

# PLUĆNA TROMBOEMBOLIJA KOD PACIJENATA OBOLJELIH OD COVID 19

---

**Pavlović, Denis**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:992944>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-12**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ SESTRINSTVA

Denis Pavlović

PLUĆNA TROMBOEMBOLIJA KOD PACIJENATA OBOLJELIH OD COVID-19  
BOLESTI

Završni rad

Rijeka, 2021.

UNIVERSITY OF RIJEKA  
FACULTY OF HEALTH STUDIES  
GRADUATE UNIVERSITY STUDY OF NURSING

Denis Pavlović

PULMONARY THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS WITH COVID-19 DISEASE

Final thesis

Rijeka, 2021.

Mentor rada: Josip Brusić, mag.med.techn.

Završni rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_ ,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

## Sadržaj:

<b>1. Uvod</b> .....	<b>6</b>
<b>2. COVID – 19</b> .....	<b>3</b>
2.1. Epidemiologija.....	3
2.2. Lanac infekcije.....	4
2.3. Klinička slika.....	6
2.4. Rizični čimbenici za razvoj težeg oblika bolesti.....	8
2.5. Dijagnostika.....	9
2.6. Post COVID sindrom.....	11
<b>3. Plućna tromboembolija</b> .....	<b>12</b>
3.1. Čimbenici rizika za nastanak PTE.....	13
3.2. Dijagnostika.....	14
3.2.1. Anamneza i fizikalni pregled.....	15
3.2.2. Laboratorijske pretrage.....	16
3.2.3. CT plućna angiografija.....	17
3.2.4. Scintigrafija pluća.....	18
3.2.5. MR angiografija.....	18
3.3. Liječenje PTE.....	18
<b>4. PTE kod COVID oboljelih pacijenata</b> .....	<b>20</b>
4.1. Patofiziologija koagulacije kod COVID oboljelih.....	21
4.2. Dijagnostika.....	23
4.3. Profilaksa.....	23
4.4. Prognoza.....	24
4.5 Liječenje pacijenata s PTE.....	25
<b>5. Uloga medicinske sestre/tehničara kod pacijenata s PTE</b> .....	<b>26</b>
<b>6. Zaključak</b> .....	<b>29</b>
<b>7. Literatura</b> .....	<b>30</b>
<b>8. Popis pravitaka</b> .....	<b>35</b>
<b>9. Životopis</b> .....	<b>36</b>

## SAŽETAK

Plućna tromboembolija (PTE) je stanje opasno po život u kojem dolazi do stvaranja tromba unutar krvnih žila pluća. Može se očitovati asimptomatskim stanjem, blagom kliničkom slikom sa tahipnejom ili dispnejom, pa sve do najtežih slučajeva koji završe smrću. Od početka pandemije COVID-19 istražuje se pojavnost plućne embolije kod COVID pozitivnih i hospitaliziranih bolesnika. Uočena je značajna povezanost između ta dva entiteta, a nastanku PTE pogoduje stanje upale, dugotrajno ležanje te promjene na vaskulaturi koje nastaju kao posljedica infekcije SARS-CoV-2 virusom. Također, budući da su starije osobe te imunokopromitirani najčešće zahvaćeni težim oblikom koronavirusne bolesti, time se objašnjava povećana učestalost i same tromboembolije. Sama prevencija i liječenje PTE kod COVID pozitivnih bolesnika i dalje je predmet istraživanja te zasada ne postoje ujednačeni protokoli usmjereni na te bolesnike već se pacijentima pristupa jednako kao i onima koji PTE razviju neovisno o COVID-19 infekciji.

Ključne riječi: COVID-19, PTE, liječenje

## SUMMARY

Pulmonary thromboembolism is a life-threatening condition in which a blood clot forms inside the blood vessels of the lungs. It can be manifested by an asymptomatic condition, a mild clinical picture with tachypnea or dyspnea, all the way to the most severe cases that end in death. Since the onset of the COVID-19 pandemic, the incidence of pulmonary embolism in COVID-positive and hospitalized patients has been investigated. A significant association was observed between these two entities, and the development of pulmonary thromboembolism is favored by the state of inflammation, prolonged lying down and changes in the vasculature that occur as a result of SARS-CoV-2 virus infection. Also, since the elderly and immunocompromised are most often affected by a more severe form of coronavirus disease, this explains

the increased incidence of thromboembolism itself. The prevention and treatment of pulmonary thromboembolism in COVID patients is still the subject of research and so far there are no uniform protocols aimed at these patients, but patients are treated in the same way as those who develop pulmonary thromboembolism independently of COVID infection.

## 1. Uvod

Svjetska zdravstvena organizacija je 20. ožujka 2020. proglasila pandemiju COVID-19 bolesti (Coronavirus disease 2019.), te je time postala prva pandemija od pandemije Španjolske gripe početkom 20. Stoljeća. Bolest je nepredvidiva tijekom i u mnogočemu znanstvenici još nisu usaglašeni. Klinička slika varira od asimptomatske infekcije, preko blage respiratorne bolesti sa tipičnim simptomima, pa sve do teških oblika bolesti koji ponekad završavaju i smrtnim ishodom. Rizici faktori za razvoj težeg oblika bolesti još se istražuju ali očigledno je kako starija dob, muški spol te prisutni komorbiditeti poput arterijske hipertenzija, dijabetes melitusa tip 2 te kronične opstruktivne bolesti pluća povećavaju rizik od hospitalizacije, razvoja teže kliničke slike te potrebe za mehaničkom ventilacijom i intenzivnim liječenjem. Iako se u početku smatralo kako je COVID-19 isključivo respiratorna bolest koja teže pogađa samo starije i imunokompromitirane, stečenim višemjesečnim iskustvom uočeno je kako je to sistemska bolest koja između ostalog napada i endotelne stanice krvnih žila te djeluje na koagulaciju krvi uzrokujući pritom u određenom broju pacijenata i tromboembolijske incidente. U ovom radu pozornost je usmjerena na PTE kao manifestaciju / komplikaciju kod COVID-19 pacijenata.

PTE je čest uzrok iznenadne smrti, obično posljedice komplikacije duboke venske tromboze (DVT). PTE je začepljenje plućne arterije ili njezinih ogranaka masom koja može biti solidna, tekuća ili plinovita. PTE je treća najčešća kardiovaskularna bolest nakon akutnog infarkta miokarda i moždanog udara, s godišnjom učestalošću 1–2 na 1.000 ljudi (100–200 na 100.000 stanovnika). (1,2)

Medicinski centri izvještavali su o povećanim razinama D-dimera i visokim stopama nastanka PTE kod oboljelih pacijenata. Uzroci smrti kod COVID-19 oboljelih pacijenata su višestruki, ali nastanak PTE dodatan je faktor u pogoršanju ishoda bolesti. Infekcija

SARS-CoV-2 virusom dokazano je povezana s povećanom incidencijom tromboembolijskih incidenata. Premda vrlo često asimptomatskog tijeka, PTE ima negativan učinak na klinički tijek i ishod pacijenta. (2)

Uz otprije poznate čimbenike rizika za PTE, neki od dodatnih rizičkih faktora koji povećavaju vjerojatnost nastanka PTE u oboljelih od COVID-19 su produljeno ležanje u krevetu tijekom bolničkog liječenja osobito mehanički ventiliranih bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja (JIL), stanje hipoksije, te pretilost i starost kao glavne značajke teških oblika bolesti, čime se dijelom objašnjava učestalost PTE.

Osim toga, COVID-19 izaziva protrombotičko stanje sekundarno zbog snažnog upalnog odgovora na infekciju. Ti mehanizmi zajedno dovode do opsežne imunotromboze unutar plućne vaskulature.

Kod preživjelih pacijenata zaostaju dugotrajne posljedice koje imaju veliki utjecaj na kvalitetu života i povezane su sa lošijom kvalitetom života, socijalnom izolacijom te velikim troškovima zdravstvene zaštite.



## 2. COVID – 19

### 2.1. Epidemiologija

U prosincu 2019. Godine, u gradu Wuhanu kineske pokrajine Hubei došlo je do pojave nove infektivne respiratorne bolesti za koju se počeo zanimati cijeli svijet. Ubrzo je bolest dobila i službeni naziv COVID-19, a virus koji ju uzrokuje dobio je naziv SARS – CoV – 2 (SARS – coronavirus – 2). Radi se o RNA virusu iz od prije poznate skupine Coronaviridae, međutim za novi virus do tada nije zabilježeno izazivanje bolesti u ljudi. Broj zaraženih i oboljelih eksponencijalno je rastao iz dana u dan. 31. siječnja 2020. godine Svjetska zdravstvena organizacija proglasila je epidemiju koronavirusom javnozdravstvenom prijetnjom od međunarodnog značaja, a zbog sve većeg broja zaraženih i umrlih u mnogim zemljama diljem svijeta, u ožujku 2020. proglašena je i pandemija. Prvi slučaj u Hrvatskoj zabilježen je 25. veljače 2020. godine. (3,4)

Do sredine kolovoza 2021. Godine u svijetu je od koronavirusa oboljelo više od 208 milijuna ljudi, od čega je preminulo nešto više od 4 milijuna ljudi. Do istog vremenskog perioda u Hrvatskoj je oboljelo 367 000 ljudi a od posljedica zaraze koronavirusom preminulo 8300 osoba.(5)

Koronavirusi se uglavnom prenose s osobe na osobu preko respiratornih kapljica, bilo udisanjem ili taloženjem na površini sluznica. Virusne se čestice prenose i aerosolom nastalim pri kašljanju, kihanju ili govoru zaražene osobe. Smatra se kako se proizvodnja aerosola povećava postupcima u medicinskom okruženju poput aspiracije ili endotrahealne intubacije. Virusna RNA SARS- CoV-2 detektirana je osim u respiratornim uzorcima u fekalnim uzorcima kao i uzorcima krvi, međutim zasada nedostaju podaci o tim načinima širenja zaraze.

Studija rane dinamike prijenosa COVID-19 otkrila je da je prosječno razdoblje inkubacije iznosilo 5.2 dana (95% interval pouzdanosti 4.1 – 7 dana). Iako su zabilježeni pojedinačni slučajevi u kojima je period inkubacije iznosio čak i do 19 dana, predloženo vrijeme karantene dogovorno je odlučeno da iznosi 14 dana. (6)

Općenito, koronavirusi mogu uzrokovati bolesti dišnog sustava, probavnog sustava i središnjeg živčanog sustava ljudi i životinja, ugrožavajući pritom ljudski život. Ovi virusi također imaju sposobnost prilagodbe novom okruženju kroz mutacije stoga predstavljaju dugoročnu i konstantnu prijetnju.

Budući da za bolest zasad nema uzročnog lijeka, od samog početka pandemije kontinuirano se ističe važnost pridržavanja osnovnih preventivnih mjera u svrhu sprječavanja širenja zaraze. Svjetska zdravstvena organizacija zahtjeva održavanje fizičke distance prilikom interakcije sa drugim ljudima, ali također i pojačanu svijest o vlastitoj higijeni i higijeni prostora kako bi se širenje virusa ograničilo i svelo na najmanju moguću mjeru. Preporuka je da se prilikom komunikacije sa drugim ljudima održava razmak od minimalno jednog metra, a u zatvorenim prostorima taj razmak mora biti i veći. Obavezno je nošenje maske kada smo okruženi drugim ljudima, a propisane su i preporuke kako nositi masku. Potrebno je oprati ruke prije stavljanja maske, nakon stavljanja i u slučaju da je u međuvremenu diramo rukama. Potrebno je svakodnevno provjetravati prostorije u kojima boravimo te redovito čistiti i dezinficirati površine, posebno one koje se često koriste i dodiruju. (4)

## 2.2. Lanac infekcije

Širenje infekcije unutar zajednice opisano je kao "lanac", nekoliko međusobno povezanih karika koji opisuje način na koji se patogen kreće. Kontrola infekcije i praćenje kontakata imaju za cilj prekinuti lanac, sprječavajući širenje uzročnika bolesti.

Postoji pet karika koje utječu na lanac infekcije, odnosno koje moraju biti ostvarene da bi do infekcije došlo i da bi se ona širila s jednog domaćina na drugog. (7)

1. Izvor zaraze, uzročnik infekcije – patogen
2. Putovi širenja infekcije
3. Ulazno mjesto u domaćina
4. Količina i virulencija uzročnika
5. Osjetljiv domaćin

Uzročnik infekcije COVID-19 je virus. Virulencija patogena ovisi o njihovom broju, sposobnost da uđu u organizam, sposobnosti umnažanja, sposobnosti mutacije, osjetljivosti domaćina itd. Virusi su unutarstanični organizmi koji mogu preživjeti jedino unutar žive stanice. Dok neki virusi mogu ući u organizam domaćina i godinama ne izazivati simptome, SARS-CoV-2 virus vrlo brzo pokazuje svoju karakterističnu kliničku sliku.

Izlazni put predstavlja način na koji patogen izlazi iz svog rezervoara. To može biti krvlju, respiratornim sekretom, gastrointestinalnim ili mokraćnim sustavom. Prijenos COVID-19 infekcije prvenstveno se odvija preko tekućine u kojoj su raspršene virusne čestice (aerosol) koje se stvaraju u dišnom sustavu zaražene osobe i izbacuju iz usta i nosa tijekom pričanja, pjevanja, kašljanja, kihanja. Učinci gravitacije, inercije i isparavanja određuju sudbinu ovih kapljica. Manje kapljice isparavaju brže nego što se talože, tvoreći jezgre kapljica koje mogu ostati u zraku satima (postaju aerosolizirane) i mogu se transportirati na velike udaljenosti.

Prijenos COVID-19 s čovjeka na čovjeka odvija se prvenstveno putem triju putova: (1) velike čestice koje se izbacuju s dovoljnim zamahom da izravno utječu na usta, nos ili konjunktivu primatelja; (2) fizički kontakt s kapljicama taloženim na površini i naknadni prijenos na respiratornu sluznicu primatelja; i (3) udisanje aerosoliziranih jezgri kapljica koje isporučuju struje okolnog zraka. (4,7)



Slika 1. Lanac širenja infekcije

### 2.3. Klinička slika

Vrijeme inkubacije definirano je kao period od ulaska uzročnika u organizam domaćina, do pojave prvih simptoma bolesti. Svaki uzročnik ima svoj karakterističan period inkubacije. (8)

Za sada je uočeno kako se klinički simptomi COVID-19 infekcije javljaju najčešće između četvrtog i petog dana od izlaganja uzročniku, međutim studije pokazuju kako razdoblje inkubacije može trajati i do 14 dana. (9) Do sada najčešći simptomi zabilježeni u literaturi uključuju povišenu tjelesnu temperaturu, kašalj, otežano disanje, umor, malaksalost te nagli gubitak mirisa, okusa, ili promjena okusa. Neki od rjeđih simptoma su bolovi u mišićima, glavobolja te gastrointestinalne tegobe. Svi nabrojani simptomi vrlo su slični drugim virusnim infekcijama, uključujući i sezonsku gripu. Za razliku od gripe, infekcija SARS-CoV-2 virusom najčešće započinje blagim simptomima sa postupnim pogoršanjem tijekom drugog tjedna bolesti.

COVID-19 infekcija može se pojaviti u više različitih kliničkih oblika. Osoba može imati laboratorijski dokazanu infekciju SARS-CoV-2 virusom bez pratećih kliničkih simptoma. Takva infekcija naziva se asimptomatska, i predstavlja problem budući da su te osobe prenositelji bolesti, a da toga nisu svjesni. Blagi oblik koronavirusne bolesti bez pratećih komplikacija najčešće se očituje kliničkim znakovima nekomplikirane respiratorne infekcije koji uključuju povišenu tjelesnu temperaturu, opću slabost, kašalj i anosmiju, dok se kod starijih ili imunokompromitiranih takav oblik infekcije može očitovati i nespecifičnim znakovima poput gastrointestinalnih tegoba (dijareja, povraćanje). Kod srednje teškog oblika infekcije bolesnici mogu imati teže simptome sa ili bez pneumonije, međutim uredne su saturacije i ne postoji potreba za nadomjesnom terapijom kisikom. Kod teškog oblika bolesti dokazana je obostrana pneumonija koja je praćena nekim od sljedećih znakova: frekvencija disanja  $>30$  u minuti, saturacija kisikom ( $SpO_2$ )  $\leq 90\%$ , dispneja. Kod ovih bolesnika postoji potreba za nadomjesnom terapijom kisikom te potreba za hospitalizacijom. Kritični oblik bolesti, ujedno i najteži udovoljava kriterijima za ARDS (acute respiratory distress sy), sepsu i/ili septički šok. ARDS se prema nalazu acidobaznog statusa iz arterijske krvi računa na temelju odnosa između parcijalnog tlaka kisika ( $PaO_2$ ) i frakcije udahnutog kisika ( $FiO_2$ ).

Omjer se izražava u milimetrima stupca žive (mmHg) i u blagom obliku on iznosi 200-3000 mmHg, u srednje teškom 100 – 199 mmHg a u teškom obliku  $\leq 100$  mmHg. (10)

Tablica 1: Procjena težine bolesti prema Modified Warning score (MEWS) kriterijima

Bodovi	3	2	1	0	1	2	3
Respiratorna frekvencija (udisaja/minuti)		< 9		9–14	15–20	21–29	$\geq 30$
Srčana frekvencija (puls/minuti)		$\leq 40$	41–50	51–100	101–110	111–129	$\geq 130$
Sistolički tlak (mmHg)	< 70	71–80	81–100	101–199		$\geq 200$	
Tjelesna temperatura (°C)		$\leq 35$ °C		35,1–38,4		$\geq 38,4$ °C	
Stanje svijesti				Budan	Odgovara na poziv	Odgovara na bol	Bez odgovora (GCS < 9)

Svakom od navedenih vitalnih parametara pridruži se jedna vrijednost i izračuna se ukupan zbroj bodova. U blagom i srednje teškom obliku bolesti MEWS score iznosi  $\leq 2$ , u teškom obliku 3-4 a u kritičnom obliku bolesti  $\geq 5$ .

Neki od dosad dokazanih čimbenika rizika za razvoj teškog, često fatalnog oblika COVID-19 bolesti su životna dob >60 godina, pretilost, arterijska hipertenzija, dijabetes melitus, KOPB (kronična opstruktivna plućna bolest), KBB (kronična bubrežna bolest), maligna bolest, prirođena ili stečena stanja imunodeficijencije. Kada dođe do razvoja teškog oblika bolesti neki od prediktora nepovoljnog ishoda smatraju se saturacija <93%, d-dimer > 1 $\mu$ g/mL, limfopenija, povišene vrijednosti CRP-a, feritina i IL-6 (interleukina-6). (9,10)

## 2.4. Rizični čimbenici za razvoj težeg oblika bolesti

Kliničke značajke bolesti uzrokovane SARS – CoV – 2 virusom su različite i kreću se od asimptomatskih infekcija sve do kritičnih bolesnika koji završe smrću. Teški slučajevi bolesti prisutni su u otprilike 14% laboratorijski potvrđenih pacijenata, dok je smrću završilo otprilike 5% pozitivnih osoba. (11). Zbog vrlo velikog broja zaraženih diljem svijeta, te brojke predstavljaju golemo opterećenje za zdravstveni sustav. Simptomi prisutni u težim oblicima bolesti su progresivna dispneja, tahipneja sa frekvencijom disanja  $\geq 30/\text{min}$ , zasićenje krvi kisikom  $\leq 93\%$ , omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi prema udjelu udisanog kisika  $< 300 \text{ mmHg}$ , i/ili infiltrati pluća  $> 50\%$  u roku od 24 do 48 sati. U teškim oblicima bolesti javlja se respiratorni distress koji dovodi do zatajenja disanja i potrebe za mehaničkom ventilacijom. Osim toga, može doći do razvoja šoka, diseminirane koagulopatije i multiorganskog zatajenja. (12)

Dobro razumijevanje mogućih čimbenika rizika u kombinaciji sa poznavanjem imunopatologije bolesti pomaže pri identifikaciji pacijenata koji su visokorizični za razvoj teškog oblika bolesti i koji zahtijevaju prioritarno liječenje kako bi se spriječilo napredovanje bolesti i u konačnici smrtni ishod.

Rizični čimbenici variraju od demografskih faktora kao što su primjerice dob, spol i etnička pripadnost, pa do prehrane i životnih navika, postojećih bolesti i komplikacija te različitih laboratorijskih parametara. (13)

Uočeno je kako ozbiljnija bolest i teža klinička slika nastupaju kod osoba muškog spola te kod osoba starijih dobnih skupina. (14). Budući da u težim oblicima bolesti dođe do oštećenja respiracijske površine u alveolama i poremećenog ulaska kisika u krv, nastupa stanje hipoksije odnosno smanjene razine kisika u cijelom organizmu što dovodi do oštećenja i zatajenja svih organa. Kada nastupi takvo multiorgansko zatajenje, smrtnost kod starijih osoba te osoba sa kroničnim bolestima puno je veća jer su njihove fiziološke rezerve znatno snižene, a nastala hipoksija puno lakše i progresivnije oštećuje već kronično oštećeni organ. Dijabetes melitus tip 2 pokazao se kao značajan čimbenik rizika za razvoj teškog oblika bolesti. Također, dokazano je kako je povećana stopa prijema na intenzivnu njegu te u konačnici smrtnog ishoda u pacijenata koji boluju od dijabetesa. Osim toga, dokazano je kako su pacijenti sa

hiperglikemijom i loše reguliranim dijabetesom pri prijemu imali veći rizik od teške bolesti u usporedbi sa pacijentima sa dobro reguliranom bolešću. (15)

Nedavno je istraživanje pokazalo kako postojanje KOPB (kronične opstruktivne plućne bolesti) nije predisponirajući čimbenik za razvoj –SARS – COV-2 infekcije, ali jednom kada do infekcije dođe takvi pacijenti imaju povećan rizik za razvoj teškog oblika bolesti, hospitalizacije, prijema na intenzivnu njegu i uporabe mehaničke ventilacije. U multicentričnoj studiji koja je uključivala 476 pacijenata sa COVID-19 bolesti uočeno je kako se prevalencija KOPB-a znatno razlikuje ovisno o težini bolesti – najniža je u umjerenj skupini (2.3%), srednja u teškoj skupini (5.6), a najveća je prevalencija u skupini kritično oboljelih pacijenata (15.7%). Ograničena funkcija pluća kod pacijenata sa KOPB-om važan je faktor koji ima predloženo nekoliko molekularnih mehanizama kao što su veća ekspresija ACE2 u dišnim putevima koja je povezana sa FEV1 odnosno forsiranim ekspiratornim volumenom u prvoj sekundi. (16)

Pacijenti sa postojećom arterijskom hipertenzijom, oni sa povišenim sistoličkim krvnim tlakom i oni s velikom varijabilnosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka za vrijeme hospitalizacije povezani su sa višim intrahospitalnim mortalitetom, zatajenjem srca i prijemom u JIL. (17)

Prekomjerna tjelesna težina odnosno pretilost pokazala se kao značajan čimbenik rizika za razvoj težeg oblika bolesti i u konačnici smrtnog ishoda, posebice u pacijenata mlađih od 50 godina. Duljina hospitalizacije, težina kliničke slike i konačan ishod izravno su proporcionalni visini BMI, posebice pacijenti sa BMI>40kg/m<sup>2</sup>.

## 2.5. Dijagnostika

Brzo i točno otkrivanje infekcije uzrokovane SARS – CoV-2 ključno je za kontrolu izbijanja infekcije kako u zajednici tako i u bolničkim ustanovama. Svjetska zdravstvena organizacija 15.siječnja.2020. godine izložila je protokol koji je razvijen od strane virologa iz berlinske bolnice Charité a predstavlja univerzalan model dijagnostike i testiranja na SARS-CoV-2. (18)

Trenutni dijagnostički testovi na koronavirus uključuju lančanu reakciju polimeraze reverzne transkripcije (RT-PCR), RT-PCR u stvarnom vremenu (rRT-PCR) i izotermičku amplifikaciju posredovanu petljom reverzne transkripcije (RT-LAMP). Prema sadašnjim dijagnostičkim kriterijima koje je osnovalo Kinesko nacionalno zdravstveno povjerenstvo, laboratorijski pregledi, uključujući nazofaringealni i orofaringealni bris, postali su standardna procjena za dijagnosticiranje infekcije COVID-19.(19)

Real time PCR (RT-PCR) odnosno lančana reakcija polimerazom sa reverznom transkripcijom jest metoda koja se trenutno koristi u testiranju na SARS-CoV-2. Ova je metoda postala široko upotrebljiva i lako dostupna. Kao uzorak koristi se bris nazofarinksa i orofarinksa, a mogu se koristiti i sputum (iskašljaj), endotrahealni aspirat, ali i neki drugi uzorci kako bi se isključila bolest respiracijskog sustava neke druge etiologije. Za dokaz postojanja SARS-CoV-2 virusa potrebna je mala količina ribonukleinske kiseline, a genski materijal virusa brzo se sekvencionira stoga je ova metode vrlo vrijedna.

Međutim, trenutni laboratorijski test dugotrajan je, a nedostatak pouzdanih komercijalnih testova odgađa dijagnozu. Za pacijente koji pate od vrućice, grlobolje, umora, kašlja ili dispneje povezane s nedavnom izloženošću, infekciju COVID-19 treba dijagnosticirati tipičnim karakteristikama računalne tomografije grudnog koša (CT) unatoč negativnim RT-PCR rezultatima (19). Od 1014 pacijenata obrađenih u jednoj studiji, 59% je imalo pozitivne RT-PCR rezultate, a 88% je imalo pozitivan CT prsnog koša.(20)

Općenito je prihvaćeno da testovi nisu potpuno sigurni, pa stoga ne postoji niti jedan test „zlatnog standarda“. Tijekom trajanja ove pandemije nerijetko smo se susreli sa pojmovima „lažno pozitivan“ ili „lažno negativan“ rezultat testa. Jedan ili više negativnih testova ne isključuju mogućnost infekcije SARS-CoV-2. Retrospektivno, pozitivnost testa ne pokazuje uvijek infekciju koja postoji u stvarnosti. Lažno negativna vjerojatnost testa rRT-PCR testa za SARS-CoV-2 ovisi o različitim uzorkovanjima i tehničkim čimbenicima, dok se šanse za postizanje pravog pozitivnog rezultata s vremenom smanjuju i sa smanjenjem titra virusa u kliničkim uzorcima. Uglavnom se lažno pozitivni testovi odnose na pogrešnu indikaciju prisutnosti određene infekcije, dok se lažno



negativni testovi odnose na pacijente koji su označeni kao "nezaraženi", unatoč tome što su zaraženi.

Trenutna masovna upotreba RDT-a od strane neiskusnih pojedinaca i loši laboratorijski postupci rRT-PCR-a povećavaju rizik od lažno pozitivnih rezultata testa. Slijedom toga, javljaju se izazovi u hospitalizacijama i liječenjima kada je to potrebno, epidemiološke studije mogu precijeniti opseg bolesti, financijski i poslovni gubici nastali uslijed prisilne izolacije kao odgovor na lažno pozitivne testove su golemi, a nepovoljni psihološki i društveni učinci posljedica su politike zaključavanja koja je osmišljena kako bi ograničila prijenos SARS-CoV-2 u zajednicama. S druge strane, ljudi zaraženi SARS-CoV-2, ali s negativnim testom, i dalje nisu svjesni svog infekcijskog statusa te mogu razviti lažni osjećaj sigurnosti na temelju rezultata svojih testova i predstavljaju rizik za daljnji prijenos virusa.

Lažno pozitivni testovi općenito su privukli veću pozornost od lažno negativnih testova, ali oba su važna za uspješno upravljanje epidemijom međutim točnost testova mora se optimizirati.

## **2.6. Post COVID sindrom**

Post COVID sindrom definira se kao skup simptoma prisutnih više od 12 tjedana nakon infekcije akutne SARS-COV-2, a ne mogu se pripisati nekom drugom stanju ili bolesti. Akutna faza COVID-19 infekcije uključuje primoinfekciju virusom te razvoj simptoma poput povišene tjelesne temperature, zimice, groznice, suhog kašlja, glavobolje, otežanog disanja itd. Za kritično bolesne pacijente s COVID-19 koji su preživjeli akutnu fazu bolesti moguće je da su samo prebrodili prvu fazu dugog, izazovnog i nepredvidivog puta. Čini se kako su fizičke, kognitivne i psihološke posljedice realne, međutim predstavljaju li zaostali simptomi u pacijenata koji su mikrobiološkom analizom negativni na infekciju post COVID sindrom još je teško sa sigurnošću reći. Nije novost da kritično oboljeli pacijenti liječeni u JIL često imaju dugotrajna funkcionalna oštećenja nakon otpusta iz bolnice, u mnogim slučajevima u trajanju čak i više godina.

Uočeno je kako velika količina bolesnika nakon akutne infekcije još određeni period osjeća umor te varijacije u energiji ovisne o danu. Potrebno je uložiti veći napor nego prije infekcije za obavljanje uobičajenih dnevnih aktivnosti, a umor može biti prisutan i nekoliko mjeseci nakon infekcije. Također, nemali broj pacijenata javlja se nakon preboljele akutne infekcije sa simptomima dispneje, odnosno subjektivnog osjećaja nedostatka zraka, glavoboljama, osjećame stezanja u prsima, nesanicom te brojnim neurološkim simptomima koji se još istražuju.

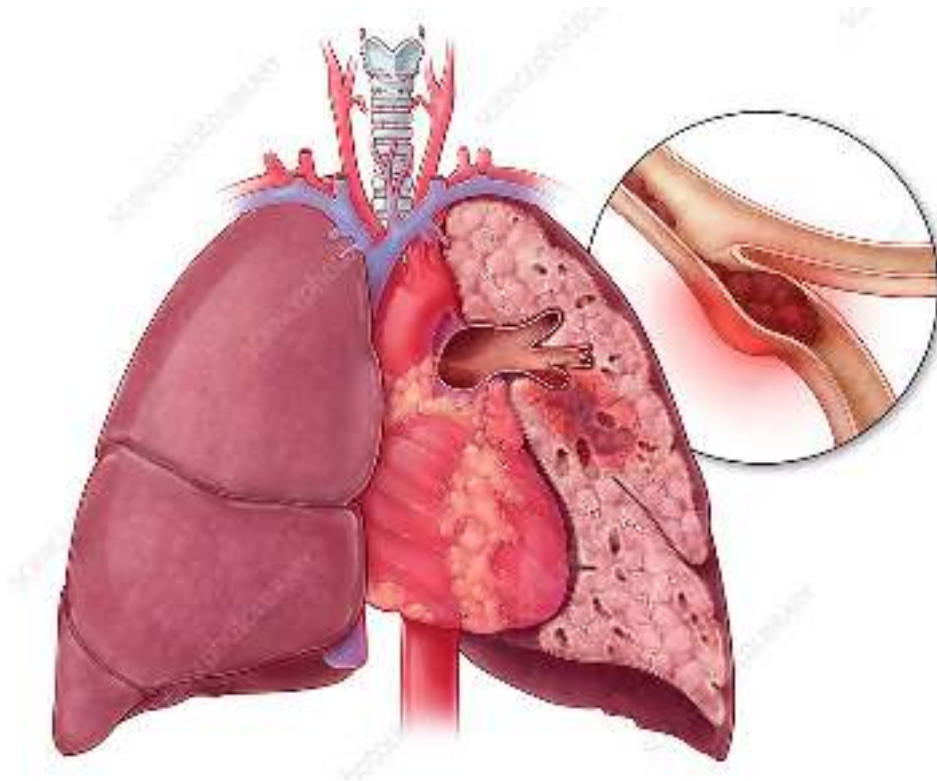
Perzistentni post-COVID sindrom, koji se također naziva i dugi COVID, patološki je entitet koji uključuje trajne fizičke, medicinske i kognitivne posljedice nakon COVID-19, uključujući trajnu imunosupresiju, kao i plućnu, srčanu i vaskularnu fibrozu. Patološka fibroza organa i vaskulature dovodi do povećane smrtnosti i ozbiljno pogoršanja kvalitete života. Inhibicija transformacijskog faktora rasta beta (TGF- $\beta$ ), imuno i modulatora fibroze, može umanjiti ove posljedice nakon COVID-a. Trenutni pretklinički i klinički napori usmjereni su na mehanizme i manifestacije COVID-19 te njegova presimptomatska i prodromalna razdoblja; dok je za usporedbu, postdromu, koji se javlja nakon COVID-19, koji nazivamo perzistentnim post-COVID-sindromom, posvećeno malo pažnje. Potencijalni dugoročni učinci post-COVID sindroma poprimit će sve veću važnost jer se iz bolnice otpušta sve veći broj liječenih pacijenata, što opterećuje zdravstvene sustave, obitelji pacijenata i društvo općenito.

### **3. Plućna tromboembolija**

U 99% slučajeva embolusi nastaju od tromba, te se taj proces naziva tromboembolija, a embolusi mogu biti i kapljice masti, mjehurići zraka, plodova voda, kolesterol, tumorsko tkivo, koštana srž i strana tijela. Većina tromba počinje se stvarati u dubokim potkoljениčnim venama, te takvi nerazgrađeni trombi propagiraju i postaju krhki te se često fragmentiraju u emboluse. Stvaranju velikih tromba pogoduju hemodinamski čimbenici Virchovljeve trijade: staza krvi, oštećenje endotela i hiperkoagulabilnost.  
(23)

S obzirom na veličinu embolusa i opće stanje cirkulacije razlikujemo nekoliko kliničkopatoloških slika kod PTE: masivna plućna embolija koja zahvaća velike

ogranke plućne arterije, glavnu plućnu arteriju ili račvište istih, embolija s intraalveolarnim krvarenjem i embolija s infarktom pluća koje nastaju kod začepljenja srednje velikih ili manjih arterija. (23)



Slika 2. Ilustrativni prikaz prisutstva embolusa u plućnim krvnim žilama

### 3.1. Čimbenici rizika za nastanak PTE

čimbenik rizika za PTE je prethodna duboka venska tromboza (DVT). Međutim, bolesnici s malignitetom, oni koji su nedavno podvrgnuti operaciji i oni s poremećajima koagulabilnosti, također imaju veći rizik za nastanak PTE nego opća populacija. Ovi se čimbenici rizika mogu objasniti na temelju patogeneze DVT -a, obično opisane korištenjem Virchowove trijade: zastoj krvi, hiperkoagulabilnost i ozljeda stijenke endotelne žile. (24)

Tablica 2. Rizični faktori za nastanak PTE (25)

<b>Kiruruški zahvati</b>	Operacije zglobova, operacije donjih udova, abdominalna ili zdjelična kirurgija, velika kirurgija gastrointestinalnog trakta, višestruka trauma
<b>Akutne i kronične bolesti</b>	Kronično zatajenje srca, infarkt miokarda, upalna bolest crijeva, aktivna reumatska bolest, nefrotski sindrom, akutno zatajenje disanja, kronična bolest pluća
<b>Zloćudne neoplazme</b>	Aktivni zloćudni tumor, mijeloproliferativne neoplazme, liječenje zloćudnih bolesti
<b>Čimbenici povezani s hormonima</b>	Trudnoća ili rano postporođajno doba, primjena oralnih kontracepcijskih pilula, hormonska nadomjesna terapija
<b>Trombofilije</b>	Prirođene ili stečene bolesti povezane s pojačanim zgrušavanjem krvi
<b>Ostalo</b>	Indeks tjelesne mase > 30 kg/m <sup>2</sup> , venski zastoj/proširene vene, anamneza duboke venske tromboze ili plućne embolije, produljena imobilizacija/putovanja

### 3.2. Dijagnostika

Prepoznavanje akutne PTE omogućuje pravovremenu i učinkovitu terapiju. Akutna PTE može varirati u simptomima od asimptomatske do iznenadne smrti, ali gotovo 81% pacijenata će imati dispneju, 70% tahikardiju i 50% hipoksiju. Drugi uobičajeni početni simptomi uključuju pleuritičku bol u prsima, sinkopu i hipotenziju. (24)

Kompjuterska tomografija (CT) s kontrastom i transezofagealna ehokardiografija (TEE) imaju 90% -95% osjetljivost i 100% specifičnost za dijagnozu akutne PTE. (24,26) Također je potrebno napraviti ultrazvuk donjih ekstremiteta kako bi se identificirala DVT. CT plućna angiografija smatra se zlatnim standardom dijagnoze za akutnu PTE.

### 3.2.1. Anamneza i fizikalni pregled

Klinička slika ovisi o veličini i lokalizaciji tromboembola, općem stanju cirkulacije, te o brzini kojom je došlo do začepljenja krvne žile. (23)

Simptomi PTE mogu biti raznoliki: iznenadna srčana smrt, simptomi slični akutnom respiratornom distresu, tipična respiratorna insuficijencija, simptomi asmatskog napada, pseudopneumonija, akutno zatajenje desnog srca s kardiogenim šokom, zatajenje lijevog srca, bol u prsima slična pleuralnoj boli s hemoptizom, simptomi AKS, sinkopa, potpuni atrioventrikularni blok, fibrilacija atrijska, DVT s tihom PTE, bol u trbuhu bez akutnog zbivanja u abdomenu, delirij. (24)

Najtežu kliničku sliku ima masivna plućna embolija koja je povezana s visokim mortalitetom. Embolusi u tom slučaju dovode do mehaničkog začepljenja praćenog vazokonstrikcijom plućnih krvnih žila, nastanak akutnog plućnog srca zbog povišenja tlaka u desnoj srčanoj klijetki i njenu vazodilataciju. Embolizacija će uzrokovati i bronhokonstrikciju i posljedične atelektaze, što dovodi do smanjenja respiracijskog kapaciteta pluća i dispneje i tahipneje. (23) Nalazi fizikalnog pregleda mogu uključivati tahipneju, tahikardiju, distenziju jugularnih vena, pojačani drugi srčani zvuk, desni S3, šum trikuspidalne regurgitacije, pulsirajuću jetru, periferni edem i osjetljivost stijenke prsnog koša, leđa ili boka (plućni infarkt) . Većina kliničkih slika je nespecifična i može dovesti do česte pogrešne dijagnoze. (27)

Klinički rizik od PTE stratificiran je na temelju Wellsove ljestvice (Tablica 2). Model klasifikacije na tri razine (0–1 nizak rizik; 2–6 umjeren rizik; > 6 visok rizik) pomaže stratifikaciji rizika na pouzdan način. Pristup na dvije razine ( $\leq 4$  PTE malo vjerojatno; > 4 PTE vjerojatno) preporučuje provođenje laboratorijskog testa - D-dimera na pacijentima s "malo vjerojatnom PTE" i CT angiografije za pacijente s "vjerojatnom PTE". (28)

Tablica 3. Wellsova ljestvica za PTE (28)

	<i>Stanja</i>	<i>Bodovi</i>
	<i>Zloćudna bolest</i>	1
	<i>Hemoptiza</i>	1
	<i>Povijest u anamnezi DVT-a ili plućne embolije</i>	1.5
	<i>Tahikardija (&gt;100)</i>	1.5
	<i>Imobilizacija (&gt;3 dana) ili nedavna operacija (unutar 4 tjedna)</i>	1.5
	<i>Vjerojatnost PTE jer druge dijagnoze ne objašnjavaju kliničku sliku</i>	3
	<i>Klinički znakovi DVT-a</i>	3

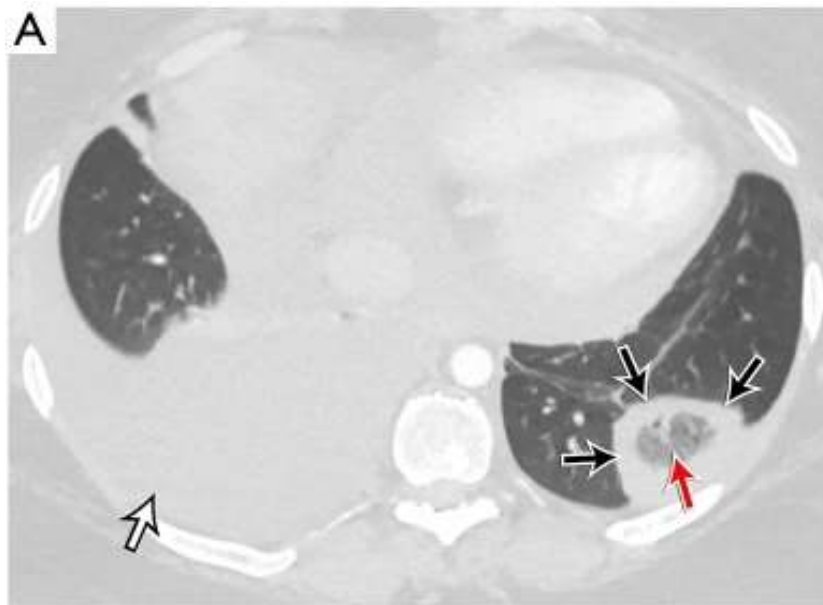
### 3.2.2. Laboratorijske pretrage

Najvažnija i najčešće korištena laboratorijska pretraga kod sumnje na PTE je detekcija D-dimera iz uzorka krvi. D -dimeri su fragmenti proteina koji se oslobađaju u cirkulaciju kada se krvni ugrušak razgrađuje kao posljedica normalnih tjelesnih procesa ili uz uporabu propisanih fibrinolitičkih lijekova. S toga, prisutnost D-dimera označava prisutnost krvnog ugruška u cirkulaciji, ali ne pokazuje njegovu lokalizaciju. D -dimer test je brz, jednostavan i jeftin i korištenjem njega spriječava se visok trošak povezane sa skupim dijagnostičkim testovima. Normalna razina D -dimera u plazmi obično je manja od 500 mikrograma po litri ( $\mu\text{g/L}$ ) (gornja granica normale može varirati ovisno o metodi mjerenja), a veća razina D -dimera može biti posljedica prisutnosti DVT ili PTE. Međutim, na razinu D -dimera u plazmi može utjecati dob osobe, maligno stanje ili je nedavna operacija te trudnoća, što dovodi do lažno pozitivnih rezultata testa. Kako se razine antigena D -dimera u akutnoj fazi PTE povećavaju za oko sedam dana, pacijenti s PTE koji se pojavljuju kasno mogu imati niske razine D -dimera. (29)

### 3.2.3. CT plućna angiografija

S obzirom da radiogram grudnih organa nema ulogu u dijagnostici PTE, potrebne su specifičnije slikovne metode za pravilnu dijagnostiku. Radiogram grudnih organa služi u eliminaciji drugih uzroka grudne boli (pneumonija, pneumotoraks, plućni edem). (28) Kompjutorizirana tomografija plućna angiografija (CTPA) trenutni je neinvazivni način snimanja za procjenu akutne PE. Njegove prednosti uključuju točnost, brzinu stjecanja slika i široku dostupnost. (26)

CTPA je važan za planiranje endovaskularne terapije za akutnu PTE. U koronalnoj orijentaciji može otkriti i broj i distribuciju embolusa. Tijekom postupka koronalna rekonstrukcija može se povezati s CTPA snimkama kako bi se osigurao pravilan položaj katetera unutar tromboembolijskog materijala. Naprežanje desnog srca uobičajena je patologija povezana s akutnom PTE, a CTPA otkriva znakove naprežanja desnog srca. Određivanje veličine plućne arterije omogućuje njezinu usporedbu s prethodnim CT -om i može pokazati akutno povećanje uzrokovano PTE. (26)



Slika 3: CTPA akutne PTE. Aksijalni CTPA pokazuje okruglo zatamnjenje u lijevom donjem režnju stražnjeg segmenta, koje pokazuje središte u obliku brušenog stakla (crvena strelica) okruženo obodom konsolidacije (crne strelice). To je takozvani "znak obrnutog haloa" u kojeg nalazimo kod plućnog infarkta. Postoji i veliki desnostrani pleuralni izljev (bijela strelica), čest nalaz kod akutne PTE. (Izvor:28)

### 3.2.4. Scintigrafija pluća

Skeniranje ventilacijom/perfuzijom (V/Q) bila je glavna dijagnostička metoda za PTE prije razvoja novih tehnika CT -a. Pacijenti koji su trudni, imaju zatajenje bubrega ili imaju alergiju na kontrast ili ne mogu stati u CT skener također imaju posebnu korist od V/Q skeniranja. V/Q snimci izlažu grudi pacijenata 50 puta manjem zračenju u usporedbi s CT -om, što pomaže u smanjenju rizika od raka dojke kod mladih žena. (26,28)

V/Q skeniranje je najznačajniji dijagnostički test za akutnu PTE kod trudnica s normalnim radiogramom prsnog koša. Retrospektivna studija na 304 trudnice ili žene nakon poroda za koje se sumnja da imaju akutni PTE utvrdila je da je veća vjerojatnost da će pacijentice s normalnim radiogramom prsnog koša imati dijagnostičku sliku iz V/Q skeniranja u usporedbi s CTPA. (26)

### 3.2.5. MR angiografija

MR angiografija (MRA) se koristi u određenim populacijama pacijenata. Trudnice ili mladi pacijenti mogu imati koristi od MRA, umjesto CTPA, ako se sumnja na akutnu PTE zbog izostanka izloženosti ionizirajućem zračenju. MRA se koristio kod i bolesnika s anafilaktoidnim reakcijama na jodna kontrastna sredstva u anamnezi te oni s kroničnom bubrežnom bolešću. (26,28)

MR angiografija kod pacijenta s PTE pokazuje defekte punjenja, potpuno odsustvo punjenja žile, dilataciju glavne plućne arterije i promjenu kalibra s poststenotičkom dilatacijom. U usporedbi s CTPA, MRA ima nižu osjetljivost za otkrivanje PE, osobito u perifernim plućnim arterijama. (28)

## 3.3. Liječenje PTE

Liječenje bolesnika s masivnom plućnom embolijom i popuštanjem srca sastoji se od intravenske primjene fibrinolitičkih preparata poput streptokinaze, a u centrima koji



imaju opremu i iskustvo može se pristupiti kirurškoj ili perkutanoj embolektomiji. Antikoagulansi se primjenjuju za sprječavanje recidiva. (23)

Glavni pristup pacijentu s PTE ovisi o tome da li je on hemodinamski stabilan ili hemodinamski nestabilan. Hemodinamski nestabilna PTE, visokorizična ili masivna PTE je ona koja ima hipotenziju. Hemodinamski stabilni PTE definiran je kao PTE bez hipotenzije, a različitim mogućim ostalim simptomima. Kod nestabilnih pacijenata najvažnija je primjena intavenskih tekućina, vazopresora te kisika. Antikoagulantna terapija je često osnova medikamentoznog liječenja PTE, a indicirana kod pacijenata s PTE kod kojih je rizik od krvarenja nizak. Početna antikoagulantna terapija provodi se što je prije moguće kako bi se brzo postigao terapijski učinak. Dugotrajna antikoagulacija (nakon otpusta) traje minimalno tri mjeseca, a vrlo često i nakon toga, ovisno o dugoročnom riziku od recidiva. Sustavna trombolitička terapija široko je prihvaćena za pacijente s PTE koji imaju hemodinamsku nestabilnost. Za one kod kojih sustavna tromboliza nije uspjela, optimalna terapija nije poznata. Mogućnosti uključuju ponovljenu sustavnu trombolizu, kateterski usmjerenu trombolizu ili katetersku ili kiruršku embolektomiju, čiji izbor ovisi o raspoloživim resursima i lokalnoj stručnosti. Embolektomija je indicirana u bolesnika s hemodinamski nestabilnom PTE kod kojih je trombolitička terapija kontraindicirana. To je također terapijska opcija kod onih koji ne uspiju trombolizu. Emboli se mogu ukloniti kirurški ili pomoću katetera. Izbor između ovih mogućnosti ovisi o dostupnoj stručnosti, prisutnosti ili odsutnosti poznate dijagnoze PTE i očekivanom odgovoru na takve terapije. Jedna od prednosti ovog pristupa je ta što se dijagnostičke i terapijske intervencije mogu primijeniti istodobno. (30)

PTE je jedan od glavnih uzroka iznenadne smrti, a oko 5-10% svih bolesnika umre unutar prvog sata od početka simptoma. (23,29)

#### 4. PTE kod COVID oboljelih pacijenata

Infekcija SARS-CoV-2 virusom dokazano je povezana s povećanom incidencijom tromboembolijskih incidenata. Vrlo često asimptomatska, PTE ima negativan učinak na klinički tijek pacijenta.

Povrh tradicionalnih čimbenika rizika za PTE, neki od dodatnih rizičkih faktora koji povećavaju vjerojatnost nastanka plućne embolije su produljeno ležanje u krevetu tijekom bolničkog liječenja osobito onih u JIL, hipoksemija, te pretilost i starost kao glavne značajke teških oblika bolesti, čime se dijelom objašnjava učestalost PTE.

Osim toga, COVID-19 izaziva protrombotičko stanje sekundarno zbog snažnog upalnog odgovora na infekciju. Ti mehanizmi zajedno dovode do opsežne imunotromboze unutar plućne vaskulature.

Infekcija COVID-19 ima sistemske manifestacije. Iskustvo iz prethodnih izbijanja koronavirusa, uključujući trenutni SARS-CoV-2, pokazalo je povećani rizik od tromboze, makrovaskulature i mikrovaskulature. Prvi uključuje i arterijske i venske incidente koji se manifestiraju kao moždani udar, akutni koronarni sindrom i venski tromboembolijski događaji. (31)

Studije ukazuju na visoku prevalenciju akutne plućne embolije u pacijenata s COVID-19 (23%), iako sam postotak varira istražujući različita istraživanja. Plućni embolus dijagnosticiran je u prosjeku 12 dana od početka simptoma. Prema istraživanjima, pacijentima s plućnom embolijom potrebna je skrb u JIL zbog moguće potrebe za mehaničkom ventilacijom. (32)

PTE kod COVID-19 oboljelih se može pojaviti nakon citokinske oluje, unatoč provedenoj profilaksi. Nakon početnih poboljšanja, pacijenti nastavljaju imati visoke ili povećane potrebe za kisikom zbog razvoja tromboembolijske bolesti. (33)

Istraživanje provedeno 2020.godine (34) tijekom razdoblja od jednog mjeseca pratilo je povezanost između COVID-19 pozitivnih osoba (N=328 pacijenata) s nastankom PTE. Svi ispitanici su prošli CT angiografiju. Među njima, 72 od 328 (22%) otkriveno je da ima PTE. Pacijenti s indeksom tjelesne mase većim od 30 kg/m<sup>2</sup> češće su u skupini s PTE u usporedbi s grupom koja nije PTE (58% u usporedbi s 44%). Terapiju statinima prije hospitalizacije imalo je 46% bolesnika koji nisu imali PTE, u usporedbi s 27% s PTE. S tim se postavlja pitanje i potreba za boljim istraživanjem upotrebe

statina kao moguće profilakse. Nije bilo značajne razlike u dobi, spolu, etničkoj pripadnosti ili povijesti kardiopulmonalne bolesti, poput kongestivnog zatajenja srca ili kronične opstruktivne plućne bolesti. Srednja vrijednost D-dimera bila je veća u PTE pozitivnoj skupini u odnosu na PTE negativnu skupinu (9,33 µg/mL u odnosu na 2,54 µg/mL). Srednja razina C-reaktivnog proteina također je bila veća u PTE pozitivnoj skupini u usporedbi s PTE negativnom skupinom (10,0 mg/dL u odnosu na 7,4 mg/dL). Potrebe za kisikom, mjerene u litrama u minuti u neintubiranih pacijenata unutar 4 sata prije plućne CT angiografije, bile su veće u skupini s PTE nego u skupini koja nije PTE (4,3 L/min vs 2,7 L/min). (34)

#### 4.1. Patofiziologija koagulacije kod COVID oboljelih

Patofiziologija nastanka PTE kod COVID oboljelih pacijenata se može razlikovati od PTE kod drugih pacijenata. Mikroangiopatija alveolarnih kapilara s trombom otkrivena je u 69-91% oboljelih pacijenata nakon smrti. (35)

U zdravim plućima postoji ravnoteža između koagulacije i fibrinolitičkih putova koji kontroliraju taloženje fibrina i njihov utjecaj na održivost plućnog epitela. Poznato je da aktivator plazminogena urokinaza (uPA) vezan za svoj receptor (uPAR) povećava učinkovitost fibrinolize na površinama epitelnih stanica, čisteći time abnormalne naslage fibrina iz pluća. Oštećenje ove fibrinolitičke funkcije tijekom upale pluća rezultira abnormalnim nakupljanjem fibrina u alveolarnim prostorima zbog povećanja prokoagulantne aktivnosti. U skladu s tim, podaci o tekućini za bronhoalveolarno ispiranje (BAL) pacijenata s ARDS-om otkrili su prisutnost fibrina i povećanu razinu inhibitora uPA inhibitora plazminogena 1 (PAI-1) odgovornog za smanjenu fibrinolitičku aktivnost unutar alveolarnog prostora. Povećane razine PAI-1 mjerene su u krvi pacijenata zaraženih SARS-CoV-om tijekom epidemije 2002.-2003.. Smanjeni kapacitet cijepanja i uklanjanja naslaga fibrina odgovara lošem kliničkom ishodu pacijenta jer prisutnost eksudata, sastavljenih od fibrina i bjelančevinastog materijala, blokira normalnu izmjenu plinova. (36)

U pacijenata s COVID-om i PTE manja je učestalost DVT-a (6,9-13,6%) nego u ostalih pacijenata s PTE (45-70%). U pacijenata s COVID-om izostaju klasični čimbenici rizika i komorbiditeti za PTE. Osim u plućima, trombotičke vaskularne ozljede opisane su i u

drugim organima (bubrezima i koži) unatoč primjeni antikoagulantne terapije. Stoga, trenutačno se vjeruje da kombinacija mikrovaskularnog tromba i SARS -CoV -2 oštećenja endotela uzrokovanog virusom dovodi do sustavne upalne reakcije i progresivnog multisistemskog protrombotičnog stanja, što dovodi do zatajenja više organa i smrti. (35,36)

Studije su pokazale da pacijenti oboljeli od COVID-19 imaju određene značajke: povišenje D-dimera, umjereno povišen PV, uglavnom normalan ili blago snižen APTV, varijabilan broj trombocita, povišene razine fibrinogena, von Willebrandovog faktora i razine faktora VIII i normalne razine faktora XIa. Ova konstelacija parametara ukazuje na aktivaciju kaskade vanjske koagulacije s malim aktiviranjem unutarnjeg koagulacijskog puta. (31) Navedeni parametri imaju važno kliničko značenje, s obzirom da prisutnost koagulopatije je povezana s izrazito povećanim mortalitetom. (33,37)

Uz poremećaj koagulacije, važnu ulogu u nastanku tromboze u pacijenata oboljelih od COVID-19 infekcije ima i endotel. Endotel ima složene funkcije i kada je poremećen može pomaknuti ravnotežu prema vazokonstrukciji, trombozi i upali. Endotelne stanice, u zdravom organizmu, su protuupalne i antikoagulantne. Takve endotelne stanice sprječavaju upalu inhibirajući njihovu interakciju s imunološkim stanicama i trombocitima te eksprimirajući inhibitore koagulacije i fibrinolitičke enzime. Endotelne stanice također proizvode glikokaliks, zaštitni sloj glikoproteina i glikolipida s antikoagulacijskim svojstvima. S oštećenjem endotelnih stanica povećava se aktivnost ili ekspresija površinskog tkinog faktora te se olakšava pretvorbu faktora VII u VIIa, aktivirajući kaskadu koja završava stvaranjem fibrina. (31) Razne studije ukazuju na oštećenja endotela u pacijenata s teškim COVID-19. Obdukcijски nalaz pluća pacijenata oboljelih od COVID-19 pokazao je ozbiljne endotelne ozljede povezane s prisutnošću unutarstaničnog virusa i poremećenim staničnim membranama. (38)

Pacijenti s COVID-19 pokazuju navedene promijene koje se mogu usporediti s diseminiranom intravaskularnom koagulacijom (DIK). Čini se da se hematološke karakteristike DIK-a povezanog s COVID-19 razlikuju od tradicionalnih DIK-a uzrokovanih sepsom. DIK povezan s COVID-19 je karakteriziran velikim povišenjem D-dimera i blagom trombocitopenijom, u usporedbi s tradicionalnim DIK-om povezanim sa sepsom koji je tipično karakteriziran teškom trombocitopenijom i nižom razinom fibrinogena. (39) Osim toga, ne javljaju se često hemoragične komplikacije posljedice koagulopatije uzrokovane COVID-19. (31,33)

## 4.2. Dijagnostika

Dijagnostičke metode za PTE se ne razlikuju mnogo kod pacijenata s COVID infekcijom u odnosu na ostale oboljele. Dijagnostika započinje s pravilnim uzimanjem anamneze i detaljnim fizikalnim pregledom koji nam mogu ukazati na PTE. Dokazivanje PTE se određuje slikovnim pretragama.

Zlatni standard u postavljanju dijagnoze je CT plućna angiografija. Indikacije za CTPA u pacijenata s COVID -19 su: potreba za dodatnim kisikom unatoč ograničenoj plućnoj bolesti, neobjašnjivo teško zatajenje disanja, abnormalni parametri koagulacije i proširenje desne komore srca. Zdravstveni djelatnici trebali bi uvijek uzeti u obzir rizik od širenja infekcije prijevozom teško bolesnih pacijenata do mjesta CT skeniranja i rizik od oštećenja bubrega primjenom potencijalno nefrotoksičnog intravenoznog kontrastnog sredstva prije bilo koje CTPA. (35)

Druga metoda dijagnostike, koja se koristi u grupi pacijenata kod kojih je CT kontraindiciran (trudnice, alergije, bubrežno zatajenje...) je plućna scintigrafija kojom se detektira omjer ventilacije i perfuzije (V/Q omjer). Međutim, u pacijenata s COVID -19, ventilacijski dio VQ -a može uzrokovati širenje COVID -19 u zraku zbog širenja aerosola u okolinu. Kašalj pacijenata također se može pogoršati nakon udisanja radiofarmaka, dodatno povećavajući ovaj rizik. Kao rezultat toga, u literaturi je predloženo izvođenje samo planarnog perfuzijskog skeniranja ili perfuzijske kompjutorizirane tomografije s jednofotonskim emisijama (Q -SPECT), kako bi se izbjegle scintigrafije ventilacije u pacijenata s COVID -19. (35)

## 4.3. Profilaksa

Odgovarajuća antikoagulacija u pacijenata s COVID -19 korelira s boljim ishodima u teškim infekcijama COVID -19 i manjom učestalošću PTE. Međutim, akutni PTE javlja se u teško bolesnih hospitaliziranih pacijenata s COVID -19 unatoč profilaktičkoj ili terapijskoj antikoagulaciji. Nedavna istraživanja ukazuju na to da bi terapija statinima mogla biti korisna u smanjenju rizika od PTE, iako su potrebne određene studije kako bi se potvrdilo ovo opažanje. Preporučuje se svim hospitaliziranim pacijentima s COVID -19 primanje farmakološke tromboprolifakse, uz standardne doze

niskomolekularne heparina ili nefrakcioniranih heparina. Terapeutska (puna doza) antikoagulacija u bolesnika s COVID -19 rezervirana je za bolesnike s potvrđenom venskom tromboembolijskom bolesti. (35)

U skladu s visokom stopom trombotičkih događaja u bolesnika s teškim COVID-19, ponekad se razmatra terapijska doza antikoagulacije čak i u nedostatku dokazane tromboze. Citiranu studiju koja podržava ovaj pristup izveli su Paranjpe i sur. koji su izvijestili o povezanosti terapijske antikoagulacije i bolničkog preživljavanja među pacijentima s mehaničkom ventilacijom s COVID-19. Navedena studija je bila retrospektivno istraživanje u kojem je 28% od 2773 pacijenata s COVID-19 primilo neki oblik sustavne antikoagulacije tijekom svog boravka u bolnici. Smrtnost je bila gotovo identična kod pacijenata s terapijskom antikoagulacijom (22,5%) u usporedbi s kontrolom koja je nije primala (22,8%). Pacijenti koji su primali terapijsku antikoagulaciju imali su veću vjerojatnost da će zahtijevati invazivnu mehaničku ventilaciju nego kontrola (30% naspram 8%). Bolnički mortalitet iznosio je 63% (medijan preživljavanja, 9 dana) među mehanički ventiliranim pacijentima koji nisu primili antikoagulant i 29% (medijan preživljavanja, 21 dan) među onima koji su primali terapijsku antikoagulaciju. (40) Navedena studija je potknila brojna istraživanja, te stručna i jasna preporuka oko primjene terapijskih doza antikoagulantnih lijekova kod ovih pacijenata još nije razriješena.

Također, u još je jednoj studiji otkriveno smanjenje smrtnosti u COVID pacijenata oboljelih od PTE koji su tijekom hospitalizaciji primali antikoagulantnu terapiju u odnosu na one koji terapiju nisu primali. Od ožujka 2020., Tang i suradnici primijetili su da antikoagulantna terapija niskomolekularnim heparinom (LMWH) propisana u pacijenata hospitaliziranih zbog teškog oblika omogućuje smanjenje ukupnog mortaliteta, osobito u onih s povećanim skorom koagulopatije izazvane sepsom (SIC) i s povišenjem D-Dimera.

#### 4.4. Prognoza

Nekoliko studija sugeriralo je veći rizik od mortaliteta u pacijenata s COVID-19 s trombotičnim komplikacijama (41). Ta je povezanost potvrđena u nedavnoj meta-analizi (objedinjavajući podatke iz 42 studije koje su obuhvatile ukupno 8271

pacijenta): pojava trombotičkih komplikacija u akutno bolesnih i kritično bolesnih pacijenata s COVID-19 povezana je sa 74% povećanjem vjerojatnosti ukupnog mortaliteta u usporedbi s pacijentima s COVID-19 bez trombotičkih komplikacija (13% naspram 23%) (42). Uz kratkotrajni morbiditet i mortalitet, trombotičke komplikacije mogu također pogoršati kronične komplikacije COVID-19 i usporiti tjelesni oporavak. Općenito, prijavljeno je da se posttrombotski sindrom i sindrom post-plućne embolije javljaju u 50% preživjelih od PTE (42). Ove dugotrajne komplikacije imaju veliki utjecaj na kvalitetu života i povezane su sa znatnim opterećenjem simptomima, većim rizikom od depresije, nezaposlenošću, socijalnom izolacijom, kao i prevelikim troškovima zdravstvene zaštite.(42,43) Može se pretpostaviti da će prevalencija posttrombotskog sindroma i post-plućne embolije biti još veća u bolesnika s COVID-19 nego u općoj populaciji, budući da je uklanjanje tromba znatno otežano upalom, jednim od glavnih obilježja COVID-19 .

#### 4.5 Liječenje pacijenata s PTE

Pacijenti hospitalizirani zbog COVID-19 infekcije imaju povećani rizik od PTE koja se nastoji prevenirati uporabom odgovarajuće trombopofilakse. Prije pripreme odgovarajuće profilakse na raspolaganju je nekoliko alata za procjenu veličine rizika za razvoj PTE tijekom hospitalizacije. (44)

Zbog nedostatka podataka o preventivnom liječenju venske tromboembolijske bolesti u COVID-19, nema jasnog konsenzusa o propisanoj antikoagulantnoj terapiji tijekom hospitalizacije. Svjetska zdravstvena organizacija od 13. ožujka 2020. predložila je uvođenje standardne preventivne antikoagulantne terapije s dnevnom dozom niskomolekularnog heparina ili dva puta dnevno nefrakcioniranog heparina u hospitaliziranih bolesnika. Međutim, u nekoliko studija uočena je značajna incidencija PTE, uključujući i bolesnike na preventivnoj antikoagulacijskoj terapiji .

Iz tog razloga, Međunarodno društvo Tromboze i hemostaze (ISTH) objavilo je preporuke 27. ožujka 2020. O korištenju antikoagulanasa u standardnoj dozi kod hospitaliziranih pacijenata, s mogućnošću povećanja doze kod onih kod kojih se dokaže da su u povećanom riziku od razvoja PTE. (43)

Optimalno liječenje PTE kod hospitaliziranih pacijenata s COVID-19 još nije proučeno. Trenutno se općenito preporučuju standardne smjernice koje nisu u skladu s COVID-om a primjenjuju se i u bolesnika s PTE koja nije povezana sa COVID-19. Respiratorna i hemodinamička potpora, zajedno s antikoagulantnom terapijom, temelj su liječenja plućne embolije. (43)

Smjernice Američkog koledža grudnih liječnika sada naglašavaju liječenje akutne plućne embolije što je prije moguće, primjenom parenteralnih antikoagulansa

U bolesnika s potvrđenom PTE i hipotenzijom ili znakovima opstruktivnog šoka indicirana je izravna reperfuzijska terapija, obično sa sustavnim tromboliticima. Predloženo je snižavanje praga za trombolitike zbog kombiniranih hipoksemijskih učinaka oslabljene arterijske perfuzije i infektivne upale pluća, što može pogoršati klinički tijek upale pluća. U kritično bolesnih pacijenata preporučuje se parenteralna antikoagulacija u odnosu na oralnu antikoagulaciju. U akutno bolesnih pacijenata na općim odjelima, početno liječenje niskomolekularnim heparinom može imati prednosti (u smislu interakcija lijek -lijek i rizik od brzog kliničkog pogoršanja) u odnosu na oralno liječenje, iako je oralna antikoagulacija prikladna za klinički stabilne bolesnike bez kontraindikacija. Smatra se da je PTE u pacijenata s COVID-19 izazvan reverzibilnim faktorom rizika, pa se općenito preporučuje da trajanje liječenja od 3 mjeseca bude u skladu sa smjernicama koje nisu povezane s COVID-om. (43,44)

## **5. Uloga medicinske sestre/tehničara kod pacijenata s PTE**

U slučaju pacijenata s rizikom za nastanak PTE, zadaće medicinske sestre/tehničara su: procijeniti stanje bolesnika i njegovu sklonost prema razvoju PTE uvidom u medicinsku dokumentaciju, inspekcijom i uzimanjem sestrinske anamneze, poznavati i prepoznati faktore rizika za nastanak PTE, planirati i provoditi preventivne mjere za nastanak PTE, uočiti promjene na ekstremitetima i pravovremeno obavijestiti liječnika, provesti sve odgovarajuće postupke u njezi i liječenju, educirati bolesnika i obitelj. (47)

Najvažnija uloga medicinske sestre/tehničara je pravovremeno prepoznavanje simptoma i znakova PTE. Pravovremeno prepoznavanje važno je za sve pacijente, a posebnu pažnju treba obratiti na rizične skupine, uključujući i COVID-19 oboljele osobe. Medicinska sestra je zdravstveni djelatnik koji provodi najviše vremena uz



pacijenta, te najbrže može prepoznati određene promijene. S obzirom na navedeno, medicinske sestre moraju biti educirane i upoznate sa simptomima i znakovima PTE te mogućnostima dijagnostike i liječenja.

Druga važna uloga je provođenje mjera za prevenciju nastanka PTE. S obzirom da PTE najčešće u podlozi ima DVT, potrebna je edukacija bolesnika s bolestima venske cirkulacije. U suradnji s fizioterapeutom, medicinska sestra educira bolesnika o poboljšanju venske cirkulacije aktivnostima i kompresijom nogu elastičnim čarapama. Aktivnosti se odnose na elevaciju noge iznad razine srca više puta tijekom dana, spavanje s podignutim nogama (za 15cm). Uz mjere poput povećanja fizičke aktivnosti potrebno je izbjegavati usku odjeću. Preporučuje se korištenje kompresivnih čarapa. (45)

Posebnu pozornost treba obratiti na pacijente oboljele od COVID-19 koji se nalaze u JIL. Medicinska sestra u takvom okruženju ima više mogućnosti za pravovremeno uočavanje potencijalnih znakova PTE. U tablici 4. navedeni su sestrinski postupci u JIL kod pacijenata za lakše prepoznavanje PTE.

Tablica 4. Postupci medicinske sestre/tehničara u JIS (45,46)

Pacijentu je potrebno osigurati mirovanje i staviti u povišeni položaj, koji maksimalno olakšava respiraciju.
Kroz 24h pratiti hemodinamsku i respiratornu stabilnost – EKG monitoring, krvni tlak, puls, disanje.
Uvesti venski put (i.v. kanilu ili liječnik uvodi centralni venski kateter).
Pripremiti pribor za terapiju kisikom (prema liječničkom ordiniranju primijeniti).
Provesti pretrage ordinirane od strane liječnika (uzorkovanje krvi).
Prevenirati komplikacije mirnog ležanja i opstipaciju.
Uz oprez podizati i okretati bolesnika u svrhu smanjenja naprezanja.
Pratiti pojavu i intenzitet bolova.
Primijeniti po ordiniranju liječnika i pratiti nuspojave antikoagulantne terapije.
Bilježiti sve navedene postupke i pacijentove promjene na 24-satne temperaturne liste.
Poznavati znakove i simptome DVT: nelagodna bol u potkoljenici, eritem, edem, otekline cijele noge, palpabilne dilatirane kolateralne površne vene i PTE: tahikardija i tahipneja, hipotenziju, kašalj, hemoptize, nagli nedostatak zraka

S obzirom da po otpustu pacijenti moraju nastaviti s antikoagulantnom terapijom, zadaća medicinske sestre je edukacija o zdravstvenom ponašanju. Navedeno uključuje edukaciju pacijenta o primjeni oralnih antikoagulansa, obavijestiti pacijenta o potrebnim kontrolama koagulacije, educirati ga o prepoznavanju nuspojava antikoagulantne terapije, educirati o mogućem krvarenju i postupcima kod pojave istog, educirati o potrebi tjelesne aktivnosti, te smanjenju dugotrajnog sjedenja i stajanja te educirati o primjeni i važnosti kompresivnih zavoja. (47)

## 6. Zaključak

Klinička slika bolesti uzrokovane SARS – CoV – 2 virusom je različita i kreće se od asimptomatskih infekcija sve do kritičnih bolesnika koji završe smrću. Teški slučajevi bolesti prisutni su u otprilike 14% laboratorijski potvrđenih pacijenata, dok je smrću završilo otprilike 5% pozitivnih osoba. Smrtni ishod može biti povezan s životno ugrožavajućim komplikacijama poput PTE. Infekcija SARS-CoV-2 virusom dokazano je povezana s povećanom incidencijom tromboembolijskih incidenata. Vrlo često asimptomatska, PTE ima negativan učinak na klinički tijek pacijenta. Prepoznavanje akutne PTE omogućuje pravovremenu i učinkovitu terapiju. Akutna PTE može varirati u simptomima od asimptomatske do iznenadne smrti, ali gotovo 81% pacijenata će imati dispneju, 70% tahikardiju i 50% hipoksiju. Osim kliničke slike, u dijagnostici najčešće korištene metode su laboratorijska detekcija D-dimera i slikovne pretrage poput CT plućne angiografije. Studije ukazuju na visoku prevalenciju akutne plućne embolije u pacijenata s COVID-19 (23%), iako sam postotak varira promatrajući različita istraživanja. Prema istraživanjima, pacijentima s plućnom embolijom potrebna je skrb u JIL zbog moguće potrebe za mehaničkom ventilacijom. U skladu s visokom stopom trombotičkih događaja u bolesnika s teškim COVID-19, često se koristi terapijska doza antikoagulacije čak i u nedostatku dokazane tromboze. Medicinska sestra/tehničar imaju važnu ulogu u svakom aspektu brige oko pacijenta oboljelog od PTE. Uvidom u medicinsku dokumentaciju i stanje pacijenta medicinska sestra procjenjuje sklonost prema razvoju PTE, prepoznaje faktore rizika i prve znakove PTE, planira i provodi preventivne mjere, provodi sve odgovarajuće postupke u njezi i liječenju te educira bolesnika i obitelj.

COVID-19 je bolest s raznolikom kliničkom slikom te zahtijeva još mnogo istraživanja kako bi se mogle pravovremeno uočiti i prevenirati životno ugrožavajuće komplikacije poput PTE.

## 7. Literatura

1. WorldHealthOrganization . Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Numbers at a glance. [preuzeto 25.8.2021]. Dostupno na: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Levi M, Thachil J, Iba T, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020. June 01;7(6):e438–e440
3. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. Situation Report-100, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
4. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 2020.
5. Preuzeto sa: <https://www.koronavirus.hr/>)
6. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105955. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105955
7. van Seventer JM, Hochberg NS. Principles of Infectious Diseases: Transmission, Diagnosis, Prevention, and Control. *International Encyclopedia of Public Health.* 2017;22-39. doi:10.1016/B978-0-12-803678-5.00516-6
8. Vince, Adriana. "COVID-19, pet mjeseci kasnije." *Liječnički vjesnik*, vol. 142, br. 3-4, 2020, str. 55-63. <https://doi.org/10.26800/LV-142-3-4-11>. Citirano 02.09.2021
9. Balenović Krpan A, Begovac J, Čivljak R, Dušek D, Kosanović M, Lukas D, Markotić A et al. Smjernice Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu i Hrvatskoga društva za infektivne bolesti HLZ-a za antivirusno i imunomodulatorno liječenje oboljelih od COVID-19. Zagreb; 2020.
10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
11. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a

- Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13): 1239-42
12. Zhang JJ, Cao YY, Tan G, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy* 2020.
  13. Sotgiu G, Gerli AG, Centanni S, et al. Advanced forecasting of SARS-CoV-2-related deaths in Italy, Germany, Spain, and New York State. *Allergy* 2020; 75(7): 1813-5.
  14. Ou M, Zhu J, Ji P, et al. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiol Infect* 2020; 148: e175
  15. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clin Investig Arterioscler*. 2021 May-Jun;33(3):151-157
  16. Attaway AA, Zein J, Hatipoglu US. SARS-CoV-2 infection in the COPD population is associated with increased healthcare utilization: An analysis of Cleveland clinic's COVID-19 registry. *EClinicalMedicine* 2020: 100515.
  17. Huang S, Wang J, Liu F, et al. COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study. *Hypertens Res* 2020; 43(8): 824-31.
  18. 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 Sep;41(3):483-499.
  19. Pascarella G, Strumia A, Piliiego C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, Scarlata S, Agrò FE. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020 Aug;288(2):192-206.
  20. 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 Aug 25;324(8):782-793
  21. Janković Makek M. Post COVID sindrom. *Plivazdravlje*; 2021.
  22. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract*. 2021 Mar;75(3):e13746

23. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
24. Morrone D, Morrone V. Acute Pulmonary Embolism: Focus on the Clinical Picture. *Korean circulation journal*. 2018;48(5): 365–381.
25. Doherty S. Pulmonary embolism An update. *Aust Fam Physician*. 2017;46(11):816-820.
26. Sin D, McLennan G, Rengier F, Haddadin I, Heresi GA, Bartholomew JR, Fink MA, Thompson D, Partovi S. Acute pulmonary embolism multimodality imaging prior to endovascular therapy. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2021;37(1): 343–358.
27. Rivera-Lebron, Belinda et al. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2019;25:1076029619853037.
28. Moore AJE, Wachsmann J, Chamarthy MR, Panjikaran L, Tanabe Y, Rajiah P. Imaging of acute pulmonary embolism: an update. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(3):225-243.
29. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD010864.
30. Tapson VF, Weinberg AS. Treatment, prognosis, and follow-up of acute pulmonary embolism in adults U: UpToDate, Finaly G ed. UpToDate [Internet]; Walthman, MA: UpToDate; 2021 [Datum pristupa: 01.09.2021.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
31. Kamel MH, Yin W, Zavarro C, Francis JM, Chitalia VC. Hyperthrombotic Milieu in COVID-19 Patients. *Cells*. 2020;9(11):2392.
32. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. *Radiology*. 2020;296(3):E186-E188.
33. Griffin DO, Jensen A, Khan M, et al. Pulmonary Embolism and Increased Levels of d-Dimer in Patients with Coronavirus Disease. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8):1941-1943.

34. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiology*. 2020;297(3):E335-E338.
35. Trunz LM, Lee P, Lange SM, et al. Imaging approach to COVID-19 associated pulmonary embolism. *Int J Clin Pract*. 2021;e14340.
36. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089-1098.
37. 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;18:844–847.
38. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med*. 2020;383:120–128.
39. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7:e438–e440.
40. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, Charney AW, Narula J, Fayad ZA, Bagiella E et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2020;76:122–124.
41. Kaptein, FHJ et al. Prophylaxis and treatment of COVID-19 related venous thromboembolism. *Postgraduate medicine*. 2021;133: 27-35.
42. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;29:29
43. Bai C, Chotirmall SH, Rello J, et al. Updated guidance on the management of COVID-19: from an American Thoracic Society/European Respiratory Society coordinated international task force. *Eur Respir Rev*. 2020;29(157):200287.
44. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, 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):1859–1865.

45. Srbinšek R. Sestrinska skrb za bolesnika sa plućnom embolijom u Jedinici intenzivne koronarne skrbi. Završni rad. Varaždin: Sveučilište Sjever, Studij sestrinstva; 2017.
46. Franković S i sur. Zdravstvena njega odraslih. Zagreb: Medicinska naklada; 2010.
47. Ančić A. Uloga i zadaća medicinske sestre u zbrinjavanju bolesnika s dubokom venskom trombozom. Završni rad. Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija; 2020



## 8. Popis privitaka

Slika 1: Lanac širenja infekcije.....	5
Slika 2: Ilustrativni prikaz prisutstva embolusa u plućnim krvnim žilama.....	13
Slika 3: CTPA akutne PTE.....	18
Tablica 1: Procjena težine bolesti prema Modified Warning score (MEWS) kriterijima.....	7
Tablica 2: Rizični faktori za nastanak PTE.....	14
Tablica 3: Wellsova ljestvica za PTE.....	16
Tablica 4: Postupci medicinske sestre/tehničara u JIS.....	29

## 9. Životopis

Rođen sam 12.06.1985. godine u Rijeci. Godine 1995. upisao sam prvi razred Osnovne škole „Milan Brozović“ u Kastvu, te osnovnoškolsko obrazovanje završio 2000. godine, kada sam upisao srednju četverogodišnju školu u „Medicinska škola“ Rijeka, smjer „Medicinska sestra/tehničar. Srednju školu završio sam 2004. godine. Godine 2005 otišao sam u Sjedinjene Američke Države sportskom stipendijom (košarka), te u dvogodišnjem fakultetskom programu stekao diplomu u „Associate Degree in General Studies“. Godine 2010. vratio sam se iz SAD-a, te radio honorarne poslove do 2015. godine i te iste započeo sa stručnim osposobljavanjem u Kliničkom bolničkom centru Rijeka u trajanju od godinu dana kao „Medicinski tehničar-pripravnik“. U prvom mjesecu 2017. godine zaposlio sam se u Kliničkom bolničkom centru Sušak kao medicinski tehničar u Jedinici za intenzivno liječenje gdje radim i do danas. Sa pojavom Covid 19 pandemije godinu dana sam odradio kao voditelj jednog od timova u Covid respiracijskom centru.