

Procjena postojećih i razvoj novog bodovnog sustava za kliničko predviđanje plućne tromboembolije u hospitaliziranih bolesnika s COVIDOM-19

Meter, Mijo

Doctoral thesis / Disertacija

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:641260>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-26**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

MIJO METER, dr.med.

**"PROCJENA POSTOJEĆIH I RAZVOJ NOVOG BODOVNOG
SUSTAVA ZA KLINIČKO PREDVIĐANJE PLUĆNE
TROMBOEMBOLIJE U HOSPITALIZIRANIH
BOLESNIKA S COVIDOM-19"**

DOKTORSKI RAD

U Splitu, 2024.

Doktorska disertacija je izrađena u Klinici za bolesti srca i krvnih žila, Klinici za infektologiju i Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

Voditelj rada: doc. dr. sc. Mirela Pavičić Ivelja, dr. med.

Prikazano istraživanje objavljeno je u obliku izvornog znanstvenog rada:

Meter M, Barcot O, Jelicic I, Gavran I, Skopljanac I, Parcina MZ, et al. Revision of clinical pre-test probability scores in hospitalized patients with pulmonary embolism and SARS-CoV-2 infection. *Reviews in Cardiovascular Medicine.* 2023;24(1):18. doi:10.31083/j.rcm2401018 (Čimbenik odjeka za 2023. godinu - 4,430)

ZAHVALA

Ovaj doktorski rad predstavlja moje dosada najveće intelektualno dostignuće i odražava da je upornim radom sve moguće.

Zahvaljujem se najprije svojoj obitelji, koju smatram temeljem svega.

Hvala mojem ocu Josipu koji mi je usadio želju za stjecanjem novih znanja, radne navike, ambiciju, u kojem sam imao životnog ali i stručnog mentora te kroz čiji sam primjer i sam zavolio medicinu i kardiologiju.

Hvala mojoj majci Nadi koja me je naučila da su odgoj i pristojno ponašanje važniji od bilo koje znanstvene titule.

Najviše hvala mojoj supruzi Diani i mome sinu Josipu koji su moja svakodnevna potpora i motivacija te koji su moje suštinsko bogatstvo.

Hvala mojoj mentorici doc.dr.sc. Mireli Pavičić Ivelji čije je mentorstvo proizašlo u iskreno i nadam se dugotrajno prijateljstvo.

Hvala doc.dr.sc. Ognjenu Barčotu koji mi je pomogao prilikom obrade te tumačenja statističkih podataka ovog doktorskog rada.

Hvala prof.dr.sc. Duški Glavaš koja me je uvijek motivirala za rad, u meni vidila potencijal te koja svojim radom i odnosom prema pacijentima predstavlja raritet u današnjoj medicini.

***„Small minds discuss people,
average minds discuss events,
great minds discuss ideas.“***

-Eleanor Roosevelt-

SADRŽAJ

POPIS OZNAKA I KRATICA	1
1. UVOD	5
1.1. SARS-CoV-2	7
1.1.2. Rizični faktori i komorbiditeti	10
1.1.3. Radiološke metode u detekciji COVID-19.....	11
1.1.4. Dijagnoza.....	11
1.1.5. Liječenje	13
1.2. Komplikacije COVID-19	14
1.2.1. Venska tromboembolija.....	15
1.2.2. Plućna embolija	17
1.2.2.1. Bodovni sustavi za kliničko predviđanje plućne embolije	18
1.2.2.2. Dijagnosticiranje plućne embolije	22
1.2.2.3. Liječenje plućne embolije	24
1.3. Venska tromboembolija i infekcija SARS-CoV-2.....	27
2. CILJEVI	30
3. HIPOTEZE.....	32
4. METODE	34
4.1. Ispitanici	35
4.2. Postupci	35
4.3. Materijali	36
4.4. Dijagram tijeka.....	37
4.5. Statistički postupci	38
5. REZULTATI.....	39
5.1. CDD-10 bodovni sustav	44
5.2. Primjenjivost postojećih rezultata kod pacijenata s COVID-19 bolesti.....	50
6. RASPRAVA.....	69
7. ZAKLJUČCI.....	70
8. LITERATURA.....	80
9. SAŽETAK.....	95
10. SUMMARY	98
11. ŽIVOTOPIS	101

POPIS OZNAKA I KRATICA

AUC	površina ispod ROC krivulje (eng. <i>area under the ROC curve</i>)
ARDS	akutni respiratorni distress sindrom
BMI	indeks tjelesne mase (eng. <i>body mass index</i>)
BNP	moždani natriuretski peptid (eng. <i>brain natriuretic peptide</i>)
CYP3A	citokrom P450 3A (eng. <i>cytochrome P450 3A</i>)
CHF	kongestivno srčano zatajivanje (eng. <i>congestive heart failure</i>)
CDD-10	kronično bubrežno zatajivanje, D - dimeri, trajanje bolesti prije hospitalizacije (eng. <i>chronic kidney disease, D-dimers, days of illness before admission</i>)
KBB	kronična bubrežna bolest (eng. <i>chronic kidney disease</i>)
3CLpro	proteaza nalik 3C (eng. <i>3C-like protease</i>)
CI	interval pouzdanosti (eng. <i>confidence interval</i>)
CO	minutni volumen srca (eng. <i>cardiac output</i>)
KOPB	kronična opstruktivna plućna bolest (eng. <i>chronic obstructive pulmonary disease</i>)
COVID-19	koronavirusna bolest 2019 (eng. <i>Coronavirus Disease 2019</i>)
CPTP	klinička predtestna vjerojatnost (eng. <i>clinical pre-test probability</i>)
CRP	C-reaktivni protein
CTEPH	kronična tromboembolijska plućna hipertenzija
CTPA	CT plućna angiografija (eng. <i>computerized tomography pulmonary angiography</i>)
DIK	diseminirana intravaskularna koagulacija
DVT	duboka venska tromboza
ECMO	ekstrakorporalna membranska oksigenacija (eng. <i>extracorporeal membrane oxygenation</i>)
GGO	infiltrati tipa mliječnog stakla (eng. <i>ground glass opacities</i>)

HCP	hospitalizirani COVID-19 pacijenti
HFNC	nosna kanila visokog protoka (eng. <i>high-flow nasal cannula</i>)
HIT	heparinom inducirana trombocitopenija
HR	omjer rizika (eng. <i>hazard ratio</i>)
ICC	koeficijent unutarrazredne korelacije (eng. <i>intraclass correlation coefficient</i>)
ICU	jedinica intenzivne njege (eng. <i>intensive care unit</i>)
INR	internacionalni normalizirani omjer (eng. <i>international normalized ratio</i>)
IQR	interkvartilni raspon (eng. <i>interquartile range</i>)
IRR	pouzdanost između ispitivača (eng. <i>inter-rater reliability</i>)
kDa	kilodalton
LDH	laktat dehidrogenaza
LMWH	niskomolekularni heparin (eng. <i>low molecular weight heparin</i>)
LOS	duljina hospitalizacije (eng. <i>length of hospital stay</i>)
LVEF	istisna frakcija lijeve klijetke (eng. <i>left ventricular ejection fraction</i>)
MACE	veliki neželjeni kardiovaskularni događaj (eng. <i>major acute cardiovascular event</i>)
MAS	sindrom aktivacije makrofaga (eng. <i>macrophage activation syndrome</i>)
MERS	bliskoistočni respiratorni sindrom (eng. <i>middle east respiratory syndrome</i>)
MSCT	višeslojna kompjutorizirana tomografija (eng. <i>multi-slice computed tomography</i>)
MV	mehanička ventilacija
NIV	neinvazivna ventilacija
NOAK	novi oralni antikoagulans
NSAID	nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (eng. <i>non-steroid inflammatory drug</i>)

NT-proBNP	N-terminalni moždani natriuretski peptid (eng. <i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide</i>)
OR	omjer rizika (eng. <i>odds ratio</i>)
PAAT	akceleracijsko vrijeme plućne arterije (eng. <i>pulmonary artery acceleration time</i>)
PAP	plućni arterijski tlak (eng. <i>pulmonary artery pressure</i>)
PCR	lančana reakcija polimeraze (eng. <i>polymerase chain reaction</i>)
PE	plućna embolija
4PEPS	4-razredni sustav kliničke vjerojatnosti za plućnu emboliju (eng. <i>4-Level pulmonary embolism clinical probability score</i>)
PERC	isključni kriteriji za plućnu emboliju (eng. <i>pulmonary embolism rule out criteria</i>)
PESI	indeks ozbiljnosti plućne embolije (eng. <i>pulmonary embolism severity index</i>)
PVR	plućna vaskularna rezistencija (eng. <i>pulmonary vascular resistance</i>)
BDG	blok desne grane
RMST	srednje vrijeme preživljenja (eng. <i>restricted mean survival time</i>)
ROC	krivulja odnosa specifičnosti i osjetljivosti (eng. <i>receiver operating curve</i>)
RT-PCR	reverzna transkripcija s lančanom reakcijom polimeraze (eng. <i>reverse-transcriptase polymerase chain reaction</i>)
RVOT	izgonski trakt desne klijetke (eng. <i>right ventricular outflow tract</i>)
SARS	teški akutni respiratorni sindrom (eng. <i>severe acute respiratory syndrome</i>)
SARS-CoV-2	teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (eng. <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>)
SE	standardna pogreška (eng. <i>standard error</i>)
sPESI	pojednostavljeni indeks težine plućne embolije (eng. <i>simplified pulmonary embolism severity index</i>)

SZO	Svjetska zdravstvena organizacija (eng. <i>World health organization</i>)
TAPSE	amplituda sistoličke pokretljivosti trikuspidalnog prstena (eng. <i>tricuspid annular plane systolic excursion</i>)
TnI	troponin I
TTE	transtorakalna ehokardiografija
TPA	tkivni aktivator plazminogena (eng. <i>tissue plasminogen activator</i>)
UFH	nefrakcionirani heparin (eng. <i>unfractionated heparin</i>)
VKA	antagonisti vitamina K (eng. <i>vitamin K antagonists</i>)
VTE	venski tromboembolizam
vWF	von Willebrandov faktor

1. UVOD

Krajem prosinca 2019. godine kod bolesnika s obostranom upalom pluća izoliran je novi virus SARS-CoV-2 (eng. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Ubrzo nakon toga, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je klinički sindrom uzrokovan SARS-CoV-2 imenovala koronavirusnom bolesti 2019 (COVID-19, eng. coronavirus disease 2019) (1, 2). Od otkrića novog virusa saznanja o bolesti koju uzrokuje su značajno napredovala. COVID-19 je sistemska bolest povezana s vaskularnom upalom i oštećenjem endotela. Uloga hiperkoagulabilnosti je značajna u različitim kliničkim manifestacijama bolesti (3).

Pojava tromboembolijskih komplikacija uz poremećaje koagulacije predstavlja ključan problem kod bolesnika s COVID-om 19 koji posljedično imaju povećani rizik od plućne tromboembolije (4). Potreba za višeslojnom kompjutoriziranom tomografijom (MSCT, eng. multi-slice computed tomography) plućne arterije kako bi se isključila plućna embolija (PE) temelji se na bodovnim sustavima za kliničko predviđanje PE u kombinaciji s mjerenjima D-dimera. PE je prepoznata komplikacija u bolesnika s COVID-om 19 zbog izraženog protrombotskog stanja, što umanjuje korisnost trenutnih dijagnostičkih modela koji se koriste za kliničko predviđanje PE.

Prije COVID-19 pandemije, Ženevski i Wellsov bodovni sustav bili su najčešće korišteni dijagnostički modeli za procjenu predtestne vjerojatnosti za nastanak PE u općoj populaciji, bilo pojedinačno ili u kombinaciji s D-dimerima (5). Vrijednost Wellsovog bodovnog sustava ≤ 6 identificira bolesnike koji imaju niski do umjereni rizik za razvoj PE te se u slučaju negativnih vrijednosti D-dimera ne preporuča daljnja radiološka obrada. Ukoliko je vrijednost Wellsovog bodovnog sustava >6 , bolesnik se smatra viskorizičnim za razvoj PE te se tada savjetuje daljnja radiološka obrada bez obzira na vrijednosti D-dimera. S druge pak strane, vrijednost Ženevskog bodovnog sustava <10 identificira bolesnike sa niskim do umjerenim rizikom za razvoj PE dok vrijednost >11 definira viskorizične bolesnike te se u tom slučaju savjetuje dodatno uraditi MSCT angiografiju plućne arterije (5).

Isključni kriteriji za plućnu emboliju (PERC, eng. pulmonary embolism rule-out criteria) i Yearsov bodovni sustav se koriste za identifikaciju bolesnika koji imaju malu vjerojatnost za nastanak PE. Prema PERC sustavu ukoliko su vrijednosti D-dimera negativne, a predtestna klinička vjerojatnost za nastanak PE $<15\%$, nije potrebna daljnja radiološka verifikacija PE. Ukoliko vrijednost Yearsovog bodovnog sustava iznosi 0 i vrijednosti D-dimera su < 1000 ng/ml, PE se može isključiti. (6, 7). Dodatni dijagnostički alat za isključivanje PE i smanjenje potrebe za dodatnim slikovnim metodama je četverorazredni sustav kliničke vjerojatnosti za plućnu emboliju (4PEPS, eng. 4-Level pulmonary embolism clinical probability score). Prema tom bodovnom sustavu se bolesnici klasificiraju u skupinu veoma niske (<0 bodova), niske (0-5 bodova),

umjerene (6-12 bodova) te visoke (≥ 13 bodova) kliničke vjerojatnosti za nastanak PE. Sukladno tom dijagnostičkom modelu, u visokorizičnih pacijenata PE se ne može isključiti bez dodatne radiološke obrade (8).

S obzirom na to da bolesnici s COVID-om 19 imaju različito trombotsko opterećenje, korisnost ovih dijagnostičkih modela u predviđanju PE kod takve populacije dosada nije temeljito proučena niti istražena. S druge strane, nedostaju jasne preporuke oko primjene dijagnostičkih alata koji se mogu koristiti za učinkovit probir bolesnika s COVID-om 19 koji imaju visok rizik za razvoj plućne tromboembolije. Konačno, nejasno je mogu li se najnovije smjernice za dijagnostiku i terapiju akutne PE koje su 2019. godine objavili Europsko respiratorno društvo i Europsko kardiološko društvo, uspješno primijeniti i na bolesnike s COVID-om 19, a koji imaju kliničke manifestacije PE (9, 10).

1.1.SARS-CoV-2

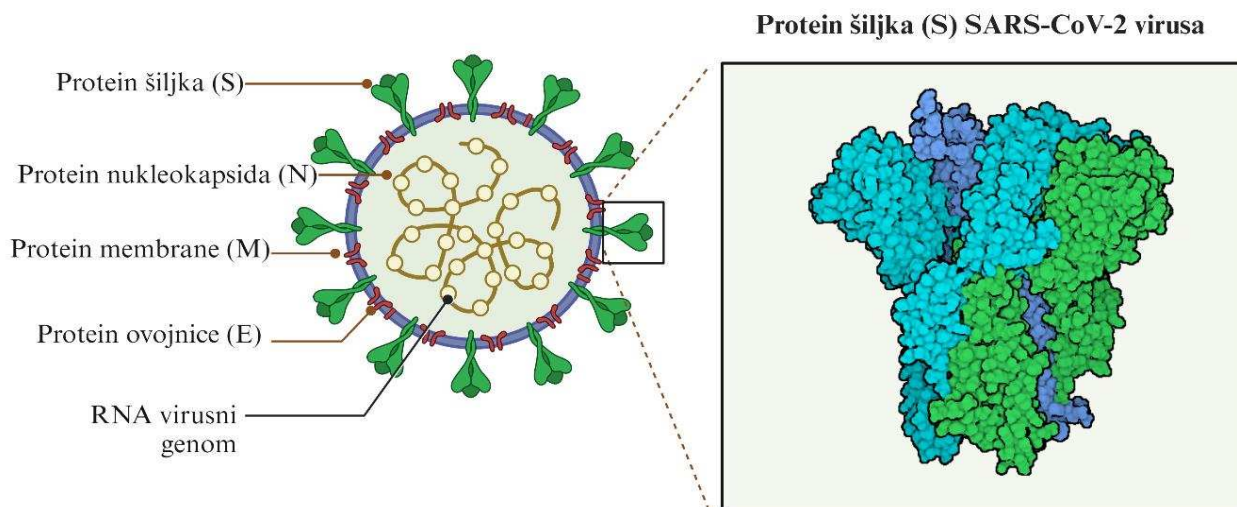
Prvi slučaj COVID-a 19 zabilježen je u kineskom Wuhanu u prosincu 2019. godine (11). SARS-CoV-2 pripada porodici Coronaviridae, a razlikuju se četiri podgrupe: alfa (α), beta (β), gama (γ) i delta (δ). Novi SARS-CoV-2 pripada grupi β -koronavirusa, te je na razini genoma 79% podudaran s uzročnikom teškog akutnog respiratornog sindroma (SARS, eng. severe acute respiratory syndrome) te posjeduje 50% genomsku podudarnost s uzročnikom bliskoistočnog respiratornog sindroma (MERS, eng. middle east respiratory syndrome) (12). Budući da su šišmiši važni prirodni domaćini alfakoronavirusa i betakoronavirusa, najbliži do sada poznati srodnik SARS-CoV-2 je koronavirus šišmiša otkriven kod *Rhinolophus affinis* u provinciji Yunnan (13). SARS-CoV-2 se replicira tri puta brže od SARS-CoV-1 pa se tako može brzo proširiti ždrijelom i na druge ljude prije nego se aktivira imunološki odgovor i započnu simptomi bolesti (14).

SARS-CoV-2 se sastoji od četiri strukturalna proteina, a to su protein šiljka (S), protein ovojnice (E), protein membrane (M) i protein nukleokapsida (N) (Slika 1). Ovi proteini zajedno tvore kompletnu virusnu česticu (14). Pojedini koronavirusi ne trebaju sva četiri spomenuta strukturalna proteina kako bi tvorili infektivni virion, stoga i drugi proteini s preklapajućom funkcionalnošću mogu biti uključeni u infektivnost ovog novog soja koronavirusa (14, 15).

Protein šiljka (S protein) je odgovoran za proces vezivanja u domaćina i fuziju stanične membrane virusa tijekom virusne infekcije (14, 15). Ovaj protein se sastoji od tri dijela koja tvore strukturu poput krune na ovojnici, od čega potječe naziv obitelji koronavirusa (lat. *corona*, kruna) (15, 16).

Njegovi dijelovi se sastoje od jednostrukog transmembranskog sidra, kratkog intracelularnog repa i velike ektodomene, koja se sastoji od podjedinice S1, koja veže S1 receptor i podjedinice S2, koja služi za spajanje membrane (12, 17, 18). N protein je vezan za RNA genom koronavirusa i gradi nukleokapsid, koji je dio virusne strukture. M protein je najzastupljeniji strukturni protein u virusnoj ovojnici SARS-CoV-2. On ulazi u interakciju sa svim glavnim strukturnim proteinima u procesu sklapanja novog soja koronavirusa (17, 18). E protein posjeduje mogućnost stvaranja ionskih kanala, čime utječe na virulenciju koronavirusa i ima važnu ulogu u njegovoj patogenosti. Tijekom replikacije se samo mala količina E proteina ugrađuje u novu virionsku ovojnicu, a rekombinantni koronavirusi kojima nedostaje ovaj protein pokazuju smanjen titar virusa u plazmi (15, 16).

Struktura SARS-CoV-2 virusa



PDB ID: 5I08

Slika 1. Struktura SARS-CoV-2 virusa i vizualizacija proteina šiljka (S). Sliku je izradio autor u programu Biorender.com.

1.1.1. Klinička slika i simptomi

COVID-19 se klinički najčešće prezentira groznicom, suhim kašljem, umorom, kratkoćom daha, zimicom, grloboljom, bolovima u mišićima, gubitkom mirisa i glavoboljom (19). Među najzastupljenijim simptomima svakako je i kemosenzorna disfunkcija, posebno anosmija i dizgeuzija. U 80% potvrđenih slučajeva COVID-a 19 zabilježeni su blagi oblici pneumonije, u 13,8% slučajeva prisutni su teški oblici, dok je 4,7% svih bolesnika kritično oboljelo (19, 20).

Pojavnost simptoma se donekle razlikuje među različitim sojevima virusa. Progresija u akutni respiratorni distress sindrom (ARDS, eng. acute respiratory distress syndrome) se događa najčešće u razdoblju od osmog do dvadesetog dana od početka simptoma bolesti (20). Iz svega navedenog može se zaključiti da se kliničke manifestacije COVID-a 19 kreću od asimptomatske bolesti, do akutnog respiratornog zatajenja s razvojem ARDS-a koje zahtijeva neinvazivnu ili invazivnu mehaničku ventilaciju, pa sve do multiorganskog zatajenja s razvojem šoka (21).

Klinička slika je najčešće popraćena promjenama u laboratorijskim nalazima, u kojima se često bilježe hiperbilirubinemija, acidoza, povišene vrijednosti laktata u krvnom serumu uz laboratorijske pokazatelje koagulopatije te trombocitopenija (22). Dodatno u laboratorijskim nalazima su često zabilježeni leukopenija, limfopenija, povišene vrijednosti laktat-dehidrogenaze (LDH), povišene vrijednosti serumskog feritina, D-dimera i blago povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) (23). Prema trenutnoj klasifikaciji SZO bolesnici s COVID-om 19 se prema težini bolesti mogu podijeliti u pet kategorija: asimptomatska infekcija, blaga bolest, srednje teška bolest, teška bolest i kritična bolest (24) (Tablica 1).

Tablica 1. Procjena težine bolesti prema kliničkim kriterijima. Preuzeto i prilagođeno prema Alhazzaniju i suradnicima (24).

Asimptomatska infekcija	Osoba koja je pozitivna na SARS-CoV-2, ali ne pokazuje kliničke simptome ili znakove bolesti.
Blagi oblik bolesti	Bolesnik koji pokazuje kliničke znakove jednostavne respiratorne infekcije sa simptomima kao što su povišena tjelesna temperatura, opći umor, glavobolja, bolovi u mišićima, začepljenost nosa, nelagoda u grlu i/ili kašalj. Nema vidljivih znakova dehidracije, sepse ili respiratornog distresa.
Srednje teški oblik bolesti	Bolesnik koji pokazuje izražene znakove bolesti i/ili upale pluća, ali ne zadovoljava kriterije za tešku upalu pluća te ne zahtijeva dodatnu terapiju kisikom.
Teški oblik bolesti	Bolesnik s dijagnosticiranom kritičnom (obostranom) upalom pluća s bilo kojim od sljedećih kliničkih znakova: brzina disanja veća od 30 udisaja/minuti, znakovi respiratornog distresa i/ili potreba za dodatnom terapijom kisikom.
Kritični oblik bolesti	Bolesnik koji ispunjava dijagnostičke kriterije za akutni respiratorni distres sindrom, sepsu i/ili septički šok, a također može pokazivati znakove oštećenja drugih ciljnih organa.

1.1.2. Rizični faktori i komorbiditeti

Najčešće prisutni komorbiditeti kod hospitaliziranih COVID-19 bolesnika su hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest, pušenje, KOPB, malignomi i kronično bubrežno zatajivanje (25). Bolesnici s teškim oblikom COVID-a 19 koji su liječeni u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL) pokazali su veću sklonost upravo takvim komorbiditetima (26, 27). Oni koji su liječeni u JIL-u s indeksom tjelesne mase (BMI, eng. body mass index) većim od 35 kg/m² imali su sedam puta veći rizik za nastanak teže kliničke slike te potrebe za mehaničkom ventilacijom u usporedbi s onima koja je BMI bio ispod 25 kg/m² (28).

Pušači u usporedbi s nepušačima imaju veći rizik za razvoj težih oblika COVID-a 19 i smrti (12). Osobe s krvnom grupom 0 imaju niži rizik za razvoj SARS-CoV-2 infekcije kao i niži rizik za razvoj težih oblika bolesti u odnosu na druge krvne grupe, dok osobe s krvnom grupom A imaju viši rizik za razvoj infekcije SARS-CoV-2 kao i za razvoj težih oblika bolesti (29).

1.1.3. Radiološke metode u detekciji COVID-a 19

Najčešće korišteni radiološki modaliteti snimanja u dijagnostici COVID-a 19 su rendgenska (RTG) snimka prsnog koša, MSCT pluća i ultrazvuk pluća. RTG prsnog koša je manje osjetljiva radiološka metoda u usporedbi s MSCT-om pluća u otkrivanju patologije pluća povezane s COVID-om 19. Međutim, RTG prsnog koša je radiološka metoda izbora koja se najčešće prva izvodi, jer se pokazala korisnom za trijažu i daljnje praćenje bolesnika (30).

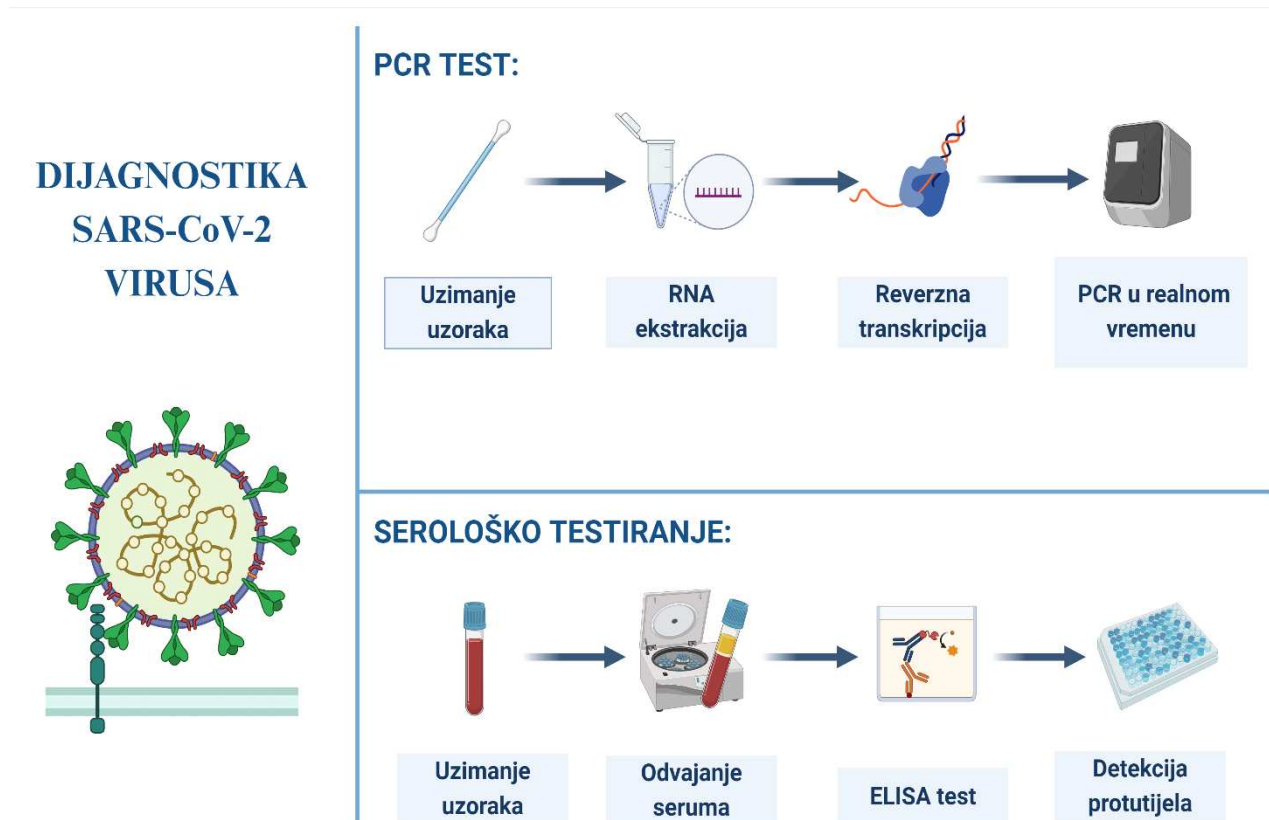
Općenito, kod COVID-a 19, RTG snimka prsnog koša pokazuje bilateralnu bolest sa zahvaćanjem perifernih dijelova pluća i ima izgled najsličniji virusnoj pneumoniji. MSCT prsnog koša je najčešće karakteriziran obostranim perifernim zamućenjima i konsolidacijama tipa mliječnog stakla (GGO, eng. ground glass opacities) te odsutnošću popratnih plućnih čvorova, kavitacija, adenopatije i pleuralnih izljeva (31, 32). Najčešći nalazi ultrazvuka pluća kod COVID-19 bolesnika uključuju prisutnost B-linija i pleuralne abnormalnosti (33).

1.1.4. Dijagnoza

Trenutna dijagnostička metoda izbora za kliničku dijagnozu i potvrdu SARS-CoV-2 infekcije je detekcija nukleinske kiseline u nazofaringealnim i orofaringealnim uzorcima metodom reverzne transkripcije-kvantitativne lančane reakcije polimerazom (RT-qPCR, eng. reverse transcriptase polymerase chain reaction) (34). Iako je metoda RT-qPCR vrlo specifična, povremeno može dati lažno negativne rezultate zbog kontaminacije uzoraka ili tehničkih grešaka prilikom uzimanja samog uzorka. Ove pojedinosti nisu zanemarive zbog potencijalnih teških posljedica propuštene dijagnoze, uvažavajući između ostalog i epidemiološke aspekte u slučajevima SARS-CoV-2 infekcije (35, 36).

Dijagnostički testovi za otkrivanje bolesnika koji su trenutno zaraženi ili su prethodno bili zaraženi sa SARS-CoV-2 temelji se na analizi uzoraka krvi koja otkriva prisutnost specifičnih IgM i IgG protutijela (Slika 2) (37). Protutijela IgM se mogu otkriti u serumu tijekom prvih nekoliko tjedana nakon infekcije, nakon čega dolazi do povećane produkcije IgG razreda protutijela. Stoga IgM protutijela ukazuju na infekciju u ranom stadiju bolesti, dok su IgG protutijela pokazatelji trenutne ili prethodne infekcije (38).

U slučaju SARS-CoV-2, šiljasti (S) glikoprotein i nukleokapsid (N) fosfoprotein, koji su izraženi na površini virusa, služe kao primarni antigenski ciljevi na temelju kojih se otkriva prisutnost specifičnih antitijela. Danas su na raspolaganju i brzi antigenski testovi koji su se uvelike koristili u vrijeme COVID-19 pandemije zbog niske cijene, brzog vremena obrade i široke dostupnosti. Međutim, osjetljivost antigenskih testova u detekciji virusa je manja nego kod PCR testova, osobito kada simptomi bolesti nisu prisutni, zbog čega se jedan negativan antigenski test ne može koristiti za isključivanje SARS-CoV-2 infekcije (39, 40).



Slika 2. Dijagnosticiranje SARS-CoV-2 infekcije. Sliku je izradio autor u programu Biorender. Com

1.1.5. Liječenje

Prije odluke o samom započinanju liječenja COVID-a 19, potrebno je najprije procijeniti kliničku težinu bolesti, utvrditi duljinu trajanja simptoma te prisutnost rizičnih čimbenika za razvoj teškog oblika bolesti (41). Liječenje blagog oblika COVID-a 19 je najčešće simptomatsko. S druge strane, u bolesnika s hipoksijom ili respiratornim zatajenjem unatoč terapiji kisikom i/ili pogoršanjem zaduhe, najčešće treba dodatno razmotriti upotrebu neinvazivne ili invazivne mehaničke ventilacije (42). Kratkotrajna upotreba izvantjelesne membranske oksigenacije (ECMO, eng. extracorporeal membrane oxygenation) kao terapijskog modaliteta liječenja se preporuča tek u slučajevima ARDS-a povezanog s COVID-om 19 te znakovima refraktorne hipoksemije unatoč maksimalnim postavkama mehaničke ventilacije (41, 42).

Antivirusni (paxlovid, remdesivir), protuupalni (glukokortikoidi) te imunomodulatorni lijekovi (baricitinib, tocilizumab) predstavljaju okosnicu liječenja COVID-a 19 (43). Paxlovid je kombinacija nirmatrelvira i ritonavira te se njegova primjena preporučuje kod blažih do umjerenih oblika COVID-a 19 u odraslih bolesnika koji imaju visoki rizik za razvoj teškog oblika bolesti (44). Nirmatrelvir djeluje kao peptidomimetički inhibitor glavne proteaze virusa SARS-CoV-2, koja se naziva i proteaza nalik na 3C (eng. 3C-like protease, 3CLpro). Ritonavir inhibira metabolizam nirmatrelvira posredovan enzimom citokrom P450 3A (CYP3A, eng. cytochrome P450 3A) te time dovodi do povećanih koncentracija nirmatrelvira u plazmi. Paxlovid se najčešće primjenjuje u dozi nirmatrelvir 300 mg/ ritonavir 100 mg, dva puta dnevno tijekom pet dana (43, 44). Istraživanje Mahasea i suradnika na bolesnicima s COVID-om 19 pokazalo je da je rizik od hospitalizacija ili smrtnosti od svih uzroka bio 89% niži u skupini koja je primala Paxlovid u usporedbi s placeboom kada je terapija započeta unutar tri dana od pojave prvih simptoma bolesti (44).

Remdesivir djeluje kao analog nukleozida i inhibira RNA-ovisnu RNA polimerazu (RdRp, eng. RNA dependent RNA polymerase) koronavirusa uključujući i SARS-CoV-2. Njegova upotreba se preporučuje kod hospitaliziranih bolesnika koji su razvili teži oblik COVID-a 19 i to najčešće tijekom pet do deset dana (45). Načelno se primjena remdesivira ne preporučuje u bolesnika na mehaničkoj ventilaciji ili ECMO-u, ali se njegova upotreba može razmotriti u bolesnika koji su kratko vrijeme (24-48 sati) intubirani (45, 46). Primjenjuje se tijekom tri dana, u dozi od 200 mg intravenski prvi dan te zatim 100 mg intravenski drugi i treći dan (45, 46). Remdesivir je pokazao

superiorniji učinak od placeba u skraćivanju vremena do oporavka od bolesti kod odraslih bolesnika koji su hospitalizirani s blagim do teškim oblikom COVID-a 19 (47).

Sistemska kortikosteroidna terapija se pokazala korisnom u liječenja teškog i/ili kritičnog oblika COVID-a 19, u bolesnika koji zahtijevaju dodatnu suplementaciju kisikom. Primjena niskih doza deksametazona u dozi od 6-8 mg peroralno ili intravenski u trajanju do deset dana, se preporučuje kod hospitaliziranih COVID-19 bolesnika (48). Primjena glukokortikoida se također može razmotriti i u bolesnika s neprimjerenim imunskim odgovorom s prisutnom hipercitokinemijom, sekundarnom hemofagocitnom limfocitocitozom i sindromom aktivacije makrofaga (MAS, eng. macrophage activation syndrome). Međutim, kod hospitaliziranih COVID-19 bolesnika kojima nije potrebna terapija kisikom, primjena sistemskih kortikosteroida nije utjecala na smanjenje smrtnosti (48, 49). Prema istraživanju Zhoua i suradnika primjena deksametazona kod hospitaliziranih bolesnika s laboratorijski potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom, a koji su bili na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji ili potpori kisikom rezultirala je nižom 28-dnevnom smrtnošću (49).

1.2. Komplikacije COVID-a 19

COVID-19 se smatra sistemskom bolešću na temelju zahvaćenosti više organskih sustava. Najčešća komplikacija teškog oblika COVID-a 19 je progresivno ili iznenadno kliničko pogoršanje koje dovodi do razvoja ARDS-a i/ili multiorganskog zatajenja (41). Kod bolesnika s COVID-om 19 također je uočena povećana stopa od razvoja tromboembolijskih komplikacija kao što su PE, duboka venska tromboza (DVT), infarkt miokarda, ishemijski moždani udar i arterijska tromboza (41, 43).

Zahvaćenost kardiovaskularnog sustava najčešće se manifestira prisutnošću malignih aritmija, kardiomiopatije, a nerijetko i razvojem kardiogenog urušaja (43). Gastrointestinalne komplikacije kao što su ishemija crijeva, transaminitis, gastrointestinalno krvarenje, pankreatitis, Ogilviejev sindrom, mezenterična ishemija i ileus često se bilježe kod kritično oboljelih bolesnika s COVID-om 19 (50).

Iako COVID-19 dominantno zahvaća plućni parenhim, akutno bubrežno zatajenje se smatra jednom od najčešćih kliničkih manifestacija bolesti i povezano je s povećanim rizikom od smrtnosti. Teški oblici COVID-a 19 mogu uzrokovati oštećenje skeletnih mišića što dovodi do

otpuštanja mioglobina koji posljedično uzrokuje oštećenje bubrega izazivajući tubularnu opstrukciju i toksičnost povezanu s otpuštanjem željeza (51). Diseminirana intravaskularna koagulopatija (DIK) je uočena u 3% hospitaliziranih COVID-19 bolesnika, a povezana je s težim oblikom bolesti te je loš prognostički pokazatelj (52). Kod bolesnika koji su se oporavili od SARS-CoV-2 infekcije opisano je postojanje produljenih simptoma, nazvano "post-akutni sindrom COVID-19".

Većina bolesnika s post-COVID sindromom se žali na nespecifične simptome poput umora, slabosti mišića, poteškoća sa spavanjem ili tjeskobe (53). U istraživanju Taqueta i suradnika uočene su značajne neurološke komplikacije u obliku intrakranijalnog krvarenja i ishemijskog moždanog udara. Također je uočen značajan psihijatrijski morbiditet s razvojem anksioznog i psihotičnog poremećaja u pacijenata 6 mjeseci nakon preboljelog COVID-a 19 (54).

1.2.1. Venska tromboembolija

Venska tromboembolija (VTE) je multifaktorijalna bolest koja obuhvaća dva klinička entiteta, DVT i PE. Uzroci venske tromboze mogu biti nasljedni i stečeni, a često puta u pojedinog bolesnika mogu biti izraženi višestruki mehanizmi koji dovode do VTE (55). PE nastaje kada dođe do poremećaja protoka krvi u plućnoj arteriji ili njezinim ograncima zbog tromba koji je nastao negdje drugdje u tijelu. Kod DVT-a, tromb se razvija unutar dubokih vena, najčešće u donjim ekstremitetima. Kada se dio tromba odvoji i uđe u plućnu cirkulaciju, nastaju kliničke manifestacije PE. Vrlo rijetko, kao uzrok PE opisane su i embolizacije drugih materijala kao što su zrak, mast ili tumorske stanice (56).

VTE je globalno treći najčešći akutni kardiovaskularni sindrom iza infarkta miokarda i moždanog udara (57). Prema epidemiološkim studijama, godišnja stopa incidencije za PE kreće se od 39-115 slučajeva na 100 000 stanovnika dok se stopa incidencije za DVT kreće od 53-162 slučajeva na 100 000 stanovnika (58).

Teška trauma, operacija, prijelomi donjih udova, operacijske zamjene zglobova te ozljeda leđne moždine snažni su provocirajući čimbenici za razvoj VTE (Tablica 2) (59, 60). Maligna bolest je dobro poznati i istraženi predisponirajući faktor za VTE. Rizik od VTE varira s različitim vrstama tumora, a najveći rizik za nastanak VTE je uočen kod tumora gušterače, hematoloških zloćudnih tumora, tumora pluća, želuca i mozga (61).

Oralni kontraceptivi koji sadrže estrogen su također povezani s povišenim rizikom za razvoj VTE, a uporaba kontracepcije je najčešći rizični faktor za VTE u žena reproduktivne dobi (62). Infekcija se ubraja među česte provocirajuće čimbenike za razvoj VTE (63). Transfuzija krvi i sredstva koja stimuliraju eritropoezu također su povezana s povećanim rizikom za razvoj VTE (59). Infarkt miokarda i zatajenje srca su otprije poznati rizični čimbenici za razvoj PE. Nasuprot tome, pacijenti s VTE-om također imaju povećani rizik za razvoj infarkta miokarda, moždanog udara ili periferne arterijske embolizacije (64).

Tablica 2. Predisponirajući čimbenici za vensku tromboemboliju. Preuzeto i prilagođeno prema Rogersu i suradnicima (59).

Snažni rizični faktori za razvoj VTE (>10 puta povećan rizik za VTE)
Fraktura donjih ekstremiteta
Hospitalizacija zbog srčanog zatajivanja ili prisutna fibrilacija/undulacija atrija u prethodna 3 mjeseca
Operacijska zamjena kuka ili koljena
Velika trauma
Preboljeli infarkt miokarda u prethodna 3 mjeseca
Prethodni venski tromboembolizam (VTE)
Ozljeda kralježničke moždine
Slabi rizični čimbenici za razvoj VTE (<2 povećan rizik za razvoj VTE)
Ležanje u krevetu >3 dana
Šećerna bolest
Arterijska hipertenzija
Imobilizacija zbog sjedenja (npr. prolongirana vožnja autom ili avionom)
Starija dob
Laparoskopska operacija (npr. kolecistektomija)
Pretilost
Trudnoća
Varikoziteti vena

1.2.2. Plućna embolija

PE najčešće nastaje kada se tromb u dubokom venskom sustavu odvoji i embolizira u plućnu cirkulaciju. Time dolazi do plućne vaskularne okluzije koja posljedično pogoršava izmjenu plinova i cirkulaciju. Akutno tlačno opterećenje koje je praćeno zatajenjem desne klijetke smatra se glavnim patofiziološkim mehanizmom koji pridonosi povećanoj smrtnosti kod bolesnika s hemodinamski nestabilnom PE. Akutno nastala PE smanjuje površinu poprečnog presjeka plućnog vaskularnog bazena, što rezultira povećanjem plućnog vaskularnog otpora, plućnog arterijskog tlaka (PAP, eng. pulmonary artery pressure) te doprinosi tlačnom opterećenju desne klijetke (65). Time se potiče oslobađanje humoralnih medijatora, poput serotonina i tromboksana A₂, koji se otpuštaju iz aktiviranih trombocita te doprinose porastu plućne vaskularne rezistencije (PVR, eng. pulmonary vascular resistance) u nezahvaćenim područjima pluća (66). Naglo povećanje PVR posljedično rezultira akutnom dilatacijom desne klijetke, što utječe na kontraktilnost desne klijetke putem Frank Starlingovog mehanizma. Ovi mehanizmi zajedno sa povećanjem periferne sistemske vazokonstrikcije doprinose porastu tlakova u plućnoj cirkulaciji, povećavaju protok kroz opstruiranu plućnu vaskulaturu čime se privremeno stabilizira sistemski krvni tlak (66, 67).

U akutno nastaloj PE, produljuje se vrijeme kontrakcije desne klijetke u period rane dijastole lijevog ventrikula, što dovodi do pomicanja interventrikularnog septuma prema ulijevo. Dodatna desinkronizacija desnog ventrikula nastaje razvojem bloka desne grane Hisovog snopa. Kao rezultat toga, punjenje lijevog ventrikula je otežano u ranoj dijastoli, a to može dovesti do smanjenja srčanog minutnog volumena (eng. cardiac output, CO) koji doprinosi sustavnoj hipotenziji te hemodinamskoj nestabilnosti (67).

S obzirom na navedene patofiziološke mehanizme, akutno zatajenje desne klijetke, definirano kao brzo progresivni sindrom sa sustavnom kongestijom koji nastaje kao posljedica poremećenog punjenja desne klijetke i/ili smanjenog udarnog volumena je kritična odrednica kliničke težine i ishoda u akutno nastaloj PE (68). PE visokog rizika definirana je hemodinamskom nestabilnošću, a obuhvaća nekoliko kliničkih prezentacija (Tablica 3) (69).

Klinički znakovi i simptomi akutno nastale PE su nespecifični. U većini slučajeva na PE posumnjamo u bolesnika s novonastalom zaduhom, bolovima u prsištu, prijetećom

presinkopom/sinkopom ili hemoptizom (70). U rijetkim slučajevima prvi oblik kliničke prezentacije PE može biti hemodinamska nestabilnost praćena kardiogenim urušajem (71). Hipoksemija s pratećom hipokapnijom je čest nalaz te manje od 40% bolesnika ima normalnu arterijsku oksigenaciju kisikom (72). RTG prsnog koša često je abnormalan i iako su njegovi nalazi obično nespecifični za PE, koristi se za isključenje drugih uzroka zaduhe ili boli u prsištu (73).

Elektrokardiografske abnormalnosti koje ukazuju na tlačno opterećenje desne klijetke kao što su inverzija T valova u desnim prekordijalnim odvodima, QS oblik u V1 odvodu elektrokardiograma, S1Q3T3 obrazac i inkompletni/kompletni blok desne grane (BDG) Hisovog snopa obično se nalaze u težim slučajevima PE (74). U otprilike 40% slučajeva prisutna je sinusna tahikardija, a opisana je i prisutnost različitih atrijskih aritmija, i to najčešće novonastale fibrilacije atrijske (74).

Prema trenutno važećim smjernicama Europskog kardiološkog društva iz 2019. godine, bolesnici s radiološki verificiranom akutnom PE se stratificiraju na temelju prisutne hemodinamske stabilnosti (69,75). Prema trenutnoj definiciji, hemodinamsku nestabilnost definira razvoj perzistentne hipotenzije sa sistoličkim krvnim tlakom ≤ 90 mmHg ili padom sistoličkog krvnog tlaka za ≥ 40 mmHg tijekom 15 minuta, a koji nije uzrokovan novonastalom aritmijom, hipovolemijom ili sepsom. Hemodinamsku nestabilnost također definira potreba za kardiopulmonalnom resuscitacijom te potreba za vazopresorima kako bi se postigao ciljani sistolički krvni tlak ≥ 90 mmHg uz popratne znakove hipoperfuzije ciljnih organa. (69, 76).

Tablica 3. Definicija hemodinamske nestabilnosti koja opisuje akutnu visokorizičnu plućnu emboliju. Preuzeto i prilagođeno prema Konstantinidesu i suradnicima (10).

Srčani arrest	Opstruktivni šok	Perzistentna hipotenzija
Potreba za kardiopulmonalnom resuscitacijom	Sistolički krvni tlak <90 mmHg ili potreba za vazopresorima kako bi se postigao sistolički krvni tlak ≥ 90 mmHg usprkos adekvatnom volumnom statusu + Hipoperfuzija ciljnih organa (promijenjen mentalni status; hladna i ljepljiva koža; oligurija/anurija; povećani serumski laktati)	Sistolički krvni tlak < 90 mmHg ili pad sistoličkog tlaka ≥ 40 mmHg, koji traje dulje od 15 min i nije uzrokovan novonastalom aritmijom, hipovolemijom ili sepsom

1.2.2.1. Bodovni sustavi za kliničko predviđanje plućne embolije

Danas na raspolaganju imamo niz dijagnostičkih alata koji se svakodnevno koriste u kliničkoj praksi za predviđanje kliničke vjerojatnosti za nastanak PE (56). Ukoliko je predtestna klinička vjerojatnost za razvoj PE mala, negativan nalaz D-dimera ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost za isključivanje PE (69, 77). U kliničkoj praksi najčešće korišteni dijagnostički modeli za kliničko predviđanje PE uključuju Wellsove (Tablica 4) i revidirane Ženevske kriterije (Tablica 5) (78, 79).

Tablica 4. Pravila kliničkog predviđanja (Wellsovi kriteriji) za dijagnostiku plućne embolije. Preuzeto i prilagođeno prema Wellsu i suradnicima (78).

Wellsovi kriteriji	Bodovi
Prethodna epizoda PE ili DVT	+1,5
Srčana frekvencija >100 u minuti	+1,5
Operacijski zahvat ili imobilizacija	+1,5
Klinički znakovi DVT	+3
Alternativna dijagnoza manje vjerojatna	+3
Hemoptiza	+1
Maligna bolest	+1
Klinička vjerojatnost dijagnoze	
Niska	0-1
Srednja	2-6
Visoka	>6

Tablica 5. Pravila kliničkog predviđanja (revidirani Ženevski kriteriji) za dijagnostiku plućne embolije. Preuzeto i prilagođeno prema Le Galu i suradnicima (79).

Revidirani Ženevski kriteriji	Bodovi
≥ 65 godina	+1
Prethodna DVT ili PE	+3
Operacija ili fraktura u prethodnih mjesec dana	+2
Aktivna maligna bolest	+2
Unilateralna bolnost donjih ekstremiteta	+3
Hemoptiza	+2
Srčana frekvencija 75-94 u minuti	+3
Srčana frekvencija ≥ 95 u minuti	+5
Bolnost na duboku palpaciju donjeg ekstremiteta i unilateralni edem	+4
Klinička vjerojatnost dijagnoze	
Niska	0-3
Srednja	4-10
Visoka	11

Yearsov dijagnostički model koji određuje rizik za razvoj PE izveden je iz tri stavke Wellsovog modela koje najbolje predviđaju PE (Tablica 6). Za razliku od Wellsovog modela, koristi se varijabilni prag vrijednosti D-dimera koji je temeljen na predtestnoj kliničkoj vjerojatnosti (7).

Tablica 6. Pravila kliničkog predviđanja (YEARS kriteriji) za dijagnostiku plućne embolije. Preuzeto i prilagođeno prema Van der Hulleu i suradnicima (7).

YEARS kriteriji	
Klinički simptomi DVT	Ne/Da
Hemoptiza	Ne/Da
PE je najvjerojatnija dijagnoza	Ne/Da
D-dimeri >500 ng/ml	Ne/Da

PERC dijagnostički model se koristi za isključivanje PE u onih bolesnika kod kojih je predtestna klinička vjerojatnost za nastanak PE niska, tj. rizik od razvoja PE manji od 15% (6) (Tablica 7).

Tablica 7. Pravila kliničkog predviđanja (PERC kriteriji) za dijagnostiku plućne embolije. Preuzeto i prilagođeno prema Klineu i suradnicima (6).

PERC kriteriji	
<50 godina	Ne/Da
Srčana frekvencija <100 u minuti	Ne/Da
Saturacija kisika u krvi >94 %	Ne/Da
Bez unilateralnog oticanja potkoljnice	Ne/Da
Bez hemoptize	Ne/Da
Bez prethodne traume ili kirurgije	Ne/Da
Bez prethodne PE ili DVT	Ne/Da
Bez uporabe estrogena	Ne/Da

4PEPS dijagnostički sustav se pokazao kao koristan dijagnostički alat za liječnike hitne službe kod bolesnika koji imaju sumnju na PE (Tablica 8). Primjena 4PEPS-a bodovnog sustava smanjila je potrebu za dodatnom slikovnom dijagnostikom i pokazala je stope lažno negativnih nalaza ispod 1% (8).

Tablica 8. Pravila kliničkog predviđanja (4PEPS kriteriji) za dijagnostiku plućne embolije. Preuzeto i prilagođeno prema Royu i suradnicima (8).

4 PEPS kriteriji	Bodovi
<50 godina	-2
50-64 godine	-1
>64 godine	0
Kronična plućna bolest	-1
Srčana frekvencija <80 u minuti	-1
Bol u prsištu i akutna zaduha	1
Muški spol	2
Ženski spol	0
Hormonalna estrogenska terapija	2
Prethodna anamneza VTE	2
Sinkopa	2
Imobilizacija u prethodna 4 tjedna	2
Saturacija kisikom <95%	3
Bol u listovima i/ili unilateralni edem donjih ekstremiteta	3
PE je najvjerojatnija dijagnoza	5
Klinička vjerojatnost dijagnoze	
Veoma niska (<2%):	<0
Niska (2%-20%):	0-5
Srednja (20%-65%):	6-12
Visoka (>65%):	≥13

1.2.2.2. Dijagnosticiranje plućne embolije

D-dimeri nastaju kao produkt razgradnje umreženog faktora XIII (fibrina) te predstavljaju najvažniji laboratorijski parametar u potvrđivanju dijagnoze PE (80). Negativna prediktivna vrijednost D-dimera je visoka, a normalna razina D-dimera čini akutnu PE ili DVT malo vjerojatnom. S druge strane, zbog niske specifičnosti, povišene vrijednosti D-dimera nisu od pomoći za potvrdu dijagnoze PE (80, 81). Vrijednosti D-dimera također mogu biti povišene u bolesnika s malignom bolešću, infekcijama, upalnim bolestima, u hospitaliziranih bolesnika te tijekom trudnoće (80-82).

Među trenutno dostupnim slikovnim dijagnostičkim pretragama, MSCT angiografija plućne arterije je prva metoda izbora za prikaz plućne vaskulature u bolesnika sa sumnjom na PE (83). Dijagnoza akutne PE temelji se na izravnom prikazu tromba u dvije projekcije, bilo kao defekt punjenja ili kao amputacija ogranaka plućne arterije (83, 84). U bolesnika s niskom ili umjerenom predtestnom kliničkom vjerojatnošću za nastanak PE, negativan nalaz MSCT angiografije plućne arterije ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost za isključenje PE. Ukoliko je predtestna klinička vjerojatnost za PE visoka, njegova negativna prediktivna vrijednost se kreće do 60%. Stoga, još uvijek ostaje kontroverzno da li bolesnike s negativnim nalazom MSCT angiografije plućne arterije i visokom predtestnom kliničkom vjerojatnošću za nastanak PE treba poslati na dodatnu slikovnu obradu (84).

Ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija pluća je u današnje vrijeme uglavnom zamijenjena MSCT angiografijom plućnih arterija, ali može biti metoda izbora u bolesnika s niskom kliničkom vjerojatnošću za nastanak PE i urednim RTG-om prsnog koša, a koji imaju kontraindikaciju za MSCT angiografiju poput alergijskih reakcija na kontrast, teškog zatajenja bubrega i trudnoće (85).

Akutna PE dovodi do tlačnog opterećenja te disfunkcije desne klijetke što se može detektirati ehokardiografskim pregledom. Dilatacija desne klijetke na transtorakalnoj ehokardiografiji (TTE, eng. transthoracal echocardiography) se nalazi u >25 % bolesnika s PE i korisna je za daljnju stratifikaciju rizika bolesti (86). Kombinacija različitih ehokardiografskih parametara poput plućnog akceleracijskog vremena (PAAT, eng. pulmonary artery acceleration time) mjenenog u distalnom izgonskom traktu desne klijetke (RVOT, eng. right ventricular outflow tract) <60 ms, vršnog sistoličkog gradijenta preko trikuspidalne valvule <60 mmHg (znak '60/60'), smanjenja funkcije desne klijetke izražene s pomoću TAPSE (eng. tricuspid annular plane systolic excursion), hipokontraktilnosti slobodne stijenke desne klijetke u usporedbi s hiperkontraktilnim apeksom desne klijetke (tzv. McConnellov znak), ukazuje na PE. Međutim, ovi pokazatelji su prisutni u samo 12 - 20% bolesnika s PE (87).

Elektrokardiografske abnormalnosti zabilježene tijekom akutne faze PE uključuju novonastali BDG (kompletni/inkompletni), pomak električne osi udesno, elevaciju ST segmenta u V1 i aVR odvodima, generalizirane QRS komplekse niske amplitude, preuranjene atrijske kontrakcije, sinusnu tahikardiju, fibrilaciju/undulaciju atrijske i inverziju T valova u odvodima V1-V4. (74).

Tlačno opterećenje desne klijetke u akutno nastaloj PE pridonosi povećanom rastezanju miokarda, što dovodi do povećanog oslobađanja moždanog natriuretskog peptida (BNP, eng. brain natriuretic peptide) i N-terminalnog pro-BNP-a (NT-proBNP, eng. N-terminal pro-BNP). Povećane razine natriuretskih peptida u plazmi stoga ukazuju na težinu disfunkcije desne klijetke i poremećenu hemodinamiku u akutno nastaloj PE (88).

Povišene koncentracije troponina u plazmi su povezane s lošijim ishodima bolesnika u akutnoj fazi PE. Meta-analiza je također pokazala da su povišene koncentracije troponina u plazmi bile povezane s povećanim rizikom od smrtnosti, čak i kod bolesnika koji su bili hemodinamski stabilni prilikom prijema (89, 90). Laktati su laboratorijski pokazatelji neravnoteže između opskrbe i potražnje tkiva kisikom i posljedično ukazuju na visoko rizičnu PE s tendencijom hemodinamske deterioracije (91).

1.2.2.3. Liječenje plućne embolije

Početna stratifikacija rizika u bolesnika koji se prezentiraju s akutno nastalom PE obvezna je za određivanje daljnjeg pristupa liječenju i terapijskim opcijama. Prvi korak u tome je identifikacija hemodinamskog ili cirkulacijskog urušaja koji je povezan s visokim rizikom od neposredne smrtnosti i zahtijeva brzu dijagnozu i reperfuzijsko liječenje. Drugi korak je procjena 30-dnevne smrtnosti na temelju prisutnih kliničkih parametara (92). U preostaloj skupini bolesnika s PE koji se prezentiraju bez znakova hemodinamske nestabilnosti, daljnja stratifikacija rizika zahtijeva procjenu dviju skupina prognostičkih kriterija: klinički, slikovni i laboratorijski pokazatelji ozbiljnosti PE koji su uglavnom povezani s prisutnošću disfunkcije desne klijetke te prisutnost komorbiditeta koji mogu nepovoljno utjecati na ranu prognozu (92, 93).

Dijagnostički algoritmi poput indeksa ozbiljnosti plućne embolije (PESI, eng. Pulmonary Embolism Severity Index) i pojednostavljenog indeksa ozbiljnosti plućne embolije (sPESI, eng. Simplified Pulmonary Embolism Severity Index) se danas najviše primjenjuju u kliničkoj praksi u procjeni rizika za 30-dnevnu smrtnost povezanu s PE (Tablica 9). PESI alat predviđa 30-dnevnu smrtnost u bolesnika s PE koristeći 11 različitih kliničkih kriterija te bolesnike stratificira u pet skupina (94, 95).

Tablica 9. Originalni indeks ozbiljnosti PE (PESI) i pojednostavljeni indeks ozbiljnosti PE (sPESI). Preuzeto i prilagođeno prema Jimenezu i suradnicima (95).

Parametri	Originalna verzija (PESI)	Pojednostavljena verzija (sPESI)
Godine	+ bodova (x godina)	1 bod (ukoliko > 80 godina)
Muški spol	+ 10 bodova	-
Maligna bolest	+ 30 bodova	1 bod
Kronično srčano zatajivanje	+ 10 bodova	1 bod
Kronična plućna bolest	+ 10 bodova	
Srčana frekvencija ≥ 110 u minuti	+ 20 bodova	1 bod
Sistolički krvni tlak < 100 mmHg	+ 30 bodova	1 bod
Frekvencija disanja >30 u minuti	+ 20 bodova	-
Temperatura < 36 C	+ 20 bodova	-
Promijenjen mentalni status	+ 60 bodova	-
Arterijska saturacija < 90%	+ 20 bodova	1 bod
Stratifikacija rizika		
	Klasa 1 ≤ 65 bodova veoma nizak rizik za 30-dnevni mortalitet (0-1,6%)	0 bodova rizik za 30-dnevni mortalitet 1,0% (95% CI 0.0-2.1%)
	Klasa 2 66-85 bodova nizak rizik za 30-dnevni mortalitet (1,7-3,5%)	≥ 1 bod rizik za 30-dnevni mortalitet 10,9%(95% CI 8.5-13.2%)
	Klasa 3 86-105 bodova umjeren rizik za 30-dnevni mortalitet (3,2-7,1%)	
	Klasa 4 106-125 bodova visoki rizik za 30-dnevni mortalitet (4,0-11,4%)	
	Klasa 5 > 125 bodova veoma visok rizik za 30-dnevni mortalitet (10,0-24,5%)	

CI – interval pouzdanosti (*eng.confidence interval*)

U bolesnika s visokom ili umjerenom predtestnom kliničkom vjerojatnošću za razvoj PE preporuča se odmah započeti s antikoagulantnom terapijom dok se čekaju rezultati dijagnostičke obrade. Antikoagulantna terapija obično uključuje primjenu supkutanog heparina niske molekularne težine (LMWH, eng. low molecular weight heparin), fondaparinuksa ili intravenskog nefrakcioniranog heparina (UFH, eng. unfractioned heparin) (96). LMWH i fondaparinuks su poželjniji od UFH-a prilikom uvođenja antikoagulantne terapije u PE s obzirom na to da nose manji rizik od izazivanja velikih krvarenja i heparinom inducirane trombocitopenije (HIT) (97).

Novi oralni antikoagulansi (NOAK) neovisni o vitaminu K, koji uključuju rivaroksaban, apiksaban, edoksaban te dabigatran, preporučuju se za liječenje većine bolesnika s PE, kako u akutnoj fazi tako i kod potrebe za dugotrajnim antikoagulantnim liječenjem. Njihova glavna prednost je povezana s nižom stopom krvarenja u odnosu na antagoniste vitamina K (eng. vitamin K antagonist, VKA) (77, 98).

Najsnažnije preporuke za primjenu fibrinolitičke terapije se odnose na visokorizične bolesnike s hemodinamski nestabilnom PE koja je karakterizirana perzistentnom hipotenzijom i/ili znakovima opstruktivnog šoka (69), jer dovodi do brže rezolucije opstrukcije plućne arterije, plućnog arterijskog tlaka i plućne vaskularne rezistencije u bolesnika s PE, u usporedbi s UFH-om. Ova poboljšanja su dodatno popraćena ehokardiografskim smanjenjem dilatacije desne klijetke (99). Primjena trombolitičke terapije se preporučuje unutar prvih četrdeset i osam sati od pojave kliničkih simptoma, s tim da je korist od njezine primjene uočena i kod bolesnika koji su imali simptome u trajanju od šest do četrnaest dana (100).

Kod bolesnika s PE visokog rizika, definiranom uglavnom kao prisutnost kardiogenog urušaja, liječenje fibrinolitičkom terapijom značajno smanjuje kombinirane ishode mortaliteta i rekurentne PE (101).

Mehanička reperfuzijska terapija se temelji na uvođenju katetera u plućne arterije perkutanom transfemoralnim putem (102). Danas se primjenjuju različite vrste katetera za postupke koji uključuju mehaničku fragmentaciju, aspiraciju tromba ili farmakomehanički pristup koji kombinira mehaničku ili ultrazvučno potpomognutu fragmentaciju tromba sa in situ primjenom smanjene doze trombolitika (103). Ukupna stopa uspješnosti je definirana kao hemodinamska

stabilizacija, korekcija hipokemije te preživljenje do otpusta iz bolnice, a u perkutanim kateterski usmjerenim terapijskim postupcima se kreće i do 87% (102, 103).

Kirurška plućna embolektomija se danas uglavnom preporučuje u bolesnika s visokorizičnom i hemodinamski nestabilnom PE kod kojih je tromboliza neuspješna ili apsolutno kontraindicirana (69, 104). U skupini bolesnika s intermedijarnom/visokorizičnom PE, kirurška embolektomija se preporučuje ukoliko dođe do hemodinamske deterioracije tijekom inicijalnog liječenja antikoagulantnom terapijom. Trenutačno ne postoji preporučena metoda za kiruršku embolektomiju te se zahvati izvode individualno prema iskustvu centra i preferencijama kirurga (104).

Glavna uloga postavljanja filtera u donju šuplju venu jest mehanička prevencija migracije venskih ugrušaka u plućnu cirkulaciju. Većina uređaja koji se trenutačno koriste, postavljaju se perkutanim putem te se mogu ukloniti nakon nekoliko tjedana ili mjeseci ili ostaviti na mjestu tijekom dužeg vremenskog razdoblja, ukoliko je to potrebno. Trenutno važeće smjernice Europskog kardiološkog društva iz 2019. godine preporučuju postavljanje filtera u donju šuplju venu kod bolesnika s akutnom PE i apsolutnom kontraindikacijom za uzimanjem antikoagulantne terapije (IIa razina preporuka). Također, primjenu filtera u donju šuplju venu treba razmotriti u slučajevima recidivirajuće PE usprkos uzimanju adekvatne antikoagulantne terapije u terapijskim dozama (69).

1.3. Venska tromboembolija i infekcija SARS-CoV-2

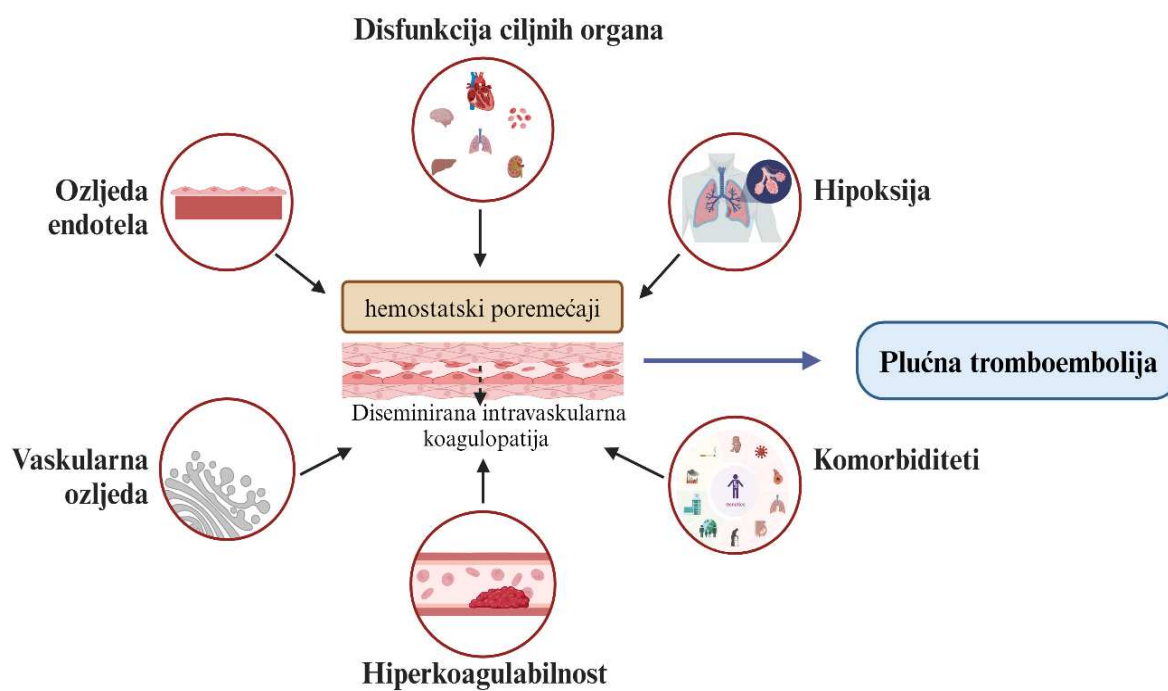
Skлонost povećanoj trombozi kod SARS-CoV-2 infekcije pokreću najmanje dva različita, ali međusobno povezana procesa: stanje hiperkoagulabilnosti odgovorno za trombozu i tromboemboliju velikih krvnih žila te izravna vaskularna i endotelna ozljeda odgovorna za mikrovaskularnu trombozu in situ (105). S druge strane, izravne i neizravne posljedice COVID-a 19, kao što su teška hipoksija, postojeći komorbiditeti i disfunkcija ciljnih organa, mogu stvoriti predispoziciju za hemostatske abnormalnosti, uključujući i nastanak DIK-a (Slika 3). Hipoksija može stvoriti predispoziciju za nastanak tromboze povećanjem viskoznosti krvi te aktivacijom signalnog puta ovisnog o faktoru transkripcije induciranoj hipoksijom. Drugo, endotelna disfunkcija, povišenje von Willebrandovog faktora (vWF), aktivacija receptora sličnog Tollu i aktivacija puta tkivnog faktora mogu inducirati proupalne i prokoagulantne učinke preko aktivacije komplementa i oslobađanja citokina (106).

D-dimeri nastaju kao produkt razgradnje fibrinolize te iako mnoštvo upalnih procesa može utjecati na razine D-dimera, u određenoj mjeri njihovo povišenje vjerojatno odražava unutaržilnu trombozu u bolesnika s COVID-om 19. Pokazalo se da povišene vrijednosti D-dimera koreliraju sa stopama tromboze kod COVID-19 bolesnika (107). Druge često primjećene abnormalnosti koagulacije kod COVID-a 19 uključuju povećanu proizvodnju trombina, povišene koncentracije vWF-a te faktora V i VIII (108).

COVID-19 također mobilizira širok raspon biomolekula, koje su uglavnom imunološke prirode. U najtežim slučajevima, prognoza same bolesti može se znatno pogoršati hiperprodukcijom uglavnom proupalnih citokina, kao što su IL-1, IL-6, IL-12, IFN- γ i TNF- α , a koji su prvenstveno usmjereni na tkivo plućnog parenhima (109, 110). Obdukcijske studije tijekom rane pandemije otkrile su difuznu endotelnu upalu u mnogim organima, uključujući pluća, srce, jetru i bubrege, s dokazima izravne virusne infekcije endotelnih stanica sa SARS-CoV-2 (111). Endotelna ozljeda, osobito u kontekstu hiperkoagulabilnog stanja, vjerojatno je odgovorna za visoke stope mikrotromboze zabilježene u plućnoj vaskulaturi COVID-19 bolesnika (112).

Procijenjena stopa incidencije PE u bolesnika s COVID-om 19 je 16,5% te je PE češće bila lokalizirana u perifernom dijelu plućnih arterija nego u središnjem dijelu (113). Razine D-dimera veće od 500 $\mu\text{g/L}$ i veće od 1000 $\mu\text{g/L}$ pokazale su visoku osjetljivost, ali nisku specifičnost za dijagnozu PE kod bolesnika s COVID-om 19 (113, 114). Osim povećanog rizika od venske tromboembolije kod akutno oboljelih, predložena je dodatna hipoteza „in situ imunotromboze“ kako bi se objasnila visoka učestalost PE u COVID-19 bolesnika budući da su prethodne obdukcijske studije otkrile višestruke trombe u malim do srednjim velikim plućnim arterijama (110, 114). Zaključno, stopa učestalosti tromboembolijskih komplikacija je višestruko uvećana u kritično bolesnih s COVID-om 19, ukazujući na složene patofiziološke mehanizme koji doprinose poremećajima koagulacijskog sustava kod ovih bolesnika (115).

Povezanost tromboembolije i SARS-CoV-2 infekcije



Slika 3. Povezanost plućne tromboembolije i SARS-CoV-2 infekcije. Sliku je izradio autor u programu Biorender.com

2. CILJEVI

Glavni cilj:

- Pronaći novi bodovni sustav za kliničko predviđanje PE u hospitaliziranih COVID-19 bolesnika.

Sporedni ciljevi:

- Usporediti bodovne sustave za kliničko predviđanje PE, koji su do sada primjenjivani u općoj populaciji, u skupini hospitaliziranih COVID-19 bolesnika.
- Istražiti kliničke i laboratorijske pokazatelje koji su povezani s povećanim rizikom za razvoj PE u hospitaliziranih COVID-19 bolesnika.
- Usporediti specifične ishode u hospitaliziranih COVID-19 bolesnika koji imaju radiološki dokazanu PE u odnosu na one kojima nije dokazana PE.
- Istražiti rizične faktore koji su povezani s povećanom smrtnosti u hospitaliziranih COVID-19 bolesnika koji imaju radiološki dokazanu PE u odnosu na one kojima PE nije dokazana.

3. HIPOTEZE

- Novi bodovni sustav za probir hospitaliziranih COVID-19 bolesnika sa kliničkom sumnjom na PE je osjetljivi od do sada primjenjivanih bodovnih sustava za kliničko predviđanje PE u općoj populaciji.
- Hospitalizirani COVID-19 bolesnici s radiološki dokazanom PE imaju veći mortalitet od bolesnika kojima nije dokazana PE.
- Do sada primjenjivani bodovni sustavi za kliničko predviđanje PE u općoj populaciji nisu dovoljno osjetljivi niti specifični u populaciji bolesnika s COVID-om 19.

4. METODE

4.1. Ispitanici

Od veljače 2020. godine do kolovoza 2021. godine provedeno je istraživanje u koje je uključeno ukupno 420 bolesnika sa zaduhom i pozitivnim brzim antigenskim testom, a koji su podvrgnuti MSCT angiografiji plućne arterije zbog kliničke sumnje na PE. Kriterij za uključivanje je bila infekcija SARS-CoV-2, potvrđena testom lančane reakcije reverzne polimeraze u realnom vremenu (RT-PCR, eng. real time-polimerase chain reaction) iz nazofaringealnog brisa (116). Bolesnici kojima je dijagnosticirana DVT prije izvođenja MSCT plućne angiografije bili su isključeni iz studije, kao i bolesnici koji su inicijalno hospitalizirani u JIL-u zbog teške hemodinamske i/ili respiratorne nestabilnosti i nemogućnosti podvrgavanja trenutnoj MSCT angiografiji plućne arterije. Veličina uzorka primarno je planirana prema uporabi multivarijatne analize prema općem pravilu od 500 ispitanika. Međutim, za manji broj neovisnih varijabli (u slučaju naših rezultata – 3 varijable) dovoljna veličina uzorka jest 250 (117). Za sve ostale provedene statističke testove koji su dali statistički značajnu razliku post-hoc analiza dala je rezultate snage testova veće od 80% ($\beta < 0.2$).

4.2. Postupci

Na temelju kliničkog stanja bolesnika i laboratorijskih vrijednosti prilikom obrade u hitnom prijemu, ako se PE smatrala prvom dijagnozom, MSCT angiografija plućne arterije je urađena odmah prilikom prijema. U onih bolesnika koji su razmatrani zbog kliničke sumnje na PE, MSCT angiografija plućne arterije je urađena čim su to tehničke mogućnosti dopuštale, odnosno u prvih 24 sata hospitalizacije. Prisutnost indikatora, poput nelagode u prsištu, zaduhe, sinusne tahikardije, novonastalog BDG u elektrokardiogramu, pogoršanja zasićenosti kisikom u krvi i/ili povišenih razina D-dimera, povećavala je kliničku sumnju na PE.

Nakon intravenske injekcije od 60 do 90 mL jodiranog kontrastnog sredstva, MSCT angiografija plućne arterije je urađena pomoću 128-slojnog CT detektora (Philips, Ingenuity Elite). Dijagnoza PE se temeljila na abnormalnostima punjenja plućne arterije. Nadalje, PE je klasificirana kao subsegmentalna, segmentalna ili lobarna od strane kompetentnog radiologa, što je standardna praksa u našoj ustanovi. Nakon dobivanja slikovnih nalaza iz ove baze prikupljeni su podatci o hospitaliziranim bolesnicima.

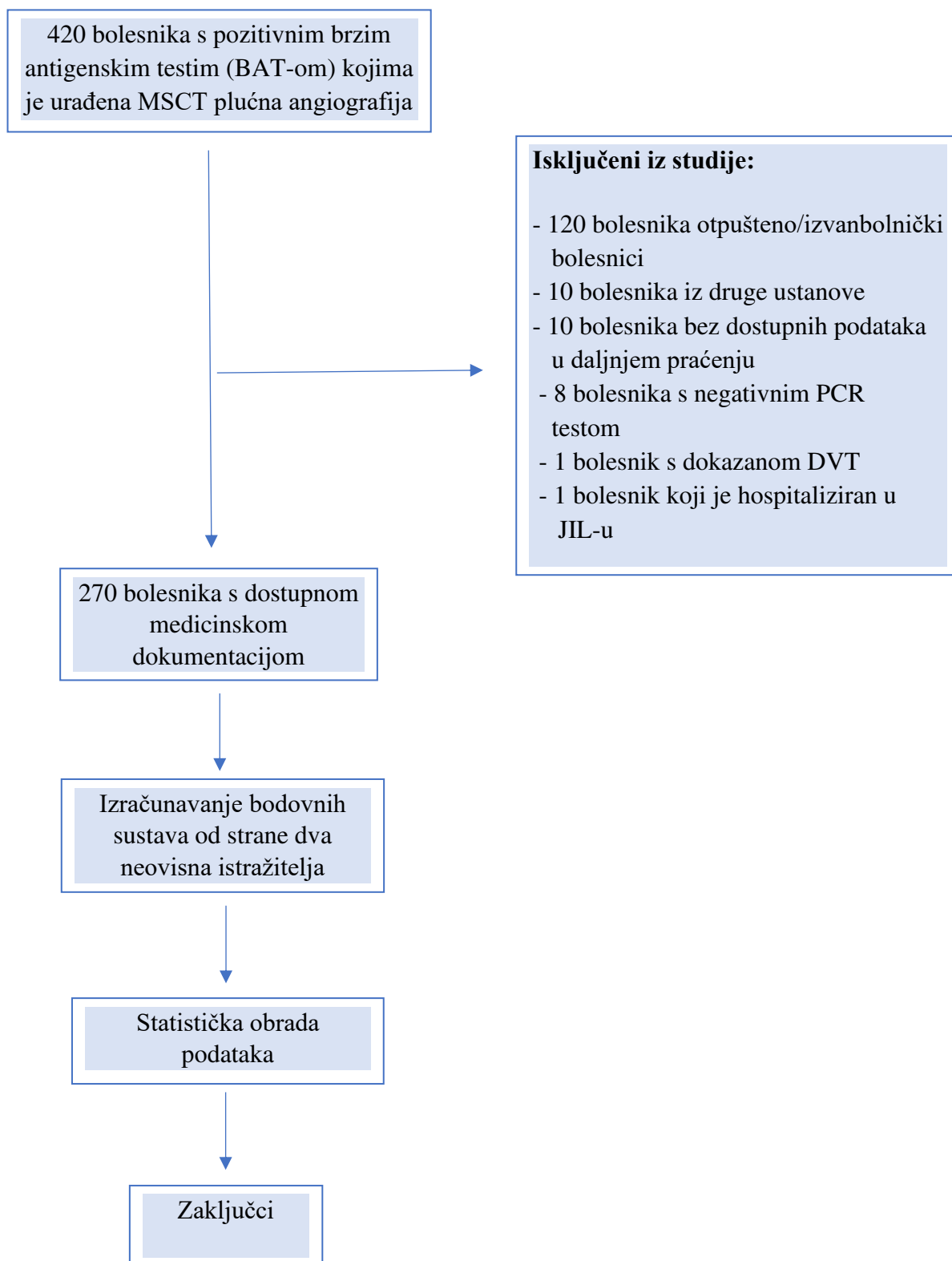
Najznačajniji izvor pristranosti mogli bi predstavljati nepotpuni podatci o ishodima zbog velikog postotka bolesnika koji su isključeni iz studije. Drugi izvor pristranosti mogao bi

predstavljati sam odabir bolesnika kojima je urađena MSCT angiografija plućne arterije zbog kliničke sumnje na PE. Dodatnu pristranost bi mogli predstavljati bolesnici koji su inicijalno hospitalizirani u JIL-u, a kojima zbog hemodinamske i/ili respiratorne nestabilnosti nije bilo moguće odmah uraditi MSCT angiografiju plućne arterije, uklanjajući time mogućnost radiološke verifikacije PE.

4.3. Materijali

MSCT angiografija plućne arterije je napravljena i evidentirana u radiološkoj bazi podataka za bolesnike s COVID-om 19. Nakon dobivanja slikovnih nalaza iz ove baze podataka, prikupljeni su podaci o hospitaliziranim bolesnicima. Demografski podaci, komorbiditeti, metode liječenja, klinički i laboratorijski podatci prikupljeni su iz dostupne elektronske medicinske dokumentacije. Svi bodovni sustavi (modificirani Wellsov bodovni sustav (118), revidirani i pojednostavljeni Ženevski bodovni sustav (79, 119), YEARS bodovni sustav (7), PERC (6), i 4PEPS bodovni sustav (8)) izračunati su iz dostupne elektronske medicinske dokumentacije od strane dva neovisna istražitelja (O.B, M.P.I) kako bi se povećala unutarnja validnost istraživanja te ujedno izmjerila pouzdanost između istražitelja. Za rezultate koji su iskazani kao kontinuirane varijable, u analizi je korištena srednja vrijednost, dok je za dihotomne rezultate neslaganje razriješio treći neovisni istražitelj (M.M).

4.4. Dijagram tijeka



4.5. Statistički postupci

Za prikaz kategoričkih podataka korištene su apsolutne i relativne frekvencije. Normalnost skupova podataka testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Kontinuirani podaci opisani su medijanom nakon kojeg slijedi odgovarajući interkvartilni raspon (IQR, eng. interquartile range). Za usporedbu medijana između dviju skupina korišten je Mann-Whitneyjev U test, dok je analiza razlika proporcija analizirana Fisherovim egzaktnim testom. Logistička regresijska analiza (univarijatna, multivarijatna: postepena metoda) korištena je za analizu neovisnih prediktora povezanih s mogućnošću PE.

Prema multivarijatnoj analizi izrađen je novi CDD-10 bodovni sustav s tri varijable (kronična bubrežna bolest, D-dimeri, 10 dana trajanja bolesti prije hospitalizacije) temeljen na koeficijentima regresijskog modela. Stratifikacija rezultata izvršena je prema distribuciji vrijednosti varijabli. Za kontinuirane varijable u sustavima bodovanja, koeficijent unutarrazredne korelacije (ICC, engl. intraclass correlation coefficient) je korišten kao mjera pouzdanosti između dvije neovisne ocjene. Korišten je dvosmjerni model slučajnih učinaka, a u daljnjoj obradi i analizi korištene su srednje vrijednosti ocjena. Za dihotomne rezultate, sporazum između ocjenjivača prikazan je kao Cohenova ponderirana kappa (120).

Krivulja odnosa specifičnosti i osjetljivosti (eng. receiver operating characteristic, ROC) korištena je za određivanje optimalnih pragova, površine ispod krivulje (eng. area under curve, AUC), specifičnosti i osjetljivosti testiranih prediktora. Sve p vrijednosti bile su dvostrane, a razina značajnosti postavljena je na 0,05. Statistička analiza provedena je korištenjem MedCalc® Statistical Software verzije 19.6 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgija; <https://www.medcalc.org>; 2020.).

5. REZULTATI

Od veljače 2020. godine do kolovoza 2021. godine uključeno je ukupno 420 bolesnika sa zaduhom i pozitivnim brzim antigenskim testom na SARS-CoV-2, a koji su podvrgnuti MSCT angiografiji plućne arterije zbog kliničke sumnje na PE. Njih 150 je isključeno iz studije, od kojih je 120 otpušteno na kućno liječenje odmah nakon obrade u Hitnom prijemu, koja je uključivala MSCT angiografiju plućne arterije, njih 10 je nakon učinjene MSCT angiografije plućne arterije upućeno u drugu ustanovu iz koje su poslani, 8 ih je isključeno zbog negativnog RT-PCR testa na SARS-CoV-2 (brzi antigenski test je bio pozitivan), jedan bolesnik je imao dijagnozu izolirane DVT, jedan je pacijent direktno zaprimljen u JIL, a 10 ih je izgubljeno u daljnjem praćenju. Slijedom navedenog, u ovo istraživanje je uključeno ukupno 270 hospitaliziranih COVID-19 bolesnika.

Osnovne karakteristike uključenih bolesnika prikazane su u Tablici 10. Ukupno 76 od 270 uključenih bolesnika imalo je radiološki verificiranu PE na MSCT angiografiji plućne arterije. Učestalost PE u ovoj kohorti bolesnika bila je 28,1%. Skupina bolesnika s PE imala je značajno duži period trajanja bolesti (10 dana) u odnosu na bolesnike bez PE (8 dana) ($p = 0,006$). Razine D-dimera i hs-troponina bile su značajno više u PE skupini (10,2 $\mu\text{g/L}$ naspram 5,3 $\mu\text{g/L}$, $p < 0,001$; 22,2 ng/L naspram 13,1 ng/L, $p = 0,005$). Skupina bolesnika s PE imala je više vrijednosti trombocita (289 naspram 239 [$\times 10^9 /\text{L}$], $p = 0,016$) i leukocita (9,4 naspram 8,2 [$\times 10^9 /\text{L}$], $p = 0,030$). Također, PE skupina sadržavala je više bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti i srčanim zatajivanjem (Tablica 10).

Tablica 10. Osnovne karakteristike uključenih bolesnika

	PE (N = 76)	Bez PE (N = 194)	P-vrijednost*
Biometrijski parametri			
Godine	70,0 (63–79)	69,0 (61–79)	0,456
Ženski spol [n/N (%)]	57,9% (40,8–75,0)	60,1% (49,2–71,0)	0,833
Kašalj [n/N (%)]	65,8% (47,6–84,0)	60,6% (49,6–71,6)	0,628
Zaduha [n/N (%)]	67,1% (48,7–85,5)	62,4% (51,3–73,5)	0,661
Vrućica >37.3 °C [n/N (%)]	85,3% (64,4–106,2)	83,5% (70,6–96,4)	0,883
Trajanje bolesti prije hospitalizacije [dani]	10,0 (7–14)	8,0 (6–12)	0,006
Srčana frekvencija [min ⁻¹]	90,0 (80–100)	90,0 (80–100)	0,828
Saturacija kisikom [%]	90,0 (81–95)	91,0 (84–95)	0,220
Komorbidity, kronična terapija, navike			
Prethodna plućna embolija [n/N (%)]	0,0% (0,0–0,0)	1,0% (–0,4–2,5)	0,375
Prethodna DVT [n/N (%)]	5,3% (0,1–10,4)	3,6% (0,9–6,3)	0,545
Prethodni tromboembolijski događaj [n/N (%)]	5,3% (0,1–10,4)	4,1% (1,3–7,0)	0,690
Prethodni moždani udar [n/N (%)]	9,2% (2,4–16,0)	4,1% (1,3–7,0)	0,111
Maligna bolest [n/N (%)]	4,0% (–0,5–8,4)	9,3% (5,0–13,6)	0,158
Hematološka bolest [n/N (%)]	4,0% (–0,5–8,4)	5,2% (2,0–8,3)	0,684
Autoimunosna bolest [n/N (%)]	5,3% (0,1–10,4)	4,1% (1,3–7,0)	0,690

KOPB [n/N (%)]	5,3% (0,1–10,4)	5,2% (2,0–8,3)	0,972
Fibrilacija/undulacija atrijska [n/N (%)]	7,9% (1,6–14,2)	8,8% (4,6–12,9)	0,826
Kronično bubrežno zatajivanje [n/N (%)]	15,8% (6,9–24,7)	7,2% (3,4–11,0)	0,041
Dislipidemija [n/N (%)]	19,7% (9,7–29,7)	12,9% (7,8–17,9)	0,189
Šećerna bolest [n/N (%)]	23,7% (12,7–34,6)	21,6% (15,1–28,2)	0,750
Arterijska hipertenzija [n/N (%)]	59,2% (41,9–76,5)	49,5% (39,6–59,4)	0,320
Srčano zatajivanje [n/N (%)]	27,6% (15,8–39,4)	15,5% (9,9–21,0)	0,039
Apneja u snu [n/N (%)]	0,0% (0,0–0,0)	0,5% (–0,5–1,5)	0,531
Antikoagulantna terapija [n/N (%)]	8,0% (1,6–14,4)	8,3% (4,3–12,4)	0,932
ACE inhibitori [n/N (%)]	40,0% (25,7–54,3)	27,3% (20,0–34,7)	0,093
Statini [n/N (%)]	13,5% (5,1–21,9)	11,5% (6,7–16,2)	0,665
Pušenje [n/N (%)]	6,6% (0,8–12,3)	6,2% (2,7–9,7)	0,916
Biokemijski parametri			
Kreatinin [μ mol/L]	86,0 (69,0–108,0)	84,0 (68,0–102,0)	0,543
CRP [mg/L]	77,7 (38,3–138,4)	84,0 (46,2–159,0)	0,486
D-dimeri [μ g/L]	10,22 (3,7–27,44)	5,29 (1,29–11,95)	<0,001
Hemoglobin [g/L]	135,0 (127,0–149,0)	138,0 (127,0–147,0)	0,814
LDH [U/L]	389,0 (297,0–519,0)	361,0 (270,0–482,0)	0,230
Limfociti [%]	0,95 (0,71–1,32)	0,87 (0,59–1,24)	0,091

Omjer neutrofila i limfocita	7,47 (5,073–10,750)	7,43 (4,705–12,405)	0,693
Neutrofili [%]	7,57 (5,34–10,24)	6,56 (4,54–9,23)	0,059
Trombociti [$10^9/L$]	289,0 (187,0–362,0)	239,0 (171,0–321,0)	0,015
Protrombinsko vrijeme	1,07 (0,89–1,25)	1,10 (0,94–1,21)	0,499
hs-Troponin [ng/L]	22,2 (11,5–38,7)	13,1 (8,7–23,7)	0,006
Leukociti [$10^9/L$]	9,4 (7,0–12,1)	8,2 (5,9–11,0)	0,030
NT-proBNP [pg/mL]	538,0 (186,0–1948,0)	430,0(192,0–1099,0)	0,453
Liječenje/ishodi			
NSAR terapija [n/N (%)]	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	0,721
Antivirusna terapija [n/N (%)]	13,3% (5,1–21,6)	19,3% (13,1–25,5)	0,299
Steroidna terapija [n/N (%)]	84,0% (63,3–104,7)	84,8% (71,8–97,9)	0,948
Duljina hospitalizacije [dani]	10,0 (6,0–15,0)	11,0 (5,0–17,0)	0,702
NIV [n/N (%)]	1,3% (–1,3–3,9)	2,6% (0,3–4,9)	0,534
HFNC [n/N (%)]	17,3% (7,9–26,8)	23,4% (16,6–30,3)	0,336
JIL premještaj [n/N (%)]	10,7% (3,3–18,1)	14,1% (8,8–19,4)	0,491
Smrtnost [n/N (%)]	14,7% (6,0–23,3)	13,% (7,9–18,1)	0,742

* Mann-Whitneyev U test, a za usporedbu incidencija hi-kvadrat test.

4PEPS – 4-Level Pulmonary Embolism Clinical Probability bodovni sustav; KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest; DVT – duboka venska tromboza; HFNC – nosna kanila visokog protoka (eng. high-flow nasal cannula); JIL – jedinica intenzivnog liječenja; NIV – neinvazivna ventilacija; NSAR – nesteroidni antiinflamatorni antireumatici; PE – plućna embolija; PERC – pulmonary embolism rule-out kriteriji; YEARS – YEARS bodovni sustav.

Dosljednost prosjeka izračuna rezultata Wells bodovnog sustava i 4PEPS bodovnog sustava bila je izvrsna: ICC 91,2% (95% CI: 88,7-93,1) odnosno 90,1% (95% CI: 93,3-95,9). Slaganje među ocjenjivačima na rezultatu YEARS bilo je vrlo dobro: Cohenova kappa = 82,9% (95% CI: 73,2–92,7).

5.1. CDD-10 bodovni sustav

Univarijatna logistička analiza povezala je osam mogućih prediktora s mogućnošću nastanka PE, uključujući dva postojeća bodovna sustava: 4PEPS i modificirani Wellsov bodovni sustav dok za ostale parametre nije dosegnuta razina značajnosti hi-kvadrat testa (Tablica 11). Tri nezavisna prediktora dala su jedinstven statistički značajan doprinos modelu višestruke logističke regresije, a to su D-dimeri, trajanje bolesti prije hospitalizacije i prethodno postojanje kroničnog bubrežnog zatajivanja ($\chi^2 = 21,04$, DF = 3, $p < 0,001$). Na temelju navedenoga definiran je novi bodovni sustav koji se sastoji od tri varijable: kronična bubrežna bolest, D-dimeri i 10 dana trajanja bolesti prije hospitalizacije (CDD-10 bodovni sustav). Ovaj bodovni sustav točno klasificira 75,4% slučajeva PE, s graničnom vrijednošću postavljenom na 0,5 što rezultira AuROC 0,672, $p < 0,001$ (Tablice 12 i 13, Slika 4A).

Tablica 11. Univarijatna analiza mogućih prediktora PE s odgovarajućim razinama značajnosti (p) i koeficijentima

Varijable	Hi- kvadrat	DF	P- vrijednost	Koeficijent	SE	P- vrijednost	OR	95% CI
4PEPS bodovni sustav [bodovi]	12,527	1	0,0004	0,157	0,046	0,0006	1,1701	1,0703–1,2793
D-dimeri [µg/L]	9,825	1	0,0017	0,037	0,012	0,0016	1,0373	1,0139–1,0612
Trajanje bolesti prije hospitalizacije [dani]	8,842	1	0,0029	0,078	0,027	0,0036	1,0806	1,0257–1,1384
Modificirani Wellsov bodovni sustav [bodovi]	7,850	1	0,0051	0,195	0,070	0,0052	1,2152	1,0598–1,3935
Srčano zatajivanje [n/N (%)]	4,992	1	0,0255	0,736	0,324	0,0233	2,0873	1,1052–3,9419
Leukociti [10 ⁹ /L]	4,736	1	0,0295	0,051	0,030	0,0896	1,0525	0,9921–1,1165
ACE inhibitori [n/N (%)]	6,515	1	0,0385	0,573	0,286	0,0448	1,7736	1,0135–3,1037
Kronično bubrežno zatajivanje [n/N (%)]	4,241	1	0,0395	0,880	0,419	0,0359	2,4107	1,0595–5,4852

Akronimi: CI – interval pouzdanosti (eng. confidence interval); DF – stupanj slobode (eng. degree of freedom); OR – omjer izgleda (eng. odds ratio); SE – standardna pogreška (eng. standard error).

Tablica 12. Koeficijenti modela višestruke logističke regresije i razvijeni bodovni sustav

Varijable	Koeficijent	SE	P- vrijednost	OR	Vrijednost varijable	CDD-10 bodovni sustav / bodovi
D-dimeri	0,0308	0,0123	0,013	1,03	<0,5 µg/L	-1,5
					>10,0 µg/L	2
					>20,0 µg/L	3
Trajanje bolesti prije hospitalizacije	0,0724	0,0284	0,011	1,08	>8 dana	1
					>11 dana	2
Kronična bubrežna bolest	1,023	0,467	0,029	2,78	Da	0,5
Konstanta	-2,193	0,367	<0,001			

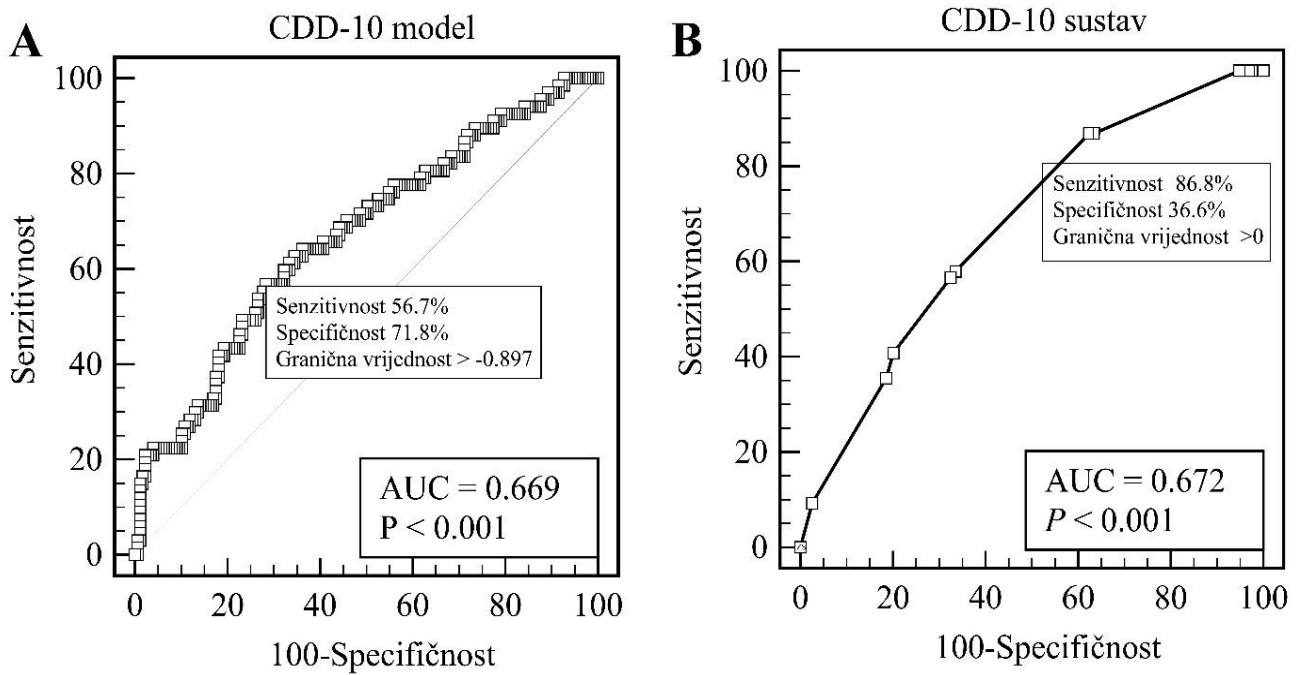
OR – omjer izgleda (eng. odds ratio); SE – standardna pogreška (eng. standard error).

Tablica 13. Usporedba različitih bodovnih sustava za predviđanje PE.

	PE (N = 76)	Bez PE (N = 194)	P-vrijednost *
Bodovni sustavi/Kriteriji za PE			
4PEPS [bodovi]	5,0 (3,0–8,0)	4,0 (2,0–6,0)	<0,001
Modificirani Wellsov bodovni sustav [bodovi]	3,0 (0,8–3,3)	1,5 (0,0–3,0)	0,004
Revidirani Ženevski bodovni sustav [bodovi]	4,0 (4,0–6,0)	4,0 (3,0–6,0)	0,557
Pojednostavljeni Ženevski bodovni sustav [bodovi]	2,0 (2,0–3,0)	2,0 (1,0–3,0)	0,354
PERC kriteriji (PE isključena) [n/N (%)]	1,3% (–1,3–3,9)	6,3% (2,7–9,9)	0,099
YEARS bodovni sustav (PE isključena) [n/N (%)]	7,9% (3,0–16,4)	14,4% (9,8–20,2)	0,160
Bodovni sustavi/modeli	AUC (95% CI)	Razlika (95% CI) †	P-vrijednost
CDD-10 model	0,69 (0,61–0,73)	0,00 (–0,04 – 0,05)	0,890
CDD-10 bodovni sustav	0,67 (0,61–0,73)	/	/
4PEPS bodovni sustav	0,63 (0,56–0,69)	0,05 (–0,05–0,14)	0,329
Modificirani Wellsov bodovni sustav	0,59 (0,52–0,65)	0,084 (–0,01–0,18)	0,088

* Za kontinuirane varijable Mann-Whitneyev U test, a za usporedbu incidencija hi-kvadrat test; † – usporedba sa CDD-10 bodovnim sustavom.

Akronimi: AUC – krivulja ispod površine (eng. area under the curve); CI – interval pouzdanosti (eng. confidence interval).



Slika 4. ROC krivulja osjetljivosti, specifičnosti i cut off vrijednosti za predviđanje PE (A) originalni CDD-10 model; (B) CDD-10 bodovni sustav

Novi bodovni sustav predlaže nisku kliničku vjerojatnost za nastanak PE (manje od 2%) pri vrijednosti CDD-10 bodovnog sustava manjoj od 0. Vrijednost CDD-10 bodovnog sustava od 0 do 2,5 odgovara umjerenj kliničkoj vjerojatnosti (20-40%), dok vrijednost CDD-10 bodovnog sustava iznad 3 odgovara visokoj kliničkoj vjerojatnosti za nastanak PE (više od 50%). Prevalencija PE u niskoj kategoriji bila je 0%; u umjerenj kategoriji 23,9% (95% CI: 17,5%–31,7%); dok je u visokoj kategoriji bila 42,9% (95% CI: 28,2%–62,4%) (Tablica 14, slika 4B).

Tablica 14. Primjenjivost i razlike postojećih bodovnih sustava i CDD-bodovnog sustava po validaciji u različitim kohortama.

	N	PE [n (%)]	Bodovni sustav za kliničko predviđanje			
			Veoma nizak	Nizak	Umjeren	Visok
4PEPS bodovni sustav			<0	0–5	6–12	>12
Originalna validacijska kohorta #1 (8)	1548	332 (21,4%)	3 (2,5%)	76 (10,0%)	207 (34,1%)	46 (75,4%)
Originalna validacijska kohorta #2 (8)	1669	196 (11,7%)	5 (1,4%)	79 (8,2%)	95 (28,4%)	17 (68,0%)
Naša COVID-19 kohorta	267	76 (28,5%)	1 (7,1%)	39 (24,3%)	33 (41,2%)	0 (0,0%)
Naša kohorta i D-dimeri <10 µg/L	267	76 (28,5%)	0 (0%)	1 (0,6%)	2 (2,27%)	0 (0,0%)
	N	PE [n (%)]	Bodovni sustav za kliničko predviđanje			
			Nizak	Umjeren	Visok	
Modificirani Wellsov bodovni sustav			0–1,5	2–6	6,5–12,5	
Originalna kohorta (125)	1239	217 (17,5%)	25 (3,4%)	112 (27,8%)	80 (78,4%)	
Naša COVID-19 kohorta	267	76 (28,5%)	36 (22,8%)	34 (36,2%)	6 (40,0%)	
Naša kohorta i D-dimeri <0.01 × godine	267	76 (28,5%)	2 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	
			Bodovni sustav za kliničko predviđanje			
	N	PE [n (%)]	Nizak	Umjeren	Visok	

CDD-10 bodovni sustav			<0	0–2,5	>3	
Naša COVID-19 kohorta	270	74 (27,4%)	0 (0,0%)	47 (23,9%)	27 (42,9%)	
Naša kohorta i D-dimeri <0.01 × godine	270	74 (27,4%)	0 (0,0%)	2 (1,0%)	0 (0%)	

Akronimi: 4PEPS – 4-Level Pulmonary Embolism Clinical Probability bodovni sustav; PE – plućna embolija.

5.2. Primjenjivost postojećih rezultata kod bolesnika s COVID-om 19

Samo dva bodovna sustava za kliničko predviđanje, 4PEPS i modificirani Wellsov bodovni sustav su pokazali statističku značajnost u razlici između skupina s ili bez PE (5 prema 4 boda, $p < 0,001$ i 3,0 prema 1,5 bodova, $p = 0,006$) (Tablica 10). Univarijatna analiza također je povezala iste bodovne sustave s mogućnošću nastanka PE, dok drugi rezultati nisu dosegli prag statističke značajnosti (Tablica 11).

Primjena 4PEPS bodovnog sustava na našoj kohorti bolesnika pokazala je njen AUC od 0,64 (95% CI: 0,58–0,70), što je za više od 10% niže u odnosu na obje vlastite validacijske skupine #1 i #2 – odgovarajući AUC 0,79 (95% CI: 0,76–0,82) i 0,78 (95% CI: 0,74–0,81), oba $p < 0,001$. U našoj kohorti bolesnika, distribucija pojavnosti PE unutar skupina rizika značajno se razlikovala od izvorne validacijske skupine #1 ($\chi^2 = 32,86$, DF = 3, $p < 0,001$) i izvorne validacijske skupine #2 ($\chi^2 = 8,87$, DF = 3, $p = 0,031$) (Tablica 14).

Primjena modificiranog Wellsovog bodovnog sustava na našoj kohorti bolesnika rezultirala je s AUC od 0,61 (95% CI: 0,55–0,67), slično rezultatu 4PEPS bodovnog sustava. Distribucija pojavnosti PE unutar skupina rizika u našoj kohorti bolesnika i ovaj put se značajno razlikovala od izvorne validacijske kohorte ($\chi^2 = 51,37$, DF = 2, $p < 0,001$) (Tablica 14).

Tablica 15. Razlike u karakteristikama bolesnika prema preživljenju

	Preživjeli	Umrli	
	(N = 213)	(N = 57)	P-vrijednost*
Biometrijski parametri			
Godine	66,0 (59,0 – 76,0)	80,0 (74,0 – 86,0)	<0,001
Muški spol [n/N (%)]	59,4% (52,6–66,2)	59,6% (46,5–72,8)	0,977
Kašalj [n/N (%)]	63,2% (56,7–69,8)	57,8% (44,7–71,1)	0,465
Zaduha [n/N (%)]	63,8% (57,3–70,4)	63,1% (50,2–76,1)	0,924
Vrućica >37.3°C [n/N (%)]	84,4% (79,5–89,4)	82,4% (72,3–92,6)	0,719
Trajanje bolesti prije hospitalizacije [dani]	10,0 (6,0 – 13,0)	8,0 (4,0 – 10,0)	0,003
Srčana frekvencija [min ⁻¹]	90,0 (80,0 – 100,0)	90,0 (80,0 – 101,0)	0,783
Saturacija kisikom [%]	91,0 (84,0 – 96,0)	90,0 (84,0 – 94,0)	0,137
Bolesnici s dokazanom PE	29,6% (23,4–35,8)	22,8% (11,6–34,0)	0,314
Opseg PE†	1,0 (1,0 – 2,0)	1,0 (0,75 – 2,0)	0,771‡
Bilateralna PE [%]	50,8% (38,1–63,5)	76,9% (50,4–103,4)	0,087‡
RV/LV omjer	1,003(0,964–1,043)	1,031 (0,958–1,104)	0,897‡
Komorbiditeti, kronična terapija, navike			
Prethodna PE [n/N (%)]	0,4% (0,0 – 0,0)	1,7% (0,0 – 0,0)	0,319
Prethodna DVT [n/N (%)]	4,6% (0,0 – 0,0)	1,7% (0,0 – 0,0)	0,320
Prethodni thromboembolijski događaj [n/N (%)]	4,2% (0,0 – 0,0)	5,2% (0,0 – 0,0)	0,737
Prethodni moždani udar [n/N (%)]	4,2% (0,0 – 0,0)	10,5% (0,0 – 0,0)	0,066

Maligna bolest [n/N (%)]	7,5% (0,0 – 0,0)	8,7% (0,0 – 0,0)	0,754
Hematološka bolest [n/N (%)]	4,2% (0,0 – 0,0)	7,0% (0,0 – 0,0)	0,384
Autoimunosna bolest [n/N (%)]	3,7% (0,0 – 0,0)	7,0% (0,0 – 0,0)	0,290
KOPB [n/N (%)]	4,2% (0,0 – 0,0)	8,7% (0,0 – 0,0)	0,170
Fibrilacija/undulacija atriya [n/N (%)]	5,6% (0,0 – 0,0)	19,3% (0,0 – 0,0)	0,001
Kronično bubrežno zatajivanje [n/N (%)]	8,4% (0,0 – 0,0)	14% (0,0 – 0,0)	0,206
Dislipidemija [n/N (%)]	14% (0,0 – 0,0)	17,5% (0,0 – 0,0)	0,516
Šećerna bolest [n/N (%)]	21,1% (0,0 – 0,0)	26,3% (0,0 – 100,0)	0,405
Arterijska hipertenzija [n/N (%)]	50,2% (0,0–100,0)	59,6% (0,0–100,0)	0,208
Srčano zatajivanje [n/N (%)]	12,6% (0,0 – 0,0)	42,1% (0,0 – 100,0)	<0,001
Apneja u snu [n/N (%)]	0,4% (0,0 – 0,0)	0,0% (0,0 – 0,0)	0,606
Antikoagulantna terapija [n/N (%)]	6,1% (0,0 – 0,0)	16% (0,0 – 0,0)	0,016
ACE inhibitori [n/N (%)]	30,1% (0,0–100,0)	33,3% (0,0 – 100,0)	0,650
Statini [n/N (%)]	10,4% (0,0 – 0,0)	18,1% (0,0 – 0,0)	0,116
Pušenje [n/N (%)]	7,0% (0,0 – 0,0)	3,5% (0,0 – 0,0)	0,328

Biokemijski parametri

Kreatinin [$\mu\text{mol/L}$]	89,4 (84,8 – 94,0)	111,7 (93,0 – 130,5)	0,001
CRP [mg/L]	101,4 (89,6 – 113,2)	110,8 (87,8 – 133,8)	0,472
D-dimeri [$\mu\text{g/L}$]	10,84 (9,24 – 12,43)	14,99 (11,14 – 18,85)	0,028
Hemoglobin [g/L]	137,0 (135,0 – 140,0)	133,0 (128,0 – 137,0)	0,077
LDH [U/L]	404,0 (378,0 – 429,0)	412,0 (359,0 – 464,0)	0,779
Limfociti [$10^9/\text{L}$]	1,093 (0,973 – 1,213)	1,562 (0,781 – 2,343)	0,044

Omjer neutrofila i limfocita	78,7 (-19,1 – 176,4)	9,9 (8,0 – 11,9)	0,477
Neutrofili [$10^9/L$]	7,36 (6,88 – 7,84)	10,09 (6,35 – 13,84)	0,011
Trombociti [$10^9/L$]	287,0 (269,0 – 306,0)	212,0 (187,0 – 238,0)	<0,001
Protrombinsko vrijeme	1,086 (1,035 – 1,137)	1,068 (0,843 – 1,292)	0,810
hs-Troponin [ng/L]	25,5 (19,8 – 31,1)	49,6 (36,4 – 62,8)	<0,001
Leukociti [$10^9/L$]	9,10 (8,60 – 9,60)	11,27 (7,68 – 14,85)	0,039
NT-proBNP [pg/mL]	1037 (661,0–1412,0)	4527 (1936,0–7118,0)	<0,001

Liječenje / Ishodi

NSAIR terapija [n/N (%)]	25,5% (19,6 – 31,4)	19,3% (8,7 – 29,9)	0,336
Antivirusna terapija [n/N (%)]	17,1% (11,9 – 22,2)	19,6% (8,9 – 30,4)	0,654
Steroidna terapija [n/N (%)]	84,8% (79,9 – 89,7)	83,9% (74,0 – 93,9)	0,879
Duljina hospitalizacije [dani]	12,3 (10,8 – 13,9)	14,4 (11,1 – 17,6)	0,250
NIV [n/N (%)]	1,9% (0,0 – 3,8)	3,6% (-1,4 – 8,6)	0,454
HFNC [n/N (%)]	21,3% (15,8 – 26,9)	23,2% (11,8 – 34,6)	0,762
JIL premještaj [n/N (%)]	8,5% (4,7 – 12,3)	30,4% (17,9 – 42,8)	<0,001

Bodovni sustavi / Kriteriji

za PE

4PEPS bodovni sustav [bodovi]	4,0 (2,0 – 6,0)	5,0 (4,0 – 9,0)	0,011
Modificirani Wellsov bodovni sustav [bodovi]	1,5 (0,5 – 3,0)	2,4 (0,0 – 4,1)	0,273

Revidirani Ženevski bodovni sustav [bodovi]	4,0 (3,0 – 6,0)	4,8 (4,0 – 6,0)	0,056
Pojednostavljeni Ženevski bodovni sustav [bodovi]	2,0 (1,0 – 3,0)	2,3 (2,0 – 3,0)	0,004
BOVA bodovni sustav [bodovi]	2,0 (0,5 – 4,0)	3,1 (2,0 – 4,0)	0,283
CDD-10 bodovni sustav [bodovi]	2,0 (0,0 – 2,0)	1,7 (0,0 – 2,5)	0,752
Pojednostavljeni PESI bodovni sustav [bodovi]	1,0 (0,0 – 1,0)	1,9 (1,8 – 2,3)	<0,001
PESI bodovni sustav [bodovi]	94,0 (87,0 – 101,0)	120,0 (104,0 – 136,0)	0,003
PERC bodovni sustav (PE isključena) [n/N (%)]	6,3% (2,9 – 9,6)	0,0% (0,0 – 0,0)	0,053
YEARS bodovni sustav (PE isključena) [n/N (%)]	12,9% (8,3 – 17,4)	15,8% (6,0 – 25,6)	0,567

*Za kontinuirane varijable Mann-Whitneyev U test, a za usporedbu incidencija hi-kvadrat test; †Opseg plućne embolije : 0 – subsegmentalna, 1 – segmentalna, 2 – lobarna; ‡Samo za bolesnike s dokazanom PE. Akronimi: 4PEPS – 4 Level Pulmonary Embolism Clinical Probability bodovni sustav; KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest; DVT – duboka venska tromboza; HFNC – nosna kanila visokog protoka (eng. high flow nasal cannula); JIL – jedinica intenzivnog liječenja ; LOS – duljina hospitalizacije (eng. length of stay); NIV – neinvazivna ventilacija; NSAIR – nesteroidni inflamatorni reumatici; PE – plućna embolija; PERC – pulmonary embolism rule-out kriteriji; PESI – indeks ozbiljnosti plućne embolije (eng. pulmonary embolism severity score) ; RV/LV omjer ;YEARS – YEARS algoritam.

Od 270 uključenih bolesnika njih 57 (21,1%) je preminulo tijekom daljnjeg praćenja. Od toga je 13 bolesnika (17,1%) iz skupine koja je imala PE, a 44 (22,7%) bolesnika je iz skupine koja nije imala PE. U Tablici 15 prikazane su razlike u biometrijskim karakteristikama, komorbiditetima, laboratorijskim parametrima i bodovnim sustavima koji procjenjuju ishode nakon PE za bolesnike koji su preživjeli u odnosu na one koji nisu.

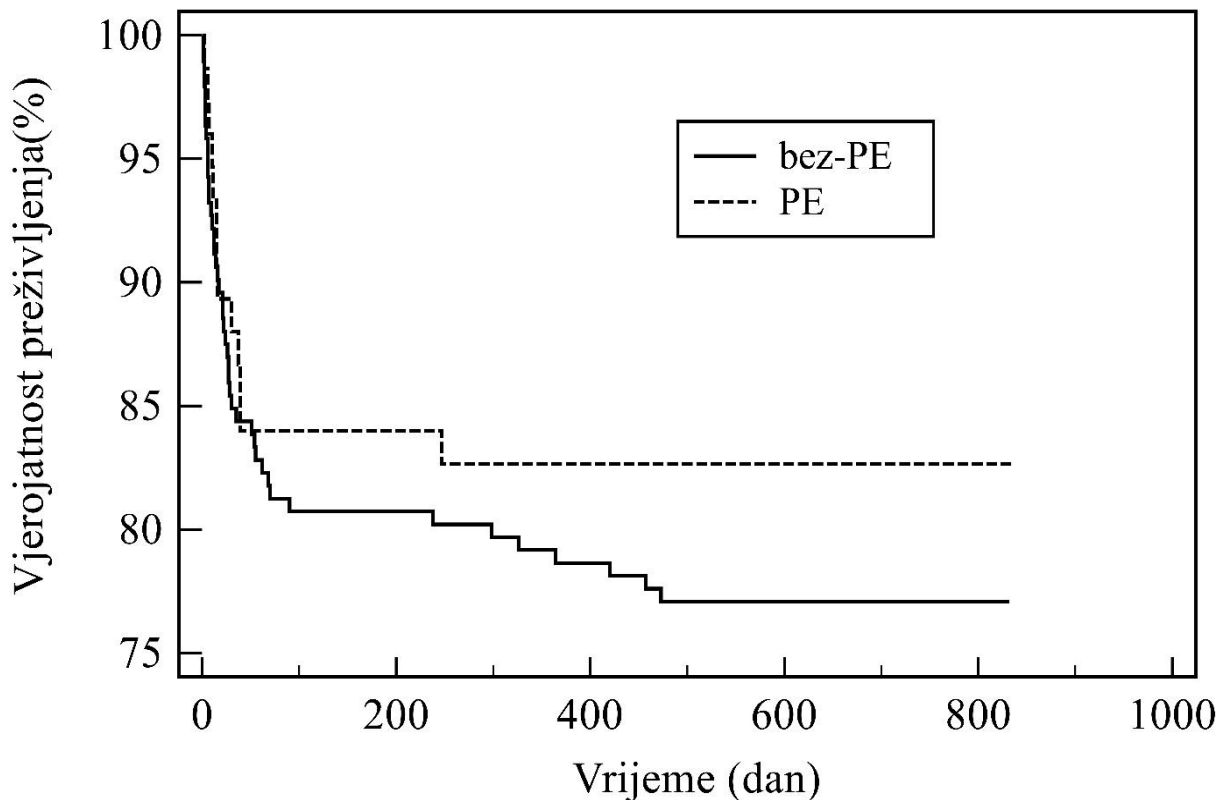
Prosječna starost preminulih bila je 78,5 godina. Prosječno preživljenje bilo je 32 mjeseca (SE: 3,2; 95% CI: 25,5-38), s medijanom od 17,5 mjeseci (SE: 3,9; 95% CI: 9,8-25). Prisutnost istodobne PE nije utjecala na preživljenje u hospitaliziranih COVID-19 bolesnika (Tablica 16). Iako je postotak preživjelih bio veći među bolesnicima s PE, ta razlika nije dosegla statističku značajnost, kao što pokazuje p-vrijednost Log rank testa od 0,337 (Slika 5).

Tablica 16. Podatci o preživljenju bolesnika s PE u odnosu na one bez PE

	PE	Bez PE	Sveukupno	Razlika	P- vrijednost
	n = 76	n = 194	n = 270	PE vs bez PE	
Dob kod bolesti (godine)	69,4±13,4	68,1±13,7	68,4±13,6	-1,3 (95%CI: -4,9 – 2,4)	0,492
Dob kod smrti (godine)	79,6±8,9	78,2±10,4	78,5±10,0	-1,5 (95%CI: -7,8 – 4,9)	0,562
Prosječno preživljenje do popisa (mjeseci)	23,2 ± 1,2	21,9 ± 0,8	22,4 ± 0,7		
30-dnevno srednje vrijeme preživljenja (dani)	27,9 ± 0,7	27,4 ± 0,5	27,5 ± 0,4	-0,5 (95%CI: -2,3 – 1,2)	0,566
30-dnevna stopa preživljenja (%)	88,0 ± 3,8	84,9 ± 2,6	85,8 ± 2,1	-3,1 (95%CI: -11,1 – 7,1)	0,513
60-dnevna stopa preživljenja (%)	84,0 ± 4,2	82,8 ± 2,7	83,1 ± 2,3	-1,2 (95%CI: -10,0 – 9,7)	0,813
1-godišnja stopa preživljenja (%)	82,7 ± 4,4	78,6 ± 3,0	79,8 ± 2,5	-2,9 (95%CI: -12,1 – 8,3)	0,452
Ukupna stopa preživljenja (%)	82,7 ± 4,4	77,1 ± 3,0	78,6 ± 2,5	-4,1 (95%CI: -13,4 – 7,2)	0,452
Omjer rizika	*			0,75 (95%CI: 0,42 – 1,34)	0,337

*Omjer rizika za smrtnost u bolesnika s PE u odnosu na one bez PE

Akronimi: PE – plućna embolija; RMST – srednje vrijeme preživljenja (eng. restricted mean survival time).



Slika 5. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja za bolesnike s PE u odnosu na one bez PE.

Univarijatna Coxova regresija proporcionalnih rizika korištena je za procjenu utjecaja različitih čimbenika rizika na ukupno preživljenje kao i na preživljenje između pojedinih skupina s PE i bez PE. Zajednički čimbenici rizika u svim skupinama uključivali su dob bolesnika, razine NT-proBNP-a i troponina, broj trombocita, prisutnost fibrilacije atrijske, zatajivanja srca i premještanje u JIL (Tablica 18). Neki čimbenici utjecali su na preživljavanje samo u određenim skupinama; na primjer, uporaba NIV-a ili HFNC-a je bila relevantna u skupini koja je imala PE (Tablica 19) dok su srčano zatajivanje i kronično bubrežno zatajivanje bili značajni samo u skupini koja nije imala PE (Tablica 20).

Kaplan-Meierove krivulje preživljenja uspoređene su za svaki pojedinačni faktor rizika, a rezultati, kao što je detaljno prikazano u Tablici 17, otkrili su ključne nalaze. Dob se pojavila kao čimbenik rizika za smrtnost u svim skupinama, posebno s graničnom vrijednošću većom od 73 godine. Dodatni čimbenici povezani s povećanom smrtnošću uključivali su protrombinsko vrijeme $\leq 0,89$, zatajivanje srca i povišene vrijednosti NT-proBNP-a. Značajno je da se granična vrijednost za NT-proBNP razlikovala između bolesnika s PE (982 pg/mL) i onih bez PE (572 pg/mL). Razine

D-dimera također su imale različite granične vrijednosti u skupini s PE i onoj bez PE (34 $\mu\text{g/L}$ odnosno 9 $\mu\text{g/L}$). Iako su mnogi drugi čimbenici rizika pokazali relativno visoke omjere rizika, statistička značajnost nije dosljedno postignuta.

Tablica 17. Čimbenici rizika koji su povezani s većom smrtnošću u bolesnika s PE u odnosu na one bez PE

	PE			Bez PE		
	Prag	HR (95% CI)	Log rank P	Prag	HR (95% CI)	Log rank P
Godine	> 73	6,42 (2,05 – 20,17)	0,001	> 73	6,47 (3,46 – 12,12)	<0,001
Trajanje bolesti prije hospitalizacije [dani]	≤ 7	1,50 (0,88 – 2,56)	0,139	≤ 9	1,50 (0,83 – 2,72)	0,179
Saturacija kisikom [%]	< 77	5,65 (1,42 – 22,48)	0,014	≤ 95	2,30 (1,16 – 4,58)	0,018
Prethodni moždani udar	Da	3,29 (0,41 – 26,59)	0,264	Da	5,83 (1,13 – 30,03)	0,035
Fibrilacija/undulacija atriya	Da	52,71 (4,17 – 665,63)	0,002	Da	5,24 (1,66 – 16,50)	0,005
Kronično bubrežno zatajivanje	Da	-	0,097	Da	17,01(4,34–66,74)	<0,001
Šećerna bolest	Da	0,40 (0,11 – 1,44)	0,162	Da	2,34 (1,10 – 4,98)	0,028
Srčano zatajivanje	Da	7,07 (2,01 – 24,87)	0,002	Da	10,47(4,19–26,14)	<0,001
Antikoagulantna terapija	Da	8,75 (0,73 – 105,51)	0,088	Da	4,40 (1,34 – 14,39)	0,014
Statini	Da	0,64 (0,12 – 3,35)	0,596	Da	3,46 (1,27 – 9,42)	0,015
Kreatinin [μmol/L]	> 97	3,77 (1,11 – 12,79)	0,033	> 122	10,36(3,63–29,58)	<0,001
D-dimeri [μg/L]	> 34,4	5,83 (1,29 – 26,31)	0,022	> 9,18	2,85 (1,50 – 5,44)	0,001
Hemoglobin [g/L]	≤ 132	0,34 (0,12 – 1,02)	0,054	≤ 126	4,19 (2,04 – 8,63)	<0,001

Limfociti [$10^9/L$]	$\leq 1,6$	-	0,097	$\leq 0,87$	1,65 (0,91 – 2,97)	0,099
Neutrofili [$10^9/L$]	$> 7,74$	3,90 (1,30 – 11,72)	0,015	$> 7,77$	1,64 (0,89 – 3,01)	0,112
Trombociti [$10^9/L$]	≤ 255	4,44 (1,42 – 13,9)	0,010	≤ 255	1,91 (1,05 – 3,48)	0,033
	≤ 179	1,62 (0,44 – 5,98)	0,470	≤ 179	2,60 (1,32 – 5,15)	0,006
Protrombinsko						
vrijeme	$\leq 0,89$	5,09 (1,60 – 16,17)	0,006	$\leq 0,88$	1,65 (0,86 – 3,13)	0,129
hs-Troponin [ng/L]	$> 17,1$	3,41 (1,14 – 10,2)	0,028	$> 17,1$	6,11 (3,23 – 11,57)	$< 0,001$
Leukociti [$10^9/L$]	$> 9,6$	3,65 (1,22 – 10,91)	0,021	$> 8,8$	1,4 (0,77 – 2,55)	0,273
NT-proBNP [pg/mL]	> 982	5,91 (1,90 – 18,38)	0,002	> 982	6,86 (3,39 – 13,88)	$< 0,001$
	> 572	4,56 (1,53 – 13,59)	0,0065	> 572	6,00 (3,17 – 11,34)	$< 0,001$
HFNC	Da	4,11 (0,85 – 19,86)	0,079	Da	0,85 (0,42 – 1,73)	0,662
JIL premještaj	Da	37,26 (4,45 – 312,36)	$< 0,001$	Da	6,52 (2,54 – 16,75)	$< 0,001$
4PEPS bodovni						
sustav [bodovi]	> 9	3,47 (0,75 – 15,98)	0,110	> 4	2,07 (1,14 – 3,77)	0,017
Pojednostavljeni						
Ženevski bodovni						
sustav [bodovi]	> 2	2,06 (0,63 – 6,72)	0,229	> 1	2,11 (1,10 – 4,06)	0,025
BOVA bodovni						
sustav [bodovi]	> 0	1,43 (0,48 – 4,25)	0,523	-	-	-
Pojednostavljeni						
PESI bodovni sustav						
[bodovi]	> 1	17,52 (4,92 – 62,37)	$< 0,001$	-	-	-
PESI bodovni sustav						
[bodovi]	> 90	4,60 (1,54 – 13,76)	0,006	-	-	-

Akronimi: HFNC – nosna kanila visokog protoka (eng. high flow nasal cannula); HR – omjer rizika (eng. hazard ratio); JIL – jedinica intenzivnog liječenja; PE – plućna embolija; PESI – indeks ozbiljnosti plućne embolije (eng. pulmonary embolism severity score).

Tablica 18. Čimbenici rizika koji su povezani s većom smrtnošću u svih bolesnika

Čimbenik rizika	Koeficijent regresije b	SE	P-vrijednost	HR	95% CI of HR	Cut off
Dob [godine]	0,08641	0,01413	0,000099	1,0903	1,0605 – 1,1209	>73
Srčano zatajivanje [n/N (%)]	1,4067	0,269	0,000099	4,0824	2,4096 – 6,9165	
JIL premještaj [n/N (%)]	1,4504	0,2922	0,000099	4,2647	2,4051 – 7,5620	
NT-proBNP [pg/mL]	0,000082	0,000017	0,000099	1,0001	1,0000 – 1,0001	>572
hs-Troponin [ng/L]	0,009777	0,002337	0,000099	1,0098	1,0052 – 1,0145	>17,1
Trombociti [$10^9/L$]	-0,00496	0,001319	0,0002	0,9951	0,9925 – 0,9976	
Fibrilacija/undulacija atrijska [n/N (%)]	1,2315	0,3364	0,0003	3,4262	1,7720 – 6,6250	
Kreatinin [$\mu\text{mol/L}$]	0,00651	0,001789	0,0003	1,0065	1,0030 – 1,0101	>122
Pojednostavljeni PESI bodovni sustav [bodovi]	0,9138	0,2793	0,0011	2,4937	1,4424 – 4,3112	>1
Neutrofili [$10^9/L$]	0,03212	0,01014	0,0015	1,0326	1,0123 – 1,0534	>7,77
Antikoagulantna terapija [n/N (%)]	1,0159	0,3643	0,0053	2,762	1,3526 – 5,6401	
PESI bodovni sustav [bodovi]	0,0254	0,009151	0,0055	1,0257	1,0075 – 1,0443	>90
4PEPS bodovni sustav [bodovi]	0,1096	0,03987	0,006	1,1159	1,0320 – 1,2066	>4

Pojednostavljeni

Ženevski bodovni sustav

[bodovi]	0,3994	0,1509	0,0081	1,491	1,1091 – 2,0043	>1
Trajanje bolesti prije hospitalizacije [dani]	0,07469	0,02864	0,0091	0,928	0,8774 – 0,9816	≤9
Leukociti [$10^9/L$]	0,02505	0,01016	0,0137	1,0254	1,0052 – 1,0460	>8,8
Limfociti [$10^9/L$]	0,1351	0,05494	0,0139	1,1447	1,0278 – 1,2748	≤0,87
D-dimeri [$\mu g/L$]	0,02427	0,01043	0,02	1,0246	1,0038 – 1,0457	>9,65

Prethodni

tromboembolijski

dogadjaj [n/N (%)]	0,9077	0,4318	0,0355	2,4786	1,0633 – 5,7777
--------------------	--------	--------	--------	--------	-----------------

Akronimi: HR – omjer rizika (engl. hazard ratio); JIL – jedinica intenzivnog liječenja; NIV – neinvazivna ventilacija; PE – plućna embolija; SE – standardna pogreška (engl. standard error); PESI – indeks ozbiljnosti plućne embolije (eng. pulmonary embolism severity score).

Tablica 19. Čimbenici rizika koji su povezani s većom smrtnošću u bolesnika s PE

Dokazana PE						
Čimbenik rizika	Koeficijent regresije b	SE	P-vrijednost	HR	95% CI of HR	Cut off
JIL premještaj [n/N (%)]	2,3908	0,6272	0,0001	10,9222	3,1946 – 37,3426	
Pojednostavljeni PESI bodovni sustav [bodovi]	0,9138	0,2793	0,0011	2,4937	1,4424 – 4,3112	>1
Dob [godine]	0,09088	0,0297	0,0022	1,0951	1,0332 – 1,1608	>73
Srčano zatajivanje [n/N (%)]	1,61	0,5708	0,0048	5,0028	1,6343 – 15,3146	
PESI bodovni sustav [bodovi]	0,0254	0,009151	0,0055	1,0257	1,0075 – 1,0443	>90
Fibrilacija/undulacija atriya [n/N (%)]	1,7459	0,6602	0,0082	5,7313	1,5713 – 20,9049	
Trajanje bolesti prije hospitalizacije [dani]	-0,07469	0,02864	0,0091	0,928	0,8774 – 0,9816	≤7
Protrombinsko vrijeme	-2,9445	1,1285	0,0091	0,0526	0,0058 – 0,4806	≤0,89
Trombociti [10 ⁹ /L]	-0,00732	0,002817	0,0094	0,9927	0,9872 – 0,9982	≤316
hs-Troponin [ng/L]	0,0141	0,0058	0,0151	1,0142	1,0027 – 1,0258	>17,1
Leukociti [10 ⁹ /L]	0,02644	0,01118	0,018	1,0268	1,0045 – 1,0495	>9,6
NT-proBNP [pg/mL]	0,0000826	0,0000367	0,0244	1,0001	1,0000 – 1,0002	>982
NIV [n/N (%)]	2,4292	1,0803	0,0245	11,3503	1,3661 – 94,3075	

HFNC [n/N (%)]	1,2528	0,6025	0,0376	3,5001	1,0745 – 11,4012	
Saturacija kisikom [%]	-0,04657	0,02294	0,0424	0,9545	0,9125 – 0,9984	<77

Akronimi: HFNC – nosna kanila visokog protoka (eng. high flow nasal cannula); HR – omjer rizika (eng.hazard ratio) ; JIL – jedinica intenzivnog liječenja; NIV – neinvazivna ventilacija; PE – plućna embolija, SE – standardna pogreška (eng.standard error); PESI – indeks ozbiljnosti plućne embolije (eng. pulmonary embolism severity score).

Tablica 20. Čimbenici rizika koji su povezani s većom smrtnošću u bolesnika bez PE

Bez dokazane PE						
Čimbenik rizika	Koeficijent regresije b	SE	P-vrijednost	HR	95% CI of HR	Cut off
Dob [godine]	0,08544	0,01604	<0,0001	1,0892	1,0555–1,1240	>73
Srčano zatajivanje [n/N (%)]	1,4493	0,3144	<0,0001	4,2601	2,3002–7,8899	
NT-proBNP [pg/mL]	0,0000805	0,0000192	<0,0001	1,0001	1,0000–1,0001	>572
Kronično bubrežno zatajivanje [n/N (%)]	1,4581	0,3921	0,0002	4,298	1,9930–9,2684	
Kreatinin [μmol/L]	0,006701	0,00183	0,0002	1,0067	1,0031–1,0103	>122
JIL premještaj [n/N (%)]	1,2198	0,3332	0,0003	3,3866	1,7624–6,5077	
hs-Troponin [ng/L]	0,008912	0,002581	0,0006	1,009	1,0039–1,0141	>17,1
4PEPS bodovni sustav [bodovi]	0,1367	0,04564	0,0027	1,1465	1,0484–1,2538	>4
Neutrofili [$10^9/L$]	0,03157	0,01078	0,0034	1,0321	1,0105–1,0541	>7,77
Limfociti [$10^9/L$]	0,1514	0,05204	0,0036	1,1635	1,0507–1,2884	$\leq 0,87$
Trombociti [$10^9/L$]	0,00417	0,001506	0,0056	0,9958	0,9929–0,9988	≤ 179
Fibrilacija/undulacija atrijska [n/N (%)]	1,057	0,3917	0,007	2,8778	1,3356–6,2008	
Pojednostavljeni Ženevski bodovni sustav [bodovi]	0,4352	0,1681	0,0096	1,5453	1,1117–2,1482	>1
Hemoglobin [g/L]	0,01744	0,007285	0,0167	0,9827	0,9688–0,9968	≤ 126

Antikoagulantna terapija						
[n/N (%)]	0,9728	0,4135	0,0187	2,6452	1,1762–5,9492	
Statini [n/N (%)]	0,8799	0,3753	0,019	2,4107	1,1553–5,0303	
D-dimeri [µg/L]	0,02777	0,01235	0,0246	1,0282	1,0036–1,0534	>9,18
Šećerna bolest [n/N (%)]	0,6973	0,3238	0,0313	2,0083	1,0647–3,7882	
Trajanje bolesti prije hospitalizacije [dani]	0,07139	0,0342	0,0368	0,9311	0,8707–0,9956	≤9
Prethodni tromboembolijski događaj						
[n/N (%)]	1,0538	0,5248	0,0446	2,8685	1,0256–8,0230	

Akronimi: HR – omjer rizika (eng. hazard ratio) ; JIL – jedinica intenzivnog liječenja; PE – plućna embolija, SE – standardna pogreška (eng. standard error); PESI – indeks ozbiljnosti plućne embolije (eng. pulmonary embolism severity score).

U multivarijantnoj Coxovoj regresiji proporcionalnih rizika korištenjem postupne metode, samo su NT-proBNP, dob i protrombinsko vrijeme zadržani kao značajni čimbenici rizika u dihotomnom modelu, a specifične granične vrijednosti povezane su sa svakim. Ovaj kompozitni model nazvan je NAP (eng. NT-proBNP, Age, Prothrombin time) model, predstavljajući početna slova ova tri faktora (eng. NT-proBNP, Age, Prothrombin time). Parametri NAP modela detaljno su prikazani u Tablici 21.

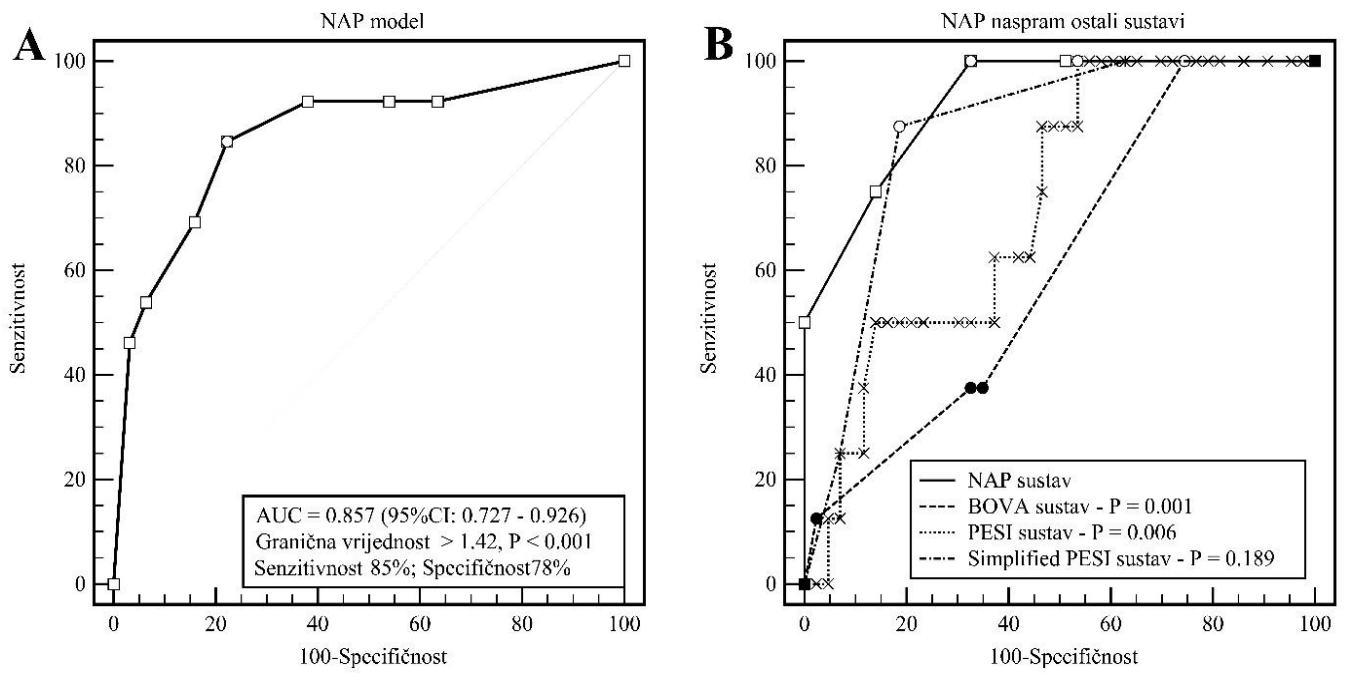
Tablica 21. Koeficijenti multivarijantnog Coxovog regresijskog modela proporcionalnih rizika i razvijen sustav bodovanja

Varijable	Koeficijent u modelu	Prag u modelu	P-vrijednost	HR	Vrijednost varijable	NAP bodovi
NT-proBNP [pg/mL]	1,42	> 972	0,039	4,14	> 572	1
					> 982	2
Godine	1,13	> 73	0,110	3,09	> 73	1
Protrombinsko vrijeme	1,27	≤ 0,89	0,039	3,58	≤ 0,89	1

Akronimi: HR – omjer rizika (eng. hazard ratio).

U usporedbi s postojećim bodovnim sustavima za predviđanje mortaliteta u PE, NAP model je pokazao statistički značajno poboljšanje u predviđanju smrtnosti povezane s PE s AUC od 0,86 (95% CI: 0,76 – 0,93), $p < 0,001$ (Slika 6A). Točnije, pokazao je statistički značajnu superiornost u odnosu na BOVA ($p = 0,001$) i PESI bodovni sustav ($p = 0,006$) dok je pokazao jednaku ili bolju prediktivnost u usporedbi s pojednostavljenim PESI bodovnim sustavom ($p = 0,189$) (Slika 6B).

Analizom ROC krivulje za NAP bodovni sustav, otkrivena je optimalna osjetljivost na granici NAP modela > 2 s omjerom rizika od 17,26 (95% CI: 4,86–61,3; $p < 0,001$). Za NAP model > 2 , 30-dnevna stopa preživljenja bila je $71,4\% \pm 9,9\%$, u usporedbi s $94,4\% \pm 3,1\%$ za niže vrijednosti NAP modela ($p = 0,006$).



Slika 6 – ROC krivulja osjetljivosti, specifičnosti i vrijednosti pragova za smrtnost povezanu s PE: A – originalni NAP model; B – NAP bodovni sustav u odnosu na druge sustave

6. RASPRAVA

Unatoč tome što COVID-19 uzrokuje sklonost tromboembolijskim incidentima, patofiziološki mehanizmi koji uzrokuju poremećaje koagulacijskog sustava, kao i dijagnostički modeli koji bi omogućili učinkovit probir bolesnika s visokim rizikom za razvoj PE još uvijek nisu do kraja razjašnjeni (121). Glavni rezultat provedenog istraživanja je novi CDD-10 bodovni sustav, temeljen na samo tri kliničko-laboratorijska parametra (kronično bubrežno zatajivanje, D-dimeri, 10 dana trajanja bolesti prije hospitalizacije), koji je pokazao najveću točnost u predviđanju PE kod COVID-19 bolesnika.

Prema rezultatima ovog provedenog istraživanja, dijagnostički modeli koji su se dosada koristili za kliničko predviđanje PE u općoj populaciji, pokazali su nisku osjetljivost i specifičnost za predviđanje PE u COVID-19 bolesnika. Na temelju provedenog istraživanja, nije pronađena statistički značajna razlika u godinama, spolu, drugim prisutnim komorbiditetima i biokemijskim parametrima, ishodima te bodovnim sustavima za procjenu vjerojatnosti PE između COVID-19 bolesnika s radiološki verificiranom PE i onih bez PE. S druge strane, kronično bubrežno i srčano zatajivanje, razine trombocita i leukocita, razine troponina, D-dimera i trajanje bolesti prije hospitalizacije bili su statistički značajno viši u COVID-19 bolesnika s radiološki verificiranom PE.

U kohorti bolesnika uključenih u istraživanje kojima je učinjena MSCT angiografija plućne arterije zbog kliničke sumnje na tromboembolijske komplikacije, incidencija PE bila je 28,1%, što je značajno više nego u uobičajenoj populaciji bolesnika koji nemaju COVID-19, a posjećuju hitnu službu zbog zaduhe (160). Dva su moguća objašnjenja za to: COVID-19 je bolest kod koje je povećana mogućnost za razvoj PE te odabir bolesnika kojima je učinjena CTPA jer je PE bila najvjerojatnija klinička dijagnoza (122).

Prema istraživanju Wada i suradnika, incidencija PE među COVID-19 bolesnicima se kretala između 9-12 % između različitih sojeva, ali nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji ili u lokalizaciji PE među ancestralnim sojevima te Alpha, Delta i Omicron varijanti (123). Na temelju podataka iz američkog sustava nadzora javnog zdravlja, rizik od arterijske tromboembolije nije bio značajno veći među COVID-19 bolesnicima prije dostupnosti cjepiva ili tijekom dostupnosti cjepiva u usporedbi s bolesnicima s gripom. S druge pak strane, u usporedbi s bolesnicima s gripom, rizik od VTE bio je znatno veći među COVID-19 bolesnicima (prilagođeni HR, 1,89 [95% CI, 1,68-2,12]) (124). Prema ovim rezultatima, stvarna učestalost PE u svih COVID-19 bolesnika je još uvijek nejasna i vjerojatno podcijenjena.

Problem ili prednost svih dijagnostičkih modela vezanih za kliničko predviđanje PE u pred-COVID eri jest u tome što isključuju mogućnost PE i time smanjuju pretjeranu upotrebu MSCT plućne angiografije. Svaki takav sustav bodovanja temelji se na isključenju PE ili smanjenju broja lažno negativnih rezultata. Stoga nijedan dijagnostički model ne osigurava dobru osjetljivost (ili rezultirajuću visoku pozitivnu prediktivnu vrijednost). Drugo, negativno prediktivne vrijednosti ovih sustava moraju biti precizne.

U ovom provedenom istraživanju, gdje je visoka incidencija PE dosegla preko 28%, za razliku od validacijskih skupina gdje je dosegla 12%, 18 % ili maksimalno 21%, negativna prediktivna vrijednost mora biti čak i pouzdanija (125). Upravo zbog niske osjetljivosti, nijedan bodovni sustav nije pokazao simetrične površine ispod ROC-a. Statistički značajno smanjenje površine ispod ROC-a za postojeće rezultate, podupire našu tezu da u populaciji bolesnika s COVID-om 19, bodovni sustavi za kliničko predviđanje PE nisu dostatni. Specifičnost im je manja, što se i vidi u porastu incidencije PE (prekoračuje dogovoreni intervali) u skupinama s niskom i umjerenom predtestnom kliničkom vjerojatnošću za nastanak PE.

Na temelju istraživanja Voiglaendera i suradnika na bolesnicima umrlim od COVID-a 19 koji su podvrgnuti obdukciji tijekom prvog vala pandemije, razine faktora V Leiden i protrombina G20210A u postmortalnim uzorcima krvi ili tkiva nisu bile povezane s povećanom incidencijom venskog tromboembolizma u toj populaciji bolesnika. Iz toga proizlazi činjenica da se u bolesnika s PE i COVID-om 19 ne preporuča rutinsko testiranje na nasljedne faktore trombofilije iako su potrebne veće validacijske studije koje bi potvrdile ove rezultate (126).

U ovom istraživanju PE je češće uočena u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajivanjem (KBZ) što je u skladu sa istraživanjem Janusa i suradnika. Navedeno se može objasniti povišenjem razine prokoagulantnih čimbenika, smanjenjem endogenih antikoagulanasa i fibrinolitičke aktivnosti, koje time izlaže bolesnike povećanom riziku za stvaranjem ugrušaka i formiranjem tromboza (127).

Za razliku od rezultata našeg provedenog istraživanja, talijansko multicentrično retrospektivno istraživanje Ameria i suradnika među COVID-19 bolesnicima, pokazalo je da kronična bubrežna bolest nije bila prediktivna za pojavnost PE (128).

Međutim, u istraživanju Luua i suradnika, bolesnici s COVID-om 19 i radiološki verificiranom PE češće su imali KBZ nego bolesnici u kojih je MSCT plućna angiografija bila

negativna ($p < 0,03$), potvrđujući rezultate našeg provedenog istraživanja (129). Pored navedenih molekularnih patofizioloških mehanizama, bolesnici s KBZ imaju češće prisutne druge rizične čimbenike povezane s razvojem PE, kao što su kongestivno srčano zatajivanje (CHF, eng. congestive heart failure) i smanjena pokretljivost. U našoj kohorti bolesnika, veća učestalost PE u bolesnika s anamnezom CHF može se objasniti smanjenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, povećanim venskim zastojem i kroničnom kardiovaskularnom upalom (130).

Fauvel i suradnici su ustvrdili da su bolesnici s PE imali dulji period od početka simptoma do hospitalizacije, što je u skladu s rezultatima našeg provedenog istraživanja (131). Također je uočeno je da su razine troponina I (TnI) znatno više u bolesnika s PE. Kao rezultat plućne vaskularne opstrukcije, povećanje tlakova desne klijetke pridonosi dodatnoj dilataciji desne klijetke i posljednjoj ishemiji miokarda, što dovodi do porasta razine TnI (132). Nadalje, PE izaziva porast napetosti u desnoj klijetki i perikardu, što dovodi do konstrikcije koronarnih arterija i uzrokuje djelomičnu ishemiju miokarda i nekrozu miokardijalnih stanica, rezultirajući otpuštanjem TnI. S druge strane, povećane razine troponina Tn I također se mogu vidjeti u sklopu samog COVID-a 19 koji uzrokuje oštećenje miokarda putem neishemijskih srčanih procesa, kao što su akutna respiratorna infekcija, sepsa, sistemska upala, plućna tromboza, srčana adrenergička hiperstimulacija tijekom sindroma citokinske oluje i miokarditisa (132, 133).

U sustavnom pregledu literature koji uključuje četiri studije s ukupno 374 bolesnika, razine srčanog troponina TnI bile su značajno više u bolesnika s teškim oblikom COVID-a 19 u usporedbi s onima bez teškog oblika bolesti (OR 25,6, 95% CI: 6,8–44,5) (134). Nadalje, povišenje TnI kod mnogih bolesnika može biti pogoršano i istodobnim zatajenjem bubrega, što se u našem provedenom istraživanju pokazalo češćim u skupini COVID-19 bolesnika s PE. Iz svega navedenog se može zaključiti da su povišene razine troponina u naših COVID-19 bolesnika s PE uzrokovane višestrukim mehanizmima (135).

Mnogi pacijenti s COVID-om 19 i respiratornim zatajenjem imaju hipoksemiju nesrazmjernu oštećenju pluća, što se može objasniti plućnom „in situ“ trombozom, koja je često puta radiološki nepotvrđena (136). U istraživanju Mirsadraea i suradnika, razine D-dimera se nisu razlikovale između COVID-19 bolesnika sa i bez PE, a koji su bili hospitalizirani u JIL-u (137). To je u suprotnosti s rezultatima našeg provednog istraživanja, ali se može objasniti činjenicom da je kod pacijenata u JIL-u upalna i hiperkoagulabilna komponenta posebno naglašena neovisno o postojanju PE.

Iako je značajan broj istraživanja potvrdio povezanost povišenih razina D-dimera s PE kod COVID-19 bolesnika, samo povećanje razine D-dimera ne može se koristiti za potvrdu dijagnoze PE (138, 139). Ovo je tim više bitno jer su vrijednosti D-dimera povećane čak i kod bolesnika s COVID-om 19 koji nemaju radiološki dokazanu PE zbog prisutne same upale tromba ili koagulopatije povezane s COVID-om 19 (140). S obzirom na navedeno, rezultati našeg istraživanja nisu iznenađujući. Naime, razine D-dimera bile su značajno više u skupini bolesnika s dokazanom PE u usporedbi s bolesnicima bez dokazane PE. Zbog visokih razina D-dimera u COVID-19 bolesnika, čak i u odsutnosti PE, neki autori su preporučili viši prag D-dimera za probir bolesnika kojima je potrebna MSCT plućna angiografija, na temelju Youdenovog indeksa (141).

Klinička sumnja na PE u bolesnika s COVID-19 pnemonijom je često puta smanjena jer znakovi i simptomi same COVID-19 pneumonije mogu oponašati i prikrivati simptome prisutne kod PE koji tada ostaju neprepoznati. Kao rezultat navedenog, stvarna incidencija PE kod bolesnika s COVID-om 19 je vjerojatno podcijenjena, što su i potvrdile obdukcijske studije (142). U retrospektivnom istraživanju Kirscha i suradnika među hospitaliziranim COVID-19 bolesnicima (HCP, eng. hospitalized COVID -19 patients) vrijednost Wellsovog bodovnog sustava od 4 ili više bila je snažno povezana s razvojem PE ($p = 0,04$). Krivulja AUC-ROC za predviđanje PE u HCP, izračunata za optimalnu vrijednost Wellsovog bodovnog sustava između 1 i 2, bila je 0,54, što je niže nego u našoj skupini COVID-19 bolesnika s PE (143).

Istraživanje Scardapanea i suradnika nije pronašlo značajnu povezanost između Wellsova bodovnog sustava i pojavnosti PE u kohorti od 43 HCP, za razliku od revidiranog Ženevskog bodovnog sustava, koji je bio značajno viši u bolesnika s PE nego u bolesnika bez PE (prosjeck 4 + 2 prema 2 + 2, $p = 0,01$) (144).

U istraživanju koje smo proveli revidirani Ženevski bodovni sustav nije pokazao statističku značajnost u razlikovanju COVID-19 bolesnika s ili bez PE. U istraživanju Fritza i suradnika koje je uključivalo 41 HCP, a kojima je urađena MSCT plućna angiografija zbog kliničke sumnje na PE, Wellsov bodovni sustav se nije pokazao klinički koristan u predviđanju PE (145). Iako se Wellsov bodovni sustav nije pokazao pouzdanim u predviđanju PE kod COVID-a 19, široko se koristi za kliničko predviđanje PE u općoj populaciji, stratificirajući bolesnike u tri skupine s niskim (1,3% prevalencija), umjerenim (16,2% prevalencija) i visokim rizikom (37,5% prevalencija) za razvoj PE (146). Wellsov bodovni sustav je pokazao AUC ROC za predviđanje PE u općoj populaciji od 0,632 (95% CI: 0,574–0,691) što je bilo slično našoj kohorti COVID-19

bolesnika s PE (AUC 0,61 (95% CI: 0,54–0,67) (147).

Temeljni nedostatak Wellsovog bodovnog sustava jest uključivanje liječničke subjektivne prosudbe da je "PE najvjerojatnija dijagnoza", što su u svom istraživanju i pokazali Klok i suradnici (148). U liječenju COVID-a 19, liječnici najčešće posumnjaju na PE u bolesnika s hipoksemijom i tahikardijom, čime se ograničava korisnost ovog dijagnostičkog modela u predviđanju PE. Korištenje Wellsovog bodovnog sustava zajedno s razinama D-dimera poboljšava njegovu osjetljivost i specifičnost (148). Kampouri i suradnici su u retrospektivnom istraživanju među HCP pokazali da je vrijednost Wellsovog bodovnog sustava >2 u kombinaciji s vrijednostima D-dimera >3000 ng/L visoko specifična u predviđanju PE s osjetljivošću od 57,1% i specifičnošću od 91,6% (149).

Sve do danas, nisu provedena istraživanja koja bi procijenila točnost 4PEPS bodovnog sustava u kliničkom predviđanju PE u kohorti COVID-19 bolesnika. 4PEPS dijagnostički model je pokazao AUC od 0,63 (95% CI: 0,57–0,69) u našoj kohorti bolesnika, što ukazuje da nije niti specifičan niti osjetljiv za predviđanje PE u COVID-19 bolesnika. U usporedbi s postojećim rezultatima, novi predloženi CDD-10 bodovni sustav, temeljen samo na tri kliničko-laboratorijska kriterija (kronično bubrežno zatajivanje, D-dimeri, 10 dana trajanja bolesti prije hospitalizacije), pokazao je najveću točnost u predviđanju PE, sa svojom AUC-ROC od 0,669 odnosno 0,672. Nijedan od ostala četiri bodovna sustava (revidirani i pojednostavljeni Ženevski bodovni sustav, PERC i Years bodovni sustav) nije dosegao statističku značajnost u našoj kohorti bolesnika te se prema našem provedenom istraživanju ne bi trebali rutinski koristiti za predviđanje PE u COVID-19 bolesnika.

YEARS i PERC dijagnostički modeli se dominantno koriste za isključivanje PE, smanjujući time potrebu za MSCT plućnom angiografijom (6,7). U retrospektivnom istraživanju koje je uključivalo COVID-19 bolesnike s akutnim respiratornim zatajenjem, Porfida i suradnici nisu pronašli razliku u dobi, spolu i vrijednostima PERC bodovnog sustava između COVID-19 bolesnika s pozitivnom MSCT plućnom angiografijom i onih s negativnom MSCT plućnom angiografijom. Ipak, prema rezultatima navedenog istraživanja, vrijednosti D-dimera >1000 ng/mL bile su više u COVID-19 bolesnika s radiološki dokazanom PE (150).

Veliki broj bolesnika bez radiološki potvrđene PE imao je vrijednosti D-dimera >1000 ng/mL i indikaciju za podvrgavanjem MSCT plućnoj angiografiji na temelju YEARS bodovnog sustava (7), što ukazuje da navedeni sustav nije dovoljno osjetljiv niti specifičan. U našem istraživanju nije bilo razlike u vrijednostima YEARS i PERC dijagnostičkih modela između COVID-19 bolesnika s dokazanom PE i onih kojima je PE radiološki isključena.

Slijedom svega navedenog, ovi bodovni sustavi se ne bi trebali rutinski koristiti u probiru COVID-19 bolesnika koji se trebaju podvrgnuti MSCT plućnoj angiografiji zbog kliničke sumnje na PE. Prema rezultatima našeg istraživanja, jedan faktor koji je mogao imati dominantan utjecaj na pouzdanost između ispitivača (IRR, eng. inter-rater reliability) tijekom izračuna kliničke vjerojatnosti za nastanak PE temelji se na liječnikovu subjektivnom dojmu da je "PE prva ili jednako vjerojatna dijagnoza", prilikom prijema bolesnika i nakon uvida u povijest bolesti i klinički status bolesnika. "PE kao prva ili jednako vjerojatna dijagnoza" bila je uglavnom uzeta u obzir ako su bolesnici imali neobjašnjivu zaduhu, razine D-dimera više od očekivanih, niske vrijednosti saturacije kisika u krvi ili nagli pad vrijednosti saturacije kisika u krvi, a koji se nije mogao objasniti istodobnom upalom pluća ili drugim vjerojatnim uzročnim faktorima.

Još jedan značajan rezultat provedenog istraživanja je svakako NAP dijagnostički model, temeljen na samo tri kliničko-laboratorija parametra koji je pokazao statistički značajno poboljšanje u predviđanju smrtnosti povezane s PE među hospitaliziranim COVID-19 bolesnicima. Prema dobivenim rezultatima, dijagnostički modeli koji su se dosada koristili za predviđanje smrtnosti povezane s PE u općoj populaciji, kao što su PESI, sPESI i BOVA model, pokazali su nižu osjetljivost i specifičnost u predviđanju smrtnosti povezane s PE u odnosu na naš predloženi model. NAP dijagnostički model također je pokazao statistički značajnu superiornost u predviđanju smrtnosti povezane s PE u odnosu na BOVA i PESI model, a imao je i nešto bolju prediktivnu točnost u usporedbi s pojednostavljenim PESI modelom no bez statističke značajnosti.

Fu i suradnici su u svom istraživanju pokazali da su COVID-19 bolesnici s PE imali značajno veću smrtnost nego bolesnici bez PE (21,9% naspram 10,7%), sa skupnim omjerom rizika od 2,21 (95% CI 1,30 – 3,76; $P = 0,003$). Osim toga, navedeno istraživanje također je pokazalo da su COVID-19 bolesnici s dokazanom PE češće bili mehanički ventilirani (OR 2,21; 95% CI 1,30 - 3,75; $P = ,003$) i hospitalizirani u JIL-u što bi moglo objasniti povećanu stopu mortaliteta u skupini s PE (151).

U našem istraživanju nismo pronašli statistički značajnu razliku u sveukupnoj stopi preživljenja i prisutnosti popratne PE. Ipak, prema rezultatima našeg provednog istraživanja bolesnici s PE su pokazali čak i veću vjerojatnost preživljavanja nego bolesnici bez PE. Jedno od mogućih objašnjenja za to mogla bi biti činjenica da su bolesnici s dokazanom PE primali terapijske doze antikoagulantne terapije u trajanju od najmanje tri do šest mjeseci, za razliku od ostalih bolesnika koji su primali samo profilaktičke doze antikoagulantne terapije. Drugi mogući razlog za ovakve rezultate jest činjenica da u istraživanje nisu uključeni bolesnici koji su direktno zaprimljeni u JIL zbog teškog oblika COVID-a 19, a mogli su imati PE koja nije detektirana prilikom prijema. Prema našem provedenom istraživanju smrtnost, dob bolesnika, razine NT-proBNP-a i troponina, broj trombocita, prisutnost fibrilacije atrijske i zatajivanja srca, kao i premještaj u JIL, utjecali su na preživljenje među svim skupinama COVID-19 bolesnika.

Istraživanja Wang i suradnika je pokazalo da su osobe koje su preboljele COVID-19 imale povećani rizik od nastanka cerebrovaskularnih bolesti, aritmija, upalnih bolesti srca, ishemijske bolesti srca, tromboembolijskih poremećaja i velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (MACE, eng. major acute cardiovascular events) (152).

Istraživanje Rodriguesa i suradnika koje je uspoređivalo pet dijagnostičkih modela za predviđanje smrtnosti od akutne PE među COVID-19 bolesnicima pokazalo je da PESI model ima bolju prediktivnu vrijednost za predviđanje 30-dnevne smrtnosti od ESC modela i sPESI modela, dok nije nađena statistički značajna razlika između PESI, BOVA (z test = 1,05, p = 0,295) i FAST dijagnostičkog modela (153).

U retrospektivnom kohortnom istraživanju Ozdena i suradnika koje je uključivalo bolesnike s akutnom PE povezanom s COVID-om 19, ukupni pojednostavljeni Mastora model predviđao je rizik rane smrtnosti od PE s vjerojatnošću od 0,740 (95% CI = 0,603). -0,877), što je također niže od našeg predloženog NAP modela (154).

Moreno i suradnici su pokazali da bolesnici s PE povezanom s COVID-om 19 imaju češće segmentalne/subsegmentalne PE, manje učestalost disfunkciju desne klijetke (7,7% naspram 17,7%; p = 0,007) i viši sPESI model (1,66 naspram 1,11; p < 0,001) nego pacijenti s PE bez COVID-a 19. Osim toga, navedeno istraživanje je pokazalo da je potreba za mehaničkom ventilacijom bila značajno češća među bolesnicima s PE povezanom s COVID-om 19, ali je smrtnost u bolnici bila rjeđa (155).

Jedno od pitanja koje ostaje diskutabilno svakako je koliko dugo bolesnici s PE povezanom s COVID-om 19 trebaju uzimati antikoagulantnu terapiju zbog činjenice da COVID-19 potiče hiperkoagulabilno stanje. Na temelju istraživanja Stevensa i suradnika, recidivirajuća VTE i incidencija CTEPH (eng. chronic thromboembolic pulmonary hypertension) kod COVID-19 bolesnika bili su čak i niži u usporedbi s bolesnicima bez COVID-a 19 i provociranom PE. Stoga se prekid antikoagulantne terapije nakon tri mjeseca kod COVID-19 bolesnika čini razumnom kliničkom odlukom (156).

Provedeno istraživanje pokazalo je da je prediktivna vrijednost dijagnostičkih modela za predviđanje smrtnosti od PE u općoj populaciji oslabljena među hospitaliziranim COVID-19 bolesnicima zbog preklapanja simptoma PE i COVID-a 19, ali je također ukazala na potrebu za boljom stratifikacijom u pogledu kratkotrajnog rizika od smrtnosti među ovom skupinom bolesnika. Novi NAP dijagnostički model pokazao je najveću prediktivnu točnost u predviđanju smrtnosti povezane s PE među COVID-19 bolesnicima. Prema našem istraživanju, produljeno uzimanje antikoagulantne terapije kod COVID-19 bolesnika s dokazanom PE mogao bi biti jedan od razloga boljeg preživljenja u ovoj skupini bolesnika.

7. ZAKLJUČCI

1. U provedenom istraživanju hospitalizirani COVID-19 bolesnici kojima je radiološki dokazana PE imali su značajno duži period trajanja bolesti kod prijema u odnosu na bolesnike bez radiološki dokazane PE te su imali statistički značajno više razine D-dimera i hs-troponina.
2. Skupina bolesnika s dokazanom PE također je imala više vrijednosti trombocita i leukocita te statistički značajno veću učestalost kroničnog bubrežnog i srčanog zatajivanja.
3. CDD-10 bodovni sustav, temeljen samo na tri kliničko-laboratorijska parametra, pokazao je najveću točnost u predviđanju PE među hospitaliziranim COVID-19 bolesnicima.
4. Prema našem istraživanju prethodno korišteni dijagnostički modeli za predviđanje PE u općoj populaciji imaju nisku osjetljivost i specifičnost u populaciji bolesnika s COVID-om 19 te se ne bi trebali rutinski koristiti.
5. Prisutnost istodobne PE nije utjecala na preživljenje među hospitaliziranim COVID-19 bolesnicima.
6. Čimbenici rizika koji su bili povezani s povećanim mortalitetom u svim skupinama uključivali su dob bolesnika, razine NT-proBNP-a i troponina, broj trombocita, prisutnost fibrilacije atrijske, zatajivanja srca te premještaj u JIL.
7. Protrombinsko vrijeme i kronično bubrežno zatajivanje bili su povezani s povećanim mortalitetom samo u skupini COVID-19 bolesnika koja nije imala PE, dok je uporaba NIV-a ili HFNC-a utjecala na mortalitet u skupini bolesnika koja je imala PE.
8. Dob, razina NT-pro BNP-a te protrombinsko vrijeme su se pojavili kao čimbenici rizika za smrtnost u svim skupinama.
9. Novorazvijeni NAP dijagnostički model, koji uključuje tri kliničko-laboratorijska parametra (NT-proBNP, dob i protrombinsko vrijeme), pokazao je obećavajuću prediktivnu točnost za smrtnost povezanu s PE u COVID-19 bolesnika, nadmašujući postojeće sustave bodovanja koji su se koristili u općoj populaciji.

8. LITERATURA

1. Cavagna E, Muratore F, Ferrari F. Pulmonary Thromboembolism in COVID-19: Venous Thromboembolism or Arterial Thrombosis? *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(4):e200289.
2. Poor HD. Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19. *Chest*. 2021;160(4):1471-80.
3. Scudiero F, Silverio A, Di Maio M, Russo V, Citro R, Personeni D, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: prevalence, predictors and clinical outcome. *Thromb Res*. 2021;198:34-9.
4. Zou Y, Guo H, Zhang Y, Zhang Z, Liu Y, Wang J, et al. Analysis of coagulation parameters in patients with COVID-19 in Shanghai, China. *Biosci Trends*. 2020;14(4):285-9.
5. Guo DJ, Zhao C, Zou YD, Huang XH, Hu JM, Guo L. Values of the Wells and revised Geneva scores combined with D-dimer in diagnosing elderly pulmonary embolism patients. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(8):1052-7.
6. Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Smithline HA, Plewa MC, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *J Thromb Haemost*. 2008;6(5):772-80.
7. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet*. 2017;390(10091):289-97.
8. Roy PM, Friou E, Germeau B, Douillet D, Kline JA, Righini M, et al. Derivation and Validation of a 4-Level Clinical Pretest Probability Score for Suspected Pulmonary Embolism to Safely Decrease Imaging Testing. *JAMA Cardiol*. 2021;6(6):669-77.
9. Porfidia A, Talerico R, Mosoni C, Porceddu E, Pola R. CT Pulmonary Angiography for the Diagnosis of Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19: When, Why, and for Who? *Radiology*. 2021;299(3):E287.
10. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603.
11. Shi P, Ren G, Yang J, Li Z, Deng S, Li M, et al. Clinical characteristics of imported and second-generation coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases in Shaanxi outside Wuhan, China: a multicentre retrospective study. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e238.
12. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.

13. Lee HY, Park YJ, Lee SE, Yoo HN, Kim IH, No JS, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 transmission during a movie theater outbreak in Incheon in the Republic of Korea, November 2021: a retrospective study. *Osong Public Health Res Perspect.* 2024;15(1):45-55.
14. Prather KA, Wang CC, Schooley RT. Reducing transmission of SARS-CoV-2. *Science.* 2020;368(6498):1422-4.
15. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology.* 2019;16(1):69.
16. Sigrist CJ, Bridge A, Le Mercier P. A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2. *Antiviral Res.* 2020;177:104759.
17. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80 e8.
18. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74.
19. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42.
20. Rocklöv J, Sjödin H, Wilder-Smith A. COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures. *J Travel Med.* 2020;27(3).
21. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls.* Treasure Island (FL)2024.
22. Xu YH, Dong JH, An WM, Lv XY, Yin XP, Zhang JZ, et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Infect.* 2020;80(4):394-400.
23. 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 cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
24. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46(5):854-87.

25. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e35.
26. Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):404-12.
27. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75(7):1730-41.
28. Rachele H, Malak G, Houry P, Marc H, Sacha S, Yara G, et al. Mortality risk in patients with obesity and COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2024:155812.
29. Mortensen SJ, Gjerding LAM, Exsteen MB, Benfield T, Larsen R, Clausen FB, et al. Reduced susceptibility to COVID-19 associated with ABO blood group and pre-existing anti-A and anti-B antibodies. *Immunobiology.* 2023;228(4):152399.
30. Jacobi A, Chung M, Bernheim A, Eber C. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. *Clin Imaging.* 2020;64:35-42.
31. Kaufman AE, Naidu S, Ramachandran S, Kaufman DS, Fayad ZA, Mani V. Review of radiographic findings in COVID-19. *World J Radiol.* 2020;12(8):142-55.
32. Benmalek E, Elmhamdi J, Jilbab A. Comparing CT scan and chest X-ray imaging for COVID-19 diagnosis. *Biomed Eng Adv.* 2021;1:100003.
33. Gil-Rodriguez J, Perez de Rojas J, Aranda-Laserna P, Benavente-Fernandez A, Martos-Ruiz M, Peregrina-Rivas JA, et al. Ultrasound findings of lung ultrasonography in COVID-19: A systematic review. *Eur J Radiol.* 2022;148:110156.
34. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano.* 2020;14(4):3822-35.
35. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102-8.
36. Li Y, Yao L, Li J, Chen L, Song Y, Cai Z, et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(7):903-8.
37. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* 2020;92(9):1518-24.

38. Jacofsky D, Jacofsky EM, Jacofsky M. Understanding Antibody Testing for COVID-19. *J Arthroplasty*. 2020;35(7S):S74-S81.
39. Dutta NK, Mazumdar K, Gordy JT. The Nucleocapsid Protein of SARS-CoV-2: a Target for Vaccine Development. *J Virol*. 2020;94(13).
40. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-92 e6.
41. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
42. Zaidi S, Nguyen D, Harky A. COVID-19, ECMO, and respiratory infection: A new triad? *J Card Surg*. 2022;37(11):3619-22.
43. Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R, et al. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med*. 2021;49(4):598-622.
44. Mahase E. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ*. 2021;375:n2713.
45. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-71.
46. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-26.
47. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1827-37.
48. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):1317-29.
49. Zhou R, Johnson KE, Rousseau JF, Rathouz PJ, Consortium NC. Comparative Effectiveness of Dexamethasone in Treatment of Hospitalized COVID-19 Patients during the First Year of the Pandemic: The N3C Data Repository. *medRxiv*. 2022.
50. Kaafarani HMA, El Moheb M, Hwabejire JO, Naar L, Christensen MA, Breen K, et al. Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients With COVID-19. *Ann Surg*. 2020;272(2):e61-e2.
51. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020;318(6):F1454-F62.

52. Zhou X, Cheng Z, Luo L, Zhu Y, Lin W, Ming Z, et al. Incidence and impact of disseminated intravascular coagulation in COVID-19 a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2021;201:23-9.
53. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220-32.
54. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(5):416-27.
55. Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG, et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(Suppl 3):S276-S84.
56. Di Nisio M, van Es N, Buller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet.* 2016;388(10063):3060-73.
57. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2363-71.
58. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Munzel T, Konstantinides SV, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J.* 2020;41(4):522-9.
59. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation.* 2012;125(17):2092-9.
60. Anderson FA, Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I9-16.
61. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013;122(10):1712-23.
62. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Canas I, Riera A, Valdes M, et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2009;101(3):478-82.
63. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet.* 2006;367(9516):1075-9.
64. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, et al. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation.* 2011;124(13):1435-41.

65. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol.* 1971;28(3):288-94.
66. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res.* 2000;48(1):23-33.
67. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart.* 2011;97(6):473-8.
68. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkiene J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):226-41.
69. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019;54(3).
70. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(6):700-6.
71. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman MV, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4186-95.
72. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2105-8.
73. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest.* 2000;118(1):33-8.
74. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2015;22(10):1127-37.

75. Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012;25(3):243-51.
76. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(16):1788-830.
77. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4208-18.
78. 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.
79. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006;144(3):165-71.
80. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2006;95(4):715-9.
81. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO, Didier D, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J.* 1999;13(6):1365-70.
82. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol.* 2001;115(1):150-2.
83. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology.* 2003;227(2):455-60.
84. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2317-27.
85. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(3):505-21.

86. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdonczyk O, Kozłowska M, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(9):907-13.
87. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijalkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2002;90(5):507-11.
88. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;108(18):2191-4.
89. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. *Heart Lung*. 2015;44(4):327-34.
90. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007;116(4):427-33.
91. Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, et al. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med*. 2013;61(3):330-8.
92. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(4):e010324.
93. Kohn CG, Mearns ES, Parker MW, Hernandez AV, Coleman CI. Prognostic accuracy of clinical prediction rules for early post-pulmonary embolism all-cause mortality: a bivariate meta-analysis. *Chest*. 2015;147(4):1043-62.
94. Donze J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008;100(5):943-8.
95. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1383-9.
96. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-93.
97. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother*. 2010;44(6):994-1002.

98. Becattini C, Agnelli G. Treatment of Venous Thromboembolism With New Anticoagulant Agents. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(16):1941-55.
99. Ucar EY. Update on Thrombolytic Therapy in Acute Pulmonary Thromboembolism. *Eurasian J Med*. 2019;51(2):186-90.
100. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1997;80(2):184-8.
101. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36(10):605-14.
102. Tafur AJ, Shamoun FE, Patel SI, Tafur D, Donna F, Murad MH. Catheter-Directed Treatment of Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Modern Literature. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(7):821-9.
103. Bajaj NS, Kalra R, Arora P, Ather S, Guichard JL, Lancaster WJ, et al. Catheter-directed treatment for acute pulmonary embolism: Systematic review and single-arm meta-analyses. *Int J Cardiol*. 2016;225:128-39.
104. Keeling WB, Sundt T, Leacche M, Okita Y, Binongo J, Lasajanak Y, et al. Outcomes After Surgical Pulmonary Embolectomy for Acute Pulmonary Embolus: A Multi-Institutional Study. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(5):1498-502.
105. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(9):1358-64.
106. Sakr Y, Giovini M, Leone M, Pizzilli G, Kortgen A, Bauer M, et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2020;10:124.
107. Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, Fournier L, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J*. 2020;56(1).
108. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, 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):1089-98.
109. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):1123-30.

110. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8.
111. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8.
112. Vesconi S, Rossi GP, Pesenti A, Fumagalli R, Gattinoni L. Pulmonary microthrombosis in severe adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1988;16(2):111-3.
113. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel MP, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2021;298(2):E70-E80.
114. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome : Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):350-61.
115. Spyropoulos AC, Weitz JI. Hospitalized COVID-19 Patients and Venous Thromboembolism: A Perfect Storm. *Circulation*. 2020;142(2):129-32.
116. Spearman P. Diagnostic testing for SARS-CoV-2/COVID19. *Curr Opin Pediatr*. 2021;33(1):122-8.
117. Bujang MA, Sa'at N, Sidik T, Joo LC. Sample Size Guidelines for Logistic Regression from Observational Studies with Large Population: Emphasis on the Accuracy Between Statistics and Parameters Based on Real Life Clinical Data. *Malays J Med Sci*. 2018;25(4):122-30.
118. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2004;44(5):503-10.
119. Klok FA, Kruisman E, Spaan J, Nijkeuter M, Righini M, Aujesky D, et al. Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2008;6(1):40-4.
120. Li M, Gao Q, Yu T. Kappa statistic considerations in evaluating inter-rater reliability between two raters: which, when and context matters. *BMC Cancer*. 2023;23(1):799.
121. Watchmaker JM, Goldman DT, Lee JY, Choi S, Mills AC, Toussie D, et al. Increased Incidence of Acute Pulmonary Embolism in Emergency Department Patients During the COVID-19 Pandemic. *Acad Emerg Med*. 2020;27(12):1340-3.
122. Rindi LV, Al Moghazi S, Donno DR, Cataldo MA, Petrosillo N. Predictive scores for the diagnosis of Pulmonary Embolism in COVID-19: A systematic review. *Int J Infect Dis*. 2022;115:93-100.

123. Wada N, Li Y, Gagne S, Hino T, Valtchinov VI, Gay E, et al. Incidence and severity of pulmonary embolism in COVID-19 infection: Ancestral, Alpha, Delta, and Omicron variants. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(48):e36417.
124. Lo Re V, 3rd, Dutcher SK, Connolly JG, Perez-Vilar S, Carbonari DM, DeFor TA, et al. Association of COVID-19 vs Influenza With Risk of Arterial and Venous Thrombotic Events Among Hospitalized Patients. *JAMA*. 2022;328(7):637-51.
125. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129(12):997-1005.
126. Voigtlaender M, Edler C, Gerling M, Schadler J, Ondruschka B, Schroder AS, et al. Thromboembolic events in deceased patients with proven SARS-CoV-2 infection: Frequency, characteristics and risk factors. *Thromb Res*. 2022;218:171-6.
127. Janus N, Mahe I, Launay-Vacher V, Laroche JP, Deray G. Renal function and venous thromboembolic diseases. *J Mal Vasc*. 2016;41(6):389-95.
128. Ameri P, Inciardi RM, Di Pasquale M, Agostoni P, Bellasi A, Camporotondo R, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: characteristics and outcomes in the Cardio-COVID Italy multicenter study. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(7):1020-8.
129. Luu IHY, Kroon FPB, Buijs J, Krdzalic J, de Kruif MD, Leers MPG, et al. Systematic screening for pulmonary embolism using the YEARS algorithm in patients with suspected COVID-19 in the Emergency Department. *Thromb Res*. 2021;207:113-5.
130. Wadhwa V, Gutta NB, Trivedi PS, Chatterjee K, Ahmed O, Ryu RK, et al. In-Hospital Mortality Benefit of Inferior Vena Cava Filters in Patients With Pulmonary Embolism and Congestive Heart Failure. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211(3):672-6.
131. Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, Mika D, Pommier T, Pace N, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3058-68.
132. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(5):1632-6.
133. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*. 2000;102(2):211-7.

134. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(3):390-1.
135. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318(5):H1084-H90.
136. Gattinoni L, Marini JJ. Isn't it time to abandon ARDS? The COVID-19 lesson. *Crit Care.* 2021;25(1):326.
137. Mirsadraee S, Gorog DA, Mahon CF, Rawal B, Semple TR, Nicol ED, et al. Prevalence of Thrombotic Complications in ICU-Treated Patients With Coronavirus Disease 2019 Detected With Systematic CT Scanning. *Crit Care Med.* 2021;49(5):804-15.
138. Laouan Brem F, Asmae B, Amane Y, Bouazzaoui MA, Chaymae M, Rasras H, et al. Diagnostic Accuracy of D-Dimers for Predicting Pulmonary Embolism in COVID-19-Patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;27:10760296211057901.
139. Galland J, Thoreau B, Delrue M, Neuwirth M, Stepanian A, Chauvin A, et al. White blood count, D-dimers, and ferritin levels as predictive factors of pulmonary embolism suspected upon admission in noncritically ill COVID-19 patients: The French multicenter CLOTVID retrospective study. *Eur J Haematol.* 2021;107(2):190-201.
140. Gorog DA, Storey RF, Gurbel PA, Tantry US, Berger JS, Chan MY, et al. Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(7):475-95.
141. Kearon C, de Wit K, Parpia S, Schulman S, Afilalo M, Hirsch A, et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability. *N Engl J Med.* 2019;381(22):2125-34.
142. Wichmann D. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):1030.
143. Kirsch B, Aziz M, Kumar S, Burke M, Webster T, Immadi A, et al. Wells Score to Predict Pulmonary Embolism in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Am J Med.* 2021;134(5):688-90.
144. Scardapane A, Villani L, Bavaro DF, Passerini F, Ianora AAS, Lucarelli NM, et al. Pulmonary Artery Filling Defects in COVID-19 Patients Revealed Using CT Pulmonary Angiography: A Predictable Complication? *Biomed Res Int.* 2021;2021:8851736.
145. Polo Friz H, Gelfi E, Orenti A, Motto E, Primitz L, Donzelli T, et al. Acute pulmonary embolism in patients presenting pulmonary deterioration after hospitalisation for non-critical COVID-19. *Intern Med J.* 2021;51(8):1236-42.

146. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997;350(9094):1795-8.
147. Coelho J, Divernet-Querieraud M, Roy PM, Penalzoza A, Le Gal G, Trinh-Duc A. Comparison of the Wells score and the revised Geneva score as a tool to predict pulmonary embolism in outpatients over age 65. *Thromb Res*. 2020;196:120-6.
148. Klok FA, Zidane M, Djurabi RK, Nijkeuter M, Huisman MV. The physician's estimation 'alternative diagnosis is less likely than pulmonary embolism' in the Wells rule is dependent on the presence of other required items. *Thromb Haemost*. 2008;99(1):244-5.
149. Kampouri E, Filippidis P, Viala B, Mean M, Pantet O, Desgranges F, et al. Predicting Venous Thromboembolic Events in Patients with Coronavirus Disease 2019 Requiring Hospitalization: an Observational Retrospective Study by the COVIDIC Initiative in a Swiss University Hospital. *Biomed Res Int*. 2020;2020:9126148.
150. Porfidia A, Mosoni C, Talerico R, Porceddu E, Lupascu A, Tondi P, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Which Diagnostic Algorithm Should We Use? *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:714003.
151. Fu Z, Bai G, Song B, Wang Y, Song H, Ma M, et al. Risk factors and mortality of pulmonary embolism in COVID-19 patients: Evidence based on fifty observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(45):e29895.
152. Wang W, Wang CY, Wang SI, Wei JC. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. *EClinicalMedicine*. 2022;53:101619.
153. Rodrigues T, Silva BV, Placido R, Mendonca C, Urbano ML, Rigueira J, et al. Comparison of 5 acute pulmonary embolism mortality risk scores in patients with COVID-19. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022;39:100984.
154. Ozden Sertcelik U, Ozkan E, Sertcelik A, Karalezli A. The relation between thrombus burden and early mortality risk in inpatients diagnosed with COVID-19-related acute pulmonary embolism: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):345.
155. Franco-Moreno A, Brown-Lavalle D, Campos-Arenas M, Rodriguez-Ramirez N, Munoz-Roldan C, Rubio-Aguilera AI, et al. Acute phase characteristics and long-term complications of pulmonary embolism in COVID-19 compared to non-COVID-19 cohort: a large single-centre study. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):25.

156. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(6):2247-59.

9. SAŽETAK

Uvod: Potreba za MSCT angiografijom plućne arterije kako bi se isključila PE temelji se na bodovnim sustavima u kombinaciji s mjerenjima D-dimera. Cilj ovog istraživanja je bio analizirati nove kliničke i laboratorijske parametre, usporediti postojeće te predložiti novi bodovni sustav za kliničko predviđanje PE u hospitaliziranih COVID-19 bolesnika. Također smo analizirali kliničke i laboratorijske parametre te usporedili tri bodovna sustava koji se trenutno koriste (BOVA, PESI i sPESI bodovni sustav) za predviđanje smrtnosti povezane s PE.

Metode: Provedeno je retrospektivno opservacijsko istraživanje koje je uključivalo 270 hospitaliziranih COVID-19 bolesnika kojima je urađena MSCT angiografija plućne arterije zbog kliničke sumnje na PE. Izračunati su modificirani Wellsov, revidirani Ženevski, pojednostavljeni Ženevski, YEARS, 4PEPS i PERC bodovni sustavi te je izračunata površina ispod ROC (AuROC, eng. area under the receiver operating curve) za svaki od spomenutih bodovnih sustava. Podatci o mortalitetu uključenih bolesnika dobiveni su iz matičnog ureda.

Rezultati: Ukupna incidencija PE među hospitaliziranim COVID-19 bolesnicima bila je 28,1%. Grupa pacijenata s PE imala je značajno dulje trajanje bolesti prilikom hospitalizacije, (10 naspram 8 dana, $p = 0,006$); više razine D-dimera, (10,2 naspram 5,3 $\mu\text{g/L}$, $p < 0,001$); te veći udio kroničnog bubrežnog zatajivanja, (16% prema 7%, $p = 0,041$). Samo su 4PEPS i modificirani Wellsov bodovni sustav postigli statističku značajnost u predviđanju PE među hospitaliziranim COVID-19 bolesnicima. Predložili smo novi CDD 10 bodovni sustav koji uključuje tri varijable i to kronično bubrežno zatajivanje, D-dimere i 10 dana trajanja bolesti prije hospitalizacije: *C* kao kronično bubrežno zatajivanje (0,5 bodova ako je prisutno), *D* kao D-dimeri (negativni, 1,5 boda ako su uredne vrijednosti, 2 boda ako su vrijednosti iznad 10,0 $\mu\text{g/L}$) i *D-10* kao 10. dan bolesti koji nosi 2 boda ako bolest traje više od 10 dana prije hospitalizacije ili 1 bod ako bolest traje dulje od 8 dana. CDD-10 bodovni sustav bio je u rasponu od -1,5 do 4,5 i pokazao je AuROC od 0,672, $p < 0,001$ na graničnoj vrijednosti od 0,5, dok je bodovni sustav 4PEPS pokazao AuROC od 0,638, a modificirani Wellsov bodovni sustav 0,611. Klinička vjerojatnost PE bila je niska (0%) kada je vrijednost CDD-10 bodovnog sustava bila negativna, umjerena (24%) za CDD-10 u rasponu 0-2,5 i visoka (43%) kada je bila veća od 2,5. Tijekom razdoblja praćenja umrlo je 57 od 270 bolesnika. Unatoč većem postotku preživjelih pacijenata s PE (82,7%) u odnosu na one koji nemaju PE (77,1%), nije pronađena statistička značajnost ($P=0,337$). Novopredloženi NAP dijagnostički model koji uključuje NT-proBNP (1 bod ako je >572 pg/mL, 2 boda ako je >982 pg/mL), dob (1 bod ako je >73 godine) i protrombinsko vrijeme (1 bod ako je $\leq 0,89$) pokazao se kao bolji prediktor mortaliteta povezanog s PE, nadmašivši prethodno korištene BOVA i PESI bodovne sustave s površinom ispod ROC od 0,86.

Zaključci: Iz navedenih rezultata je vidljivo da je potrebna bolja stratifikacija rizika među hospitaliziranim COVID-19 bolesnicima koji zahtijevaju MSCT angiografiju plućne arterije zbog kliničke sumnje na PE. Naš novi predloženi CDD-10 bodovni sustav je pokazao najveću točnost u predviđanju PE kod hospitaliziranih COVID-19 bolesnika. NAP dijagnostički model, koji uključuje tri lako dostupne varijable, pokazao je najveću točnost u predviđanju smrtnosti povezane s PE među hospitaliziranim COVID-19 bolesnicima.

10. SUMMARY

Introduction: The need for performing computed tomography pulmonary angiography (CTPA) to rule out pulmonary embolism (PE) in hospitalized COVID-19 patients (HCP) is determined by a combination of clinical scores and D-dimer values. This study aimed to evaluate the effectiveness of existing and proposed scoring models for detecting PE in HCP, while also examining unique clinical and laboratory features. Furthermore, it involved the evaluation of new clinical and laboratory data, as well as comparison among three established scoring systems (BOVA score, PESI score, and sPESI score) used to predict mortality associated with PE.

Methods: A retrospective study was conducted on 270 hospitalized COVID-19 patients (HCPs) who received CT pulmonary angiography (CTPA) for suspected pulmonary embolism (PE). Various scoring systems including Modified Wells, Revised Geneva, Simplified Geneva, YEARS, 4-Level Pulmonary Embolism Clinical Probability Score (4PEPS), and PE rule-out criteria (PERC) were utilized to assess the patients. The area under the receiver operating characteristic curve (AuROC) was determined as part of the analysis. Mortality data for the observed patients was obtained from the Registrar's office.

Results: In our analysis of HCPs, the overall prevalence of pulmonary embolism (PE) was determined to be 28.1%. The PE group exhibited elevated D-dimer levels (10.2 versus 5.3 $\mu\text{g/L}$, $p < 0.001$), a higher incidence of preexisting chronic renal failure (16% vs 7%, $p = 0.041$), and a notably longer duration of COVID-19 symptoms upon hospital admission (10 vs 8 days, $p = 0.006$). Notably, only the modified Wells score and the 4PEPS score were found to be statistically significant in differentiating between HCPs with and without PE. To enhance predictive accuracy, we introduced a novel (CDD-10) scoring system. This composite score incorporates three key parameters: The scoring system includes C for chronic kidney failure (0.5 points if detected), D for D-dimers (-1.5 points if within normal range, 2 points if above 10.0 $\mu\text{g/L}$), and D-10 representing the duration of illness prior to hospital admission (2 points for over 10 days or 1 point for more than 8 days). The CDD-10 scoring system spans from -1.5 to 4.5 and exhibited an area under the curve (AuROC) of 0.672 at a threshold of 0.5, surpassing the AuROC values of both the 4PEPS score (0.638) and Modified Wells score (0.611). The probability of pulmonary embolism (PE) was categorized as minimal (0%) for negative CDD-10 scores, medium (24%) for scores between 0 and 2.5, and elevated (43%) for scores above 2.5. During the monitoring period, there were recorded 57 deaths among a total of 270 patients; however, survival rates showed no statistically significant difference between those with PE (82.7%) compared to those without PE (77.1%), with a p-value of $P=0.337$. Furthermore, we proposed a new risk assessment model

named NAP that integrates NT-proBNP levels (>572 pg/mL contributing one point or >982 pg/mL adding two points), Age (>73 years counting one point), and Prothrombin time ratio (>0.89 receiving one point). The NAP model emerged as a superior predictor with an area under the curve (AUC) value of 0.86, surpassing existing BOVA and PESI scores in predictive accuracy.

Conclusions: Hospitalized COVID-19 patients (HCPs) requiring CTPA for suspected PE necessitate enhanced risk stratification. Our recently introduced CDD-10 assessment exhibits enhanced precision in forecasting pulmonary embolism in patients admitted with SARS-CoV-2 infection. The NAP scoring system, encompassing three readily available criteria, exhibits heightened precision in forecasting mortality resulting from PE.

11. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime: Mijo Meter

Datum i mjesto rođenja: 05. listopada 1990., Split, Hrvatska

Narodnost: Hrvat

Državljanstvo: hrvatsko

Obrazovanje

1997.-2005. Osnovna škola Stjepana Radića, Imotski

1999.-2005. Osnovna glazbena škola fra Ivan Glibotić, Imotski

2005.-2009. Matematička gimnazija Dr. Mate Ujevića u Imotskom

2009.-2015. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, stručni naziv: doktor medicine

2019.-2022. Poslijediplomski doktorski studij Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, studijski program: Klinička medicina utemeljena na dokazima

Stručna usavršavanja i certifikati

2018.-2023. Specijalizacija iz kardiologije, Klinički bolnički centar Split

03/2024 - 06/2024. Visiting Professional Trainee Program - UTHealth Houston

School: McGovern Medical School, UTHealth Houston, Department/Division: ACTAT (Center for Advanced Cardiopulmonary Therapies and Transplantation)/ Research

2018. USLS BL 1 Provider (Ultrasound life support course) - Winfocus, Zagreb.

2019. EHRA (European Heart Rhythm Association) Collaborative Course " Clinical cardiac electrophysiology and interventional treatment of tachyarrhythmias", Zagreb.

2023. HFA (Heart Failure Association) "Advanced Heart Failure Course, Vienna.

2022. Left ventricular assist system (LVAS) Surgical Course - Abbott, Germany.

2023. Impella Assistance - Introduction into clinical practice - Abiomed, Gemelli Rome.

2022. EACTAIC/ECHO course (European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology and

Intensive Care, Zagreb.

2023. VAD (Ventricular Assist Device) Coordinator Course - Abbott, Vienna.

Zaposlenja

2015.-2018. Nastavni zavod za Hitnu medicinu grada Zagreba, doktor medicine - izvanbolnička hitna služba

2018.-2023. Klinika za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Split

Specijalizant kardiologije

2023.- trenutno: Klinika za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Split-

Specijalist kardiologije

Nastavna aktivnost

2022.- Suradničko zvanje naslovnog predavača pri Sveučilišnom odjelu zdravstvenih studija Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu: znanstveno područje Biomedicina i zdravstvo, znanstveno polje Kliničke medicinske znanosti, znanstvena grana Kardiologija

Popis radova

Radovi u časopisima, znanstveni i pregledni radovi

1. **Meter, Mijo**; Jurišić Zrinka; Fabijanić Damir. Recurrence of cardiac myxoma three decades after first extraction - never say never. *Med Ultrason.* 2024 Jun 21;26(2):217-8. doi: 10.11152/mu-4401.
2. **Meter, Mijo**; Borovac Josip, Andelo. A Refractory Electrical Storm after Acute Myocardial Infarction: The Role of Temporary Ventricular Overdrive Pacing as a Bridge to ICD Implantation. *Pathophysiology.* 2024 Jan 14;31(1):44-51. doi:10.3390/pathophysiology31010004
3. **Meter, Mijo**; Barcot, Ognjen; Jelicic, Irena; Gavran, Ivana; Skopljanac, Ivan; Parcina, Mate Zvonimir; Dolic, Kresimir; Ivelja, Mirela Pavicic. Revision of Clinical Pre-Test Probability Scores in Hospitalized Patients with Pulmonary Embolism and SARS-CoV-2 Infection. // *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 24

- (2023), 1; 18, 11 doi:10.31083/j.rcm2401018 (međunarodna recenzija, članak, znanstveni)
4. **Meter, Mijo**; Kuzmić Prusac, Ivana; Glavaš, Duška; Meter, Diana.
Acute respiratory failure on a low dose of amiodarone – is it an underdiagnosed and undertreated condition?. // *Respiratory Medicine Case Reports*, 34 (2021), 101500, 4 doi:10.1016/j.rmcr.2021.101500 (međunarodna recenzija, kratko priopćenje, znanstveni)
 5. **Meter, Mijo**; Gavran, Ivana; Bajo, Diana; Duplančić, Darko.
An unusual case of acute myopericarditis after the first dose of capecitabine: Need for new cardioprotective strategies and risk stratification. // *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 59 (2021), 12; 775-779 (međunarodna recenzija, kratko priopćenje, znanstveni)
 6. **Meter, Mijo**; Meter, Diana; Čeprija, Toni; Perković, Dijana.
Left Atrial Myxoma and Antiphospholipid Syndrome - A Case Report. // *International Journal of Angiology* (2021) doi:10.1055/s-0041-1740103 (međunarodna recenzija, online first)
 7. Bayes-Genis A, Krljanac G, Zdravković M, Ašanin M, Stojšić-Milosavljević A, Radovanović S, Kovačević TP, Selaković A, Milinković I, Polovina M, Glavaš D, Srbinovska E, Bulatović N, Miličić D, Čikeš M, Babić Z, Šikić J, Kušljugić Z, Hudić LD, Arfsten H, Meems LMG, Metra M, Rosano G, Seferović PM; **Young Investigators of the Peptide for Life Initiative**. The 'peptide for life' initiative in the emergency department study. *ESC Heart Fail*. 2023 Dec 13. doi: 10.1002/ehf2.14625 (sudjelovanje kao Young Investigator)

Drugi radovi u časopisima

8. Kristić, Ivica; Crnčević, Nikola; Pivac, Velimir; **Meter, Mijo**; Bajo, Diana; Vuković, Ivica.
Desnostrano srčano popuštanje uzrokovano medijastinalnim limfomom koji infiltrira desni atrij i ventrikul. // *Cardiologia Croatica*, 13 (2018), 11-12; 463-463 doi:10.15836/ccar2018.463 (domaća recenzija, članak, ostalo)
9. **Meter, Mijo**; Sušilović Grabovac, Zora; Vuković, Ivica; Gudelj, Ivan; Crnčević, Nikola; Runjić, Frane.
Rijetki slučaj metastatskog pleuropulmonalnog sinovijalnog sarkoma s opstrukcijom

- mitralnog zaliska: prikaz slučaja. // *Cardiologia Croatica*, 13 (2018), 11-12; 468-468
doi:10.15836/ccar2018.468 (domaća recenzija, članak, ostalo)
10. Budincevic, Hrvoje; **Meter, Mijo**; Crnac, Petra; Kordic, Kresimir; Marjanovic, L; Galic, Edvard; Demarin, Vida.
Intima-media thickness and coronary artery bypass grafting surgery. // *Neurosonology and Cerebral Hemodynamics.*, 13 (2017), 1; 5-11 (recenziran, članak, ostalo)
11. Glavaš, D., Bilalić, A., Karačić, A., Lozo, M., **Meter, M.**, Parčina, M.Z. (2022).
Electrical storm in acute stent thrombosis: a case report. *Cardiologia Croatica*, 17 (9-10), 286-286.
12. **Meter, M.**, Sušilović Grabovac, Z., Melada, A., Katić, J., Mustapić, I., Baković Kramarić, D. (2019). Unruptured non-coronary sinus of Valsalva aneurysm – case report. *Cardiologia Croatica*, 14 (3-4), 51-51
13. Katić, J., **Meter, M.**, Melada, A., Mustapić, I., Lišnić, V., Baković Kramarić, D. (2019). Flail aortic valve leaflet due to high-voltage electrical injury. *Cardiologia Croatica*, 14 (3-4), 85-85.
14. Mustapić, I., **Meter, M.**, Katić, J., Lišnić, V., Sušilović Grabovac, Z., Anić, A., Baković Kramarić, D. (2019). Percutaneous occlusion of malignant left atrial appendage in patient with recurrent ischemic stroke. *Cardiologia Croatica*, 14 (3-4), 91-91.
15. Parčina, ZM., **Meter, M.**, Katić, J., Blaslov, V. (2018).
Diffuse large B cell pericardial lymphoma: a case report. *Cardiologia Croatica*, 13 (11-12):469.
16. **Meter, M.**, Anić, A., Brešković, T., Jurišić, Z., Borovina, A. (2018)
Ablation for supraventricular tachycardia in a pregnant woman without using X-ray fluoroscopy: a case report. *Cardiologia Croatica*, 13 (11-12):335.
17. Bajo, D., Begović, A., Borić, K., **Meter, M.**, Perković, D. Giant cell arteritis in a patient with bilateral parotid swelling as the first sign of the disease: a case report. *Reumatizam*, 2 (75-80):66.

Sažeci sa skupova

Sažeci u zbornicima i časopisima

18. Črnac, Petra; **Meter, Mijo**; Sedlić, Marija; Milošević, Marina; Budinčević, Hrvoje
A spontaneous carotid artery dissection in a ballet dancer ; A case report. // 57th
International Neuropsychiatric Pula Congress - Abstract book
Pula, Hrvatska, 2017. str. 93-94 (poster, podatak o recenziji nije dostupan, sažetak,
ostalo)
19. Budinčević, Hrvoje; **Meter, Mijo**; Črnac, Petra; Kordić, Krešimir; Marjanović, Luka;
Demarin, Vida. Intima media thickness and coronary artery bypass grafting surgery. //
57th International Neuropsychiatric Pula Congress - Abstract book
Pula, Hrvatska, 2017. str. 91-92 (poster, podatak o recenziji nije dostupan, sažetak,
ostalo)

Predavanja na stručnim skupovima

Kongres Intenzivne medicine s međunarodnim sudjelovanjem „Dileme i mitovi intenzivne - Beli Manastir, listopad, 2023 - aktivni sudionik.

Sudjelovanje u znanstvenim projektima

Peptids for life (European society of Cardiology - ESC). Sep 2022 - Present. Associated with University Hospital Centre Split. (Co - Investigator).

EORP - AFIII Registry (European Society of Cardiology). Feb 2019 - Present. Associated with University Hospital Centre Split. (Co - Investigator).

Central Eastern Europe QCC project database (European Society of Cardiology). March 2024 - Present. Associated with University Hospital Centre Split. (Co - Investigator).

Članstva u strukovnim organizacijama

Hrvatska liječnička komora

Hrvatski liječnički zbor

Hrvatsko kardiološko društvo

Hrvatsko društvo mladih liječnika HLZ-a

CRO DOCs - sportska udruga Hrvatskog liječničkog zbora

HFA (Heart Failure Association) Silver Member

ACVC (Acute Cardiovascular Care) Silver Member

ACVC (Acute Cardiovascular Care) Young Member

Poznavanje stranih jezika

Engleski jezik: napredno

Njemački jezik: osnovno