Učestalost i klinička obilježja akutnih tromboembolijskih bolesti u bolesnika hospitaliziranih u klinici za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i KBC Split tije ...

Zdilar, Tea

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:482355

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

TEA ZDILAR

UČESTALOST I KLINIČKA OBILJEŽJA AKUTNIH TROMBOEMBOLIJSKIH BOLESTI U BOLESNIKA HOSPITALIZIRANIH U KLINICI ZA BOLESTI SRCA I KRVNIH ŽILA MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U SPLITU I KBC SPLIT TIJEKOM PRVE GODINE PANDEMIJE SARS-CoV-2

DIPLOMSKI RAD

Akademska godina:
2020./2021.

Mentor:
doc. dr. sc. Zrinka Jurišić

Split, rujan 2021.

SADRŽAJ:

1. UVOD 1
1.1. Definicija venske tromboembolije 2
1.2. Epidemiologija 3
1.3. Hemostaza i koagulacijski sustav 3
1.4. Rizični čimbenici za razvoj VTE 6
1.4.1. Nasljedni čimbenici 6
1.4.2. Stečeni čimbenici 6
1.4.2.1. Životna dob 6
1.4.2.2. Operacijski zahvati 6
1.4.2.3. Smanjena pokretljivost 6
1.4.2.4. Maligne bolesti 7
1.4.2.5. Trudnoća i hormonska kontracepcija 7
1.4.2.6. Pretilost 7
1.6. Patofiziologija venske tromboembolije 8
1.6.1. Hiperkoagulabilnost 8
1.6.2. Oštećenje endotela 8
1.6.3. Venska staza 8
1.7. Klinička slika 9
1.8. Preddijagnostička procjena 11
1.9. Dijagnostika 13
1.9.1. Laboratorijska dijagnostika 13
1.9.2. Slikovne metode 13
1.9.3. Ostale dijagnostičke metode 14
1.10. Terapijske opcije 15
1.10.1. Antikoagulantna terapija 15
1.10.2. Fibrinolitička terapija 16

1.10.3. Farmakomehanička terapija 16
1.10.4. Plućna embolektomija 16
1.10.5. Postavljanje filtera u donju šuplju venu 17
1.10.6. Kompresija 17
1.11. Infekcija virusom SARS-CoV-2 18
1.11.1. Epidemiologija 18
1.11.2. Etiopatogeneza 18
1.11.3. Klinička slika 19
1.11.4. Dijagnostika 20
1.11.5. Liječenje i prevencija 21
1.11.6. Povezanost venske tromboembolije i infekcije SARS-CoV-2 virusom 22
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 25
3. MATERIJALI I METODE 27
3.1. Opis i ustrojstvo istraživanja 28
3.2. Ispitanici 28
3.3. Statistička obrada podataka 28
4. REZULTATI 29
5. RASPRAVA 39
6. ZAKLJUČCI 45
7. LITERATURA 47
8. SAŽETAK 60
9. SUMMARY 62
10. ŽIVOTOPIS 64

Zahvaljujem se svojoj mentorici, doc. dr. sc. Zrinki Jurišić na strpljenju, savjetima i pomoći i, prije svega, na iskazanom povjerenju koje mi je pružila prihvaćajući ulogu mentora.

Hvala mojoj obitelji koja mi je bila oslonac kroz cijeli život pa tako i tijekom obrazovanja. Uvijek ste vjerovali u mene i kada je bilo teško niste mi dopustili da posustanem.

Zahvaljujem se svojim dragim kolegama koji su mi tijekom ovog studija postali i dobri prijatelji. Posebno se zahvaljujem svojoj kolegici i prijateljici Marici Barać koja mi je bila najveća potpora u izradi ovog rada.

POPIS KRATICA

ACE-2 – angiotenzin konvertirajući enzim 2 (engl. *Angiotensin converting enzyme 2*)

ARDS – akutni respiratorni distres sindrom (engl. *Acute respiratory distress syndrome*)

AKI – akutna ozljeda bubrega (engl. *Acute kidney injury*)

APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

BMI – indeks tjelesne mase (engl. *Body mass index*)

COVID-19 – koronavirusna bolest 2019 (engl. *Coronavirus disease 2019*)

CRP – C-reaktivni protein

CTPA – CT angiografija plućnih arterija (engl. *Computed tomography pulmonary angiography*)

DVT – duboka venska tromboza

EKG – elektrokardiografija

ELISA test – enzimski povezani imunosorbentni test (engl. *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*)

FiO_2 – frakcija udahnutog kisika (engl. *Fraction of inspired oxygen*)

FI – fibrinogen

FII – trombin

FV – proakcelerin

FVII – prokonvertin

FVIII – antihemofilni globulin

FIX – Christmasov faktor

FX – Stuart-Prowerov faktor

FXI – antihemofilni faktor C

FXII – Hagemanov faktor

FXIII – faktor stabilizacije fibrina

GGO – inflitracija po tipu mliječnoga stakla (engl. *Ground glass opacity*)

hs-troponin T – visoko osjetljivi troponin T (engl. *High-sensitivity troponin T*)

IL-6 – interleukin 6

IQR – interkvartilni raspon (engl. *Interquartile range*)

IVC – donja šuplja vena (engl. *Inferior vena cava*)

KBC – klinički bolnički centar

LDH – laktat dehidrogenaza

LMWH – niskomolekularni heparin (engl. *Low molecular weight heparin*)

Maks – maksimum

MEFST – Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Min – minimum

MR – magnetska rezonancija

MRPA – MR plućna angiografija

MRV – MR venografija

NIH – Nacionalni zavod za zdravlje (engl. *National Institutes of Health*)

NOACs – novi oralni antikoagulansi (engl. *Novel oral anticoagulants*)

NT-proBNP – N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida (engl. *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*)

$PaCO_2$ – parcijalni tlak ugljikova dioksida u arterijskoj krvi

PAI-1 – inhibitor aktivatora plazminogena 1 (engl. *Plasminogen activator inhibitor 1*)

PaO_2 – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

PE – plućna embolija

PV – protrombinsko vrijeme

RAS – renin-angiotenzinski sustav (engl. *Renin-angiotensin system*)

RNK – ribonukleinska kiselina

RTG – radiografija

RT-PCR – lančana reakcija polimeraze s reverznom transkripcijom (engl. *Reverse transcription polymerase chain reaction*)

SARS-CoV-2 – Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

SpO_2 – saturacija krvi kisikom

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TF – tkivni faktor

TFPI – inhibitor puta tkivnoga faktora (engl. *Tissue factor pathway inhibitor*)

UFH – nefrakcionirani heparin (engl. *Unfractionated heparin*)

VKA – antagonist vitamina K (engl. *Vitamin K antagonist*)

VTE – venska tromboembolija

vWF – von Willebrandov faktor

1. UVOD

1.1. Definicija venske tromboembolije

Venska tromboembolija (VTE) naziv je za potencijalno fatalno stanje koje se manifestira kroz dva klinička entiteta, duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE) (1). Predstavlja multifaktorsku bolest koja nastaje kao posljedica interakcije stečenih rizičnih čimbenika i naslijeđene predispozicije za razvoj tromboze (2).

Venska tromboza proces je formiranja tromba (ugruška) unutar vene ili okluzija vene trombom. Ukoliko nastanak tromboze prati i upala podležeće venske stijenke, stanje se naziva tromboflebitisom (3). Tromboza može zahvatiti površinske i duboke venske sustave. Površinski tromboflebitis smatra se benignim, samoograničavajućim stanjem, uglavnom donjih ekstremiteta. Međutim, može zahvatiti većinu površinskih vena i što je najvažnije, voditi nastanku DVT (4). Iako se može razviti u bilo kojem dijelu venskog sustava poput vena ruku, splanhničnih i cerebralnih vena, predilekcijsko mjesto formiranja venskih tromba su duboki venski sustavi donjih ekstremiteta, što rezultira tipičnom kliničkom slikom duboke venske tromboze (1, 5). Anatomska razina tromboze dubokih vena donjih udova može biti proksimalna ili distalna. Trombi se najčešće formiraju u distalnim venama i pokazuju veću prevalenciju u populaciji bolesnika s prolaznim čimbenicima rizika. S druge strane, proksimalna tromboza češće je povezana s kroničnim rizičnim čimbenicima za nastanak tromboembolije (6).

Tijek akutne venske tromboembolije ovisi o sudbini formiranog tromba. Ako nastupi propagacija, tromb u konačnici okludira venu što rezultira tipičnom kliničkom slikom DVT. S obzirom da je najčešće ishodište PE upravo duboka tromboza vena potkoljenice, daljnja propagacija omogućuju širenje distalno formiranog tromba u poplitealnu i druge proksimalne vene, povećavajući tako rizik od fragmentacije i embolizacije s razvojem potencijalno fatalne PE (7). Klinička prezentacija PE kreće se od asimptomatskih, incidentalno otkrivenih slučajeva, do masivne embolije s razvojem akutnog plućnog srca i nastupom iznenadne smrti. Znakovi i simptomi PE nespecifični su i variraju ovisno o brzini nastupa i stupnju opstrukcije plućnih krvnih žila. Oponašaju brojna druga stanja, zbog čega je PE dobila naziv „Velikog imitatora“ (8).

Zapravo, DVT i PE predstavljaju spektar jedne bolesti. Gotovo 70% bolesnika koji se prezentiraju kliničkom slikom PE ima istodobno i DVT, koja je simptomatska do u četvrtine oboljelih. S druge strane, asimptomatska PE prisutna je u najmanje trećine bolesnika sa simptomatskom DVT (1).

1.2. Epidemiologija

Unatoč svim dostignućima, kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok morbiditeta i mortaliteta. Tromboza predstavlja glavni podležeći patofiziološki mehanizam za tri najčešće kardiovaskularne bolesti: ishemijsku srčanu bolest, moždani udar i VTE (9).

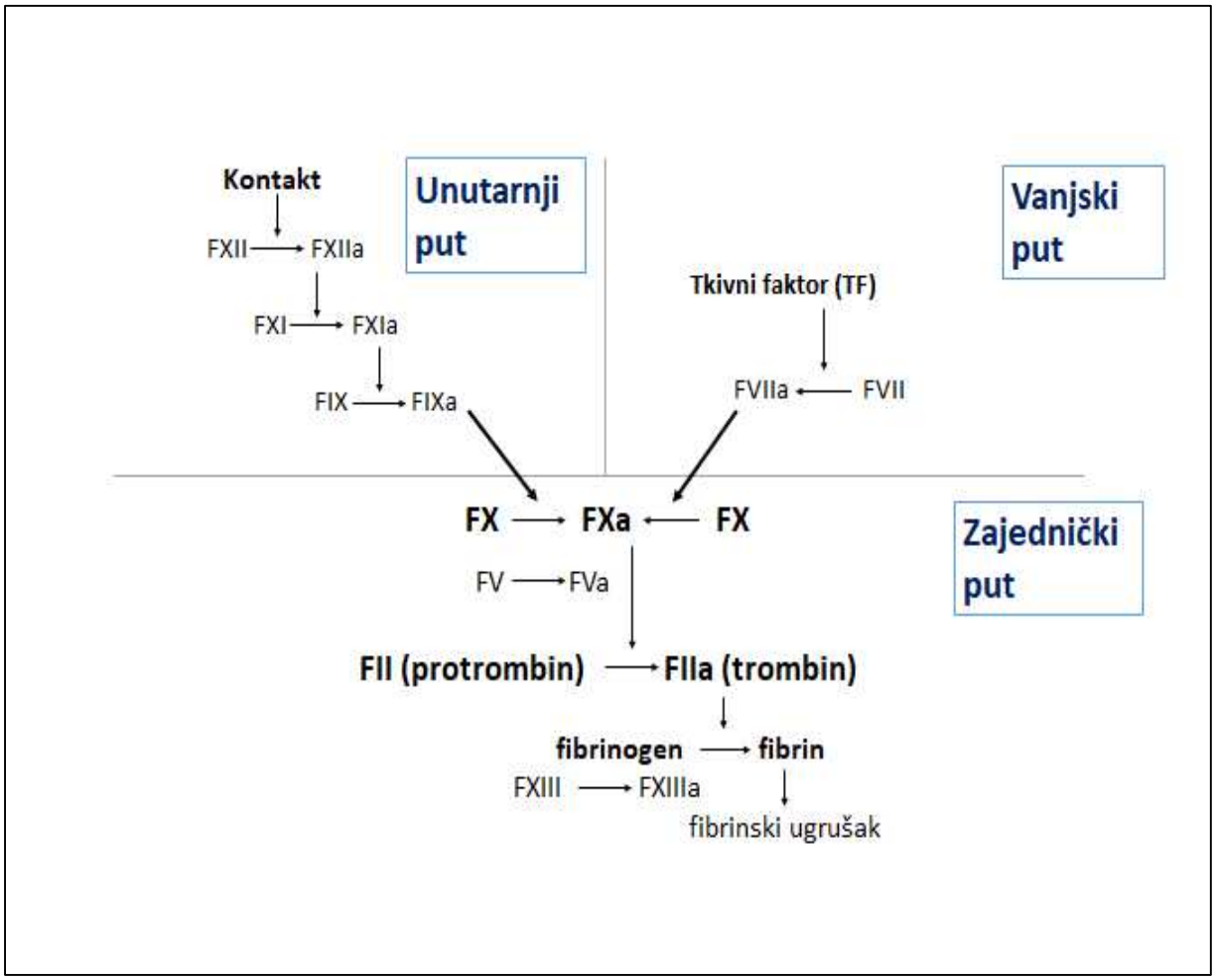
Godišnja stopa incidencije VTE kreće se od 75 do 269 slučajeva na 100 000 stanovnika. Prema nekim istraživanjima 28-dnevna smrtnost od DVT iznosi 9%, dok se za PE kreće do 15%, a u slučaju bolesnika s malignim tumorima i do 25%. Bolesnici koji prežive nerijetko imaju rekurentne epizode VTE, pri čemu oko 30% bolesnika unutar 10 godina ponovno razvije VTE. Rizik je najveći u prvih 6-12 mjeseci i postupno se smanjuje, ali nikada ne pada na nulu. Incidencija VTE slična je u skupini muškaraca i žena nakon što se prilagodi s obzirom na faktore vezane za reprodukciju i primjenu kontracepcije. Iako je nešto viša u žena tijekom reproduktivne dobi, nakon 45. godine života razlike u incidenciji se gube ili su veće u korist razvoja VTE u muškaraca. Životna dob najvažniji je čimbenik koji utječe na incidenciju, pri čemu se učestalost VTE dramatično povećava usporedno povećanju životne dobi (2, 9-11).

1.3. Hemostaza i koagulacijski sustav

Hemostaza je fiziološki mehanizam kojim se održava integritet zatvorenog, visokotlačnog cirkulacijskog sustava nakon ozljede krvne žile (12). Normalni proces hemostaze odvija se u svrhu ostvarivanja dvije osnovne funkcije, odnosno održavanja krvi u tekućem stanju te brzog i lokaliziranog stvaranja krvnoga ugruška sa zaustavljanjem krvarenja na mjestu ozljede vaskularne stijenke (13).

Jedna od osnovnih karakteristika hemostaze je dinamičnost koja ovisi o ravnoteži između prokoagulansa koji pospješuju i antikoagulansa koji sprječavaju zgrušavanje. U normalnim uvjetima u krvi prevladavaju antikoagulansi i krv se održava u tekućem stanju. Proces hemostaze reguliraju tri osnovne komponente: stijenka ozlijeđene krvne žile, trombociti i koagulacijska kaskada. Zgrušavanje krvi nastaje kada dođe do aktivacije enzima trombina koji proteolitički razgrađuje topivi plazmatski fibrinogen, tvoreći fibrinske monomere koji onda polimeriziraju stvarajući fibrinski ugrušak (13).

U procesu zgrušavanja sudjeluju razni koagulacijski čimbenici pri čemu jedan čimbenik aktivira drugi, tvoreći niz reakcija poznatih kao kogulacijska kaskada. Može se potaknuti unutarnjim putem, pomoću tvari koje su prisutne u krvi ili vanjskim putem, u kojem važnu ulogu ima tkivni faktor (TF), protein prisutan na subendotelnom tkivu i membrani leukocita (13). Aktivacija bilo kojeg od ta dva puta zgrušavanja vodi aktivaciji faktora FX i konačnoj inicijaciji zajedničkog puta zgrušavanja krvi. Slika 1. prikazuje puteve aktivacije koagulacijske kaskade (14).



Slika 1. Koagulacijska kaskada.
Preuzeto i prilagođeno prema referenciji (14).
TF – tkivni faktor; FII – protrombin; FIIa – trombin; FV – faktor V (proakcelerin); FVa- aktivirani faktor V (proakcelerin); FVII – faktor VII (prokonvertin); FVIIa – aktivirani faktor VII (prokonvertin); FIX – faktor IX (Christmasov faktor); FIXa – aktivirani faktor IX (Christmasov faktor); FX – faktor X (Stuart-Prowerov faktor); FXa – aktivirani FX (Stuart-Prowerov faktor); FXI – faktor XI; FXIa – aktivirani faktor XI; FXII – faktor XII (Hagemanov faktor); FXIIa – aktivirani faktor XII (Hagemanov faktor); FXIII – faktor XIII (faktor stabilizacije fibrina); FXIIIa – aktivirani faktor XIII (faktor stabilizacije fibrina).

Unutarnji put zgrušavanja sastoji se od niza reakcija potaknutih čimbenicima koji su prisutni u krvi poput negativno nabijene membrane aktiviranih trombocita. Taj poticaj uzrokuje aktivaciju plazmatskog proteina, faktora FXII (Hagemanova faktora) koji postaje aktivirani faktor FXIIa. FXIIa potom aktivira faktor FXI. FXIa uzrokuje aktivaciju proteaze FIX pretvarajući ga u aktivirani faktor FIXa. Aktivirani faktor FIXa i dvije druge komponente mehanizma zgrušavanja, FXa i trombin, proteolitički razgrađuju faktor FVIII i pretvaraju ga u aktivirani faktor FVIIIa, koji djeluje kao kofaktor u sljedećoj reakciji. U konačnici, FIXa i FVIIIa zajedno s kalcijevim ionima iz aktiviranih trombocita i negativno nabijenim fosfolipidima staničnih membrana formiraju kompleks koji aktivira FX (13).

Vanjski put zgrušavanja krvi pokreće se stvaranjem kompleksa između TF-a na staničnoj površini i aktiviranog čimbenika, FVIIa, prisutnog izvan žilnog sustava. Naime, kada ozljeda endotelnih stanica omogući kontakt FVII i TF-a, TF neproteolitički aktivira FVII. Reakcija dovodi do stvaranja kompleksa koji aktivira FX (13).

Zajednički put počinje kada kaskada reakcija u sklopu unutanjeg ili vanjskog puta zgrušavanja rezultira aktivacijom FX. Aktivirana proteaza, FXa, veže se za za svoj kofaktor, FVa, koji sudjeluje u mehanizmu pozitivne povratne sprege na prethodne korake koagulacijskog puta, kako bi se ubrzalo stvaranje enzimatskog kompleksa poznatog kao protrombinaza. Protrombinaza pretvara protrombin u njegov enzimski oblik, trombin. Trombin djeluje na fibrinogen, stvarajući fibrinske monomere koji brzo polimeriziraju kako bi formirali fibrinski ugrušak (13).

Koagulacijska kaskada ima sposobnost pretvorbe malog inicijativnog podražaja u čitav niz reakcija koje vode nastanku fibrinskog ugruška. Potencijalno eksplozivnu prirodu koagulacijske kaskade dokidaju prirodni antikoagulantni mehanizmi i na taj način osiguravaju da se proces zgrušavanja krvi odvija lokalizirano, odnosno samo na mjestu ozljede krvožilne stijenke (15).

Antitrombin III inhibira aktivnost trombina i drugih serinskih proteaza poput aktiviranih faktora FIXa, FXa, FXIa i FXIIa. Aktivaciju antitrombina potiču molekule nalik na heparin koje se nalaze na endotelnim stanicama. Protein C i protein S dva su važna prirodna antikoagulansa, ovisna o vitaminu K, koji maju sposobnost inaktivacije prokoagulantnih kofaktora, FVa i FVIIIa. Dodatno, inhibitor tkivnog puta zgrušavanja krvi (engl. *Tissue factor pathway inhibitor* – TFPI) endotelni je protein koji se veže za FXa i kompleks TF-a i faktora FVIIa i brzo ih inaktivira ograničavajući proces zgrušavanja krvi (13).

1.4. Rizični čimbenici za razvoj VTE

1.4.1. Nasljedni čimbenici

Brojni poremećaji u koagulacijskom sustavu povezani su s povišenim rizikom od VTE. Nasljedni su, a prema nekim istraživanjima mogu se otkriti u 50% bolesnika u kojih se postavi dijagnoza prve, spontane epizode VTE. Osim toga, u skupini bolesnika s naslijeđenim oblicima trombofilije povećava se i rizik od ponavljanja epizoda venske tromboembolije. Snažni genetički čimbenici rizika koji dovode do hiperkoagulabilnog stanja uključuju manjak antitrombina, proteina C i S, a među umjerene genetičke čimbenike rizika ubrajaju se postojanje faktora V Leiden i protrombina G20210A. (16, 17).

1.4.2. Stečeni čimbenici

1.4.2.1. Životna dob

Prema epidemiološkim studijama, incidencija VTE u populaciji starijoj od 70 godina doseže i do 700 slučajeva na 100 000 (9). Povećana incidencija u starijoj dobi rezultat je koegzistencije više bolesti i stanja koja rezultiraju ozljedom endotela, smanjenim protokom krvi i aktivacijom čimbenika koagulacije (18).

1.4.2.2. Operacijski zahvati

Rizik od tromboze ovisi o tipu operacijskog zahvata i prisutnosti drugih čimbenika rizika. Postupci povezani s posebno visokim rizikom od tromboze uključuju ortopedske, vaskularne i neurokiruške operacijske zahvate. Operacijom inducirana hiperkoagulabilnost objašnjava se proinflamatornim stanjem koje sekundarno uzrokuje povišenje razine prokoagulantnih tvari poput FVIII i fibrinogena, te povećanje ekspresije TF-a. Vrhunac incidencije postoperativne VTE javlja se u prvih sedam dana nakon operacijskog zahvata, a rizik ostaje povišen nekoliko mjeseci nakon što je zahvat izveden. Prema kliničkom istraživanju koje se bavilo praćenjem ishoda u bolesnika podvrgnutih ortopedskom zahvatu, incidencija VTE kroz prva tri postoperativna mjeseca bila je 3,2%, a incidencija fatalne PE bila je 0,1% (16, 17, 19, 20).

1.4.2.3. Smanjena pokretljivost

Glavni uzroci smanjene pokretljivosti povezani s VTE su imobilizacija ekstremiteta, hospitalizacija i produljeno putovanje. Istraživanje provedeno na populaciji bolesnika starijih od 70 godina utvrdilo je da je rizik od tromboze povećan petnaest puta unutar prva 2 tjedna nakon hospitalizacije. Također je utvrđeno da povećan rizik od tromboze perzistira tijekom 3 mjeseca u bolesnika s prijelomom ili ozljedom donjeg ekstremiteta, imobilizacijom i drugim

oblicima smanjene pokretljivosti (21). Dugotrajno putovanje dovodi do trostrukog povećanja rizika, odnosno rizik raste 18% za svaka dodatna 2 sata putovanja (22).

1.4.2.4. Maligne bolesti

Incidencija VTE u skupini bolesnika s malignim tumorima ovisi o karakteristikama tumora (lokalizacija i stadij) i bolesnika te provedenim terapijskim postupcima (operacija tumora, kemoterapija, suportivna terapija). Svi aspekti Virchowljevog trijasa mogu odigrati ulogu u razvoju VTE povezane s malignomima. Istraživanja upućuju na to da sam tumor izravno i neizravno dovodi do hiperkoagulabilnog stanja koje je potaknuto oslobađanjem prokoagulantnih čimbenika poput TF -a iz tumorskog tkiva, kao i upalnom aktivacijom endotelnih stanica i trombocita (23).

1.4.2.5. Trudnoća i hormonska kontracepcija

Trudnoća stvara prolazno, hormonima izazvano, hiperkoagulabilno stanje koje se razvija kako bi prirodno zaštitilo žene od krvarenja pri porodu ili u slučaju pobačaja. Tijekom normalne trudnoće, razine FVII, FVIII, FX, fibrinogena, von Willebrandova faktora (vWF) i inhibitora aktivatora plazminogena-1 (engl. *Plasminogen activator inhibitor* – PAI-1) povećane su i vraćaju se na početne vrijednosti tek 8 tjedana nakon poroda. Trudnoća i razdoblje puerperija zasebno povećavaju rizik od DVT četrnaest puta. Rizik tijekom trudnoće ne razlikuje se ovisno o tromjesečju, ali je dokazano da duboka venska tromboza u trudnoći nešto češće zahvaća lijevu nogu i da je rizik posebno izražen nakon poroda carskim rezom (16).

Prema nekim studijama je utvrđeno da žene koje uzimaju hormonsku kontracepciju imaju povišenu razinu FVII, FVIII, FX, protrombina i fibrinogena. Rizik od venske tromboembolije u žena koje su na terapiji oralnim kontraceptivima trostruko je veći nego u populaciji žena koje ih ne uzimaju. Rizik je najveći tijekom prve godine terapije. Pokazalo se da smanjenje doze estrogena u pripravcima kontraceptiva može djelovati na smanjenje rizika VTE (17).

1.4.2.6. Pretilost

Osobe s pretilošću imaju povišene razine FVIII, FIX i PAI-1 koje vjerojatno pridonose povećanom riziku od VTE (17). Povišen indeks tjelesne mase (engl. *Body mass index* – BMI) predisponirajući je čimbenik za razvoj kardiovaskularnih bolesti. U meta-analizi, koja se bavila istraživanjem povezanosti kardiovaskularnih čimbenika rizika i venske tromboembolije, uočeno je da ispitanici s pretilošću imaju 2,33 puta veći rizik za razvoj VTE u odnosu na kontrole (24).

1.6. Patofiziologija venske tromboembolije

Tromboza je kritično zbivanje koje vodi nastanku DVT i PE (12). Nastaje u sklopu naslijeđenih i stečenih hiperkoagulabilnih stanja, kada je ravnoteža prokogulantnih i antikoagulantnih čimbenika poremećena u korist prokoagulansa (13).

Mehanizmi koji vode nastanku venske tromboze definirani su Virchowljevim trijasom i uključuju hiperkoagulabilnost, oštećenje endotela i vensku stazu (7). Svi poznati čimbenici rizika koji se povezuju s VTE u svojoj podlozi imaju barem jedan od navedenih patofizioloških procesa. Prema istraživanju koje je provedeno na 1231 bolesniku s dijagnosticiranom VTE, 96% ih je imalo jedan ili više čimbenika rizika. Istim istraživanjem utvrđeno je da se rizik od tromboembolije povećava proporcionalno broju predisponirajućih čimbenika (19).

1.6.1. Hiperkoagulabilnost

Trombofilija opisuje poremećaj u kojem postoji sklonost zgrušavanju krvi. Može je uzrokovati neravnoteža prokoagulantnih i antikoagulantnih tvari u krvi ili poremećaji u sustavu fibrinolize. Podložnost trombofiliji povezana je i s naslijednim poremećajima, dobi, velikim operacijskim zahvatima, traumom i imobilizacijom, malignomima, trudnoćom i hormonskom kontracepcijom, te pretilošću (17).

1.6.2. Oštećenje endotela

Endotelna stijenka krvnih žila u normalnim uvjetima ima važnu ulogu u sprječavanju zgrušavanja tako što osigurava glatku površinu i sloj glikokaliksa koji odbija vezanje trombocita i faktora zgrušavanja. Endotelne stanice na svojoj površini eksprimiraju različite antikoagulanse poput inhibitora tkivnog faktora, trombomodulina, heparinu slične proteoglikane i receptor na koji se veže protein C. Osim toga, endotelne stanice oslobađaju inhibitore trombocita, poput dušičnog oksida i prostaciklina. Kada nastupi oštećenje endotela, gube se njegova zaštitna svojstva poput glatkoće i sloja glikokaliksa, a aktivirane endotelne stanice smanje produkciju antikoagulansa i povećavaju ekspresiju prokoagulantnih čimbenika poput TF-a (17).

1.6.3. Venska staza

Usporavanje protoka krvi i venska staza olakšavaju nakupljanje prokoagulantnih proteaza poput trombina, što može dovesti do nadjačavanja antikoagulantnih sila i potaknuti proces formiranja tromba. Venska staza najvažniji je mehanizam koji dovodi do VTE povezane s operacijskom zahvatima, hospitalizacijom, paralizom, dugotrajnim mirovanjem, malignim bolestima, pretilošću, starenjem i dijelom trudnoćom, koja je po svojoj prirodi i hiperkoagulabilno stanje (17). Venski trombi nastaju u uvjetima niskog protoka i tlaka krvi, a s

obzirom da najčešće nastaju kao posljedica zastoja krvi ili hiperkoagulabilnosti, patološki se klasificiraju kao zastojni, crveni ili koagulacijski trombi (7).

Nakon formiranja početnog tromba, proces može imati nekoliko različitih ishoda:

1. propagaciju, pri kojoj se tromb širi i u konačnici uzrokuje okluziju vene;
2. fragmentaciju i embolizaciju, osnovni patofiziološki mehanizam koji povezuje DVT i PE;
3. rezoluciju koja nastaje kao posljedica aktivacije fibrinolitičkog sustava i dovodi do otapanja tromba;
4. organizaciju i rekanalizaciju tromba, pri čemu nastali tromb djeluje kao strano tijelo i potiče aktivaciju lokalne upalne reakcije, posljedica čega može biti ili organizacija tromba ili rekanalizacija prethodno okludirane vene (7, 25).

Nakon formacije tromba dolazi do povišenja kapilarnog tlaka, a posljedično nastaje transudacija krvi i stvaranje edema. U 50% bolesnika daljnja sudbina tako formiranog tromba je njegova liza i rekanalizacija s ponovnom uspostavom protoka krvi kroz venu unutar 3 mjeseca od tromboze (16).

Klinički tijek VTE različit je ukoliko se proces propagacije tromba nastavi. S obzirom da je najčešće ishodište PE upravo DVT potkoljenice, propagacija omogućuju širenje distalno formiranog tromba u poplitealnu i druge proksimalne vene, povećavajući tako rizik od fragmentacije i embolizacije s razvojem potencijalno fatalne PE (7, 25). Glavni uzrok fiziološke kompromitacije u sklopu akutne PE je anatomska opstrukcija, iako akutnom poremećaju pridonose i razne vazoaktivne i bronhoaktivne tvari poput serotonina. Te tvari oslobađaju se iz trombocita i uzrokuju poremećaj ventilacije i perfuzije. Kako zbog porasta tlaka u plućnoj cirkulaciji dolazi do preopterećenja desne strane srca, napetost stijenke desne klijetke raste i može uzrokovati dilataciju, disfunkciju i ishemiju desne klijetke. Iznenadna smrt obično je posljedica zatajenja desne strane srca u sklopu razvoja akutnog pućnog srca (25).

1.7. Klinička slika

Klinička prezentacija VTE može značajno varirati. U velikom broju slučajeva postavljanje dijagnoze izazovno je za kliničare jer su znakovi i simptomi DVT i PE nespecifični. Unatoč tome, klinička evaluacija bolesnika veoma je važna jer predstavlja osnovu na temelju koje se određuje radna dijagnoza, započinje dijagnostički algoritam i procjenjuje preddijagnostička ili klinička vjerojatnost VTE (8).

Tipični simptomi DVT uključuju bolnost, težinu i grčeve u donjim ektremitetima, posebice u potkoljenici. Simptomi mogu progredirati tijekom nekoliko dana i u određenom trenutku rezultirati pogoršanjem u smislu nastanka edema ili diskoloracije ekstremiteta. Međutim, progresija simptoma ne mora uvijek biti tipična. U slučaju postoperativne DVT, bolesnici mogu biti asimptomatični i prezentirati se tek simptomima dispneje u sklopu posljedične PE (27).

U razdoblju kada nisu postojali objektivni testovi za dijagnosticiranje DVT, opisan je i velik broj kliničkih znakova koji se danas koriste u evaluaciji bolesnika. Opći znakovi DVT su povišenje tjelesne temperature (Mischaelisov znak) i povećanje srčane frekvencije (Mahlerov znak (8, 26). Znakovi koji upućuju na pojavu bolnosti raznoliki su i ispituju se na različite načine. Najpoznatiji je Homanov znak koji opisuje izrazitu bolnost u potkoljenici koja se javlja pri pasivnoj dorzifleksiji stopala. Pokušaj stupnjevanja bolnosti prilikom izazivanja Homanova znaka rezultirao je opisivanjem Loewenburgova testa. Postupak se izvodi tako da se oko mišića potkoljenice postavi manžeta koja se napuhuje i istovremeno mjeri tlak te određuje razina tlaka koja dovodi do pojave bolnosti u bolesnika (28). Pojava bolnosti u pokoljenici pri ekstenziji u koljenom zglobu naziva se Siggov znak. Znakovi koji upućuju na vensku stazu ovise o mjestu tromoze u dubokim venama donjih ekstremiteta, a uključuju plavkastu diskoloraciju, sjaj i napetost kože, cijanozu kože zahvaćenog uda te proširenje potkožnih vena koje se naziva Prattovim znakom (8).

Za donošenje odluka o daljnjoj dijagnostici i terapiji, najvažnije je podijeliti bolesnike s PE na temelju hemodinamske stabilnosti (8). Hemodinamski nestabilni bolesnici su oni u kojih je došlo do razvoja hipotenzivnog šoka, sa sistoličkim krvnim tlakom ≤90 mmHg ili padom sistoličkog krvnog tlaka za ≥40 mmHg tijekom najmanje 15 minuta, a u odsutnosti novonastale aritmije, hipovolemije ili sepse. Navedeni kriteriji opisuju klinički masivnu PE (29). S druge strane kliničkog spektra nalaze se bolesnici koji su hemodinamski stabilni i svrstavaju se u skupinu klinički nemasivne PE, te mogu biti normotenzivni. Obično se prezentiraju simptomima poput dispneje i boli s intolerancijom napora (30). Bol u prsima u tih bolesnika može upućivati na ishemiju desnog ventrikula (31).

Klinički masivna PE koja okludira glavnu plućnu arteriju može uzrokovati iznenadnu smrt. Submasivna i nemasivna PE imaju manje izraženu simptomatologiju, a nastup simptoma može biti iznenadan ili postupan s razvojem tijekom nekoliko dana. Klinička varijabilnost prezentacije i tijeka PE često je razlog postavljanja pogrešne, odnosno kasne dijagnoze (32).

Bolesnicima koji prežive akutnu epizodu tromboembolije, često zaostaju kronične posljedice. U tu skupinu poremećaja ubrajaju se posttrombotični sindrom (33) i tromboembolijska plućna hipertenzija (34). Posttrombotični sindrom manifestira se kroničnim oticanjem potkoljenica s posljedičnim promjenama na koži poput pigmentacije ili u ekstremnim oblicima posttrombotičnog sindroma, razvojem venskih ulkusa. Prema nekim istraživanjima posttrombotični sindrom se razvija u 43% bolesnika nakon dijagnoze simptomatske DVT. S druge strane, kronična tromboembolijska plućna hipertenzija definirana srednjim plućnim arterijskim tlakom većim od 25 mmHg, koji traje 6 mjeseci nakon dijagnoze PE, javlja se u 2-4% bolesnika nakon akutne PE. Očekivano trajanje života bolesnika s plućnom hipertenzijom skraćuje se, a bolesnici često umiru iznenadnom srčanom smrti. Zapravo, smrt je obično posljedica progresivne plućne hipertenzije koja kulminira zatajenjem desne klijetke (35, 36).

1.8. Preddijagnostička procjena

Klinička procjena vjerojatnosti VTE prvi je korak u dijagnostičkom algoritmu. Osjetljivost i specifičnost individualnih simptoma VTE niska je za postavljanje dijagnoze. Međutim, različiti modeli predviđanja kliničke vjerojatnosti dijagnoze, koji kombiniraju kliničke simptome i znakove VTE, omogućuju podjelu bolesnika u skupine niskog, srednjeg i visokog rizika od postavljanja dijagnoze. Kada se kombiniraju s dijagnostičkim testovima, povećavaju njihovu osjetljivost i specifičnost te omogućuju donošenje odluke o daljnjem postupanju u dijagnostičkom i terapijskom smislu (37, 38). Dokazano je da se u bolesnika s malom vjerojatnošću dijagnoze na temelju kliničke procjene, VTE može isključiti ukoliko postoji normalan nalaz D-dimera. Isto tako, modeli predviđanja omogućuju prepoznavanje bolesnika kojima je potrebno započeti antikoagulantnu terapiju prije pristizanja rezultata specifičnih laboratorijskih testova (39).

Tablica 1. prikazuje najčešće korištene modele predviđanja, Wellsove kriterije (engl. *Well's score*) i Geneva kriterije (engl. *Geneva score*), koji su u kliničkim su istraživanjima pokazali sličnu prediktivnu točnost (40).

Tablica 1. Wellsovi i Geneva kriteriji. Preuzeto i prilagođeno prema referenciji (40).

Wellsovi kriteriji	**Bodovi**	**Geneva kriteriji**	**Bodovi**
Prethodna epizoda PE[b] ili DVT[a]	+ 1,5	Prethodna epizoda PE[b] ili DVT[a]	+ 2
Srčana frekvencija >100 u minuti	+ 1,5	Srčana frekvencija >100 u minuti	+ 1
Operacijski zahvat ili imobilizacija	+ 1,5	Operacijski zahvat	+ 3
Klinički znakovi DVT[a]	+ 3	Dob (u godinama)	
Alternativna dijagnoza manje vjerojatna	+ 3	60-79	+ 1
Hemoptiza	+ 1	≥ 80	+ 2
Maligna bolest	+ 1	P_aCO_2[c]	
		< 4,8 kPa (36 mm Hg)	+2
		4,8-5,9 kPa (36-38,9 mm Hg)	+1
		P_aO_2[d]	
		< 6,5, kPa (48,7 mm Hg)	+ 4
		6,5-7,99 kPa (60-71,2 mm Hg)	+ 3
		8-9,49 kPa (60-71,2 mm Hg)	+ 2
		9,5-10,99 kPa (71,3-82,4 mm Hg)	+ 1
		Atelektaza	+ 1
		Podizanje hemidijafragme	+ 1
Klinička vjerojatnost dijagnoze		Klinička vjerojatnost dijagnoze	
Niska	0-1	Niska	0-4
Srednja	2-6	Srednja	5-8
Visoka	≥7	Visoka	≥ 9

[a] Duboka venska tromboza;
[b] Plućna embolija
[c] Parcijalni tlak ugljikova dioksida u arterijskoj krvi
[d] Parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

1.9. Dijagnostika

1.9.1. Laboratorijska dijagnostika

Selektivna primjena laboratorijskih testova vrlo je korisna u dijagnostici VTE (41).

D-dimer je produkt degradacije fibrina. Može se odrediti u plazmi kvantitativnim ELISA testom (engl. *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) koji u slučaju negativnog rezultata može isključiti VTE u oko 30% bolesnika (42, 43). Koncentracije D-dimera u plazmi povišene su u bolesnika s akutnim tromboembolijama. Test ima visoku osjetljivost i mjerenje razine D-dimera korisno je u isključivanju dijagnoze u bolesnika koji na temelju kliničke procjene imaju nisku ili srednju vjerojatnost da su razvili VTE, međutim specifičnost mu je ograničena. Vrijednosti su mu povišene u različitim kliničkim stanjima poput: infarkta miokarda, pneumonije, sepse, karcinoma, postoperativnih stanja i u trudnica. Iz tog su razloga rijetko korisni u dijagnostici VTE u hospitaliziranih bolesnika (44).

Troponin i natriuretički peptidi, poput N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida (engl. *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide* – NT-proBNP) korisni su testovi u dijagnostici srčanog zatajenja. Povišene vrijednosti visoko osjetljivog troponina T (engl. *High-sensitivity troponin T* – hs-troponin T) smatraju se markerom srčane nekroze, dok povišene vrijednosti NT-proBNP-a upućuju na opterećenje volumenom i rastezanje stijenke srčanih klijetki. U prospektivnom istraživanju koje je tijekom 10 godina pratilo 13 719 muškaraca i žena koji u anamnezi nisu imali vensku trombozu, bolest koronarnih arterija ni srčano zatajenje, utvrđeno je da su povišene vrijednosti hs-troponina T i NT-proBNP-a bile povezane s pojavom VTE (45). Osim toga, vrijednosti markera srčanog oštećenja i disfunkcije bile su značajno više u bolesnika s masivnom PE, u usporedbi sa skupinama bolesnika koji su imali klinički submasivnu ili nemasivnu PE. Zbog toga se mogu koristiti u svrhu stratifikacije bolesnika u skupine (46).

1.9.2. Slikovne metode

Ultrazvuk vena nogu zlatni je standard za dijagnosticiranje DVT (47). Točnost pretrage povećava se primjenom Doppler ultrazvuka. Doppler ultrasonografija kao dodatna dijagnostička metoda omogućuje vizualizaciju vena te brzine i smjera protoka krvi kroz njih (48). Kriteriji za potvrdu dijagnoze DVT ultrazvukom su nekompresibilnost vene, direktna vizualizacija tromba i abnormalan nalaz na Doppler ultrazvuku (37).

CT–angiografija plućnih arterija (engl. *Computed tomography pulmonary angiography* – CTPA) omogućuje direknu vizualizaciju embolusa kao defekata u punjenju kontrasta u plućnim arterijama (49). Ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost, što je čini dijagnostičkom metodom izbora za isključenje dijagnoze PE (50). U kombinaciji s kliničkom procjenom vjerojatnosti dijagnoze PE na temelju Wellsovih kriterija, povećava joj se i pozitivna prediktivna vrijednost u bolesnika sa srednjim ili visokim rizikom od PE (pozitivna prediktivna vrijednost iznosi 92-96%) (51).

1.9.3. Ostale dijagnostičke metode

Elektrokardiografija u bolesnika s PE može prikazati nekoliko abnormalnosti koje upućuju na opterećenje desnog ventrikula, od kojih su najčešće srčana frekvencija >100/minuti, S1Q3T3 uzorak, kompletni blok desne grane, inverzija T-vala u prekordijalnim odvodima V1-V4, ST elevacija u aVR-u te atrijska fibrilacija (52).

Radiografija prsnoga koša pokazuje abnormalnosti u prisutnosti PE, ali većina nalaza poput atelektaze ili pleuralnog izljeva nedovoljno je specifična te se uglavnom primjenjuje u diferencijalno-dijagnostičke svrhe (53).

Ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija danas je uglavnom zamjenjena CT-angiografijom plućnih arterija, ali ostaje metoda izbora u bolesnika s kontraindikacijama za CT poput alergije na kontrast, bolesti bubrega i trudnoće (54).

MR venografija (MRV) uz primjenu gadolinijeva kontrasta može poslužiti kao alternativna u dijagnosticiranju DVT u stanjima kada primjena ultrazvuka nije izvediva ili je neadekvatna. MR plućna angiografija (MRPA) vrijedna je dijagnostička metoda u bolesnika sa sumnjom na PE, posebice onih koji imaju kontraindikacije za primjenu kontrasta ili mlađih bolesnika s niskom kliničkom vjerojatnošću za postavljanje dijagnoze PE (55). Zbog tehničkih ograničenja, nedostupnosti i visokog troška primjena MRV i MRPA ipak ostaje u drugom planu dijagnosticiranja VTE (56).

Ehokardiografija može poslužiti u procjeni funkcije desne klijetke u sklopu PE, ali nije pouzdana metoda jer većina bolesnika s PE ima normalan nalaz. (57). Svakako ima važnu ulogu u dijagnosticiranju masivnih PE koje dovode do kardiogenog šoka te je u tim slučajevima glavna metoda za potvrdu etiologije hemodinaske nestabilnosti bolesnika (58).

1.10. Terapijske opcije

1.10.1. Antikoagulantna terapija

Učinkovita primjena antikoagulantne terapije temeljna je opcija u liječenjuVTE (59). Standarda antikoagulantna terapija dugo se vremena sastojala od primjene niskomolekularnog (engl. *Low molecular weight heparin* – LMWH) ili nefrakcioniranog heparina (engl. *Unfractionated heparin* – UFH) i antagonista vitamina K (eng. *Vitamin K antagonist* – VKA) (60). Uvođenje novih oralnih antikoagulansa (eng. *Novel oral anticoagulants* – NOACs) koji se mogu primjenjivati u fiksnim doazama, bez potrebe za laboratorijskim praćenjem i prilagodbom doze uvelo je značajnu promjenu u načinu liječenja bolesnika s venskom tromboembolijom. Radi se o sintetskim, selektivnim i reverzibilnim inhibitorima faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban i edoksaban) ili trombina (dabigatran) (59). U izboru antikoagulantih lijekova postoje tri osnovna pristupa:

1. parenteralna antikoagulantna terapija s primjenom UFH, LMWH ili fondaparinuksa s prelaskom na terapiju varfarinom;
2. parenteralna antikoagulantna terapija tijekom 5 dana, nakon čega se prelazi na nove oralne antikoagulanse poput dabigatrana ili edoksabana;
3. oralna antikoagulantna terapija rivaroksabanom ili apiksabanom bez prethodne primjene parenteralne terapije (37).

Liječenje se prema preporukama Europskog kardiološkog društva odvija u tri faze:

1. Inicijalno liječenje provodi se u razdoblju od prvih 5 do 21 dan od postavljanja dijagnoze. Tijekom tog razdoblja bolesnici primaju parenteralnu terapiju, a onda se prelazi na terapiju antagonistima vitamina K ili primjenu direktnih oralnih antikoagulansa;
2. Obavezno liječenje provodi se tijekom prvih 3 do 6 mjeseci. Bolesnici se u tom razdoblju liječe antagonistima vitamina K ili novim oralnim antikoagulansima;
3. Odluka o produljenju liječenja na razdoblje dulje od prvih 3 do 6 mjeseci temelji se na odnosu rizika od krvarenja i potencijalne koristi u sprječavaju rekurentnih epizoda. U kliničkoj praksi postoje posebna prediktivna pravila za prepoznavanje bolesnika koji imaju nizak rizik rekurentne epizode. Korist od dugoročnog liječenja imaju bolesnici s ponavljanim epizodama VTE ili pozitivnom obiteljskom anamnezom VTE, bolesnici s trombofilijom ili stanjima koja nose visok rizik od tromboze, te bolesnici s prvom neprovociranom, ali teškom epizodom VTE koji imaju nizak rizik krvarenja (37, 61).

1.10.2. Fibrinolitička terapija

Za razliku od standardne antikoagulantne terapije koja sprječava progresiju tromboze, fibrinolitička terapija omogućuje razgradnju formiranog tromba aktivacijom plazmatskog proenzima plazminogena u aktivni oblik plazmin. Plazmin potom uzrokuje degradaciju fibrina u topive peptide (62). Rana rezolucija opstrukcije plućne arterije vodi brzom smanjenju plućnog arterijskog tlaka i otpora u plućnom krvotoku, s posljedičnim poboljšanjem funkcije desnog ventrikula (63). Fibrinolitička terapija je metoda izbora u visokorizičnih bolesnika s klinički masivnom PE i perzistentnom hipotenzijom ili šokom (64). Meta-analiza o usporedbi samostalne primjene antikoagulantne terapije u odnosu na kombinaciju sistemske fibrinolitičke terapije i antikoagulantne terapije u liječenju visokorizične PE, došla je do zaključka da primjena fibrinolize smanjuje mortalitet i rekurente epizode PE (65). Iako može biti korisna u bolesnika koji imaju simptome PE tijekom 6 do 14 dana, najbolji učinak postiže se primjenom fibrinolitičke terapije u prvih 48 sati od nastupa simptoma (66). S druge strane, primjena se ne preporučuje u bolesnika sa srednjerizičnom ili klinički submasivnom PE budući da rizik od komplikacija uzrokovanih krvarenjem nadilazi prednosti fibrinolitičke terapije u navedenoj populaciji bolesnika (67).

1.10.3. Farmakomehanička terapija

U istraživanju provedenom na bolesnicima s masivnom i submasivnom PE, kateterom usmjerena mehanička ili farmakomehanička trombektomija pokazala se uspješnom u hemodinamskoj stabilizaciji te sprječavanju razvoja plućne hipertenzije i opterećenja desnog ventrikula. Uspjeh u navedenim ishodima postignut je u 86% od ukupno 28 bolasnika s masivnom, i 97% od ukupno 73 bolesnika sa submasivnom PE (68). Dodatno, farmakomehanička trombektomija pokazala je prednosti u odnosu na sistemsku fibrinolitičku terapiju zbog manjeg rizika od krvarenja (37).

1.10.4. Plućna embolektomija

Plućna embolektomija operacijski je zahvat u kojem se pristup embolusu osigurava izvođenjem incizije plućne arterije, nakon čega se embolus pod direktnim nadzorom može odstraniti iz plućnih arterija i njihovih segmentalnih grana. Multidisciplinarnim pristupom sa individualiziranim postavljanjem indikacije za embolektomiju prije hemodinamskog kolapsa, perioperativni mortalitet kreće se do 6% (69).

1.10.5. Postavljanje filtera u donju šuplju venu

Venski filter obično se postavlja u infrarenalni segment donje vene šuplje (engl. *Inferior vena cava* – IVC) u svrhu prevencije rekurentne VTE koja rezltira PE. Postupak je indiciran u bolesnika s akutnom PE koji imaju apsolutne kontraindikacije za primjenu antikoagluante terapije, u bolesnika koji dožive masivno krvarenje tijekom akutne faze te u onih s potvrđenom dijagnozom rekurentne PE unatoč adekvatnoj antikoagulantnoj terapiji (38). Postavljanje IVC filtera nosi rizik za razvoj tromboze na mjestu implementacije filtera, pa je njihova primjena još uvijek predmet rasprave (70). Primjena IVC filtera ne preporuča se u bolesnika s akutnom DVT ili PE koji su na antikoagulantnoj terapiji (61).

1.10.6. Kompresija

U bolesnika s DVT koji se prezentiraju simptomima venske staze, u svrhu sprječavanja kroničnih stanja poput posttrombotičnog sindroma, mogu se primijeniti kompresivne čarape. Učinkovitost njihove primjene ostaje dvojbena, ali smatraju se opravdanima u kontroli venskih simptoma u bolesnika s akutnom proksimalnom DVT nogu (71).

1.11. Infekcija virusom SARS-CoV-2

COVID-19 (engl. *Coronavirus disease 2019*) zarazna je bolest uzrokovana virusom SARS-CoV-2 (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*). Prvi slučajevi bolesti zabilježeni su u kineskom gradu Wuhanu, tijekom prosinca 2019. godine, odakle se infekcija brzo proširila po svijetu (72). Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) proglasila je globalnu pandemiju virusom 11. ožujka 2020. godine (73).

1.11.1. Epidemiologija

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), u svijetu je do 8. kolovoza 2021. godine potvrđeno 202 138 110 slučajeva infekcije SARS-CoV-2 virusom i 4 285 299 smrtnih ishoda (74). Prvi slučaj infekcije SARS-CoV-2 virusom u Hrvatskoj zabilježen je 25. veljače 2020. godine, a do 8. kolovoza 2021. godine potvrđeno je ukupno 365 097 slučajeva infekcije te je zabilježen 8 271 smrtni ishod (75).

Meta-analiza koja je sažela podatke o kliničkim karakteristikama COVID-19 bolesnika iz istraživanja objavljenih u prvim mjesecima pandemije, utvrdila je da je srednja dob bolesnika bila 46,7 godina, 51,8% oboljele populacije činili su muškarci, 22,9% bolesnika imalo je tešku bolest, a stopa mortaliteta iznosila je 5,6%. Imunosupresija, dijabetes i maligne bolesti bili su čimbenici rizika za razvoj težeg oblika bolesti, dok su starija dob, muški spol, dijabetes i hipertenzija bili povezani s većom stopom mortaliteta (76).

1.11.2. Etiopatogeneza

SARS-CoV-2 je ovijeni virus s jednolančanom, pozitivno usmjerenom ribonukleinskom kiselinom (RNK) iz obitelji *Coronaviridae*. Skupina koronavirusa dobila je naziv prema karakterističnom izgledu virusne čestice koja nalikuje na krunu (lat. *corona*). Virusna ovojnica SARS-CoV-2 virusa sastoji se od lipidnog dvosloja u koji su usidreni proteini membrane, ovojnice i patogenetski najznačajniji strukturni S-protein (engl. *Spike glycoprotein*) (77).

Virusni S-protein ima važnu ulogu u načinu na koji SARS-CoV-2 inficira ljudske stanice. Pokazuje visoku razinu afiniteta prema receptorima za angiotenzin konvertirajući enzim 2 (engl. *Angiotensin-converting enzyme 2* – ACE-2) koji se nalazi na površini ljudskih stanica. Alveolarne epitelne stanice imaju visoku razinu ekspresije navedenih receptora što olakšava infekciju dišnog sustava i zbog čega je COVID-19 primarno respiratorna bolest. Međutim, receptori za ACE-2 eksprimirani su i na stanicama drugih tkiva, uključujući endotelne stanice krvnih žila, tkivo srca, crijeva i bubrega, zbog čega su i drugi organski sustavi podložni infekciji SARS-CoV-2 virusom (78).

Iako se na početku pandemije smatralo da se prijenos infekcije odvija kapljičnim putem i većim česticama koje se odlažu na površine, naknadno je utvrđeno da glavnu ulogu u prijenosu SARS-CoV-2 virusa među ljudima imaju manje čestice aerosola koje nastaju prilikom kihanja, kašljanja, disanja i govora zaraženih osoba te se zbog svoje veličine duže zadržavaju u zraku i omogućuju lakši prijenos infekcije. Nakon infekcije nastupa period inkubacije prije pojave kliničkih znakova i simptoma. Tijekom tog razdoblja, koje za SARS-CoV-2 traje od 2 do 14 dana, virus se veže za stanice i inficira ih, replicira svoj genom i širi se kako bi inficirao susjedne stanice. Nakon razdoblja inkubacije infekcija napreduje od predsimptomatske faze (1 do 3 dana) kroz simptomatsku infekciju (2 do 4 tjedna) do produžene postsimptomatske faze ili faze oporavka (2 do 8 tjedana) (78, 79).

1.11.3. Klinička slika

COVID-19 bolest ima širok spektar kliničkih prezentacija, od asimptomatskih slučajeva preko blažih oblika bolesti sve do akutnog respiratornog distresa (80). Prema smjernicama američkog Nacionalnog instituta za zdravlje (engl. *National Institutes of Health* – NIH), odrasle osobe sa SARS-CoV-2 infekcijom mogu se grupirati u 5 skupina na temelju težine kliničke slike:

1. Asimptomatska ili presimptomatska infekcija: Pojedinci koji su pozitivni na SARS-CoV-2 infekciju prema rezultatima PCR (engl. Polymerase chain reaction – PCR) testa ili antigenskog testa, ali nemaju simptome COVID-19 bolesti;
2. Blaga bolest: Pojedinci koji imaju bilo koji od različitih znakova i simptoma nekompliciranе COVID-19 bolesti (poput povišene temperature, kašlja, grlobolje, malaksalosti, glavobolje, bolova u mišićima, mučnine, povraćanja, proljeva, gubitka okusa i mirisa), ali koji nemaju dispneju ili abnormalnosti na rendgenskoj snimci prsnoga koša;
3. Umjerena bolest: Pojedinci koji imaju znakove zahvaćenosti donjih dišnih puteva tijekom kliničke procjene ili rendgenskog snimanja prsnoga koša, ali u kojih je saturacija kisikom (SpO2) na sobnom zraku ≥94%;
4. Teška bolest: Pojedinci u kojih je saturacija kisikom (SpO2) na sobnom zraku <94%, omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi prema udjelu udahnutog kisika (PaO2/FiO2) <300 mmHg, frekvencija disanja >30 udisaja u minuti ili u kojih postoji infiltracija >50% plućnog parenhima;
5. Kritična bolest: Bolesnici koji imaju respiratorno zatajenje, septički šok i/ili multiorgansko zatajenje (81).

Uobičajene komplikacije među hospitaliziranim bolesnicima koji boluju od COVID-19 bolesti uključuju upalu pluća, akutni respiratorni distres sindrom (engl. *Acute respiratory distress syndrome* – ARDS), akutnu ozljeda bubrega (engl. *Acute kidney injury* –AKI) i akutnu ozljedu jetre. Sve se češće bilježe akutno zatajenje srca, disritmije i miokarditis. Od 10 do 25% hospitaliziranih ima protrombotsku koagulopatiju koja rezultira venskim i arterijskim tromboembolijskim događajima. U bolesnika liječenih na jedinicama intenzivnog liječenja stopa mortaliteta doseže i do 40% (82).

Postakutni COVID-19 sindrom definira se kao perzistencija simptoma i/ili odgođenih, odnosno dugotrajnih komplikacija SARS-CoV-2 infekcije nakon 4 tjedna od početka simptoma. Može se podijeliti na subakutnu ili produljenu simptomatsku COVID-19 bolest, koja uključuje simptome i abnormalnosti prisutne nakon 4 do12 tjedana od akutne bolesti i kronični ili post-COVID-19 sindrom, koji uključuje simptome i abnormalnosti koji traju ili su prisutni nakon 12 tjedana od početka akutne bolesti i koji se ne mogu objasniti alternativnim dijagnozama (83, 84).

1.11.4. Dijagnostika

Zbog nespecifične prezentacije COVID-19 bolesti i u svrhu kontrole širenja infekcije važno je provesti laboratorijsko ispitivanje radi specifične identifikacije simptomatskih osoba zaraženih SARS-CoV-2 virusom. Postoje tri vrste testova koji se mogu koristiti za utvrđivanje postojeće ili preboljele infekcije:

1. Lančana reakcija polimeraze s reverznom transkripcijom (engl. *Real-Time Polymerase Chain Reaction* – RT-PCR) za SARS-CoV-2 osmišljen je za otkrivanje virusne RNK. Provodi se na uzorcima iz dišnih putova dobivenim raznim metodama. Pozitivan rezultat vrlo je specifičan i upućuje na prisutnost virusne nukleinske kiseline, ali čak i nakon što simptomi nestanu RT-PCR može detektirati ostatke virusa i zbog toga pozitivan rezultat ne mora nužno ukazivati na to da je osoba zarazna i zahtijeva izolaciju (82, 85);
2. Antigenski testovi omogućuju detekciju proteina s površine virusne čestice. U slučaju koronavirusa to su obično proteini površinskih šiljaka. Antigeni SARS-CoV-2 mogu se otkriti prije početka simptoma COVID-19 bolesti (čim se pojave čestice virusa SARS-CoV-2) s bržim rezultatima ispitivanja, ali manjom osjetljivosti od PCR testova na virus (86);

3. Serološki testovi otkrivaju antitijela koja se proizvode kao odgovor imunosnog sustava na SARS-CoV-2 infekciju. Pozitivan rezultat sugerira da je osoba potencijalno bila izložena virusu. Međutim, ne smiju se koristiti kao dokaz trenutne infekcije (86).

Osim testova za dokazivanje akutne i preboljele infekcije SARS-CoV-2 virusom, u dijagnostici COVID-19 bolesti u obzir se uzima i širok raspon laboratorijskih abnormalnosti, uključujući povišenje razine C-reaktivnog proteina (CRP), laktat dehidrogenaze (LDH) te jetrenih transaminaza. Najčešća hematološka abnormalnost je limfopenija. U kombinaciji s koagulopatijom, čest nalaz je i umjereno produljenje protrombinskog vremena (PV), blaga trombocitopenija te povišenje D-dimera (82).

Karakterističan radiološki nalaz na snimkama prsnoga koša u simptomatskih bolesnika s COVID-19 bolesti su znakovi konsolidacije i infiltrati po tipu mliječnoga stakla (engl. *Ground glass opacities* – GGO) obično s bilateralnom i perifernom distribucijom promjena (87).

1.11.5. Liječenje i prevencija

Povjerenstvo za primjenu lijekova u liječenju i profilaksi COVID-19 uključujući antivirusne i imunomodulacijske lijekove, u skladu s postojećim znanstvenim dokazima i preporukama međunarodnih relevantnih institucija, određeno od strane ministra zdravstva Vlade Republike Hrvatske, objavilo je nadopunu Smjernica za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) 19. studenoga 2020. godine. Prema smjernicama, nakon procjene težine kliničke slike, liječenje bolesnika s COVID-19 bolesti uključuje simptomatsku i etiološku terapiju (88).

Remdesivir se preporuča za bolesnike s težom pneumonijom (SpO2 <93% na sobnom zraku) koji imaju urednu funkciju bubrega. Terapiju je potrebno započeti što ranije, ali se njegova primjena ne preporuča nakon petnaestog dana bolesti, osim u imunokompromitiranih osoba (88).

Kortikosteroidi su se pokazali učinkoviti u liječenju teškog i kritičnog oblika COVID-19 bolesti nakon sedmog dana bolesti, a terapija se provodi tijekom deset dana ili kraće, ovisno o duljini hospitalizacije bolesnika. Preporuča se primjena deksametazona ili metilprednizolona, osim u slučaju postojanja kontraindikacija. Više doze preporučene su u liječenju bolesnika s ARDS-om koji su na terapiji kisikom ili se mehanički ventiliraju (88).

Anatagonisti interleukina 6 (IL-6) preporučuju se u svrhu imunomodulacijskog liječenja COVID-19 bolesti samo u okviru kliničkih studija te u skladu s indikacijama definiranima u njima (88).

Primjenu tocilizumaba treba razmotriti u bolesnika s dokazanom bolesti i pogoršanjem kliničkog stanja, progresijom hipoksemije i sindromom prekomjernog lučenja citokina (88).

Navedenim antivirusnim i imunomodulacijskim lijekovima se u slučaju kliničke sumnje na koinfekciju mogu dodati i drugi antimikrobni lijekovi (88).

Simptomatsko liječenje uključuje nadomjesnu terapiju kisikom na nosni kateter ili preko maske, antitrombotičku profilaksu, antipirezu te primjenu drugih lijekova po potrebi bolesnika (88).

Prema preporukama Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, opće mjere prevencije širenja SARS-CoV-2 infekcije uključuju pridržavanje higijenskih mjera (često pranje ruku, dezinfekcija često korištenih površina, prekrivanje usta i nosa prilikom kihanja i kašljanja, izbjegavanje dodirivanja očiju, nosa i usta rukama), održavanje fizičkog razmaka, izbjegavanje većih okupljanja i tjelesnog doticaja s drugim ljudima, primjena maski za lice, informiranje o bolesti te cijepljenje (89).

1.11.6. Povezanost venske tromboembolije i infekcije SARS-CoV-2 virusom

Epidemiološke studije odavno su prepoznale upalne bolesti i infekcije kao čimbenike rizika za razvoj venske tromboze (90). Infekcije ponovno dolaze u središte pozornosti tijekom pandemije izazvane SARS-CoV-2 virusom i otkrićem da je bolest COVID-19 povezana s povećanom incidencijom tromboembolijskih komplikacija (91).

Trombotske manifestacije COVID-19 bolesti uzrokovane su sposobnošću SARS-CoV-2 virusa da inficira endotelne stanice putem receptora za ACE-2, koji je izražen na njihovoj površini. Hiperinflamatorno stanje uzrokovano SARS-CoV-2 infekcijom uzrokuje povišenje razine proupalnih citokina, što pokreće više prokoagulantnih mehanizama i remeti antikoagulacijski sustav dovodeći do trombotske mikroangiopatije (92, 93). Među proupalnim citokinima, IL-6 smatra se najvažnijim posrednikom aktivacije koagulacijskog sustava (94). Osim toga, ozljeda endotelnih stanica i izlaganje TF-a može snažno aktivirati koagulacijski sustav. Nadalje, S-protein virusa snižava ekspresiju ACE-2 što rezultira aktivacijom renin-angiotenzinskog sustava (engl. *renin-angiotensin sytem* – RAS), nakon čega slijedi adhezija i agregacije trombocita (95). U kliničkim istraživanjima utvrđeno je da približno 20% oboljelih od COVID-19 bolesti i gotovo svi bolesnici s teškom i kritičnom bolesti razviju teži poremećaj koagulacije (96). U takvih bolesnika poremećaji koagulacijskih parametara uključuju povišenu razinu D-dimera, smanjenje broja trombocita, produljenje protrombinskog i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV), a neki od navedenih parametara u bolesnika s COVID-19 bolesti imaju i prognostičko značenje (97, 98).

Meta-analizom koja je uključila 39 studija utvrđeno je da udružena incidencija PE i VTE u bolesnika s teškom COVID-19 bolesti iznosi 17%, odnosno 42%. Laboratorijski nalazi otkrili su da su broj neutrofila, razine fibrinogena, D-dimera i C-reaktivnog proteina (engl. *C-reactive protein* – CRP) bile značajno više u COVID-19 bolesnika s tromboembolijskim događajima u odnosu na kontrolnu skupinu COVID-19 bolesnika. Osim toga, uočena je i pojava limfopenije. Navedeno istraživanje pokazalo je da je 45% bolesnika s COVID-19 bolesti koji su imali i VTE razvilo teško ili kritično kliničko stanje (97).

U usporedbi s predpandemijskim podacima o učestalosti VTE komplikacija u kritično bolesnih, stopa učestalosti VTE je dva do deset puta veća u kritično bolesnih s COVID-19 bolesti (99). Poissy i sur. usporedili su učestalost PE u COVID-19 bolesnika i bolesnika primljenih na istu jedinicu intenzivne njege zbog komplikacija gripe godinu dana prije. Pronašli su dvostruko veću stopu PE u bolesnika koji imaju COVID-19 (100). Istraživanja su također pokazala kako je među VTE komplikacijama COVID-19 bolesti neuobičajeno visoka prevalencija PE, a relativan nedostatak dokaza o pridruženoj DVT upućuju na *in situ* mehanizam nastanka tromboze u plućima. Na to upućuje i niz obdukcijskih izvještaja u bolesnika sa SARS-CoV-2 infekcijom koji su otkrili visok udio mikrotromba u plućnim arterijama (100). Dodatno, prevalencija asimptomatske DVT od 46,1 do 85,4% u hospitaliziranih COVID-19 bolesnika koju su prijavili Zhang i sur. i Ren i sur., sugerira da embolusi koji potječu od duboke tromboze vena donjih ekstremiteta također doprinose povećanju udjela PE u navedenoj populaciji bolesnika (101, 102).

Osim u tijeku akutne COVID-19 bolesti, hematološke komplikacije uključujući VTE, spominju se i u sklopu post-COVID-19 sindroma. Međutim veće studije koje pokušavaju dati odgovore vezane uz problematiku VTE u sklopu post-COVID-19 sindroma još uvijek se provode (103).

Dodatno, u pandemijskim uvjetima su osim infekcije prepoznati i drugi čimbenici koji bi mogli utjecati na rizik od VTE. Tako je istraživanje koje su proveli Slišković i sur. u KBC-u Zagreb pokušavalo utvrditi utjecaj pandemije na prevalenciju VTE u bolesnika koji nisu imali akutnu COVID-19 bolest. Rezultati istraživanja upućuju da je u pandemijskom razdoblju došlo do povećanja udjela hospitalizacija zbog VTE. Iako povećanje nije bilo značajno, u istom je istraživanju nađeno da je prevlancija DVT udružene s PE, u usporedbi s izoliranom DVT i izoliranom PE, značajno porasla među bolesnicima s VTE koji nisu imali akutnu COVID-19 bolest u odnosu na predpandemijsko razbolje. Kao potencijalno objašnjenje rezultata studije navode se restriktivne protuepidemijske mjere koje su rezultirale promjenama u načinu života i nižom razinom tjelesne aktivnosti populacije, s povećanjem udjela VTE nepovezane s

infekcijom SARS-CoV-2 virusom, kao i odgađanje liječenja inicijalne DVT u pandemijskim uvjetima (104).

U svrhu prevencije VTE povezane s COVID-19 bolesti, objavljen je niz smjernica od strane više udruženja. One su uglavnom usuglašene oko primjene antikoagulantne profilakse u hospitaliziranih bolesnika s akutnom ili kritičnom COVID-19 bolesti, ne preporučuju produljenje antikoagulantne profilakse nakon završetka hospitalizacije te favoriziraju tromboprofilaksu niskomolekularnim heparinom, nefrakcioniranim heparinom ili fondaparinuksom umjesto novih oralnih antikoagulansa. Prema smjernicama, primjena novih oralnih antikoagulansa u COVID-19 bolesnika nije preporučena. Naime, radi se o bolesnicima s visokim rizikom naglog pogoršanja kliničkog stanja koji su često na popratnoj terapiji antivirusnim ili eksperimentalnim lijekovima što značajno može utjecati na farmakodinamiku novih oralnih antikoagulansa pa tako i na rizik od krvarenja povezan s navedenim interakcijama (105, 106).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- Usporediti učestalost hospitalizacije bolesnika s akutnom venskom tromboembolijom u Kliniku za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i KBC-a Split u dva vremenska razdoblja: od 25.2.2018. do 25.2.2019. godine te od 25.2.2020. do 25.2.2021. godine.
- Prikazati demografska i klinička obilježja bolesnika s akutnom venskom tromboembolijom hospitaliziranih u Klinici za bolesti srca i krvnih žila u razdoblju od 25.2.2020. do 25.2.2021. godine.
- Utvrditi udio bolesnika s akutnom venskom tromboembolijom i pozitivnim anamnestičkim podacima o preboljeloj COVID-19 bolest te usporediti klinička i laboratorijska obilježja njihove tromboembolijske bolesti u odnosu na bolesnike koji nemaju anamnestičke podatke o preboljeloj COVID-19 bolesti.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Opis i ustrojstvo istraživanja

Ovaj rad je retrospektivna studija provedena u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split.

Izvori podataka su pisani protokol Klinike za bolesti srca i krvnih žila MEFST-a i KBC-a Split te arhiva povijesti bolesti. Bolesnici koji zadovoljavaju kriterije i čiji podaci postoje u pisanom protokolu, ali ne i u arhivi, isključeni su tijekom istraživanja.

Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podaci ispitanika u skladu s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava bolesnika (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), a istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks. Pristupnica i njezina mentorica uputili su zamolbu Etičkom povjerenstvu KBC-a Split za odobrenje provedbe istraživanja, koje je Etičko povjerenstvo odobrilo rješenjem br. 2181-147/01/06/M.S.-21-02.

3.2. Ispitanici

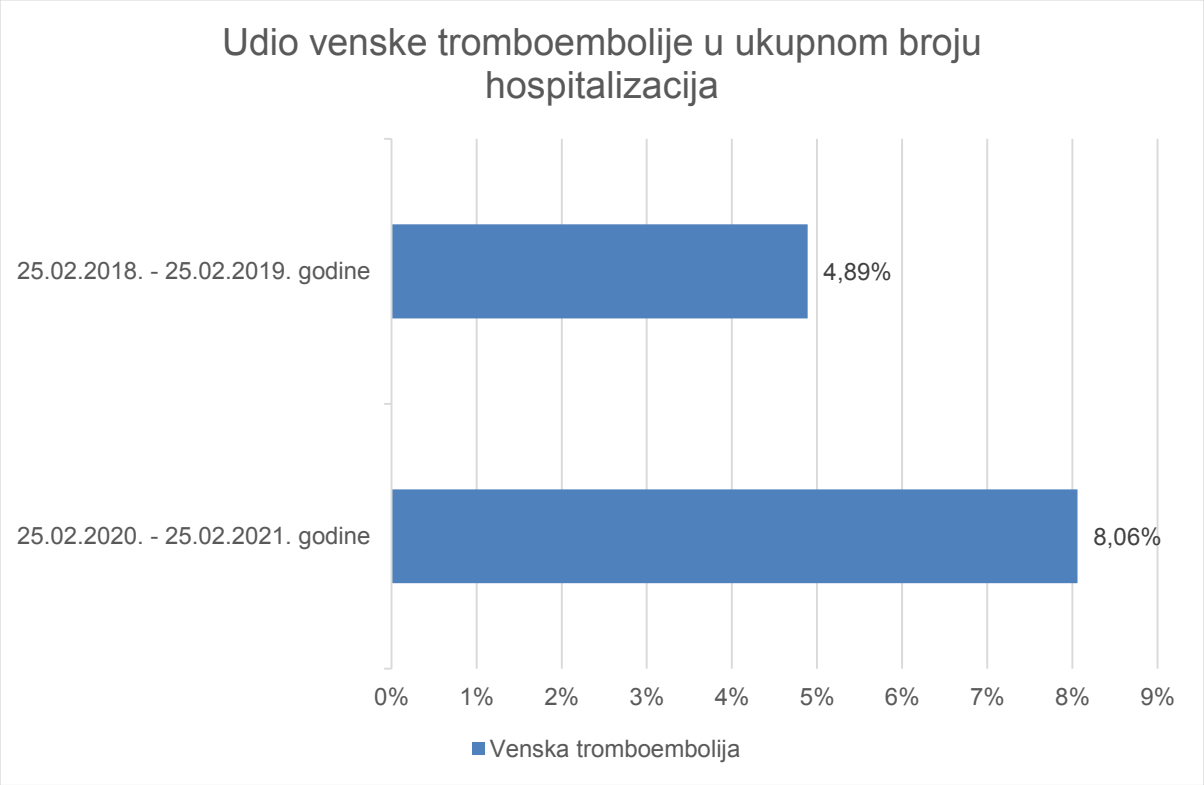
Iz protokola bolničkog liječenja Klinike za bolesti srca i krvnih žila MEFST-a i KBC-a Split izdvojeni su bolesnici hospitalizirani s dijagnozom akutne venske tromboembolije u dva razdoblja: od 25.2.2018. do 25.2.2019. godine te od 25.2.2020. do 25.2.2021. godine. Uvidom u arhivu povijesti bolesti Klinike za bolesti srca i krvnih žila, za svakog izdvojenog bolesnika hospitaliziranog tijekom pandemijske godine, odnosno u razdoblju od 25.2.2020. do 25.2.2021. godine, prikupljeni su podaci o: spolu, dobi, anamnezi bolesnika, provedenim dijagnostičkim postupcima te ishodu hospitalizacije (otpust/letalan ishod).

3.3. Statistička obrada podataka

U statističkoj obradi prikupljenih podataka korišten je MedCalc® Statistical Software verzija 20.009 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). Kontinuirane varijable prikazane su kao medijan (IQR; min-maks) jer podatci nisu bili normalno raspodijeljeni. Za procjenu normalnosti raspodjele kontinuiranih varijabli korišten je Kolmogorov-Smirnovljev test. Usporedba kontinuiranih varijabli između dviju skupina provedena je korištenjem Mann-Whitneyeva testa za neovisne uzorke. Kategorijske varijable prikazane su kao cijeli brojevi i postotci. Usporedba nominalnih varijabli između dviju skupina provedena je korištenjem hi-kvadrat testa i to u slučaju da nijedna očekivana frekvencija nije bila manja od 5. Razina statističke značajnosti u svim testovima postavljena je na $P<0,05$.

4. REZULTATI

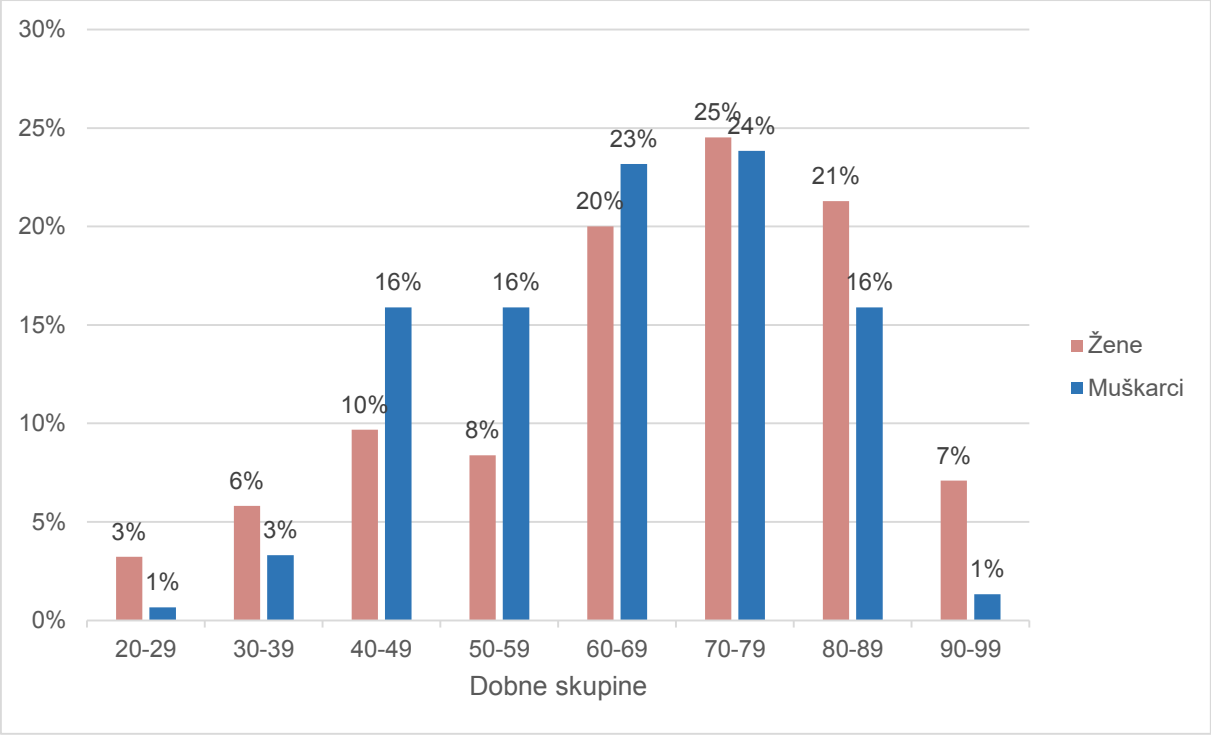
U razdoblju od 25.2.2018. do 25.2.2019. godine u Klinici za bolesti srca i krvnih žila hospitaliziran je 4 291 bolesnik, od čega je ukupno 210 (4,89%) bolesnika imalo akutnu vensku tromboemboliju. U usporedbi s tim, u razdoblju od 25.2.2020. do 25.2.2021. godine u Klinici je hospitalizirano 3 833 bolesnika, od čega je njih 309 (8,06%) imalo dijagnozu akutne venske tromboembolije. Udio hospitaliziranih zbog VTE u ukupnom broju hospitalizacija je u razdoblju od 25.2.2020. do 25.2.2021. godine bio 1,65 puta veći u odnosu na razdoblje od 25.2.2018. do 25.2.2019. godine (χ^2=34,0; *P*<0,001) (Slika 2.).



Slika 2. Udio venske tromboembolije u ukupnom broju hospitalizacija u dva vremenska razdoblja.
Podaci su prikazani kao postotci.

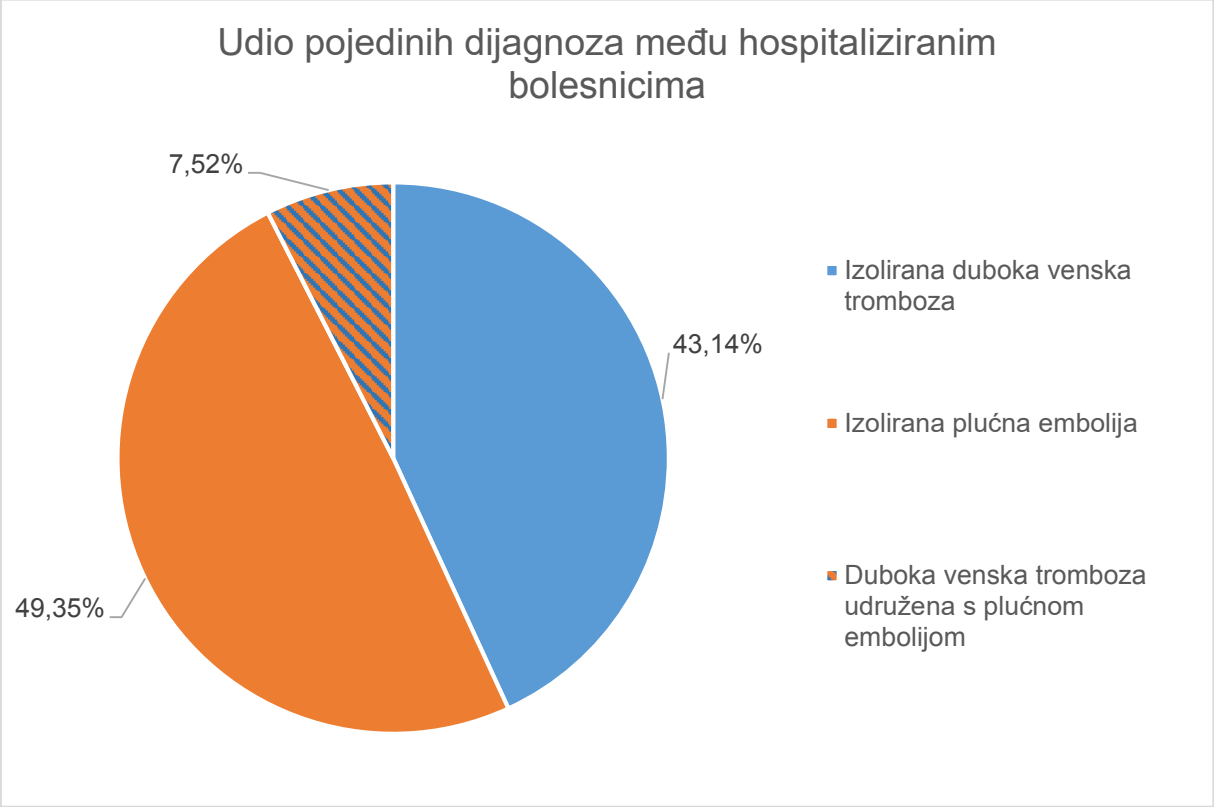
Od 309 bolesnika hospitaliziranih zbog akutne venske tromboembolije u razdoblju od 25.2.2020. do 25.2.2021. godine, troje (0,97%) bolesnika nije imalo potpunu medicinsku dokumentaciju te su isključeni iz daljnjeg istraživanja.

U ukupnom broju bolesnika uključenih u istraživanje, bilo je 155 (50,65%) žena i 151 (49,35%) muškarac. Najveći udio bolesnika nalazio se u dobnoj skupini od 70-79 godina. Slika 3. prikazuje dobno-spolnu raspodjelu bolesnika hospitaliziranih zbog VTE.



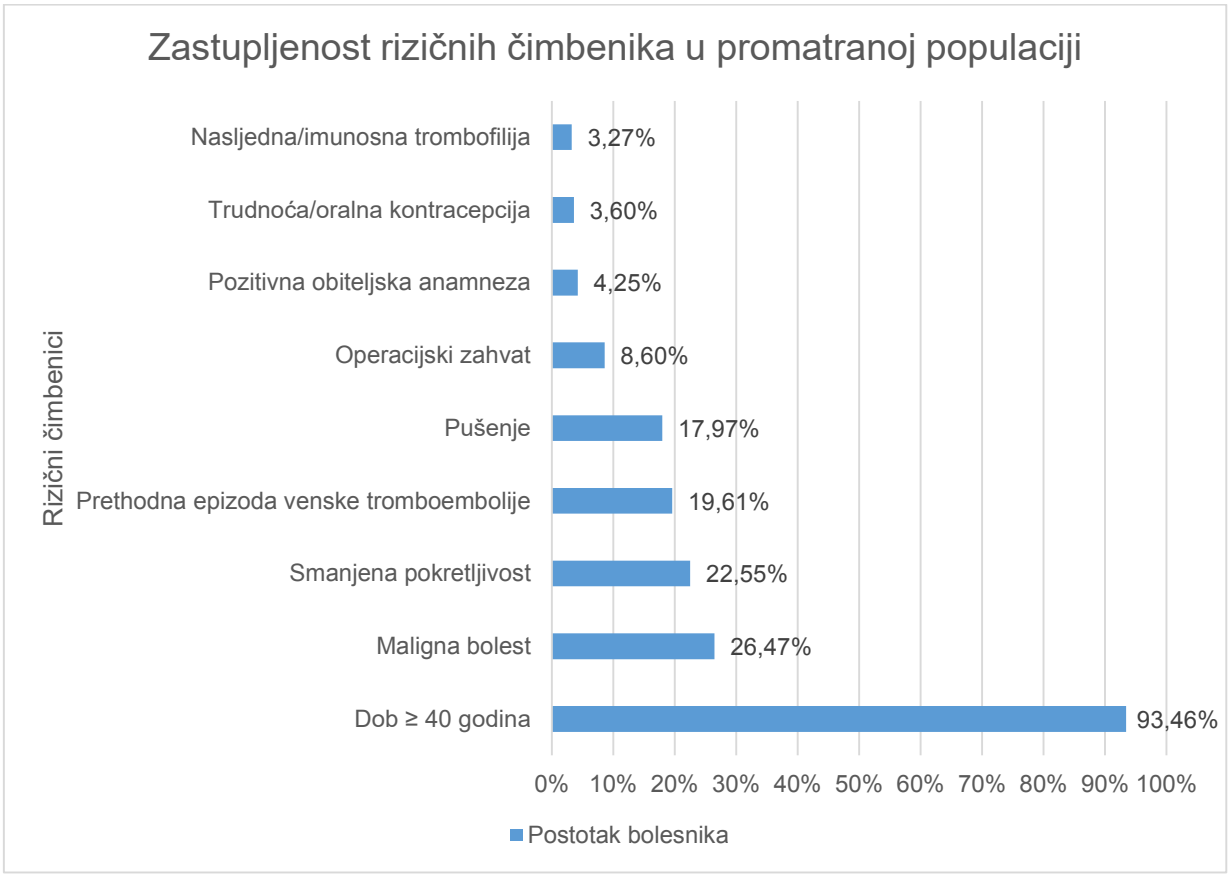
Slika 3. Dobno-spolna raspodjela bolesnika hospitaliziranih zbog venske tromboembolije tijekom 2020./2021. godine. Podaci su prikazani kao postotci.

U 151 (49,35%) bolesnika dijagnosticirana je izolirana PE, u 132 (43,14%) bolesnika izolirana DVT, dok je 23 (7,52%) bolesnika imalo dijagnozu DVT udružene s PE. Udio pojedinih dijagnoza među hospitaliziranim bolesnicima grafički prikazuje Slika 4.



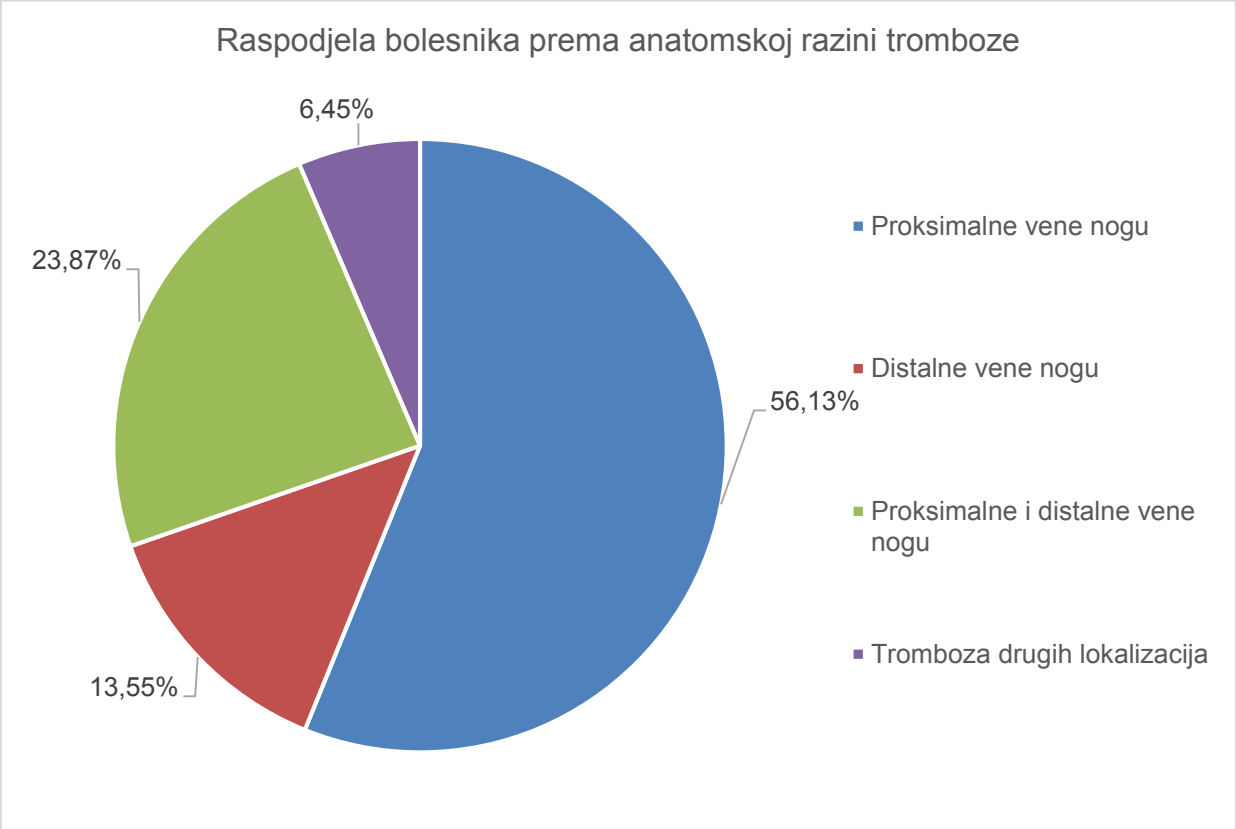
Slika 4. Udio pojedinih dijagnoza među hospitaliziranim bolesnicima.
Podaci su prikazani kao postotci.

U svih bolesnika s dijagnosticiranom VTE razmatrani su čimbenici rizika dostupni iz medicinske dokumentacije. Od ukupnog broja, 98,36% hospitaliziranih imalo je ≥1 razmatranih čimbenika rizika. Obiteljska anamneza bila je pozitivna u 13 (4,25%) bolesnika, od čega 7 (53,85%) bolesnika, nije imalo prepoznat nasljedni čimbenik rizika za razvoj VTE. Slika 5. prikazuje zastupljenost ispitivanih čimbenika rizika u promatranoj populaciji bolesnika.



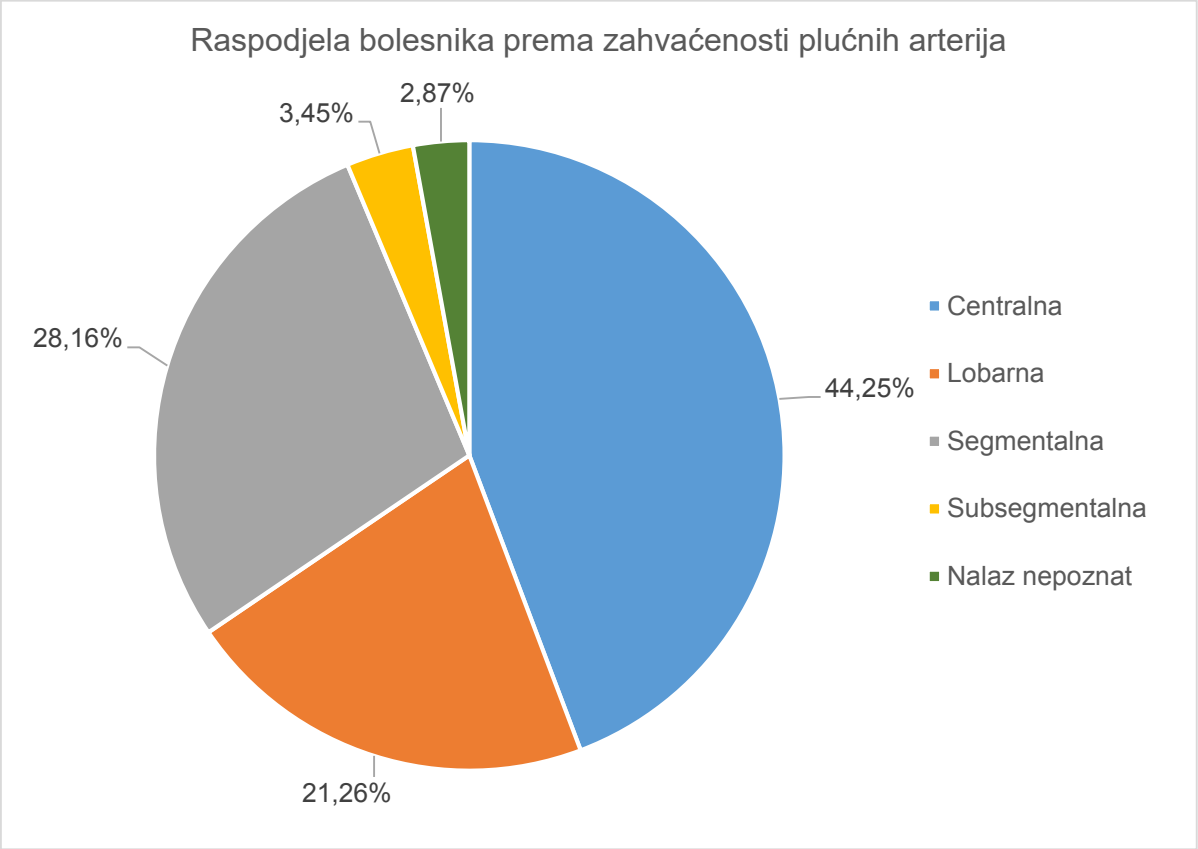
Slika 5. Zastupljenost razmatranih čimbenika rizika u promatranoj popuaciji.
Podaci su prikazani kao postotci.

Od ukupno 155 bolesnika s dijagnozom DVT (izolirane ili udružene s PE), color-Doppler ultrazvukom je u 87 (56,13%) bolesnika utvrđena zahvaćenost proksimalnih vena nogu, u 21 (13,55%) distalnih vena nogu, dok je 37 (23,87%) bolesnika imalo trombotski sadržaj u proksimalnim i distalnim venama nogu. Preostalih 10 (6,45%) bolesnika s DVT je imalo trombozu dubokih venskih sustava drugih lokalizacija. Slika 6. grafički prikazuje raspodjelu bolesnika ovisno o anatomskoj razini tromboze.



Slika 6. Proksimalna razina tromboze određena color-Doppler ultrazvukom.
Podaci su prikazani kao postotci.

Dijagnoza PE (izolirane ili udružene s DVT) utvrđena je u 174 (56,86%) bolesnika s VTE. Na temelju nalaza MSCT-angiografije određena je proksimalna zahvaćenost plućnih arterija. Centralna PE za zahvaćanjem glavne plućne arterije utvrđena je u 77 (44,25%) bolesnika, lobarna PE u 37 (21,26%) bolesnika, segmentalna PE u 49 (28,16%) bolesnika, subsegmentalna PE u 6 (3,45%) bolesnika, dok za ostalih 5 (2,87%) bolesnika nije bilo podataka o nalazu MSCT-angiografije plućnih arterija (Slika 7.)



Slika 7. Raspodjela bolesnika na temelju proksimalne zahvaćenost plućnih arterija. Podaci su prikazani kao postotci.

Težina kliničke slike PE procijenjena je na temelju hemodinamskog statusa bolesnika pri prijemu i tijekom hospitalizacije, vrijednostima NT-proBNP-a i troponina T te ehokardiografskog nalaza. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine na temelju težine kliničke slike. Od ukupnog broja bolesnika s PE (174), njih 19 (10,92%) imalo je klinički masivnu PE, dok je 155 (89,08%) bolesnika bilo u skupini klinički submasivne ili nemasivne PE. Udio muškaraca bio je 1,75 puta veći u skupini s masivnom PE nego u skupini sa submasivnom ili nemasivnom PE ($\chi 2$=6,4; *P*=0,011). Udio smrtnih ishoda u skupini s masivnom PE je za 11 puta je veći nego u skupini sa submasivnom ili nemasivnom PE ($\chi 2$=51; *P*<0,001). Nije bilo statistički značajne razlike prema životnoj dobi ispitanika (*Z*=0,659; *P*=0,510) ni duljini hospitalizacije (*Z*=1,1; *P*=0,280) između dvije skupine bolesnika (Tablica 2.).

Tablica 2. Kliničke karakteristike bolesnika s plućnom embolijom.

Karakteristike bolesnika	**Plućna embolija (N=174)**		***P***
	Masivna (N=19)	**Submasivna ili nemasivna (N=155)**	
Dob, medijan (IQR[a]; min[b]-maks[c])	77 (56-83; 43-91)	71 (60-79; 20-96)	0,510*
Muški spol, N (%)	15 (78,95%)	70 (45,16%)	0,011†
Duljina hospitalizacije, medijan (IQR[a]; min[b]-maks[c])	6 (2-9; 1-14)	6 (4-9; 1-57)	0,280*
Ishod hospitalizacije, N (%)			<0,001†
Otpust	6 (31,58%)	145 (93,55%)	
Smrtni ishod	13 (68,42%)	10 (6,45%)	

Podaci o dobi i duljini hospitalizacije prikazani su kao medijan (interkvartilni raspon; minimum-maksimum), a podaci o spolu i ishodu hospitalizacije kao apsoluni brojevi (postotci).
* Mann-Whitney test
† χ^2 test
[a] Interkvartilni raspon
[b] Minimum
[c] Maksimum

Pozitivne anamnestičke podatke o preboljeloj COVID-19 bolesti imalo je 32 (10,46%) bolesnika s VTE.

Iako je skupina bolesnika s anamnestičkim podacima o preboljeloj COVID-19 bolesti imala veći udio DVT udružene s PE (12,5% u odnosu na 6,9%) i veći udio izolirane PE (62,5% u odnosu na 47,8%) u odnosu na skupinu koja nije imala anamnestičke podatke o preboljeloj COVID-19 bolesti, distribucija ispitanika prema dijagnozi nije se statistički značajno razlikovala među skupinama (χ^2=5,16; *P*=0,076). Među skupinama nije bilo statistički značajne razlike u distribuciji ispitanika prema težini kliničke slike PE (χ^2=2,52; *P*=0,284). Bolesnici koji su u anamnezi imali preboljelu COVID-19 bolest, imali su veće udjele segmentalne PE (37,5 u odnosu na 26,7%) i manje udjele centralne i lobarne PE (37,5% i 16,67% u odnosu na 45,3% i 22%), ali razdioba ispitanika prema nalazima MSCT angiografije nije se statistički značajno razlikovala među skupinama (χ^2=5,28; *P* =0,260). Među skupinama nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima trombocita (*Z*=1,60; *P* =0,111), D-dimera (*Z*=0,49; *P*=0,622), PV-a (*Z*=1,52; *P*=0,132) ni APTV-a (*Z*=1,40; *P*=0,162) (Tablica 3.).

Tablica 3. Usporedba karakteristika venske tromboembolije ovisno o anamnezi preboljele COVID-19 bolesti.

Karakteristike	Postojanje anamnestičkih podataka o preboljeloj COVID-19 bolesti		*P*
	DA (N=32)	NE (N=274)	
Dijagnoza, N (%)			0,076*
Izolirana DVT[a]	8 (25%)	124 (45,3%)	
DVT[a] i PE[b]	4 (12,5%)	19 (6,9%)	
Izolirana PE[b]	20 (62,5%)	131 (47,8%)	
Težina kliničke slike PE[b], N (%)			0,284*
Masivna	4 (16,67%)	15 (10%)	
Submasivna	14 (58,33%)	111 (74%)	
Nemasivna	6 (25%)	24 (16%)	
MSCT angiografija, N (%)			0,260*
Centralna	9 (37,5%)	68 (45,3%)	
Lobarna	4 (16,67%)	33 (22%)	
Segmentalna	9 (37,5%)	40 (26,7%)	
Subsegmentalna	0 (0%)	6 (4%)	
Nepoznat nalaz	2 (8,33%)	3 (2%)	
Trombociti, $x10^9$/L			
Medijan (IQR[c]; min[d]-maks[e])	278 (172-378,5; 115-681)	229,5 (179,5-378,5; 49-1032)	0,111†
D-dimeri, mg/L			
Medijan (IQR[c]; min[d]-maks[e])	8,8 (3,4-16,3; 0,23-35,2)	7,3 (3,7-14,1; 0,3-36,5)	0,622†
PV[f], omjer			
Medijan (IQR[c]; min[d]-maks[e])	1,01 (0,89-1,1; 0,69-1,25)	0,96 (0,81-1,1; 0,25-1,5)	0,132†
APTV[g], s			
Medijan (IQR[c]; min[d]-maks[e])	23,5 (21,8-25; 19,4-50,2)	24 (22,2-27,2; 18,2-66,6)	0,162†

Podaci su prikazani kao apsolutni brojevi (postotci) ili kao medijan (interkvartilni raspon; minimum-maksimum).

* χ^2 test;

† Mann-Whitney test;

[a] Duboka venska tromboza

[b] Plućna embolija

[c] Interkvartilni raspon

[d] Minimum

[e] Maksimum

[f] Protrombinsko vrijeme

[g] Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

5. RASPRAVA

Venska tromboembolija (VTE) naziv je za potencijalno fatalno stanje koje se manifestira kroz dva klinička entiteta, duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE) (1). Prema studijama objavljenima u razdoblju prije pandemije SARS-CoV-2 virusom, godišnja stopa incidencije VTE kreće se od 75 do 269 slučajeva na 100 000 stanovnika (9). Epidemiološka istraživanja odavno su prepoznala upalne bolesti i infekcije kao čimbenike rizika za razvoj venske tromboze (90). Infekcije ponovno dolaze u središte pozornosti tijekom pandemije izazvane SARS-CoV-2 virusom i otkrićem da je COVID-19 bolest u svojoj akutnoj fazi povezana s povećanom incidencijom tromboembolijskih komplikacija (91). U usporedbi s predpandemijskim podacima o učestalosti VTE komplikacija u kritično bolesnih, stopa učestalosti VTE je dva do deset puta veća u kritično bolesnih s COVID-19 bolesti (99). S druge strane, VTE komplikacije opisane su i u sklopu post-COVID-19 sindroma i pojedine studije upućuju na to da se VTE u postakutnoj fazi bolesti pojavljuje u do 5% bolesnika (107).

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost hospitalizacije bolesnika zbog VTE u Kliniku za bolesti srca i krvnih žila MEFST-a i KBC-a Split tijekom prve godine pandemije virusom SARS-CoV-2 i usporediti je s predpandemijskim razdobljem, opisati demografska i klinička obilježja navedene populacije bolesnika, odrediti udio bolesnika koji su preboljeli COVID-19 bolest te usporediti obilježja njihove tromboembolijske bolesti u odnosu na one koji nemaju anamnestičke podatke o preboljeloj COVID-19 bolesti.

Istraživanjem je utvrđeno da je u razdoblju od 25.2.2018. do 25.2.2019. godine u Kliniku za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Split hospitalizirano ukupno 210 bolesnika s VTE, koji su činili 4,89% ukupnog broja hospitaliziranih u Kliniku. Navedeni podatak je, s obzirom na populaciju grada Splita, u skladu s provedenim epidemiološkim istraživanjima prema kojima se godišnja stopa incidencije VTE kreće u rasponu od 75 do 269 slučajeva na 100 000 stanovnika (9). U usporedbi s tim, tijekom pandemijske godine, u razdoblju od 25.2.2020. do 25.2.2021. godine, u Kliniku je hospitalizirano ukupno 309 bolesnika s VTE, koji su činili 8,06% ukupnog broja hospitaliziranih u Kliniku u navedenom razdoblju. Dakle, prema našem istraživanju, udio hospitaliziranih zbog VTE tijekom prve godine pandemije bio je 1,65 puta veći u odnosu na predpandemijsko razdoblje.

Većina studija objavljenih tijekom pandemije SARS-CoV-2 virusom usmjerena je na tromboembolijske komplikacije u COVID-19 bolesnika. Međutim, utjecaj pandemije na opću prevalenciju VTE, uključujući i prevalenciju VTE među bolesnicima koji ne boluju od akutne COVID-19 bolesti ostaje nedovoljno istražen (108). U skladu s tim, Slišković i sur. su u KBC-u Zagreb proveli istraživanje kojim su nastojali utvrditi utjecaj pandemije na prevalenciju VTE u bolesnika koji nisu imali akutnu COVID-19 bolest. Utvrdili su da je u pandemijskom

razdoblju došlo do povećanja broja hospitalizacija zbog VTE, ali za razliku od našeg istraživanja, povećanje nije bilo statistički značajno (104). U istom je istraživanju nađeno da je prevalencija DVT udružene s PE, u usporedbi s izoliranom DVT i izoliranom PE, statistički značajno porasla među bolesnicima s VTE koji nisu imali akutnu COVID-19 bolest u odnosu na predpandemijsko razbolje. Kao potencijalno objašnjenje rezultata istraživanja navode se restriktivne protuepidemijske mjere koje su rezultirale promjenama u načinu života i nižom razinom tjelesne aktivnosti populacije, s povećanjem udjela VTE nepovezane s infekcijom SARS-CoV-2 virusom (104). S druge strane, istraživanja provedena na populaciji oboljelih od COVID-19 bolesti upućuju na povećanu prevalenciju tromboembolijskih incidenata u toj populaciji tijekom akutne faze bolesti (109, 110). Dodatno, VTE komplikacije opisane su i u sklopu post-COVID-19 sindroma i pojedina istraživanja upućuju na to da se VTE u postakutnoj fazi bolesti pojavljuje u do 5% bolesnika (107). Moguće je da je u našem istraživanju koegzistencija navedenih čimbenika u pandemijskim uvjetima pridonijela statistički značajnom povećanju udjela hospitalizacija zbog VTE u odnosu na predpandemijsko razdoblje.

U daljnju analizu demografskih i kliničkih obilježja uključeno je ukupno 306 bolesnika s dostupnom medicinskom dokumentacijom koji su hospitalizirani tijekom pandemijske godine.

Demografske karakteristike ispitanika iz našeg istraživanja upućuju na to da nije bilo veće razlike u udjelu žena (50,65%) i muškaraca (49,35%), što je u skladu s podacima drugih objavljenih studija (10, 111). Nadalje, kao i u epidemiološkoj studiji Law i sur. i u našem istraživanju najveći udio bolesnika nalazio se u dobnoj skupini od 70-79 godina (112).

Udio pojedinih kliničkih prezentacija tromboembolijske bolesti (izolirana DVT, DVT udružena s PE, izolirana PE), razlikuje se ovisno o promatranoj studiji (104, 113–115). U našem istraživanju najveći udio hospitaliziranih zbog VTE imao je izoliranu PE (49,35%, u usporedbi sa izoliranom DVT koja je dijagnosticirana u 43,14% bolesnika i DVT udruženom s PE koja je dijagnosticirana u 7,52% bolesnika). Rezultati su bili u skladu s predpandemijskom studijom Delluc i sur, kao i sa studijom Slišković i sur. koja je objavljena tijekom pandemije SARS-CoV-2 virusom (104, 114).

Vezano uz etiologiju VTE, utvrdili smo da je 98,36% hospitaliziranih imalo ≥1 razmatranih čimbenika rizika. U usporedbi s tim, u studiji Anderson i sur. udio bolesnika koji su imali ≥1 razmatranih čimbenika rizika bio je 96% (116). Rizični čimbenici koje smo razmatrali i njihovi pojedinačni udjeli u promatranoj populaciji bolesnika bili su: dob ≥40 godina u 93,46%, maligna bolest u 26,47%, smanjena pokretljivost bolesnika u 22,55%, prethodna epizoda VTE u 19,61%, pušenje u 17,97%, operacijski zahvat u osobnoj anamnezi u

8,6%, pozitivna obiteljska anamneza u 4,25%, trudnoća i oralna kontracepcija u 3,6%, te nasljedna ili imunosna trombofilija u 3,27% bolesnika. Podaci koje smo dobili nisu pokazali veća odstupanja u udjelu pojedinih čimbenika rizika u odnosu na druge studije (116,117). Međutim, valja uzeti u obzir i činjenicu da smo u usporedbi s navedenim studijama razmatrali različite čimbenike rizike, odnosno samo one koji su nam bili dostupni iz medicinske dokumentacije hospitaliziranih bolesnika.

Prema objavljenoj literaturi, anatomska razina DVT varira ovisno o promatranoj populaciji bolesnika. Proksimalna DVT nogu više je povezana s kroničnim rizičnim čimbenicima za nastanak tromboembolije, dok distalna pokazuje veću prevalenciju u populaciji bolesnika s prolaznim čimbenicima rizika (6). GARFIELD-VTE registar, opsežno istraživanje objavljeno 2019. godine, provedeno na populaciji od 10 685 bolesnika s dijagnosticiranom VTE, utvrdilo je da je najveći broj bolesnika imao proksimalnu DVT nogu (118). Slični podaci dobiveni su u studiji Næss i sur.u kojoj je 61% bolesnika je imalo DVT, od čega je njih 74% imalo proksimalnu DVT nogu (119). U skladu s podacima navedenih istraživanja, u našem istraživanju tromboza je najčešće, u 87 (56,13%) bolesnika, zahvaćala proksimalne vene nogu. (proksimalne i distalne vene zajedno bile su trombozirane u 23,87% bolesnika, izolirana distalna DVT detektirana je u 13,55% bolesnika, dok je 6,45% bolesnika imalo DVT drugih lokalizacija). Dva su potencijalna objašnjenja predominacije proksimalne DVT među hospitaliziranim bolesnicima u našem istraživanju. Prvo, moguće je da veći udio bolesnika s izoliranom distalnom DVT nogu predstavljao niskorizičnu skupinu koja se može učinkovito i sigurno liječiti ambulantno, što je posljedično smanjilo udio distalne DVT u populaciji hospitaliziranih bolesnika. Drugo, moguće je da je u našem istraživanju, u skladu s prehodno objavljenim studijama, dominacija navedenih kroničnih rizičnih čimbenika među hospitaliziranim bolesnicima pridonijela visokom udjelu bolesnika s proksimalnom DVT nogu (6).

Prema rezulatatima koje smo dobili na temelju MSCT angiografije plućnih arterija, najveći udio hospitaliziranih zbog PE imao je centralnu PE sa zahvaćanjem glavne plućne arterije (44,25% u usporedbi s 21,26% bolesnika s lobarnom, 28,16% bolesnika sa segmentalnom i 3,45% bolesnika sa subsegmentalnom, dok 2,87% bolesnika nije imalo podatke o nalazima MSCT-angiografije). Slični podaci su dobiveni u studiji Martinez i sur. u kojoj je zahvaćenost glavne plućne arterije detektirana u 48,5% bolesnika s PE (120).

Studije koje se se bavile istraživanjem kliničkih karakteristika bolesnika s PE procijenile su da se udio masivne PE kreće se od 4,5-10% (121–123). Studija Kucher i sur. koja je uspoređivala kliničke karakteristike bolesnika s masivnom PE u odnosu na skupinu sa

submasivnom ili nemasivnom PE, utvrdila je da među skupinama nema statistički značajne razlike u životnoj dobi i spolu ispitanika. S druge strane, udio smrtnih ishoda bio je statistički značajno veći u skupini bolesnika koji su imali masivnu PE (121). U našem je istraživanju od ukupno 174 bolesnika s dijagnosticiranom PE, 19 (10,92%) bolesnika imalo kliničke karakteristike masivne PE, dok je 155 (89,08%) bolesnika bilo u skupini klinički submasivne ili nemasivne PE. Udio bolesnika s masivnom PE bio je nešto viši u usporedbi s drugima studijama prema kojima se procijenjeni udio klinički masivne PE kreće od 4,5-10% (121–123). Među skupinama nismo dokazali statistički značajnu razliku prema životnoj dobi ispitanika (P=0,510), ali je u našem istraživanju udio bolesnika muškoga spola, za razliku od studije Kucher i sur., bio statistički značajno veći u skupini bolesnika s masivnom PE (121). Dodatno, istraživanjem smo utvrdili da je u skladu s usporednom studijom Kucher i sur., u skupini bolesnika s masivnom PE udio smrtnih ishoda bio značajno veći nego u skupini bolesnika sa submasivnom ili nemasivnom PE (P<0,001) (121). Unatoč težoj kliničkoj slici nismo dokazali statistički značajnu razliku u duljini hospitalizacije između ispitivanih skupina. Taj podatak može se objasniti većim udjelom smrtnih ishoda u skupini bolesnika s masivnom PE u tijeku hospitalizacije.

U usporedbi s predpandemijskim podacima o učestalosti VTE komplikacija u kritično bolesnih, stopa učestalosti VTE je dva do deset puta veća u kritično bolesnih s COVID-19 bolesti (99). Osim u tijeku akutne COVID-19 bolesti, hematološke komplikacije, ukljujući VTE pojavljuju se i u sklopu post-COVID-19 sindroma u kojem je prevlancija VTE prema objavljenim studijama <5% (107). Istraživanja su također pokazala kako je među VTE komplikacijama COVID-19 bolesti neuobičajeno visoka prevalencija PE, a relativan nedostatak dokaza o pridruženoj DVT upućuju na *in situ* mehanizam nastanka tromboze u plućima (100). Studija van Dam i sur. usporedila je karakteristike VTE između COVID-19 bolesnika u akutnoj fazi bolesti i kontrolne skupine koja nije imala bolest (124). Udio bolesnika s klinički masivnom PE, odnosno hemodinamskom nestabilnošću bio je veći u skupini s akutnom COVID-19 bolesti u odnosu na kontrolnu skupinu (8,7% u usporedbi s 6,0%). U toj studiji COVID-19 bolesnici su na MSCT-angiografiji plućnih arterija češće imali perifernije smještene emboluse u odnosu na kontrolnu skupinu, šte prema navedenoj studiji, podiže razinu sumnje da PE u sklopu COVID-19 bolesti započinje *in situ* u plućima, a vrijednosti D-dimera bile su značajno povišene u usporedbi s kontrolnom skupinom (124).

U ukupnom broju hospitaliziranih zbog VTE u našem istraživanju, 32 (10,46%) bolesnika imalo je pozitivne anamnestičke podatke o preboljeloj COVID-19 bolesti. U usporedbi s onima koji nisu imali anamnestičke podatke o preboljeloj COVID-19 bolesti,

bolesnici s pozitivnom anamnezom imali su nešto manji udio izolirane DVT (25% u odnosu na 45,3%), ali nešto veće udjele DVT udružene s PE (12,5% u odnosu na 6,9%) i izolirane PE (62,5% u odnosu na 47,8%) što je u skladu sa studijom van Dam i sur (115). Međutim, razlike u dijagnozama koje smo uočili u našem istraživanju nisu bile statistički značajne. Također, u skladu s navedenom studijom, skupina s pozitivnim anamnestičkim podacima o COVID-19 bolesti u našem istraživanju imala je brojčano manji udio centralno smještenih embolusa (u glavnoj plućnoj arteriji i lobarnim ograncima) i veći udio perifernije smještenih embolusa (u segmentalnim ograncima), ali razdioba bolesnika prema nalazima MSCT angiografije u našem istraživanju nije se statistički značajno razlikovala ovisno o postojanju anamneze o preboljeloj COVID-19 bolesti. Među skupinama nije bilo statistički značajne razlike u distribuciji ispitanika prema težini kliničke slike PE. Dodatno, analiza usporedbe laboratorijskih parametara koagulacije provedena u našem istraživanju između skupine s preboljelom COVID-19 bolesti i skupine koja nije imala anamnestičke podatke o preboljeloj COVID-19 bolesti, nije pokazala statistički značajnu razliku u vrijednostima trombocita, D-dimera, PV-a ni APTV-a između navedenih skupina. Dakle, u našem istraživanju nije utvrđena značajna razlika između kliničkih karakteristika VTE i laboratorijskih parametara koagulacije ovisno o postojanju anamnestičkih podataka o preboljeloj COVID-19 bolesti. Međutim, treba naglasiti da su se studije koje smo koristili za usporedbu fokusirale na VTE u sklopu akutne COVID-19 bolesti te da u literaturi nismo pronašli relevantne studije o utjecaju infekcije u postakutnoj fazi na rizik od VTE kao ni studije o kliničkim i laboratorijskim karakteristikama VTE u toj populaciji bolesnika.

Važno je naglasiti da istraživanje koje smo proveli ima svoje nedostatke. Radi se o retrospektivnom istraživanju provedenom u jednom centru, a mali broj bolesnika uključenih u istraživanje nedostatan je za veće usporedbe. Dodatno, podaci su dobiveni pregledom medicinske dokumentacije koja je nepotpuna, a razmatrani anamnestički podaci potencijalno su nepouzdani. S obzirom na limitacije našeg istraživanja i fokusiranost dosada objavljene literature na VTE komplikacije u sklopu akutne COVID-19 bolesti, postoji potreba za provođenjem većih prospektivnih istraživanja koja bi utvrdila utjecaj pandemije na kliničke karakteristike VTE u cjelokupnoj populaciji bolesnika, uključujući i one u postakutnoj fazi COVID-19 bolesti.

6. ZAKLJUČCI

1. U prvoj godini pandemije SARS-CoV-2 virusa, učestalost hospitalizacije zbog VTE u Kliniku za bolesti srca i krvnih žila MEFST-a i KBC-a Split bila je statistički značajno veća u odnosu predpandemijsko razdoblje.
2. U ukupnom broju hospitaliziranih zbog VTE, nije bilo veće razlike u udjelu žena i muškaraca, a najveći udio bolesnika nalazio se u dobnoj skupini od 70-79 godina.
3. Najzastupljeniji čimbenici rizika za razvoj VTE bili su dob ≥40 godina, maligna bolest u osobnoj anamnezi i smanjena pokretljivost bolesnika.
4. Najčešći oblik manifestacije VTE bila je izolirana PE.
5. Najveći udio bolesnika s DVT imao je proksimalnu DVT nogu.
6. Najveći udio bolesnika s PE imao je centralnu PE sa zahvaćanjem glavne plućne arterije.
7. U skupini bolesnika s klinički masivnom PE bio je statistički značajno veći udio osoba muškog spola i smrtnih ishoda u odnosu na skupinu s klinički submasivnom ili nemasivnom PE.
8. Udio bolesnika s pozitivnim anamnestičkim podacima o preboljeloj COVID-19 bolesti bio je 10,46%.
9. Nije bilo statistički značajne razlike u kliničkim obilježjima tromboembolijske bolesti ni laboratorijskim parametrima koagulacije između skupine bolesnika s anamnestičkim podacima o preboljeloj COVID-19 bolest u odnosu na skupinu koja u anamnezi nije imala podatke o preboljeloj COVID-19 bolesti.

7. LITERATURA

1. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Lancet. 2016;388(10063):3060–73.

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

3. Torpy JM, Burke AE, Glass RM. Thrombophlebitis. JAMA. 2008;300(14):1718.

4. Nasr H, Scriven JM. Superficial thrombophlebitis (superficial venous thrombosis). BMJ 2015. doi:10.1136/bmj.h2039

5. Blann AD, Lip GYH. Venous thromboembolism. BMJ. 2006;332:215–9.

6. Galanaud JP, Quenet S, Rivron-Guillot K, Quere I, Sanchez Muñoz-Torrero JF, Tolosa C, et al. Comparison of the clinical history of symptomatic isolated distal deep-vein thrombosis vs. proximal deep vein thrombosis in 11086 patients. J Thromb Haemost. 2009;7(12):2028–34.

7. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. 133–6. str.

8. Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Best Pract Res Clin Haematol. 2012;25(3):243-51.

9. 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(11):2363–71.

10. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Am J Med. 2004;117(1):19-25.

11. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern Med. 1998;158(6):585–93.

12. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. N Engl J Med. 2008;359(9):938-49.

13. Riddel JP, Aouizerat BE, Miaskowski C, Lillicrap DP. Theories of blood coagulation. J Pediatr Oncol Nurs. 2007;24(3):123–31.

14. Shimogawa T, Morioka T, Sayama T, et al. Impact of low coagulation factor XIII activity in patients with chronic subdural hematoma associated with cerebrospinal fluid hypovolemia: a retrospective study. Surg Neurol Int. 2017;8:192.

15. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija, 12. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 451-61.

16. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. Lancet. 2005;365(9465):1163–74.

17. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. J Clin Invest. 2012;122(7):2331–6.

18. Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. J Thromb Haemost. 2010;8(10):2105-12.

19. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation. 2003;107(23 Suppl 1):I9-16.

20. Douketis JD, Eikelboom JW, Quinlan DJ, Willan AR, Crowther MA. Short-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. Arch Intern Med. 2002;162(13):1465-71.

21. Engbers MJ, Blom JW, Cushman M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. The contribution of immobility risk factors to the incidence of venous thrombosis in an older population. J Thromb Haemost. 2014;12(3):290-6.

22. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. Ann Intern Med. 2009;151(3):180-90.

23. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management. Thromb Haemost. 2017;117(2):219-30.

24. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: A meta-analysis. Circulation. 2008;117(1):93–102.

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

26. Flanc C, Kakkar VV., Clarke MB. The detection of venous thrombosis of the legs using 125I-labelled fibrinogen. Br J Surg. 1968;55(10):742–7.

27. Moll S. A clinical perspective of venous thromboembolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28(3):373–9.

28. Haeger K. Problems of acute deep venous thrombosis. I. The interpretation of signs and symptoms. Angiology. 1969;20(4):219-23.

29. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(16):1788-830.

30. 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. Am J Med. 2007;120(10):871–9.

31. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2008;29(18):2276–315.

32. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. Chest. 1997;112(4):974-9.

33. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:216–20.

34. Correale M, Lacedonia D, D'Andrea G, Margaglione M, Di Biase M, Brunetti ND. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Netherlands Hear J. 2015;23(3):193.

35. Rabinovich A, Kahn SR. The postthrombotic syndrome: current evidence and future challenges. J Thromb Haemost. 2017;15(2):230–41.

36. Klok FA, Zondag W, Van Kralingen KW, Van Dijk APJ, Tamsma JT, Heyning FH, et al. Patient outcomes after acute pulmonary embolism: a pooled survival analysis of different adverse events. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(5):501–6.

37. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: A joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. Eur Heart J. 2018;39(47):4208–18.

38. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603.

39. Ten Cate-Hoek AJ, Prins MH. Management studies using a combination of D-dimer test result and clinical probability to rule out venous thromboembolism: a systematic review. J Thromb Haemost. 2005;3(11):2465–70.

40. Chagnon I, Bounameaux H, Aujesky D, Roy PM, Gourdier AL, Cornuz J, et al. Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. Am J Med. 2002;113(4):269–75.

41. Caprini JA, Glase CJ, Anderson CB, Hathaway K. Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism. Circulation. 2004;109(12 SUPPL.):4–8.

42. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. Ann Intern Med. 2004;140(8):589-602.

43. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, De Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. Lancet. 1999;353(9148):190–5.

44. Kasper DL, Fauci AS, Hauser S. Harrison's principles of internal medicine. 20. izdanje. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2018. 1912. str.

45. Folsom A, Lutsey P, Nambi V, deFilippi C, Heckbert S, Cushman M i sur. Troponin T, NT-pro BNP, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). Vasc Med. 2014;19(1):33–41.

46. Dursunoğlu N, Dursunoğlu D, Yıldız Aİ, Rota S. Evaluation of cardiac biomarkers and right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism. Anatol J Cardiol. 2016;16(4):276–82.

47. Needleman L. Update on the lower extremity venous ultrasonography examination. Radiol Clin North Am. 2014;52(6):1359-74.

48. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. BMC

Med Imaging. 2005;5:1–13.

49. Hunsaker AR, Lu MT, Goldhaber SZ, Rybicki FJ. Imaging in acute pulmonary embolism with special clinical scenarios. Circ Cardiovasc Imaging. 2010;3(4):491-500.

50. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, Kipfmueller F, Costello P, Goldhaber SZ, et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review. JAMA. 2005;293(16):2012–7.

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

52. 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.

53. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Chen JT, Greenspan RH, Ravin CE. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED study. Radiology. 1993;189(1):133-6.

54. Anderson DR, Barnes DC. Computerized tomographic pulmonary angiography versus ventilation perfusion lung scanning for the diagnosis of pulmonary embolism. Curr Opin Pulm Med. 2009;15(5):425–9.

55. Ohno Y, Yoshikawa T, Kishida Y, Seki S, Karabulut N. Unenhanced and contrast-enhanced MR angiography and perfusion imaging for suspected pulmonary thromboembolism. Am J Roentgenol. 2017;208(3):517–30.

56. Kanne JP, Lalani TA. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Circulation. 2004;109(12 Suppl 1):I15-21.

57. Miniati M, Monti S, Pratali L, Di Ricco G, Marini C, Formichi B, et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. Am J Med. 2001;110(7):528–35.

58. Dabbouseh NM, Patel JJ, Bergl PA. Role of echocardiography in managing acute pulmonary embolism. Heart. 2019;105(23):1785–92.

59. Becattini C, Agnelli G. Treatment of venous thromboembolism with new anticoagulant agents. J Am Coll Cardiol. 2016;67(16):1941–55.

60. Prandoni P, Carta M, Cogo A, Ruol A, Vigo M, Casara D, et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. Lancet. 1992;339(8791):441–5.

61. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2016;149(2):315–52.

62. Adivitiya, Khasa YP. The evolution of recombinant thrombolytics: current status and future directions. Bioengineered. 2017;8(4):331–58.

63. Goldhaber SZ, Come PC, Lee RT, Braunwald E, Parker JA, Haire WD, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet. 1993;341(8844):507–11.

64. Ucar EY. Update on thrombolytic therapy in acute pulmonary thromboembolism. Eurasian J Med. 2019;51(2):185–9.

65. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescur C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2015;36(10):605–14.

66. 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(2):184–8.

67. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. N Engl J Med. 2014;370(15):1402–11.

68. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ, Levy JR, Facchini FR, et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT). Chest. 2015;148(3):667–73.

69. Takahashi H, Okada K, Matsumori M, Kano H, Kitagawa A, Okita Y. Aggressive surgical treatment of acute pulmonary embolism with circulatory collapse. Ann Thorac Surg. 2012;94(3):785–91.

70. Ray CE, Prochazka A. The need for anticoagulation following inferior vena cava filter placement: Systematic review. Cardiovasc Intervent Radiol. 2008;31(2):316–24.

71. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, et al. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American heart association. Circulation. 2014;130(18):1636–61.

72. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727–33.

73. World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [citirano 12. kolovoza 2021.]. Dostupno na: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020

74. World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021. Weekly epidemiological update on COVID-19. [citirano 12. kolovoza 2021.]. Dostupno na: https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---9-august-2021

75. Vlada Republike Hrvatske. Konoravirus.hr [Internet]. Zagreb: Vlada Republike Hrvatske; 2021 [citirano 12. kolovoza 2021.]. Dostupno na: https://www.koronavirus.hr/

76. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. J Med Virol. 2021;93(3):1449–58.

77. Neerukonda SN, Katneni U. A review on SARS-CoV-2 virology, pathophysiology, animal models, and anti-viral interventions. Pathogens. 2020 May 29;9(6):426.

78. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, et al. COVID-19 transmission, current treatment, and future therapeutic strategies. Mol Pharm. 2021;18(3):754–71.

79. Subbarao K, Mahanty S. Respiratory virus infections: understanding COVID-19. Immunity. 2020;52(6):905-9.

80. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical features and treatment of

COVID-19 patients in northeast Chongqing. J Med Virol. 2020;92(7):797–806.

81. National Institutes of Health [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health; 2021. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [citirano 12. kolovoza 2021.] Dostupno na: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/

82. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. JAMA. 2020;324(8):782-93

83. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. BMJ. 2020;370:m3026.

84. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. BMJ. 2021;372:n136.

85. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Lopez Bernal J, Saliba V, Ellis J, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. Euro Surveill. 2020. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483.

86. La Marca A, Capuzzo M, Paglia T, Roli L, Trenti T, Nelson SM. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. Reprod Biomed Online. 2020;41(3):483–99.

87. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19. Radiology. 2020;296(2):E72–8.

88. Vlada Republike Hrvatske [Internet]. Zagreb: Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske; 2020. Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) [citirano 12. kolovoza 2021.]. Dostupno na: https://www.koronavirus.hr/sto-moram-znati/o-bolesti/smjernice-za-lijecenje-oboljelih-od-covid-19/805

89. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020. Mjere prevencije-COVID [citirano 12. kolovoza 2021.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/zastita-prilikom-rada-i-provedbe-aktivnosti-s-obzirom-na-epidemiju-covid-19/attachment/mjere-prevencije-covid-2/

90. Tichelaar YI, Kluin-Nelemans HJ, Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review. Thromb Haemost. 2012;107(5):827-37.

91. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and venous thromboembolism: a meta-analysis of literature studies. Semin Thromb Hemost. 2020;46(7):763–71.

92. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):1123–30.

93. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(2):120–8.

94. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. Thromb Res. 2017;149:38–44.

95. Zost SJ, Gilchuk P, Case JB, Binshtein E, Chen RE, Nkolola JP, et al. Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. Nature. 2020;584(7821):443–9.

96. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507–13.

97. Wu T, Zuo Z, Yang D, Luo X, Jiang L, Xia Z, et al. Venous thromboembolic events in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Age Ageing. 2021;50(2):284–93.

98. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18(4):844–7.

99. Spyropoulos AC, Weitz JI. Hospitalized COVID-19 patients and venous thromboembolism: A perfect storm. Circulation. 2020;142(2):129–32.

100. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. Circulation. 2020;142(2):184–6.

101. Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, et al. Deep Vein Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: prevalence, risk factors, and outcome. Circulation. 2020;142(2):114–28.

102. Ren B, Yan F, Deng Z, Zhang S, Xiao L, Wu M, et al. Extremely high incidence of lower extremity deep venous thrombosis in 48 patients with severe COVID-19 in Wuhan. Circulation. 2020;142(2):181–3.

103. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 2020;18(8):1859–65.

104. Slišković AM, Puljević M, Šutalo A, Bosnić A, Banfić L, Vrkić Kirhmajer M. Prevalence of non-COVID-19 venous thromboembolism during SARS-CoV-2 outbreak: our experience. Cardiol Croat. 2021;16(1–2):71.

105. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. Blood Adv. 2021;5(3):872–88.

106. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2020;158(3):1143–63.

107. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V., McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021;27(4):601–15.

108. Bikdeli B, Madhavan M V., Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E i sur. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020;75(23):2950–73.

109. Rieder M, Goller I, Jeserich M, Baldus N, Pollmeier L, Wirth L, et al. Rate of venous thromboembolism in a prospective all-comers cohort with COVID-19. J Thromb Thrombolysis. 2020;50(3):558–66.

110. Di Tano G, Moschini L, Loffi M, Testa S, Danzi GB. Late pulmonary embolism after covid-19 pneumonia despite adequate rivaroxaban treatment. Eur J case reports Intern

Med. 2020;7(7):001790.

111. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation. 2003;107(SUPPL. 23):4–8.

112. Law Y, Chan YC, Cheng SWK. Epidemiological updates of venous thromboembolism in a Chinese population. Asian J Surg. 2018;41(2):176–82.

113. Schellong SM, Goldhaber SZ, Weitz JI, Ageno W, Bounameaux H, Turpie AGG, et al. Isolated distal deep vein thrombosis: perspectives from the GARFIELD-VTE registry. Thromb Haemost. 2019;19(10):1675–85.

114. Delluc A, Tromeur C, Le Ven F, Gouillou M, Paleiron N, Bressollette L, et al. Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: a community-based study in western France. Thromb Haemost. 2016;116(5):967–74.

115. LaMori JC, Shoheiber O, Mody SH, Bookhart BK. Inpatient resource use and cost burden of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the United States. Clin Ther. 2015;37(1):62–70.

116. Anderson FA, Wheeler HB. Physician practices in the management of venous thromboembolism: a community-wide survey. J Vasc Surg. 1992;16(5):707–14.

117. Nkoke C, Ngueping MJT, Atemkeng F, Teuwafeu D, Boombhi J, Menanga A. Incidence of venous thromboembolism, risk factors and prophylaxis in hospitalized patients in the south west region of cameroon. Vasc Health Risk Manag. 2020;16:317–24.

118. Ageno W, Haas S, Weitz JI, Goldhaber SZ, Turpie AGG, Goto S, et al. Characteristics and management of patients with venous thromboembolism: The GARFIELD-VTE registry. Thromb Haemost. 2019;119(2):319–27.

119. Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: A population-based study. J Thromb Haemost. 2007;5(4):692–9.

120. Alonso Martinez JL, Anniccherico Sánchez FJ, Urbieta Echezarreta MA, García IV, Álvaro JR. Central versus peripheral pulmonary embolism: analysis of the impact on the physiological parameters and long-term survival. N Am J Med Sci. 2016;8(3):134–42.

121. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism.

Circulation. 2006;113(4):577–82.

122. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. Circulation. 2003;108(22):2726–9.

123. Navanandan N, Stein J, Mistry RD. Pulmonary Embolism in Children. Pediatr Emerg Care. 2019;35(2):143–53.

124. van Dam LF, Kroft LJM, van der Wal LI, Cannegieter SC, Eikenboom J, de Jonge E, et al. Clinical and computed tomography characteristics of COVID-19 associated acute pulmonary embolism: a different phenotype of thrombotic disease? Thromb Res. 2020;193:86–9.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja bio je utvrditi učestalost i klinička obilježja akutne venske tromboembolije (VTE) u bolesnika hospitaliziranih u Kliniku za bolesti srca i krvnih žila MEFST-a i KBC-a Split tijekom prve godine pandemije SARS-CoV-2 virusom.

Materijali i metode: Retrospektivna studija za koju su tijekom izrade analizirani podaci medicinske dokumentacije bolesnika hospitaliziranih zbog VTE u Klinici za bolesti srca i krvnih žila MEFST-a i KBC-a Split u razdoblju od 25.2.2020. do 25.2.2021. godine.

Rezultati: U prvoj godini pandemije, učestalost hospitalizacije zbog VTE bila je značajno veća u odnosu predpandemijsko razdoblje (P<0,001). Među bolesnicima nije bilo veće razlike po spolu, a glavni rizični čimbenik bila je životna dob. Plućna embolija (PE) bila je najčešća manifestacija VTE (49,35%). Od ukupno 174 bolesnika s PE, 44,25% njih imalo je zahvaćenu glavnu plućnu arteriju, a 10,92% klinički masivnu PE. Skupina bolesnika s klinički masivnom PE imala je statistički značajno veći udio osoba muškog spola (*P*=0,011) i smrtnih ishoda (*P*<0,001) u odnosu na skupinu s klinički submasivnom ili nemasivnom PE. 155 bolesnika hospitalizirano je s dijagnozom duboke venske tromboze (DVT), koja je najčešće (56,13%) zahvaćala proksimalne vene nogu. Ukupno je 32 (10,46%) bolesnika imalo pozitivne anamnestičke podatke o preboljeloj COVID-19 bolesti. Među skupinama nije bilo statistički značajne razlike prema dijagnozi (*P*=0,076), težini kliničke slike PE (*P*=0,284), nalazima MSCT angiografije plućnih arterija (*P* =0,260). Također, među skupinama nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima trombocita (*P* =0,111), D-dimera (*P*=0,622), PV-a (*P*=0,132) ni APTV-a (*P*=0,162).

Zaključak: Učestalost hospitalizacije zbog VTE tijekom prve godine pandemije SARS-CoV-2 virusa značajno se povećala u odnosu na predpanedmijsko razdoblje. PE bila je odgovorna za najveći udio hospitalizacija zbog VTE, a u većini slučajeva bile su zahvaćene glavne plućne arterije. U bolesnika s DVT, proksimalne vene nogu bile su najčešće zahvaćene. Nisu pronađene značajne razlike u kliničkim karakteristikama VTE i parametrima koagulacije ovisno o postojanju anamnestičkih podataka o preboljeloj COVID-19.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Prevalence and clinical characteristics of acute thromboembolic diseases in patients hospitalized in the Department of Cardiology of University of Split School of Medicine and University Hospital of Split during the first year of the SARS-CoV-2 pandemic.

Objectives: The aim of the study was to determine the prevalence and clinical characteristics of venous thromboembolism (VTE) in patients hospitalized in the Department of Cardiology of University of Split School of Medicine and University Hospital of Split during the first year of the SARS-CoV-2 pandemic.

Materials and methods: This is a retrospective study for which we analyzed data on patients hospitalized in the Department of Cardiology, University Hospital of Split with a diagnosis of VTE in the period from 25.2.2020 to 25.2.2021.

Results: In the first year of the pandemic, the prevalence of hospitalization due to VTE was significantly higher than in the pre-pandemic period (P<0.001). Both sexes were similarly affected by VTE, and age was the most common risk factor. Pulmonary embolism (PE) was the most frequent manifestation of VTE (49.35%). 174 patients were diagnosed with PE, of whom 44.25% had main pulmonary artery affected, and 10.92% had clinically massive PE. The group of patients with massive PE had a significantly higher proportion of males (*P*=0,011) and deaths (*P*<0,001) compared to the group with clinically submassive or non-massive PE. 155 patients were hospitalized with a diagnosis of deep vein thrombosis (DVT). In the majority of the DVT cases (56.13%) proximal veins of the legs were affected. A total of 32 (10.46%) patients had positive history for COVID-19. Compared with the group of patients who did not have history of COVID-19, there were no significant differences in diagnosis (*P*=0.076), the severity of PE (*P*=0.284), findings on MSCT pulmonary angiography (P=0.260). Also, there were no significant differences in platelet counts (*P*=0.111), D-dimer levels (*P*=0.622), PT (*P*=0.132) or APTT (*P*=0.162) between the groups.

Conclusion: The prevalence of VTE hospitalizations during the first year of the SARS-CoV-2 pandemic increased significantly compared to the pre-pandemic period. Both sexes were similarly affected by VTE, and the main predisposing factor for VTE was age. PE was responsible for the largest share of hospitalizations due to VTE and in most of the cases main pulmonary arteries were affected. In patients with DVT, proximal leg veins were the most frequently affected. No significat differences were found in clinical characteristics of VTE and coagulation parametars depending on the existing history of COVID-19.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Tea Zdilar

Datum i mjesto rođenja: 20. srpnja 1995. godine u Splitu

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa: Glavina Donja, 45, 21260, Imotski

Telefon: 091/254-8341

E-mail: zdilart95@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2014. – upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

2010.-2014. – Gimnazija dr. Mate Ujevića, Imotski, smjer prirodoslovno-matematička gimnazija

2002.-2010. – Osnovna škola Stjepana Radića, Imotski

ZNANJA I VJEŠTINE:

Engleski jezik: aktivno znanje

Njemački jezik: osnovno znanje