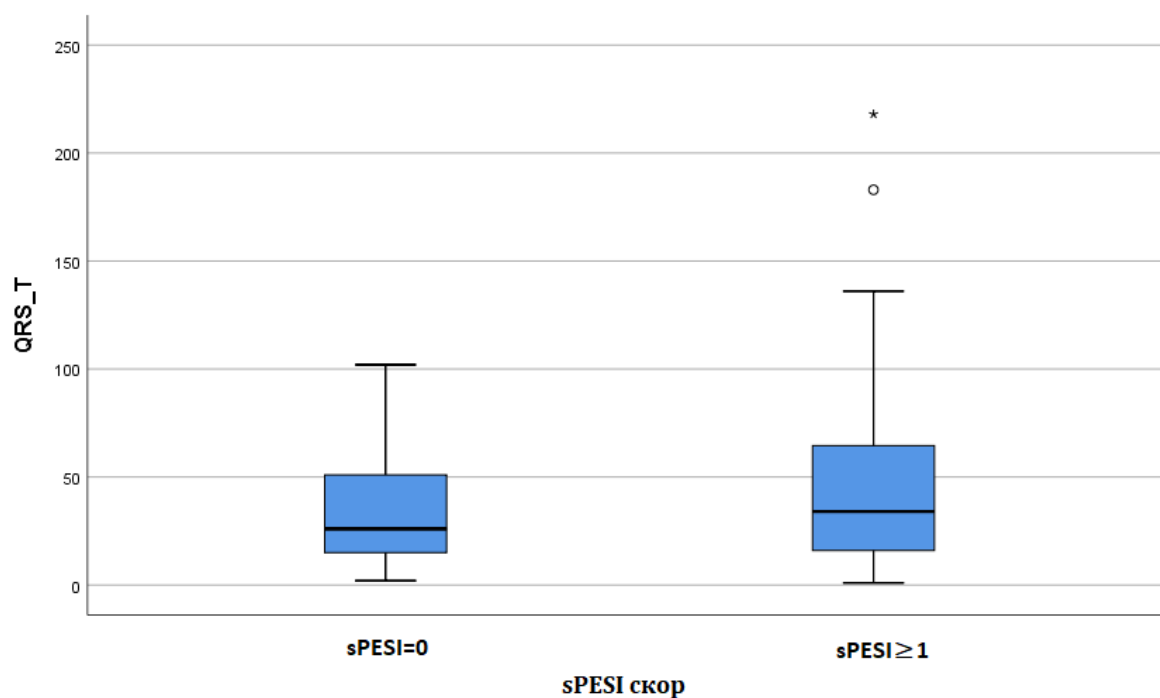
Медијана вредности fQRSTa код испитаника са ПТЕ ниског ризика (sPESI=0) износила је 26,00 (опсег: 2,00-102,00), док је код испитаника са ПТЕ вишег ризиком (sPESI≥1) износила 34,00 (опсег: 1,00-218,00).

Није утврђена статистички значајна разлика у вредности fQRSTa између ове две групе испитаника (U=475,5; p=0,593), што је показано у Табели 9 и Графикону 12.

Табела 9. Вредности fQRSTa у односу на sPESI

Варијабла	sPESI	as	sd	med	min	max	p
fQRSTa	0	37,41	30,65	26,00	2,00	102,00	0,593
	≥1	46,53	45,63	34,00	1,00	218,00	

fQRSTa - QRS/T угао у фронталној равни



Графикон 12. Вредности fQRSTa у односу на sPESI скор

Степен тежине ПТЕ одређен је на основу ESC класификације: нискоризичне, средње-ниски ризик, средње-високи ризик и високоризичне ПТЕ. Због малог броја пацијената у високоризичној групи (3), групе средње-високог и високог ризика обједињене су ради статистичке анализе.

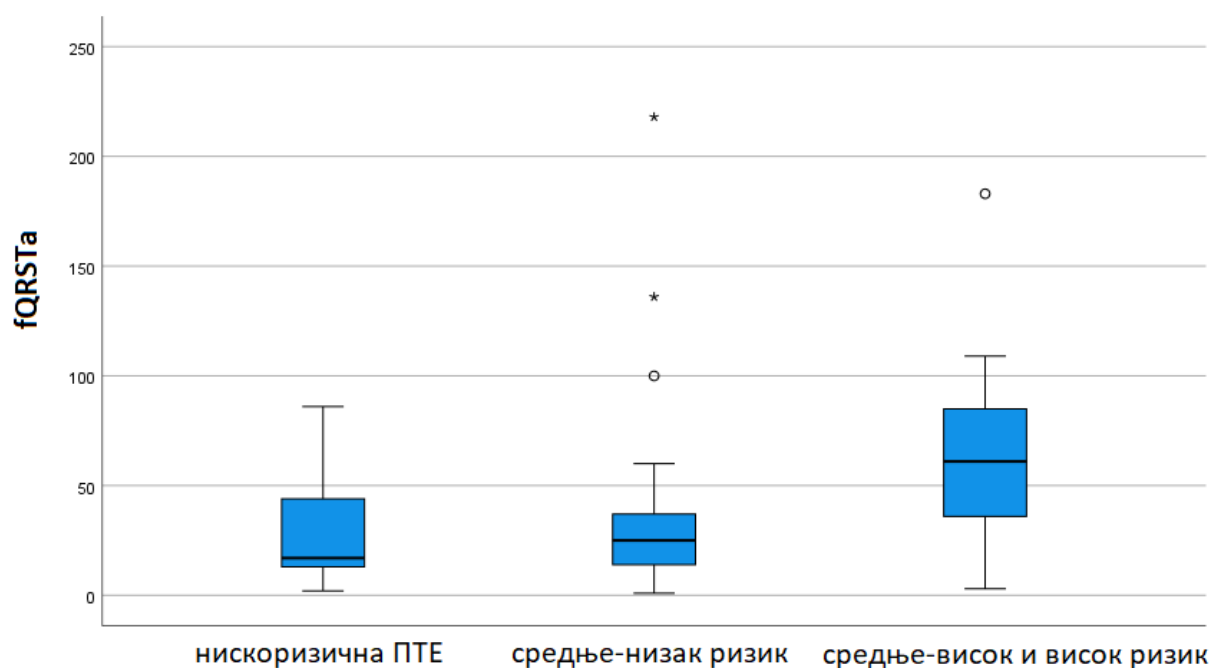
Медијана вредности QRS/T угла у фронталној равни код испитаника са нискоризичном ПТЕ износила је 17 (опсег, 2-86), код испитаника са средње-ниским ризиком износила је 25 (опсег, 1-218), док је код испитаника са ПТЕ средње-високог и високог ризика износила 61 (опсег, 3-183), што је статистички значајна разлика (хи-квадрат=10,201; $p=0,006$).

Статистички значајна разлика у вредности fQRSTa постоји између испитаника са средње-високим и високим ризиком у односу на испитанике са ПТЕ ниског ($p=0,008$) и средње-ниског ризика ($p=0,004$), док између испитаника са ПТЕ ниског и средње-ниског ризика нема значајне разлике ($p=0,844$).

Табела 10. Вредности fQRSTa у односу на тежину ПТЕ

Варијабла	Тежина ПТЕ	as	sd	med	min	max	p
fQRSTa	нискоризична	30,71	25,71	17,00	2,00	86,00	0,006
	средње-низак	36,47	44,18	25,00	1,00	218,00	
	средње-висок и високоризична	63,36	41,76	61,00	3,00	183,00	

fQRSTa - QRS/T угао у фронталној равни



Графикон 13. Вредности fQRSTa у односу на тежину ПТЕ

4.4. Лабораторијски параметри

4.4.1. Биохемијски параметри из узорака артеријске крви

Средње вредности биохемијских параметара из узорака артеријске крви код испитаника са ПТЕ приказане су у Табели 11.

Табела 11. Средње вредности гасних анализа артеријске крви испитаника са ПТЕ

Варијабле	Средња вредност
SaTO ₂ (%), as±sd	94,20±3,97
pH, as±sd	7,47±0,04
pO ₂ (kPa), медијана (опсег)	9,26 (5,72-22,50)
pCO ₂ (kPa), as±sd	4,34±0,66
Лактати (mmol/L), медијана (опсег)	1,24 (0,40-4,10)
HCO ₃ ⁻ (mmol/L), as±sd	24,67±2,05

SaTO₂- сатурација артеријске крви кисеоником; pO₂- парцијални притисак кисеоника; pCO₂- парцијални притисак угљен-диоксида; HCO₃⁻- бикарбонати; as- аритметичка средина; sd- стандардна девијација.

4.5.2. Основни биохемијски параметри из узорака венске крви

У анализи биохемијских параметара из узорака венске крви, испитаници са ПТЕ су имали значајно више вредности параметара инфламације: WBC (t=7,289; p<0,001), неутрофила (U=434,5; p<0,001) и CRP (U=219,5; p<0,001), а значајно ниже вредности RBC (t=4,071; p<0,001), хемоглобина (t=3,748; p<0,001), тромбоцита (U=1333,0; p<0,001) и лимфоцита (U=1147,0; p<0,001).

Такође, испитаници са ПТЕ су имали значајно веће вредности Д-димера (U=9,0; p<0,001), INR (t=2,496; p=0,014), NT proBNP (U=580,0; p<0,001) и тропонина Т (U=971,0; p<0,001), као и ниже вредности протеина С (t=2,584; p=0,011) у односу на контролну групу.

У осталим испитиваним варијаблама није било значајне разлике између група. Добијени резултати су приказани у Табели 12.

Табела 12. Вредности лабораторијских параметара у односу на ПТЕ

Варијабле	ПТЕ (n=69)	Контролна група (n=69)	Р- вредност
WBC ($10^9/L$), as±sd	10,5±3,3	7,1±2,1	<0,001
RBC ($10^{12}/L$), as±sd	4,5±0,6	4,9±0,4	<0,001
Hb (g/L), as±sd	134,9±21,4	145,7±10,7	<0,001
Тромбоцити ($10^9/L$), мед. (опсег)	191,0 (36,0- 376,0)	239,0 (159,0-491,0)	<0,001
Неутрофили ($10^9/L$), мед. (опсег)	7,5 (1,8-18,2)	3,4 (2,0-9,7)	<0,001
Лимфоцити ($10^9/L$), мед. (опсег)	1,4 (0,2-4,2)	2,3 (1,3-4,8)	<0,001
INR, as±sd	1,03±0,15	0,98±0,07	0,014
Д-димер (mg/L FEU), мед. (опсег)	6,9 (0,5-39,8)	0,3 (0,3-0,8)	<0,001
Фактор V (% од нормале), as±sd	130,7±34,2	124,4±24,0	0,244
Протеин С (% од нормале), as±sd	98,7±27,2	109,8±21,1	0,011
CRP (mg/L), медијана (опсег)	48,1 (1,6-254,3)	1,3 (0,6-109,0)	<0,001
NT proBNP (pg/mL), мед. (опсег)	857,0 (10,0- 27155,0)	42,0 (1,0-254,0)	<0,001
Тропонин Т (ng/L), мед. (опсег)	17,3 (2,1-308,0)	5,0 (3,0-24,0)	<0,001

as- аритметичка средина; sd- стандардна девијација; мед- медијана

4.4.3. Индекси изведени из хемограма

Испитаници са ПТЕ имали су значајно више вредности индекса изведених из хемограма: SII, NLR, dNLR и NPR, као и значајно ниже вредности LMR скорa у односу на контролну групу.

Табела 13. Вредности индекса изведених из хемограма у односу на ПТЕ

Варијабле	ПТЕ n=69	Контролна група n=69	р- вредност
SII, медијана (опсег)	821,1 (208,5-11946,0)	391,3 (145,4-913,8)	<0.001
NLR скор, медијана (опсег)	5,3 (1,2-53,5)	1,6 (0,8-3,7)	<0.001
PLR скор, медијана (опсег)	124,5 (17,5-905,0)	113,3 (44,1-213,5)	0.063
dNLR скор, медијана (опсег)	3,0 (0,9-21,4)	1,1 (0,62-2,5)	<0.001
NPR скор, медијана (опсег)	0,038 (0,009-0,378)	0,015 (0,007-0,046)	<0.001
LMR скор, медијана (опсег)	2,3 (0,3-6,4)	3,7 (2,0-7,3)	<0.001
dNLR/D-dimer, медијана (опсег)	0,59 (0,06-7,85)	3,38 (1,33-9,30)	<0.001

as-аритметичка средина; sd- стандардна девијација

Поред средње вредности индекса изведених из хемограма и поређења њихових вредности у зависности од ПТЕ, у истраживању је испитивана и дијагностичка тачност ових индекса за ПТЕ.

Најбоље резултате су показали NPR, NLR и dNLR, а најслабије PLR.

Прецизније, издвојиле су се три групе индекса изведених из хемограма по њиховој дијагностичкој тачности за ПТЕ. У првој групи, са одличном дискриминативности су NPR, NLR и dNLR, а у другој, са добром дијагностичком тачношћу налазе се SSI и LMR. У последњој групи, која има лошу дискриминативност за ПТЕ, је PLR.

Осим PLR, сви су били статистички значајни.

Оцене тачности NPR у дискриминативности ПТЕ износе: сензитивност = 85,5% и специфичност = 91,3%. Оптимална вредност прага је >0,022. Површина испод криве (AUC) износи 94,3% (95% CI 0,890 - 0,975) ($p < 0,001$).

Оцене тачности NLR у дискриминативности ПТЕ износе: сензитивност = 81,2% и специфичност = 92,8%. Оптимална вредност прага је >2,69. Површина испод криве (AUC) износи 93,2% (95% CI 0,876 - 0,975) ($p < 0,001$).

Оцене тачности dNLR у дискриминативности ПТЕ износе: сензитивност = 82,6% и специфичност = 88,4%. Оптимална вредност прага је >1,71. Површина испод криве (AUC) износи 93% (95% CI 0,874 - 0,966) ($p < 0,001$).

Поређење ROC кривих методом DeLong показало је да не постоји статистички значајна разлика у AUC вредностима између dNLR и NPR ($\Delta AUC = 0,0126$; 95% CI -0,0272 до 0,0524; $z = 0,621$; $p = 0,535$), као ни између dNLR и NLR ($\Delta AUC = 0,00210$; 95% CI -0,00719 до 0,0114; $z = 0,443$; $p = 0,658$), нити између NLR и NPR ($\Delta AUC = 0,0105$; 95% CI -0,0318 до 0,0528; $z = 0,486$; $p = 0,627$). Сва три параметра показују одличну дискриминативну способност.

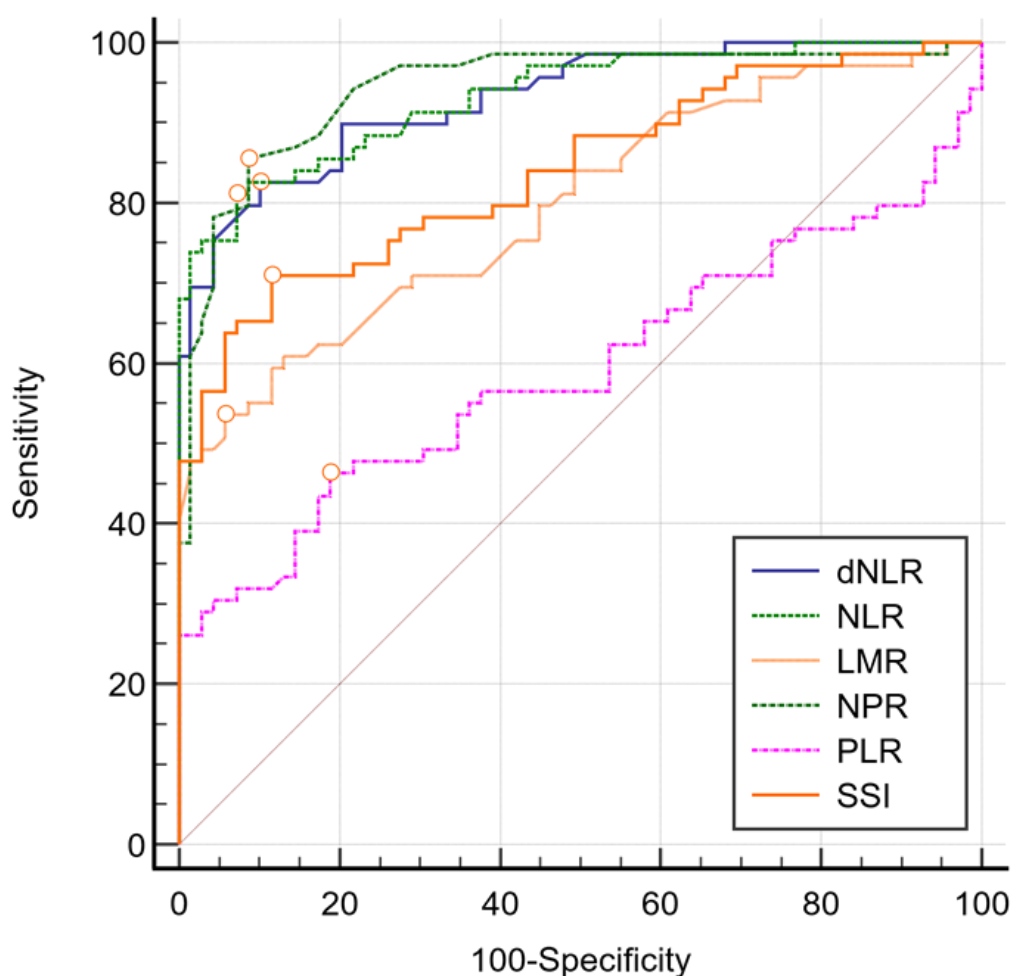
Оцене тачности SSI у дискриминативности ПТЕ износе: сензитивност = 71,0% и специфичност = 87,0%. Оптимална вредност прага је $>656,95$. Површина испод криве (AUC) износи 83,9% (95% CI 0,767 - 0,896) ($p < 0,001$).

Оцене тачности LMR у дискриминативности ПТЕ износе: сензитивност = 53,6% и специфичност = 94,2%. Оптимална вредност прага је $\leq 2,29$. Површина испод криве (AUC) износи 79,6% (95% CI 0,719 - 0,860) ($p < 0,001$).

Поређење ROC кривих применом DeLong теста није показало статистички значајну разлику у дискриминативној способности између SSI и LMR индекса, иако је AUC вредност била номинално виша за SSI. Разлика у AUC вредностима није достигла статистичку значајност ($\Delta AUC = 0,0430$; 95% CI $-0,0364$ до $0,122$; $z = 1,061$; $p = 0,289$). Оба индекса имају добру дијагностичку тачност.

Оцене тачности PLR у дискриминативности ПТЕ износе: сензитивност = 46,4% и специфичност = 81,2%. Оптимална вредност прага је $>138,67$. Површина испод криве (AUC) износи 59,2% (95% CI 0,505-0,674) ($p = 0,068$). PLR је показао слабу дискриминативну способност, без статистички значајне дијагностичке тачности у односу на случајну класификацију.

ROC криве са поређењем оцена тачности индекса изведених из хемограма у дискриминативности ПТЕ су приказани на Графикону 14.



Графикон 14. ROC криве за индексе изведене из хемограма

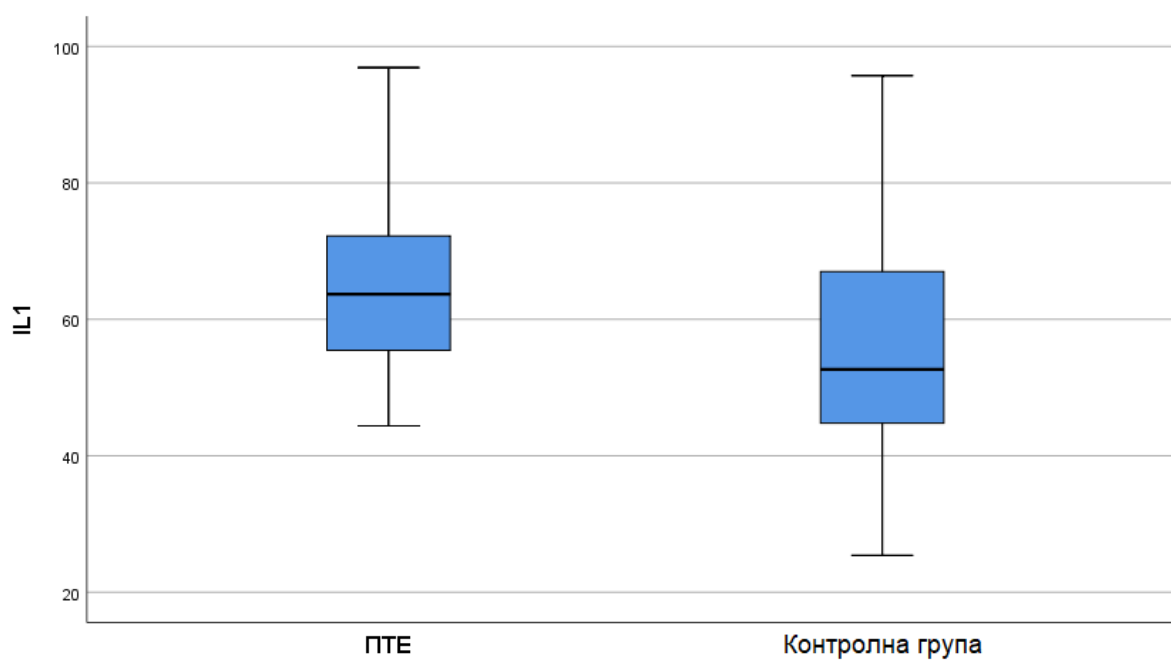
4.4.4. Интерлеукини

Медијана вредности IL-1 испитаника са ПТЕ износила је 63,69 (опсег: 44,38-96,89), док је код испитаника у контролној групи износила 52,67 (опсег: 25,41-95,73), што је статистички значајна разлика ($U=1378,5$; $p=0,001$).

Испитаници са ПТЕ имају значајно више вредности IL-1, што је приказано у Табели 14 и на Графикону 15.

Табела 14. Вредности IL-1 у испитиваној популацији

Варијабла	Групе	as	sd	med	min	max	p
IL-1	ПТЕ	63,68	11,50	63,69	44,38	96,89	0,001
	Контролна група	56,02	16,44	52,67	25,41	95,73	



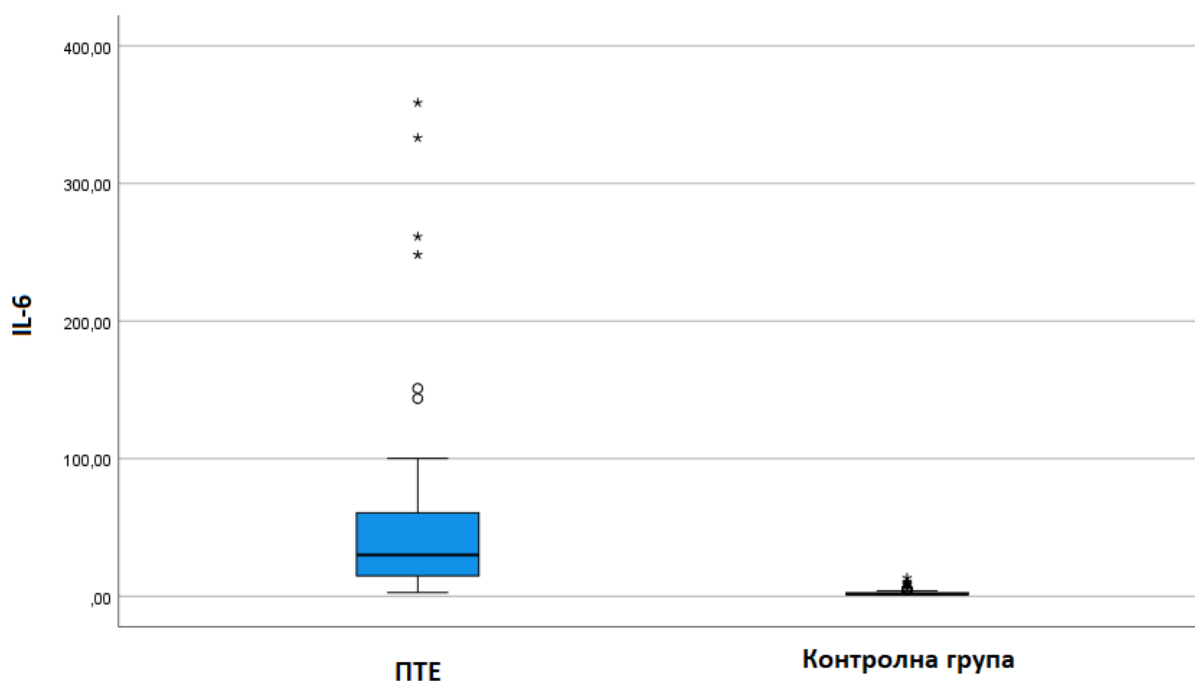
Графикон 15. Вредности IL-1 у односу на ПТЕ

Медијана вредности IL-6 испитаника са ПТЕ износила је 30,10 (опсег, 2,70-358,70), док је код испитаника без ПТЕ износила 1,49 (опсег, 1,49-13,30), што је статистички значајна разлика ($U=93,0$; $p<0,001$).

Испитаници са ПТЕ имају значајно више вредности IL-6, што је приказано у Табели 15 и Графикону 16.

Табела 15. Вредности IL-6 у односу на ПТЕ

Варијабла	Групе	as	sd	med	min	max	p
IL-6	ПТЕ	53,32	70,26	30,10	2,70	358,70	<0,001
	без ПТЕ	2,64	2,43	1,49	1,49	13,30	



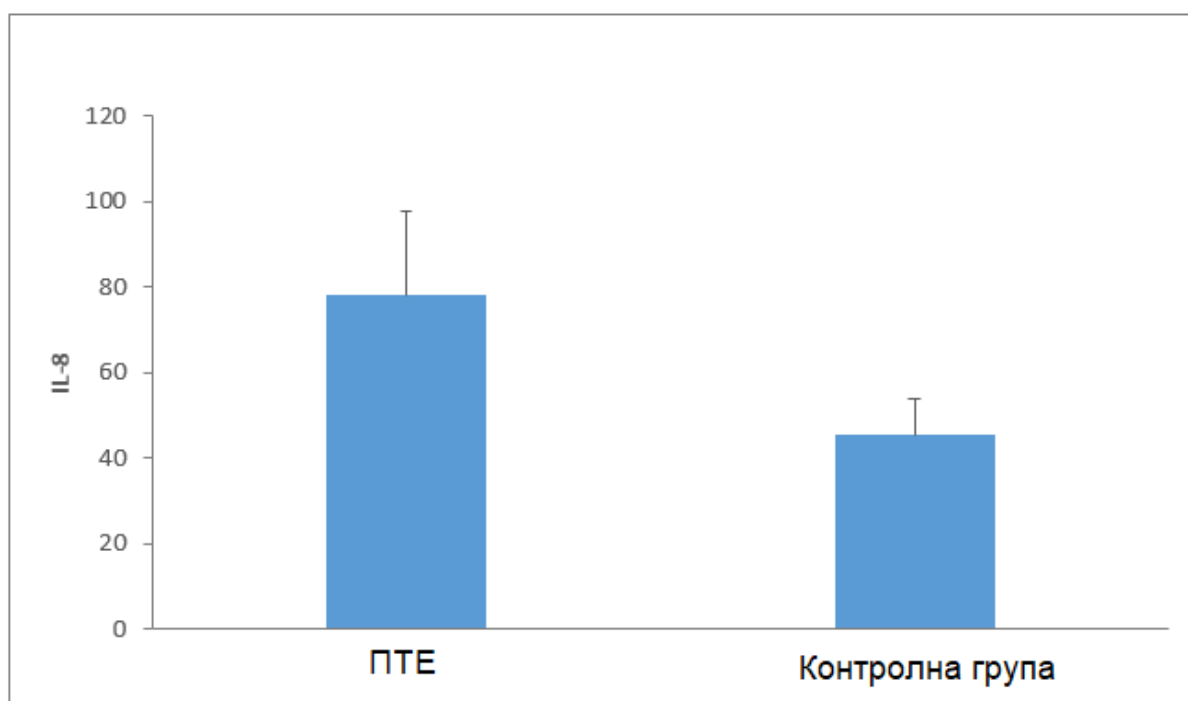
Графикон 16. Вредности IL-6 у испитиваној популацији

Аритметичка средина IL-8 код испитаника са ПТЕ износила је $78,15 \pm 19,49$, док је у контролној групи износила $45,42 \pm 8,45$, што је статистички значајна разлика ($t=12,406$; $p<0,001$).

Испитаници са ПТЕ имају значајно више вредности IL-8 (Табела 16, Графикон 17).

Табела 16. Вредности IL-8 у односу на ПТЕ

Варијабла	Групе	as	sd	med	min	max	p
IL-8	ПТЕ	78,15	19,49	77,62	43,97	129,20	<0,001
	Контролна група	45,42	8,45	44,62	33,69	68,91	



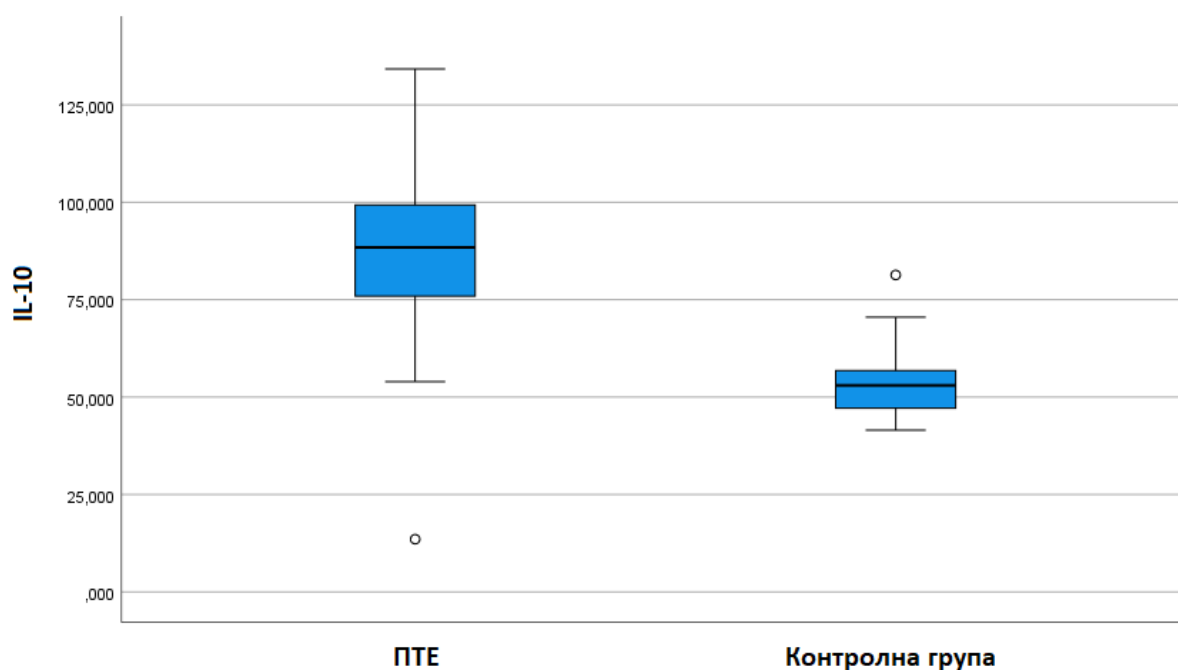
Графикон 17. Вредности IL-8 у испитиваној популацији

Медијана вредности IL-10 испитаника са ПТЕ износила је 88,45 (опсег, 13,55-134,25), док је код испитаника без ПТЕ износила 53,04 (опсег, 41,53-81,37), што је статистички значајна разлика ($U=206,0$; $p<0,001$).

Испитаници са ПТЕ имају значајно више вредности IL-10, што је приказано у Табели 17 и на Графикону 18.

Табела 17. Вредности IL-10 у односу на ПТЕ

Варијабла	Групе	as	sd	med	min	max	p
IL-10	ПТЕ	87,85	21,29	88,45	13,55	134,25	<0,001
	Контролна група	53,41	7,57	53,04	41,53	81,37	



Графикон 18. Вредности IL-10 у у испитиваној популацији

У истраживању је испитивана корелација иницијалних вредности про-инфламаторних и анти-инфламаторних цитокина: IL-1, IL-6, IL-8 и IL-10 са тежином ПТЕ на основу ESC класификације (Табела 18) и са sPESI скором (Табела 19).

Код испитаника са ПТЕ у истраживању, постоји статистички значајна слаба позитивна повезаност иницијалних вредности IL-6 са тежином ПТЕ ($p=0,046$).

Више вредности IL-6 повезане су са вишим степеном тежине ПТЕ.

За остале цитокине није показана значајна корелација са тежином ПТЕ.

Табела 18. Повезаност инфламаторних цитокина са тежином ПТЕ

Корелације		Тежина ПТЕ
IL-1	rs	0.05
	p	0.716
IL-6	rs	0,24
	p	0,046
IL-8	rs	0.02
	p	0.861
IL-10	rs	0.01
	p	0.937

* rs – Spearman-ов коефицијент корелације

Код испитаника са ПТЕ у истраживању, постоји статистички значајна осредња позитивна повезаност иницијалних вредности IL-6 са sPESI ($p=0,010$).

Више вредности IL-6 повезане су са вишим степеном sPESI.

За остале цитокине није показана значајна корелација са sPESI скором.

Табела 19. Повезаност инфламаторних цитокина са sPESI скором

Корелације		sPESI
IL-1	rs	0,19
	p	0,130
IL-6	rs	0,31
	p	0,010
IL-8	rs	-0,04
	p	0,767
IL-10	rs	-0,03
	p	0,828

* rs – Spearman-ов коефицијент корелације

Код испитаника са ПТЕ у истраживању, не постоји статистички значајна повезаност иницијалних вредности про-инфламаторних и анти-инфламаторних цитокина са вредностима Д-димера ($p > 0,05$).

Табела 20. Повезаност цитокина са вредностима Д-димера код испитаника са ПТЕ

Корелације		Д-димер
IL-1	rs	-0,06
	p	0,632
IL-6	rs	0,22
	p	0,073
IL-8	rs	-0,05
	p	0,678
IL-10	rs	0,03
	p	0,844

* rs – Spearman-ов коефицијент корелације

ROC криве са поређењем оцена тачности испитиваних про-инфламаторних и анти-инфламаторних цитокина у дискриминативности ПТЕ су приказани на Графикону 19. Високу дијагностику тачност показали су IL-6, IL-8 и IL-10.

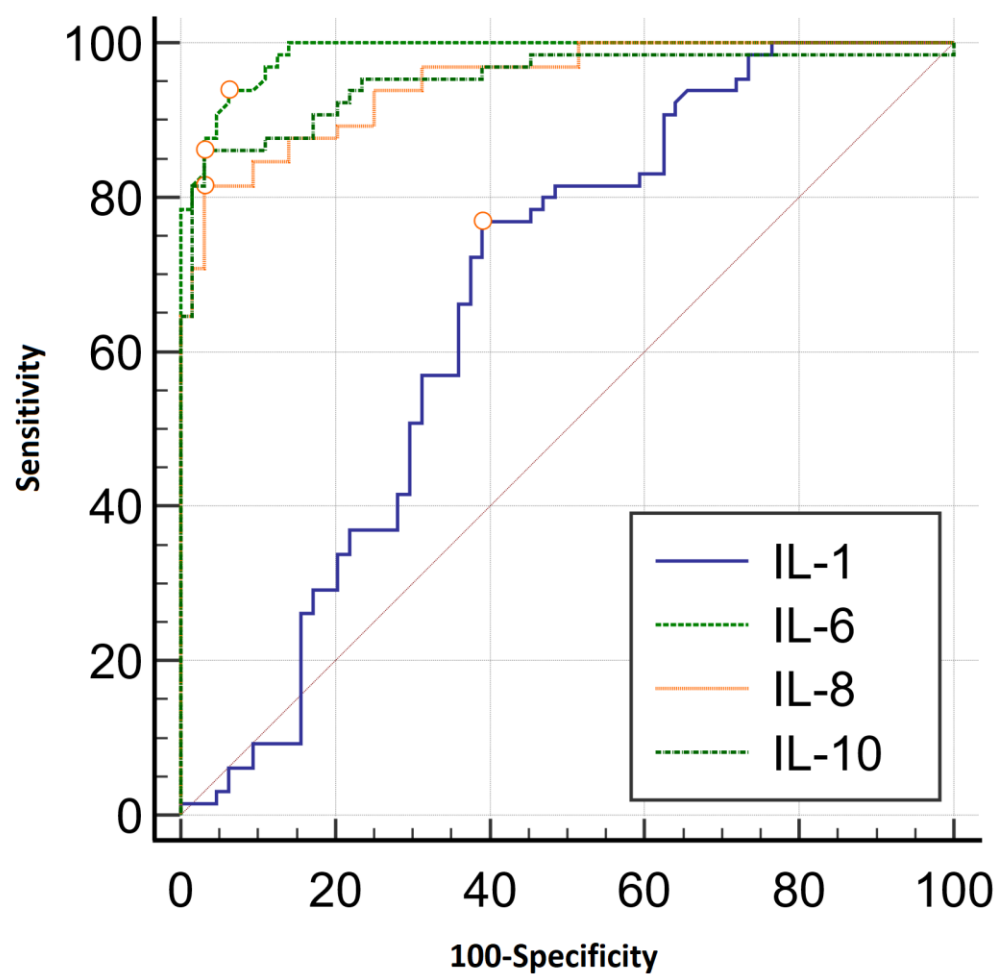
Оцене тачности IL-6 у дискриминативности ПТЕ износе: сензитивност = 92,8% и специфичност = 91,3%. Оптимална вредност прага је $>5,3$. Површина испод криве износи (AUC) 98,7% (95% CI 0,949-0,999) ($p < 0,001$).

Оцене тачности IL-10 у дискриминативности ПТЕ износе: сензитивност = 86,2% и специфичност = 95,3%. Оптимална вредност прага је $>64,358$. Површина испод криве (AUC) износи 95% (95% CI 0,898 -0,981) ($p < 0,001$).

Оцене тачности IL-8 у дискриминативности ПТЕ износе: сензитивност = 81,5% и специфичност = 96,9%. Оптимална вредност прага је $>61,351$. Површина испод криве (AUC) износи 94,8% (95% CI 0,895-0,980) ($p < 0,001$).

Упоредна ROC анализа, применом DeLong теста, показала је следеће: разлика у AUC између IL-6 и IL-8 била је минимална, али гранично статистички значајна ($\Delta AUC = 0,0388$; $p = 0,040$), док између IL-6 и IL-10 није утврђена статистички значајна разлика ($\Delta AUC = 0,0367$; $p = 0,069$). Између IL-8 и IL-10 разлика такође није била статистички значајна, ($\Delta AUC = 0,00216$; $p = 0,912$).

С друге стране, IL-1 је показао знатно слабију дискриминативну способност, са сензитивношћу од 76,9% и специфичношћу од 60,9%, и AUC од 66,9% (95% CI 0,580–0,749; $p < 0,001$), и према DeLong тесту, статистички се високо значајно разликовао од осталих цитокина.



Графикон 19. ROC криве за IL-1, IL-6, IL-8, IL-10

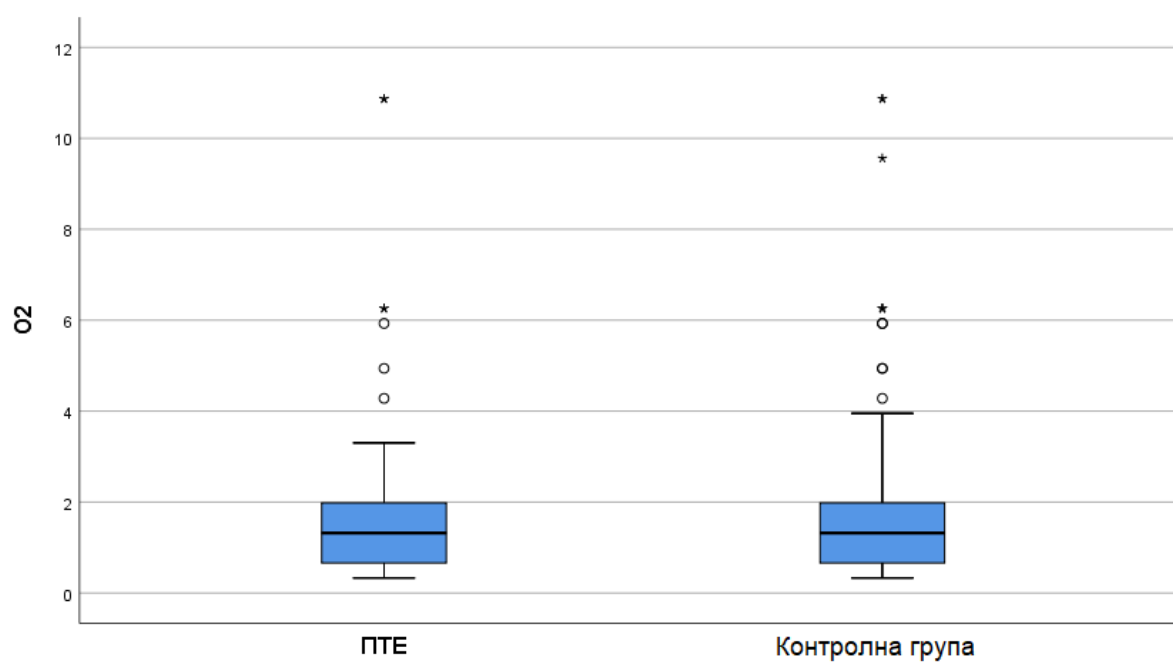
4.4.5. Параметри оксидативног стреса и антиоксидативне заштите

Медијана вредности супероксид анјон радикала (O_2^-) код испитаника са ПТЕ износила је 1,32 (опсег: 0,33-10,87), док је у контролној групи износила 1,32 (опсег: 0,33-10,87), што није статистички значајна разлика ($U=2291,0$; $p=0,701$).

Вредности O_2^- у испитиваној популацији показане су у Табели 21 и на Графикону 20.

Табела 21. Вредности O_2^- у односу на ПТЕ

Варијабла	Групе	as	sd	med	min	max	p
O_2^-	ПТЕ	1,90	2,06	1,32	0,33	10,87	0,701
	Контролна група	2,22	2,40	1,32	0,33	10,87	



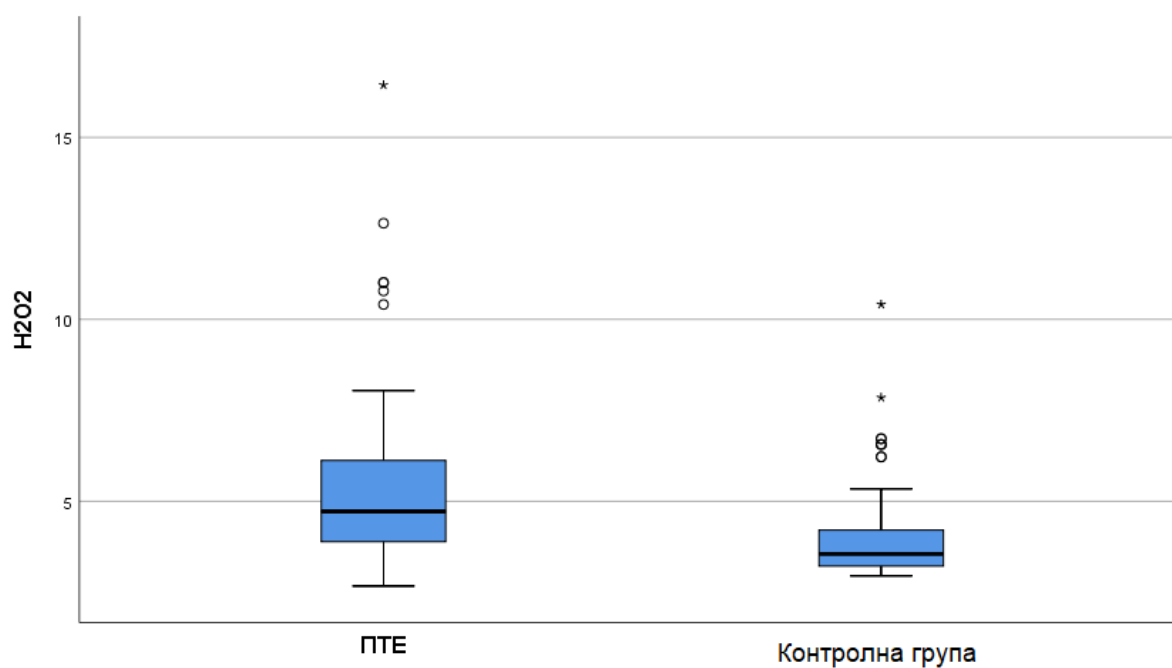
Графикон 20. Вредности O_2^- у испитиваној популацији

Медијана вредности водоник пероксида (H_2O_2) код испитаника са ПТЕ износила је 4,72 (опсег: 2,67-16,44), док је у контролној групи износила 3,55 (опсег: 2,95-10,41), што је статистички значајна разлика ($U=1276,0$; $p<0,001$). Испитаници са ПТЕ имају значајно више вредности H_2O_2 .

Вредности H_2O_2 у испитиваној популацији показане су у Табели 22 и на Графикону 21.

Табела 22. Вредности H_2O_2 у односу на ПТЕ

Варијабла	Групе	as	sd	med	min	max	p
H_2O_2	ПТЕ	5,45	2,48	4,72	2,67	16,44	<0,001
	Контролна група	4,06	1,36	3,55	2,95	10,41	



Графикон 21. Вредности H_2O_2 у испитиваној популацији

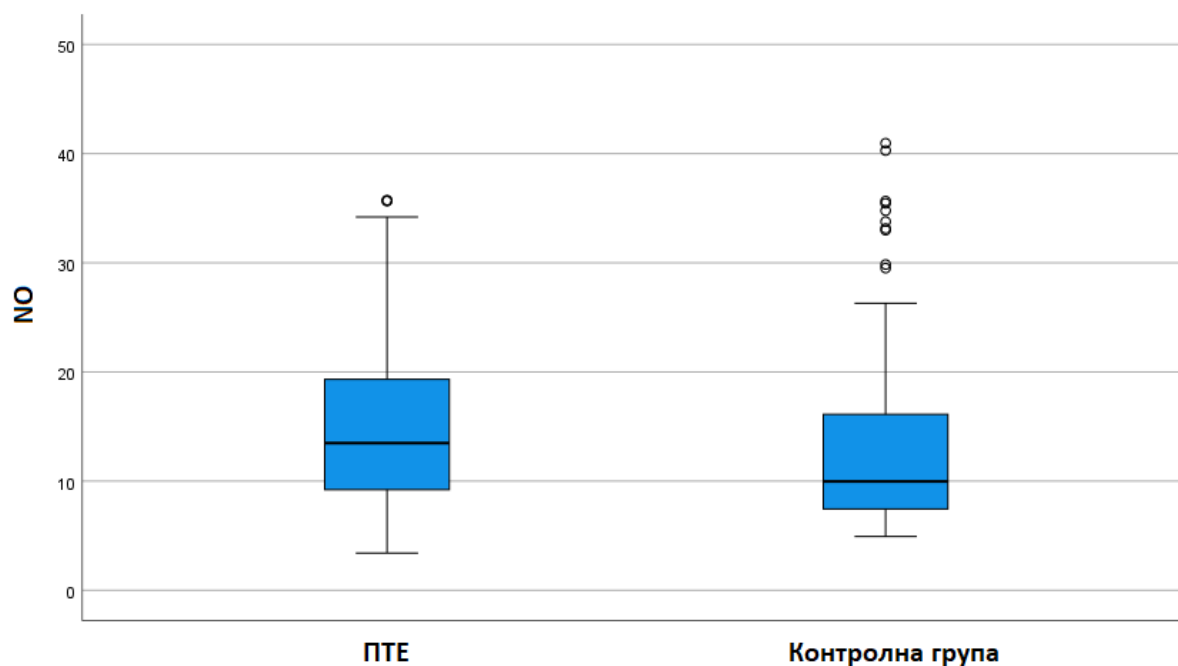
Медијана вредности азот-монооксида (NO) код испитаника са ПТЕ износила је 13,49 (опсег, 3,42-35,74), док је у контролној групи била 9,98 (опсег, 4,93-40,96), што је статистички значајна разлика ($U=1840,5$; $p=0,030$).

Испитаници са ПТЕ имају значајно више вредности NO.

Вредности NO у испитиваној популацији су приказане у Табели 23 и на Графикону 22.

Табела 23. Вредности NO у односу на ПТЕ

Варијабла	Групе	as	sd	med	min	max	p
NO	ПТЕ	15,37	8,10	13,49	3,42	35,74	0,030
	без ПТЕ	14,20	9,88	9,98	4,93	40,96	



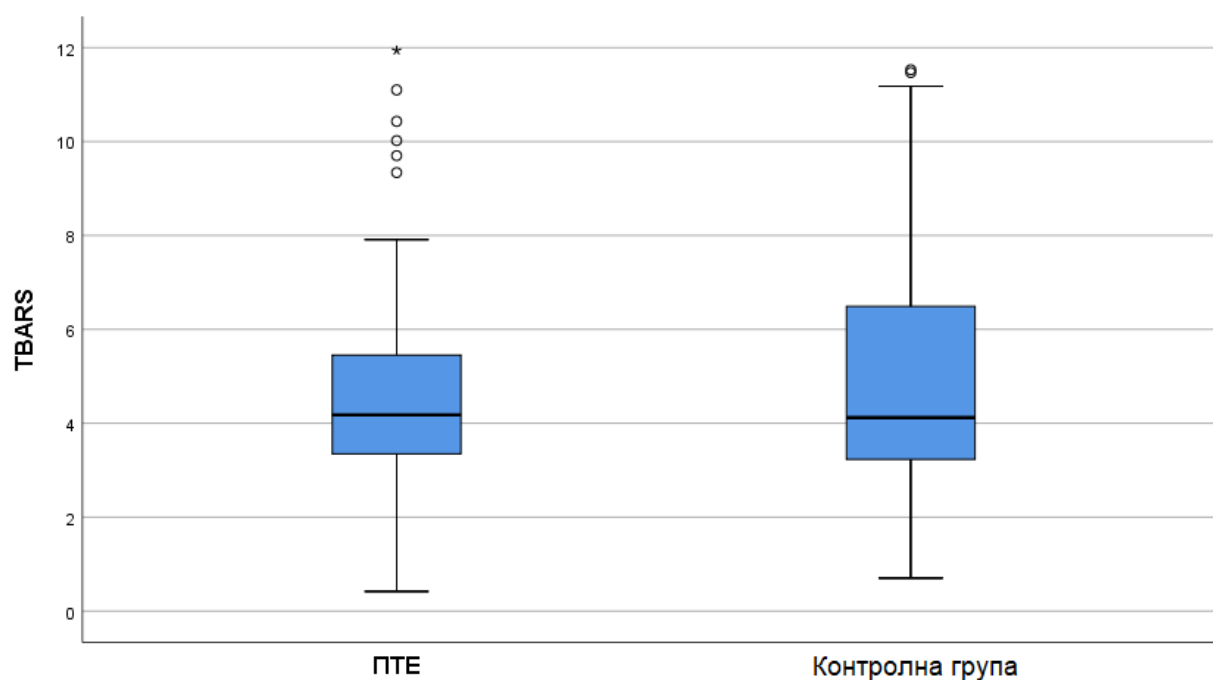
Графикон 22. Вредности NO у испитиваној популацији

Медијана вредности индекса липидне пероксидације (TBARS) код испитаника са ПТЕ износила је 4,18 (опсег: 0,42-11,94), док је у контролној групи износила 4,12 (опсег: 0,70-11,53), што није статистички значајна разлика ($U=2309,5$; $p=0,762$).

Вредности TBARS у испитиваној популацији у односу на ПТЕ, показане су у Табели 24 и на Графикону 23.

Табела 24. Вредности TBARS у односу на ПТЕ

Варијабла	Групе	as	sd	med	min	max	p
TBARS	ПТЕ	4,67	2,50	4,18	0,42	11,94	0,762
	Контролна група	4,90	2,83	4,12	0,70	11,53	



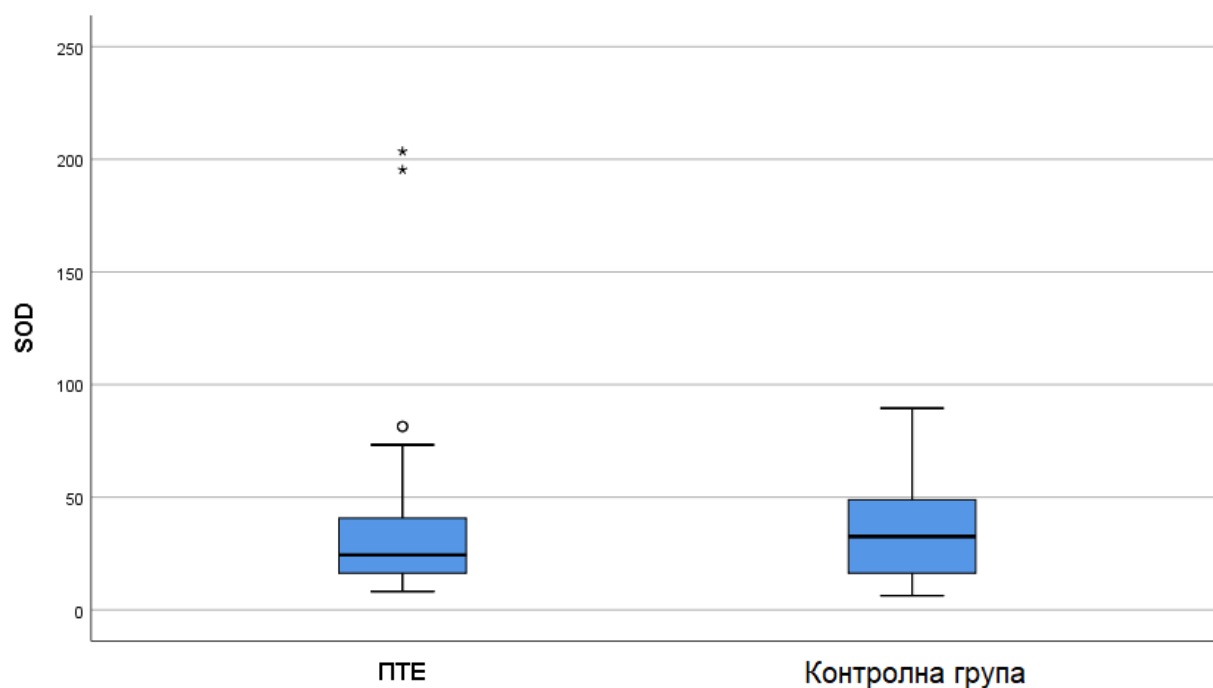
Графикон 23. Вредности TBARS у испитиваној популацији

Медијана вредности супероксид дизмутазе (SOD) код испитаника са ПТЕ износила је 24,42 (опсег: 8,14-203,50), док је у контролној групи износила 32,56 (опсег: 6,28-89,54), што није статистички значајна разлика ($U=2088,5$; $p=0,910$).

Вредности ензима антиоксидационе заштите, SOD, у испитиваној популацији приказане су у Табели 25 и на Графикону 24.

Табела 25. Вредности SOD у испитиваној популацији

Варијабла	Групе	as	sd	med	min	max	p
SOD	ПТЕ	37,82	34,13	24,42	8,14	203,50	0,910
	Контролна група	35,12	21,46	32,56	6,28	89,54	



Графикон 24. Вредности SOD у односу на ПТЕ

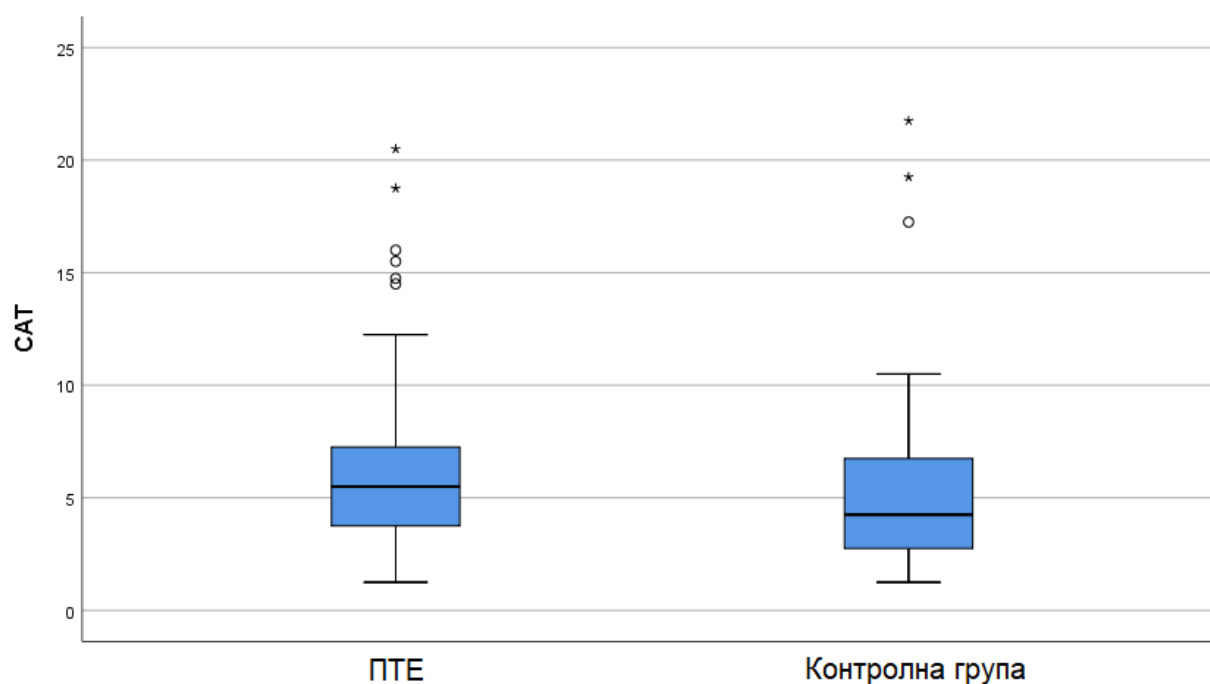
Медијана вредности каталазе (CAT) код испитаника са ПТЕ износила је 5,50 (опсег: 1,25-20,50), док је у контролној групи износила 4,25 (опсег: 1,25-21,75), што је статистички значајна разлика ($U=1618,0$; $p=0,021$).

Испитаници са ПТЕ имају значајно више вредности CAT.

Вредности ензима антиоксидационе заштите, CAT, у испитиваној популацији приказане су у Табели 26 и на Графикону 25.

Табела 26. Вредности CAT у испитиваној популацији

Варијабла	Групе	as	sd	med	min	max	p
CAT	ПТЕ	6,47	4,14	5,50	1,25	20,50	0,021
	Контролна група	5,18	3,89	4,25	1,25	21,75	



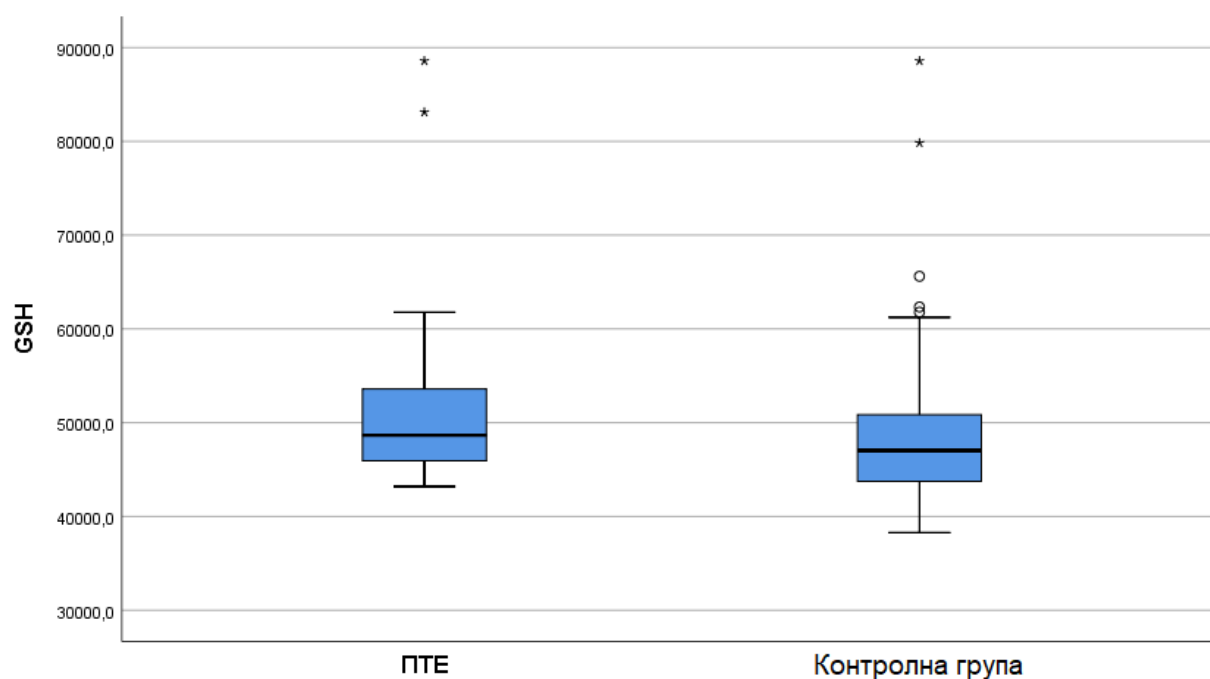
Графикон 25. Вредности CAT у односу на ПТЕ

Медијана вредности редукованог глутатиона (GSH) код испитаника са ПТЕ износила је 48665,70 (опсег: 43197,60-88582,47), док је код испитаника без ПТЕ износила 47025,26 (опсег: 38276,37-88582,50), што је статистички значајна разлика ($U=1596,5$; $p=0,016$). Испитаници са ПТЕ имају значајно више вредности GSH.

Вредности ензима антиоксидационе заштите, GSH, у испитиваној популацији приказане су у Табели 27 и на Графикону 26.

Табела 27. Вредности GSH у испитиваној популацији

Варијабл а	Групе	as	sd	med	min	max	p
GSH	ПТЕ	51113,6 8	7883,8 4	48665,7 0	43197,6 0	88582,4 7	0,016
	Контролна група	49271,3 7	8643,6 6	47025,2 6	38276,3 7	88582,5 0	



Графикон 26. Вредности GSH у односу на ПТЕ

У истраживању није показана статистички значајна корелација параметара оксидативног стреса (O_2^- , H_2O_2 , NO, TBARS) и ензима антиоксидативне заштите (SOD, CAT, GSH) са тежином ПТЕ на основу ESC класификације ($p>0,05$).

Добијени резултати су приказани у Табели 28.

Табела 28. Корелација параметара оксидативног стреса и антиоксидативне заштите са тежином ПТЕ

Корелације		Степен ПТЕ
O_2^-	rs	-0,03
	p	0,808
H_2O_2	rs	-0,13
	p	0,272
NO	rs	-0,13
	p	0,293
TBARS	rs	-0,15
	p	0,223
SOD	rs	-0,24
	p	0,057
CAT	rs	-0,002
	p	0,985
GSH	rs	-0,24
	p	0,055

* rs – Spearman-ов коефицијент корелације

У истраживању је испитивана корелација параметара оксидативног стреса (O_2^- , H_2O_2 , NO, TBARS) и ензима антиоксидативне заштите (SOD, CAT, GSH) са sPESI скором ($p>0,05$).

Код испитаника са ПТЕ постоји статистички значајна слаба негативна повезаност вредности NO са тежином sPESI (rs= - 0,25; $p=0,036$). Ниже вредности NO повезане су са вишим степеном тежине sPESI.

Код испитаника са ПТЕ постоји статистички значајна осредња негативна повезаност вредности SOD са тежином sPESI ($r_s = -0,32$; $p = 0,011$). Ниже вредности SOD повезане су са вишим степеном тежине sPESI.

Остали испитивани параметаре оксидативног стреса и ензими антиоксидативне заштите нису значајно повезани са sPESI скором ($p > 0,05$).

Добијени резултати су показани у Табели 29.

Табела 29. Корелација параметара оксидативног стреса и антиоксидативне заштите са sPESI скором

Корелације		sPESI
O ₂ ⁻	rs	-0,02
	p	0,891
H ₂ O ₂	rs	0,04
	p	0,777
NO	rs	-0,25
	p	0,036
TBARS	rs	-0,22
	p	0,073
SOD	rs	-0,32
	p	0,011
CAT	rs	0,20
	p	0,904
GSH	rs	-0,21
	p	0,100

* rs – Spearman-ов коефицијент корелације

4.5. Радиографски налази на СТРА

4.5.1. Локализација ПТЕ

Дистрибуција испитаника са ПТЕ у односу на захваћеност емболијом главне гране плућне артерије на СТРА дата је у Табели 30.

Табела 30. *Захваћеност емболијом главне гране плућне артерије на СТРА*

Главна грана	Десно плуће		Лево плуће	
	n	%	n	%
не	30	48,4	36	58,1
да	32	51,6	26	41,9
Укупно	62	100,0	62	100,0

Испитаници у истраживању су најчешће имали захваћене 3 лобарне гране плућне артерије у десном и 2 у левом плућу. Дистрибуција испитаника са ПТЕ у односу на захваћеност емболијом лобарних грана на СТРА плућне артерије дата је у Табели 31.

Табела 31. *Захваћеност емболијом лобарних грана плућне артерије на СТРА*

Лобарне гране	Десно плуће		Лево плуће	
	n	%	n	%
0	8	12,9	23	37,1
1	11	17,7	7	11,3
2	8	12,9	32	51,6
3	35	56,5	0	0,0
Укупно	62	100,0	62	100,0

Испитаници са ПТЕ су најчешће и на десном и на левом плућу имали по 8 емболијом захваћених сегментних грана плућне артерије (16,1% према 17,7%, респективно). Дистрибуција испитаника у односу на захваћеност емболијом сегментних грана на СТРА плућне артерије дата је у Табели 32.

Табела 32. *Захваћеност емболијом сегментних грана плућне артерије на СТРА*

Сегментне гране	Десно плуће		Лево плуће	
	n	%	n	%
0	4	6,5	8	12,9
1	4	6,5	6	9,7
2	3	4,8	4	6,5
3	5	8,1	2	3,2
4	7	11,3	7	11,3
5	3	4,8	10	16,1
6	6	9,7	8	12,9
7	7	11,3	6	9,7
8	10	16,1	11	17,7
9	6	9,7	0	0,0
10	7	11,3	0	0,0
Укупно	62	100,0	62	100,0

На основу налаза СТРА локализације ПТЕ, захватање једне или обе главне гране плућне артерије имало је више од половине пацијената, 58,1%. Резултати тромбоемболијског оптерећења на СТРА су приказани у Табели 33.

Табела 33. *Тромбоемболијско оптерећење на СТРА*

Локализација ПТЕ	n	%
Обе главне гране	22	35,5
Једна од главних грана (десна или лева)	14	22,6
Лобарна ПТЕ	18	29,0
Сегментна ПТЕ	8	12,9
Укупно	62	100,0

4.5.2. Qanadli индекс

Медијана вредности Qanadli индекса код испитаника са ПТЕ износила је 20 (опсег: 2-40).

Табела 34. Вредности Qanadli индекса испитаника са ПТЕ

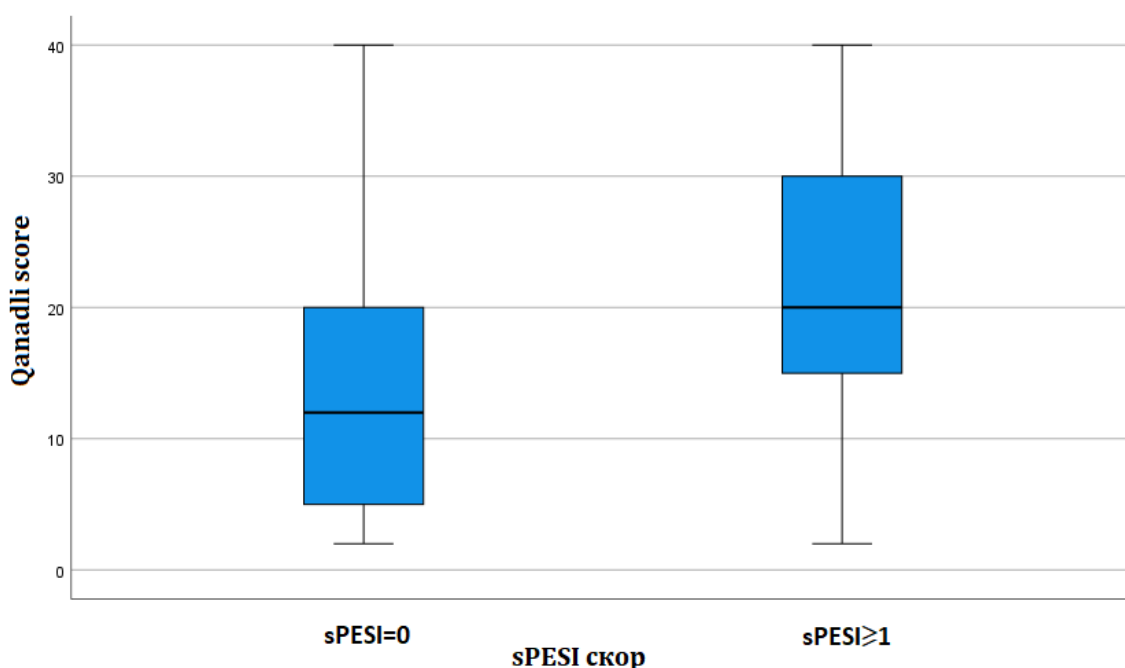
Варијабла	as	sd	med	min	max
Qanadli индекс	17,88	12,77	20,00	2	40,00

Медијана вредности Qanadli индекса испитаника са ПТЕ ниског ризика ($sPESI=0$) износила је 12,0 (опсег, 2,0-40,0), док је код испитаника са ПТЕ вишег ризика ($sPESI \geq 1$) износила 20,0 (опсег, 2,0-40,0), што је статистички значајна разлика ($U=242,5$; $p=0,005$).

Испитаници са $sPESI \geq 1$ имали су значајно више вредности Qanadli индекса (Табела 35, Графикон 27).

Табела 35. Вредности Qanadli индекса у односу на $sPESI$ скор

Варијабла	$sPESI$	as	sd	med	min	max	p
Qanadli индекс	$sPESI=0$	13,86	10,48	12,00	2,00	40,00	0,005
	$sPESI \geq 1$	23,00	11,44	20,00	2,00	40,00	



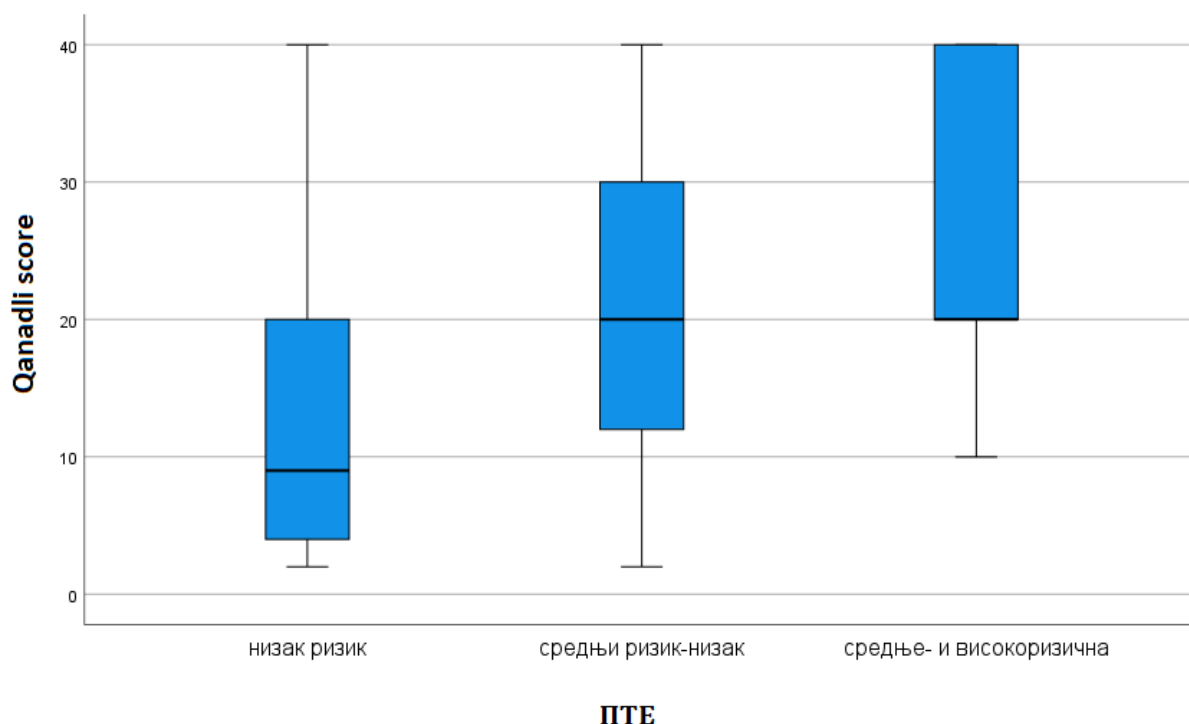
Графикон 27. Вредности Qanadli индекса у односу на $sPESI$ скор

Табела 36. Вредности Qanadli индекса у односу на тежину ПТЕ

Варијабла	Тежина ПТЕ	as	sd	med	min	max	p
Qanadli индекс	Низак ризик	12,29	10,66	9,00	2,00	40,00	0,001
	Средње-низак	19,80	11,03	20,00	2,00	40,00	
	Средње-висок и висок ризик	26,50	10,27	20,00	10,00	40,00	

Медијана вредности Qanadli индекса испитаника са низак ризик ПТЕ износила је 9 (опсег, 2-40), код испитаника са средњи ризик-низак ПТЕ износила је 20 (опсег, 2-40), док је код испитаника са ПТЕ средње-високог и високог ризика 20 (опсег, 10-40), што је статистички значајна разлика (хи-квадрат=13,647; $p=0,001$).

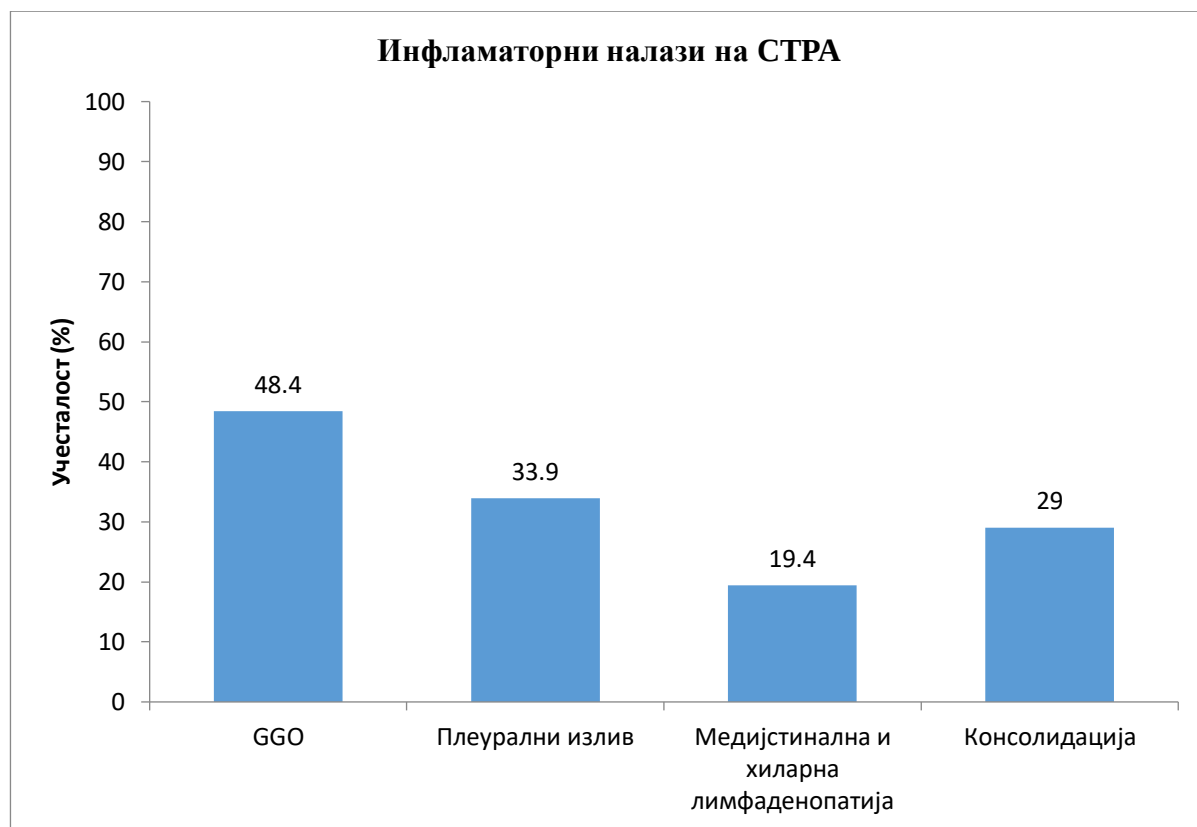
Постоји статистички значајна разлика између испитаника са ПТЕ средње-високог и високог ризика у односу на оне са нискоризичном ПТЕ ($p=0,001$), док између испитаника са ПТЕ ниског и средње ниског ризика нема значајне разлике ($p=0,186$), као ни између ПТЕ средње-ниског ризика у односу на средње-висок и висок ризик ($p=0,108$).



Графикон 28. Вредности Qanadli индекс у односу на степен ПТЕ

4.5.3. Инфламаторни налази на СТРА код испитаника са ПТЕ

Дистрибуција испитаника на основу учесталости инфламаторних налаза на СТРА дата је на Графикону 28. Скоро половина ПТЕ пацијената имало је налаз GGO на СТРА, њих 48,4%. Приближно једна трећина (33,9%) имала је плеуралне изливе: 27,4% једностране, а 6,5% обостране плеуралне изливе.



Графикон 29. Дистрибуција ПТЕ пацијената према инфламаторним налазима на СТРА

4.6. Униваријабилни логистички регресиони модели са sPESI скором као зависном варијаблом

Табела 37. Униваријабилни логистички регресиони модели са sPESI скором као зависном варијаблом

Варијабле	sPESI = 0 (n=22)	cPESI ≥1 (n=47)	p-вредност
Пол, n (%)			
-мушки	14 (63,6%)	32 (68,1%)	0,715
-женски	8 (36,4%)	15 (31,9%)	
Старост, as±sd	51,59±11,91	56,47±11,54	0,114
Daniel, медијана (опсег)	2 (0-21)	6 (0-19)	0,067
WBC, as±sd	9,85±2,09	10,87±3,72	0,236
Неутрофили, as±sd	6,82±2,30	8,52±3,29	0,039
IL-1, as±sd	62,23±10,15	64,42±12,19	0,472
IL-6, медијана (опсег)	19,75 (3,80-96,80)	38,30 (2,70-358,70)	0,035
IL-8, медијана (опсег)	75,53±17,74	79,49±20,40	0,442
IL-10, медијана (опсег)	88,78±19,26	88,39±22,46	0,775
CRP, медијана (опсег)	24,05 (1,6-180,7)	57,50 (1,90-254,30)	0,032
SII, медијана (опсег)	687,32 (208,55-11946)	971,10 (294,93-7490)	0,428
NLR, медијана (опсег)	2,91 (1,53-33)	7,11 (1,17-53,50)	0,070
PLR, медијана (опсег)	94,08 (41,25-905,00)	142,86 (17,50-700,00)	0,354
dNLR, медијана (опсег)	1,96 (1,12-9,43)	3,87 (0,95-21,40)	0,009
dNLR/Д-димер, медијана (опсег)	0,67 (0,07-3,26)	0,59 (0,06-7,85)	0,894
NPR, медијана (опсег)	0,03 (0,02-0,12)	0,04 (0,01-0,38)	0,044
LMR, медијана (опсег)	3,00 (0,44-6,40)	2,00 (0,33-5,71)	0,040
GGO, n (%)	8 (38,1%)	22 (53,7%)	0,248
Плеурални излив, n (%)			
-нема (реф. категорија)	16 (76,2%)	25 (61,0%)	-
-једнострано	4 (19,0%)	13 (31,7%)	0,264
-обострано	1 (4,8%)	3 (7,3%)	0,586
Медијастинална и хиларна лимфаденопатија, n (%)	5 (23,8%)	7 (17,1%)	0,527
Консолидација, n (%)	4 (19,0%)	14 (34,1%)	0,221

На основу униваријабилног логистичког регресионог модела са sPESI скором као зависном варијаблом, добијени су резултати приказани у Табели 37.

Испитаници са ПТЕ вишег ризика (sPESI $\geq$ 1) имали су статистички значајно више вредности неутрофила (t=2,184; p=0,033), CRP (U=328,0; p=0,015), IL-6 (U=353,0; p=0,035), dNLR (U=238,0; p<0,001) и NPR (U=279,5; p=0,002).

Испитаници са ПТЕ вишег ризика (sPESI $\geq$ 1) имали су статистички значајно ниже вредности LMR (U=342,5; p=0,025).

Код осталих испитиваних параметара није било статистички значајне разлике између ПТЕ вишег (sPESI $\geq$ 1) и ниског ризика (sPESI=0).

4.7. Мултиваријабилни логистички регресиони модел са sPESI ризиком као зависном варијаблом

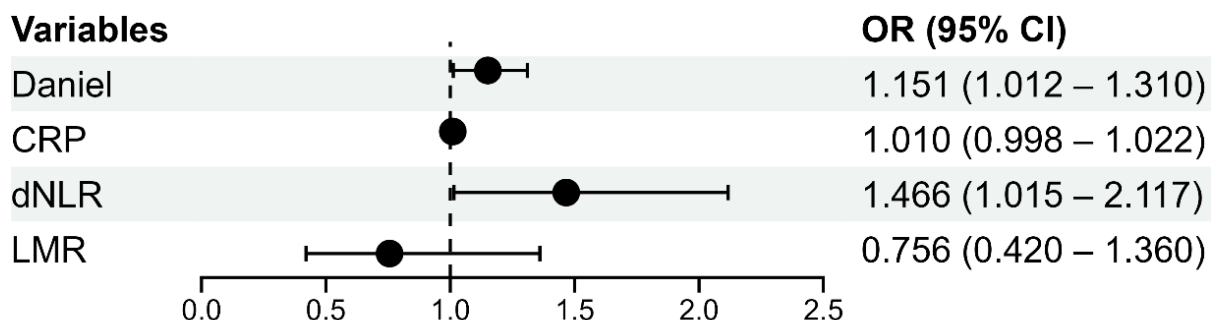
У модел мултиваријабилне логистичке регресије укључени су они предиктори sPESI вишег ризика који су у моделима униваријабилне логистичке регресије били статистички значајни, на нивоу значајности од 0,1. Модел садржи 4 предиктора наведених у Табели 38. који су упоређени на 69 испитаника (од којих је 47 имало исход од интереса). Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан (p<0,001) и описује 37% варирања зависне варијабле. Не постоји значајна мултиколинеарност између предиктора.

Табела 38. Мултиваријабилни логистички регресиони модел са sPESI ризиком као зависном варијаблом

Независна варијабла	B	p	OR	95% интервал поверења	
				доња граница	горња граница
Daniel	0,141	0,032	1,151	1,012	1,310
CRP	0,010	0,100	1,010	0,998	1,022
dNLR	0,383	0,041	1,466	1,015	2,117
LMR	-0,280	0,351	0,756	0,420	1,360

У моделу мултиваријабилне логистичке регресије статистички значајни предиктори вишег sPESI скорa били су:

1. Daniel скор (B=0,141; p=0,032), чији је однос шанси OR=1,151, што показује да испитаници са сваким порастом Daniel скорa за јединицу мере имају преко 15% већу шансу за ПТЕ вишег ризика (sPESI $\geq$ 1), уз контролу свих осталих фактора у моделу.
2. dNLR (B=0,383; p=0,041), чији је однос шанси OR=1,466, што показује да испитаници са сваким порастом dNLR за јединицу мере имају скоро 50% већу шансу за ПТЕ вишег ризика (sPESI $\geq$ 1), уз контролу свих осталих фактора у моделу.



Графикон 30. Графички приказ мултиваријабилног логистичког регресионог модела са sPESI ризиком као зависном варијаблом

4.8. Униваријабилна ординална логистичка регресија са степеном тежине ПТЕ као зависном варијаблом

Табела 39. Униваријабилна ординална логистичка регресија са степеном тежине ПТЕ као зависном варијаблом

Варијабле	OR (95% CI)	р-вредност
Пол (мушки/женски)	1,10 (0,43–2,78)	0,842
Старост	1,04 (0,99–1,08)	0,077
Daniel	1,22 (1,10–1,36)	<0,001
WBC	1,05 (0,92–1,20)	0,458
Неутрофили	1,10 (0,95–1,27)	0,221
IL-1	1,00 (0,96–1,04)	0,850
IL-6	1,005 (0,998–1,011)	0,182
IL-8	1,00 (0,98–1,02)	0,975
IL-10	1,00 (0,98–1,02)	0,906
CRP	1,01 (0,99–1,01)	0,116
SII	1,000 (0,999–1,000)	0,315
NLR	1,08 (1,01–1,16)	0,036
PLR	1,002 (0,999–1,004)	0,258
dNLR	1,25 (1,06–1,48)	0,009
dNLR/Д-димер	0,91 (0,63–1,31)	0,604
NPR	143,2 (0–4278016,4)	0,345
LMR	0,79 (0,55–1,12)	0,179
SOD	0,98 (0,96–0,999)	0,035
CAT	0,98 (0,88–1,1)	0,735
GSH	0,999 (1,000–1,000)	0,079
O2	0,9 (0,72–1,12)	0,343
H2O2	0,91 (0,76–1,09)	0,294
NO	0,97 (0,92–1,03)	0,327
TBARS	0,94 (0,79–1,13)	0,514
fQRSTa	1,02 (1–1,03)	0,018
GGO	2,04 (0,8–5,21)	0,135
Плеурални излив, n (%)		
-једнострано	1,96 (0,68–5,66)	0,216
-обострано	1,06 (0,16–7,06)	0,953
Медијастинална и хиларна лимфаденопатија	0,86 (0,27–2,76)	0,806
Консолидација	1,23 (0,44–3,38)	0,695
Qanadli индекс	1,09 (1,04–1,14)	<0,001

На основу униваријабилног логистичког регресионог модела са степеном тежине ПТЕ као зависном варијаблом, добијени су резултати приказани у Табели 39.

Степен тежине ПТЕ одређен је на основу ESC класификације: нискоризичне, средње-ниски ризик, средње-високи ризик и високоризичне ПТЕ. Због малог броја пацијената у високоризичној групи, средње-високог и високог ризика обједињене су ради статистичке анализе.

4.9. Мултиваријабилна ординална логистичка регресија са степеном ПТЕ као зависном варијаблом

У овај мултиваријабилни модел ординалне логистичке регресије са степеном ПТЕ као зависном варијаблом укључене су варијабле које су у униваријабилним моделима биле статистички значајне на нивоу значајности од 0,1. Због мултиколинеарности са варијаблом dNLR, варијабла NLR није укључена у мултиваријабилни модел. Због мултиколинеарности са варијаблама dNLR и Daniel скор, варијабла IL-6 није укључена у мултиваријабилни модел.

Модел садржи 7 предиктора наведених у Табели 40. Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан ($p < 0,001$) и описује 58% варирања зависне варијабле.

Табела 40. Мултиваријабилни ординални логистички регресиони модел са степеном ПТЕ као зависном варијаблом

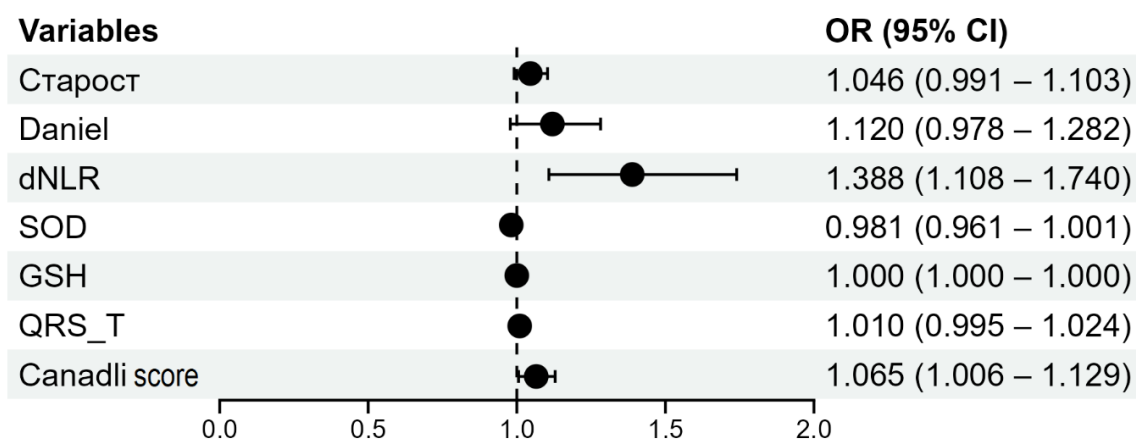
Варијабле	OR (95% CI)	<i>p</i> -вредност
Старост	1,046 (0,991-1,103)	0,105
Daniel	1,120 (0,978-1,282)	0,101
dNLR	1,388 (1,108-1,740)	0,004
SOD	0,981 (0,961-1,001)	0,067
GSH	0,999 (0,999–1,000)	0,056
fQRSTa	1,010 (0,995-1,024)	0,190
Qanadli индекс	1,065 (1,006-1,129)	0,032

У моделу мултиваријабилне ординалне логистичке регресије статистички значајни предиктори вишег степена тежине ПТЕ били су:

1. Више вредности dNLR (OR=1,388; p=0,004) и
2. Више вредности Qanadli индекса (OR=1,065; p=0,032).

Са повећањем dNLR вредности за јединицу мере, за 39% расте шанса за сваки виши степен ПТЕ, уз контролу свих осталих фактора у моделу.

Са повећањем Qanadli индекс за јединицу мере, за 7% расте шанса за сваки виши степен ПТЕ, уз контролу свих осталих фактора у моделу.



Графикон 31. Графички приказ мултиваријабилног ординалног логистичког регресионог модела са степеном тежине ПТЕ као зависном варијаблом

5. ДИСКУСИЈА

Иако представља један од водећих узрока кардиоваскуларног морталитета, успешност збрињавања плућне тромбоемболије далеко заостаје иза осталих, нпр. акутног инфаркта миокарда и акутног možданог удара. Разлог је, донекле, у патофизиолошкој мултикаузалности саме болести и недостатку специфичног молекуларног биомаркера. Такође, сама стратификација ризика је комплексна и захтева истовремено анализирање више клиничких, лабораторијских и имицинг параметара. Али, главни разлог због чега ПТЕ сматрамо великим дијагностичким, терапијским и прогностичким изазовом јесте хетерогеност симптома и варијабилност клиничке слике којом се представља.

Заступљеност различитих форми и тежине ове болести носе са собом и различит прогностички значај. Високоризична плућна емболија, дефинисана хемодинамском нестабилношћу, чини приближно 3–5% свих случајева и повезана је са раним морталитетом већим од 25%. Интермедијарно ризична ПТЕ обухвата око 30–40% пацијената са повишеним sPESI скором (≥ 1) и даље се дели на средње–високи ризик, када су присутни RV дисфункција и повишени биомаркери, и средње–ниски ризик, када је испуњен само један или ниједан од ових критеријума. Нискоризична ПТЕ представља већину случајева (≈ 55 –60%) и карактерише се хемодинамском стабилношћу, очуваном функцијом десне коморе, нормалним вредностима биомаркера и краткорочним морталитетом испод 2% (12).

Неопходност ране стратификације ризика код ПТЕ пацијената највише утиче на терапијске стратегије, које се значајно разликују у зависности од тежине болести. Пацијенти високог ризика захтевају хитну реперфузиону терапију, укључујући системску тромболизу или, у појединим случајевима, хируршку интервенцију. Пацијенти са интермедијарним ризиком лече се антикоагулантном терапијом уз пажљиво клиничко и хемодинамско праћење. Код нискоризичних пацијената, безбедно је спровођење искључиво антикоагулантне терапије, било у болничким условима или амбулантно, у зависности од њиховог клиничког стања.

Актуелни водичи Европског удружења кардиолога (енг. European Society of Cardiology, ESC) (12) дијагностику и процену ризика ПТЕ пацијената заснивају на већ етаблираним биомаркерима као што су Д-димер, тропонин и BNP/NT-proBNP. Иако су ови параметри широко коришћени, они имају значајна ограничења која утичу на њихову специфичност, брзо добијања резултата и клиничку применљивост. Нпр. Д-димер је изразито осетљив, али ниско специфичан маркер (SE: 0,9-1, SP: 0,3-0,4, при стандардним cut-off вредностима од 500 $\mu\text{g/L}$), са честим лажно позитивним резултатима у бројним не-тромботским стањима (инфекције, малигнитет, постоперативно стање) (42). Уз то, лабораторијска обрада често захтева додатно време, што може одложити правовремену терапијску одлуку.

Дуги низ година, акутна плућна тромбоемболија је сматрана искључиво тромботским догађајем, са последицама на хемодинамику и оксигенацију. Неки радови су, додуше, описивали повезаност појединих параметара инфламације са ПТЕ, али без јасних импликација на саму природу болести (79,126). Међутим, још 2009. године Blair и сарадници (127) су у свом пионирском раду показали да активација toll-like рецептора 2 тромбоцита (TLR2), који покреће инфламацију, такође подстиче тромбозу и чак су дали термин „тромбоинфламација“ (*thromboinflammation*) како би описали њихово откриће. Ипак, *game-changer* за ову област десио се деценију касније са пандемијом COVID-19, када се дошло до низа доказа о међусобној повезаности између инфламације и тромбозе. Ово је отворило нова поглавља у испитивању бројних болести, између којих и акутне плућне тромбоемболије. Све је више истраживања која указују да ПТЕ није само

тромботски, већ и изразито тромбоинфламаторни процес, у коме интеракција између коагулације и инфламације значајно утиче на хемодинамску нестабилност и крајњи исход пацијената. Идентификација и валидација нових биомаркера који одражавају тромбоинфламаторну компоненту ПТЕ могла би значајно унапредити рану клиничку процену, омогућити бољу стратификацију ризика и потенцијално довести до ревизије будућих водича. У досадашњим радовима, као кандидати издвајају се циркулишући цитокини (нарочито интерлеукини), као и индекси добијени из хемограма, попут NLR и PLR. Ови параметри су доступни у оквиру брзих анализа, често без потребе за додатним тестовима, што их чини погодним за интеграцију у постојеће ESC алгоритме.

У резултатима нашег истраживања су најпре анализирани социо-демографски фактори, као што су пол и старост. Показано је да су две трећине пацијената са ПТЕ били мушкарци, са просечном старошћу испитаника од $54,9 \pm 11,8$ година.

Претходне студије нису показале разлику у укупној инциденци ПТЕ између полова; међутим, образац варира у различитим старосним групама. У млађој доби, 20–40 година, жене имају скоро двоструко већу учесталост ПТЕ у односу на мушкарце, док се након 60. године овај тренд мења и бележи се приближно 25% већа инциденца код мушкараца (128).

Када су у питању коморбидитети, испитаници са ПТЕ су значајно чешће имали артеријску хипертензију ($p=0,026$), претходну епизоду ПТЕ ($p=0,028$) и активан малигнитет ($p<0,001$). Од целе студијске популације, најчешћа хронична болест је била артеријска хипертензија, 30,22%, што је очекивано, обзиром да је она честа и у општој популацији. Процењу се да око 31,1% одраслих широм света (1,39 билиона) има ову болест (129).

Од свих испитаника са ПТЕ укључених у истраживање, према sPESI скору низак ризик 30-дневног морталитета ($sPESI = 0$) имало је 31,9%, а повишен ризик ($sPESI \geq 1$) имало је 68,1%. На основу ESC класификације 24,6% је имало нискоризичну ПТЕ, 43,5% ПТЕ средње-ниског ризика, 27,5% ПТЕ средње-високог ризика, а 4,3% је имало високоризичну ПТЕ.

Након иницијалне дијагностике и збрињавања у Пријемно-тријажној амбуланти УЦ, испитаници са ПТЕ су даље лечење наставили зависно од тежине ПТЕ и придружених коморбидитета. Најчешће место хоспитализације била је Клиника за пулмологију, 52,2%, док је у Коронарну јединицу Ургентног центра примљено 27,5% ПТЕ пацијената. На кућно лечење је пуштено 7,2% ПТЕ пацијената.

Један од важних закључака до којих је дошла ова студија је потврда о постојању раног инфламаторног одговора у акутној плућној тромбоемболији. У овом истраживању, пацијенти са ПТЕ имали су статистички значајно веће иницијалне нивое инфламаторних биомаркера, укључујући WBC, неутрофиле и CRP ($p < 0,001$) у односу на контролну групу.

Ови инфламаторни маркери су, поред дијагностичког, показали и извесни рани прогностички значај у групи ПТЕ испитаника. Тако су статистички значајно веће вредности неутрофила ($t=2,184$; $p=0,033$) и CRP-a ($U=328,0$; $p=0,015$) имали испитаници са $sPESI \geq 1$ у односу на оне са $sPESI=0$.

Ови резултати се подударају са до сада добијеним подацима из литературе. Afzal и сарадници (126) су први пријавили корелацију између повишених вредности WBC и броја неутрофила са ПТЕ, што је потврђено и у наредним студијама. У студији спроведеној на 633 ПТЕ пацијента, Najarro и сарадници су показали да је C-реактивни протеин (CRP) не само повишен код ПТЕ, већ и да корелира и са RV дисфункцијом (72). Вредности CRP већи од 5 mg/L на пријему повезане са већим ризиком од крварења и морталитета у периоду од 30 дана код пацијената са акутном ПТЕ (73).

Додуше, истраживања и даље не пружају јасан одговор на то да ли је CRP заиста укључен у уобичајене механизме који повезују инфламацију (посебно кардијалну инфламацију) и RV дисфункцију или само одражава шире присутно инфламаторно стање (72). Осим тога, поједине студије нису показале да CRP-а има улогу у стратификацији ризика и процени тежине ПТЕ (130).

У овом истраживању, као потенцијални биомаркери тромбоинфламације код ПТЕ, анализирани су и индекси изведени из параметара хемограма. Они одражавају различите аспекте системског инфламаторног и протромбогеног одговора: показатеље системске инфламације (NLR), маркере протромбогеног стања (PLR), као и комплексну интеракцију системске инфламације и активације тромбоцита (SII).

Ради процене дијагностичког потенцијала индекса изведених из хемограма у дискриминативности ПТЕ, анализирани су њихове ROC криве. Према добијеним резултатима, сви индекси могу се поделити у три групе: са одличном дијагностичком тачношћу, са добром и са лошом (PLR).

Посебно су се издвојили NPR, NLR и dNLR, који су показали одличну дијагностичку тачност, без статистички значајне разлике у њиховим AUC вредностима: NPR (94,3%), NLR (93,2%) и dNLR (93%). Поред тога, индекси SSI и LMR имали су добру дијагностичку тачност, такође без значајне разлике између њихових AUC вредности (83,9% и 79,6%, респективно). Ови резултати указују да једноставни индекси изведени из хемограма могу имати значајну улогу у раној дијагностичкој процени пацијената са сумњом на ПТЕ, мада би за њихову коначну клиничку верификацију била неопходна потврда у великим, рандомизованим, мултицентричним студијама.

Наш рад (131), у којем су публиковани резултати овог истраживања, показао је да су SII, NLR, dNLR и NPR били значајно повишени код пацијената са ПТЕ ($p < 0,001$), док су вредности LMR биле значајно ниже.

Поред дијагностичког значаја, индекси су показали и јасну прогностичку релевантност. У контексту стратификације ризика раног морталитета код акутне ПТЕ, иницијалне вредности dNLR, NPR и LMR статистички су се значајно разликовале између пацијената ниског ризика ($sPESI=0$) и пацијената са повишеним ризиком ($sPESI \geq 1$). Пацијенти са $sPESI \geq 1$ имали су значајно више вредности dNLR и NPR, као и значајно ниже вредности LMR. У моделу мултиваријабилне логистичке регресије, више вредности dNLR идентификоване су као независан предиктор повишеног sPESI скорa ($B=0,383$; $p=0,041$; $OR=1,466$).

Доследност прогностичког значаја dNLR потврђена је и у моделу мултиваријабилне ординалне логистичке регресије, где су више вредности dNLR биле статистички значајан предиктор вишег степена ПТЕ према ESC класификацији ($OR = 1,388$; $p = 0,004$).

Налази овог истраживања се само делимично уклапају у постојећу литературу, која је до сада доминантно фокусирана на друге индексе. У студији Gok и сарадника (130) нивои SII били су значајно виши код пацијената са ПТЕ, корелирајући са тежином плућне емболије. Такође, SII је био повезан са акутном и субакутном фазом венске тромбоемболије код пацијената са карциномом плућа (132). PLR је био међу првим индексима повезаним са високим ризиком смртности код ПТЕ пацијената (133). Köse и сарадници (134) су показали да су NLR и LMR независни прогностички фактори код ПТЕ пацијената са средње-ниским и ниским ризиком, док је PLR био значајан код средње-високог и високог ризика. Slajus и сарадници (135) су на узорку од 228 пацијената показали повезаност PLR, NLR и LMR са укупним морталитетом, при чему је комбиновани модел ових биомаркера са sPESI скором омогућио бољу идентификацију пацијената са високим ризиком од смрти. Ertem и сарадници (136) су показали да је вредност LMR био независни предиктор краткорочне смртности и значајно нижи (као и

код Slajus и сарадника) код пацијената који нису преживели ПТЕ. Ово се објашњава физиолошким падом броја лимфоцита, као резултатом ослобађања глукокортикоида и адреналина кроз симпатичке ефекте. Naba и сарадници (137) су утврдили да су NLR, dNLR, NLPR, SII и SIRI повезани са sPESI скором ≥ 1 и интрахоспиталним морталитетом, док су NLR и NLPR идентификовани као независни предиктори високоризичне ПТЕ.

Посебно место у литератури заузима NLR, кога неки од аутора сматрају за највреднији хематолошки биомаркер за предвиђање ризика код акутне ПТЕ, обзиром да интегрише информације из више крвних ћелијских линија. Babes и сарадници су у студији на 904 испитаника показали да је NLR предиктор неповољног исхода и компликација током хоспитализације, док комбиновање NLR са ESC алгоритмом додатно побољшава тачност и осетљивост у откривању неповољних интрахоспиталних догађаја (138). У мета-анализи Wang и сарадника (79) која је обухватила седам ретроспективних студија утврђено је да су повишене вредности NLR повезане са већим ризиком од укупног и краткорочног морталитета. Недавна велика студија са преко 10 000 пацијената из RIETE регистра и LUMC валидационе кохорте потврдила је NLR као доследан предиктор 30-дневног морталитета, независно од структуре ризичних група у различитим кохортама (139).

У том контексту, налази о дијагностичком и прогностичком значају dNLR добијени у овом истраживању представљају концептуално важан допринос. За разлику од NLR, формула dNLR укључује и друге леукоцитне популације осим неутрофила, чиме боље одражава интегрисани тромбо-инфламаторни одговор. Код тешких облика ПТЕ, лимфоцити могу бити значајно снижени услед стреса и катехоламинског одговора, што доводи до наглог пораста NLR и потенцијалне прецењености тежине инфламације, док dNLR показује мању варијабилност и већу стабилност, пружајући поузданију процену инфламаторног оптерећења и, посредно, тежине болести.

Додатна важност резултата овог истраживања који се тичу dNLR, лежи у чињеници да он до сада готово да није ни испитиван код ПТЕ пацијената. Осим једне студије (137), у којој је показана његова повезаност са интрахоспиталним морталитетом и тежином ПТЕ, dNLR у постојећој литератури уопште није био препознат као независни прогностички маркер. Додуше, тежина ПТЕ се различито тумачила: код Naba и сарадника (137) на основу sPESI скорa (који садржи само клиничке парметре), док смо ми користили и стандардну ESC класификацију (укључује још и биомаркере из крви и имидинг податке).

Такође, иако су резултати овог истраживања показали одличну дијагностичку тачност за NPR када је у питању ПТЕ, слични подаци готово да не постоје у литератури. Једина студија која је овај индекс довела у везу са ПТЕ спроведена је код COVID-19 пацијената (140), што указује на значајну истраживачку празнину у овој области.

У целини, резултати овог истраживања указују да индекси изведени из хемограма не представљају само пратеће лабораторијске маркере, већ интегративне биомаркере тромбоинфламације, који истовремено одражавају присуство болести, њену тежину и ризик од неповољних исхода. Иако већина претходних студија наглашава њихову улогу у предвиђању морталитета и компликација, а не у формалној стратификацији ризика према ESC категоријама, наши резултати показују да поједини индекси, пре свега dNLR, имају потенцијал да премосте тај јаз и повежу биолошку основу болести са клиничким алгоритмима процене ризика. Њихова клиничка примена је олакшана једнаставношћу рачунања, где вредност индекса може бити одмах наведена у извештају из лабораторије, са осталим параметрима хемограма. За добијање ових анализа потребно је око 10-ак минута, што значи да су доступни пре свих осталих анализа, као што је нпр. Д-димер.

У више студија је показано да су про-инфламаторни цитокини (IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α) повишени код акутне ПТЕ и подстичу системску инфламацију, активацију

ендотела и коагулацију. Веза између инфламаторних цитокина и ћелија као што су неутрофили, лимфоцити и тромбоцити потврђена је у студији Siddiqui и сарадника, која је показала позитивну корелацију IL-6 и IL-10 са индексима NLR и SII. Поред тога, у овој студији пацијенти са ПТЕ имали су повишене вредности интерлеукина IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, VEGF, IFN- γ , TNF- α , IL-1 α и IL-1 β (141).

У овом истраживању, све испитиване варијабле биле су статистички значајно више код пацијената са ПТЕ у односу на контролну групу: IL-1 ($U=1378,5$; $p=0,001$); IL-6 ($U=651,0$; $p<0,001$); IL-8 ($U=857,0$; $p<0,001$) и IL-10 ($U=518,5$; $p<0,001$). Ови налази потврђују да се у раним фазама ПТЕ јавља снажан инфламаторни одговор, који се огледа кроз повишене нивое како про- тако и анти-инфламаторних цитокина.

Резултати ROC анализе указују на различиту дискриминативну способност појединих цитокина у процени присуства ПТЕ. Највећу дијагностичку тачност показао је IL-6, са изузетно високим вредностима сензитивности и специфичности, као и готово максималном површином испод криве (AUC) од 98,7%. Овај налаз у складу је са централном улогом IL-6 у акутном инфламаторном одговору, ендотелној активацији и тромбоинфламаторним механизмима који карактеришу ПТЕ.

IL-10 и IL-8 такође су показали високу дијагностичку тачност, са AUC вредностима 95% и 94,8%, респективно. Иако је IL-6 имао апсолутно већу површину испод криве у односу на IL-8, разлика је била само гранично статистички значајна ($p=0,040$), уз минималну апсолутну разлику у AUC. Разлика између IL-6 и IL-10, као и између IL-8 и IL-10, није била статистички значајна. Ови резултати указују да IL-6, IL-8 и IL-10 имају високу и међусобно упоредиву дискриминативну вредност за идентификацију акутне ПТЕ.

Супротно томе, IL-1 је показао слабу дискриминативну способност, са AUC од 66,9%, као и нижом сензитивношћу и специфичношћу у односу на остале цитокине. Упоредне ROC анализе показале су да се IL-1 статистички високо значајно разликује од осталих цитокина, што указује на његову ограничену применљивост као самосталног дијагностичког маркера.

Мало радова је до сада уопште анализирано ROC криве за оцену тачности цитокина у дискриминативности ПТЕ. У студији Farouk и сарадника (142) вредност AUC за IL-6 у идентификацији дубоке венске тромбозе код COVID-19 пацијената износио је 79%. У кинеској студији која је испитивала ХОБП пацијенте са ПТЕ, вредности AUC за IL-38, (регулаторни цитокин из IL-1 породице) износила је 74% (143). Wei и сарадници пријавили су вредност AUC за IL-6 у предикцији ефикасности тромболизе код ПТЕ пацијената од 63,4% (144).

Поред дијагностичке улоге, резултати нашег истраживања указују да IL-6 има и значајну прогностичку вредност. Више вредности IL-6 биле су повезане са вишим степеном тежине ПТЕ према ESC класификацији и са вишим sPESI скором, што имплицира да овај цитокин може одражавати и озбиљност клиничког стања пацијената. Литература подржава ове резултате, јер IL-6 се сматра кључним про-инфламаторним цитокином, који доприноси настанку дубоке венске тромбозе и који је повезан са морталитетом код ВТЕ и ПТЕ пацијената (86,145). У једном новијем раду, Tseluyko (146) је показала директну повезаност нивоа IL-6 са срчаном фреквенцом, нивоима тропонина и D-димера, односом RV/LV, као и обрнуту корелацију са сатурацијом кисеоником и бројем лимфоцита код пацијената са ПТЕ.

Нека истраживања су указала да сличне ефекте као IL-6 у ПТЕ има и IL-8. У LETS студији про-инфламаторни интерлеукини IL-6 и IL-8 били су повезани са приближно двоструко повећаним односом шанси за венску тромбозу (OR: 2,4 и 2,8), док је за анти-инфламаторни IL-10 вредност OR била 0,8 (147). Matos и сарадници показали су

повезаност између нивоа IL-6 и IL-8 и повећаног ризика од првог догађаја венске тромбоемболије (148).

Bontekoe и сарадници су 2021. године, користећи biochip-array профилисање, утврдили значајно веће нивое и про-инфламаторних и анти-инфламаторних интерлеукина код ПТЕ пацијената, где су највећи пораст у односу на контролну групу имали IL-6, IL-8 и EGF. Поред тога, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 β и MCP-1 су били значајно повишени код пацијената са масивном у поређењу са субмасивном и ниско-ризичном ПТЕ, што би указивало на изражен инфламаторни одговор код већих емболија. У студији је испитивана и корелација између самих интерлеукина, од којих је најјача она утврђена између IL-6 и IL-8, што додатно наглашава њихов значај у прогресији и тежини ПТЕ (34).

Налаз повишених вредности IL-10 је донекле збуњујући, обзиром да се претходно сматрало да су анти-инфламаторни цитокини супримирани у ПТЕ. Још 1998. године, IL-10 је описан као заштитни фактор за венски тромбоемболизам (149). Касније, 2006. године, у студији која пратила повређене пацијенте у два траума центра, показано је да су нивои IL-10 били значајно нижи у групи пацијената који ће касније развити ПТЕ ($p = 0,012$) (150). У раду Poredoš и сарадника утврђени су снижени нивои интерлеукина-10 код пацијената са идиопатском венском тромбозом, који су били у значајној корелацији са присуством ендотелне дисфункције (151).

Међутим, други радови, укључујући и Boentekoe, су указивали да код ПТЕ постоји и истовремени пораст анти-инфламаторних интерлеукина, од којих је најважнији IL-10. Сматра се да је његова улога да спречи прекомерну инфламацију, стабилизује ендотел, контролише оштећење ткива и одржава имунолошку равнотежу (Th1/Th2), чиме се превенира настанак тешких форми ПТЕ (34). Експериментални радови на mRNA од стране Duan (152), а касније Lv (153), показали су постојање имунолошког дисбаланса Th1/Th2 ћелија. Нивои mRNA за Th1 цитокине IFN- γ и IL-2 били су снижени, док су нивои mRNA за Th2 цитокин IL-10 били значајно повишени код ПТЕ пацијената.

Zee и сарадници (154) су у великој проспективној студији у Америци, пратили 22,413 здравих белих жена током 10 година и анализирали генетске варијације повезане са инфламацијом и тромбозом. Показано је да полиморфизам у гену за IL-10 (rs1800872) носи повећан ризик за настанак ПТЕ, док је варијација у гену за IL-1 β (rs1143634) повезана са смањеним ризиком. Ово би указивало да генетски измењена биолошка улога про- или анти-инфламаторних интерлеукина, може утицати на настанак ПТЕ.

У студији de Brito и сарадника (155) однос IL-6/IL-10 се показао као бољи маркер за разликовање тежине акутне пнеумоније, него нивои самих интерлеукина. Аутори закључују да ниво IL-6 сам по себи може одражавати инфламаторни одговор, али у комбинацији са IL-10 боље рефлектује динамику болести и способност организма да контролише упалу.

Занимљиво је да се сличан, наизглед парадоксалан, пораст и анти-инфламаторних цитокина виђа у сепси и трауми, где се описује концепт *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)* и *Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome (CARS)*. У студији Low и сарадника (156) која је испитивала модулацију интерлеукина у сепси, утврђено је да су највећи пораст код сепсом индуковане коагулопатије (SAC) имали управо интерлеукини IL-6 (пораст од 322 пута у односу на контролу) и IL-10 (пораст од 72 пута). Нижа продукција IL-6 повезана са бољом прогнозом, док је повећање IL-10 предиктор тежег клиничког тока и фаталног исхода (157).

Ови налази указују да, иако анти-инфламаторни цитокини као IL-10 могу деловати „заштитно“, њихов повишен ниво такође одражава активан имунолошки одговор и компензациони механизам у акутној ПТЕ. У складу с тим, однос IL-6/IL-10 показује се као бољи маркер за праћење динамике болести него нивои појединачних

цитокина, јер одражава не само степен инфламације већ и способност организма да контролише упалу (155).

Упркос бројним налазима који потврђују значај инфламаторних и анти-инфламаторних цитокина у ПТЕ, закључци из литературе нису увек конзистентни. Студија Li и сарадника (88) на 205 испитаника показала је негативну корелацију нивоа IL-8 са тежином ПТЕ. Велика студија на 726 пацијената са различитим врстама карцинома није утврдила повезаност између интерлеукина и ризика од венске тромбоемболије (VTE) (158).

Недавно је спроведена двосмерна Менделова рандомизација (MR) између инфламаторних цитокина и венске тромбозе, укључујући 4185 пацијената са ПТЕ и 4576 са дубоком венском тромбозом. Узрочна повезаност са настанком ПТЕ утврђена је само за IL-2, док значајна последична повезаност (reverse MR) није показана за ниједан од 41 испитиваног инфламаторног цитокина (159). Слична методологија примењена је и у студији која је испитивала узрочну повезаност крвних метаболита и цитокина са венском тромбозом, где ниједан од интерлеукина није показао значајну узрочну везу са повећаним ризиком за дубоку венску тромбозу или ПТЕ (160).

Експериментална студија на свињама након индуковане акутне ПТЕ, није показала значајно повећање про-инфламаторних цитокина (TNF- α , IL-1 β , IL-8) у серуму у поређењу са контролама. Аутори сугерише да системски нивои ових цитокина нису увек поуздани дијагностички маркери ПТЕ, посебно у раним фазама или у одсуству јаким инфламаторних феномена (161).

У великој проспективној популационој студији HUNT2, нивои IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 и TNF- α измерени у крви пре појаве првог венског тромботског догађаја нису били значајно повезани са ризиком од његовог настанка. Аутори сматрају да системски нивои испитаних интерлеукина немају прогностичку вредност за предвиђање прве епизоде венске тромбозе (162).

Сумарно, пацијенти са ПТЕ у овом истраживању имали су значајно више вредности параметара инфламације, укључујући укупан број леукоцита, неутрофила, CRP, индексе изведене из хемограма, као и про-инфламаторне и анти-инфламаторне цитокине, у односу на контролну групу. Ови налази јасно потврђују постојање раног инфламаторног одговора код пацијената са ПТЕ. Посебно се издвајају dNLR и IL-6 као јефтини, брзо доступни и клинички применљиви биомаркери, који се могу добити у раној фази збрињавања, често пре осталих биохемијских налаза и који показују значајан потенцијал да постану саставни део клиничке праксе у иницијалном збрињавању ПТЕ.

Поред параметара инфламације, у овој студији испитивани су и параметри оксидативног стреса, као и ензими антиоксидативне заштите: азот-моноксид (NO), супероксид анион радикал (O $_2^{\cdot -}$), водоник пероксид (H $_2$ O $_2$), индекс липидне пероксидације (TBARS), супероксид дизмутаза (SOD), каталаза (CAT) и редуктовани глутатион (GSH).

Резултати су показали да испитаници са ПТЕ имају статистички значајно више вредности NO (U=1840,5; p=0,030) и H $_2$ O $_2$ (U=1276,0; p<0,001) у односу на контролну групу. С друге стране, између испитаника са ПТЕ и контролне групе нема статистички значајне разлике у вредностима O $_2^{\cdot -}$ (U=2291,0; p=0,701) и TBARS (U=2309,5; p=0,762).

Када су у питању ензими антиоксидационе заштите, испитаници са ПТЕ имали су значајно више вредности CAT (U=1618,0; p=0,021) и GSH (U=1596,5; p=0,016) од контролне групе. Вредности SOD нису се значајно разликовали код испитаника у истраживању (U=2088,5; p=0,910).

Анализа података из наше студије показала је постоји статистички значајна негативна повезаност вредности SOD са sPESI скором (rs=-0,32; p=0,011), као и статистички значајна негативна повезаност вредности NO са sPESI скором (rs=-0,25; p=0,036). Ниже вредности SOD и ниже вредности NO биле су повезане са вишим

степеном sPESI скорa. Није нађена значајне разлике у вредностима оксидативног стреса у односу на степен тежине ПТЕ на основу ESC класификације ($p > 0,05$).

Резултати у истраживању везани за параметре оксидативног стреса и антиоксидативне заштите се делимично поклапају са подацима из литературе. До сада је познато да су малондиалдехид (MDA) и 4-хидроксиноненал (4-HNE), маркери липидне пероксидације, били повећани код ПТЕ пацијента и дубоке венске тромбозе у поређењу са здравом контролом, указујући на повећан оксидативни стрес (163-165). У студији Mühl и сарадника активности ензима мијелопероксидазе (MPO) и SOD биле су повишене, уз снижене нивое ендогених антиоксиданаса GSH и PSN код ПТЕ пацијената (164). Ипак, у већини радова, акутну ПТЕ карактерише смањена активност SOD и поремећена NO сигнализација. У студији Signorelli и сарадника, вредности супероксид-дисмутазе (SOD) биле су снижене код пацијената са ПТЕ у односу на контролну групу (0.025 ± 0.01 vs 0.08 ± 0.12 , $p < 0.001$) (163).

У студији ben Apes и сарадника вредности NO, GSH и тоталних тиола су биле снижене код пацијената са ХОБП-ом у поређењу на контролну групом, док су вредности липидне пероксидације (TBARS), пероксинитрита (ONOO^-) и глутатион-пероксидазе (GPx) биле значајно повишене. Није нађена значајна разлика за CAT и GSH (166).

Директна мерења NO код ПТЕ пацијената нису честа у досадашњим радовима, али је забележен повећан ниво асиметричног диметиларгинина (ADMA), инхибитора синтезе NO, код хроничне тромбоемболијске плућне хипертензије (СТЕРН) и плућне артеријске хипертензије (РАН), што указује на смањену биодоступност NO и погоршање хемодинамике (167).

Друге студије показују да нису сви биомаркери оксидативног стреса униформно измењени код ПТЕ. У студији Reguig и сарадника повећање концентрација O_2^- и GSH у плазми и еритроцитима, као ни смањење активности SOD и концентрације NO у еритроцитима, није било статистички значајно код пацијената са венским тромбоемболизмом у поређењу са контролном групом (168).

SOD није показала значајну прогностичку вредност код пацијената са плућном артеријском хипертензијом (РАН) нити код пацијената са хроничном тромбоемболијском плућном хипертензијом (СТЕРН) ($p = 0,53$) (97).

У студији Halici и сарадника укупан оксидативни статус (TOS), кључни показатељ оксидативног стреса у раду, није се статистички значајно разликовао између пацијената и контролне групе ($p = 0,080$) (125).

Све наведено указују да су подаци у вези са параметрима оксидативног стреса и антиоксидативне заштите код ПТЕ изразито хетерогени, како у нашој студији, тако и у доступној литератури. Ово одражава сложеност патофизиолошких механизма, различите фазе болести, методолошке разлике у мерењу ROS, као и маркер-зависну варијабилност биолошких одговора. Оваква неуједначеност резултата указује да појединачни параметри оксидативног стреса не могу имати улогу као самостални биомаркери у збрињавању ПТЕ. Њихов значај се огледа у бољем разумевању саме болести, нарочито у контексту ендотелне дисфункције, инфламације, хемодинамских поремећаја и тромбоинфламације. Дакле, ови биомаркери пре имају вредност као део интегрисаног приступа процени патофизиологије ПТЕ, него као изоловани клинички показатељи.

За разлику од параметара оксидативног стреса, ЕКГ- једна стара дијагностичка метода- могла би, уз другачије сагледавање, да добије истакнутије место у алгоритму збрињавања ПТЕ. Због ниске сензитивности и специфичности појединачних електрокардиографских налаза, ЕКГ се традиционално посматра као алат ограничене дијагностичке вредности, па је његова улога у пракси углавном сведена на искључивање других узрока акутног бола у грудима и хемодинамске нестабилности. Међутим, овакво редук-

тивно тумачење данас све више губи упориште, нарочито у светлу савременог разумевања ПТЕ као тромбоинфламаторног процеса и развоја нових аналитичких и дигиталних приступа.

У том контексту, ово истраживање је усмерено на анализу како класичних, тако и мање коришћених, савремених и „заборављених“ ЕКГ параметара, као што су QRS/T угао у фронталној равни и Daniel-ов ЕКГ скор, са циљем да се евалуира њихов значај у процени тежине болести и основних патофизиолошких механизма ПТЕ. Полази се од концепта да се тромбоинфламаторни процес може одразити на електричну активност миокарда, како директно кроз инфламаторне и микроваскуларне промене, тако и индиректно, преко поремећене хемодинамике, акутног оптерећења десног срца и нарушене перфузије миокарда. Због тога се ЕКГ не посматра као изоловани тест, већ као део ширег, мултимодалног дијагностичко-прогностичког приступа.

Када су у питању класични ЕКГ налази, резултати у овом истраживању показују да је најранија и најчешћа промена код ПТЕ испитаника била тахикардија, као резултат симпатичке активације услед бола, хипоксије или хемодинамског стреса. Она је регистрована код готово половине испитаника са ПТЕ, док у контролној групи није забележена ни у једном случају, што је чини најчешћим појединачним ЕКГ налазом код ПТЕ. При томе, већина пацијената је имала синусну тахикардију, док је атријална фибрилација била ретка и без статистички значајне разлике у односу на контролну групу.

Слично се наводи и у литератури, где велике студије и регистри бележе инциденцу синусне тахикардије од 28–53%, при чему су више стопе присутне код тежих облика болести и млађих пацијената (169-171). Атријална фибрилација (AF) се јавља код приближно 13–18% пацијената, углавном са већ постојећом срчаном болешћу. Инциденца новонастале AF је 4–9% и она представља независни предиктор шестомесечног морталитета, корелира са неповољним болничким исходима и тежим облицима ПТЕ (172,173).

Класични ЕКГ знаци акутног оптерећења десног срца били су значајно чешћи код пацијената са ПТЕ, укључујући S1Q3T3 образац, инкомплетни блок десне гране Хисовог снопа (iRBBB), као и инверзије Т таласа (TWI) у одводима V1–V4. Поред њих, код испитаника са ПТЕ чешће су били присутни налази елевација ST сегмента у одводу aVR, као и депресије ST сегмента у одводима V4–V6. Збирно, ови налази представљају електрокардиографски профил акутног оптерећења, стреса, исхемије и поремећаја перфузије десне коморе, што је у складу са поремећајима хемодинамике у ПТЕ.

Према подацима из литературе, TWI у прекордијалним одводима V1–V4 уочава се код 35–68% пацијената са ПТЕ и повезује се са тежом RV дисфункцијом и неповољнијим исходима (46,174,175). Истовремена појава TWI у прекордијалним и инфериорним одводима је ређа (инциденца 4–11%) (176), али значајна за диференцијалну дијагнозу бола у грудима. Налаз TWI у одводима III и V1 указују на ПТЕ (164,168), а дубље TWI у V2–V3 на акутни коронарни синдром (AKS) (177), док налаз TWI ≥ 7 одвода код ПТЕ пацијената представља независни предиктор интра-хоспиталних компликација (178).

Иако нису дијагностички специфичне, депресије ST сегмента у прекордијалним одводима, посебно у комбинацији са другим ЕКГ абнормалностима (RBBB, TWI), указују на високоризичне ПТЕ (179).

Налаз елевације ST сегмента у одводу aVR пријављен је код 34–45% пацијената са акутном ПТЕ и корелира са тежом клиничком сликом, укључујући хипотензију, синкопу, RV дисфункцију, централне тромбе и повишене нивое тропонина (171).

Такође, треба нагласити да приближно 18–27% пацијената са ПТЕ има нормалан ЕКГ, најчешће они са мањим емболијама (180).

У циљу побољшања перформанси ЕКГ-а као ПТЕ биомаркера, током година је развијено више ЕКГ скоринг система. Најзначајнији, Daniel ЕКГ скор (48), додељује поене (0-21) на ЕКГ промене које предвиђају повећан плућни артеријски притисак. Ови резултати су потврђени и у наредним истраживањима, које су сем компоненети Daniel скор из оригиналне студије (тахикардија, налаз S1Q3T3, RBBB/iRBBB, TWI у V1-V4) испитивале и налазе STE у одводу aVR и атријалне фибрилације (AF) (46,49). У студији Тооси и сарадника потврђен је прогностички значај Daniel-овог ЕКГ скор, при чему скор <3 предвиђа повољнији краткорочни исход код пацијената са акутном ПТЕ (181). У нашој недавно публикованој студији, такође је показано да Daniel-ов ЕКГ скор представља независни предиктор тежине акутне плућне тромбоемболије (131).

У овом истраживању, испитаници са ПТЕ су имали статистички значајно веће вредности Daniel-овог ЕКГ скор у односу на контролну групу ($U=704,0$; $p<0,001$). Такође, показано је да веће вредности Daniel-овог ЕКГ скор корелирају са вишим степеном тежине ПТЕ по ESC класификацији ($rs=0,50$; $p<0,001$) и са вишим степеном sPESI скор ($rs=0,36$; $p=0,002$).

У моделу мултиваријабилне логистичке регресије Daniel-ов скор је био један од статистички значајних предиктора вишег sPESI скор ($B=0,141$; $p=0,032$).

Поред Daniel-овог ЕКГ скор, у овом истраживању анализиран је и још један електрокардиографски параметар који представља релативни новитет и о коме постоји ограничен број података у литератури: QRS–T угао у фронталној равни. Резултати су показали да испитаници са ПТЕ имају статистички значајно веће вредности fQRSTa у односу на контролну групу ($U=1662,0$; $p=0,002$). Такође, постоји статистички значајна разлика у вредности QRS/T угла у фронталној равни у зависности од степена тежине ПТЕ по ESC класификацији. Прецизније, ова разлика постоји између испитаника са средње-високим и високим ризиком у односу на испитанике са ПТЕ ниског ($p=0,008$) и средње-ниског ризика ($p=0,004$), док између испитаника са ПТЕ ниског и средње-ниског ризика нема значајне разлике ($p=0,844$). Испитаници са највећим степеном тежине ПТЕ имали су и највеће вредности fQRSTa. Ови резултати су поклапају са подацима из литературе, којих, додуше, нема превише.

Као један од новијих ЕКГ маркера, QRS-T угао у фронталној равни је у неколико опсервационих студија показао повезаност са изненадном смрћу и другим фаталним и патолошким исходима (182,183). Такође, показао се као значајан предиктор морталитета код кардиолошких обољења, укључујући акутни коронарни синдром и срчану инсуфицијенцију (184,185).

Свега неколико студија је до сада испитивало вредности QRS-T угла код акутне плућне емболије. У студији Algül и сарадника (50) нађено је да повишен fQRSTa предвиђа пацијенте са ПТЕ високог ризика, као и морталитет. Средња вредност у групи ПТЕ највећег степена тежина је износила 31.24 ± 4.41 , а у овом истраживању 34,00 (опсег: 1,00-218,00). Sahan и сарадници (186) су показали да тромболитичка терапија позитивно утиче на промену вредности QRS/T угла, што би се могло користити као индикатор успешне реперфузије. Durgun и сарадници су показали да је QRS-T угао у фронталној равни већи код испитаника за које је индикована тромболитичка терапија, као и да је његова вредност значајно нижа након успешног третмана ($p=0.019$) (187).

У закључку анализе ЕКГ налаза у овој студији, поред концептуалне реevaluације улоге ЕКГ-а, неопходно је и критички преиспитати разлоге због којих одређени параметри нису нашли ширу клиничку примену. У време када је Daniel-ов скор развијен, почетком двехиљадитих година, није постојала техничка могућност његове стандардизације и дигитализације какву имамо данас. Иако је његов клинички значај био јасан, сложеност и непрактичност израчунавања вероватно су допринели томе да остане ван рутинске употребе. Савремене дигиталне технологије то данас лако превазилазе,

кроз једноставне калкулаторе и мобилне апликације, што отвара простор за његову реалну клиничку имплементацију.

Такође, QRS-T угао у фронталној равни само наизглед захтева компликовану рачуницу и познавање ЕКГ-а на експертском нивоу. Уствари, он представља лако доступан параметар, који већина модерних ЕКГ апарата сама аутоматски израчунава и бележи на ЕКГ папиру, заједно са ЕКГ записом. Ово би у многоме олакшало спровођење неопходних мултицентричних RCT, ради дефинитивне процене дијагностико-прогностички перформанси овог налаза, као и његових cut-off вредности за ПТЕ.

Посебно важно поље будућег развоја примене ЕКГ-а у акутној ПТЕ представља вештачка интелигенција (АИ).

Гледајући свакодневни напредак технологије и дигитализацију, није неразумно претпоставити да ће се уопште будућност збрињавања плућне тромбоемболије све више ослањати на примену вештачке интелигенције. АИ модели могу обрадити стандардне клиничке податке, сирове ЕКГ сигнале, молекуларне и инфламаторне биомаркере, аутоматски квантификовати тромботско оптерећење и проценити хемодинамске параметре на СТРА, препознајући суптилне образце невидљиве људском оку. Све ове способности омогућавају рану и прецизну процену вероватноће ПТЕ, али и стратификацију ризика. Захваљујући могућности учења, АИ може допринети јаснијем и доследнијем доношењу клиничких одлука, уз истовремено прилагођавање лечења конкретном пацијенту. У овом смислу, АИ се не би користио само као технолошки алат, већ би постао интегрални део клиничког процеса збрињавања ПТЕ.

Недавна студија је користила AI-ECG модел за стратификацију ризика код пацијената са ПТЕ. Сирови ЕКГ сигнали су најпре филтрирани, након чега је из њих извучено чак 419 просторно-временских карактеристика који су даље анализирани. AI-ECG модел прецизно је идентификовао пацијенте са тешком ПТЕ (AUROC 84%), надмашујући резултате Daniel ЕКГ скорa (AUROC 69%) (188,189).

Somani и сарадници (190) развили су алгоритам машинског учења који интегрише ЕКГ сигнале и клиничке податке. Он је показао супериорну дискриминативну способност у детекцији ПТЕ (AUROC 84%) у односу на широко коришћене клиничке скоринг системе, између осталих Wells и ревидирани Geneva скор.

Наш недавно публиковани рад (189) такође указује на потенцијал АИ интеграције више комплементарних података, препознавање дискретних ЕКГ образаца, ранију и тачнију дијагнозу, бољу стратификацију ризика и могућност персонализованог приступа лечењу.

Заједно са параметрима инфламације, ЕКГ припада групи јефтиних, брзих, широко доступних и лако изводљивих дијагностичких алата. У овом истраживању поред два молекуларна биомаркера, dNLR и IL-6, издвајају се и два ЕКГ параметра, Daniel-ов скор и QRS-T угао у фронталној равни, који се до сада нису рутински користили, а који би могли бити доступни у року од десетак минута. Сва четири показатељи могу значајно допринети иницијалном збрињавању пацијената са ПТЕ, са потенцијалом да буду интегрисани у званичне клиничке алгоритме и водиче.

СТРА данас представља основну методу у дијагностици плућне тромбоемболије и с правом се сматра златним стандардом. Према мултицентричној PIOPED II студији, СТРА потврђује визуализацију тромба до сегментних грана плућне артерије са осетљивошћу од приближно 83% и специфичношћу од 94%. Негативна предиктивна вредност налаза СТРА код пацијената који имају ниску и средњу вредност Wells-овог скорa износи 96%, односно 89%, а свега 60% код пацијената са високом вредности Wells-овог скорa (191).

Управо овакав дијагностички значај често доводи до тога да се друге могућности ове методе у контексту ПТЕ недовољно истичу. Поред саме детекције тромба, СТРА

омогућава квантификацију тромботског оптерећења кроз параметре као што је Qanadli score, процену хемодинамског ефекта болести преко односа димензија десне и леве коморе, као и препознавање знакова акутног оптерећења десног срца. Истовремено, пружа увид у промене на плућном паренхиму, плеури и медијастинуму, укључујући перфузионе дефекте, инфарктне зоне и пратеће инфламаторне промене. Због тога је можда правилније посматрати СТРА не само као дијагностички тест, већ као свеобухватну методу која омогућава процену тежине болести, хемодинамског оптерећења и која служи као основа за клиничко одлучивање и планирање терапијске стратегије код пацијената са ПТЕ.

Према подацима из литературе, John и сарадници су показали да проксимална локализација емболуса, рефлукс контраста у хепатичне вене и однос дијаметара RV/LV представљају најрелевантније СТРА предиктори 30-дневног морталитета (192). Што се тиче места оклузије верификованог на СТРА, мета-анализа са 13,162 испитаника је показала да степен оптерећења тромба и најпроксимална локација ПТЕ нису у корелацији са смртношћу од свих узрока, али да предвиђају лошије клиничке исходе (193). Друга мета-анализа (2215 испитаника) је показала да степен опструкције плућне артерије изазване ПТЕ није повезан са 30-дневном стопом морталитета (194).

Пацијенти у нашем истраживању имали су значајно емболијско оптерећење: више од половине (58,1%) имало је емболију која је захватала најмање једну главну плућну артерију. Лобарне ПТЕ забележене су код 29,0%, а сегментне ПТЕ код 12,9% пацијената.

Досадашње студије указују на снажну повезаност између Qanadli индекса на СТРА са клиничким, лабораторијским, ЕКГ и ехокардиографским параметарима, од којих је сваки показао високу предиктивну вредност за дисфункцију десне коморе (RVD) (195-197).

У овом истраживању медијана вредности Qanadli индекса код испитаника са ПТЕ износила је 20 (опсег, 2-40), при чему су испитаници са $sPESI \geq 1$ имали су значајно више вредности Qanadli score. Такође, постоји статистички значајна разлика у вредности Qanadli индекса у зависности од степена тежине ПТЕ. Прецизније, испитаници са са ПТЕ средње-високог и високог ризика имају значајно више вредности Qanadli индекса у односу на оне са нискоризичном ПТЕ ($p=0,001$). Такође, један од статистички значајних предиктора вишег степена тежине ПТЕ у моделу мултиваријабилне ординалне логистичке регресије биле су и више вредности Qanadli score ($OR=1,065$; $p=0,032$). Ови резултати потврђују податке из литературе да Qanadli индекс одлично одражава тежину ПТЕ.

Поред анатомске и хемодинамске процене, СТРА омогућава и препознавање инфламаторних промена које прате плућну тромбоемболију, као што су плућни инфаркти, периферне консолидације, плеурални изливи, реактивна хилусна и медијастинална лимфаденопатија и GGO. Патофизиолошки, ови налази одражавају активан тромбо-инфламаторни процес у плућном паренхиму и микроциркулацији, па би потенцијално могли имати клинички значај у процени тежине болести и прогностичког ризика. Ипак, остаје нејасно у којој мери њихово присуство и обим зависе од временске еволуције ПТЕ, степена локалног оштећења плућног ткива или интензитета системске инфламације.

У нашем истраживању, GGO је на СТРА забележен код скоро половине пацијената (48,4%), а паренхимска консолидација код скоро једне трећине (29,0%); међутим, ниједан од ових налаза није био значајан предиктор тежине ПТЕ. Из наведеног, не можемо са сигурношћу тврдити да су сви инфламаторни налази на СТРА директно повезани са ПТЕ, нити искључити последице неких других стања, нпр. конкомитентне плућне болести (198).

Насупрот крвним инфламаторним биомаркерима, мало студија је уопште испитивало инфламаторне налазе на СТРА код ПТЕ пацијената. Pfeil и сарадници (93) пријавили су корелацију између клинастих опацификација и ПТЕ, док су Lee и

сарадници (199) показали значајну корелацију између клинастих периферних консолидација и ПТЕ код деце. Анимални модел акутне ПТЕ указао је да емболија изазива GGO у необструираним регијама плућа код мање од 10% случајева (94). Рапјwапi и сарадници (92) пријавили су плеурални излив код 35% пацијената са ПТЕ, обично ексудативан, мали и билатералан, повезан са периферним ПТЕ. Иако је пријављен код више од трећине пацијената са хроничном плућном емболијом, и даље није јасно да ли је акутна ПТЕ повезана са реактивном хилусном и медијастиналном лимфаденопатијом (200).

Иако је главна идеја водиља ове студије била испитивање улоге про- и анти-инфламаторних цитокина у тежини ПТЕ, испоставило се да то није тако једноставан задатак. Сви резултати које смо добили снажно сугеришу да ће се и предиктори тежине болести морати посматрати управо кроз исту ону мултикаузалност и комплекс патофизиологије ПТЕ са почетка ове дискусије. Да бисмо избегли „метак из Чеховљевог пиштоља“ (201), одлучили смо се да анализирамо шта све спада у ризике раног морталитета ПТЕ испитаника, на основу sPESI скорa и ESC класификације.

Према униваријабилном логистичком регресионом моделу са sPESI скором као зависном варијаблом, испитаници са sPESI $\geq$ 1 имали су статистички значајно више вредности неутрофила, CRP, IL-6, dNLR и NPR, као и значајно ниже вредности LMR. У мултиваријабилном логистичком регресионом моделу независни предиктори за ПТЕ вишег ризика (sPESI $\geq$ 1) били су више вредности Daniel EKG скор (B=0,141; p=0,032) и више вредности dNLR (B=0,383; p=0,041).

На основу униваријабилног логистичког регресионог модела са тежином ПТЕ као зависном варијаблом, испитаници са ПТЕ веће тежине имали су статистички значајно веће вредности Daniel EKG скорa, dNLR, SOD, GSH, fQRSTa и Qanadli индекса. У моделу мултиваријабилне ординалне логистичке регресије статистички значајни предиктори вишег степена тежине ПТЕ били су више вредности dNLR (OR=1,388; p=0,004) и више вредности Qanadli индекса (OR=1,065; p=0,032).

Ово истраживање потврђује дијагностички и прогностички значај иницијалних вредности про- и анти-инфламаторних интерлеукина у ПТЕ, при чему IL-6 истиче као посебно релевантан маркер тежине болести. Истовремено, резултати показују да за свеобухватно разумевање патофизиологије и процене ризика није довољан само један биомаркер (чак ни породица биомаркера!), већ је неопходно интегрисати више извора података. Анализа осталих инфламаторних и оксидативних параметара, Daniel-овог EKG скорa, QRS/T угла, као и радиолошких налаза са СТРА, допринела је детаљнијем приказу тромбоинфламаторног оптерећења и хемодинамских последица болести. На овај начин истраживање наглашава да интерлеукини представљају рани показатељ инфламаторног одговора у ПТЕ, који као кључна компонента тромбоинфламаторног процеса посредно утиче на остале параметре, укључујући EKG налазе и стратификацију ризика.

Такав интегративни приступ је, такође, и клинички лако примењив, те носи велики потенцијал за будућност збрињавања ПТЕ пацијената.

6. ЗАКЉУЧЦИ

1. Испитаници са ПТЕ имали су статистички значајно веће иницијалне вредности инфламаторних биомаркера, укључујући WBC, неутрофиле и CRP. Испитаници са $sPESI \geq 1$ имали су статистички значајно веће вредности неутрофила и CRP-а.
2. Иницијалне вредности индекса изведених из хемограма: SII, NLR, dNLR и NPR биле су статистички значајно веће, а вредности LMR значајно мање код испитаника са ПТЕ. У односу на њихову дијагностичку тачност за ПТЕ, издвојиле су се три групе индекса: са одличном (NPR, NLR, dNLR), добром (SII, LMR) и лошом дискриминативношћу за ПТЕ (PLR). Испитаници са $sPESI \geq 1$ имали су значајно више вредности dNLR и NPR, као и значајно ниже вредности LMR.
3. Иницијалне вредности про-инфламаторних цитокина IL1, IL6, IL8 и анти-инфламаторног цитокина IL-10 биле су статистички значајно веће код испитаника са ПТЕ. У односу на њихову дијагностичку тачност за ПТЕ, издвојиле су се две групе цитокина: IL-1 је имао лошу, док су IL-6, IL-8 и IL-10 имали одличну и међусобно упоредиву дискриминативност за ПТЕ. Више вредности IL-6 биле су повезане са вишим степеном тежине ПТЕ према ESC класификацији и са вишим sPESI скором.
4. Испитаници са ПТЕ имали су статистички значајно веће вредности параметара оксидативног стреса азот-моноксида и водоник-пероксида, као и ензима антиоксидативне заштите каталазе и редукованог глутатиона. Ниже вредности супероксид дизмутазе и ниже вредности азот-моноксида корелирале су са вишим sPESI скором.
5. Испитаници са ПТЕ су имали значајно чешће ЕКГ налазе оптерећења и исхемије десне коморе: S1Q3T3 образац, iRBBB, TWI у одводима V1–V4, STE у одводу aVR и STD у одводима V4-V6. Такође, испитаници са ПТЕ имали су статистички значајно веће вредности Daniel-овог ЕКГ скорa. Веће вредности Daniel-овог ЕКГ скорa корелирале су са вишим степеном тежине ПТЕ по ESC класификацији и са вишим sPESI скором. Испитаници са ПТЕ имали су значајно веће вредности fQRSTa. Постоји значајна разлика у вредности fQRSTa у зависности од степена тежине ПТЕ по ESC класификацији: испитаници са највећим степеном тежине ПТЕ имали су и највеће вредности fQRSTa.
6. Испитаници са $sPESI \geq 1$ имали су статистички значајно више вредности Qanadli индекса. Испитаници са ПТЕ средње-високог и високог ризика имају значајно више вредности Qanadli индекса у односу на оне са нискоризичном ПТЕ.
7. У моделу мултиваријабилне логистичке регресије статистички значајни предиктори вишег sPESI скорa су били Daniel-ов скор и dNLR-a.
8. У моделу мултиваријабилне ординалне логистичке регресије статистички значајни предиктори вишег степена тежине ПТЕ по ESC класификацији били су више вредности Qanadli индекса и dNLR-a.

7. СКРАЋЕНИЦЕ

ACCP – American College of Chest Physicians

АНА – American Heart Association

AF – атријална фибрилација

as – аритметичка средина

BNP – В- тип натриуретског пептида

CO – минутни волумен срца

CRP – С-реактивни протеин

СТРА – мултидетекторска компјутеризована томографија са пулмоангиографијом

DOAC – директни орални антикоагулантни лекови

ESC – European Society of Cardiology

fQRSTa – QRS/T угао у фронталној равни

GGO – радиолошки налаз „млечног стакла“

GSH – редуковани глутатион

GSH-Px – глутатион пероксидаза

HIT – тромбоцитопенија изазвана хепарином

HIV – вирус хумане имунодефицијенције

HS – високо-сензитивни

HTA – артеријска хипертензија

iRBBB – инкомплетан блок десне гране Хисовог снопа

LMWH – нискомолекуларни хепарин

LV – лева комора

MDA – малондиалдехид

med – медијана

NETs – неутрофилне екстрацелуларне замке

NT-proBNP – N-терминални тип про-В тип натриуретског пептида

OSAHS – синдром опструктивне апнеје–хипопнеје у сну

РААТ – убрзано време плућног избацивања

PAP – плућни артеријски притисак

PEEP – позитивни притисак на крају еспиријума

PESI – Pulmonary Embolism Severity Index

PLR – platelet-to-lymphocyte ratio

PVR – плућна васкуларна резистенција

RBBB – комплетан блок десне гране Хисовог снопа
ROS – слободни радикали
rs – Spearman-ов коефицијент корелације
rtPA – рекомбинантни активатор ткивног плазминогена
RV – десна комора
SD – стандардна девијација
sd – стандардна девијација
sPESI – Simplified Pulmonary Embolism Severity Index
SOD – супероксид дисмутаза
STE – елевације ST сегмента
STD – депресије ST сегмента
TAPSE – енг. tricuspid annular plane systolic excursion
TBARS – аналитички метод мерења липидне пероксидације
TF – ткивни фактор
TTE – трансторакална ехокардиографија
TWI – инверзија Т таласа
UFH – интравенски нефракционисани хепарин
VKA – антагонисти витамина К
WBC – бела крвна зрнца

8. ЛІТЕРАТУРА

1. Shah IK, Merfeld JM, Chun J, Tak T. Pathophysiology and Management of Pulmonary Embolism. *Int J Angiol.* 2022;31(3):143-149.
2. Glazier CR, Baciewicz FA Jr. Epidemiology, Etiology, and Pathophysiology of Pulmonary Embolism. *Int J Angiol.* 2024;33(2):76-81.
3. Peracaula M, Sebastian L, Francisco I, Vilaplana MB, Rodríguez-Chiaradía DA, Tura-Ceide O. Decoding Pulmonary Embolism: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Biomedicines.* 2024;12(9):1936.
4. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:2363-2371.
5. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res.* 2016;118:1340-1347.
6. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary Embolism Mortality in the United States, 1979-1998: An Analysis Using Multiple-Cause Mortality Data. *Arch Intern Med.* 2003;163(14):1711-1717.
7. Barco S, Konstantinides SV. Pulmonary Embolism: Contemporary Medical Management and Future Perspectives. *Ann Vasc Dis.* 2018;11(3):265-276.
8. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990;263(20):2753-9.
9. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007 Oct;98(4):756-64.
10. Comess KA, DeRook FA, Russell ML, Tognazzi-Evans TA, Beach KW. The incidence of pulmonary embolism in unexplained sudden cardiac arrest with pulseless electrical activity. *Am J Med.* 2000;109(5):351-6.
11. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation.* 2012;125:2092-2099.
12. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603.
13. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Case-Control Study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):809-815.
14. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer associated venous thrombosis. *Blood.* 2013;122:1712-1723.
15. van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2016;14:1393-1403.
16. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, et al. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3169.

17. MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. *BMJ*. 2014;349: g4387–g4387.
18. Zhang Q, Peng F, Li M, Yi Q, Tang W, Wu S. Elevated Risk of Venous Thromboembolism in People Living with HIV. *Viruses*. 2022;14(3):590.
19. Xue X, Hu J, Peng L, Li H, Jiang Y, Gao C, et al. Low ambient temperature might trigger the symptom onset of pulmonary embolism: A nationwide case-crossover study at hourly level in China. *Sci Total Environ*. 2022 Dec 20;853:158524.
20. Yang G, Nie S. Risk factors for pulmonary embolism: a case-control study. *J Thorac Dis*. 2025 Mar 31;17(3):1552-1560.
21. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res*. 2000;48:23-33.
22. Lyhne MD, Kline JA, Nielsen-Kudsk JE, Andersen A. Pulmonary vasodilation in acute pulmonary embolism - a systematic review. *Pulm Circ*. 2020;10(1):2045894019899775.
23. Vyas V, Sankari A, Goyal A. Acute Pulmonary Embolism. 2024 Dec 11. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 32809386.
24. Alerhand S, Adrian RJ. What echocardiographic findings differentiate acute pulmonary embolism and chronic pulmonary hypertension? *Am J Emerg Med*. 2023 Oct;72:72-84.
25. Tolnai J, Ballók B, Südy R, Schranc Á, Varga G, Babik B, et al. Changes in lung mechanics and ventilation-perfusion match: comparison of pulmonary air- and thromboembolism in rats. *BMC Pulm Med*. 2024 Jan 10;24(1):27.
26. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ*. 2011;1(3):365-76.
27. Raimondi Cominesi D, Forcione M, Pozzi M, Giani M, Foti G, Rezoagli E, et al. Pulmonary shunt in critical care: a practical approach with clinical scenarios. *J Anesth Analg Crit Care*. 2024 Mar 6;4(1):18.
28. Sarkar M, Niranjana N, Banyal PK. Mechanisms of hypoxemia. *Lung India*. 2017;34(1):47-60.
29. Santolucando A, Prediletto R, Fornai E, Formichi B, Begliomini E, Giannella-Neto A, et al. Mechanisms of hypoxemia and hypocapnia in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Jul;152(1):336-47.
30. Wang Y, Yu D, Yu Y, Liu Xi, Hu L, Gu Y. Association Between Inflammatory Mediators and Pulmonary Blood Flow in a Rabbit Model of Acute Pulmonary Embolism Combined With Shock. *Frontiers in Physiology*. 2020; 11:1051
31. Branchford B, Carpenter SL. The role of inflammation in venous thromboembolism. *Front Pediatr*. 2018;6:142
32. Dhabhar FS, Malarkey WB, Neri E, McEwen BS. Stress-induced redistribution of immune cells – from barracks to boulevards to battlefields: a tale of three hormones – Curt Richter Award winner. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(9):1345–1368.
33. Rezanian S, Puskarich MA, Petrusca DN, Neto-Neves EM, Rondina MT, Kline JA. Platelet hyperactivation, apoptosis and hypercoagulability in patients with acute pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2017 Jul;155:106-115.
34. Bontekoe E, Brailovsky Y, Hoppensteadt D, Bontekoe J, Siddiqui F, Newman J, et al. Upregulation of Inflammatory Cytokines in Pulmonary Embolism Using Biochip-Array Profiling. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021 Jan-Dec;27:10760296211013107.

35. Chao Y, Ye P, Zhu L, Kong X, Qu X, Zhang J, et al. Low shear stress induces endothelial reactive oxygen species via the AT1R/eNOS/NO pathway. *J Cell Physiol.* 2018; 233: 1384-1395.
36. Xu Z, Liang Y, Delaney MK, Zhang Y, Kim K, Li J, et al. Shear and Integrin Outside-In Signaling Activate NADPH-Oxidase 2 to Promote Platelet Activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(5):1638-1653.
37. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: Data from PIOPED II. *American Journal of Medicine.* 2007;120:871-879.
38. Subramanian M, Ramadurai S, Arthur P, Gopalan S. Hypoxia as an independent predictor of adverse outcomes in pulmonary embolism. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals.* 2018;26(1):38-43.
39. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000;83:416-420.
40. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006; 144(3): 165–71.
41. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(5): 957–70.
42. Patel P, Patel P, Bhatt M, Braun C, Begum H, Wiercioch W, et al. Systematic review and meta-analysis of test accuracy for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020 Sep 22;4(18):4296-4311.
43. Gotta J, Gruenewald LD, Eichler K, Martin SS, Mahmoudi S, Booz C, et al. Unveiling the diagnostic enigma of D-dimer testing in cancer patients: Current evidence and areas of application. *Eur J Clin Invest.* 2023 Oct;53(10):e14060.
44. Schefold JC, Gerber JL, Angehrn MC, Müller M, Messmer AS, Leichtle AB, et al. Renal Function-Adjusted D-Dimer Levels in Critically Ill Patients With Suspected Thromboembolism. *Crit Care Med.* 2020 Apr;48(4):e270-e276.
45. Iwuji K, Almekdash H, Nugent KM, Islam E, Hyde B, Kopel J, et al. Age-Adjusted D-Dimer in the Prediction of Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *J Prim Care Community Health.* 2021;12:21501327211054996.
46. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2015;22(10):1127-37.
47. Sullivan AE, Holder TA, Beckman JA, Green CL, Patel MR, Fortin TA, et al. Utility of electrocardiographic findings in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J Open.* 2023 Nov 27;3(6):oead121.
48. Daniel KR, Courtney DM, Kline JA. Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead electrocardiography. *Chest.* 2001;120:474–81.
49. Iles S, LeHeron CJ, Davies G, Turner JG, Beckert LE. ECG score predicts those with the greatest percentage of perfusion defects due to acute pulmonary thromboembolic disease. *Chest.* 2004;125:1651–6.
50. Algül E, Özbeyaz NB, Şahan HF, Aydınılmaz F, Gezer E, Sunman H, et al. Frontal QRS - T angle is associated with severity and prognosis of acute pulmonary embolism. *J Electrocardiol.* 2023 Jul-Aug;79:8-12.

51. Chua KC, Teodorescu C, Reinier K, Uy-Evanado A, Aro AL, Nair SG, et al. Wide QRS-T Angle on the 12-Lead ECG as a Predictor of Sudden Death Beyond the LV Ejection Fraction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016 Jul;27(7):833-9.
52. Durgun M, Karahan MZ. The Importance of Frontal QRS-T Angle in Predicting the Effectiveness and Success of Thrombolytic Therapy in Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Cureus*. 2023 Jan 2;15(1):e33268.
53. Moore AJE, Wachsmann J, Chamrath MR, Panjikaran L, Tanabe Y, Rajiah P. Imaging of acute pulmonary embolism: an update. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018 Jun;8(3):225-243.
54. 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 Jun;176(6):1415-20.
55. Huang WM, Wu WJ, Yang SH, Sung KT, Hung TC, Hung CL, Yun CH. Quantitative volumetric computed tomography embolic analysis, the Qanadli score, biomarkers, and clinical prognosis in patients with acute pulmonary embolism. *Sci Rep*. 2022 May 10;12(1):7620.
56. Alerhand S, Sundaram T, Gottlieb M. What are the echocardiographic findings of acute right ventricular strain that suggest pulmonary embolism? *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2021 Apr;40(2):100852.
57. Nasser MF, Jabri A, Limaye S, Sharma S, Hamade H, Mhanna M, et al. Echocardiographic Evaluation of Pulmonary Embolism: A Review. *J Am Soc Echocardiogr*. 2023 Sep;36(9):906-912.
58. Oh JK, Park JH. Role of echocardiography in acute pulmonary embolism. *Korean J Intern Med*. 2023 Jul;38(4):456-470.
59. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdonczyk O, Kozłowska M, et al. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: Analysis of 511 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:907-913.
60. Nkoke C, Faucher O, Camus L, Flork L. Free floating right heart thrombus associated with acute pulmonary embolism: An unsettled therapeutic difficulty. *Case Rep Cardiol*. 2015;2015:364780.
61. 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*. 2008;178:425-430.
62. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, Alrifai A, Dudzinski DM, Fanola C, et al.; PERT Consortium. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019 Jan-Dec;25:1076029619853037.
63. Elmewafy AT, Waller J, Alaguraja P, Desor K, Antoun I. The Prognostic Value of Troponin in Acute Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2025 Dec;106(7):3899-3916.
64. El-Menyar A, Sathian B, Al-Thani H. Elevated serum cardiac troponin and mortality in acute pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2019 Oct;157:26-35.
65. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007;116:427-433.
66. Lankeit M, Jime'nez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation*. 2011;124:2716-2724.

67. Yang L, Li B, Chen H, Belfeki N, Monchi M, Moini C. The Role of Troponin in the Diagnosis and Treatment of Acute Pulmonary Embolism: Mechanisms of Elevation, Prognostic Evaluation, and Clinical Decision-Making. *Cureus*. 2024 Aug 27;16(8):e67922.
68. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Oct 15;172(8):1041-6.
69. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al; RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010 Aug 9;170(15):1383-9.
70. Stewart LK, Nordenholz KE, Courtney M, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, et al. Comparison of acute and convalescent biomarkers of inflammation in patients with acute pulmonary embolism treated with systemic fibrinolysis vs. placebo. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017 Dec;28(8):675-680.
71. Peng R, Yin W, Wang F, Cong X, Lu B, Hua L, et al. Neutrophil levels upon admission for the assessment of acute pulmonary embolism with intermediate- and high-risk: an indicator of thrombosis and inflammation. *Thromb J*. 2023;21(1):28.
72. Najarro M, Rodríguez C, Morillo R, Jara-Palomares L, Vinson DR, Muriel A, et al. C-reactive Protein and Risk of Right Ventricular Dysfunction and Mortality in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol*. 2024 Jun;60(6):344-349.
73. 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 Jul 24;155(2):51-56.
74. Imiela AM, Mikołajczyk TP, Pruszczyk P. Novel Insight into Inflammatory Pathways in Acute Pulmonary Embolism in Humans. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. Sciendo, 2024;72(1):1-19.
75. Li Q, Geng S, Zhang X, Jia Z. Significance of tumor markers combined with neutrophil to lymphocyte ratio, D-dimer and T-lymphocyte in the diagnosis of colon cancer. *Pak J Med Sci*. 2023;39(4):1003–1007.
76. Endo K, Satoh T, Yoshino Y, Kondo S, Kawakami Y, Katayama T, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios as Noninvasive Predictors of the Therapeutic Outcomes of Systemic Corticosteroid Therapy in Ulcerative Colitis. *Inflamm Intest Dis*. 2021;6:218–224.
77. Dursun A, Ozsoylu S, Akyildiz BN. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be useful markers to predict sepsis in children. *Pak J Med Sci*. 2018;34(4):918–922. doi: 10.12669/pjms.344.14547.
78. El-Gazzar AG, Kamel MH, Elbahnasy OKM, El-Naggar MES. Prognostic value of platelet and neutrophil to lymphocyte ratio in COPD patients. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14:111–116.
79. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int Angiol*. 2018;37:4–11.
80. Bester J, Pretorius E. Effects of IL-1 β , IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity. *Sci Rep*. 2016 Aug 26;6:32188.
81. Potere N, Abbate A, Kanthi Y, Carrier M, Toldo S, Porreca E, et al. Inflammasome Signaling, Thromboinflammation, and Venous Thromboembolism. *JACC Basic Transl Sci*. 2023 Jun 7;8(9):1245-1261.

82. Gupta N, Sahu A, Prabhakar A, Chatterjee T, Tyagi T, Kumari B, et al. Activation of NLRP3 inflammasome complex potentiates venous thrombosis in response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 May 2;114(18):4763-4768.
83. Natarska J, Ząbczyk M, Undas A. Neutrophil extracellular traps (NETs) in cardiovascular diseases: From molecular mechanisms to therapeutic interventions. *Kardiol Pol*. 2023;81(12):1205-1216.
84. Yadigaroglu M, Güzel M, Erdem E, Görgün S, Aksu EA, Ocak M, et al. IL-33/sST2 signaling pathway in pulmonary thromboembolism: A clinical observational study. *Cytokine*. 2024;182:156707.
85. Gunes H, Gunes H, Dagli M, Kirişçi M, Özbek M, Atilla N, et al. Association of soluble ST2 Level with 6-month Mortality and/or Recurrent Cardiovascular-Related Hospitalization in Pulmonary Embolism. *Arq Bras Cardiol*. 2024 Feb 23;121(2):e20230040.
86. Zhang Y, Zhang Z, Wei R, Miao X, Sun S, Liang G, et al. IL (Interleukin)-6 Contributes to Deep Vein Thrombosis and Is Negatively Regulated by miR-338-5p. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020 Feb;40(2):323-334.
87. Su JH, Luo MY, Liang N, Gong SX, Chen W, Huang WQ, et al. Interleukin-6: A Novel Target for Cardio-Cerebrovascular Diseases. *Front Pharmacol*. 2021 Aug 24;12:745061.
88. Li X, Li Y, Ye W, Chen X, Guo X, Gu W. Inflammatory Cytokine Levels in Pulmonary Embolism Severity: A Retrospective Study. *Research Square*; 2021.
89. Kaur G, Sharma D, Bisen S, Mukhopadhyay CS, Gurdziel K, Singh NK. Vascular cell-adhesion molecule 1 (VCAM-1) regulates JunB-mediated IL-8/CXCL1 expression and pathological neovascularization. *Commun Biol*. 2023 May 13;6(1):516.
90. Steen EH, Wang X, Balaji S, Butte MJ, Bollyky PL, Keswani SG. The Role of the Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-10 in Tissue Fibrosis. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2020 Apr 1;9(4):184-198.
91. Liberale L, Ministrini S, Carbone F, Camici GG, Montecucco F. Cytokines as therapeutic targets for cardio- and cerebrovascular diseases. *Basic Res Cardiol*. 2021 Mar 26;116(1):23.
92. Panjwani A, Zaid T, Alawi S, Al Shehabi D, Abdulkarim ES. Pleural effusion in acute pulmonary embolism in Bahrain: Radiological and pleural fluid characteristics. *Lung India*. 2019 Mar-Apr;36(2):112-117.
93. Pfeil A, Schmidt P, Hermann R, Böttcher J, Wolf G, Hansch A. Parenchymal and pleural findings in pulmonary embolism visualized by multi-channel detector computed tomography. *Acta Radiol*. 2010 Sep;51(7):775-81.
94. Thoma P, Rondelet B, Mélot C, Tack D, Naeije R, Gevenois PA. Acute pulmonary embolism: relationships between ground-glass opacification at thin-section CT and hemodynamics in pigs. *Radiology*. 2009 Mar;250(3):721-9.
95. Gutmann C, Siow R, Gwozdz AM, Saha P, Smith A. Reactive Oxygen Species in Venous Thrombosis. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 11;21(6):1918.
96. Yang J, Xu J, Xu S, Fan Z, Zhu C, Wan J, et al. Oxidative stress in acute pulmonary embolism: emerging roles and therapeutic implications. *Thromb J*. 2024 Jan 12;22(1):9.
97. Smukowska-Gorynia A, Rzymiski P, Marcinkowska J, Poniedziałek B, Komosa A, Cieslewicz A, et al. Prognostic Value of Oxidative Stress Markers in Patients with Pulmonary Arterial or Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Dec 18;2019:3795320.
98. Chatterjee S, Fujiwara K, Pérez NG, Ushio-Fukai M, Fisher AB. Mechanosignaling in the vasculature: emerging concepts in sensing, transduction and physiological responses. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308(12):H1451–62.

99. Bretón-Romero R, Lamas S. Hydrogen peroxide signaling mediator in the activation of p38 MAPK in vascular endothelial cells. *Methods Enzymol.* 2013;528:49–59.
100. Aguilar Diaz De Leon J, Borges CR. Evaluation of Oxidative Stress in Biological Samples Using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay. *J Vis Exp.* 2020;(159):10.3791/61122.
101. Jin RC, Mahoney CE, Coleman Anderson L, Ottaviano F, Croce K, Leopold JA, et al. Glutathione peroxidase-3 deficiency promotes platelet-dependent thrombosis in vivo. *Circulation.* 2011 May 10;123(18):1963-73.
102. Freedman JE, Frei B, Welch GN, Loscalzo J. Glutathione peroxidase potentiates the inhibition of platelet function by S-nitrosothiols. *J Clin Invest.* 1995 Jul;96(1):394-400.
103. Chaudhary P, Janmeda P, Docea AO, Yeskaliyeva B, Abdull Razis AF, Modu B, et al. Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Front Chem.* 2023 May 10;11:1158198.
104. Mizera R, Hodyc D, Herget J. ROS Scavenger Decreases Basal Perfusion Pressure, Vasoconstriction and NO Synthase Activity in Pulmonary Circulation During Pulmonary Microembolism. *Physiol. Res.* 2015;64:683-688.
105. Cimmino G, Cirillo P, Ragni M, Conte S, Uccello G, Golino P. Reactive oxygen species induce a procoagulant state in endothelial cells by inhibiting tissue factor pathway inhibitor. *J Thromb Thrombolysis.* 2015 Aug;40(2):186-92.
106. Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med.* 2017;24:230-232.
107. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021 Dec;160(6):e545-e608.
108. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124:1968-1975.
109. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1997;80:184-188.
110. Zuo Z, Yue J, Dong BR, Wu T, Liu GJ, Hao Q. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Apr 15;4(4):CD004437.
111. Ochani RK, Aibani R, Jatoi HN, Anwar M, Khan SA, Ratnani I, et al. Evolving paradigm of thrombolysis in pulmonary embolism: Comprehensive review of clinical manifestations, indications, recent advances and guideline. *World J Clin Cases.* 2023 Mar 16;11(8):1702-1711.
112. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1402-11.
113. Götzinger F, Lauder L, Sharp ASP, Lang IM, Rosenkranz S, Konstantinides S, et al. Interventional therapies for pulmonary embolism. *Nat Rev Cardiol.* 2023 Oct. 20 (10):670-684.
114. Giri J, Sista AK, Weinberg I, Kearon C, Kumbhani D, Desai N, et al. Interventional therapies for acute pulmonary embolism: current status and principles for the development of novel evidence: a Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019; 140 e774-e801.
115. PREPIC Study Group . Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112:416-22. 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512834

116. Rosenfield K, Bowers TR, Barnett CF, Davis GA, Giri J, Horowitz JM, et al. Pulmonary Embolism Research Collaborative (PERC) Attendees. *Circulation*. 2024;150(14):1140-1150.
117. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 351–358.
118. Pick E, Keisari Y. A simple colometric method for the measurement of hydrogen peroxide by cells in culture. *J Immunol Methods* 1980; 38: 161–70.
119. Auclair C, Voisin E. Nitrobluetetrazolium reduction. In: Greenwald RA (ed) *Handbook of methods for oxygen radical research*. CRP Press, Boca Raton 1985: pp 123–32.
120. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PI, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite and (15N) nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 1982; 126: 131–8.
121. McCord JM, Fridovich I. The utility of superoxide dismutase in studying free radical reactions. I. Radicals generated by the interaction of sulfite, dimethyl sulfoxide, and oxygen. *J Biol Chem* 1969; 244: 6056–63.
122. Beutler E. Catalase. In: Beutler E (ed) *Red cell metabolism, a manual of biochemical methods*. Grune and Stratton, New York 1982: pp 105–6.
123. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem* 1972; 247: 3170–5.
124. Beutler E. Superoxide dismutase. In: Beutler E, ed. *Red Cell Metabolism. A Manual of Biochemical Methods*. Philadelphia: Grune and Stratton; 1984: 83-85.
125. Halici B, Ulasli SS, Gunay E, Nural S, Sen S, Akar O, et al. Assessment of inflammatory biomarkers and oxidative stress in pulmonary thromboembolism: follow-up results. *Inflammation*. 2014; 37:1186–1190.
126. Afzal A, Noor HA, Gill SA, Brawner C, Stein PD. Leukocytosis in acute pulmonary embolism. *Chest*. 1999;115:1329–32.
127. Blair P, Rex S, Vitseva O, Beaulieu L, Tanriverdi K, Chakrabarti S, et al. Stimulation of Toll-like receptor 2 in human platelets induces a thromboinflammatory response through activation of phosphoinositide 3-kinase. *Circ Res*. (2009) 104:346–54.
128. Jarman AF, Mumma BE, Singh KS, Nowadly CD, Maughan BC. Crucial considerations: Sex differences in the epidemiology, diagnosis, treatment, and outcomes of acute pulmonary embolism in non-pregnant adult patients. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2021;2(1):e12378.
129. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Apr;16(4):223-237.
130. Gok M, Kurtul. A novel marker for predicting severity of acute pulmonary embolism: systemic immune-inflammation index, *Scand. Cardiovasc. J*. 55 (2) (2021) 91–96.
131. Uzelac B, Jakovljević V, Živković V, Janković J, Lazarević K, Marković D, et al. Prognostic Value of Initial Inflammatory Biomarkers, ECG Findings, and Computed Tomography in the Assessment of Acute Pulmonary Embolism Severity. *Medicina (Kaunas)*. 2025 Oct 13;61(10):1830.
132. Zhang L, Liu X, Yang R, Yang Y, Chen X. The Diagnostic Value of the Systemic Immune Inflammation Index for Venous Thromboembolism in Lung Cancer Patients: A Retrospective Study. *Mediators Inflamm*. 2022 Aug 22;2022:9215311.
133. Kundi H, Balun A, Cicekcioglu H, Cetin M, Kiziltunc E, Cetin ZG, Mansuroglu C, Ornek E. 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.

134. Köse N, Yıldırım T, Akın F, Yıldırım SE, Altun İ. Prognostic role of NLR, PLR, and LMR in patients with pulmonary embolism. *Bosn J Basic Med Sci.* 2020 May 1;20(2):248-253.
135. Slajus B, Brailovsky Y, Darwish I, Fareed J, Darki A. Utility of Blood Cellular Indices in the Risk Stratification of Patients Presenting with Acute Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021 Jan-Dec;27:10760296211052292.
136. Ertem AG, Yayla C, Acar B, Kirbas O, Unal S, Uzel Sener M, et al. Relation between lymphocyte to monocyte ratio and short-term mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Clin Respir J.* 2018 Feb;12(2):580-586.
137. Haba MŞC, Manole OM, Buburuz AM, Tudorancea I, Costache-Enache I-I, Onofrei V. The Prognostic Value of Inflammatory Indices in Acute Pulmonary Embolism. *Diagnostics.* 2025; 15(3):312.
138. Babes EE, Radu AF, Babeş VV, Tunduc PI, Radu A, Bungau G, Bustea C. The Prognostic Role of Hematological Markers in Acute Pulmonary Embolism: Enhancing Risk Stratification. *Medicina (Kaunas).* 2025 Jun 17;61(6):1095.
139. Siddiqui F, Tafur A, Hussain M, García-Ortega A, Darki A, Fareed J, et al; RIETE Investigators. The prognostic value of blood cellular indices in pulmonary embolism. *Am J Hematol.* 2024 Sep;99(9):1704-1711.
140. Safa M. et al. Neutrophil-Lymphocyte and Neutrophil-Platelet Ratio during covid-19 infection: association with the occurrence of thromboembolic events. *European Respiratory Journal.* 2021, 58: PA3888.
141. Siddiqui F, Darki A, Kantarcioglu B, Hoppensteadt D, Fareed J, Tafur A, et al. Relevance of Blood Cellular Indices with Inflammatory Cytokines in Patients with Pulmonary Embolism. *Blood.* 2024;144(1):2638.
142. Farouk N, Ashry WMO, El-Hagrasy HA, Mohamed EF, Eltrawy HH, El-Nasser AM, et al. Admission Levels of Serum P-Selectin and IL-6 Can Predict Development of Deep Venous Thrombosis in Hospitalized Covid-19 Patients. *Int J Gen Med.* 2022 Jun 10;15:5599-5607.
143. Zhu YQ, Ma SP, Dong WG, Zhang JX, Zhang Y. [Correlation between serum interleukin-38 and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary embolism]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2019 Mar 26;99(12):929-933. Chinese.
144. Wei H, An J, Yin H, Liu H, Sun F, Wang Y, Cao J. Efficacy and influencing factors of thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism complicated y pulmonary arterial hypertension. *Am J Transl Res.* 2025 Apr 15;17(4):2654-2664.
145. Marchena Yglesias PJ, Nieto Rodríguez JA, Serrano Martínez S, Belinchón Moya O, Cortés Carmona A, Díaz de Tuesta A, et al. Acute-phase reactants and markers of inflammation in venous thromboembolic disease: correlation with clinical and evolution parameters. *An Med Interna.* 2006 Mar;23(3):105-10.
146. Tseluyko V, Kurinna M. The connection between the level of interleukin-6 and the clinical course of acute pulmonary embolism. *UJC.* 2024 Feb. 28;31(1):46-58.
147. Reitsma PH, Rosendaal FR. Activation of innate immunity in patients with venous thrombosis: the Leiden Thrombophilia Study. *J Thromb Haemost* 2004;2:619–22.
148. Matos MF, Lourenço DM, Orikaza CM, Bajerl JA, Noguti MA, Morelli VM. The role of IL-6, IL-8 and MCP-1 and their promoter polymorphisms IL-6 -174GC, IL-8 -251AT and MCP-1 -2518AG in the risk of venous thromboembolism: A case-control study. *Thrombosis Research.* 2011;128(3):216-220.

149. Downing LJ, Strieter RM, Kadell AM, Wilke CA, Austin JC, Hare BD, et al. IL-10 regulates thrombus-induced vein wall inflammation and thrombosis. *J Immunol*. 1998 Aug 1;161(3):1471-6.
150. Proctor MC, Sullivan V, Zajkowski P, Wolk SW, Pomerantz RA, Wakefield TW, et al. A role for interleukin-10 in the assessment of venous thromboembolism risk in injured patients. *J Trauma*. 2006 Jan;60(1):147-51.
151. Poredos P, Jezovnik MK. In patients with idiopathic venous thrombosis, interleukin-10 is decreased and related to endothelial dysfunction. *Heart Vessels*. 2011 Nov;26(6):596-602.
152. Duan Q, Lv W, Wang L, Gong Z, Wang Q, Song H, Wang H. mRNA expression of interleukins and Th1/Th2 imbalance in patients with pulmonary embolism. *Mol Med Rep*. 2013 Jan;7(1):332-6.
153. Lv W, Duan Q, Wang L, Gong Z, Yang F, Song Y. Gene expression levels of cytokines in peripheral blood mononuclear cells from patients with pulmonary embolism. *Mol Med Rep*. 2013 Apr;7(4):1245-50.
154. Zee RYL, Cook NR, Cheng S, Ridker PM, Rose L, Buring JE, et al. An evaluation of candidate genes of inflammation and thrombosis in relation to the risk of venous thromboembolism: The Women's Genome Health Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(1):57–62.
155. de Brito RC, Lucena-Silva N, Torres LC, Luna CF, Correia JB, da Silva GA. The balance between the serum levels of IL-6 and IL-10 cytokines discriminates mild and severe acute pneumonia. *BMC Pulm Med*. 2016 Dec 1;16(1):170.
156. Low C, Syed D, Khan D, Tetik S, Walborn A, Hoppensteadt D, et al. Modulation of Interleukins in Sepsis-Associated Clotting Disorders: Interplay With Hemostatic Derangement. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017 Jan;23(1):34-39.
157. Chaudhry H1, Zhou J, Zhong Y, et al. Role of cytokines as a double-edged sword in sepsis. *In Vivo*. 2013;27(6):669–684.
158. Reitter EM, Ay C, Kaider A, Pirker R, Zielinski C, Zlabinger G, et al. Interleukin levels and their potential association with venous thromboembolism and survival in cancer patients. *Clin Exp Immunol*. 2014 Jul;177(1):253-60.
159. Zhou H, Hu K, Ye Z, Guo J, Yang X, Huang T. Inflammatory cytokines and venous thrombosis bidirectional causal correlations: A Mendelian randomization study. *Medicine (Baltimore)*. 2025 May 30;104(22):e42686.
160. Liu Q, Yang F, Kong K, Lu F. Potential causal relationships between blood metabolites, inflammatory cytokines, and venous thromboembolism. *Front Immunol*. 2024 Sep 30;15:1445790.
161. Tsang J, Simon M, Stewart K, Qayumi K, Battistini B. Proinflammatory cytokines are not released in the circulation following acute pulmonary thromboembolism in pigs. *J Invest Surg*. 2002 Jan-Feb;15(1):29-35.
162. Christiansen SC, Naess IA, Cannegieter SC, Hammerstrøm J, Rosendaal FR, Reitsma PH. Inflammatory cytokines as risk factors for a first venous thrombosis: a prospective population-based study. *PLoS Med*. 2006 Aug;3(8):e334.
163. Signorelli SS, Barbagallo A, Oliveri Conti G, Fiore M, Cristaldi A, Ferrante M. Oxidative Status, Iron Plasma Levels in Venous Thrombosis Patients. *Antioxidants (Basel)*. 2024 Jun 3;13(6):689.
164. Mühl D, Füredi R, Cristofari J, Ghosh S, Bogár L, Borsiczki B, et al. Evaluation of oxidative stress in the thrombolysis of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2006 Dec;22(3):221-8.
165. Re G, Lanzarini C, Vaona I, Pazzaglia M, Palareti G, Basseinl L, et al. Systemically circulating oxidative species in human deep venous thrombosis. *European Journal of Emergency Medicine*. 1998 Mar; 5(1): 9-12.

166. ben Anes A, Fetoui H, Bchir S, ben Nasr H, Chahdoura H, Chabchoub E, et al. Increased oxidative stress and altered levels of nitric oxide and peroxynitrite in Tunisian patients with chronic obstructive pulmonary disease: correlation with disease severity and airflow obstruction. *Biol Trace Elem Res*. 2014 Oct;161(1):20-31.
167. Zhang S, Yang T, Xu X, Wang M, Zhong L, Yang Y, et al. Oxidative stress and nitric oxide signaling related biomarkers in patients with pulmonary hypertension: a case control study. *BMC Pulm Med*. 2015 May 2;15:50.
168. Reguig S, Bouanane S, Merzouk H, Soufi N, Merzouk SA. Oxidative stress and thrombotic disorders: study in patients with venous thromboembolism. *Int J Health Sci Res*. 2016;6(1):185–194.
169. Ružičić DP, Dzudovic B, Matijasevic J, Benic M, Salinger S, Kos L, et al. Signs and symptoms of acute pulmonary embolism and their predictive value for all-cause hospital death in respect of severity of the disease, age, sex and body mass index: retrospective analysis of the Regional PE Registry (REPER). *BMJ Open Respir Res*. 2023 Apr;10(1):e001559.
170. Weekes AJ, Raper JD, Thomas AM, Lupez K, Cox CA, Esener D. et al. Electrocardiographic Findings Associated with Early Clinical Deterioration in Acute Pulmonary Embolism. *Acad. Emerg. Med*. 2022, 29, 1185–1196.
171. Vereckei A, Simon A, Szénási G, Katona G, Hankó L, Krix M, et al. Usefulness of a Novel Electrocardiographic Score to Estimate the Pre-Test Probability of Acute Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol*. 2020 Sep 1;130:143-151. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.05.042.
172. Noubiap JJ, Nyaga UF, Middeldorp ME, Fitzgerald JL, Ariyaratnam JP, Thomas G, et al. Frequency and prognostic significance of atrial fibrillation in acute pulmonary embolism: A pooled analysis. *Respir Med*. 2022 Aug;199:106862.
173. Liu D, Shi S, Liu X, Ye T, Wang L, Qu C, et al. Retrospective cohort study of new-onset atrial fibrillation in acute pulmonary embolism on prognosis. *BMJ Open*. 2021 Sep 22;11(9):e047658.
174. Laurentius A, Ariani R. Diagnostic comparison of anterior leads T-wave inversion and McGinn-White sign in suspected acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*. 2020;30(1):54-60.
175. Casazza F, Pacchetti I, Rulli E, Roncon L, Zonzin P, Zuin M, et al. Prognostic Significance of Electrocardiogram at Presentation in Patients with Pulmonary Embolism of Different Severity. *Thromb. Res*. 2018;163,123–127.
176. Witting MD, Mattu A, Rogers R, Halvorson C. Simultaneous T-wave inversions in anterior and inferior leads: an uncommon sign of pulmonary embolism. *J Emerg Med*. 2012 Aug;43(2):228-35.
177. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T, Ebina T, Hibi K, Tsukahara K, et al. Prognostic significance of inverted T waves in patients with acute pulmonary embolism. *Circ J*. 2006 Jun;70(6):750-5.
178. Namjoo S, Azari M, Kamali F, Moosavi M, Rahmanian M, Bazrafshan Drissi H. T Wave Inversion: A Screening Tool for Rapidly Differentiating Acute Coronary Syndrome and Pulmonary Embolism. *Cureus*. 2024 Aug 15;16(8):e66950.
179. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2005 May;25(5):843-8.
180. Pourafkari L, Ghaffari S, Tajlil A, Akbarzadeh F, Jamali F, Nader ND. Clinical Significance of ST Elevation in Lead aVR in Acute Pulmonary Embolism. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2017 Mar;22(2):e12368.
181. Toosi MS, Merlino JD, Leeper KV. Electrocardiographic score and short-term outcomes of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2007 Oct 1;100(7):1172-6.

182. Hassan H, Arshad E, Musharraf M, Ahmad Z, Aslam M, Anwer Z. Evaluation of mortality among patients of acute coronary syndrome with frontal QRS-T angle; 100 presenting to tertiary care hospital. *Ann Punjab Med Coll.* 2020;14:196–199.
183. Tastan E, İnci Ü. The relationship between in-hospital mortality and frontal QRS-T angle in patients with COVID-19. *Cureus.* 2022;14:0.
184. Lown MT, Munyombwe T, Harrison W, West RM, Hall CA, Morrell C, et al. Evaluation of Methods and Management of Acute Coronary Events (EMMACE) Investigators. Association of frontal QRS-T angle--age risk score on admission electrocardiogram with mortality in patients admitted with an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2012 Feb 1;109(3):307-13.
185. Gotsman I, Keren A, Hellman Y, Banker J, Lotan C, Zwas DR. Usefulness of electrocardiographic frontal QRS-T angle to predict increased morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2013;111:1452–1459.
186. Şahan E, Aydemir S. Evaluation of thrombolytic treatment effect on frontal plane QRS-T angle in patients with acute pulmonary embolism: A novel marker of successful thrombolysis. *Herz.* 2021 Sep;46(Suppl 2):187-190. English.
187. Durgun M, Karahan MZ. The Importance of Frontal QRS-T Angle in Predicting the Effectiveness and Success of Thrombolytic Therapy in Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Cureus.* 2023 Jan 2;15(1):e33268.
188. Gokhale TA, Riek NT, Medoff B, Ji RQ, Rivera-Lebron B, Sejdic E, et al. Artificial intelligence-driven electrocardiogram analysis for risk stratification in pulmonary embolism. *Eur Heart J Digit Health.* 2025 Jul 23;6(5):989-996.
189. Uzelac B, Stanković S. Artificial Intelligence-Driven Integration of ECG and Molecular Biomarkers in Pulmonary Embolism. *International Journal of Molecular Sciences.* 2026; 27(2):813.
190. Somani SS, Honarvar H, Narula S, Landi I, Lee S, Khachatoorian Y, et al. Development of a machine learning model using 615 electrocardiogram signals to improve acute pulmonary embolism screening. *Eur Heart J Digit Health.* 2021 Nov 25;3(1):56-616 66.
191. 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 Jun 1;354(22):2317-27.
192. John G, Marti C, Poletti PA, Perrier A. Hemodynamic indexes derived from computed tomography angiography to predict pulmonary embolism related mortality. *Biomed Res Int.* 2014;2014:363756.
193. Meinel FG, Nance JW Jr, Schoepf UJ, et al. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2015; 128:747–759.e2
194. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Prognostic role of embolic burden assessed at computed tomography angiography in patients with acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2013; 11:2092–2102.
195. Fish A, Knight E, Mutonga M, Moulton J, Gathagan R, Andreca M, et al. The Predictive Value of Qanadli and Miller Index Scores in Patients with Intermediate-High-Risk and High-Risk Pulmonary Emboli Undergoing Aspiration Thrombectomy. *J Vasc Interv Radiol.* 2024 Oct;35(10):1457-1463.
196. Fink MA, Mayer VL, Schneider T, Seibold C, Stiefelhagen R, Kleesiek J, et al. CT Angiography Clot Burden Score from Data Mining of Structured Reports for Pulmonary Embolism. *Radiology.* 2022;302(1):175-184.
197. Ramlakhan R, Andronikou S, Rajkumar A. The prevalence and radiological findings of pulmonary embolism in HIV-positive patients referred for computed tomography pulmonary angiography in the Western Cape of South Africa. *Cardiovasc J Afr.* 2017 Jul/Aug 23;28(4):221-228.

198. Durmuş Koçak N, Tutar N, Çil G, Afşin E, Şentürk A, Aydın D, et al. The Prevalence of Previous Coronavirus Disease-19 in Patients with Pulmonary Thromboembolism and Its Effect on Embolism Severity. *J Clin Med*. 2025 Mar 12;14(6):1909.
199. Lee EY, Zurakowski D, Diperna S, d'Almeida Bastos M, Strauss KJ, Boiselle PM. Parenchymal and pleural abnormalities in children with and without pulmonary embolism at MDCT pulmonary angiography. *Pediatr Radiol*. 2010;40(2):173- 81.
200. Klok F.A, van der Bijl N, de Roos A, Kroft L.J.M,. Huisman M.V. Is pulmonary embolism associated with reactive mediastinal and hilar lymphadenopathy? *Thrombosis Research*. 2010,125(6):P557-558.
201. Gurliand, I. Reminiscences of A.P. Chekhov. *Театр и искусство (Teatr i iskusstvo - Theater and art)*. 1904;(28): 521.

9. БИОГРАФИЈА

Др Бојана Узелац је рођена у Прибоју 13.04.1979. године. Завршила основну школу и гимназију у Прибоју са одличним успехом. Дипломирала на Медицинском факултету Универзитета у Београду 2004. године са просечном оценом током студија 9,09.

Специјализацију из области Ургентне медицине уписује 2012. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Специјалистички испит положила 2017. године са одличним успехом (5). Субспецијализацију из области интензивне медицине уписала је 2023. г, а субспецијалистички испит са оценом десет (10) је положила 2025. г.

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписало је 2017. године, а усмени докторски испит је положио 2019. године са оценом 9 (девет).

У периоду од децембра 2004. године до фебруара 2006. године радила у Дому здравља Прибој на пословима доктора медицине-приправника. Након положеног државног испита као лекар опште праксе ради у приватној ординацији „Селф“ у Београду, до маја 2007. године. У периоду од 2008. године до 2018. године радила у Градском заводу за хитну медицинску помоћ у Београду. Од августа 2018. године до данас, запослена као лекар специјалиста ургентне медицине у Ургентном центру Клиничког центра Србије.

Годинама уназад се занима за област електрокардиографије; била један од уредника америчке едукативне интернет странице “ECG Rhythms” од 2015–2018. године. Од 2023. године уређује своју интернет страницу „ЕКГ гамбит“.

Од 2015. године до 2023. била је члан Председништва Секције ургентне медицине Српског лекарског друштва (СУМ СЛД), од 2019. године до 2023.г. председник СУМ СЛД. Од 2018. године до 2023.г. била члан Републичке стручне комисије за ургентну медицину.

Др Бојана Узелац се активно бави научно-истраживачким радом. Аутор је и коаутор више научних радова, као и збирке књига из области електрокардиографије, под називом „Трилогија прехоспиталног ЕКГ-а“, публиковане 2019. год. Њена 4. књига, приручник електрокардиографије „Дођи да видиш један ЕКГ“, објављена је 2025. године.

Учествовало је на више домаћих и страних акредитованих симпозијума и конгреса, са постер и усменим презентацијама и као предавач по позиву. Говори енглески језик.

Мајка двоје деце.

10. БИБЛИОГРАФИЈА

1. **Узелац Б.** Налоксон у реанимацији наркомана у раду службе хитне помоћи, приказ случаја. Зборник сажетака. VIII Симпозијум ургентне медицине; Сокобања, 2008.
2. **Узелац Б.** Историја фибрилације и дефибрилације. Научни часопис ургентне медицине - Хало 94. 2009;15(33):47-53.
3. **Узелац Б.** Акутни инфаркт миокарда десне коморе у раду службе хитне помоћи. Научни часопис ургентне медицине - Хало 94. 2011;17(1):53-57.
4. **Ћетковић М. Узелац Б.** Honey as food and medicine at the same time. Зборник сажетака. 4th International Conference "Science and higher education in function of sustainable development"; Ужице, 2011.
5. **Узелац Б, Поповић М.** Значај прихватања и примене нових протокола за кардиопулмоналну реанимацију. НЧ ургент медиц ХАЛО 194. 2012;18(3):146-153.
6. **Узелац Б.** Прехоспитална дијагностика плућне емболије у раду хитне помоћи. Зборник сажетака. VIII Конгрес ургентне медицине; Јагодина, 2013.
7. **Узелац Б.** Компликације STEMI инфериорног зида у раду службе хитне помоћи. Зборник сажетака. VIII Конгрес ургентне медицине; Јагодина, 2013.
8. **Узелац Б.** Кардиопулмонална реанимација у стану пацијента, приказ случаја. Зборник сажетака. XI Симпозијум ургентне медицине; Златибор, 2014.
9. **Узелац Б.** Значај ране дефибрилације-КПР у колима хитне помоћи. Зборник сажетака. XI Симпозијум ургентне медицине; Златибор, 2014.
10. **Узелац Б.** Кардиопулмонална реанимацију у стану пацијента, приказ случаја. АБЦ часопис ургентне медицине. 2014;15(1):33-39.
11. **Узелац Б.** Значај ране дефибрилације-КПР у колима хитне помоћи. АБЦ часопис ургентне медицине. 2014;15(2-3):14-18.
12. **Узелац Б.** Значај израде ЕКГ-а у прехоспиталним условима. Зборник сажетака. IX Конгрес ургентне медицине; Суботица, 2015.
13. **Обрадовић-Лукић С. Узелац Б.** Медикаментозна конверзија вентрикуларне тахикардије-приказ случаја. Зборник сажетака. IX Конгрес ургентне медицине; Суботица, 2015.
14. **Узелац Б, Мишић С.** Прехоспитална дијагностика плућне емболије у раду хитне помоћи. АБЦ часопис ургентне медицине. 2015;15(1):36-40.
15. **Узелац Б.** Значај израде електрокардиограма у прехоспиталним условима. АБЦ часопис ургентне медицине. 2015;15(3):21-26.
16. **Узелац Б.** Успешан транскутани пејсинг у раду хитне помоћи. Зборник сажетака. XII Симпозијум ургентне медицине; Златибор, 2016.
17. **Узелац Б.** Ретки електрокардиографски епоними- de Winter T/ST промене. Зборник сажетака. XII Симпозијум ургентне медицине; Златибор, 2016.
18. **Нинић-Маринковић Д. Узелац Б.** Акутни перикардитис и Q зупци на ЕКГ-у. Зборник сажетака. XII Симпозијум ургентне медицине; Златибор, 2016.
19. **Филиповић Д. Узелац Б.** Прехоспитално збрињавање компликација акутног инфаркта миокарда доњег зида. Зборник сажетака. XII Симпозијум ургентне медицине; Златибор, 2016.
20. **Кундачина И. Узелац Б.** Атријални флатер као диференцијална дијагноза тахикардије широких комплекса. Зборник сажетака. XII Симпозијум ургентне медицине; Златибор, 2016.
21. **Узелац Б.** ЕКГ артефакти у ургентној медицини. Зборник сажетака. XIII Симпозијум ургентне медицине; Златибор, 2018.

22. Обреновић Ј. **Узелац Б.** Прехоспитално препознавање и збрињавање NSTEMI-приказ случаја. Зборник сажетака. XIII Симпозијум ургентне медицине; Златибор, 2018.
23. **Узелац Б.** ЕКГ артефакти у ургентној медицини. АБЦ - часопис ургентне медицине. 2018;18(3):41-48.
24. **Узелац Б.** Теорија електрокардиографије, Лапово: Колор Прес, 2019.
25. **Узелац Б.** ЕКГ примери из праксе, Лапово: Колор Прес, 2019.
26. **Узелац Б.** Атлас прехоспиталног ЕКГ-а, Лапово: Колор Прес, 2019.
27. **Узелац Б, Ђикић М.** Тахикардије широких комплекса у тровању ксенобиотицима. НЧ УМ Хало 194. 2020; 26(1): 29-36.
28. Великанац Д, **Узелац Б.** Прехоспитално препознавање животно угрожавајуће торакалне трауме приказ случаја. АБЦ часопис ургентне медицине. 2021;21(2):15-23.
29. **Узелац Б,** Васић С, Великанац Д, Гујаничић Д. ЕКГ епоними. АБЦ - часопис ургентне медицине. 2021;21(3):12-18.
30. **Uzelac B,** Mrdović Igor and Kašćak Jelena. Electromechanical Association as a Stemi Mimicry - Case Report. Serbian Journal of Experimental and Clinical Research, vol.0, no.0, 2022, pp.-. <https://doi.org/10.2478/sjecr-2022-00245>.
31. Gujaničić D, Radović S, Marina Đikić, **Uzelac B,** Ivana Milićević-Nešić. Case report of a patient with synchronous cardiocerebral infarction: a therapeutic challenge. Southeast European Journal of Emergency and Disaster Medicine. 2023;9(2):41-48.
32. Djikic M, Milenkovic M, Stojadinovic M, Miladinovic T, Gujanicic D, Milicevic-Nesic I, **Uzelac B,** Laban M, Markovic D. The six scoring systems' prognostic value in predicting 24-hour mortality in septic patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2024; 28 (12): 3849-3859.
33. Рашковић А, Гајић В, Милојевић Д, Никовић В, Јовановић Б, Ранђеловић Сузана, Тијанић Ј, **Узелац Б,** Рашковић З. Пионири дефибрилације иза гвоздене завесе - Наум Лазаревић Гурвич. АБЦ - часопис ургентне медицине. 2024;24(2):21-27.
34. **Узелац Б.** Дођи да видиш један ЕКГ, Лапово: Колор Прес, 2025.

Публикације произашле из рада на тези:

1. **Uzelac B,** Jakovljević V, Živković V, Janković J, Lazarević K, Marković D, et al. Prognostic Value of Initial Inflammatory Biomarkers, ECG Findings, and Computed Tomography in the Assessment of Acute Pulmonary Embolism Severity. Medicina. 2025; 61(10):1830. (IF часописа 2,4)
2. **Uzelac B,** Stanković S. Artificial Intelligence-Driven Integration of ECG and Molecular Biomarkers in Pulmonary Embolism. International Journal of Molecular Sciences. 2026; 27(2):813. (IF часописа 4,9)

ПРИЛОГ 1

ИНФОРМИСАНИ ПРИСТАНАК БОЛЕСНИКА

УНИВЕРЗИТЕТСКИ КЛИНИЧКИ ЦЕНТАР СРБИЈЕ

Пастерова 2, Београд

ИНФОРМАЦИЈА ЗА ПАЦИЈЕНТА

Поштована(и),

Желимо да Вас позовемо да учествујете у истраживању **“Иницијална вредност про-инфламаторних и антиинфламаторних цитокина као маркера у процени тежине акутне плућне тромбоемболије”** докторке Бојане Узелац и да вас информишемо о разлозима учествовања у овом истраживању.

Истраживање је одобрено од стране Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Србије и можете се у сваком тренутку обратити Етичком одбору и/или руководиоцу уколико имате питања или примедбе у вези са истраживањем. Укључивањем у истраживање не стиче се право на материјалну надокнаду.

Пре него што пристанете да учествујете у истраживању детаљно се информишите о протоколу истраживања, медицинском значају студије, као и о Вашим правима и обавезама. Овај формулар можете да понесете кући, да се саветујете са члановима породице, пријатељима или својим адвокатом. Уколико су Вам потребна додатна објашњења или информације молимо Вас да нам се обратите.

Резултати овог истраживања били би објављени у оквиру докторске дисертације, научним медицинским часописима и били би презентовани на медицинским састанцима, при чему ће Ваш идентитет бити у потпуности заштићен.

Значај студије

Циљ предложене студије је да се испита корелација између вредности параметара оксидативног стреса, инфламаторних цитокина и ЕКГ промена са тежином акутне плућне тромбоемболије (ПТЕ). Ова студија може да помогне у расветљавању комплексног утицаја више процеса значајних за настанак ПТЕ, међу којима су најважнији тромбоза и инфламација. Резултати могу бити од клиничког значаја у смислу коришћења поменутих биомаркера оксидативног стреса и инфламаторних интерлеукина у процени тежине обољења и прогнозе код пацијената са акутном ПТЕ. Анализа ових параметара инфламације у ПТЕ може бити од значаја како у препознавању и стратификацији пацијената високог ризика, тако и у новим потенцијалним модалитетима лечења. Обзиром да евалуација пацијената високог ризика остаје изазов у клиничкој пракси, наши резултати могу дефинисати потенцијално нове биомаркере у ПТЕ.

Протокол студије

Ова клиничка опсервациона студија би обухватила групу од 100 испитника, од чега 60 пацијената са акутном плућном тромбоемболијом из Пријемно-тријажне амбуланте (ПТА) ургентне медицине Ургентног центра Универзитетског клиничког центра Србије (УЦ УКЦС) и 40 здравих добровољаца, као контролна група.

Критеријуми укључивања у испитивање:

- 1) старосна доб (30 – 60 година)
- 2) клиничка слика: диспнеја, тахипнеја, синкопа, бол у грудима, кашаљ, хемоптизије, хипотензија, тахикардија и/или набрекле вратне вене;

- 3) потписан информисани пристанак за учешће у истраживању
- 4) успешно спроведене дијагностичке процедуре (одсуство: хроничне бубрежне инсуфицијенције са вредности креатинина у крви преко 400 $\mu\text{мол/Л}$; морбидно гојазни пацијенти телесне масе преко 200кг који физички не могу да стану у ЦТ; захтев испитаника за прекид дијагностике; смртни исход током дијагностичких процедура и опсервације, пре пријема на хоспитално лечење)
- 5) плућна емболија доказана ангиографијом мултидетекторском компјутеризованом томографијом (ЦТ пулмоангиографија)

Дефинисање дијагностичких процедура за ПТЕ

Пацијенти са високим вредностима Велсовог скорa или они који су животно угрожени (хемодинамски и/или респираторно нестабилни, измењеног стања свести) ће, из виталних индикација, бити упућени директно на ЦТ пулмоангиографију. Клинички стабилним пацијентима индикација за ЦТ дијагностику биће повишене вредности Д-димера у крви. Радиолошка дијагностичка процедура подразумева плућну ангиографију мултидетекторском компјутеризованом томографијом (МДЦТ-ПА), према протоколу за пулмоангиографију. Дијагноза акутне плућне емболије ће бити дефинисана на основу присуство интраартеријских дефеката у пуњењу контрастним средством који потпуно или делимично оклудирају плућну артерију или њене гране.

Свим испитаницима ће бити:

1. Урађен стандардни 12-канални електрокардиограм (ЕКГ), на ком ће се тражити и бодовати компоненте *Даниел-ов ЕКГ скорa*:

- а) тахикардија;
- б) присутан S зубац у I стандардном одводу, негативан Q зубац, негативан T талас у III стандардном одводу: S1Q3T3 (McGinn-White znak);
- в) комплетни или инкомплетни блок десне гране Хисовог снопа (RBBB/iRBBB);
- г) инверзије T-таласа у одводима V1-V4,

2. Узети узорци крви за одређивање стандардних биохемијских анализа (комплетна крвна слика, гликемија, C-реактивни протеин, D-димер, тропонин T, BNP, NTproBNP), гасних анализа артеријске крви, за одређивање маркера оксидационог стреса, ензима антиоксидационе заштите и цитокина (IL-1, IL-6, IL-8 и IL-10). Истраживање неће захтевати узимање додатних количина узорака крви у односу на редовне венепункције.

Статистичка анализа резултата биће урађена коришћењем статистичког програма SPSS (SPSSforWindows, release 22.0, SPSS, Chicago, IL).

Резултати које добијемо биће чувани и третирани у складу са лекарском тајном као строго поверљиви.

Ваше учешће у реализацији истраживању било би од великог значаја. Уколико прихватите услове и добровољно пристанете да ушествујете у истраживању потребно је да то потврдите својим потписом на формулару (информисани пристанак).

Хвала Вам што сте пажљиво прочитали информацију.

УНИВЕРЗИТЕТСКИ КЛИНИЧКИ ЦЕНТАР СРБИЈЕ

Пастерова 2, Београд

ИНФОРМИСАНИ ПРИСТАНАК И ПИСМЕНА САГЛАСНОСТ О УЧЕШЋУ У ИСПИТИВАЊУ

Име и презиме пацијента _____

Датум рођења _____

Телефон _____

Адреса _____

Пре него што пристанете да учествујете у истраживању пажљиво прочитајте информацију. Формулар можете да понесете кући, да се посаветујете са члановима породице, пријатељима или својим адвокатом.

Изјављујем да пристајем да учествујем у истраживању „Иницијална вредност проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина као маркера у процени тежине акутне плућне тромбоемболије“.

Овим изјављујем да сам у потпуности разумео информацију о спровођењу истраживања.

Упознат/а сам са протоколом студије и са медицинским значајем истраживања.

Добио/ла сам одговоре на сва питања у вези са истраживањем.

За учешће у истраживању не очекујем никакву материјалну надокнаду.

Упознат/а сам да је Етички одбор одобрио ово истраживање и да се могу обратити Етичком одбору уколико имам питања или примедбе у вези са истраживањем.

Прочитао/ла сам цео текст и у потпуности прихватам услове, те добровољно пристајем да учествујем у истраживању.

Датум

Својеручни потпис пацијента

Својеручни потпис лекара

Образац 1 – Изјава аутора о оригиналности докторске дисертације

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Бојана Узелац, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

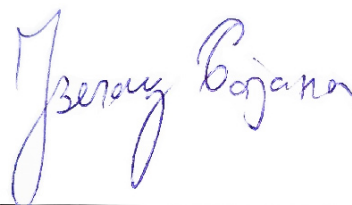
Иницијална вредност про-инфламаторних и анти-инфламаторних интерлеукина
као маркера у процени тежине акутне плућне тромбоемболије

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 Крагујевцу, 2026. године,



потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Бојана Узелац,

☒ дозвољавам

☐ не дозвољавам

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

**Иницијална вредност про-инфламаторних и анти-инфламаторних интерлеукина као
маркера у процени тежине акутне плућне тромбоемболије**

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

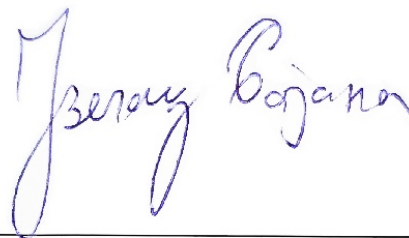
☐ не дозвољавам¹

¹ 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 прерада²

у Крагујевцу, 2026. године,



потпис аутора

² 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/>

Образац 3 – Изјава аутора о истоветности штампане и електронске верзије докторске дисертације

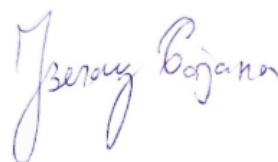
**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

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

**Иницијална вредност про-инфламаторних и анти-инфламаторних интерлеукина као
маркера у процени тежине акутне плућне тромбоемболије**

истоветне.

У Крагујевцу, 2026. Године.



потпис аутора