

# Dijagnostika tromboze dubokih vena nogu i pulmonalne embolije

---

**Generalić, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:290040>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-24**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Generalić**

**Dijagnostika tromboze dubokih vena nogu i  
pulmonalne embolije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2017**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničke bolnice Dubrava pod vodstvom doc. dr. sc. Gordane Ivanac i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017.

## POPIS OZNAKA I KRATICA

**99m-TC-rt-PA** – tehnecijem obilježeni rekombinantni tkivni aktivator plazminogena

**APC** – aktivirani protein C

**APCR** – rezistencija na aktivirani protein C

**CIN** – kontrastna nefropatija (od engl. *contrast induced nephropathy*)

**CUS** – kompresijski ultrazvuk (od engl. *compression ultrasound*)

**CT** – kompjutorizirana tomografija

**CTPA** – CT plućna arteriografija

**DVT** – tromboza dubokih vena

**HRT** - hormonska nadomjesna liječenje (od engl. *hormone replacement therapy*)

**LC** – laparoskopska kolecistektomija (od engl. *laparoscopic cholecystectomy*)

**MR** – magnetska rezonanca

**MRPA** – pulmonalna arteriografija magnetskom rezonancijom (od engl. *magnetic resonance pulmonary arteriography*)

**MRDTI** – direktno oslikavanje tromba magnetskom rezonancijom (od engl. *magnetic resonance direct thrombus imaging*)

**OC** - oralni kontraceptivi (eng. *oral contraceptives*)

**PE** - pulmonalna embolija

**PIOPED** – engl. *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis*

**RTG** - rendgenogram

**SPECT** – jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (od engl. *Single Photon Emission Computerized Tomography*)

**SVT** – površinska venska tromboza (od engl. *superficial vein thrombosis*)

**UZV** – ultrazvuk

**VIQ-scan** – ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija

**VTE** - venska tromboembolija

# SADRŽAJ

|                                                               |     |
|---------------------------------------------------------------|-----|
| POPIS OZNAKA I KRATICA .....                                  | III |
| SADRŽAJ .....                                                 | IV  |
| SAŽETAK .....                                                 | V   |
| SUMMARY .....                                                 | VI  |
| UVOD .....                                                    | 1   |
| ANATOMIJA.....                                                | 2   |
| Venski sustav noge .....                                      | 2   |
| Anatomija plućnog arterijskog stabla.....                     | 3   |
| PATOGENEZA .....                                              | 5   |
| EPIDEMIOLOGIJA.....                                           | 8   |
| Kirurški zahvat .....                                         | 9   |
| Trauma.....                                                   | 10  |
| Maligna bolest.....                                           | 10  |
| Trudnoća.....                                                 | 11  |
| Hormonsko nadomjesno liječenje i kontracepcijske pilule ..... | 11  |
| Nasljedne i stečene trombofilije.....                         | 12  |
| KLINIČKA SLIKA.....                                           | 14  |
| DIJAGNOSTIKA .....                                            | 16  |
| Klinički stupanj vjerojatnosti .....                          | 16  |
| D-dimeri .....                                                | 19  |
| Ultrazvuk.....                                                | 20  |
| Kompjutorizirana tomografija.....                             | 22  |
| Scintigrafija pluća .....                                     | 24  |
| Magnetska rezonancija.....                                    | 26  |
| LIJEČENJE .....                                               | 28  |
| ZAHVALE .....                                                 | 30  |
| ŽIVOTOPIS .....                                               | 31  |
| LITERATURA.....                                               | 32  |

## SAŽETAK

### Dijagnostika tromboze dubokih vena nogu i pulmonalne embolije

Ana Generalić

Tromboza dubokih vena (DVT) i pulmonalna embolija (PE) manifestacije su venske tromboembolije (VTE), stanja u kojem se krvni ugrušak (tromb) formira u dubokim venama te opstruira krvni protok. U PE, krvni ugrušak (embolus) se otkida i putuje krvnim žilama te se uglavljuje u plućnim arterijama. Procijenjena incidencija DVT u Hrvatskoj je 1-2 slučajeva na 1000 stanovnika godišnje, te ukoliko se ne liječi, stopa smrtnosti može biti veća od 30%. Klinički znakovi i simptomi DVT i PE često su nespecifični pa su za valjanu dijagnozu od izuzetne važnosti objektivni dijagnostički testovi. Isključivanje dijagnoze VTE određuje se prema stupnju kliničke vjerojatnosti (Wellsovi kriteriji) te prema vrijednostima D-dimera, a konačna se dijagnoza potvrđuje slikovnim metodama i vizualizacijom tromba. U prošlosti, kontrastna venografija je bila zlatni standard u dijagnosticiranju DVT, no zamijenjena kompresivnom ultrasonografijom (CUS) i obojenim Dopplerom te su danas to metode prvog izbora u kliničkoj praksi. Slikovne metode kojima se dokazuje PE su angiografija plućne arterije, angiografija plućne arterije kompjutoriziranom tomografijom, ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija pluća i angiografija magnetnom rezonancijom. Nakon dijagnosticiranja, bitno je što prije započeti s farmakološkim ili kirurškim liječenjem DVT i PE, kako bi se smanjila učestalost komplikacija i fatalnih ishoda.

Ključne riječi: duboka venska tromboza, pulmonalna embolija, kompresivna ultrasonografija, angiografija plućne arterije kompjutoriziranom tomografijom, scintigrafija pluća

## SUMMARY

### Diagnosis of deep vein thrombosis of the leg and pulmonary embolism

Ana Generalić

Deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) are manifestations of venous thromboembolism (VTE), a condition in which a blood clot (thrombus) is formed in the deep veins of the body (DVT) obstructing the blood flow. In PE, the blood clot (embolus) breaks free and travels through the bloodstream, and finally lodges in the pulmonary arteries. The estimated incidence rate of DVT in Croatia is 1-2 cases per 1 000 population per year and, if untreated, the mortality rate of PE can be greater than 30%. Clinical signs and symptoms of DVT and PE are often unspecific, and objective diagnostic tests are crucial to identify the disease. Ruling out acute VTE can be achieved by using a pretest clinical probability assessment (Wells score) and a D-Dimer blood test, but a certain diagnosis can only be established by medical imaging and visualising the thrombus. In the past, contrast venography was the gold standard for diagnosing DVT, but compression ultrasonography (CUS) and Color-Doppler ultrasound (US) have become first-line methods in daily clinical practice. Imaging methods for clinically suspected PE are pulmonary angiography, computed tomographic pulmonary angiography, ventilation-perfusion lung scan and magnetic resonance angiography. Once diagnosed, DVT and PE should be treated promptly, either conservatively or surgically, to decline the rate of complications and fatal outcomes.

Key words: deep vein thrombosis, pulmonary embolism, compression ultrasonography, computed tomographic pulmonary angiography, ventilation-perfusion lung scan

## UVOD

Venska tromboza je okluzija površinskih ili dubokih vena trombom. Najčešće sjelo DVT jesu vene dubokog sustava nogu, a prema lokalizaciji dijele se na proksimalnu i distalnu DVT. Proksimalnim venama pripadaju vene koje se nalaze kranijalno od poplitealne vene, dok su u distalnoj DVT trombozirane vene potkoljenice. Venska tromboza ileofemoralnog područja najčešći je izvor embolusa u PE, hitnog stanja u medicini koje je obilježeno visokom stopom smrtnosti. Kronična komplikacija DVT je posttrombotski sindrom i venska insuficijencija koji se javljaju u većini bolesnika. DVT je multifaktorska bolest i poznati su brojni rizični čimbenici i stanja koji provociraju nastanak tromboze, no ne postoji specifični biomarker kojim bi se jednostavno i brzo dijagnosticirala DVT ili PE. Stoga je pravovremena detekcija okludirane krvne žile bitan događaj u dijagnostičkom, a posljedično i terapijskom tijeku koji utječe na ishod bolesti. Brojne su se modernije i manje invazivne radiološke metode pokazale jednako uspješne i sigurne u dijagnostici u odnosu na konvencionalne (venografija donjih udova, plućna arteriografija) te se one danas primjenjuju samo iznimno ili tijekom dijagnostičko-terapijskih interventnih zahvata. Svakih nekoliko godina izdaju se smjernice i algoritmi kako postupati s pacijentima sa sumnjom na VTE, a novije studije fokusirane su na pronalazak novih metoda ili markera koji bi ubrzali i olakšali dijagnostički postupak.

## ANATOMIJA

Venska drenaža noge obuhvaća sustav dubokih i površinskih vena nogu koje su međusobno povezane perforantnim venama. Protok krvi u venama omogućen je mišićnom pumpom i bikuspidnim venskim zaliscima. Plućni se krvotok sastoji od funkcionalnog (plućno arterijsko i vensko stablo) i nutritivnog dijela (bronhalne arterije i vene).

### Venski sustav noge

Duboke vene nogu nalaze se ispod duboke mišićne fascije i istovjetnog su toka i nazivlja pratećih arterija. Vene dorzuma stopala slijevaju se u prednju tibijalnu venu (*v. tibialis anterior*), dok se duboke plantarne vene u svojem luku nastavljaju u stražnju tibijalnu venu (*v. tibialis posterior*). Ove vene, zajedno s peronealnom (*v. peronea*), su glavne vene potkoljenice, u većini slučajeva su parne i međusobno komuniciraju te se stapaju u neparnu poplitealnu venu (*v. poplitea*) u koljenskoj jami. Na gornjem kraju koljene jame, poplitealna vena prolaskom kroz aduktorni kanal postaje *v. femoralis superficialis* (SFC) te s pritokom *v. femoralis profundae* postaje *v. femoralis communis* (CFV) koja se pruža do ingvinalnog ligamenta te prolaskom ispod njega postaje vanjska ilijačna vena. Femoralna vena utječe u vanjsku ilijačnu venu koja s unutarnjom tvori zajedničku ilijačnu venu, a desna i lijeva zajednička ilijačna vena spajaju se u donju šuplju venu u razini petog lumbalnog kralješka.<sup>1,2</sup>

Iako se naziva površinskom, femoralna vena pripada dubokom slivu, a nazvana je površinskom zbog anatomskeg odnosa s dubokom femoralnom venom s kojom se kasnije spaja u zajedničku femoralnu venu. Takva terminologija u nalazu ili povijesti

bolesti može zbuniti liječnika opće prakse koji će trombozu površinske femoralne vene tumačiti kao površinski tromboflebitis, a ne kao DVT.<sup>3</sup> Danas se preporuča umjesto termina *v. femoralis superficialis* koristiti samo *v. femoralis* kako bi se izbjegle zabune, kriva tumačenja i dijagnoze, te moguće komplikacije i fatalni ishodi zbog neodgovarajuće intervencije. Dodatni zbunjujući faktor tijekom dijagnostičke obrade su odvostručene ili trostruke vene potkoljenice i bedrenih vena i česta su anatomska varijacija.

Površinske vene dorzuma i plante stopala tvore venske mreže i lukove koji se slijevaju u dvije glavne površinske vene noge, *vena saphena magna* i *vena saphena parva*. *V. saphena magna* započinje na medijalnoj strani stopala, nastavlja svoj tok medijalnom stranom potkoljenice i natkoljenice te na proksimalnom dijelu bedra ponire u dubinu kroz ovalni otvor do zajedničke femoralne vene u koju se ulijeva. *Vena saphena parva* započinje na lateralnoj strani stopala, zavija oko lateralnog maleola te se pruža uz rub Ahilove tetive prema proksimalno sve do koljenske jame gdje utječe u poplitealnu venu.

Perforantne vene povezuju duboki i površinski sustav vena te imaju zalistke koji omogućuju jednosmjerni tok krvi: iz dubokih u površinske vene na stopalu, a na potkoljenici iz površinskih u duboki sustav vena.

## Anatomija plućnog arterijskog stabla

Arterijsku vaskularizaciju pluća čine dva krvotoka (funkcionalni i nutritivni) koji su samo djelomično povezani. Iako se nazivaju arterije, plućne arterije u sebi sadrže vensku (deoksigeniranu) krv, dok plućne vene prenose arterijsku (oksigeniranu).

Funkcionalni krvotok započinje s pulmonalnom arterijom koja započinje stablom plućne arterije, *truncus pulmonalis*, izlazeći iz desne srčane klijetke. Prije Botallijeva

ligamenta račvište je plućne arterije na lijevu i desnu. U hilusu pluća lijeva i desna plućna arterija daju ogranke za lobarne, segmentalne i supsegmentlane plućne arterije koje prate odgovarajuće bronhe u svom opskrbnom području (segmentu).

Pulmonalne vene, *vv. pulmonales*, dovode oksigeniranu krv s periferije pluća u lijevu pretklijetku. Tri desne i dvije lijeve plućne vene nastaju spajanjem segmentalnih u lobarne vene određenog plućnog reznja, a utjecanjem vene srednjeg desnog u venu gornjeg reznja, u hilusu se nalaze po dva para plućnih vena: desne i lijeve gornja i donja plućna vena koje utječu u lijevu pretklijetku.<sup>1</sup>

## PATOGENEZA

Sustav hemostaze sastoji se od brojnih faktora i procesa koji održavaju krv tekućom u fiziološkim uvjetima, te osiguravaju formaciju ugruška na mjestu ozlijede krvne žile. Sastavnice ovih složenih procesa su krvne žile, trombociti, plazmatski čimbenici koagulacije, te sustav fibrinolize i njihovi inhibitori.<sup>4</sup> Tri bitna mehanizma koji osiguravaju hemostazu u ozlijedi krvne žile su vazokonstrikcija, stvaranje trombocitnog ugruška (adhezija i agregacija trombocita) i održavanje fibrina (sustav koagulacije). Trombociti se lijepe na oštećene ili aktivirane stanice endotela koje na svojoj membrani predaju adhezivne proteine kao što je na primjer P-selektin. Vazokonstrikcijom i agregacijom trombocita ostvaruje se primarna hemostaza koja je nestabilna i tek se u sekundarnoj hemostazi formacijom fibrinske mreže i čvrstog ugruška osiguravaju uvjeti za cijeljenje. Aktivirani trombociti vežu na sebe fibrinogen, te ispoljavaju receptore za određene faktore zgrušavanja koji će sudjelovati i u pretvorbi protrombina u trombin. U stvaranju čvrstog ugruška sudjeluju čimbenici koagulacije koji kaskadnom aktivacijom faktora zgrušavanja i trombina, u vanjskom ili unutarnjem putu zgrušavanja, rezultiraju formacijom stabilnog fibrinskog ugruška. Inhibicija koagulacije ostvaruje se aktivnošću brojnih faktora: antirombina,  $\alpha_2$ -makroglobulina, C1, C-trombomodulina, te inhibitorom puta tkivnog faktora. Antitrombin je glavni inhibitor, a inaktivira aktivirane faktore IX, X i trombin. Poremećaji ravnoteže prokoagulantnih i antikoagulantnih faktora očituju se kao sklonost krvarenjima ili kao sklonost nastanku tromboembolija.

Formacija tromba u venskom sustavu započinje u džepu venske valvule, na mjestima hipoksije i staze protoka koji osiguravaju hiperkoagulabilni mikrokoliš. Mikrotrombi se svakodnevno stvaraju i razgrađuju u krvnim žilama. No ukoliko se formira

makroskopski perzistirajući ugrušak u veni, razvija se duboka venska tromboza koja opstruira venski protok u potpunosti ili djelomično. Tromboza vena nogu najčešće je distalna i javlja se u venama potkoljenice, i tromb u većini slučajeva regredira i žila se spontano revaskulizira. Proksimalna venska tromboza nastaje kada se tromb proširi u vene potkoljenice ili se *de novo* formira, a pogodno mjesto su bifurkacije ili mjesta komprimirana okolnim strukturama. Okluzija vena praćena je i upalnom reakcijom u vaskularnom i perivaskularnom tkivu. DVT može biti difuzna i fokalna, a krv se od mjesta okluzije preusmjerava u kolateralne vene. Zbog pojave venskog kolateralnog crteža i porasta koncentracije deoksigeniranog hemoglobina u stagnirajućoj veni razvija se *phlegmasia coerulea dolens* koja je obilježena cijanozom, edemom i bolnosti ekstremiteta. *Phlegmasia alba dolens* nastaje uslijed porasta tkivno-intersticijskog tlaka koji dovodi do poremećaja mikrocirkulacije i kompromitacije arterijske cirkulacije. Naposljetku, nakon što tkivni tlak nadvisi kritični tlak zatvaranja arteriola, formiraju se plavocrne bule na potkoljenici ispunjene tamnom sukrvicom te nastaje venska gangrena.<sup>4,5</sup>

Kada se tromb otkine od stijenke krvne žile postaje embolus. Nošen krvnom strujom, embolus putuje prema srcu iz kojeg nastavlja najčešće u plućnu cirkulaciju gdje izaziva plućnu emboliju. Moguća je i paradoksalna embolija, u kojoj embolus zaobilazi plućnu cirkulaciju prolazeći kroz otvoreni ovalni otvor na intraatrijskoj pregradi, te uzrokuje embolizaciju sistemskih arterija. Ovisno o veličini i broju ugruška, lokalizaciji okluzije i simptomima, PE može biti masivna, submasivna ili nemasivna. U PE se može razviti akutna plućna hipertenzija s disfunkcijom desnog ventrikula, akutno plućno srce, kardiogeni šok i plućni infarkt. Ipak, plućni parenhim najčešće ostaje vitalan zbog kolateralne cirkulacije iz bronhalnih arterija.<sup>4</sup>

U mnogo rjeđim slučajevima embolusi mogu biti netrombotični te još razlikujemo zračne i masne emboluse, embolizam amnijskom tekućinom te embolizam tumorom, stranim tijelom i septički embolizam.

## EPIDEMIOLOGIJA

VTE se pojavljuje s incidencijom od 1,6-1,8 na 1000 osoba godišnje, s tim da se učestalost događaja povećava s dobi pa je tako incidencija u osoba starijih od 80 godina čak 5 na 1000 u godini dana.<sup>3</sup> Kada se VTE manifestira u osoba prije 40. godine života, potrebno je aktivno tragati za prirođenim predisponirajućim čimbenicima koji su najvjerojatnije uzrok bolesti u kombinaciji s provocirajućim rizičnim faktorima zbog čega se VTE smatra multifaktorskom bolešću. DVT i PE opisane su kao stanja s visokim mortalitetom i na trećem su mjestu po broju smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti, odmah iza infarkta miokarda i moždanog udara. Mortalitet plućne embolije kojom se komplicira neliječena VTE je čak 30%.<sup>6</sup> VTE se podjednako prezentira u oba spola. 50% novotkrivenih VTE klasificiraju se kao idiopatske ili neprovocirajuće zbog nepoznatog uzroka, dok se ostatak povezuje uz poznate rizične faktore i stanja.<sup>6</sup> Još je u 19. stoljeću njemački patolog Rudolph Virchow opisao tri ključna događaja u kojima nastaje venska tromboza: ozljeda krvne žile, venska staza i hiperkoagulabilno stanje. Danas su poznati i opisani brojni stečeni (prolazni) rizični čimbenici te prirođene sklonosti povezane s nastankom VTE: kirurški zahvat, trauma i ozljede, trudnoća, hormonsko nadomjesno liječenje i kontracepcija, antifosfolipidni sindrom, imobilizacija, parenteralna primjena lijekova, dehidracija, hiperviskozni sindrom, srčano popuštanje, mijeloproliferativne, maligne i upalne bolesti crijeva, poremećaji zgrušavanja, hereditarna trombofilija, genetske predispozicije s poremećajem antikoagulantnog ili prokoagulantnog sustava te vaskularne anomalije.<sup>6</sup> Bitan rizični čimbenik je i prethodna DVT ili PE, a recidiv bolesti se očekuje u čak trećine bolesnika u razdoblju od 10 godina od prve prezentacije.<sup>7</sup>

Klinički tiha DVT manifestira se u 44% pacijenata s površinskom venskom trombozom (SVT).<sup>6</sup> U pacijenata sa SVT, trombi se mogu pronaći u dubokom sustavu vena na istoj nozi, suprotnoj ili u obje. Pretpostavka je da se trombi šire iz površinskih u duboke putem perforantnih vena, ili direktno iz velike safenske vene u zajedničku femoralnu venu. Uz to, DVT i SVT dijele zajedničke predisponirajuće faktore koji utječu na neravnotežu koagulacijskog sustava te su zbog toga udruženi u toliko velikom broju pacijenata.

Poznavanje predisponirajućih čimbenika i procjena rizika za nastanak venske tromboze daje nam mogućnost pravovremene i točne dijagnoze, liječenja i prevencije za rizične skupine bolesnika. U slijedećim će odlomcima detaljnije biti opisana povezanost glavnih rizičnih čimbenika i VTE.

## Kirurški zahvat

DVT se javlja u 25% bolesnika hospitaliziranih na općim kirurškim odjelima, a rizik je povećan i nakon otpusta iz bolnice.<sup>6</sup> Povećana učestalost DVT primijećena je nakon opsežnih općih kirurških abdominalnih, torakalnih, ginekoloških i uroloških zahvata, a posebice u pacijenata nakon ortopedskih operacija. Zabilježeno je da se među pacijentima podvrgnutima totalnoj artroplastici zgloba koljena koji nisu primili profilaksu, DVT razvila ipsilateralno u njih 84% te u 57% onih koji su primili profilaksu.<sup>8</sup> Tijekom kirurškog zahvata dolazi do ozlijede krvne žile i staze protoka, nakon operacije pacijent je imobiliziran, a sve to pospješuje trombogenezu. Onkološki bolesnici koji se liječe kirurški ugroženiji su od općih kirurških bolesnika.<sup>9</sup> I u minimalno invazivnoj kirurgiji postoji rizik od nastanka DVT zbog pneumoperitoneuma i povišenog intraabdominalnog tlaka koji rezultiraju venskom stazom u venama donjih udova. Ipak,

incidencija je puno niža u bolesnika nakon laparoskopskog zahvata nego u konvencionalnih "otovorenih" kirurških operacija. U laparoskopskoj kolecistektomiji (LC) viša je stopa postoperativnih VTE u usporedbi s laparoskopskim ginekološkim zahvatima, a objašnjenje je obrnuti Trendelenbergov položaj u kojem se nalaze bolesnici tijekom LC koji dodatno doprinosi venskoj stazi.<sup>10</sup> Osim vrste kirurškog zahvata, na tijek postoperativnog oporavka ili komplikacija utječe i vrsta anestezije. Prednosti primjene lokalne anestezije su raniji otpust iz bolnice, niža učestalost intraoperativnih i postoperativnih komplikacija, a izglednost za nastanak VTE je za 16% niža nego kod primjene opće anestezije. Ipak, mortalitet se ne razlikuje bitno o vrsti anestezije.<sup>11</sup>

## Trauma

Pacijenti s prijelomom zdjelice, kuka ili dugih kostiju pod povećanim su rizikom za nastanak DVT. Tiha DVT, bez izraženih simptoma ili znakova, karakteristična je za ovu skupinu bolesnika. Posebno su ugroženi pacijenti s politraumom, a zanimljivo, DVT nogu se javlja i u pacijenata kod izoliranih ozljeda glave, prsišta ili abdomena.<sup>9</sup>

Masna embolija pluća javlja se u 0.9-2.2% pacijenata nakon prijeloma dugih kostiju, zdjelice ili nakon intramedularnih kirurških zahvata.<sup>12</sup>

## Maligna bolest

Petina incidentnih slučajeva DVT u općoj populaciji može se povezati s malignim tumorom i većinom su to bolesnici s tumorom dojke, pluća i kolona.<sup>13,14</sup> Uspoređujući samo populaciju onkoloških bolesnika, najveća je učestalost VTE zabilježena u bolesnika s tumorom kostiju, mozga i pankreasa, u bolesnika s uznapredovalim

stadijem tumora, s metastazama te u onih liječenih kemoterapijom.<sup>15</sup> Uz to, DVT, posebice rekurentna, može biti i rani znak maligne bolesti ili okultnog malignoma: učestalost novodijagnosticirane maligne bolesti viša je u pacijenata koji su unazad šest mjeseci imali VTE nego u općoj populaciji.<sup>16</sup> Uz ove se spoznaje nameće pitanje trebali li u bolesnika s idiopatskom DVE raditi probir i aktivno tražiti tumor, a smjernice još nisu definirane s obzirom na manjak dokaza o utjecaju na povoljnu kliničku prognozu.

## Trudnoća

U trudnoći dolazi do brojnih promjena i adaptacija u tijelu žene. Jedan o mehanizama fiziološke adaptacije je hiperkoagulabilno stanje kojim se organizam žene štiti od potencijalnih krvarenja tijekom trudnoće, pobačaja ili poroda.<sup>17</sup> U usporedbi s ženama reproduktivne dobi koje nisu trudne, rizik za nastanak VTE je povišen 2 do 4 puta sa stopom incidencije od 200 na 100 000 žena-godina.<sup>9</sup> Rizik za nastanak VTE najviši je u trećem trimestru i u periodu babinja, a od dodatnih provocirajućih čimbenika valja istaknuti pušenje, prethodne manifestacije VTE i nasljednu trombofiliju. PE je, kao posljedica i komplikacija VTE, na prvom mjestu među uzrocima smrtnosti u puerperiju.<sup>9</sup>

## Hormonsko nadomjesno liječenje i kontracepcijske pilule

Glavni predisponirajući faktor za pojavu DVT u žena reproduktivne dobi je korištenje oralnih kontraceptiva (OC), a VTE je i glavna kontraindikacija za primjenu kontracepcijskih pilula i hormonske nadomjesne terapije (HRT).<sup>18</sup> Estrogen koji se nalazi u OC i u HRT osim na spolni sustav, djeluje i prokoagulantno u žena s prirođenim predisponirajućim faktorima u stanjima kao što su mutacija faktora V Leiden, deficijencija proteina C, S ili antritrombina, protrombinske mutacije ili kod povišenih

parametara faktora zgrušavanja VIII.<sup>19</sup> Mehanizam nastanka ovih promjena je povećana genetska transkripcija faktora zgrušavanja pod hormonskim utjecajem, te je učinak ovisan o dozi primjenjenih estrogena i vrsti gestagena. Polovicom prošlog stoljeća koristile su se kombinacije hormona koje su sadržavale visoke doze estrogena i gestagena, dok su danas u upotrebi niskodozažni preparati s 4 puta nižim dozama estrogena koji neželjene nuspojave svode na najmanju moguću mjeru.<sup>18</sup> Među gestagenima, gestoden, desogestrel, ciproteron acetat i drosipirenon imaju za 50-70% povišeni relativni rizik za nastanak DVT u odnosu na kombinacije OC koje sadrže levenorgestrel.<sup>19</sup> Za razliku od OC, u HRT se nalaze prirodni estrogene, i u višestruko su nižim dozama, no ipak je rizik za nastanak VTE za 2-4 puta viši nego u žena koje ne koriste hormonske nadomjeske.<sup>9</sup>

### Nasljedne i stečene trombofilije

Uzrok za više od 50% idiopatskih VTE koje se javljaju u osoba mlađe životne dobi su nasljedni poremećaji koagulacije.<sup>9</sup> Trombofilija ili hiperkoagulabilnost je sklonost povećanoj aktivaciji koagulacijskog sustava i stanje povećanog rizika za nastanak DVT. Trombofilije mogu biti nasljedne ili stečene, a nastanak tromboze najčešće je potaknut prisutnošću još nekog od faktora rizika (npr. primjena OC, imobilizacija, kirurški zahvat...).

Manjak antitrombina bio je prvi opisani nasljedni poremećaj koagulacijskog sustava koji je povezan s obiteljskom sklonošću za razvoj VTE. Nasljeđuje se autosomno dominantno, a pacijenti su najčešće heterozigoti u kojih je koncentracija antitrombina u plazmi snižena u odnosu na zdrave jedinice.<sup>4</sup> Kasnije su otkriveni manjak proteina C i proteina S, mutacija protrombina i rezistencija na aktivirani protein C (APCR, mutacija faktora V Leiden), najčešća među nasljednim trombofilijama. APC-rezistencija

uzrokovana je mutacijom u genu faktora V koji je promijenjen i manje osjetljiv na inhibiciju posredovanu APC, naslijeđuje se autosomnodominantno, a prevalencija je izuzetno visoka, između 5–10% u europskoj populaciji.<sup>4</sup> Najčešći uzrok stečenih trombofilija je antifosfolipidni sindrom, a očituje se rekurentnim venskim i arterijskim trombozama, recidivnim spontanim pobačajima u žena i trombocitopenijom.<sup>4</sup>

## KLINIČKA SLIKA

Simptomi i znakovi tromboembolijske bolesti često su nespecifični. Pacijent može biti asimptomatski (tiha DVT ili PE, od engl. *silent*), a druga su krajnost pacijenti s izraženim alarmantnim simptomima i poremećenim vitalnim parametrima u stanju životne opasnosti.

Ipak, klasični su simptomi DVT bol, otok distalno od mjesta začepljenja, zategnutost i sjajnost kože, lokalno povišena temperatura, eritem i bolna osjetljivost duž trombozirane vene te bol u listu pri dorzifleksiji stopala (Homanov znak).<sup>4</sup> Nažalost, u većini fatalnih PE, pacijenti nemaju ove simptome koji bi usmjerili pažnju kliničara na DVT. Samo 20 do 30 % bolesnika s ovim tipičnim simptomima će imati DVT jer se ovako prezentiraju i apsces, hematoma mišića lista, ruptura Bakerove ciste, gonartroza, tendinitis, arterijski okluzivni sindrom i mnogi drugi.<sup>3,4</sup>

Simptomi u bolesnika s PE su iznenadna dispneja i tahipneja, retrosternalna bol, periferna cijanoza, pad sistoličkog tlaka i tahikardija, a nakon nekoliko dana pojavljuje se pleuralna bol na strani zahvaćenom embolijom, hemoptiza i povišena tjelesna temperatura.<sup>4</sup> Auskultatorno se nad plućima čuje oslabljeni šum disanja i krepitacije. U rutinskim laboratorijskim testovima moguće je utvrditi povišene vrijednosti laktat-dehidrogenaze, aspartat-transaminaze, leukocitozu i ubrzanu sedimentaciju eritrocita, koji nisu specifični, ali su signifikantni za pacijente s neobjašnjivim simptomima. Promjene u elektrokardiografskom zapisu koje ukazuju na plućnu emboliju su sinus tahikardija, nespecifične promjene ST-spojnice i T-vala, desna električna os, novonastali blok desne grane i S1Q3T3 obrazac.<sup>4</sup>

Prema podacima o pacijentima iz PIOPED II studije, najčešći simptomi i znakovi PE su dispneja, tahipneja i pleuralna bol.<sup>20</sup> 98% pacijenata s PE u ovoj studiji imalo je barem jedan ili neku kombinaciju od ova tri simptoma i znaka. Novonastala dispneja se razvila u 73% pacijenata s PE koji do tada nisu bolovali od kardiovaskularnih bolesti. Dispneja se u većini slučajeva razvila trenutno i naglo, unutar nekoliko sekunda ili minuta. Pleuralna bol je bila češća nego hemoptiza i kašalj, većinom neproduktivan. U polovini slučajeva zabilježena je tahipneja, a u četvrtine pacijenata i tahikardija.

U acidobaznom statusu arterijske krvi u pacijenata s akutnom PE moguća je hipoksemija, hipokapnija i alkalozna, no mogući su i fiziološki nalazi uz samo blagu hipoksemiju. U bolesnika s masivnom embolijom razvija se hiperkapnija s respiracijskom i metaboličkom acidozom.<sup>4</sup>

## DIJAGNOSTIKA

Dijagnostički algoritam kod sumnje na VTE provodi se ovisno o kategoriji kliničke vjerojatnosti kojoj pacijent pripada. Stupanj kliničke vjerojatnosti određuje se i boduje prema simptomima i znakovima čiji će zbroj klasificirati pacijenta u skupinu male ili visoke vjerojatnosti za VTE. U pacijenata s visokom vjerojatnosti VTE, preporuka je odmah učiniti neku od metoda slikovnih pretraga kako bi se što prije vizualiziralo mjesto okluzije i promptno započelo s liječenjem. Tijek dijagnostičkih postupaka kod VTE niskog stupnja vjerojatnosti sastoji se od određivanja D-dimera te se u slučaju negativnog rezultata isključuje dijagnoza ili se nastavlja dijagnostički postupak ukoliko su D-dimeri pozitivni.

### Klinički stupanj vjerojatnosti

Kriteriji i načini bodovanja kojima se može odrediti klinički stupanj vjerojatnosti (engl. *pretest probability*) određeni su bodovnim skalama po kojima se ocjenjuje prisutnost simptoma, znakova i rizičnih čimbenika te se prema zbroju određuje procjena vjerojatnosti za DVT ili PE. Postoji na desetke različitih sustava bodovanja, a prvi objavljeni i danas najčešće korišteni kriteriji za određivanje kliničke vjerojatnosti su Wellsovi kriteriji. Način bodovanja i određivanje stupnja vjerojatnosti prikazani su u tablicama 1 i 2. U tablicama su prikazani originalni kriteriji, a osim ovih postoje i modificirani te simplificirani Wellsovi kriteriji koji su konstruirani kako bi se liječnicima kliničarima olakšalo bodovanje i procjena u svakodnevnoj praksi.

Tablica 1: Wellsovi kriteriji za određivanje kliničke vjerojatnosti DVE <sup>21</sup>

| Klinički znakovi                                                                                                                | Broj bodova         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Aktivna maligna bolest                                                                                                          | 1                   |
| Paraliza ili pareza donjeg uda, imobilizacija u sadrenoj udlazi                                                                 | 1                   |
| Imobilizacija (mirovanje u krevetu) dulje od 3 dana ili kirurški zahvat u općoj ili lokalnoj anesteziji u prethodnih 12 tjedana | 1                   |
| Lokalizirana bolnost duž distribucije dubokog venskog sustava                                                                   | 1                   |
| Oteklina cijele noge                                                                                                            | 1                   |
| Oteklina potkoljenice – opseg potkoljenice veći za 3cm u odnosu na nezahvaćenu nogu                                             | 1                   |
| Tjestasti edem na simptomatskog nozi                                                                                            | 1                   |
| Vidljive kolateralne površinske vene (nevarikozne)                                                                              | 1                   |
| Dokumentirana prethodna manifestacija DVT                                                                                       | 1                   |
| Alternativna dijagnoza koja je jednako vjerojatna kao i DVT                                                                     | -2                  |
| <b>Klinička vjerojatnost</b>                                                                                                    | <b>Zbroj bodova</b> |
| Mala                                                                                                                            | -2 do 1             |
| Velika                                                                                                                          | ≥2                  |

Tablica 2: Wellsovi kriteriji za određivanje kliničke vjerojatnosti PE <sup>22</sup>

| Klinički znakovi                                                       | Broj bodova         |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Klinički znakovi DVT                                                   | 3                   |
| Drugi razlozi dispneje/pleuralnog bola manje su vjerojatni od PE       | 3                   |
| Tahikardija > 100/min                                                  | 1,5                 |
| Imobilizacija tijekom 3 dana ili kirurški zahvat u prethodnih 4 tjedna | 1,5                 |
| Anamneza prethodno preboljele DVT i/ili PE                             | 1,5                 |
| Hemoptiza                                                              | 1                   |
| Anamneza maligne bolesti                                               | 1                   |
| <b>Klinička vjerojatnost</b>                                           | <b>Zbroj bodova</b> |
| Mala                                                                   | ≤4                  |
| Velika                                                                 | ≥5                  |

U usporedbi s ostalim kriterijima (Geneva, PERC...), Wellsovi kriteriji za procjenu pokazali su višu osjetljivost i specifičnost u dijagnostici PE, no svi su oni jednako učinkoviti i sigurni za primjenu.<sup>23,24</sup> Osjetljivost simplificiranog Wellsovog testa kliničke vjerojatnosti za PE je čak 96%, dok mu je specifičnost 53%,<sup>23</sup> i čini ga testom prvog izbora za brzu procjenu kod liječnika primarne zdravstvene zaštite i u hitnoj službi. Vrijednost Wellsova testa je i njegova pristupačnost i jednostavnost izvedbe jer od liječnika ne iziskuje provedbu kompliciranih ili dugotrajnih pretraga. Anamnestički podatci, simptomi i znakovi lako se i brzo određuju uz bolesničku postelju. U kombinaciji s negativnim D-dimerima, niska klinička vjerojatnost isključuje dijagnozu PE ili DVT.

## D-dimeri

Slijedeći korak u dijagnostičkom postupku je dokazati, odnosno isključiti postojanje VTE. U pacijenata s visokom kliničkom vjerojatnošću odmah se pristupa nekoj od odgovarajućih slikovnih pretraga, dok se u pacijenata niskom vjerojatnošću VTE određuje vrijednost D-dimera. D-dimer je razgradni produkt fibrina koji se ispušta tijekom fibrinolize tromba. Dogovorna fiksna/konvencionalna patološka granična vrijednost je 500µg/L. U pacijenata s nižim vrijednostima, dijagnoza VTE je isključena i nije potrebna daljnja dijagnostička obrada. Osjetljivost D-dimera je vrlo visoka (96% za DVT i 97% za PE).<sup>24</sup> No, D-dimer test, iako vrlo osjetljiv, nije dovoljno specifičan (oko pedesetak posto) i nije primjeren za zaključak konačne dijagnoze VTE. Vrijednosti D-dimera povišene su u trudnica, u pacijenata koji boluju od malignih bolesti, u upalnim stanjima, nakon kirurških zahvata i nekroze tkiva.<sup>25,27</sup>

Određivanje biokemijskog faktora specifičnog za trombozu uvelike bi olakšalo dijagnostiku VTE. P-selektin, kao indikator podraženih endotelnih stanica tijekom trombogeneze, detektabilan je u plazmi bolesnika s VTE. Prema studiji Ramacciottia i suradnika iz 2011.godine, ovaj se biomarker pokazao boljim pokazateljem od D-dimera koji se danas rutinski određuju u dijagnostičkom algoritmu.<sup>26</sup> Vrijeme će pokazati, ali i prospektivne studije na većem uzorku bolesnika, da li će ovakav biomarker postati klinički relevantan.

Dokazana je i ovisnost vrijednosti D-dimera o starosti pacijenta: vrijednosti D-dimera bile su više u starijih pacijenata nego u onih mlađih s VTE što je rezultiralo još manjom specifičnošću testa, odnosno većim udjelom lažno pozitivnih nalaza među starijim pacijentima. Zbog toga, osim fiksne granične vrijednosti D-dimera, opisana je i granična vrijednost D-dimera prilagođena godinama (engl. *age-adjusted D-dimer*) koja se izračunava prema formuli: **Broj godina pacijenta x 10µg/L**, izračunava se za

osobe starije od 50 godina i jamči veću specifičnost u odnosu na konvencionalnu graničnu vrijednost.<sup>27</sup> Primjerice, osobu od 63 godine s niskom kliničkom vjerojatnošću, koja ima vrijednost D-dimera u krvi 590 µg/L, prema konvencionalnom tumačenju (vrijednost D-dimera je viša od 500µg/L) potrebna je daljnja dijagnostička obrada za dokazivanje ili isključivanje dijagnoze. Ako interpretiramo prema godinama prilagođenoj graničnoj vrijednosti (u ovom slučaju je to  $63 \times 10 \mu\text{g/L} = 630 \mu\text{g/L}$ ), onda je dijagnoza VTE isključena. Dakle, ovako izračunata granična vrijednost isključit će dijagnozu u većeg broja bolesnika i poštedjeti ih invazivnih radioloških postupaka. Prema Smjernicama Europskog kardiološkog društva iz 2014, viša granična vrijednost D-dimera od 700µg/L ili godinama prilagođena granična vrijednost može se primijeniti u onkoloških bolesnika.<sup>25</sup> No, viša granična vrijednost D-dimera, osim veće specifičnosti, potencijalno bi mogla rezultirati i višom stopom lažno negativnih nalaza koji su zbog ozbiljnosti PE i DVT apsolutno neprihvatljivi što svakako utječe na sigurnost ovakvog načina tumačenja rezultata.

U zaključku, gotovo stopostotna negativna prediktivna vrijednost D-dimera u praksi označava odsutnost VTE ukoliko su D-dimeri negativni. Negativni D-dimeri zajedno s niskim stupnjem kliničke vjerojatnosti isključuju dijagnozu DVT i PE.

## Ultrazvuk

Dijagnostička metoda prvog izbora u osoba s kliničkom sumnjom na DVT je ultrazvuk (UZV), a vizualizacija vena je moguća B-prikazom i obojenim-doplerom. Dupleks-Doppler objedinjuje ove dvije metode prikaza, tj. prikazuju se i morfologija i protoci istovremeno na istoj slici, i danas je to najčešći način pregleda krvnih žila.<sup>28</sup> Vene se pregledavaju u uzdužnim i poprečnim presjecima, s ultrazvučnim uređajima s linearnim

sondama od 3 do 5 MHz ili od 5 do 10MHz, što ovisi o smještaju vene, edemu ekstremiteta ili konstituciji bolesnika.

B-prikazom moguće je ustanoviti strukturu i morfologiju vena. U fiziološkim uvjetima, vene su ravnih, glatkih i pravilnih stjenki, lumen im je anehogen i stlačive su pod pritiskom (kompresibilne) te se prema ovom svojstvu razlikuju od arterija. Upravo je na principu stlačivosti vene ultrazvučnom sondom i primjenom kompresijskog ultrazvuka (CUS, od engl. *compression ultrasound*) konstruiran jedan od glavnih kriterija za postavljanje dijagnoze DVT. Lumen trombozirane vene nemoguće je stlačiti, a u parcijalnoj trombozi, vena je stlačiva samo djelomično. Trombotična vena može biti distendirana, u lumenu je moguće detektirati i tromb, no u akutnom je stanju on najčešće anehogen, koji tek vremenom ili kronicitetom postaje hiperehogenog i heterogenog karaktera. Kompletним CUS prikazuju se sve vene noge dostupne ultrazvučnom pregledu (uključujući i potkoljenične), i takav pregled obavlja radiolog. U hitnoj službi može se učiniti i ciljani CUS na dvije lokalizacije: u poplitealnoj jami se prikaže poplitealna vena i u području ingvinalnog kanala zajednička femoralna vena jer su to najčešće lokalizacije DVT. Ova je metoda vrlo brza i korisna je u slučaju dokaza DVT, no negativan nalaz ne isključuje dijagnozu.<sup>29</sup>

Doplerskim se pregledom procjenjuju protoci, a dijagnostički znakovi DVT su izostanak venskog protoka, izostanak fazičnosti protoka ovisnih i potaknutih respiracijama, te izostanak augmentacije protoka distalno od okluzije tijekom Valsalvina pokusa.<sup>3,6</sup>

Ograničenje ultrazvuka je otežana dijagnostika recidiva DVT, kada je teško razlučiti novi tromb od ožiljnih promjena. Rezidualne promjene na UZV nalazu biti će vidljive u 80% bolesnika nakon 3 mjeseca, te u 50% bolesnika nakon prve godine od dijagnosticiranja DVT. <sup>6</sup> Kod takvih je pacijenta bitno usporediti sadašnji nalaz s

prošlima, a dijagnostički kriterij za recidiv DVT je povećanje promjera vene za više od 4 mm na mjestu prethodne tromboze.<sup>24</sup>

U pacijenata sa simptomatskom DVT, osjetljivost CUS pregleda je veća od 90%, dok mu specifičnost iznosi 95% i čini ga metodom prvog izbora u dijagnostici DVT.<sup>25</sup> U dijagnostici proksimalne venske tromboze ove su brojke još i više, a CUS je povoljniji, ugodniji za pacijenta koji nije izložen ionizirajućem zračenju, te neinvazivan u odnosu na donedavni zlatni standard - venografiju. Vene potkoljenice teže se vizualiziraju nego proksimalne, i procjena je da je UZV pregled distalnih vena tehnički neadekvatan u 20 do 40 % slučajeva.<sup>3</sup>

Dupleks-Doppler vena donjih udova može biti od koristi u pacijenata s kliničkom sumnjom na PE, budući da većina embolusa u PE potječe iz dubokih vena nogu. U tom je slučaju detekcija okludirane vene donjih udova indirektan dokaz PE i indikacija za primjenu antikoagulantne terapije.<sup>30,31</sup>

## Kompjutorizirana tomografija

Plućna arteriografija kompjutoriziranom tomografijom (CTPA) metoda je izbora u dijagnostici PE u pacijenata s visokom kliničkom vjerojatnošću PE ili povišenim vrijednostima D-dimera. Nakon aplikacije kontrastnog sredstva učine se CT-presjeci te se kompjutorskom obradom dobivaju trodimenzionalni prikazi krvnih žila.<sup>28</sup> CTPA na višeslojnom multidetektorskom CT-uređaju prikazuje pulmonalno stablo do razine segmentalnih arterija, te je u lobarnim i segmentalnim arterijama najviša senzitivnost za ovu pretragu.<sup>32</sup> Dokaz PE je intraluminali defekt punjenja. Danas najčešće primjenjivani kontrasti su vodotopivi jodni kontrasti.<sup>28</sup> U PIOPED II studiji opisana je visoka osjetljivost (83%) i specifičnost (96%) CTPA.<sup>33</sup> Incidentalna PE u

asimptomatskih bolesnika verificira se u 1-2% svih torakalnih CT pretraga, a javlja se većinom u onkoloških pacijenata.<sup>25</sup> U istom se aktu uz CTPA i sa istim kontrastom može učiniti i CT venografija, s ciljem dijagnoze DVT. No, to će značiti dodatno zračenje za pacijenta koje nije opravdano s obzirom da je CUS jednako uspješan u detekciji tromba kao i CT venografija.<sup>34</sup>

U odnosu na donedavni standard plućnu arteriografiju (PA), CTPA je brža i sigurnija metoda za dokazivanje PE s obzirom na manju invazivnost i pojavu preosjetljivosti na kontrastno sredstvo. Ipak, kontrastna nefropatija (CIN, od engl. *contrast inhaced nephropathy*) često se javlja u osoba nakon CTPA zbog nefrotoksičnosti jodnih kontrasta. Osim u rizičnih skupina s oštećenjem bubrežne funkcije, CIN se javlja i u mlađih, prethodno zdravih osoba, a prema studiji iz 2001. opisano je se da se javlja u čak i do 9% svih pacijenata nakon primjene CTPA s kontrastom (za razliku od dotadašnjih spoznaja da se javlja u duplo manjem opsegu).<sup>35</sup>

Pretpostavka je da jedno kontrastno sredstvo ne utječe na ravnotežu hormona štitnjače u zdravih bolesnika, dok u pacijenata s Gravesovom bolešću ili s multinodularnom strumom, povišeni slobodni jodidni ioni iz kontrasta mogu uzrokovati tireotoksikozu.<sup>36</sup>

Kontroverzno je i pitanje primjene CTPA, a uz to i kontrastnog sredstva u trudnoći. Trudnoća je kontraindikacija za CTPA zbog ionizirajućeg zračenja na tkivo fetusa i grudi majke, i provodi se samo iznimno ukoliko su druge metode nedostupne ili su nalazi nejasni. Granična dozvoljena doza zračenja tijekom trudnoće iznosi 50 mSv.<sup>37</sup> Iako je ekvivalentna doza za fetus tijekom CTPA višestruko manja od 50 mSv i gotovo jednaka kao i V/Q scan (ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija), prednost se daje V/Q scan-u zbog manjeg zračenja na tkivo dojke majke. Općenito, vrijedi pravilo da se polazi od najmanje škodljivih dostupnih metoda. Procijenjene vrijednosti ekvivalentnih

doze zračenja za fetus i tkivo dojke tijekom dijagnostičkih postupaka navedene su u tablici 3.

**Tablica 3:** Procijenjene apsorbirane doze zračenja tijekom dijagnostičkih postupaka za PE <sup>25</sup>

| <b>Radiološka pretraga</b>               | <b>Procijenjena doza zračenja koju apsorbira plod (mSv)</b> | <b>Procijenjena doza zračenja koju apsorbira tkivo dojke (mSv)</b> |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>RTG toraksa</b>                       | <0.01                                                       | 0.01                                                               |
| <b>Perfuzijska scintigrafija pluća</b>   |                                                             |                                                                    |
| <b>Niža doza: MBq</b>                    | 0.11-0.20                                                   | 0.28-0.50                                                          |
| <b>Viša doza: 200MBq</b>                 | 0.20-0.60                                                   | 1.20                                                               |
| <b>Ventilacijska scintigrafija pluća</b> | 0.10-0.30                                                   | <0.01                                                              |
| <b>CTPA</b>                              | 0.24-0.66                                                   | 10-70                                                              |

\*mSv – milisivert

## Scintigrafija pluća

Scintigrafija pluća može biti ventilacijska i perfuzijska. Perfuzijska scintigrafija pluća prikazuje raspodjelu krvotoka u plućnim arterijama, a kao radiofarmak se koriste čestice serumskog albumina (makroagregat) obilježen tehnecijem.<sup>38</sup> U ventilacijskom scintigrafskom prikazu koriste se radioaktivni plinovi (npr. ksenon) ili aerosoli (npr. *Technegas*) kojima se prikazuje raspodjela ventilacije u plućima. Najčešće se izvode oba scintigrama, tj. ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija pluća (V-Q scan). Ukoliko se koristi isti radionuklid (tehnecij), nije moguće obje pretrage napraviti u istom aktu, već se druga izvodi slijedeći dan. U pacijenta kojima je učinjen RTG toraksa i koji je uredan, nije potrebna i ventilacijska scintigrafija, već je dovoljno učiniti samo perfuzijsku.<sup>24,25</sup> Tipičan nalaz u PE na perfuzijskom scintigramu je ispad u nakupljanju radiofarmaka

na mjestu i distalno od okludiranih lobarnih, segmentalnih i subsegmentalnih arterija. Ispadi nakupljanja radiofarmaka su karakterističnog trokutastog oblika s vrhom usmjerenim prema hilusu pluća, a bazom prema stijenci prsnog koša.<sup>38</sup> Na ventilacijskom scintigramu nema ispada nakupljanja radiofarmaka. Nepodudarni ispadi perfuzije i ventilacije (engl. *V/Q mismatch*) karakteristični su za PE, a uredan perfuzijski scintigram je isključuje.<sup>38</sup>

Klasični scintigrami dobiveni planarnom statičkom gama-kamerom (V/Q-scan) su dvodimenzionalni prikazi radioaktivnosti u tijelu. Oni su sumarna 2D-projekcija stvarne 3D-raspodjele radioaktivnosti. Zbog toga ponekad ne daju točnu informaciju o obliku i položaju organa ili patoloških detalja. Kvalitetnije i detaljnije prikaze daje emisijska računalna tomografija ili SPECT (od engl. *Single Photon Emission Computerized Tomography*) koja računalnom obradom presjeka (2D snimaka) rekonstruira stvarni 3D raspored.<sup>38</sup>

Do prije desetak godina, VQ-scan je bila prva metoda izbora u dijagnostici PE, a tada ju je smijenila CTPA. Za razliku od VQ-scan-a, CTPA daje detaljniji prikaz struktura u prsištu i manji broj nedijagnostičkih rezultata. Iz toga proizlazi još jedna prednost CTPA: mogućnost detekcije neke druge bolesti sa sličnom simptomatologijom ukoliko je dijagnoza PE isključena. Najčešće alternativne dijagnoze su pneumonija, maligna bolest i disekcija aorte.<sup>24</sup>

Danas se V/Q scan i V/Q SPECT zbog niske doze zračenja i prirode kontrastnog sredstva preporuča učiniti u mlađih ženskih osoba, trudnica, osoba preosjetljivih na kontrast, s anafilaksijskom dijatezom ili bubrežnom insuficijencijom.<sup>25</sup>

Krajem prošlog stoljeća, razvojem nuklearne medicine i identificiranjem molekula specifičnih za trombogenezu, konstruirani su radiofarmaci, a nosači su bili mnogi: urokinaza, eritrociti, plazmin trombocti... Obećavajuća metoda dijagnosticiranja

rekurentne DVT bila je scintigrafija tromba sa rekombinantnim tkivnim aktivatorom plazminogena obilježenim tehnecijem (99m-TC-rt-PA). 99m-TC-rt-PA se veže za fibrin u trombu i omogućuje razlikovanje starog od svježeg tromba. U svježem trombu dolazi do nakupljanja ovog radiofarmaka, sa starenjem opada nakupljanje, a u tromba starijeg od 30 dana nije ga moguće detektirati.<sup>39</sup> U dijagnostici proksimalne DVT, ova se nuklearna metoda pokazala jednako uspješnom kao i CUS. Nedostaci zbog kojih ova metoda nije zastupljena u svakodnevnoj praksi su dugotrajan postupak (nekoliko dana), a posljedično i nemogućnost hitne dijagnostike te nedostupnost radiofarmaka.<sup>40</sup>

## Magnetska rezonancija

Vizualizacija krvnih žila magnetskom rezonancijom (MR) novija je metoda izbora u dijagnostici DVT i PE. Prednosti MR arteriografije ili venografije su da je to neionizirajuća neinvazivna metoda u kojoj se može, ali i ne mora koristiti kontrast pa je pogodna u pacijenata u kojih je CTPA kontraindicirana. TOF-tehnika (od engl. *time of flight*) temelji se na razlici emitiranja radiofrekventnih signala iz nepomičnih tkiva i krvi koja se giba, te u konačnici slika prikazuje protok kroz krvnu žilu.<sup>28</sup> U CE-tehnici (od engl. *contrast enhanced*) upotrebljava se magnetno kontrastno sredstvo (najčešće gadolinij), brža je i preciznija od TOF-tehnike, no nedostatak je visoka cijena magnetnih kontrasta i uređaja.

Metodom MRPA (MR plućna arteriografija) moguće je prikazati lobarne i segmentalne arterije, a specifičnost je visokih 99%.<sup>41</sup> Dijagnostički su znakovi gotovo identični onima koji se viđaju kod CTPA. MR venografija vrlo je vrijedna metoda u dijagnostici proksimalne i zdjelice tromboze. No velik su problem nedijagnostički nalazi koje je otežano interpretirati zbog prisutnosti artefakata. U studijama koje su do sada urađene,

takvi su nalazi bili u gotovo trećini ispitanika sa suspektnom PE.<sup>24</sup> Iz toga proizlazi i niska osjetljivost ove metode koja, uz visoku cijenu i (ne)dostupnost ove metode u hitnom zbrinjavanju, ograničava njenu širu primjenu u kliničkoj praksi.

Paramagnetska svojstva methemoglobina mogu poslužiti u dijagnostici rekurentne DVT i razlikovanju svježeg od starog tromba ili ožiljnih promjena.<sup>42</sup> Ova se tehnika zove direktno oslikavanje tromba magnetskom rezonancijom (MRDTI, od engl. Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging). Methemoglobin sadrži oksidirani oblik željeza ( $\text{Fe}^{3+}$ ) i nastaje iz hemoglobina, kada se hemoglobin nalazi u uvjetima s niskom razinom kisika kao što je to unutar tromba. Zbog pet nesparenih elektrona, methemoglobin je poput endogenog MR kontrasta jer ima vrlo kratko vrijeme relaksacije u T1 fazi snimanja MR. U konačnici će to rezultirati visokim signalom na T1 sekvenci, a intenzitet signala korelira sa količinom prisutnog methemoglobina u trombu. Methemoglobin je na ovaj način moguće detektirati čak unutar 8 sati od formacije tromba i čini je pogodnom u hitnoj dijagnostici. Iako obećavajuća, ni ova se metoda u praksi ne koristi rutinski.

## LIJEČENJE

Liječenje VTE se provodi s ciljem revaskularizacije i prevencije širenja tromba u dubokovenskom sustavu, ali i zbog sprječavanja komplikacija kao što su PE i posttrombotski sindrom. Konvencionalna antikoagulantna terapija provodi se s istim lijekovima i u DVT i PE, po prilagođenim protokolima.

Farmakološko antikoagulantno liječenje započinje inicijalnim liječenjem, odmah po verifikaciji dijagnoze i traje oko tjedan dana, te se produžuje u nastavnom liječenju koje traje minimalno 3, a najčešće 6 mjeseci.<sup>6</sup> U slučaju recidivirajuće VTE obavezna je dugotrajna ili doživotna terapija. U konzervativnom liječenju koriste se antikoagulansi (nefrakcionirani ili niskomolekularni heparin, inhibitor vitamina K - varfarin), fibrinolitici (urokinaza, streptokinaza, alteplaza), te novi o vitaminu K neovisni oralni antikoagulantni lijekovi (dabigatran, rivaroksaban).<sup>43</sup> Primjena fibrinolitika uz heparin ima povoljniji učinak na revaskularizaciju plućnog krvotoka nego primjena heparina samog.<sup>25</sup> Odabir terapije i protokol liječenja prilagođava se pacijentu, a danas se prednost daje novijim antikoagulantnim lijekovima. Oni uzrokuju manje nuspojava i komplikacija vezanih uz samo liječenje, te ne zahtijevaju česti monitoring koagulograma, a sve to pridonosi boljoj suradljivosti bolesnika.

U pacijenata s akutnom proksimalnom DVT preporuča se i primjena selektivne kateterski usmjerene fibrinolitičke terapije ili perkutana mehanička trombektomija koje su vrlo uspješne ukoliko tromb još nije srastao uz stijeku krvne žile.<sup>6</sup> Kod recidivirajućih DVT rezistentnih na antikoagulantnu terapiju moguća je ugradnja kava-filtera u donju šuplju venu (tzv. kišobrana) koji će spriječiti progresiju tromba ili embolizaciju i PE.<sup>25</sup>

Kirurška metoda izbora u PE je embolektomija plućne arterije koja se izvodi uz pomoć uređaja za izvantjelesni krvotok, a smrtnost je kod ove procedure još uvijek vrlo visoka, od 30-50%, te je indicirana kod masivne PE.<sup>44</sup>

## ZAHVALE

Zahvaljujem se doc. dr. sc. Gordani Ivanac na savjetima i strpljenju tijekom izrade ovog diplomskog rada. Prijateljima i kolegama hvala na neizmjernoj potpori, a najdublju zahvalnost iskazujem svojim roditeljima, te Mariji i Miranu.

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 6.7.1991. godine u Koprivnici. Osnovnu školu završila sam u rodnim Hlebinama, a Gimnaziju "Fran Galović" u Koprivnici 2010. godine. Iste godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i trenutno sam studentica 6. godine. Zanimaju me internističke grane medicine i radiologija. Tijekom studija sam sudjelovala u aktivnostima CroMSIC-a, dvije godine sam pjevala u Akademskom zboru "Ivan Goran Kovačić" te sam dugogodišnja članica KUD-a "Fran Galović".

## LITERATURA

---

- <sup>1</sup> Jalšovec D. Sustavna i topografska anatomija čovjeka. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
- <sup>2</sup> Meissner MH. Lower Extremity Venous Anatomy. *Seminars in Interventional Radiology*. 2005; volume 22, number 3.
- <sup>3</sup> Brkljačić B. Vaskularni ultrazvuk. Zagreb: Medicinska naklada; 2001.
- <sup>4</sup> Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina: Naklada Ljevak; 2008.
- <sup>5</sup> Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
- <sup>6</sup> Banfić Lj. Smjernice za dijagnozu, liječenje i sprječavanje venske tromboze. *Cardiol Croat*. 2016;11(9):351-347.
- <sup>7</sup> Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Thrombolysis*. 2005; 3: 1611-17.
- <sup>8</sup> Stulberg BN, Insall JN, Williams GW, Ghelman B. Deep-vein thrombosis following total knee replacement. An analysis of six hundred and thirty-eight arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am*. 1984;66(2):194-201.
- <sup>9</sup> Anderson FA, Spencer FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:I-9-I-16.
- <sup>10</sup> Jorgensen JO, Hanel K, Lalak NJ, Hunt DR, North L, Morris DL. Thromboembolic complications of laparoscopic cholecystectomy. *Brit Med J*. 1993;306:518-519.
- <sup>11</sup> Saied NN, Helwani MA, Weavind LM, Shi Y, Shotwell MS, Pandharipande PP. Effects of anaesthesia type on postoperative mortality and morbidities: a matched analysis of the NSQIP database. *Br J Anaesth*. 2017;118(1):105-111. DOI: 10.1093/bja/aew383.
- <sup>12</sup> Müller C, Rahn BA, Pfister U, Meinig RP. The incidence, pathogenesis, diagnosis, and treatment of fat embolism. *Orthop Rev*. 1994; 23 (2): 107-17.
- <sup>13</sup> Heit JA, Spencer FA, White RA. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:3-14.
- <sup>14</sup> Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and Cancer: Risks and Outcomes. *Circulation*. 2013;107:I-17 – I-21.
- <sup>15</sup> Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindij R MJ, Osanto S, Van der Meer FJM, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 529-535.
- <sup>16</sup> Nordström M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellström T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *Brit Med J*. 1994; 308: 891-894.
- <sup>17</sup> James AH. Thrombosis in pregnancy and maternal outcomes. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015; 105(3):159-66. DOI: doi: 10.1002/bdrc.21106.
- <sup>18</sup> Šimunić V. Ginekologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2001.

- 
- <sup>19</sup> de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. DOI: 10.1002/14651858.CD010813.pub2
- <sup>20</sup> 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): 871-879 DOI:
- <sup>21</sup> Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J et al. Evaluation of D-dimer in the Diagnosis of suspected Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349:1227-1235.
- <sup>22</sup> Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med*. 2001;135(2):98-107.
- <sup>23</sup> Hendriksen JMT, Geersing GJ, Lucassen WAM, Erkens PMG, Stoffers HEJH, van Weert HCPM et al. Diagnostic prediction models for suspected pulmonary embolism: systematic review and independent external validation in primary care. *Brit Med J*. 2015;351:h4438
- <sup>24</sup> Huisman MV, Klok FA. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2013; 11: 412-22
- <sup>25</sup> Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35:3033-3080. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>
- <sup>26</sup> Ramacciotti E, Blackburn S, Haweley AE, Vandy F, Ballard-Lipka N, Baker N. Evaluation of Soluble P-selectin for the Diagnosis of Deep Venous Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011; 17 (4): 425-431.
- <sup>27</sup> Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NPA, Janssen KJM, Douma RA et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Brit Med J*. 2013; 346: f2492. DOI: 10.1136/bmj.f2492
- <sup>28</sup> Hebrang A, Klarić-Čustović R. *Radiologija: Medicinska naklada*: Zagreb; 2007.
- <sup>29</sup> Zitek T, Baydoun J, Yezpez S, Forred W, Slattery DE. Mistakes and Pitfalls Associated with Two-Point Compression Ultrasound for Deep Vein Thrombosis. *West J Emerg Med*. 2016; 12(2): 201-208. DOI: 10.5811/westjem.2016.1.29335
- <sup>30</sup> Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998; 129(12): 1044–1049.

- 
- <sup>31</sup> Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, Bounameaux H. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost*. 2006; 95(6): 963-6
- <sup>32</sup> Doğan H, de Roos A, Geleijns J, Huisman MV, Kroft LJM. The role of computed tomography in the diagnosis of acute and chronic pulmonary embolism. *Diagn Interv Radiol* 2015; 21: 307–316
- <sup>33</sup> 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): 2317-22.
- <sup>34</sup> Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD, Wakefield TW, Woodard et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *Am J Roentgenol*. 2007;189(5):1071-1076
- <sup>35</sup> Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. Incidence of Contrast-Induced Nephropathy after Contrast-Enhanced Computed Tomography in Outpatient Setting. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2001; 5(1):4-9. DOI: 10.2215/CJN.05200709
- <sup>36</sup> Van der Molen AJ, Thomsen HS, Morcos SK. Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. *Eur Radiol*. 2004; 14(5): 902-7.
- <sup>37</sup> Niemann T, Nicolas G, Roser HW, Müller-Brand J, Bongartz G. Imaging for suspected pulmonary embolism in pregnancy – what about the fetal dose? A comprehensive review of the literature. *Insights Imaging* . 2010; 1(5-6); 361-372. DOI: 10.1007/s13244-010-0043-6
- <sup>38</sup> Dodig D, Kusić Z. Klinička nuklearna medicina: Medicinska naklada: Zagreb; 2012.
- <sup>39</sup> Brighton T, Janssen J, Butler SP. Aging of Acute Deep Vein Thrombosis Measured by Radiolabeled 99mTc-rt-PA. *J Nucl Med*. 2007; 48: 873-878. DOI: 10.2967/jnumed.106.039396
- <sup>40</sup> Butler SP, Boyd SJ, Pearkes SL, Quinn RJ. Technetium-99m-Modified Recombinant Tissue Plasminogen Activator to Detect Deep Venous Thrombosis. *J Nucl Med*. 1996; 37: 744-748
- <sup>41</sup> Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA et al. Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Angiography for Pulmonary Embolism: A Multicenter Prospective Study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 2010; 152 (7): 434- W143. DOI:10.1059/0003-4819-152-7-201004060-00008
- <sup>42</sup> Moody AR. Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging. *J Thromb Haemost*. 2003; 1: 1403-9
- <sup>43</sup> Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. 11. izd. Zagreb; 2011. Str: 587-603.
- <sup>44</sup> Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I. Kirurgija: Naklada Ljevak: Zagreb; 2007.