

# SUDSKOMEDICINSKA PROCJENA PLUĆNE TROMBOEMBOLIJE SA SMRTNIM ISHODOM

---

Orlić, Andrija

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:763514>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Andrija Orlić

SUDSKOMEDICINSKA PROCJENA PLUĆNE TROMBOEMBOLIJE SA

SMRTNIM ISHODOM

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Andrija Orlić

SUDSKOMEDICINSKA PROCJENA PLUĆNE TROMBOEMBOLIJE SA

SMRTNIM ISHODOM

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

Mentor rada: Izv.prof.dr.sc. Valter Stemberga

Komentor: Dr. sc. Ivan Šoša, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u  
sastavu:

1. prof.dr.sc. Dražen Cuculić, dr.med.
2. prof.dr.sc. Dražen Kovač, dr.med.
3. izv.prof.dr.sc. Sanja Štifter, dr.med.

Rad sadrži 25 stranica, \_\_\_\_\_slika, 1 tablicu, 18 literaturnih navoda.

# Sadržaj rada

1	Uvod.....	1
1.1	Plućna embolija .....	1
1.1.1	Rizični faktori za povećano zgrušavanje krvi .....	2
1.1.2	Simptomatologija plućne embolije.....	2
2	Svrha rada .....	4
3	Pregled literature na zadanu temu .....	5
3.1	Venski tromboembolizam(plućna tromboembolija i duboka venska tromboza).....	5
3.2	Dijagnostičke metode .....	5
3.2.1	Osnovni pristup pacijentu sa sumnjom na PE.....	6
3.2.2	Specifične dijagnostičke pretrage za plućnu emboliju .....	8
3.3	Posmrtno dokazivanje plućne embolije .....	10
3.3.1	Makroskopski pregled pacijenta umrlog od plućne embolije u sudskoj medicini .....	10
3.3.2	Mikroskopska i imunohistokemijska postmortalna dijagnostika plućne tromboembolije .....	12
3.3.3	Novi dijagnostički alati za postmortalnu dijagnostiku plućne tromboembolije.	14
4	Rasprava.....	17
5	Zaključci .....	19
6	Sažetak .....	21
7	Sumarry.....	22

8	Literatura.....	23
9	Životopis .....	26

## **Popis skraćenica i akronima**

PE - plućna embolija

PTE- plućna tromboembolija

DVT - duboka venska tromboza

EKG - elektrokardiogram

VTE - venska tromboembolija

KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest

RTG - rendgenogram

V/Q - ventilacijsko/perfuzijsko

CTPA - kompjuterizirano tomografska plućna angiografija

MPMCTA - multifazna postmortalna CT angiografija

MR - magnetna rezonanca

# 1 Uvod

## 1.1 Plućna embolija

Pojam plućna embolija (PE) označava pojavu potpune ili djelomične opstrukcije plućne arterije ili njezinih ogranaka određenim materijalom koji može potjecati iz različitih izvora. Embol označava određenu masu koja cirkulira krvlju od mjesta nastanka pa sve do konačnog odredišta gdje može prouzročiti djelomičnu ili potpunu opstrukciju krvnih žila. Emboli mogu biti formirani od mnogih endogenih i egzogenih materijala poput kapljica masti, zraka, amnijske tekućine, komadića tumorskog tkiva, kolesterola iz aterosklerotskih plakova, komadića koštane srži te najčešće iz tromba pa taj proces nazivamo tromboembolijom. Tromboza označava zaživotni proces stvaranja ugruška od elemenata prethodno tekuće krvi. Za nastanak tromboembola mora biti prisutan jedan ili više uvjeta iz Virchowovog trijasa: zastoj krvi, oštećenje intime stijenke vene i hiperkoagulabilnost krvi. Plućni tromboembolizam većinom potječe iz embola nastalih raspadanjem tromba porijeklom iz dubokih vena nogu, dok rjeđe iz periuterinih i periprostatičnih vena. Fibrinolitički sustav većinu nastalih tromba uspješno razgradi, ali ukoliko dođe do propagacije rasta tromba te otrgnuća stvoreni su uvjeti za nastanak venskoga embolusa. U tom slučaju najčešće dolazi do nastanka plućne tromboembolije (PTE), dok u pojedinim slučajevima mogu nastati paradoksalna embolija ili jašući embol. Paradoksalna embolija može nastati u slučaju postojanja otvora u srčanoj stijenci pa umjesto u plućima, embolus arterijskom krvlju završava u nekom drugom organu poput bubrega, slezene ili mozga. Jašući embolus je entitet kod kojega embolus zapne na račvištu plućne arterije te tu stvara otpor protoku krvi. (1, 2)



### 1.1.1 Rizični faktori za povećano zgrušavanje krvi

Faktori rizika za duboku vensku trombozu (DVT) i PE jesu sva stanja koja stvaraju ili povećavaju uvjete za stvaranje stavki iz Virchowljevog trijasa. Ugrožene su sve osobe starije dobi od 60 godina, osobe sa kardijalnom insuficijencijom, atrijskom fibrilacijom i pušači. Nastanku tromba ujedno pogoduju trauma, opekline, upalna stanja, autoimune bolesti, operacije, imobilizacija, trajni venski kateter, malignitet, pretilost, oralni kontraceptivi, trudnoća te neki lijekovi poput modulatora estrogenskih receptora. Hiperkoagulabilna stanja te nasljedne bolesti i sindromi koji sadrže poremećaje fibrinolitičkog sustava također spadaju pod rizične faktore. Ovdje spadaju antifosfolipidni sindrom, manjak antitrombina III, mutacija faktora V. Leiden, trombocitopenija i tromboza inducirana heoparinom, hereditarni fibrinolitički defekti, hiperhomocisteinemija, povećanje faktora VIII, povećanje faktora XI, povećanje von Willebrandova faktora, paroksizmalna noćna hemoglobinurija, manjak proteina C, manjak proteina S i G-A genska varijanta protrombina. (3, 4, 5)

### 1.1.2 Simptomatologija plućne embolije

Klinička slika plućne tromboembolije ovisi o veličini opstrukcije plućne arterije i njezinih ogranaka, te o posljedičnoj ishemiji plućnoga parenhima. Najčešći simptomi jesu pojava pleuralne boli u prsima, kašalj praćen hemoptizom i pojava dispneje. Može se još manifestirati tahipnejom, tahikardijom, bradikardijom, kratkoćom daha, vrtoglavicom, a u teškim slučajevima u kojima dolazi do opterećenja desnog srca sinkopom ili kardiorespiratornim zastojem. U slučaju da tromboembol začepi 60% promjera plućnih arterija ili više nastupit će iznenadna smrt. Zbog često nespecifičnih simptoma dijagnostika plućne embolije je komplicirana, čime se može objasniti veliki postotak smrtnih slučajeva, te tek posmrtnom otkrivanju uzroka smrti. (1, 2, 3)

Postavljanje dijagnoze plućne tromboembolije je često veoma kompleksno, jer se klinička slika najčešće preklapa sa mnogim drugim stanjima. Sumnja se postavlja na temelju kliničkog statusa, može biti naglašen 2. ton nad pulmonalnim ušćem, te promjenama u EKG-u, povezanih sa nekim od rizičnih faktora. Konačna dijagnoza postavlja se na nalazu ventilacijsko/perfuzijske scintigrafije, CT angiograma i plućne angiografije. (4)

## 2 Svrha rada

Svrha ovoga rada je prikazati plućnu tromboemboliju kao jedan od najvećih izazova u medicinskoj dijagnostici. Zbog nespecifične kliničke slike često dolazi do krivog dijagnosticiranja ili zamjene simptoma plućne tromboembolije za neke najčešće srčane simptome, što u konačnici može dovesti do nagle smrti pacijenta. U ovom radu opisan je pristup medicinskoj obdukciji od strane sudske medicine, te moderne tehnologije koje se mogu koristiti u posmrtnom dokazivanju plućne tromboembolije.

### 3 Pregled literature na zadanu temu

#### 3.1 Venski tromboembolizam (plućna tromboembolija i duboka venska tromboza)

Plućna tromboembolija i duboka venska tromboza jesu dva entiteta koja se mogu objediniti jednim imenom – venski tromboembolizam (VTE). VTE je multifaktorijalna bolest definirana kombinacijom naslijeđenih i okolišnih faktora. Njihova karakteristika je rast tromba koji prelaze u tromboembole, i koji mogu uzrokovati različite ispade funkcija pojedinih organa, a ponajviše pluća. Zbog nespecifične kliničke slike VTE je jedna od najčešće nedijagnosticiranih patologija, sa zaživotnim postotkom dijagnosticiranih slučajeva od samo 10% do 30%. Karakteristično je ujedno za VTE da incidencija izrazito raste sa godinama što je povezano sa promjenama organa, kardiovaskularnim promjenama i promjenama koagulacijskog i fibrinolitičkog sustava. Najčešći uzrok nastanka VTE jesu posttraumatska i postoperacijska stanja. Skupine pacijenata najčešće pogođenih s VTE jesu srčani bolesnici, pacijenti sa neoplazmatskom bolešću, te pacijenti dugo vezani uz krevet i s prijelomima proksimalnog dijela natkoljenice. (6)

#### 3.2 Dijagnostičke metode

Plućna embolija se u osnovi teško prepoznaje zbog vrlo varijabilne simptomatologije koja varira zbog mnogih promjenjivih faktora. Simptomi PE ovise o promjeru zahvaćenosti plućne arterije ili njenih ogranaka koji dovode krv u pluća i o općem zdravstvenom stanju pacijenta koje može prikrivati simptome PE. Postoje slučajevi gdje nije bilo nikakvih simptoma uz prisutnost asimptomatske PE koja se otkrila slučajno, kao i najtežeg oblika u kojem je prva i jedina manifestacija bolesti bila nagla smrt, koja se povezuje sa potpunim prekidom protoka krvi kroz najveće ogranke plućne arterije. Najčešći simptomi koji se povezuju uz teže oblike

PE jesu bol u prsima, gušenje i otežano disanje, kratkotrajni gubitak svijesti, te pojava kašlja sa hemoptizom. (4)

### 3.2.1 Osnovni pristup pacijentu sa sumnjom na PE

Za postavljanje dijagnoze PE potrebno je odmah u početku diferencijalno dijagnostički odrediti ostala stanja i bolesti koje se mogu zamijeniti sa PE. Moramo otkloniti mogućnost postojanja nekog drugog stanja u prsnom košu koji bi odavao simptome nalik plućnom embolizmu. Od srčanih bolesti slične simptome možemo naći kod ishemijskih promjena na srcu, te znakova srčanog popuštanja srca, tipično desnostranog. Od promjena na plućima moramo razlikovati nalaz pneumotoraksa, egzacerbacije KOPB-a, akutnog plućnog sindroma i pneumonije. Nakon anamneze, fizikalnog nalaza i postavljanja kliničke sumnje na PE, koriste se posebni sustavi bodovanja kojima se utvrđuje klinička vjerovatnost za prisutnost PE. Kriteriji, koji se nazivaju Wellsovim kriterijima, pomažu nam smjestiti pacijente u rizične kategorije, te nam pomažu u određivanju daljnje dijagnostike i liječenju. Prema dobivenom broju bodova pacijente se smješta u jednu od tri kategorije prema visini vjerojatnosti za PE te tako imamo nisku, srednju i visoku vjerojatnost za PE. (4, 6)

Rezultati rutinskih laboratorijskih nalaza najčešće nisu od velike koristi za dijagnostiku PE, ali mogu ukazivati na neku drugu patologiju. Pulsna oksimetrija je jednostavna i brza tehnika za procjenu oksigenaciju krvi, a ako je pacijent hipooksigeniran to nam može biti jedan od znakova za PE.

EKG nalaz pacijenta može nam ukazivati karakteristične znakove opterećenosti desne strane srca. Najčešći nalaz povezan sa PE je sinus tahikardija. Nalazimo izražene zupce S u 1. odvodu, te Q u 3. odvodu, te negativan T val u 3 odvodu. S1Q3T3 nalazimo samo u do 10% ljudi sa PE.

RTG torakalnih organa je najčešće normalan, ali zasjenjena mogu prikazivati područja fokalnih infiltrata, atelektaze, elevaciju hemidijafragme ili pleuralni izljev, desnostrano uvećanje srčane sjene, ali sam nalaz ne može nam biti dokaz postojanja PE.

Tablica 1. Wellsovi kriteriji za određivanje kliničkog rizika za PE.

Klinički znakovi i simptomi DVT	3
Vjerovatnost PE kao prve dijagnoze	3
Puls > 100 otkucaja/min	1,5
Imobilizacija ≥ 3 dana ili operacija u zadnja 4 tjedna	1,5
Prethodna PE ili DVT	1,5
Hemoptiza	1
Malignitet (uključujući i one koji su završili s onkološkom terapijom unutar 6 mjeseci)	1

Tablica 1. prikazuje bodovanje prema Wellsovim kriterijima za PE gdje zbroj prisutnih faktora ukazuje na vjerojatnost PE. Velika vjerojatnost > 6; Srednja vjerojatnost 2–6; Mala vjerojatnost < 2. (4)

Sljedeći korak u dijagnostici PE nakon postavljanja osnovane sumnje je primjena neinvazivnih i invazivnih metoda za potvrđivanje dijagnoze. Kod pacijenata nakon kliničkog zaključivanja o postojanju niske ili srednje vjerojatnosti za prisutnost PE, prelazi se na neke od karakterističnih metoda za konačnu dijagnostiku PE, dok kod visoke vjerojatnosti za PE najčešće se odmah kreće sa antikoagulantnom terapijom.

### 3.2.2 Specifične dijagnostičke pretrage za plućnu emboliju

Specifične dijagnostičke pretrage za otkrivanje PE možemo podijeliti na one koje su invazivne te na neinvazivne. Najčešće se primjenjuju neinvazivne metode čija je prednost lak pristup i relativno dobra dijagnostička sposobnost. U neinvazivne metode spadaju vađenje D-dimera, ultrasonografija uz primjenu dopplera, V/Q plućna scintigrafija, CTPA, ehokardiografija, te postoji mogućnost izvođenja koagulacijskih testova. U invazivne dijagnostičke pretrage spada plućna angiografija kao još uvijek najspecifičnija i najbolja metoda za dijagnosticiranje PE.

D-dimer je protein produkt fibrinolize koji nam ukazuje na postojanje trombotske aktivnosti u tijelu. Izrazito je senzitivna te nam je dobar pokazatelj postojanja DVT ili PE. Međutim, ne dokazuje postojanje istih jer može biti povišen i kod osoba bez poremećaja hiperkoagulabilnosti. Dobar nam je pokazatelj njegova niska vrijednost koja isključuje PE.

Ultrazvuk srca s obojenim doplerom omogućuje nam prikazivanje protoka u krvnim žilama, te je dobra dijagnostička metoda za otkrivanje DVT. Ultrazvučni pregled srca veoma je značajan u pogledu procjene stanja pacijenta; može se prikazati uvećanje desne klijetke, poremećaj kontraktilnosti, te mjeriti tlakovi unutar komora. Mogu se pronaći i trombotske mase unutar komora ili u šupljim venama. Primjenom transfagealnog ultrazvuka često je moguće detektirati i samo mjesto tromboembolijske opstrukcije.

Plućna angiografija je najtočniji test za otkrivanje PE-a. Može se koristiti ako druga ispitivanja nisu pokazala jasne rezultate ili u slučaju visoke vjerojatnosti prema Wellsovim kriterijima. V/Q plućna scintigrafija je metoda koja koristi radioaktivni materijal kako bi prikazala u kojim dijelovima pluća su protok zraka (ventilacija) i protok krvi (perfuzija) održani.

CT angiografija je radiološka metoda prikaza krvnih žila primjenom radiosenzitivnog kontrasta uz istovremeno snimanje koja omogućuje prikaz prohodnosti krvnih žila, a u slučaju PE mjesto i stupanj opstrukcije. (4)



### 3.3 Posmrtno dokazivanje plućne embolije

Kao jedna od mogućih manifestacija PE je iznenadna smrt. U podlozi same smrti nalazi se kritična opstrukcija plućne arterije ili njezinih velikih ogranaka. Neuspjeh u dijagnosticiranju bolesti nastaje zbog teškoće u prepoznavanju često neizbježnog izvora embolijskog događaja. Uloga sudske medicine je dokazati PE kao uzrok smrti te otkriti uzrok nastanka poremećaja koagulacije i nastanka tromba, te posljedično otkidanja tromboembolusa.

#### 3.3.1 Makroskopski pregled pacijenta umrlog od plućne embolije u sudskoj medicini

Prilikom sudsko medicinske obdukcije tijela pacijenta sa klinički postavljenom sumnjom na PE-u kao uzrok smrti, obdukciji treba pristupiti sa razmišljanjem o mogućem uzroku nastanka samog tromboembolusa. Od mogućih uzroka u većini slučajevima radi se o embolusima porijekla dubokih vena nogu, ali ne smije se zanemariti niti mogućnost postojanja trombotske mase unutar šupljih vena ili srčanih komora. Tipičan pregled za otkrivanje DVT donjih ekstremiteta počinje palpacijom i kompresijom u području potkoljenice i natkoljenice kada možemo dobiti nalaz migracije tromba kao dokaz za postojanje trombotske aktivnosti. Tipično se provodi mjerenje opsega potkoljenica i natkoljenica jer se uz flebotrombozu dubokih vena nogu nerijetko javlja oticanje nogu. Otežavajuća okolnost kod ove vrste pregleda može biti pretilost pacijenta ili nepomičnost trombotske mase, pa nam sama palpacija nije dovoljno senzitivna metoda. Zbog toga je potrebno prilikom medicinske obdukcije direktno vizualizirati vene nogu. Direktna vizualizacija vena potkoljenica vrši se obdukcijom potkoljenica. Moguća sjela DVT jesu na razini femoralnih i ilijačnih vena koja su najčešća, ali postoji mogućnost nastanka i u potkoljeničnim venama. Začepljenje vena natkoljenice najčešće vrlo rano pokazuje znakove venske staze i upale, pa se i klinički češće dijagnosticira, dok je nalaz začepjenja vena potkoljenice rijetko klinički dijagnosticiran, već tek na medicinskoj obdukciji. Problem koji se javlja uz tešku dijagnostiku venske tromboze

vena potkoljenice je i rizik od proksimalne propagacije i nastanka masivne embolije. Od ostalih mogućih sjela koja mogu biti izvor embolusa važno je ispitati i pregledati venske plexuse zdjelice, koje su kao izvor embolusa opisane u literaturi. Na kraju sljedi pregled donje i gornje šuplje vene, te srčanih šupljina koje u rijetkim slučajevima mogu biti jedino mjesto prisutstva trombotske aktivnosti. Najspecifičiji nalaz za PE je nalaz tromboembola u plućnoj arteriji, koji se nalazi kod akutnog nastanka i iznenadne smrti. Dodatni nalaz su česti mali tromboemboli u ograncima plućne arterije koji nam mogu ukazivati na kroničnost procesa, koji je okončan masivnim tromboembolom i začepljenjem velikog ogranka.

Od ostalih pretraga pri medicinskoj obdukciji, kod sumnje na PE, potrebno je izmjeriti veličinu desne klijetke i debljinu stijenke desne klijetke, gdje nam hipertrofija stijenke može ukazivati u prilog dugotrajnije opstrukcije plućnoga protoka, a uvećanja desne klijetke u prilog akutnog procesa i opterećenja desnog srca zbog opstrukcije glavnog stabla plućne arterije. (7, 8, 9, 10)

### 3.3.2 Mikroskopska i imunohistokemijska postmortalna dijagnostika plućne tromboembolije

Mikroskopski nalaz tromba te njegova imunohistokemijska analiza izuzetno su vrijedni alati u domeni sudske medicine jer nam omogućavaju svrstavanje pri obdukciji pronađenih tromba prema vremenu njihova nastanka. Pomaže nam u otkrivanju uzročno-posljedične povezanosti PE sa traumatskim događajima, povezanost između PE kao uzročnika kardiovaskularnih smrti, te može koristiti kao dokaz kod pacijenata koji su bolnički liječeni zbog neke druge bolesti.

Možda i najvažnija uloga sudske medicine u posmrtnoj obradi pacijenata sa PE je dokaz kroniciteta same bolesti. Za uzimanje kvalitetnih uzoraka potrebno je provesti temeljitu sekciju pluća fiksiranih u formalinu.. Prati se grananje plućne arterije te temeljito uzimaju uzorci iz pojedinih ogranaka. Karakteristično se više pozitivnih nalaza dobiva u donjim lobusima pluća što se može povezati sa boljom prokrvljenosti donjih dijelova pluća.

Mikroskopska histološka analiza nam služi da primjenom posebnih bojila i njihovom analizom pod mikroskopom dokažemo prisutnost i starost embolijskog događaja. Nastanak i razvoj tromba možemo podijeliti u tri različite faze, prema kojima možemo odrediti starost tromba ili embolusa. Prva faza započinje oštećenjem endotela i nakupljanjem krvi koja stvara trombocitni čep uz nakupljanje fibrina izgleda poput linija. Eritrocite nalazimo sačuvane i aglomerirane. Moguć je nalaz piknoze bijelih krvnih stanica, kao i uvećane jezgre monocita. Druga faza nastavlja se na prvu i karakterizirana je rastom endotelnog pupoljka i prodiranjem fibroblasta unutar tromba. U ovoj fazi dominantni su makrofazi ispunjeni hemosiderinom i fibrinom. Površina tromba prekrivena je endotelom, te se po njemu nalaze raspadnuti dijelovi bijelih krvnih stanica. Treća faza starenja tromba karakterizirana je trombom ispunjenim hijalinom sa središnjim šupljinama. Ukoliko dolazi do starenja i organizacije tromba, nalazimo kolagen i elastin koji postupno zamjenjuju eritrocite i fibrin.

Nalaz malenih organiziranih tromba u perifernim ograncima plućne arterije mogu nam poslužiti kao dokaz prethodne PE. Oni su zapravo otkinuti komadići tromba koji se prethodno zaustavio na grananju većih ogranaka. Čvrsti su dokaz jedne ili više epizoda PE, te nam mogu pomoći u kontroli i praćenju obitelji i rodbine pokojnika. Obdukcijski nalaz nam u ovom slučaju služi kao upozorenje za potrebne preventivne preglede kod obitelji da bismo spriječili nastanak smrtnog ishoda.

Metoda imunohistokemije nadopunjuje se na mikroskopsku analizu tromba, a odnosi na proces lokalizacije specifičnih antigena u tkivu, pomoću ciljno usmjerenih protutijela, koristeći osnovni princip u imunologiji da se određeno protutijelo veže i prepoznaje samo ciljni antigen. Izrazito je pogodna kod dokazivanja starosti tromba jer specifično nalazi pojedine sastavnice tromba. Ograničenje ove metode je da se koristi na tkivima koja su prethodno prošla fiksiranje, a fiksacija mijenja prirodu proteina, može dovesti do njihove križne povezanosti, što može dovesti do pogreške u ispitivanju.

Prije samog postupka imunohistokemijskog ispitivanja provodi se fiksacija tkiva, a najčešće se koristi formaldehid. Nakon toga slijedi uklapanje tkiva u parafin, te rezanje tkiva u tanke rezove pogodne za daljnje proučavanje. Zatim se koriste različita poliklonalna antitijela na pojedine sastavnice tromba, te njihovim nalazima možemo odrediti u kojoj fazi organizacije je tromb. To nam sve omogućuje da kronološki možemo odrediti vrijeme nastanka tromba. Ova metoda korisna je kada postoji potreba za točnim određivanjem vremena nastanka PE, kako bismo dokazali točan uzrok smrti u pacijenta; na primjer da li je PE dovela do naglog kardiovaskularnog zatajenja. (7, 11, 12)

### 3.3.3 Novi dijagnostički alati za postmortalnu dijagnostiku plućne tromboembolije

Kao nadopuna ili potpuna zamjena za klasičnu sudsko medicinsku obdukciju, danas se mogu koristiti razne radiološke tehnike za prikazivanje DVT i PE. U primjeni su danas ultrasonografija, posmrtna CT dijagnostika (PMCT), te magnetna rezonanca. Prednost ovih metoda je u slučajevima kada se ne ishodi dopuštenje za obavljanje obdukcije od strane obitelji. U tom slučaju ove metode mogu biti jedini dokaz uzroka smrti u bolnicama, ili pri sumnji na greške u liječenju i posljedično moguće sudske tužbe. Metode su izrazito pogodne i u djece s nepoznatim uzrokom smrti.

Primjenjivana kao zasebna dijagnostička metoda ili u kombinaciji sa medicinskom obdukcijom, PMCT dijagnostika veoma je korisna metoda koja može uvelike pomoći u donošenju dokaza i zaključaka o uzroku smrti. Može se koristiti zasebno ili u kombinaciji sa CT angiografijom za prikaz krvnih žila.

PMCT angiografija je radiološka metoda koja primjenom kontrasta unutar krvnih žila može prikazati prohodnost odnosno začepljenja unutar kardiovaskularnog sustava. Kontrastno sredstvo primjeni se direktno u femoralnu venu, te se slojevito slika prsni koš. Specifičnost posmrtnog snimanja je mogućnost primjene kontrasta direktno u lijevu klijetku što omogućuje bolje raspoređivanje kontrasta u tijelu. Prikaže se grananje grudnih krvnih žila, te ispadi u punjenju krvnih žila koji nam ukazuju na prisutnost tromba. Kod akutne PE možemo imati nalaz centralnog zasjenjenja, ili perifernog zasjenjenja koje se pruža preko većine lumena krvne žile. Kod kronične PE nalaz može prikazivati višestruke lumene i rekanalizaciju, ili ispad punjenja djelomične rubne površine lumena. PMCT angiografija kao metoda posmrtnog dokazivanja tromboembolijskog incidenta korisna je u dokazivanju tromba i embolusa unutar plućnih krvnih žila, a nedostatak joj je prikazivanje ishodišta samog procesa. Za prikaz venskoga sustava prednost u odnosu na PMCT angiografiju ima multifazna postmortalna CT

angiografija (MPMCTA). MPMCTA je lako primjenjiva tehnika koja se sastoji od primjene jednog klasičnog snimka i tri različite faze angiografije: arterijske faze, venske faze i dinamičke faze. Ova tehnika omogućuje dijagnozu većine kardiovaskularnih patologija, jer nativno CT snimanje i s injekcije kontrastnog agensa osiguravaju visoku dijagnostičku osjetljivost sličnu kliničkoj CT angiografiji. Ovaj protokol ne istražuje specifično venski sustav nogu i ruku kao najčešćih mjesta izvora embolusa, ali ovaj dijagnostički alat pruža veliku mogućnost primjene i u tu svrhu. MPMCTA se pokazala kao vrlo korisna metoda za primjenu kod pacijenata u kojih je otežana klasična obdukcija poput pretilih osoba, te osoba sa edemom ekstremiteta. Prije obdukcijsko snimanje može pomoći forenzičkom patologu pri pronalasku ispravne mjesta procesa u venskom sustavu donjih ekstremiteta i prepoznavanje venskog tromba za naknadni histološki pregled. (13, 14, 15, 16, 17)

Magnetna rezonanca (MR) kao metoda u sudskoj medicini može biti pogodna kod prikazivanja mekih tkivnih struktura. Kod sumnje na VTE korisna nam je mogućnost MR za razlikovanje unutarnjih karakteristika pojedinih vrsta tkiva. Ona nam omogućuje da možemo slikovnom dijagnostikom prikazati razliku između za života nastalih tromba te posmrtnih procesa koagulacije koji nastaju. Nakon dokaza prisutnosti tromba nastalih za života potrebna je daljnja obdukcijska obrada (18).

Ultrasonografija je u kliničkoj medicini našla svoje mjesto u dijagnostici širokog spektra različitih bolesti. Pogodna je za dokazivanje izvora VTE zbog jednostavnog pristupa natkoljenici kao mjestu najčešćeg nastanka tromba. Prednost ove metode je i u mogućnosti prikazivanja tromba u malim venama unutar mišića. Posmrtna primjena ultrasonografije u području abdomena i prsnog koša ima ograničenje zbog nakupljenog zraka. Punkcija pod kontrolom ultrazvuka, za uzimanje uzoraka tkiva, jedna je od mogućnosti ove metode u slučaju nemogućnosti dobivanja uzorka drugim putem.(7)

Kombinacija novih dijagnostičkih slikovnih metoda u kombinaciji s histološkim i imunohistokemijskim istraživanjem može integrirati metodološki pristup smrtnim slučajevima u kojima postoji sumnja na PE, pomažući forenzičnom patologu da dođe do ispravne dijagnoze.

## 4 Rasprava

Plućna embolija i duboka venska tromboza objedinjene pod jednim imenom venskog tromboembolizma jedan su od izazova moderne medicine zbog nespecifičnih simptoma i čestog dijagnosticiranja tek kada završe smrtnim ishodom. Embol građen od tromba koji uzrokuje začepljenje ogranaka plućne arterije može biti porijeklom iz različitih ishodišta, ali najčešće iz dubokih vena nogu. Duboka venska tromboza označava promjenu koja nastaje u dubokim venama nogu u kojima dolazi do promjene nekih od faktora koji uzrokuju povećanu koagulabilnost krvi, te razvoja početnoga tromba. Tri najvažnija faktora dio su uvjeta iz Virchowljevog trijasa: zastoj krvi, oštećenje intime stijenke vene i hiperkoagulabilnost krvi. Ukoliko dođe do stvaranja uvjeta za nastanak tromba fibrinolitički sustav najčešće manje trombe uspješno razgrađuje. Ukoliko dođe do daljnje propagacije postoji mogućnost otrgnuća tromboembola i njegovog odlaska sve do plućne cirkulacije. Dolaskom tromboembola u ogranke plućne arterije oni mogu uzrokovati djelomičnu ili potpunu opstrukciju ogranaka ili glavnog stabla plućne arterije. Ovisno o stupnju opstrukcije razlikuju se i manifestacije same bolesti, od asimptomatske, pa sve do nagle boli u prsima i iznenadne smrti. Za kliničku procjenu plućne embolije korisni su Wellsovi kriteriji koji zbrajanjem različitih faktora daju brojevenu skalu koja nam pokazuje vjerojatnost za prisutnost PE u pacijenta te usmjeruje na daljnje postupke. Od pretraga kojima se može dokazati prisutnost plućne embolije najspecifičnije su određivanje D-dimera kao neinvazivna metoda, te plućna angiografija od invazivnih testova. D-dimer je protein koji je produkt fibrinolize te je njegova vrijednost uvećana ako imamo stvaranje ugrušaka u tijelu. Plućna angiografija je najspecifičnija metoda kojom se dokazuje PE, a koristi se kad imamo izrazitu sumnju da se radi o PE. Unatoč širokoj paleti dijagnostičkih mogućnosti PE je još uvijek jedna od bolesti koja se često krivo ili prekasno dijagnosticira, te se dijagnoza postavlja tek na obdukciji. Pri sumnji na smrt od PE na sudskomedicinskoj obdukciji je cilj dokazati PE kao uzrok smrti te otkriti mogući uzrok



nastanka poremećaja koagulacije i mjesto i uzrok nastanka ishodišnog tromba. Sam postupak obdukcije možemo podijeliti na makroskopski pregled mogućih ishodišta tromba i pregled plućnih arterija, zatim uzimanjem uzoraka te njihova mikroskopska i imunohistokemijska obrada, te postoji mogućnost primjene radioloških slikovnih metoda za prikazivanje ciljnih dijelova krvožilnog sustava. Prilikom makroskopskog pregleda palpacijom i direktnom vizualizacijom najčešće se kao ishodište tromboembola pronađe trombe u području natkoljениčnih femoralnih i ilijačnih vena. Ukoliko je nalaz negativan potreban je pregled potkoljениčnih, te zdjelіčnih vena. Sastavni dio makroskopskog pregleda je i pregled šupljih vena, te srčanih komora kao rjeđih ishodišta tromboembolskog procesa. U makroskopskom pregledu pluća potrebno je prikazati sve moguće ogranke plućne arterije te ocijeniti nalaz embolusa kao uzroka iznenadne smrti. Nalaz rasapa manjih embolusa u ograncima može ići u prilog kroničnosti samoga procesa. Mikroskopsko ocjenjivanje tromba uz primjenu imunohistokemijske metode ima mogućnost dokazivanja vremena razvoja tromba. Time se može dokazati vrijeme započinjanja samog poremećaja koagulacije, i može se dokazati da li je bolest akutnoga nastanka ili traje duže vremena. To je izrazito pogodno kod bolesnika sa iznenadnom smrti u bolničkim ustanovama, za određivanja točnog uzroka smrti. U nemogućnosti za obavljanje sudskomedicinske obdukcije kod pacijenta sa sumnjom na PE kao uzrok smrti korištenje radioloških slikovnih metoda predstavlja budućnost u dokazivanju točnoga uzroka smrti. Primjenom ultrazvučne dijagnostike, posmrtnе CT i MR dijagnostike sa ili bez primjene kontrasta vizualizacija PE i DVT postaje dostupna bez potrebe za klasičnom obdukcijom. Iako su tehnike još u razvoju mnoga istraživanja su dokazala da slikovne dijagnostičke metode mogu biti od velike pomoći pri lokalizaciji i određivanju starosti trombotskog procesa te dokazivanju PE i DVT.

## 5 Zaključci

- Plućna embolija je pojava potpune ili djelomične opstrukcije plućne arterije ili njezinih ogranaka određenim materijalom koji može potjecati iz različitih izvora
- Plućni tromboembolizam većinom potječe iz embola nastalih raspadanjem tromba porijeklom iz dubokih vena nogu
- Za nastanak tromboembola mora biti prisutan jedan ili više uvjeta iz Virchowljevog trijasa: zastoj krvi, oštećenje intime stijenke vene i hiperkoagulabilnost krvi
- Skupine pacijenata najčešće pogođenih s VTE jesu srčani bolesnici, pacijenti sa neoplazmatskom bolešću, te pacijenti dugo vezani uz krevet i s prijelomima proksimalnog dijela natkoljenice
- Najčešći simptomi plućne embolije jesu pojava pleuralne boli u prsima, kašalj praćen hemoptizom, pojava dispneje
- Na temelju prisutnih simptoma koristi se bodovanje prema Wellsovim kriterijima za PE gdje zbroj prisutnih faktora ukazuje na vjerojatnost PE, i usmjerava na daljnje postupke
- U dijagnostici PE nakon postavljanja osnovane sumnje na temelju simptoma slijedi primjena neinvazivnih i invazivnih metoda za potvrđivanje dijagnoze
- D-dimer je protein produkt fibrinolize koji svojim porastom vrlo rano ukazuje za aktivan trombotski proces u tijelu i koristi se za ranu dijagnostiku VTE
- Plućna angiografija je najtočniji test za otkrivanje PE, ali zbog invazivnosti koristi se samo kod visoke vjerojatnosti postojanja PE
- Jedna od mogućih manifestacija PE je iznenadna smrt, čije dokazivanje je zatim u domeni sudske medicine

- Cilj sudskomedicinske obdukcije je dokazati PE kao uzrok smrti te otkriti uzrok nastanka poremećaja koagulacije i nastanka tromba te posljedično otkidanja tromboembolusa
- Obdukcija preminulog sa sumnjom na PE kao uzrok smrti započinje makroskopskim pregledom pacijenta koji se nadopunjuje mikroskopskom i imunohistokemijskom analizom
- Obdukcija nam daje mogućnost dokazivanja prethodnih asimptomatskih PE, ili dokazuje da je nastala bolest akutnog tijeka
- Dokazivanje kroničnog nastanka PE koristi u prevenciji razvitka bolesti kod ostalih članova obitelji pokojnika zbog dokazane mogućnosti nasljednog oblika poremećaja zgrušavanja
- Kao nadopuna ili potpuna zamjena za klasičnu sudsko medicinsku obdukciju, danas se mogu koristiti razne radiološke tehnike za prikazivanje DVT i PE.
- U primjeni su danas ultrazvuk, posmrtna CT dijagnostika, te magnetna rezonanca, koje su pogodne u slučajevima kada se ne ishodi dopuštenje za obavljanje obdukcije od strane obitelji

## 6 Sažetak

Plućna tromboembolija je važna bolest za sudsku medicinu zbog njezine specifične simptomatologije, te česte prve manifestacije kao iznenadne smrti. Najčešći uzrok nastanka tromba koji progredira u tromboembol je duboka venska tromboza. Za nastanak tromboembola mora biti prisutan jedan ili više uvjeta iz Virchowljevog trijasa: zastoj krvi, oštećenje intime stijenke vene, hiperkoagulabilnost krvi. Dijagnostika plućne embolije je specifična zbog simptoma koji se javljaju kod mnogih drugih bolesti te često dolazi do postavljanja krive dijagnoze. Najvažniji pokazatelj za dokazivanje PE je pozitivan nalaz D-dimera, proteina produkta razgradnje fibrina. Sudskomedicinska obdukcija dokazuje PE kao uzrok iznenadne smrti te traži uzrok nastanka poremećaja zgrušavanja. Sastoji se od makroskopske, mikroskopske i imunohistokemijske evaluacije. Kombinacija novih dijagnostičkih slikovnih metoda poput postmortalne CT ili MR dijagnostike u kombinaciji s histološkim i imunohistokemijskim istraživanjem može integrirati metodološki pristup smrtnim slučajevima u kojima postoji sumnja na PE, kao pomoć da se dođe do ispravne dijagnoze.

Ključne riječi: plućna tromboembolija, duboka venska tromboza, Virchowljev trijas, D-dimer, sudskomedicinska obdukcija

## 7 Summary

Pulmonary embolism (PE) is an important disease in forensic medicine due to its specific symptomatology with sudden death often as a first manifestation. The most common cause of thrombus leading to PE is deep vein thrombosis. For thromboembolism to occur, one or more conditions of Virchow's Triad should be present: blood stasis, endothelial damage and blood hypercoagulability. The diagnosis of PE is specific due to symptoms that also occur in many other diseases, increasing the risk for false diagnosis. The most important marker for PE demonstration is the positive finding of D-dimer, a protein product of fibrin degradation. Immediate autopsy has identified PE as a cause of sudden death and facilitates the investigation of the cause of the clotting disorder, which consists of macroscopic, microscopic and immunohistochemical evaluations. New diagnostic imaging methods, such as postmortem computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), in combination with histological and immunochemical research can be integrated through a methodological approach for adequate diagnosis in cases of death due to suspected PE.

Keywords: pulmonary embolism, deep vein thrombosis, Virchow's Triad, D-dimer, autopsy

## 8 Literatura

1. Sudska medicina i deontologija, D. Zečević i suradnici, 4. obnovljeno i dopunjeno izdanje, Medicinska naklada Zagreb, 2004.
2. Patologija, I. Damjanov, S. Jukić, M. Nola. Treće , četvrto prerađeno i dopunjeno izdanje, Medicinska naklada, Zagreb 2014.
3. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija (sedmo izdanje), Medicinska naklada Zagreb, 2011.
4. MSD priručnik dijagnostike i terapije, Ivančević Ž. i sur., Drugo hrvatsko izdanje, Placebo d.o.o.Split, 2010.
5. D.-Y, Gong,X.F. Liu, F.J. Huang Clinical feature analysis of fatal pulmonary thromboembolism: experiences from 41 autopsy-confirmed cases. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013 Mar;17(5):701-6.
6. Joaquín Lucena MD PhDa, Antonio Rico MD PhDa, Rafael Vázquez MD PhDb, Rocío Marín MDa, Carmen Martínez MD PhDd, Manuel Salguero MD PhDd, Luciana Miguel MDc, Pulmonary embolism and sudden–unexpected death: Prospective study on 2477 forensic autopsies performed at the Institute of Legal Medicine in Seville. Journal of Forensic and Legal Medicine 16 (2009) 196–201
7. Gabriele Margiotta, Alessio Coletti, Simona Severini, Federica Tommolini, and Massimo Lancia, Medico-Legal Aspects of Pulmonary Thromboembolism. Advances in Experimental Medicine and Biology 906 · September
8. Frank Padberg, Jr, MD, Suprainguinal deep venous thrombosis and pulmonary embolism—Common but often silent. Journal of vascular surgery, May 2003;1129–1130

9. Elhammady G, Schubeck AT, El-Najjar V, Robinson MJ (2011) Postmortem demonstration of the source of pulmonary thromboembolism: the importance of the autopsy. *Case Rep Vasc Med. Autops Case Rep.* 2016 Jul-Sep; 6(3): 3–5.
10. A. RO, N. KAGEYAMA, T. TANIFUJI and M. SAKUMA, Autopsy-proven untreated previous pulmonary thromboembolism: frequency and distribution in the pulmonary artery and correlation with patients clinical characteristics. *Journal of thrombosis and hemostasis*; Feb 2011: 922-927
11. Vittorio Fineschi\*, Emanuela Turillazzi, Margherita Neri, Cristoforo Pomara, Irene Riezzo, Histologicalagedeterminationofvenousthrombosis:A neglected forensic task in fatal pulmonary thrombo-embolism. *Forensic science International* 186 (2009) 22–28
12. Fineschi V, Bafunno V, Bello S, De Stefano F, Margaglione M, Neri M, Riezzo I, Turillazzi E, Bonsignore A, Vecchione G, Ventura F, Grandone E (2012) Fatal pulmonary thromboembolism. A retrospective autopsy study: searching for genetic thrombophilias (Factor V Leiden (G1691A) and FII (G20210A) gene variants) and dating the thrombus. *Forensic Sci Int* 214(1–3):152–158
13. Michael P. Burke, MBBS, BSc, FRCPA, Dip Forens Path, Paul Bedford, MBBS, FRCPA, Dip For Med, and Yeliena Baber, MBBS, MRCSEd, FRCPath, FRCPA, Can Forensic Pathologists Diagnose Pulmonary Thromboembolism on Postmortem Computed Tomography Pulmonary Angiography?. *Am J Forensic Med Pathol.* 2014 Jun;35(2):124-311
14. MaryP.Harty<sup>1</sup> & H.TheodoreHarcke<sup>1</sup> & SharonW.Gould<sup>1</sup> & AdrienneSukula-Perlman<sup>2</sup>Pulmonary embolus as cause of death in an adolescent: demonstration on postmortem CT, *Pediatric Radiology*; November 2017

15. Yu Shao, Lei Wan, Jianhua Zhang, Zhengdong Li, Ningguo Liu, Ping Huang, Donghua Zou\*, Yijiu Chen, Post-mortem computed tomography angiography using left ventricle cardiac puncture: A whole-body, angiographic approach. *PLoS One*. 2017; 12(8)
16. Guy N Ruttu\*, Bruno Morgan\*, Claire Robinson, Vimal Raj, Mini Pakkal, Jasmin Amoroso, Theresa Visser, Sarah Saunders, Mike Biggs, Frances Hollingbury, Angus McGregor, Kevin West, Cathy Richards, Laurence Brown, Rebecca Harrison, Roger Hew, Diagnostic accuracy of post-mortem CT with targeted coronary angiography versus autopsy for coroner-requested post-mortem investigations: a prospective, masked, comparison study. *Lancet* 2017; 390: 145–54
17. Francesco Paolo Busardò1 · Paola Frati1,2 · Giuseppe Guglielmi3,4 · Giampaolo Grilli5 · Antonio Pinto6 · Antonio Rotondo7 · Valeria Panebianco8 · Vittorio Fineschi1, Postmortem- computed tomography and postmortem- computed tomography–angiography: a focused update. *La Radiologia Medica* [19 Jun 2015, 120(9):810-823]
18. Ingo von Both1,2 & Silvio Giancarlo Bruni3 & Jayantha C. Herath1,2, Differentiation of antemortem pulmonary thromboembolism and postmortem clot with unenhanced MRI: a case report. *Forensic Science, Medicine and Pathology* (2018) 14:95–101



## 9 Životopis

Andrija Orlić rođen je 22. rujna 1993., u Rijeci. Svoje osnovno školovanje pohađao je u osnovnoj školi „Fran Krsto Frankopan“ u Puntu od 2000. do 2008. godine. Srednjoškolsko obrazovanje nastavlja u općoj gimnaziji „Hrvatski kralj Zvonimir“ u Krku te 2012. godine maturira. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci upisuje 2012. godine.