Utjecaj povećanoga intraabdominalnog tlaka na funkciju jetre i klinički tijek nakon velikih trbušnih operacija

Kovač, Nataša

Doctoral thesis / Disertacija

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:162312

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Nataša Kovač

Utjecaj povećanoga intraabdominalnog tlaka na funkciju jetre i klinički tijek nakon velikih trbušnih operacija

DISERTACIJA

Zagreb, 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Nataša Kovač

Utjecaj povećanoga intraabdominalnog tlaka na funkciju jetre i klinički tijek nakon velikih trbušnih operacija

DISERTACIJA

Zagreb, 2020.

Disertacija je izrađena na Zavodu za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Mladen Perić

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Mladenu Periću na stručnoj pomoći, podršci i strpljenju što mi je uvelike pomoglo tijekom izrade ovog rada.

Zahvaljujem kolegama i medicinskim sestrama u Središnjoj jedinici intenzivnog liječenja Zavoda za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli KBC Sestre milosrdnice na susretljivosti i pomoći tijekom izrade ovog rada.

Najviše zahvaljujem svojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi, razumijevanju, strpljenju i podršci u ostvarenju mojih dosadašnjih životnih ciljeva.

SADRŽAJ PREMA POGLAVLJIMA

1. UVOD I SVRHA RADA 1

1.1. Fiziološki i patofiziološki tkivni tlakovi 1

1.1.1. Utjecaj tkivnih tlakova na protok krvi, promet tekućina i funkciju organa 1

1.1.2. Fiziološki i patofiziološki intraabdominalni tlakovi 7

1.1.3. Abdominalni sindrom odjeljka 16

1.1.4. Sindrom višestrukog odjeljka 17

1.2. Odnos tlakova i patobiološko reagiranje tkiva i organa 18

1.2.1. Ishemija organa remeti energijski metabolizam 18

1.2.2. Oksidativni stres i reperfuzijsko oštećenje 18

1.2.3. Translokacija crijevnih klica i endotoksina kroz sluzničnu branu 20

1.2.4. Tkivni tlakovi kao pokretači upale i citokina SIRS-a 20

1.2.5. Fiziologija jetrenog krvnog protoka i utjecaj povećanoga intraabdominalnog tlaka na jetru 23

1.2.6. Kronična intraabdominalna hipertenzija 26

2. HIPOTEZA 27

3. CILJEVI RADA 28

4. METODE I ISPITANICI 30

4.1. Ispitanici 30

4.2. Metode kliničkih mjerenja 31

4.3. Statistička obrada podataka 36

4.4. Etički aspekti 37

5. REZULTATI 38

5.1. Raspodjela bolesnika prema IAP-u 39

5.2. Usporedba kliničkih bodovnih sustava težine bolesti u dvama skupinama bolesnika 41

5.3. Odnos globalnih perfuzijsko-hemodinamskih parametara prema skupinama bolesnika 42

5.4. Odnos parametara sintetske sposobnosti jetre i jetrenih staničnih enzima prema skupinama bolesnika 43

5.5. Odnos grupa bolesnika prema brzini nestanka ICG-boje iz plazme i proporcija ICG boje nakon 15 minuta (R15) 44

5.6. Raspodjela bolesnika po skupinama prema ishodu bolesti 45
5.7. Odnos abdominalnog perfuzijskog tlaka i kliničkih bodovnih sustava 45
5.8. Odnos APP-a i sustavnih perfuzijsko-hemodinamskih parametara 51
5.9. Povezanost APP s pokazateljima oštećenja jetre 53
5.10. Povezanost APP-a i ekstrakcijskog funkcijskog testa jetre 58
5.11. Odnos APP-a prema ishodu bolesti 59
5.12. Povezanost ICG-PDR i perfuzijsko-hemodinamskih parametara te ishoda bolesti 60

6. RASPRAVA 64

6.1. Intraabdominalna etiopatogeneza potaknuta s intraabdominalnom hipertenzijom 64
6.2. Izvantrbušna etiopatogeneza potaknuta intraabdominalnom hipertenzijom 69
6.3. Klinička važnost praćenja intraabdominalnog tlaka 71

7. ZAKLJUČCI 74

8. SAŽETAK 76

9. SUMMARY 77

10. POPIS LITERATURE 78

11. ŽIVOTOPIS 89

POPIS OZNAKA I KRATICA

ACS – abdominalni sindrom odjeljka (prema engl. *Abdominal Compartment Syndrome*)

ALT – alanin-aminotransferaza

APP – abdominalni perfuzijski tlak (prema engl. *Abdominal Perfusion Pressure*)

APACHE II – prema engl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

AST – aspartat-aminotransferaza

BMI – indeks tjelesne mase (prema engl. *Body Mass Index*)

CBI – prema engl. *ICG Clearance (Index)*

CPP – cerebralni perfuzijski tlak (prema engl. *Cerebral Perfusion Pressure*)

CO – minutni volumen (prema engl. *Cardiac Output*)

DO_2 – doprema kisika (prema engl. *Delivery of Oxygen*)

FG – filtracijski gradijent

GFP – glomerularni filtracijski tlak (prema engl. *Glomerular Filtration Pressure*)

IAH – intraabdominalna hipertenzija (prema engl. *Intra-abdominal Hypertension*)

IAP – intraabdominalni tlak (prema engl. *Intra-abdominal Pressure*)

ICG-PDR – stopa nestanka indocijaninske zelene boje iz plazme (u %) (prema engl. *Indocyanine Green Plasma Disappearance Rate)*

ICG R15 – proporcija indocijaninske zelene boje nakon 15 min (u %) (prema engl. *Indocyanine Green Retention rate after 15 min*.)

MAP – srednji arterijski tlak (prema engl. *Mean Arterial Pressure*)

MODS – sindrom višeorganske disfunkcije (prema engl. *Multiorgan Dysfunction Syndrome*)

NAD – nikotin-amid-dinukleotid

PDD – pulsno bojna denzitometrija (prema engl. *Pulse Dye Densitometry*)

PEEP – pozitivni tlak na kraju izdaha (prema engl. *Positive End-Expiratory Pressure*)

PTP – tlak proksimalnih tubula (prema engl. *Proximal Tubular Pressure*)

PV – protrombinsko vrijeme

RNS – reaktivni dušikovi radikali (prema engl. *Reactive Nitrogen Species*)

ROS – reaktivni kisikovi radikali, tj. slobodni kisikovi radikali (prema engl. *Reactive Oxygen Species*)

SAPS – prema engl. *Simplified Acute Physiology Score*

SIRS – prema engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*

SOFA – prema engl. *Sequential Organ Failure Assessment Score*

SVT – središnji venski tlak

TLR – prema engl. *Toll Like Receptor*

TT – tjelesna težina

WSACS – prema engl. *World Society of Abdominal Compartment Syndrome*

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. Fiziološki i patofiziološki tkivni tlakovi

1.1.1. Utjecaj tkivnih tlakova na protok krvi, promet tekućina i funkciju organa

Između tkiva i organa u čovjekovu tijelu postoji stalna komunikacija putem krvotoka, limfotoka, te kruženja tekućina u pojedinim organskim sustavima (probavni trakt, žučni sustav, likvor, bubrezi). Krv ima tri osnovne skupine funkcija: 1. transport kisika, ugljičnog dioksida, hranjivih tvari i metaboličkih proizvoda, te hormona; 2. regulacija acidobazičnog statusa, tjelesne temperature, i osmotskog tlaka; i 3. zaštita protiv stranih molekula, stvaranje ugruška u svrhu sprječavanja gubitka veće količine krvi. Osim tih funkcija krvotok osigurava citokinsku i kemokinsku komunikaciju među tkivima i stanicama te je raznositelj lijekova i drugih egzogenih tvari (otrovi, alergeni, bakterije itd.). Volumen krvi koji protječe kroz organe u određenom vremenskom periodu (ml/min) naziva se lokalni krvni protok. U tablici 1. prikazana je približna raspodjela srčanog minutnog volumena kroz pojedine organe i organske sustave u uvjetima mirovanja. U uvjetima napora i pojačanih potreba minutni volumen zdravog srca prilagodbeno se povećava sa 6 na 25 L/min (četverostruko povećanje), a pri tome protok koronarne arterije može biti i do 1,2 L/min (povećanje oko 5 puta), skeletne mišiće 18 L/min (povećanje oko 20 puta), središnji živčani sustav s 2,2 L/min na 2,5 (povećanje za oko 10 %) (1). Istodobno protok kroz kožu, crijeva i bubrege se smanjuje posljedično centralizaciji krvotoka. Smanjenje protoka kroz jetru, crijeva te bubrege može iznositi i oko 80 % (1).

Splanhnička cirkulacija može se podijeliti na protok kroz hepatalnu arteriju koji iznosi oko 7 % i portalno-mezenteričku cirkulaciju približno 18 %. Premda skoro svi organi dobivaju krv istog sastava, protok kroz pojedine organe može biti i jest kontroliran nezavisno, auto-regulacijom i ovisi o lokalnoj fiziologiji. Protok krvi kroz neke organe je funkcijski, a to znači da se tim protokom kontinuirano održavaju stanovita svojstva cirkulirajuće krv. Primjerice

pluća disanjem omogućavaju izmjenu O_2 i CO_2, i održavaju normokapniju i normoksemiju; bubrezi reguliraju volumen tjelesnih tekućina i održavaju normohidraciju i krvni volumen održavanjem normovolemije te održavaju elektrolitski sastav; slezena odstranjuje oštećene stanice; itd.

Tablica 1. Prosjeci krvnog protoka kroz pojedine organe i organske sustave te udio potrošnje kisika u odnosu na ukupnu potrošnju, te u odnosu na jediničnu masu tkiva u stanju mirovanja

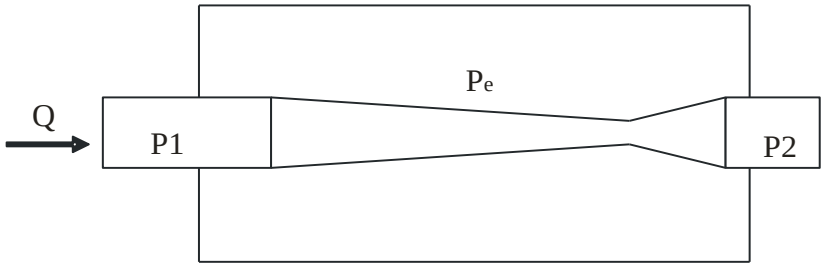
ORGAN	**Krvni protok**			**Potrošnja O_2 %**
	% minutnog volumena	**ml/min**	**ml/min/100 g tkiva**	
Srce	5	250	70	13
Mozak	15	750	50	22
Utrobni organi*	25	1250	50	24
Bubrezi	22	1100	400	7
Koža	8	400	10	2
Mišići	17	850	2	17
Ostalo	8	400	3	8

* Jetra, slezena, crijeva, želudac, mezenterij. Ovaj protok se odnosi na volumen krvi koji dolazi iz gornje i donje mezenterične arterije.

Protjecanje krvi žilama u potpunosti određuju dvije skupine čimbenika, a to su arteriovenska razlika tlakova, dakle sila koja potiskuje krv kroz arteriole i kapilare te otpor protjecanju krvi kroz žile. Odnos između tlaka, protoka i otpora čini osnovno fizičko načelo cirkulacije (Q = ΔP/R, Q = protok, ΔP = razlika tlakova između dvaju promatranih točaka krvne žile, R = otpor protoku krvi) (2). Povećanju otpora doprinosi povećana viskoznost krvi (povećanjem hematokrita i porastom koncentracije proteina) te polumjer krvne žile. Prema **Hagen-Poiseuilleovu zakonu** lameralnog gibanja tekućina kroz cijevi, $\boldsymbol{Q = \frac{r^4 \pi \Delta p}{8 \eta L}}$, gdje je Q protok, r polumjer žile, Δp razlika tlakova, η viskoznost tekućine, a L dužina cijevi. Četvrta potencija polumjera u Hagen-Poiseuilleovu izrazu je fiziološki značajna, budući da vazokonstrikcija i vazodilatacija preko relativno malih promjena polumjera mogu snažno regulirati lokalni protok. Primjerice

vazokonstrikcija za 10 % promjera smanjuje protok za oko 34 %. Unutaržilni tlakovi pored svoje pogonske hemodinamske uloge u krvotoku istodobno se mehaničkom silom na zidove žile suprotstavljaju elastičnim silama zidnih struktura i tkivnim tlakovima koji su usmjereni prema zatvaranju krvne žile. Time unutaržilni tlakovi priječe kolaps žile i održavaju lumen otvorenim. Pri kritičnom smanjenju tlaka na kojem krv u žili prestaje teći naziva se tlak zatvaranja, jer se pri toj vrijednosti, uslijed svoje stlačivosti, manje žile, a naročito arteriole zatvaraju. Međutim, u nekim stanjima kada postoji povećani tkivni tlak uslijed edema ili drugih tkivnih volumno-ekspandirajućih procesa, protok krvi ne ovisi samo o razlici tlakova između dva kraja žile, već o razlici između tlaka na ulazu krvne žile i tkivnog tlaka. Ukoliko taj tkivni tlak raste, može doseći kritičan tlak zatvaranja i posljedica je prestanak cirkulacije (3).

U biofizičkome smislu krvne su žile stlačive cijevi, a protok u uvjetima porasta izvan-žilnog tlaka može se objasniti modelom Starlingova rezistora. **Starlingov rezistor** fizikalni je model pomoću kojeg se analizira protok kroz stlačive cijevi. Naime protok u stlačivoj cijevi je određen dodatno i izvanjskom silom na zid cijevi. Protok kroz Starlingov resistor ovisi o razlici tlakova između P_1-P_2, a Pe predstavlja vanjski tlak na cijev (izvanžilni tlak) što je shematski prikazano na slici 1. Primjerice, protok kroz kapilare određen je arteriovenskim gradijentom (dakle P_1-P_2), a tkivni tlakovi (dakle Pe) proizvode izvanjski tlak na kapilaru (4). Fiziološki povećani Pe, primjerice pri kontrakciji mišića uzrokuje smanjenje protoka uz nepromijenjeni P_1-P_2 gradijent, a kao posljedica djelovanja izvanžilnog tlaka prema Starlingovu rezistoru. Slično u miokardu za vrijeme sistole protok pada na približno petinu protoka u dijastoli, upravo zbog porasta Pe uzrokovanog kontrakcijom srca..

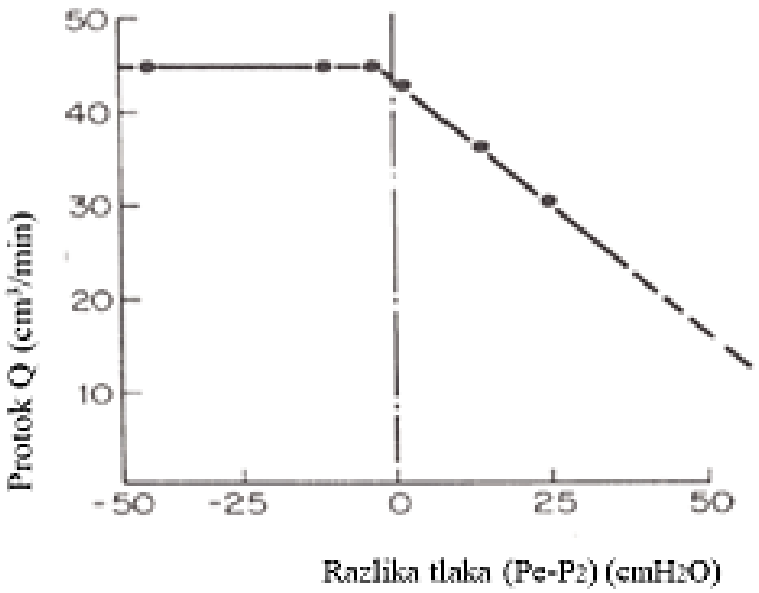


Slika 1. Shematski prikaz Starlingova resistora. Kratice: Q = protok, P1 = tlak na ulazu, P2 = tlak na izlazu iz cijevi, Pe = izvanjski tlak na stlačivu cijev.

Učinak Starlingova rezistora temelji se, dakle, na utjecaju izvanjskog, Pe, tlaka na zid stlačive cijevi. Poveća li se Pe, smanjuje se protok u cijevi pri konstantnoj razlici tlaka na početku i kraju cijevi, $P_1 - P_2$ (4).

Dakle, načelno izvanjski nadtlak gotovo linearno smanjuje protok pri konstantnom $P_1 - P_2$ (usporedi sliku 1.), a po tom načelu se ponaša i protok kroz tkiva pri porastu tkivnih tlakova.

Na slici 2. pokazan je odnos protoka krvi kroz stlačivu cijev i vanjskog tlaka u uvjetima kada je $Pe < P_2$ izvanjski tlak nema učinak na protok već je on određen razlikom $P_1 - P_2$ i otporom, dakle $Q = \Delta P/R$. Ukoliko dođe do porasta izvanjskog tlaka, $Pe > P_2$, protok naglo pada i postaje ovisan o razlici $Pe - P_2$ (4). Budući da su krvne žile (arterije, vene, arteriole, venule i kapilare) biofizički stlačive cijevi, krvožilni se sustav pri porastu izvanžilnih tlakova ponaša poput stlačive cijevi. Dakle, krivulja na slici 2 jasno pokazuje da izvanžilni podtlak ne utječe ne protok u žili, a izvanžilni nadtlak gotovo linearno smanjuje protok u žili.



Slika 2. Protok kroz stlačivu cijev Starlingova rezistora prema zakonitosti razlike tlakova $Pe - P_2$ sa stalnim $P_1 - Pe$. Q = protok kroz stlačivu cijev; $Pe - P_2$ = razlika tlaka izvan Starlingova rezistora i na kraju cijevi (modificirano prema literarnom izvoru 3.)

Fiziološki važno svojstvo krvotoka jest to da se odvija u zatvorenom krugu. To znači da istiskivanje krvi iz jednog segmenta prati proširenje nekog drugog segmenta cirkulacije (promjena kapaciteta tog drugog segmenta), ukoliko nema gubitka krvi iz cirkulacije. I u plućnom i u sistemskom krvotoku protok kroz kapilare određen je pripadnim gradijentima tlakova. Po osnovi tog protoka u kapilarama se odvijaju temeljne funkcije krvotoka, uključno, izmjena nutritienata i kisika te staničnih proizvoda između tkiva i krvi, promet nekih stanica, puferiranje lokalnih uvjeta (acidobazične, elektrolitske promjene itd.). Prema Starlingovu II. zakonu promet tekućine kroz kapilarnu membranu, dakle između žilnog i međustaničnog prostora određuju četiri glavna čimbenika: 1. *hidraulični kapilarni tlak* (potiskuje tekućinu van kroz kapilarnu membranu), 2. *tlak međustanične tekućine* (potiskuje tekućinu unutra kroz kapilarnu membranu kad je pozitivan, a van kad je negativan), 3. *koloidno-osmotski (onkotski) tlak plazme* (uzrokuje usis tekućine prema unutra), 4. *koloidno-osmotski (onkotski) tlak međustanične tekućine* (uzrokuje pomak tekućine prema van, kroz kapilarnu membranu). Pri normalnim okolnostima na kapilarnoj membrani postoji stanje ravnoteže zbog izjednačenosti prosječnih sila koje tjeraju tekućinu kroz kapilarnu

membranu što se u literaturi opisuje kao **Starlingova ravnoteža kapilarne membrane**. Na arteriolarnoj polovici kapilarne membrane odvija se filtracija tekućina zbog prevage sila potiska prema van, a na venularnoj polovici kapilare nutarnje su sile veće što uzrokuje usis međustanične tekućine. U cijelom tijelu se dnevno u mirovanju izfiltrira oko 18 L, od čega se oko 15 L reapsorbira u venularnom dijelu kapilara, a ostatak predstavlja temeljnu tekućinu limfe, od oko 3 L dnevno. Promjene tlakova (hidrauličkih, onkotskih) integritetnog krvožilnog sustava, odvodne limfne dinamike mogu značajno mijenjati količinu resorbiranog i filtriranog volumena (3). Načelno gledajući kapilarna neto-filtracija, dakle razlika filtracije i reasorpcije, fiziološki je jednaka volumenu limfe.

Promjena tkivnih, onkotskih i hemodinamskih tlakova može remetiti neto-filtraciju, te količinu stvaranja i odvod limfe, te uzrokovati tkivnu akumulaciju tekućine u obliku nateklina (edema). Upravo na tim se promjenama temelje četiri osnovna tipa edema, a to su **hemodinamski** (posljedično porastu tlaka u venama), **limfodinamski** (posljedični porastu tlaka i usporenom odvodu limfe), **onkodinamski** (posljedično smanjenju neto razlike koloidno osmotskih tlakova unutar i izvan kapilare) te **angiomuralni** edem (zbog poremećaja osnove tkivne arhitekture kapilare) (5). Ta se četiri etiopatogenetska tipa edema često kombiniraju u razvitku bolesti. Razvoj edema u tkivu proširuje međustanični prostor, povećava žilno-staničnu difuzijsku udaljenost i time smanjuje difuziju nutritijenata i metabolita. Isto tako, edem u tkivu uzrokuje porast tkivnog tlaka, što ima za posljedicu povratni učinak na Starlingove sile na kapilarama te kao nadtlak smanjuje protok prema načelu Starlingova rezistora. Kirurška trauma tkiva redovito je praćena stanovitim stupnjem poremećaja dinamike tkivnih tekućina i nastankom edema.

1.1.2. Fiziološki i patofiziološki intraabdominalni tlakovi

Trbušna šupljina može se promatrati kao zatvoren prostor s dijelom čvrstim zidovima (rebra, kralješnica i zdjelica) i dijelom fleksibilnim zidovima (trbušna stijenka i ošit). Osnovni tonus trbušnih mišića te mišićne fascije u velikoj mjeri određuju svojstva abdominalnog zida. Elastičnost zidova, promjene volumena (unos hrane i tekućine), stvaranje plinova u crijevima i osobine sadržaja doprinose promjenama tlakova unutar trbuha. Načelno se trbuh i njegov sadržaj mogu smatrati relativno nestlačivim i primarno tekućih osobina, ponašajući se u skladu s prvim zakonom hidrodinamike, **Pascalovim zakonom**, koji opisuje jednakomjerno širenje tlaka izazvanog djelovanjem sile u nekoj točki u svim smjerovima u fluidu (6). Stoga intraabdominalni tlak (u daljnjem tekstu IAP, prema engl. *Intra-abdominal Pressure*) u bilo kojem dijelu, u načelu predstavlja tlak u cijelom trbuhu, uključno u organima, organskim šupljinama (crijeva, želudac, uretra itd.) i virtualnim šupljinama (peritonejski prostor). Pri tome se u mekom tkivu organa Pascalova hidrodinamička distribucija tlaka u stanovitoj mjeri mijenja, budući da organi imaju tek djelomičma (ne potpuna) svojstva fluida. Intraabdominalni tlak ravnotežno je stanje tlaka unutar trbušne šupljine, a proizvod je brojnih čimbenika (6). Fiziološko pomicanje ošita uzrokuje porast IAP-a prilikom udisaja, dok se smanjuje kod izdisaja. Normalni, prosječni raspon IAP-a iznosi 0 – 5 mmHg, kod kritično bolesnih 5 – 7 mmHg te u morbidno pretilih (BMI > 32 kg/m²) između 9 – 14 mmHg (7). U stanjima kao što je morbidna pretilost ili trudnoća može postojati kronično povećanje intraabdominalnog tlaka bez značajnih patofizioloških posljedica (6, 7, 8). IAP je izravno ovisan o volumenu solidnih i šupljih organa koji mogu biti ispunjeni zrakom, crijevnim tekućinama te fekalnim sadržajem. Prisutnost ascitesa, krvi, zraka ili tumora u peritonejskoj šupljini, te gravidni uterus uzrokuju stanoviti porast IAP-a.

U kritično bolesnih IAP je često povećan, a abdominalni operativni zahvati, translokacija bakterija, sepsa, endotoksemija, organsko zatajenje ili potreba za mehaničkom ventilacijom povezani su s povećanjem IAP-a (8, 9, 10). Povećani IAP može doseći vrijednosti koje uzrokuju

disfunkciju organa, a te vrijednosti variraju od bolesnika do bolesnika te su rezultat pojedinačne patofiziologije osnovnog stanja i komorbiditeta. Načelno, prema načelima Starlingova rezistora, protok u organima se smanjuje pri povećanju IAP-a što doprinosi disfunkciji organa i progresiji toka bolesti.

Kratkotrajno povećanje IAP kao pri konstipacijskoj defekaciji, Valsava pokusu ili snažnom kašlju (do 70 mmHg), ne proizvodi značajni patološki učinak, te se stoga smatraju fiziološkim oscilacijama IAP-a. Uslijed varijabilne reaktivnosti pojedinca granična vrijednost IAP-a se ne može odrediti za sve kritično bolesne. U tablici 2. navedeni su čimbenici rizika za povećani IAP (11).

Tablica 2. Čimbenici rizika za povećani IAP

Acidoza (pH < 7.2)
Hipotermija (tjelesna temp. < 33 °C)
Politransfuzija (> 10 jedinica koncentrata eritrocita/24 h)
Koagulopatija (trombociti < 55,000/mm³ ili APTV dvostruko iznad normale ili PV < 50 % ili INR > 1.5)
Sepsa
Bakterijemija
Intraabdominalna infekcija/apsces/bakterijski peritonitis i sl.
Peritonitis
Disfunkcija jetre/ciroza s ascitesom
Mehanička ventilacija
Uporaba PEEP-a ili auto PEEP-a
Pneumonija
Abdominalna operacija
Masivna nadoknada tekućina (> 5 L koloida ili kristaloida/24 h)
Gastropareza/distenzija želuca/ileus
Volvulus
Hematoperitoneum/pneumoperitoneum
Velike opekotine
Velike trauma
Visoki tjelesni indeks mase (BMI > 30)
Intraabdominalni ili retroperitonealni tumor
Akutni pankreatitis
Peritonealna dijaliza
Laparoskopija

Kratice: IAP, engl. *Intra-abdominal Pressure*; PEEP, engl. *Positive End Expiratory Pressure*; BMI, engl. *Body Mass Index*; APTV, *aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme*; PV, *protrombinsko vrijeme*; INR, engl. *International Normalized Ratio*

Raspon IAP u kritičnih bolesnika iznosi između 5-7 mmHg. Povećani IAP može dovesti do intraabdominalne hipertenzije (dalje u tekstu IAH) te abdominalnog sindroma odjeljka (u daljem tekstu ACS, prema engl. *Abdominal Compartment Syndrome*). Prema definiciji Svjetskog

društva za abdominalni sindrom odjeljka (WSACS, prema engl. *World Society of the Abdominal Compartment Syndrome*) IAH je kontinuirano povećanje IAP-a iznad 12 mmHg koje je zabilježeno u minimalno dva mjerenja u razmaku od 1 do 6 sati. Prema visini IAP-a intraabdominalna hipertenzija se razvrstava u četiri stupnja, I-IV, tablica 3 (8, 10, 11, 12).

Tablica 3. Stupnjevanje intraabdominalne hipertenzije (IAH) prema WSACS

Stupanj IAH	Intraabdominalni tlak (mmHg)
I	12 – 15
II	16 – 29
III	21 – 25
IV	> 25

Kratice: WSACS = prema engl. *World Society of the Abdominal Compartment Syndrome*

Abdominalni sindrom odjeljka definira se kao kontinuirano povećan IAP iznad 20 mmHg koji je povezan s novom disfunkcijom organa ili organskih sustava, sa ili bez smanjenog abdominalnog perfuzijskog tlaka < 60 mmHg (10). Budući da vrijednosti IAP-a značajno variraju u kritično bolesnih, ne samo od bolesnika do bolesnika, već i u pojedinačnog bolesnika kroz vrijeme, tako ne postoji jedna granična vrijednost IAP prema kojoj treba usmjeriti liječenje. Stoga je uveden abdominalni perfuzijski tlak (APP, engl. *Abdominal Perfusion Pressure*) kao terapijski cilj. Abdominalni perfuzijski tlak razlika je između srednjeg arterijskog tlaka i intraabdominalnog tlaka (APP = MAP – IAP) (MAP, prema engl. *Mean Arterial Pressure*) (11, 12, 13, 14, 15).

Prema modelu Starlingova rezistora IAP ima funkciju Pe, a MAP bi bio P1 (usporedi sliku 1). Slično kao što moždani perfuzijski tlak odražava perfuziju mozga, tako i APP odražava ne samo visinu IAP-a već i upućuje na dostatnost protoka krvi kroz trbušne organe. U kliničkim istraživanjima APP je promatran u smislu jednog od vitalnih čimbenika, te je pokazana značajna

razlika između preživjelih i umrlih bolesnika s IAH/ACS. Preporuka je održavati APP iznad 50-60 mmHg (12, 15, 16).

Intraabdominalna hipertenzija ima brojne utjecaje na organske sustave unutar i izvan trbušne šupljine. Akutni IAH posredno povećava intrakranijski tlak (ICP, prema engl. *Intracranial Pressure*) putem transdijafragmalnog prijenosa IAP-a uzrokujući porast pleuralnog i središnjeg venskog tlaka (SVT), a to je povišenje prisutno dokle god je IAP povećan. Kombinacija povećanog SVT-a i ICP-a može dovesti do pada cerebralnog perfuzijskog tlaka (CPP, engl. *Cerebral Perfusion Pressure*), a ukoliko je bolesnik hipotenzivan i hipovolemičan učinci se patogenetski sinergiziraju te uzrokuju cerebralnu ishemiju i energijski manjak u moždanom tkivu (9, 10, 13, 16, 17).

Na kardiovaskularni sustav IAH djeluje smanjujući venski povrat i minutni volumen, dok povećava sistemski, odnosno, plućni vaskularni otpor. Frekvencija srca ostaje stabilna, a srednji arterijski tlak u početku se povećava, a potom se smanjuje, te dolazi do povećanja tlaka u plućnoj arteriji. Većina utjecaja povećanog IAP-a najizraženija je u hipovolemičnih bolesnika, pri čemu se, gledajući patogenetski, volumni i tlačni poremećaji sinergiziraju i zbrajaju (9, 10, 16, 17, 18).

Djelovanje IAH na respiracijski sustav očituje se povećanjem intratorakalnog i intrapleuralnog tlaka, dovodeći do edema i atelektaza u plućima te uzrokujući smanjenje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta i ostalih plućnih funkcijskih volumena. Progresija plućnog edema može dovesti i do akutnog respiracijskog distres sindroma (ARDS) (16, 17, 18).

Na bubrežnu funkciju, IAH djeluje snižavajući bubrežni perfuzijski tlak, filtracijski gradijent i bubrežni krvni protok. Razvija se oligurija, nastaje tubularna disfunkcija, pada glomerularna filtracija, raste bubrežni vaskularni otpor te se razvija hiperreninemija, hiperaldosteronemija i povećanje koncentracije antidiuretskog hormona. Najvjerojatniji direktni utjecaj povišenog IAP-a na bubrege jest povećanje bubrežnog vaskularnog otpora, te smanjenje filtracijskog minutnog volumena. Smatra se da je filtracijski gradijent (FG) ključ akutnog

bubrežnog zatajenja kod IAH. Filtracijski gradijent mehanička je sila duž kapilara glomerula, a predstavlja razliku između glomerularnog filtracijskog tlaka (GFP) i tlaka proksimalnih tubula (PTP), FG = GFP – PTP. Fiziološki PTP u zdravom organizmu je < 12 mmHg. U stanjima gdje je IAP povišen PTP se izjednačava s intraabdominalnim tlakom, a GFP je određen razlikom između MAP-a i IAP-a, tako da je tada FG = MAP-2(IAP). Zbog toga promjene u IAP-u imaju mnogo veći utjecaj na diurezu nego varijacije srednjeg arterijskog tlaka (5, 7, 11, 17, 18, 19, 20, 21). Protok kroz nadbubrežnu žlijezdu ostaje nepromijenjen.

Intraabdominalna hipertenzija izravno utječe na gastrointestinalni sustav dovodeći do translokacije bakterija te endotoksina (lipopolisaharidi, peptidoglikani) kroz uglavnom histološki intaktnu crijevnu stijenku, a zbog povećane permeabilnost crijeva uzrokovane ishemijom splanhnikusa (22, 23). Pobočne međustanične sveze slabe, što uzrokuje povećanu propusnost sluznične barijere. Pokazano je da IAH veći od 12 mmHg smanjuje protok kroz želudac, duodenum, tanko i debelo crijevo, gušteraču, jetru, slezenu i bubrege (13, 14, 15, 16, 17). Ta opažanja posljedica su smanjenog protoka krvi kroz splanhnikus uslijed mehaničkog pritiska na splanhničke organe i vazokonstrikcije mezenterija uzrokovane vazopresinom. Zbirno, IAH smanjuje APP, kao i protok krvi kroz celijakus, gornju mezenterijalnu arteriju te protok krvi kroz sve intraabdominalne organe. IAP veći od 12 mmHg smanjuje protok krvi kroz crijevnu sluznicu, uzrokujući edem crijeva i povećava permeabilnost crijevne stijenke. Tako je omogućena translokacija bakterija i endotoksina, a dolazi i do otpuštanja dalekodometnih citokina, stvaranja slobodnih kisikovih radikala i smanjenja stanične produkcije adenozintrifosfata (ATP), što u konačnici predstavlja patofiziološki mehanizam razvoja sepse i multiorganskog zatajenja (MOF) (24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34).

Pokazano je da ukoliko se terapijski ne djeluje na snižavanje intraabdominalne hipertenzije, koja traje stanovito vrijeme, konzervativnim metodama ili kirurškom dekompresijom, veća je smrtnost tih bolesnika (15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 35, 36). U tablici 4 su pobrojani nekirurški

zahvati liječenja IAH. U osnovi radi se o tri pristupa. P*rvo,* smanjenjem tonusa trbušnog zida proširuje se prostor za intraabdominalni sadržaj i time snizuje IAH. *Drugo,* uklanjanjem intraluminalnog sadržaja trbušnih organa i peritonejske šupljine smanjuje se sveukupni volumen organa posljedičnom korektivnim učinkom na IAH. *Treće*, indukcija redistribucije tekućina i izlučivanja korigira se hidracija i volumen krvi što ima posredni učinak, a vodi smanjenju volumena trbušnoga sadržaja. Navedena tri konzervativna postupka te kirurška dekompresija standardni su zahvati liječenja IAH.

Tablica 4. Konzervativni terapijski postupci snižavanja IAP

1. Povećanje rastezljivosti trbušnog zida
– sedacijom – farmakološkom paralizom (neuromuskularna blokada) – položaj tijela – na leđima
2. Evakuacija intraluminalnog sadržaja trbušnih organa
– nazogastrična dekompresija – rektalna dekompresija – želudčano-crijevni prokinetici
3. Evakuacija tekuće kolekcije iz peritonejske šupljine
– paracenteza – perkutana drenaža apscesa ili hematoma
4. Korekcija hiperhidracije, volemije i redistribucija tekućina u tijelu
– diureticima – koloidnim otopinama – hemodijaliza/ultrafiltracija

Kratice: IAP, prema engl. *Intra-abdominal Pressure*

Povećani intraabdominalni tlak iznad 12 mmHg prvenstveno utječe na regionalni protok krvi, tj. na splanhničke organe, a vrijednosti veće od 20 mmHg pridonose disfunkciji i izvan trbušnih organskih sustava. Primarni učinak takvih tlakova je na venama i venskom dijelu

kapilara, gdje IAH pokreće hemodinamski edem u tkivu. Uslijed hipoksične ozljede tkiva otpuštaju se dalekodometni proinflamatorni citokini koji uzrokuju vazodilataciju, povećava se kapilarna propusnost, a to dovodi do razvoja još većeg edema (angiomuralnog tipa) i još većeg porasta IAP-a, te daljnjeg pogoršanja perfuzije. Pomoću kliničkih i laboratorijskih pokazatelja određujemo stupanj zahvaćenosti, tj. disfunkciju pojedinog organa, npr. bubrega, jetre ili npr. želudca pomoću gastrične tonometrije. Međutim, laboratorijski parametri disfunkcije kasni su pokazatelji patofizioloških zbivanja u pojedinom organu. Pokazano je da globalni parametri perfuzije organa kao minutni volumen (CO, engl. *Cardiac Output*), laktati u arterijskoj krvi te opskrbljenost organizma kisikom (DO_2, engl. *Oxygen Delivery*) i srednji arterijski tlak (MAP, prema engl. *Mean Arterial Pressure*), kao i kliničko bodovanje težine bolesti npr. APACHE II (prema engl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), SOFA (prema engl. *Sequential Organ Failure Assessment Score*), SAPS (prema engl. *Simplified Acute Physiology Score*) ne odražavaju nužno veličinu regionalnog protoka krvi (8, 9, 10, 13). To znači da u stanjima povećanog intraabdominalnog tlaka, a pogotovo u abdominalnih kirurških bolesnika globalna hemodinamska praćenja nisu dostatna za preciznu procjenu težine stanja bolesti. Praćenje lokalnih hemodinamskih, upalnih i drugih pokazatelja pouzdaniji su parametri za disfunkciju organa.

IAH proizvodi etiopatogenetske učinke na krvotok jetre te metabolizam i fiziologiju žučnog sustava. Ovo područje je predmet intenzivnog istraživanja u različitim modelima kliničkih stanja bolesnika. Iznenađujuće je visoka incidencija značajnog povećanja intraabdominalnog tlaka kod bolesnika sa zadnjim stadijem jetrene bolesti, kod akutnog jetrenog zatajenja, kod traume jetre i nakon transplantacije jetre (37, 38, 39, 40). Kao što je ranije istaknuto, fiziološki protok krvi kroz jetru ima dvostruku zadaću, prvo nutritivnu te, drugo, funkcijsku. Funkcijski krvotok obuhvaća oko ¾ protoka, a to je portalni protok krvi. Portalni krvotok određen je čimbenicima koji općenito utječu na krvotok u trbušnim organima. Nutritivni protok čini oko ⅓ protoka, a potječe iz jetrenih arterija, a taj protok određuju brojni lokalni metabolički čimbenici (41, 42, 43). U animalnim modelima

pokazano je da dolazi do smanjenja protoka u jetrenim arterijama već kod IAP-a od 10 mmHg, a portalni se protok značajno smanjuje kod IAP od 20 mmHg. U bolesnika s IAH smanjivanje protoka kroz jetru je izraženije ako je bolesnik hipovolemičan. S povećanjem IAP-a i smanjenjem protoka kroz jetrenu arteriju i venu porte dolazi do pojačanja portokavalne kolateralne cirkulacije, smanjen je klirens laktata, metabolizam glukoze i mitohondrijalna funkcija.

Novije kliničke studije pokazale su da je sposobnost eliminacije cirkulirajućih endotoksina i bakterija, kao i metabolizam endogenih biomarkera i medijatora upale značajno ugrožena u ranim stadijima sepse, te doprinosi ili ograničava oporavak bolesnika (6, 8, 9). Jetrena disfunkcija važno je kliničko stanje u jedinicama intenzivnog liječenja, ali u procjeni njezina rada još se standardno rabi bilirubinemija kao glavni pokazatelj funkcije biotransformacije i izlučivanja te je uključen i u većinu kliničkih bodovnih sustava procjene težine bolesti. Dinamički test jetrene funkcije s indocijanskom zelenom bojom uveden je u kliničku praksu početkom 60-ih godina prošlog stoljeća, ali zbog invazivnosti postupak nije uveden u rutinsku uporabu. Danas se rabi neinvazivna metoda na principu pulsne oksimetrije. Prednost dinamičkog testa je u procjeni ostatne jetrene funkcije i funkcionalne rezerve organa, a ne veličine oštećenja. Indocijaninska zelena boja (ICG) inertna je tvar koja se veže za albumin i lipoproteine plazme, selektivno je preuzimaju hepatociti (neovisno o energiji) i izlučuju u žuč putem energetski ovisnog transportnog sistema (ovisnog o ATP-u). ICG se ne metabolizira i ne prolazi entero-hepatičku recirkulaciju. Danas se ICG-test rabi u procjeni resektabilnosti jetre zbog tumora, ciroze ili hepatitisa, te kod transplantacije jetre, a sve češće i u procjeni stanja i preživljavanja kritično bolesnih u jedinicama intenzivnog liječenja. Test se temelji na mjerenju stope odstranjenog indocijanskog zelenila iz plazme nakon intravenske primjene u određenom vremenu, ICG-PDR (prema engl. *Indocyanine Green Plasma Disappearance Rate*) te proporcije zadržavanja u plazmi nakon 15 minuta (ICG R15 prema engl. *Retention Rate*).

1.1.3. Abdominalni sindrom odjeljka

Abdominalni sindrom odjeljka (ACS, prema engl. *Abdominal Compartment Syndrome*) klinički je definiran kao IAP veći od 20 mmHg izmjeren minimalno u dva mjerenja kroz 6 sati, te s disfunkcijom intraabdominalnih i ekstraabdominalnih organa (srca, pluća, ili/i bubrega – dnevna evaluacija organske disfunkcije s SOFA kliničkim bodovanjem, gdje je disfunkcija organa definirana sa SOFA ≥ 3) (6, 16, 17, 18, 20, 21). Pri ACS povećani IAP smanjuje protok krvi kroz trbušne organe, smanjujući APP. U patofiziološkoj podlozi svih sindroma odjeljka jest nedovoljna perfuzija i oksigenacija organa i tkiva, poremećena je lokalna tkivna dinamika tekućina te onkotski i osmotski tlakovi. Sličan slijed etiopatogeneze se može pratiti u drugim kompartmentnim stanjima, uključno povećani intrakranijski tlak, tamponadu srca, tenzijski pneumotoraks te sindrome odjeljka okrajina (engl. *crush syndrome*), u kojem povećanje tkivnih tlakova (ekvivalent IAP-a) uzrokuje smanjenje perfundirajućih tlakova u tim tkivima i time ugrožava protok krvi sa svim posljedicama (16, 17, 18, 19, 21, 25).

Postoje tri različita klinička očitovanja ACS-a s različitim dijagnostičkim i terapijskim pristupima. ***Primarni*** (kirurški) ACS definiran je kao stanje povezano s ozljedom ili bolešću trbušno-zdjelične regije ili se razvio nakon abdominalne operacije (komplikacija primarnog kirurškog zbrinjavanja kod traumatiziranog bolesnika kao krvarenje, kirurška tamponada, sekundarni peritonitis, krvarenje zbog prijeloma zdjeličnih kostiju, drugi uzroci masivnog retropertonealnog krvarenja, i transplatacija jetre). ***Sekundarni*** (internistički) ACS nastaje u stanjima koja nemaju primarni uzrok u bolesti trbušno-zdjeličnih organa, kao što je sepsa, kapilarno propuštanje, velike opekline i druga stanja teškog šoka koja zahtijevaju obilnu nadoknadu volumena – reperfuzijska ozljeda cijelog tijela. Budući da nema ozljede trbuha koja bi privukla pažnju kliničara, sekundarni ACS teže je uočljiv i prepoznavanje stanja obično kasni. ***Tercijarni/povratni*** ACS odnosi se samo na stanje u kojem se ACS razvije nakon profilaktičkog

ili terapeutskog kirurškog tretmana primarnog ili sekundarnog ACS (6). Patofiziološke posljedice ACS-a su slične u sve tri vrste sindroma (6, 16, 17).

1.1.4. Sindrom višestrukog odjeljka

Općenito, sindrom odjeljka definiran je povećanim tlakom unutar zatvorenog anatomskog prostora gdje taj tlak uzrokuje smanjenje i/ili prestanak perfuzije organa unutar određenog odjeljka. U tijelu postoje četiri velika anatomska odjeljka: glava, prsište, trbuh i ekstremiteti (unutar fascija mišića). Unutar svakog od tog odjeljka pojedini organi mogu biti zahvaćeni sindromom. Utjecaj i interakcija pojedinog sindroma odjeljka na druge odjeljke i uzrokovanje sekundarnog sindroma u tim drugim odjeljcima naziva se višestruki sindrom odjeljka (PCS; engl. *PolyCompartment Syndrome*) (44). Tipični primjer navedenog jest masivna volumna nadoknada u slučajevima traume uz pojavu letalne trijade: koagulopatija, hipotermija i acidoza, ili sepsa neidentificiranog izvora. Unutar glave možemo razlikovati sindrom odjeljka mozga (npr. porast intrakranijalnog tlaka iznad 25 mmHg, normalni raspon u ležećem položaju 7-15 mmHg), orbite i oka (npr. porast očnog tlaka iznad 30 mmHg); u prsištu porast intratorakalnog tlaka iznad 25 mmHg, u srcu tamponadu; u trbuhu porast intraabdominalnog tlaka iznad 20 mmHg, jetrenog perihepatičkog tlaka, u bubrezima peritubularnog tlaka te porast tlaka u zdjelici; te u ekstremitetima kod npr. *crush*-ozljede, opeklina, traume i sl. Terapija svih sindroma odjeljka bazira se na snižavanju unutraodjeljnih tlakova, poticanju perfuzije organa i sprječavanju komplikacija.

1.2. Odnos tlakova i patobiološko reagiranje tkiva i organa

1.2.1. Ishemija organa remeti energijski metabolizam

Ishemija je naziv za smanjen ili u potpunosti prekinut protok krvi kroz organ ili dijelove tijela zbog spazma ili opstrukcije krvne žile. U uvjetima ishemije dolazi do hipoksijske i supstratne hipoenergoze, te otežanog i/ili prekinutog uklanjanja metaboličkih produkata. Adenozin trifosfat (ATP, prema engl. *Adenosine TRI Phosphate*) je spona između proizvodnje i potrošnje energije, no tkiva i organi razlikuju se po vremenu održavanja energijskog metabolizma u ishemijskim uvjetima (45). Tako npr. mišićne stanice skeletnih mišića zadržavaju energijski metabolizam ATP-a 1-2 sata, dok se u srčanog mišića pad ATP-a očituje veća nakon 10-20 min. Moždane stanice su još osjetljivije jer ATP pada već nakon 5 minuta ishemije. U ishemičnom tkivu dolazi do nakupljanja vodikovih iona, laktatnih i fosfatnih aniona, kalija, adenozina i produkata njegove razgradnje te ostalih produkata hipoksijskog metabolizma. Ukoliko ishemija potraje te se iscrpe kompenzacijski mehanizmi dolazi do povećanja koncentracije metaboličkih produkata u stanici čime se povećava osmolalnost unutarstanične tekućine što uzrokuje stanični edem i u konačnici raspad stanične membrane. Tako nastaju i morfološke promjene u samom tkivu i organu (45).

1.2.2. Oksidativni stres i reperfuzijsko oštećenje

Uspostavom cirkulacije nakon nekog perioda ishemije te dopremom kisika u ishemično područje može se dodatno ireverzibilno oštetiti stanice koje su bile samo reverzibilno oštećene ishemijom. Takav slijed događaja nazivamo postishemijsko ili reperfuzijsko oštećenje stanice jer kisik u hipoksičnim stanicama prelazi u slobodne radikale koji oštećuju makromolekule i organele. Aktivacijom kalcij proteaze koja na određenom mjestu razlaže enzim ksantin-dehidrogenazu i prevodi ga u ksantin-oksidazu prenose se elektroni i vodik na NAD (*nikotin-amid-*

dinukleotid) koji u hipoksičnim stanicama prelazi u oblik oksidaze, prenosi elektrone na molekularni kisik i nastaje superoksidni anion $O_2^{\bullet -}$. Nastale uvjete nazivamo uvjeti oksidativnog stresa odnosno stanje u kojem je proizvodnja slobodnih kisikovih radikala veća od njegove razgradnje. Tako nastali slobodni kisikovi radikali djeluju kao vjesničke molekule i potiču aktivaciju sustava NF-κB i povećava se izražaj adhezijskih molekula na membranama endotelnih stanica**.** Velika količina slobodnih kisikovih radikala oslobađa se aktivacijom leukocita i djeluju toksično. Slobodni kisikovi radikali (ROS, engl. *Reactive Oxygen Species*) uzrokuju lipidnu membransku preoksidaciju te oksidacijom sulfihidrilnih skupina smanjuju aktivnost enzima, depolariziraju polisaharide, hidroksiliraju baze nukleinskih kiselina i prekidaju polinukleotidne lance i tako oštećuju sve stanične makromolekule i strukture te postupno i nepopravljivo samu stanicu. Učinci oksidativnog stresa (ROS i RNS), (RNS, engl. *Reactive Nitrogen Species*) su prirodna kontrola antioksidativnog mehanizma koji uključuje ligandske reakcije, enzimatske (katalaze, peroksidaze) te genski izražaj antioksidativnih molekula (vitamini, GSH/GSSG (prema engl. *Reduced Glutathione/Oxidised Glutathione*) glutationski sustav, redoksni sustav, itd. (46).

Antioksidantni sustav ovisi o genomskoj ekspresiji skupine gena koji su pod nadzorom Keap1-Nrf2 sustava. Keap 1 je senzor oksidativnog stresa koji preko Nrf2 inducira izražaj više gena koji svojim izravnim ili posrednim učincima kontroliraju količinu slobodnih radikala u tkivu. Keap 1/Nrf2 je filogenetski sačuvan sustav što upućuje na fiziološku važnost genske regulacije oksidativnog stresa. Naime, unutarstanična koncentracija radikala važan je opći signalni sustav (poput kalcija). Stoga održavanje ROS-a na prikladnoj razini ima fiziološku zadaću, a u stanju hiperprodukcije radikala i manjka antioksidansa, oksidativni stres djeluje nozogeno, oštećuje makromolekule i supramolekularne strukture.

1.2.3. Translokacija crijevnih klica i endotoksina kroz sluzničnu branu

Površine ljudskog tijela, koža, kao i sluznice probavnog i dišnog sustava prekrivene su s preko 100 bilijuna mikroorganizmima koji žive u simbiozi s domaćinom i imaju zaštitnu funkciju, a zbirno čine mikrobiot. Procjenjuje se da čovjek nosi i na sebi održava oko 200 – 1200 g mikrobiotskih klica (47, 48). Mikrobiot čini veliki broj klica, a najveći broj probavnog mikrobiota čini razred Bacteroidetes i Firmicutes. Načelno te se klice pripadaju GRAS (prema engl. *Generally Regarded As Safe*) skupini. Među mikrobiote se nalaze i patogene klice kao što je E. Coli, Pseudomionas sp. koje mogu postati dominantni mikrobiot i uzrokovati bolest. U zdravom organizmu dominiraju GRAS-klice, a takvo stanje se naziva **eubioza**. Mikrobiota probavnog sustava ima značajnu ulogu u održavanju zdravlja moduliranjem metaboličkog fenotipa, regulacijom razvoja epitela i utjecajem na prirođenu imunost. Infekcija nastaje poremećajem sastava mikrobiote, **disboza**, a ujedno liječenje infekcije antibioticima značajno utječe i na sastav mikrobiote. U uvjetima hipoperfuzije crijevne stijenke smanjuje se otpornost crijevne mukozne barijere i omogućuje bakterijska translokacija (46, 47).

Rastući je broj studija o interakciji gastrointestinalnog trakta i jetre te utjecaja crijevnog mikrobiota na funkciju jetre, čime se ostvaruje „crijevno-jetrena osovina“. Crijevna disbioza ima značajnu ulogu u nastanku i progresiji jetrenog oštećenja putem aktivacije Kupfferovih stanica bakterijskim endotoksinima. Crijevna mikroflora sudjeluje i u patogenezi komplikacija ciroze jetre kao što je nastanak infekcije, spontani bakterijski peritonitis, jetrena encefalopatija i bubrežno zatajenje (48).

1.2.4. Tkivni tlakovi kao pokretači upale i citokina SIRS-a

Povećanje tkivnih tlakova uzrokovanih opstrukcijom, krvarenjem, poremećajem tjelesnih odjeljaka i sl. može dovesti do ishemije organa i nekrotičke smrti stanice koja djeluje upalotvorno.

Pokretanjem upalnog obrasca dolazi do pojačanog endogenog stvaranja radikala, a naročito u procesu ishemijsko-reperfuzijske ozljede. Na molekularno-signalnoj razini stanice upalotvorni čimbenici djeluju preko membranskih receptora i pobudom iz citoplazme. Membranski sustav prima izvanjske signale putem staničnih membranskih receptora kao što su TLR (engl. *Toll Like Receptor*), CD14, CD36 te se pobuđuju stanice monocitne i mijeloične loze koje pokreću proliferacijski, citokinski i metabolički upalni obrazac. TLR-receptorski sustav prepoznaje molekularne komponente zajedničke različitim sojevima i vrstama mikroorganizama, PAMP (PAMP, engl. *Pathogen Associated Molecular Pattern*). PAMP uključuje bakterijske LPS (lipopolisaharidi) i endotoksine. Isto tako TLR sustav veže DAMP (prema engl. *Damage Associated Molecular Pattern*). DAMP su domaćinove endogene molekule i molekulski kompleksi koji uključuju HSP (prema engl. *Heat-Shock Proteins*). Pokretanje upale iz receptorskog sustava citoplazme odvija se putem **inflamasoma** koji aktivira upalotvorne citokine IL-1, IL-18 i IL-33. U upalnim procesima na lokaloj razini ponekad se mogu aktivirati upalni obrasci u cijelom organizmu što se naziva sindromom sustavnog upalnog odgovora, SIRS (engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*), s posljedičnim višeorganskim zatajenjem. Mehanizmi posustavljenja upalnog procesa su dalekodometni citokini (IL-1, IL-6, TNF-α), senzacija boli te amplifikacijski biokemijski sustavi (komplement, bradikinin, prokoagulacijsko/antikoagulacijski sustav, drugi slobodni enzimi). Razvojem SIRS-a upalni procesi gube biološku svrhovitost, a procesi postaju dominantno štetni (45, 46, 47, 48). SIRS je posustavljenje upalne reakcije potaknute PAMP-om i DAMP-om, a stanje se dijagnosticira temeljem kliničkih pokazatelja koji uključuju tjelesnu temperaturu, broj respiracija u minuti, broj srčanih otkucaja u minuti i broj leukocita.

Kliničke i laboratorijske studije sugeriraju da splanhnička ishemija ima ključnu ulogu u razvoju multiorganskog zatajenja. U životinjskim modelima ACS-a u kojima je IAP bio veći od 20 mmHg između 60 do 90 minuta, određivane su razine IL-1ß, IL-8 i TNF-α u centralnoj i portalnoj veni. Razina tih imunocitokina bila je značajno veća nego u životinja bez ACS-a. U

sličnim modelima određivan je i IL-6, gdje se isto pokazao značajni porast u odnosu na kontrolnu skupinu. Ova klinička i eksperimentalna zapažanja pokazuju snažan utjecaj IAH-a na splanhnikus. Postoje brojni radovi te eksperimentalne studije na životinjskim modelima koji govore o utjecaju bakterijske translokacije iz crijeva na razvoj sepse. (8, 9, 13, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31). Bakterijska translokacija definirana je kao prolaz crijevnih bakterija kroz epitel sluznice u mezenterijalne limfne čvorove i dalje. U teško bolesnih splanhnička hipo-perfuzija može uzrokovati otpuštanje endotoksina iz crijeva u cirkulaciju i potaknuti citokinsku kaskadu, a u životinjskom modelu hemoragičkog šoka, traume, teških opeklina, ciroze i pankreatitisa dokazana je bakterijska translokacija. Masivni, kontinuirani proupalni odgovor dovodi do ireverzibilnog višeorganskog zatajenja. Sluznica crijeva prva je obrana organizma koja štiti domaćina od enterotoksina i patoloških mikroorganizama. Tu barijeru osim čvrstog spoja između enterocita (TJ, engl. *Tight Junction*) čini i površinski sloj prekriven mucinom koloniziran mikroflorom, kemotaktički faktori, veliki broj leukocita s *Toll-like* receptorima 4 (TLR 4), zajedničkog naziva mikrobiota domaćina. Sve komponente zaštite u međusobnoj su interakciji u obrani organizma (45).

Dakle, u uvjetima povećanog IAP smanjen je protok krvi i povećana sistemska rezistencija rezultiraju ishemijsko-reperfuzijskom ozljedom, a time kompromitirana mikrocirkulacija pokreće upalni odgovor s oksidativnim stresom koji uzrokuje oštećenje i poremećaj integriteta crijevnog epitela i mikrobiote, što dovodi do povećane crijevne propustljivosti. Gubitkom integriteta crijevne stijenke lipopolisaharidi (LPS) gram-negativnih bakterija translociraju se u mezenterijalne limfne čvorove, portalnu venu i jetru (43, 44, 45, 47). U jetri izloženost Kupfferovih stanica LPS-endotoksinu započinje citotoksični imunosni odgovor, te proupalni citokini posreduju u endotoksičnom upalnom odgovoru, oksidativnom stresu, akumulaciji pjenastih makrofaga u kapilarama, formiranju aterosklerotskih plakova i posljedičnom višeorganskom zatajenju,

MOFS (engl. *Multi-Organ Failure Syndrome*). MOFS se definira kao funkcijsko zatajenje dva ili više organa u bolesnika sa SIRS-om sa ili bez infekcije.

ACS je potencijalno smrtno stanje uzrokovano visokim intraabdominalnim tlakom koji uzrokuje progresivnu hipoperfuziju i ishemiju crijeva i drugih peritonealnih i retroperitonealnih organa. Patofiziološki efekt posustavljenog akutnog upalnog mehanizma jest otpuštanje citokina, formiranje slobodnih kisikovih radikala i smanjenje stanične produkcije adenozintrifosfata (ATP). Taj proces može dovesti do translokacije bakterija iz crijeva u sistemsku cirkulaciju, uzrokujući endotoksemiju i predisponirajući bolesnika za razvoj višeorganskog zatajenja (9, 10, 13, 24).

1.2.5. Fiziologija jetrenog krvnog protoka i utjecaj povećanoga intraabdominalnog tlaka na jetru

Jetra je jedinstven organ u tijelu koji se opskrbljuje krvlju iz dva glavna izvora: hepatalne arterije i sustava portalne vene. U normalnim uvjetima protok krvi kroz jetru iznosi približno ¼ minutnog volumena, s oko 20 % ukupne tjelesne potrošnje kisika. U zdravih, hepatalna arterija opskrbljuje jetru krvlju s 30 ml/min na 100 g, što je približno 25 % jetrenog protoka, dok portalna vena čini ostalih 75 % brzinom od 70 ml/min na 100 g te drenira krv iz cijelog gastrointestinalnog trakta od distalnog jednjaka uključujući slezenu i gušteraču (splanhnička cirkulacija). Stoga je portalna cirkulacija uvelike odgovorna za jetrenu opskrbu kisikom. Normalni tlak u portalnoj veni iznosi 5 – 8 mmHg. Odvod krvi iz jetre u donju šuplju venu odvija se putem triju hepatalnih vena, a normalni tlak u njima je 1-2 mmHg. Glede svega navedenog krvni protok kroz jetru vrlo je kompleksan, i dijelom autoreguliran putem promjena protoka u hepatalnoj arteriji tkz. puferski odgovor hepatalne arterije (49). Smatra se da je u fiziološkim uvjetima nakupljanje adenozina unutar jetre odgovorno za regulaciju puferskog

odgovora. Međutim, kontrola jetrenog krvnog protoka u različitim bolestima ovisi o samoj patologiji te različitim staničnim i biokemijskim mehanizmima (50, 51, 52, 53, 54).

Mjerenja jetrene i splanhničke cirkulacije baziraju se na tehnikama koje mjere protok kroz pojedinu krvnu žilu ili pružaju uvid u globalnu perfuziju samog organa. Neke od metoda su invazivne te nisu pogodne za rutinsku kliničku praksu, a većina neinvazivnih bazira se na ultrazvučnom pregledu jetrenih žila i njihova protoka te sve češćoj uporabi magnetske rezonancije u dijagnozi i stupnjevanju portalne hipertenzije, što zahtijeva preciznu tehnologiju i iskusnog ispitivača. Najčešća neinvazivna tehnika kojom se procjenjuje ukupni jetreni protok jest tehnika klirensa nekog indikatora, a u većini slučajeva indikator je indocijaninska zelena boja. Jetreni klirens (Cl, prema engl. *Clearance*) je produkt jetrenog krvnog protoka (Q) i ekstrakcijskog kapaciteta jetre (Ex, prema engl. *Extraction capacity*) **Cl=Q x Ex** te se općenito dinamička procjena jetrene funkcije bazira na toj jednadžbi. Prema ekstrakcijskom kapacitetu jetre različite tvari i lijekovi dijele se na tvari „niske“ i „visoke“ ekstrakcije. Klirens tvari visoke ekstrakcije približava se jetrenom krvnom protoku i smatra njegovim indikatorom, tj. ekstrakcija će biti ograničena u uvjetima smanjenog jetrenog protoka. Obrnuto, klirens tvari niske ekstrakcijske stope je neovisan o jetrenom krvnom protoku i mjera je metaboličkih i eliminacijksih procesa jetre. Hepatosplanhnička perfuzija može se određivati i pomoću omjera ketonskih tijela, acetoacetata i 3-hidroksibutirata, u arteriji, potom pomoću eliminacije galaktoze (53). Nekada se koristio metabolit lidokaina (MEGX, engl. *monoethylglycylxylidide*) za procjenu protoka i funkcije jetre nakon bolus doze lokalnog anestetika lidokaina. Međutim, sve su navedene metode nisu pogodne za procjenu u realnom vremenu i neprimjenjive uz krevet bolesnika (53, 54, 55, 56).

Utjecaj povećanoga intraabdominalnog tlaka na jetru istraživan je, uglavnom, na različitim životinjskim modelima, u bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre te u transplantiranih. Kao što je već ranije navedeno, intraabdominalna hipertenzija smanjuje perfuziju

splanhnikusa, pa tako i jetre. U životinjskom modelu IAH histološkom analizom jetrenog parenhima nađeni su polimorfonuklearni upalni infiltrati, višestruka krvarenja jetrene kapsule, značajna distenzija jetrenih sinusoida s poremećajem arhitekture i hiperemijom, kao i opsežnom apoptozom epitelnih stanica i raslojavanjem (55, 56, 57). Aktivacijom Kupfferovih stanica povećava se otpuštanje slobodnih kisikovih radikala (ROS, engl. *Reactive Oxygen Species*) i proupalnih citokina kao što su TNF-α, IL-6, interferon-γ i IL-12. Navedenim započinje kaskadna reakcija aktivacije i adherencije neutrofila prema jetrenim sinusoidama te proinflamatorni, protrombotički, proapoptotički i vazokonstriktorni učinak svih jetrenih stanica. Histološki, portalni i hepatalni venski ogranci su ostali nepromijenjeni, no kod hepatocita su nađene višestruki upalni infiltrati i nekroza. Cirkulacijske promjene u jetri pod utjecajem povećanog intrabdominalnog tlaka mjerene su promjenom tlaka i protoka u navedenim krvnim žilama (56, 57, 58). Djelovanje IAH na portalnu venu uočava se značajnim povećanjem tlaka u istoj i smanjenjem protoka za 65 % te mikrocirkulacije za 71 %. Promjene tlaka i protoka kroz hepatalnu arteriju ovise o animalnom modelu: u jednih se ne bilježi povećanje tlaka u hepatalnoj arteriji, štoviše postoji paradoksalno smanjenje tlaka, dok u drugih postoji smanjenje protoka od čak 45 % kod IAP od 20 mmHg. Navedeni paradoks objašnjava se puferskim odgovorom jetrene arterije na smanjeni protok kroz portalnu venu (HABR; engl. *Hepatic Arterial Buffer Response*) kao autoregulacijskim mehanizmom koji održava ukupni jetreni protok unutar fizioloških granica (43).

Dakle, utjecaj IAH ili ACS na jetru je multifaktorijalan: izmijenjena cirkulacija, oštećena mikrocirkulacija te prisutnost intersticijskog edema, posljedično IAH. Ti edemi prema mehanizmu nastanka su hemodinamskog tipa, a u produženim nepovoljnim uvjetima se pokreću i drugi mehanizmi nastanka edema.

1.2.6. Kronična intraabdominalna hipertenzija

Postupno povećanje intraabdominalnog tlaka tijekom više mjeseci ili godina u stanjima kao što je trudnoća, razvoj ascitesa, morbidna pretilost ili rast velikih intraabdominalnih tumora uzrokom je kronične intraabdominalne hipertenzije (59, 60, 61, 62, 63). Takvi procesi uzrokuju postupno širenje trbušne stijenke te se i posljedice kroničnog povećanja intraabdominalnog tlaka uočavaju kasnije. Nedijagnosticirana i netretirana kronična intraabdominalna hipertenzija također može dovesti do abdominalnog sindroma odjeljka. Kronično povećanje IAP-a, kao npr. u morbidno pretilih, može dovesti do razvoja komorbidnih stanja kao što je arterijska hipertenzija, stres inkontinencija, edemi donjih ekstremiteta, venska staza, opstruktivna apneja u spavanju i cerebralni pseudotumor. U nekim stanjima, primjerice kod velikih intraabdominalnih tumora, razvoj kronične IAH te pritisak mase na donju šuplju venu mogu uzrokovati sindrom donje šuplje vene. Više literarnih izvora povezuje kroničnu IAH s razvojem sindroma preeklampsije u trudnica, a karakteriziran je sistemskim upalnim odgovorom i zahvaća više organskih sustava (bubrezi, jetra, pluća, mozak, posteljica) (61, 62).

2. HIPOTEZA

Intraabdominalni tlak (IAP) > 12 mmHg, abdominalni perfuzijski tlak (APP) < 60 mmHg te ICG-PDR i R15 ranije će pokazati težinu bolesti i disfunkciju jetre u odnosu na kinetiku laboratorijskih pokazatelja jetrene funkcije i kliničkog bodovnog sustava.

3. CILJEVI RADA

OPĆI CILJEVI:

Opći cilj ove disertacije jest istražiti postoje li jasni pokazatelji patofiziološkog utjecaja povećanog IAP-a u kirurških bolesnika nakon velikih trbušnih operacija, te utjecaj na lokalnu hemodinamiku, funkciju jetre, težinu bolesti i klinički tijek.

1. Istraživati doprinose povećanja IAP-a i sniženja APP-a težini kliničkog stanja i razvoju procesa bolesti koji uključuje razvoj disfunkcije organa, pokretanje upale i funkcijsku dekompoziciju organizma. U tu će se svrhu korelirati klinički pokazatelji izraženi s pomoću bodovnih sustava kliničke procjene stanja: APACHE II, SIRS, SOFA, SAPS i MODS s vrijednostima IAP-a i APP-a.

2. Ispitati korelacija globalnih hemodinamskih pokazatelja: DO2 (doprema kisika), CO/CI (minutni volumen i indeksirani minutni volumen, prema engl. *Cardiac Output/Cardiac Output Index*) i laktata u arterijskoj krvi s povećanim intraabdominalnim tlakom i abdominalnim perfuzijskim tlakom.

SPECIFIČNI CILJEVI:

1. Ispitati odnos laboratorijskih metaboličkih (bilirubin, albumini, koagulacijski status-protrombinsko vrijeme) i staničnih (aspartat-aminotransferaza i alanin-aminotransferaza) pokazatelja jetrene disfunkcije u kirurških bolesnika s povećanim IAP-om i smanjenim APP-om.

2. Ispitati odnos IAP-a i APP-a s brzinom izlučivanja indocijaninskog zelenila iz plazme i proporcije iste nakon 15 minuta (ICG-PDR i ICG R15) kao pokazatelja protoka krvi kroz jetru u uvjetima povećanja IAP-a i sniženja APP-a. Budući da je

jetra središnji metabolički organ u tijelu, disfunkcije uzrokovane biofizičkim promjenama tlakova u trbuhu, važna je etiopatogenetska točka ACS-a.

4. METODE I ISPITANICI

4.1. Ispitanici

U istraživanje su uključeni bolesnici stariji od 18 godina koji su nakon velikog operativnog zahvata u trbušnoj šupljini kao što je operacija tankog ili debelog crijeva, želudca, gušterače, slezene ili resekcija trbušne aorte primljeni u Središnju jedinicu intenzivnog liječenja. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: jednu su skupinu činili bolesnici koji su imali post-operacijsku intraabdominalnu hipertenziju te su imali intraabdominalni tlak veći od 12 mmHg u dva susljedna mjerenja unutar 6 sati.

Drugu, kontrolnu skupinu činili su bolesnici koji nakon velikog operativnog zahvata u trbušnoj šupljini nisu imali intraabdominalni tlak veći od 12 mmHg. U obje su skupine uključeni bolesnici kod kojih je operativni zahvat uključivao laparotomiju i neku od gore navedenih operacija i kod kojih se može razviti primarni ACS.

U istraživanje nisu bili uključeni bolesnici koji su imali bolesti jetre prije operativnog zahvata u abdomenu (ciroza, kolangitis, tumor, apsces), i oni s resekcijom jetre.

Svi bolesnici imali su postavljen centralni venski kateter u unutrašnju jugularnu venu ili u potključnu venu, te kaniliranu radijalnu ili femoralnu arteriju zbog invazivnog hemodinamskog monitoringa, *PiCCO Pulsion Medical Systems.*

Svakom bolesniku mjerio se intraabdominalni tlak 3x dnevno, određivao APP, te mjerio protok kroz jetru s ICG-PDR (brzina nestanka indocijanin zelene boje iz plazme) pomoću LiMON®, *Pulsion Medical Systems.* Svi bolesnici bili su bodovani kliničkim bodovnim sistemima APACHE II, SIRS, SOFA, SAPS i MODS te praćeni s obzirom na tijek bolesti.

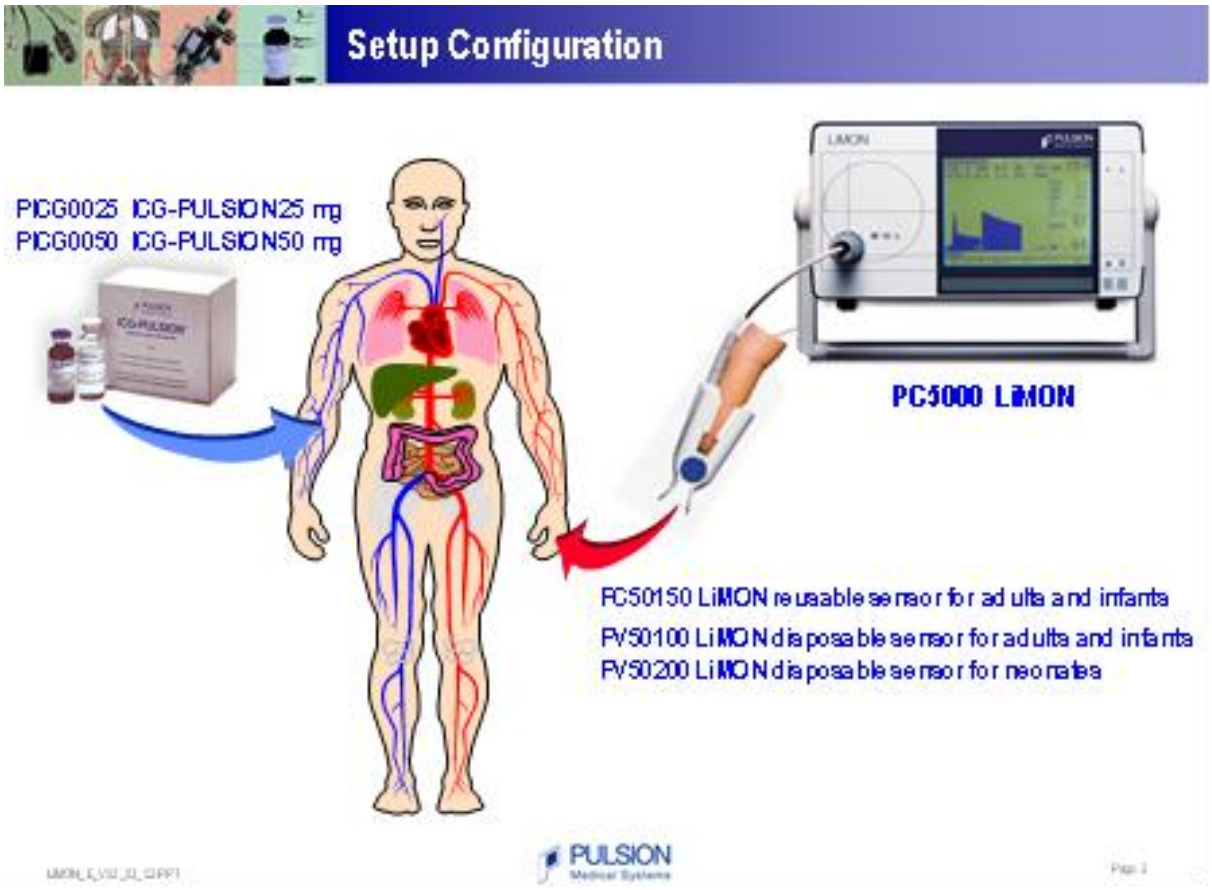
4.2. Metode kliničkih mjerenja

Mjerenje intraabdominalnog tlaka i abdominalnog perfuzijskog tlaka te praćenje vitalnih parametara (MAP-a, pulsa, disanja), kao i hemodinamska mjerenja (laktati u arterijskoj krvi, CI, DO_2) i kliničko bodovanje težine stanja bolesti (APACHE II, SIRS, SOFA, SAPS i MODS) rutinska je praksa u Središnjoj jedinici intenzivnog liječenja KBC "Sestre milosrdnice".

Laboratorijski parametri svakodnevno su rutinski dobiveni iz uzorka krvi uzetog iz centralne vene preko centralnog venskog katetera i/ili iz arterije preko arterijske kanile.

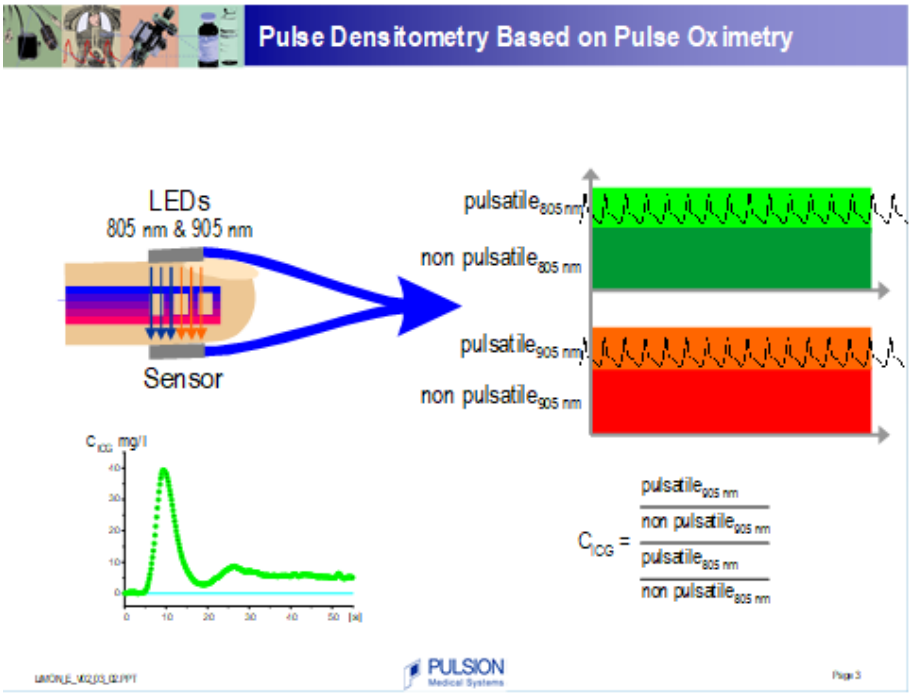
Intraabdominalni tlak se mjeri pomoću standardne Kronove metode putem urinarnog Folyeva katetera pri čemu se tim putem unese 25 ml fiziološke otopine u mokraćni mjehur. Postavi se skretnica na kraju katetera i spoji na komoricu za mjerenje intraabdominalnog tlaka, a vrijednosti se izražavaju u mmHg (64, 65).

Svakom bolesniku koji je zadovoljio kriterije ulaska u istraživanje određivala se jetrena funkcija putem brzine nestanka indocijaninske zelene boje (ICG-PDR) iz plazme pomoću sustava LiMON®, Pulsion Medical Systems (66, 67), što je shematski prikazano u slici 3. To je neinvazivan nadzor globalne jetrene funkcije koji se temelji na eliminaciji dijagnostičkog lijeka indocijaninske zelene boje. Boja se injicira intravenozno i bilježi se koncentracija boje u krvi kroz 15 minuta putem neinvazivne transkutane denzitometrije.



Slika 3. Shematski prikaz mjerenja jetrenog izlučivanja s pomoću indocijaninske zelene boje. Preuzeto iz Uputa za korisnike PiCCO, Pulsion Medical Systems. ICG-boja injicira se intravenozno i nakon 10-ak minuta očitava se PDR na monitoru. (Odobrio Pulsion Medical Systems SE, Hans-Riedl-Str. 21, 85622 Feldkirchen, Germany, pismenom suglasnošću od 07.10.2019. Marketing koordinator Acute Care Therapies)

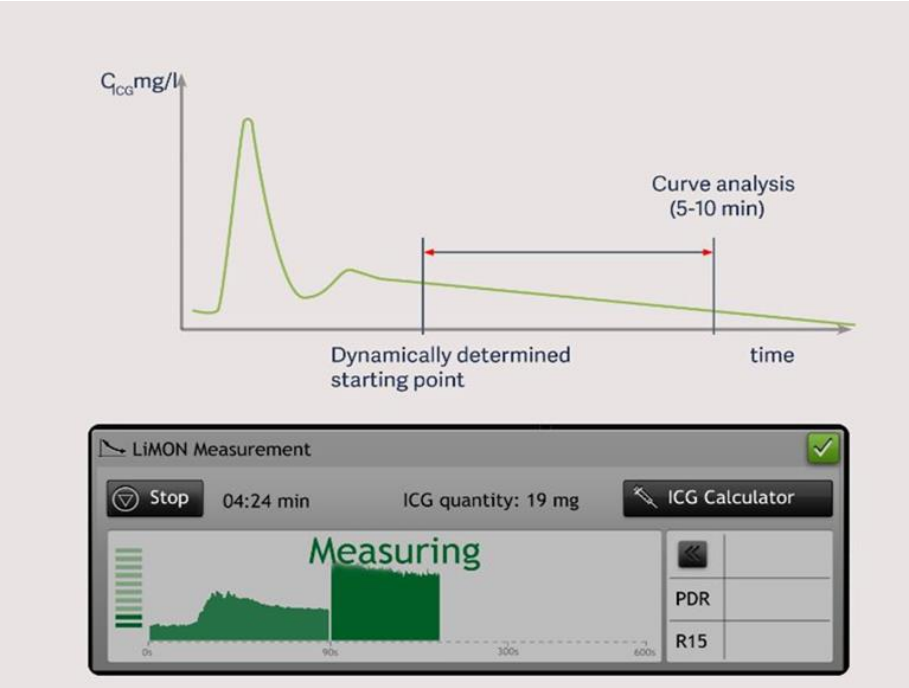
Metoda je bazirana na Fickovu principu: pri protoku krvi kroz jetru, uklanja se boja i stvara se razlika u koncentraciji boje između venske i arterijske krvi, slika 4. Prema Fickovoj formuli razrjeđivanja može se izračunati protok krvi kroz jetru: protok krvi kroz jetru = količina boje (ICG) infundirane u jedinici vremena/arteriovenska razlika koncentracije boje (ICG) (68).



Slika 4. Mjerenje protoka krvi kroz jetru s pomoću Fickove metode usporedbom arterijske i venske razlike koncentracije indocijaninske zelene boje. Preuzeto iz Uputa za korisnike PiCCO, Pulsion Medical Systems. Mjerenje ICG-PDR vrši se na temelju pulsne denzitometrije koja je bazirana na pulsnoj oksimetriji, jer je ICG florescentna boja čiji je spektar apsorpcije i emisije blizu infracrvenog raspona. (Odobrio Pulsion Medical Systems SE, Hans-Riedl-Str. 21, 85622 Feldkirchen, Germany, pismenom suglasnošću od 07.10.2019. Marketing koordinator Acute Care Therapies)

Protok je mjeren prema metodi brzine nestanka ICG boje iz plazme. Primijenjena doza ICG boje određena je prema preporuci proizvođača, a iznosi 0,25 mg/kg tjelesne mase za određivanje PDR-a. Prije injiciranja boje postavljen je transkutani senzor na prst bolesnika, a boja je primijenjena putem centralnog venskog katetera. ICG je hidrosolubilna tvar koja se veže oko 95 % na proteine, uglavnom β-lipoprotein i albumin, ne metabolizira se, već se nepromijenjena izlučuje putem žuči. Brzina nestanka ICG-boje iz plazme mjera je jetrene ekstrakcije i ovisi o perfuziji parenhima kao i o intrinzičkoj sposobnosti jetre za eliminaciju. Ranije standardno određivanje klirensa ICG (ICG_{Cl}, prema. engl. *ICG Clearance*) baziralo se na kompleksnim *in vivo* fotometrijskim analizama višestrukih arterijskih krvnih uzorkovanja u kratkom vremenu (15 minuta) nakon intravenskog apliciranja boje (69). Danas se koristi ne-invazivna metoda pulsno bojne denzitometrije (PDD, prema engl. *Pulse Dye Densitometry*), a volumen plazme

potpuno odstranjene boje u jedinici vremena je ICG klirens (CBI, prema engl. *ICG Clearance Index*) normalnog raspona 500-750 ml/min/m^2. U slici 5 je shematski prikazana kinetika ICG-a. Postotak smanjenja koncentracije ICG u krvi kroz vrijeme je ICG-PDR počevši od 100 % koncentracije (> 18 % po minuti) te je normalni raspon 18–25 %/min. U kritično bolesnih PDR je prihvaćen kao surogat klirensa zbog dobre korelacije s ICG_{Cl}. ICG R15 kao proporcija ICG-boje nakon 15 minuta je omjer ICG koncentracije 15 minuta nakon injiciranja i početne koncentracije (R15, prema engl. *Retention Rate*) izražava se u postotku i normalno iznosi 0-10 % i smatra se surogatom jetrenog protoka krvi (67, 68, 69, 71, 72, 73, 74).



Slika 5. Metoda određivanja stope uklanjanja indocijaninske zelene boje iz plazme rezultat je kontinuiranog mjerenja arterio-venske razlike kroz zadano vrijeme unutar 10 minuta. Preuzeto iz Uputa za korisnike PiCCO, Pulsion Medical Systems. Na slici je tipična krivulja razrijeđenja indocijanin zelene boje, na apscisi je označeno vrijeme u minutama, a na ordinati koncentracija ICG. Nagib krivulje pokazuje ICG-PDR u nekom vremenu. (Odobrio Pulsion Medical Systems SE, Hans-Riedl-Str. 21, 85622 Feldkirchen, Germany, pismenom suglasnošću od 07.10.2019. Marketing koordinator Acute Care Therapies)

Srednji arterijski tlak mjerio se invazivnim putem preko kanilirane radijalne ili femoralne arterije i izražavao se u mmHg. Minutni volumen srca određivao se pomoću PiCCO, *Pulsion Medical System* sustava za praćenje hemodinamike koji se bazira na analizi pulsnog vala i površine ispod krivulje uz transpulmonalnu termodilucijsku (TD_a) kalibraciju temeljenu na Stewart-Hamiltonovu algoritmu, slika 6. Mjerenja su bazirana prema tjelesnoj površini bolesnika kako bi se dobila vrijednost indeksa minutnog volumena (CI, prema engl. *Cardiac Index*) i izražava se u L/min/m^2 s normalnim rasponom 2,6 – 4,2 L/min/m^2.



$$CO_{TDa} = \frac{[(Tb - Ti) \times Vi \times K]}{\int \Delta Tb \times dt}$$

Tb = temperatura krvi
Ti = temperature injektata
Vi = volumen injektata
$\int \Delta Tb \times dt$ = površina ispod termodilucijske krivulje
K = konstanta korekcije, prema specifičnoj težini i toplini krvi i injektata

Slika 6. Mjerenje srčanog minutnog volumena (CO, prema engl. *Cardiac Output*). Modificirano prema uputama za korisnike PiCCO, *Pulsion Medical Systems*

Doprema kisika (DO_2) u tkiva računala se prema formuli $DO_2 = CO \times CaO_2$ (CaO_2 je sadržaj kisika u arterijskoj krvi) (75), a saturacija arterijske krvi kisikom (SpO_2) dobivena je iz uzorka arterijske krvi, kao i laktati u arterijskoj krvi. Normalni raspon dopreme kisika iznosio je 500 – 600 ml/min/m^2. Rutinski laboratorijski parametri koji uključuju praćenje jetrene funkcije:

AST (aspartat-aminotransferaza), ALT (alanin-aminotransferaza), PV (protrombinsko vrijeme), albumini i bilirubin dobiveni su iz uzorka venske krvi preko centralnog venskog katetera.

Klinički bodovni sustavi težine stanja bolesti bilježeni su i uspoređivani s dobivenim rezultatima. Pratio se i ishod liječenja s obzirom na dobivene rezultate.

4.3. Statistička obrada podataka

Za analizu dobivenih rezultata koristile su se parametrijske i neparametrijske statističke metode.

Spearman i Pearson test koristio se za korelaciju APP i kliničkog bodovnog sustava, laboratorijskih pokazatelja, globalnih hemodinamskih pokazatelja i brzine nestanka indocijanin zelene boje (ICG-PDR) iz plazme. Studentov t-test koristio se za određivanje značajnosti razlike između laboratorijskih pokazatelja u bolesnika sa i bez IAH.

Temeljem navedenog Studentova t-testa za nezavisne uzorke te podataka iz literature procjena aritmetičke sredine standardne devijacije ICG-PDR kod IAH > 12 mmHg bila bi 5, a kod IAH < 12 mmHg 4, uz procjenu veličine efekta 1,1 i uz pretpostavku $\alpha = 0,05$ i snagu 0,95 uz pretpostavku istog broja ispitanika, dobivena je procjena po 23 ispitanika po grupi, ukupno 46 ispitanika. Rezultati mjerenja prikazani su kao minimalna, maksimalna i prosječna vrijednost uz standardnu pogrešku prosječne vrijednosti. Kao razina značajnosti uzet je $p < 0,05$.

Za ocjenu značajnosti razlika mjerenih laboratorijskih parametara između bolesnika koji su imali IAP > 12 mmHg i IAP < 12 mmHg koristio se Studentov t-test i Mann-Whitnejevin U-test. Fisher’s Exact test koristio se za opis odnosa mjerenih parametara i preživljavanja.

4.4. Etički aspekti

Ovo istraživanje je deontološki, profesionalno i etički usklađeno i provedeno prema pravilima struke. Etičko odobrenje za ovo istraživanje dobiveno je od strane Etičkog povjerenstva KBC „Sestre milosrdnice“ i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Principi Helsinške deklaracije poštovani su tijekom cijelog istraživanja.

Svi postupci bili su provedeni u skladu s dobrom kliničkom praksom. Svaki od postupaka navedenih u ovom istraživanju dio je uobičajene procedure zbrinjavanja bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja.

Svi su ispitanici bili upoznati s postupkom istraživanja te su vlastoručno potpisali obrazac informiranog pristanka. U slučaju poslovno nesposobnog ispitanika ili ispitanika koji nije sposoban za rasuđivanje, ili mu težina stanja bolesti ne dozvoljava, pribavila se suglasnost roditelja ili zakonskog zastupnika/skrbnika.

5. REZULTATI

U ovoj disertaciji rezultati istraživanja su slijedom prikazani na slijedeći način: Prvo je u rezultatima tablično prikazana raspodjela bolesnika prema kriterijima IAP > 12 mmHg i IAP < 12 mmHg, odnos parametara kliničkog bodovnog sustava APACHE II, SOFA, SAPS, MODS i SIRS za obje grupe bolesnika te razlika među njima. Na isti su način testirane obje grupe bolesnika u odnosu na globalne hemodinamsko-perfuzijske parametre: minutni volumen srca, laktate u arterijskoj krvi i dopremu kisika. Obje grupe bolesnika uspoređivane su i prema laboratorijskim parametrima oštećenja jetre: AST, ALT, bilirubin, albumin i PV, kao i prema parametru ICG-PDR i R15 te ishodu bolesti.

Grafički su prikazani odnosi između abdominalnog perfuzijskog tlaka (APP) i kliničkih bodovnih sustava APACHE II, MODS, SAPS i SOFA, te povezanost sa SIRS-om.

Zatim odnos APP-a i globalnih hemodinamskih parametara – minutnog volumena srca (CO/CI), dopreme kisika (DO_2) i laktata u arterijskoj krvi, te povezanost APP-a s laboratorijskim parametrima oštećenja jetre – transaminazama AST i ALT te bilirubinom, albuminom i protrombinskim vremenom.

Sljedeće je pokazana povezanost APP-a s parametrom funkcijske rezerve jetre brzinom nestanka indocijaninske zelene boje (ICG-PDR) iz plazme kao i proporcija ICG nakon 15 minuta (R15), te povezanost ICG-PDR s minutnim volumenom srca, laktatima u serumu i dopremom kisika.

Na kraju su obje grupe bolesnika uspoređivane u odnosu na ishod te odnos APP-a i ICG-PDR-a i ishoda.

5.1. Raspodjela bolesnika prema IAP-u

Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine, u prvoj su skupini bili bolesnici koji su nakon operativnog laparatomijskog zahvata imali intraabdominalni tlak > 12 mmHg u dva susljedna mjerenja u razmaku od 6 sati. Dakle, prema WSACS-stupnjevanju (usporedi tablicu 3) u ovu skupinu su svrstani bolesnici s intraabdominalnom hipertenzijom (IAH) bilo kojeg stupnja. Drugu su skupinu činili bolesnici koji su prema istim kriterijima imali IAP < 12 mmHg, dakle bez IAH. U tablici 5. prikazana je raspodjela bolesnika prema dobi, spolu, tjelesnoj masi u odnosu na IAP. Ukupan broj bolesnika bio je 51, od toga 29 je imalo IAP > 12 mmHg, a 22 je imalo IAP < 12 mmHg. Bolesnici u skupini s IAP < 12 mmHg su imali prosječni IAP 7,81 mmHg, a oni u skupini IAP > 12 mmHg su imali prosječni IAP 17,04 mmHg, što je statistički značajna razlika ($p < 0,001$). Prema stupnju intraabdominalne hipertenzije skupina s prosječnim IAP od 7,81 mmHg kod operiranih bolesnika spada u kategoriju normalnog IAP-a. S druge strane skupina bolesnika s prosječnim IAP od 17,04 mmHg spada u II stupanj IAH prema WSACS (WSACS, engl. *World Society of the Abdominal Compartment Syndrome*) (usporedi tablicu 3). Razlika između dvaju skupina je statistički značajna, $p = 0,006$.

Između skupina bolesnika utvrđena je razlika u tjelesnoj masi. Bolesnici s većom tjelesnom masom (prosjek 85,88 ± 14,07) imaju veću sklonost razvitka većeg IAP ($p < 0,006$) u odnosu na bolesnike koji imaju IAP < 12 mmHg i prosječnu tjelesnu masu 73,45 ± 15,43. Budući da se u pretilih osoba, među ostalim, povećava abdominalno masno tkivo, ovaj nalaz sugerira njegov doprinos razvoju IAH.

Tablica 5. Demografski podatci bolesnika i težina bolesti prema kliničkom bodovnom sustavu

	IAP < 12 mmHg	**IAP ≥ 12 mmHg**	**p-vrijednost**
Broj bolesnika	22 (43 %)	29 (57 %)	
Dob (godine)	67,80 ± 13,27	65,80 ± 11,82	0,74
Tjelesna masa	73,45 ± 15,43	85,88 ± 14,07	0,006
Muško ukupno 35 (69 %)	14 (64 %)	21 (72 %)	nije mjereno
Žensko ukupno 16 (31 %)	8 (36 %)	8 (28 %)	nije mjereno
Srednji IAP	7,81 ± 2,58	17,04 ± 3,62	< 0,001

Kratice: IAP = prema engl. *Intra-abdominal Pressure*

Budući da intraabdominalan hipertenzija utječe, prema načelu Starlingova rezistora, na protok krvi u organima, izračunati su i abdominalni perfuzijski tlakovi. U tablici 6. prikazana je raspodjela bolesnika po grupama prema abdominalnom perfuzijskom tlaku (APP). Navedene su prosječne vrijednosti APP za obje skupine bolesnika te je nađena statistički značajna razlika između grupa ispitanika, p = 0,001.

Tablica 6. Prosjek APP (mmHg) prema grupi ispitanika, sa statistički značajnom razlikom među skupinama.

Grupa	**IAP < 12 mmHg n bolesnika 22**	**IAP ≥ 12 mmHg n bolesnika 29**	**p-vrijednost**
APP (mmHg)	85,20±15,72	70,33±15,51	0,001

Kratice: IAP, engl. *Intra-abdominal Pressure*; APP, engl. *Abdominal Perfusion Pressure*

U skupini s IAP nižim od 12 mmHg prosječni APP iznosi 85,20 mmHg, a u skupini IAP iznad 12 mmHg prosječni APP iznosi 70,33 mmHg. Usporedbom tih vrijednosti vidljivo je da su bolesnici s IAP ≥ 12 mmHg, dakle bolesnici s IAH, imali statistički značajno niži prosječni abdominalni perfuzijski tlak.

5.2. Usporedba kliničkih bodovnih sustava težine bolesti u dvama skupinama bolesnika

Testiranjem razlika između skupina (IAP ≥ 12 mmHg i IAP < 12 mmHg) zbirnim kliničkim pokazateljima APACHE II, SOFA, MODS, SIRS i SAPS nađena je statistički značajna razlika između skupina bolesnika, tablica 7.

Tablica 7. Testiranje razlika između grupa bolesnika prema varijablama kliničkog bodovnog sustava težine bolesti.

Klinički bodovni sustav	IAP < 12 mmHg	IAP ≥ 12 mmHg	p-vrijednost
APACHE II	8 (3 – 12)	9 (5 – 32)	0,011
SOFA	2 (0 – 6)	4 (0 – 18)	0,002
SAPS	17 (7 – 35)	26 (7 – 80)	0,005
MODS	1 (0 – 7)	3 (0 – 6)	0,026
SIRS	0 (0 – 2)	2 (0 – 3)	< 0,001

Kratice: APACHE II, engl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; SOFA, engl. *Sequential Organ Failure Assessment Score*; SAPS, engl. *Simplified Acute Physiology Score*; MODS, engl. *Multiorgan Dysfunction Syndrome*; SIRS, engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*

Između ispitivanih skupina utvrđena je razlika i u kliničkim bodovnim sustavima procjene fiziološkog stanja bolesnika. Značajni $p < 0,001$ je utvrđen za SIRS, a $p < 0,05$ za APACHE II, SAPS, SOFA i MODS bodovne sustave koji uzimaju veći broj čimbenika u procjeni stanja bolesnika. APACHE II i SAPS imaju 17, SOFA 9 čimbenika, MODS 7 čimbenika funkcije organskih sistema, a SIRS 4 čimbenika. Čimbenici osnovnih 7 organskih sistema koji se boduju uključuju: respiracijski, bubrežni, jetreni, krvotvorni, živčani, kardiovaskularni te gastrointestinalni sustav. Bolesnici s IAH koji su, dakle, imali IAP ≥ 12 mmHg nakon operacijskog zahvata bili su teže bolesni nego skupina ispitanika s IAP < 12 mmHg nakon operacijskog zahvata. Gledajući etiopatogenetski ovi podatci upućuju na zaključak da povišeni IAP uzrokuje brojne disfunkcije što doprinosi težem stupnju bolesti opisanih s pomoću pet kliničkih indeksa procjene.

5.3. Odnos globalnih perfuzijsko-hemodinamskih parametara prema skupinama bolesnika

Dvije skupine bolesnika uspoređivane su i prema odnosu globalnih perfuzijsko-hemodinamskih parametara, uključno minutni volumen srca, doprema kisika i laktati u arterijskoj krvi što je pokazano u tablici 8.

Tablica 8. Opis parametara doprema kisika, minutni volumen srca i laktati u serumu po grupama.

Grupa	**IAP < 12 mmHg N = 22**	**IAP ≥ 12 mmHg N = 29**	**p-vrijednost**
Indeks minutnog volumena (CI) ($L/min/m^2$)	3,65 ± 0,73	3,60 ± 0,74	0,85
Doprema kisika (DO_2) ($ml/min/m^2$)	491,8 ± 86,4	474,5 ± 69,3	0,43
Laktati u arterijskoj krvi (mmol/L)	1,20 ± 0,73	1,92 ± 1,34	0,028

Kratice: IAP, engl. *Intra-abdominal Pressure*; CI, engl. *Cardiac Index*; DO_2, engl. *Oxygen Delivery*

Usporedbom ovih dviju skupina bolesnika nađena je statistički značajna razlika između grupa ispitanika u varijabli laktati u arterijskoj krvi; p = 0,028, dok u varijablama doprema kisika i minutni volumen srca nije nađena statistički značajna razlika. Budući da se doprema kisika procjenjuje putem minutnog volumena i sadržaja kisika u arterijskoj krvi, može se zaključiti da je funkcija pluća kod obiju skupina bolesnika uglavnom održana. Hiperlaktacidemija unatoč normalne dopreme kisika upućuje na to da su anaerobni mehanizmi pokrenuti distalno od arterijskog bazena.

5.4. Odnos parametara sintetske sposobnosti jetre i jetrenih staničnih enzima prema skupinama bolesnika

Učinci IAH na jetrenu funkciju su analizirani serumskim pokazateljima disfunkcije. Skupine bolesnika uspoređivane su prema parametrima sintetske sposobnosti jetre kao što su albumini i protrombinsko vrijeme te prema pokazateljima oštećenja jetrenih stanica kao što su enzimi AST i ALT te bilirubin, tablica 9.

Tablica 9. Opis odnosa serumskih parametara AST, ALT, bilirubin, protrombinsko vrijeme i albumini u dvama skupinama bolesnika

Grupa	**IAP < 12 mmHg N= 22**	**IAP ≥ 12 mmHg N = 29**	**p-vrijednost**
AST (U/L)	21,73 ± 13,79	28,66 ± 10,93	0,050
ALT (U/L)	14,00 ± 8,64	20,52 ± 9,38	0,014
Bilirubin (µmol/L)	12,31 ± 5,57	20,33 ± 12,23	0,006
PV (udio %)	74,14 ± 15,47	72,38 ± 22,10	0,752
Albumini (%)	47,96 ± 8,53	47,10 ± 11,52	0,770

Kratice: AST, *aspartat-aminotransferaza*; ALT, *alanin-aminotransferaza*; PV, *protrombinsko vrijeme*

Nađena je statistički značajna razlika između grupa ispitanika u varijablama AST t = 2,003, df = 49, p = 0,050, ALT t = 2,541, df = 49, p = 0,014, bilirubin t = 2,855, df = 49, p = 0,006, dok u varijablama protrombinsko vrijeme i albumini nije nađena statistički značajna razlika. Ovi nalazi upućuju da je stanični integritet hepatocita i biotransformacijsko-ekskrecijska funkcija žučnih boja osjetljivija na IAH od sinteze proteina. Pri tome treba imati na umu da albumini imaju dug poluvijek u plazmi (17-20 dana) (76), a koagulacijske bjelančevine nekoliko dana. Stoga se učinci akutnog IAH na sintetsku funkciju jetre ne moraju nužno očitovati u promatranom vremenu te se može reći da su niže osjetljiv pokazatelj. Za razliku od toga, enzimatske aktivnosti ALT i AST su vrlo osjetljive metode tako da ukazuju relativno mali

stupanj oštećenja hepatocita. Biotransformacija bilirubina i izlučivanje su brzi procesi što je u skladu s povećanim bilirubinom u skupini IAH. To dijelom može doprinjeti nepostojećoj razlici među skupinama.

5.5. Odnos grupa bolesnika prema brzini nestanka ICG-boje iz plazme i proporcija ICG boje nakon 15 minuta (R15)

Dvije skupine bolesnika uspoređivane su prema brzini uklanjanja ICG-boje iz plazme kao i proporcija ICG nakon 15 minuta, tablica 10.

Tablica 10. Opis parametra brzina nestanka ICG boje iz plazme (%) i proporcija indocijanin zelene nakon 15 min (%) po grupama.

Grupa	**IAP < 12 mmHg N = 22**	**IAP ≥ 12 mmHg N = 29**	**p-vrijednost**
ICG-PDR (%/min)	25,40 ± 7,42	20,95 ± 10,34	0,094
ICG-R15 (%)	4,50 ± 5,62	11,19 ± 13,82	0,038

Kratice: ICG-PDR, prema. engl. *Indocyanine Green Plasma Disappearance Rate*; ICG-R15, prema engl. *Indocyanine Green Retention Rate after 15 min*

Bolesnici u skupini s IAP > 12 mmHg su pokazali kvantitativno usporeno izlučivanje indocijanin zelene boje. Nađena je statistički značajna razlika između grupa ispitanika u kinetici izlučivanja indocijanin zelene nakon 15 min (%) t = 2,136, df = 49, p = 0,038, dok u varijabli brzine nestanka ICG boje iz plazme (%/min) nije nađena statistički značajna razlika. Dakle, postotak stope brzine nestanka ICG boje iz plazme odnosno klirens ICG nije se statistički razlikovao prema skupinama, ali je koncentracija ICG boje u plazmi nakon 15 minuta od injiciranja bila veća u bolesnika s IAH. Ranije je navedeno da se ICG R15 može smatrati surogatom jetrenog krvnog protoka te stoga možemo reći da je u bolesnika s IAH jetreni protok statistički značajno smanjen.

5.6. Raspodjela bolesnika po skupinama prema ishodu bolesti

Skupine bolesnika uspoređivane su prema kriteriju ishoda bolesti, što je prikazano u tablici 11.

Tablica 11. Raspodjela ispitanika po grupi i preživljenju

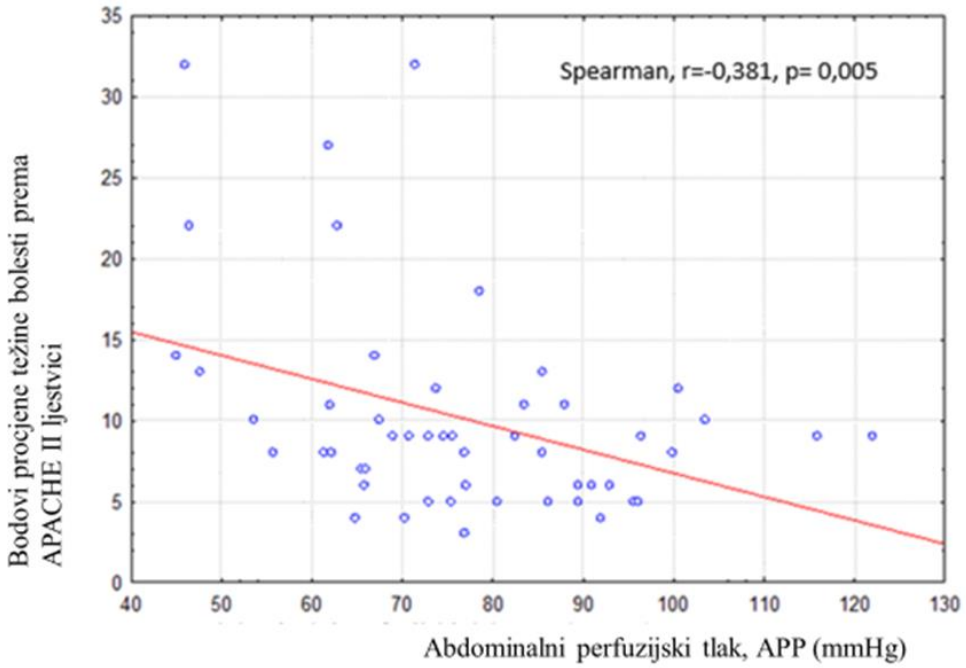
Fisher's Exact Test p = 0,003			**Unutarbolničko preživljenje**		**Ukupno**
			ne	**da**	
Grupa	IAP > 12 mmHg	N	10	19	29
		% Grupa	34,5 %	65,5 %	100,0 %
	IAP < 12 mmHg	N	0	22	22
		% Grupa	0 %	100,0 %	100,0 %
Ukupno		**N**	**10**	**41**	**51**
		% Grupa	**19,6 %**	**80,4 %**	**100,0 %**

Kratice: IAP, prema engl. *Intra-abdominal Pressure*

Bolesnici u skupini s IAP < 12 mmHg su svi preživjeli (22 od 22), a u skupini bolesnika s intraabdominalnom hipertenzijom preživjelo je 65,5 % (19 od 29 bolesnika). Nađena je statistički značajna razlika između dvaju skupina ispitanika i preživljenja p = 0,003. Dakle, IAH smanjuje vjerojatnost preživljavanja bolesnika.

5.7. Odnos abdominalnog perfuzijskog tlaka i kliničkih bodovnih sustava

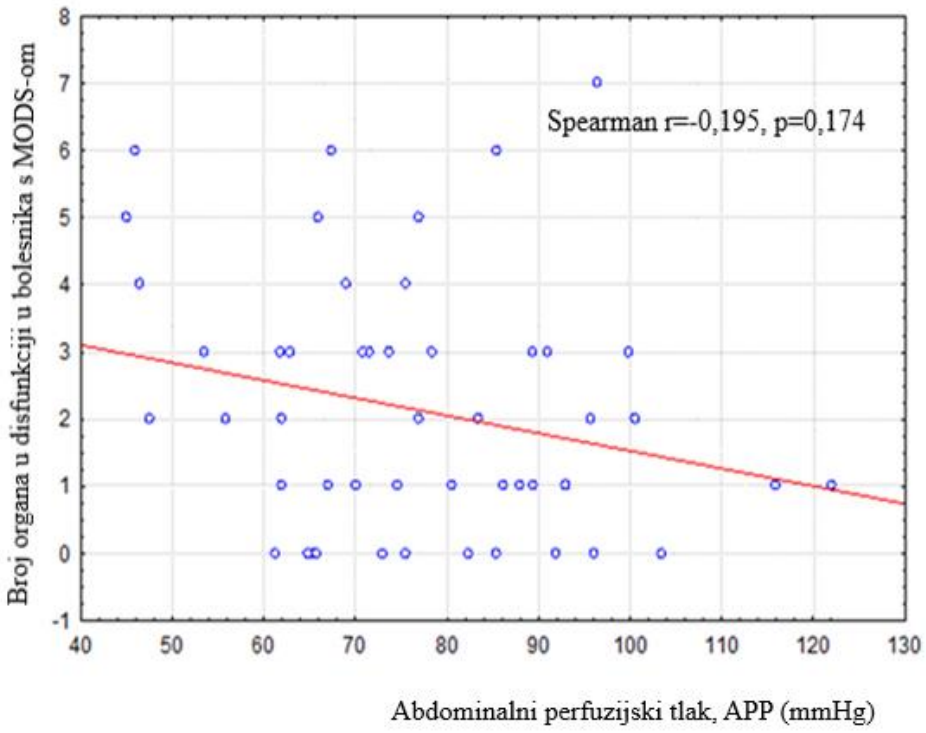
Budući da protok krvi u tkivima uvelike određuje energijski metabolizam tkiva za očekivati je da se promjene protoka uzrokovane intraabdominalnom hipertenzijom utječu na akutne i kronične pokazatelje stanja zdravlja/bolesti. U slici 7 grafički je prikazan odnos APP-a i kliničkog bodovnog sustava APACHE II.



Slika 7. Prema Spearmanovoj korelaciji povezanosti APACHE II i APP-a. APACHE II, prema engl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; APP, prema engl. A*bdominal Perfusion Pressure.* Sniženje APP-a kolerira s povećanjem težine bolesti.

Nađena je statistički značajna inverzna povezanost između kliničkog bodovnog sustava APACHE II i APP, r = –0,381, p = 0,005, tj. bolesnici s nižim APP-om imaju viši APACHE II. Drugim riječima, smanjenje abdominalnog perfuzijskog tlaka uzrokuje pogoršanje kliničkog stanja. U ovu procjenu su uključeni svih 51 bolesnik bez obzira kojoj skupini pripada. Povećani broj bodova u APACHE II skali znači veću vjerojatnost unutarbolničke smrtnosti. Tako za postoperativnih 15 APACHE II bodova vjerojatnost unutarbolničke smrtnosti iznosi 11 %, a za 5 bodova 6 % (52).

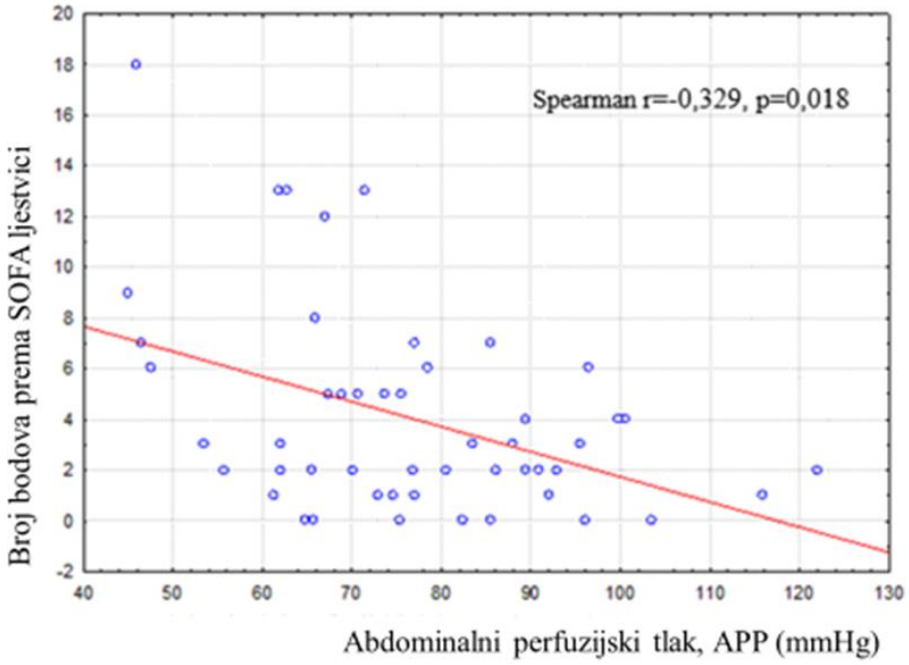
Višeorganska disfunkcija/zatajenje je sindrom u kojem istodobno dva ili više organskih sustava očituju disfunkciju/zatajenje. Disfunkcije pojedinog organskog sustava imaju klinički definirane kriterije, konsenzuse za procjenu stanja bolesnika. Na slici 8 je pokazana za promatrane skupine bolesnika, bez obzira na pripadnost skupini (IAP < 12 mmHg, odnosno IAP > 12 mmHg) povezanost sa smanjenjem APP-a.



Slika 8. Prema Spearmanovoj korelaciji povezanosti MODS-a i APP-a. Promjene APP-a ne utječu na pojavu MODS-a u promatranim skupinama. Kratice: MODS, prema engl. *Multiple Organ Dysfunction Syndrome*, APP, prema engl. *Abdominal Perfusion Pressure*

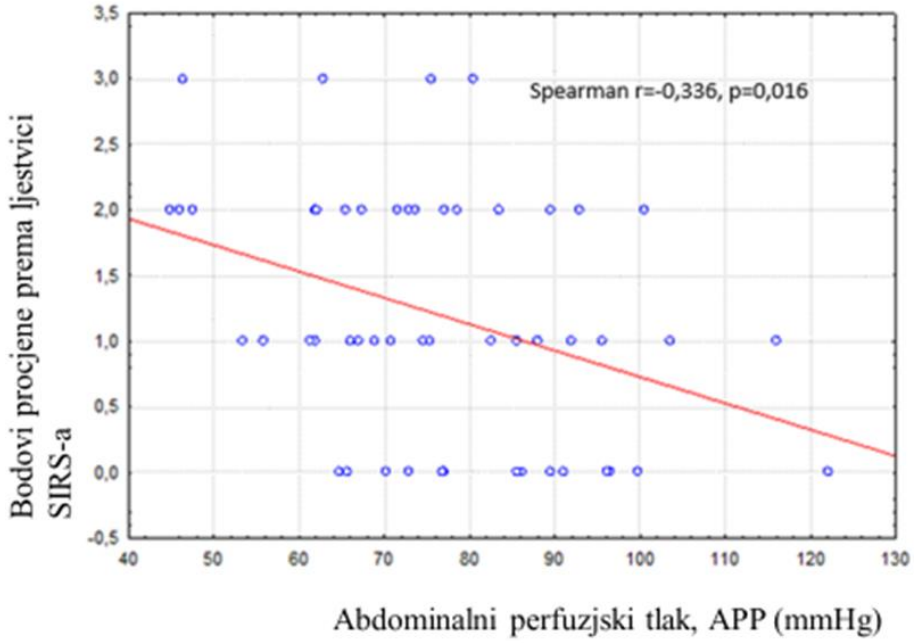
Nije nađena statistički značajna povezanost između broja organa u disfunkciji u bolesnika s MODS-om i abdominalnog perfuzijskog tlaka, r = –0,195, p = 0,174. Na slici je vidljiv veliki rasap podataka što doprinosi smanjenju vjerojatnosti dokaza očekivanog odnosa da je smanjenje APP-a povezano s pojavom MODS-a, na što upućuje negativan parametar, r = –0,195. Teorijski bi očekivali da povećanje broja bolesnika negativna korelacija APP-a i MODS-a postane statistički značajna.

Potom su obje skupine bolesnika analizirane s pomoću SOFA, trećeg kliničkog ocjenskog sustava procjene težine stanja bolesti, koji obuhvaća 9 kliničkih parametara kliničkog stanja, uzrokovanog disregulacijom odgovora domaćina na noksu. Na slici 9 pokazan je negativna Spearmanova korelacija između APP-a i SOFA bodovnog sustava.



Slika 9. Spearmanovoj korelacija povezanosti kliničkog bodovnog sustava SOFA i APP-a upućuje na značajnu inverznu povezanost dvaju pokazatelja. Kratice: SOFA, prema engl. *Sequential Organ Failure Assessment Score*; APP, prema engl. *Abdominal Perfusion Pressure*

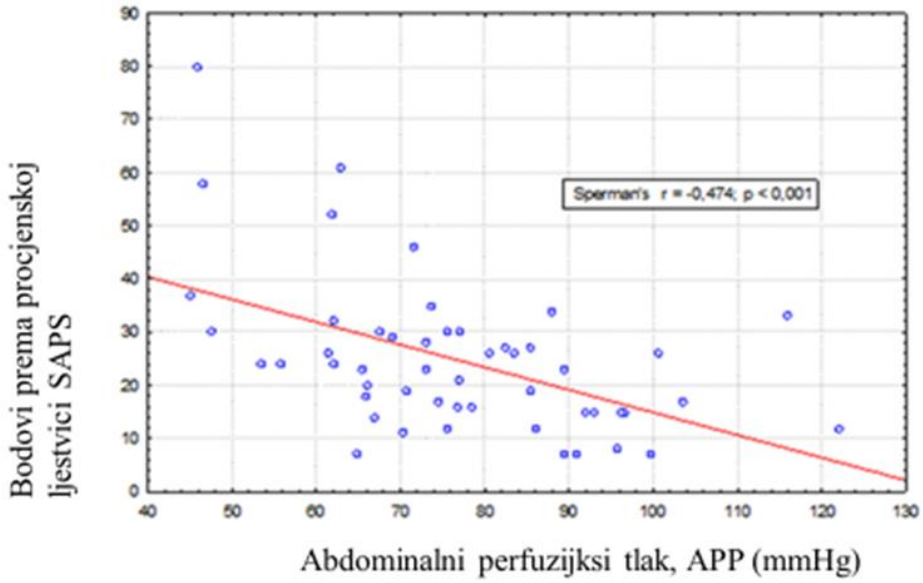
Nađena je statistički značajna povezanost između kliničkog bodovnog sustava SOFA i abdominalnog perfuzijskog tlaka, r = –0,329, p = 0,018, što je manji APP teže je kliničko stanje (veći broj bodova prema procjenskoj SOFA ljestvici) i obrnuto, bolesnici s višim APP-om imaju manje bodova što znači klinički bolje stanje. Budući pojedini parametri SOFA sustava obuhvaćaju „udaljene“ disfunkcije u tijelu koji nisu izravno povezani s intraabdominalnom hipertenzijom, nalaz upućuje na sustavni učinak smanjenja perfuzije trbušnih tkiva (APP). U tom smislu je za očekivati da takvi udaljeni učinci proizlaze iz posustavljenja upalnog reagiranja pokrenutog intraabdominalnim procesima. Na slici 10 Spearmanova korelacija upućuje na povećanje vjerojatnosti pojave SIRS-a sa smanjenjem APP-a.



Slika 10. Prema Spearmanovoj korelaciji povezanost SIRS i APP-a. Smanjeni trbušni perfuzijski tlak je povezan s posustavljenjem upale (povećan broj bodova SIRS-a). Kratice: SIRS, prema. engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrom*; APP, prema engl. A*bdominal Perfusion Pressure*

Nađena je statistički značajna povezanost između sistemskog upalnog odgovora i abdominalnog perfuzijskog tlaka, r = –0,336, p = 0,016. Bolesnici koji su imali viši abdominalni perfuzijski tlak imali su i manji sistemski upalni odgovor.

Sličan međuodnos je utvrđen između smanjenja abdominalnog protoka i procjene prema ljestvici SAPS-a, koji uključuje 16 kliničkih pokazatelja. Pri smanjenje APP-a značajno rastu SAPS bodovi, slika 11.



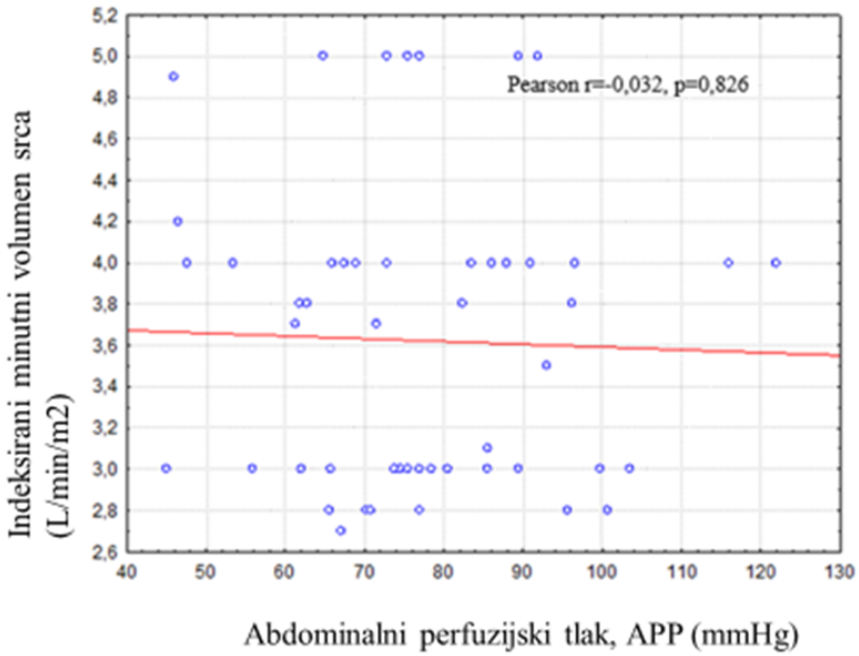
Slika 11. Prema Spearmanovoj korelaciji povezanosti SAPS-a i APP-a. Smanjenje abdominalnog protoka povezano je s težinom stanja bolesti. Kratice: SAPS, prema engl. *Simplified Acute Physiology Score;* APP, prema engl. *Abdominal Perfusion Pressure*

Postoji statistički značajna povezanost između SAPS-a i APP, $r = –0,47$; $p < 0,001$.

Prema opisanim korelacijama u slikama 7-11 vidljiva je statistički značajna povezanost abdominalnog perfuzijskog tlaka i kliničkih bodovnih sustava težine bolesti. Pogoršanje stanja opisano bodovnim sustavima APACHE II, SOFA, i SAPS povezano sa smanjenjem APP-a nedvojbeno upućuje na posustavljenje etiopatogenetskog procesa pokrenutog intraabdominalnim procesima. Dakle intraabdominalan hipertenzija smanjujući APP doprinosi ugrožavanju funkcije fizioloških sustava izvan abdomena. Na takav tok etiopatogeneze upućuje i nalaz SIRS-a koji korelira sa smanjenjem APP-a.

5.8. Odnos APP-a i sustavnih perfuzijsko-hemodinamskih parametara

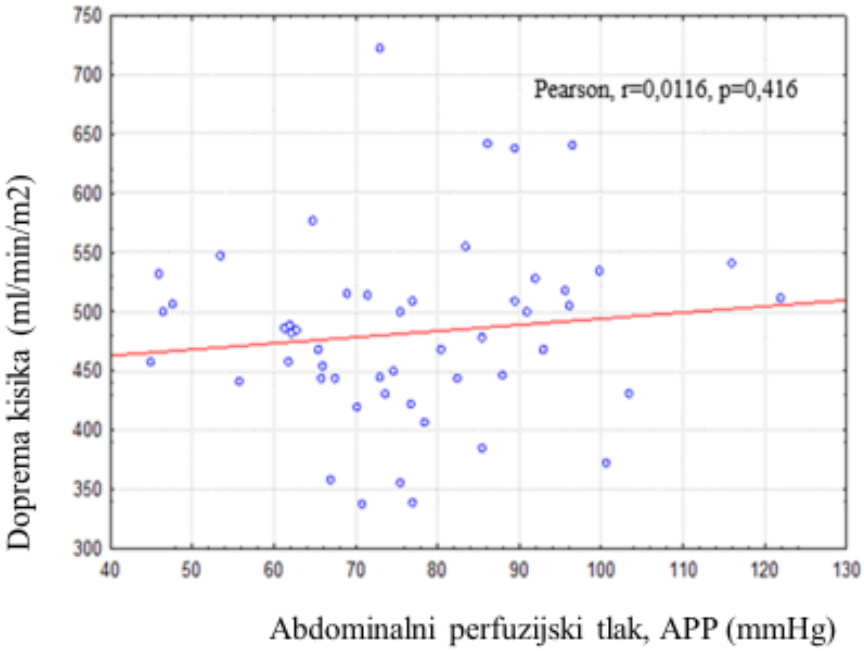
Korelacije opisane u poglavlju 5.7. upućuju na sustavne učinke IAH i povezane su sa smanjenjem APP-a. Stoga je bilo od interesa ispitati odnose promjene APP-a prema izravnim pojedinačnim pokazateljima sustavne hemodinamike i metabolizma. Povezanost abdominalnog perfuzijskog tlaka s indeksiranim minutnim volumenom srca, dopremom kisika (DO_2) i laktatima u serumu prikazana je grafički na slikama 12., 13. i 14.



Slika 12. Preman Pearsonovu korelacijskom koeficijentu povezanosti, nema međuutjecaja APP-a i indeksa srčanog minutnog volumena. Kratice: APP, prema engl. *Abdominal Perfusion Pressure*

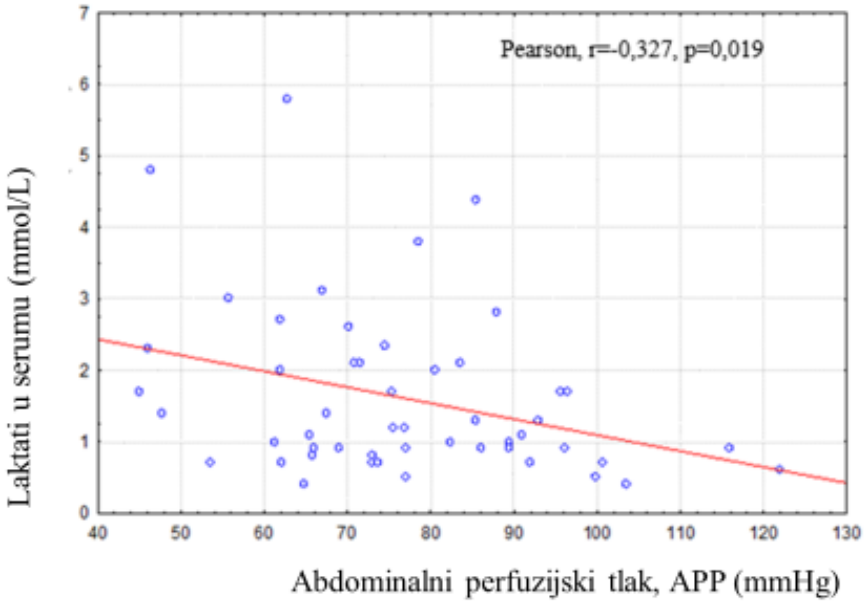
U 51 bolesnika bez obzira na njihovu pripadnost u razmatrane skupine nije nađena razlika u srčanom minutnom volumenu kao funkcijska ovisnost o APP-u. U slici 12 je prikazana ta neovisnost. Nije nađena statistički značajna povezanost između indeksiranog minutnog volumena srca i APP, r = –0,032, p = 0,826. Dakle promjena APP-a nije rezultirala promjenom minutnog volumena.

Slično tome, procjena dopreme kisika, koja se temelji na minutnom volumenu i sadržaju kisika u arterijskoj krvi, među ispitanicima nije utvrđena razlika u odnosu na trbušni perfuzijski tlak, slika 13. Dakle, nije nađena statistički značajna povezanost između dopreme kisika i APP, r = 0,116; p = 0,416. Bolesnici s nižim abdominalnim perfuzijskim tlakom nisu imali sniženu globalnu dopremu kisika.



Slika 13. Prema Pearsonovu korelacijskom koeficijentu nema povezanosti između dopreme kisika i abdominalnog perfuzijskog tlaka. Kratice: APP, prema engl. *Abdominal Perfusion Pressure*

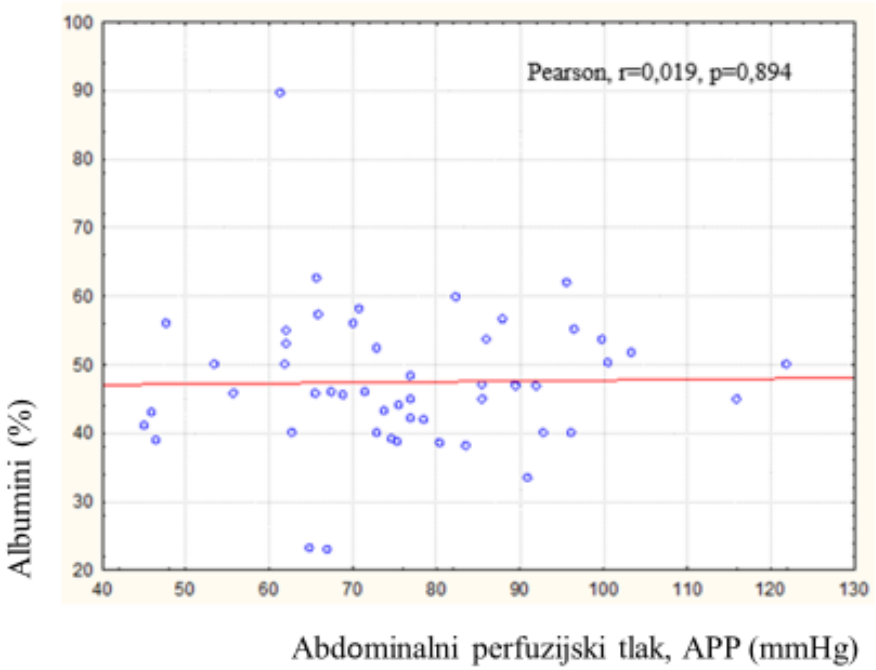
S druge strane, smanjenje abdominalnog perfuzijskog tlaka u plazmi se umjereno povećava koncentracija laktata (slika 14). Dakle, nađena je statistički značajna povezanost između laktata u serumu i APP-a, r = –0,327, p = 0,019. Bolesnici koji su imali niži APP imali su statistički veću razinu laktata u arterijskoj krvi, iako su vrijednosti laktata u referentnim vrijednostima (0,70 – 2,10 mmol/L). Trend povišenja upućuje na početno oštećenje i hipoperfuziju jetre.



Slika 14. Prema Pearsonovu korelacijskom koeficijentu postoji značajna inverzna povezanost između laktata u serumu i abdominalnog perfuzijskog tlaka, sniženje protoka kolerira s povećanjem laktacidemije. Kratice: APP, prema engl. *Abdominal Perfusion Pressure*

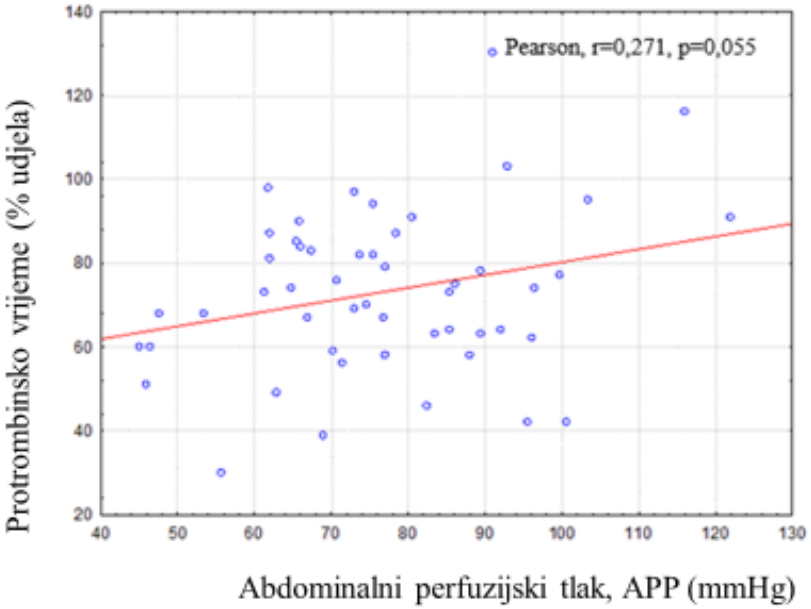
5.9. Povezanost APP s pokazateljima oštećenja jetre

Učinak hemodinamskih zbivanja pri IAH analizirana je u odnosu na funkciju intraabdominalnih organa. Odnos abdominalnog perfuzijskog tlaka i laboratorijskih parametara sintetske funkcije jetre kao što su albumini i protrombinsko vrijeme, te parametara oštećenja jetrene stanice kao što su AST, ALT i bilirubin, grafički su prikazani na slikama 15., 16., 17., 18. i 19. Budući da je energijski metabolizam u osnovi sintetskih procesa, u koje se troši oko 40 % stanične energije, za pretpostaviti je da će smanjenje perfuzijskog tlaka poremetiti sintetsku funkciju jetre.



Slika 15. Prema Pearsonovu korelacijskom koeficijentu povezanosti % albumina u serumu i abdominalnog perfuzijskog tlaka, koncentracija albumina se nije mijenjala kao funkcija APP-a. Kratice: APP, prema engl. *Abdominal Perfusion Pressure*

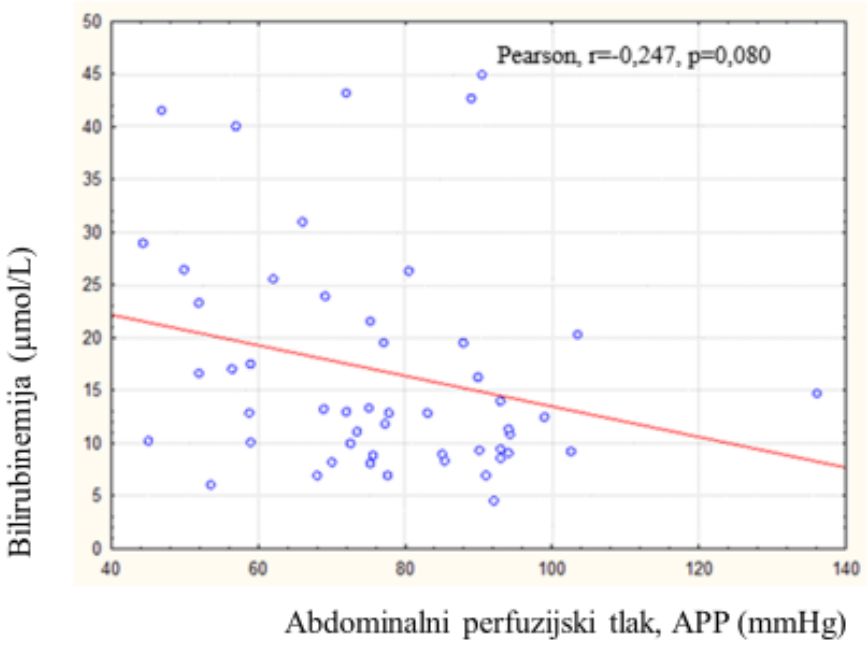
Kod ispitanih 51 bolesnika vrijednost APP-a nije utjecala na albuminemiju. Naime, nije nađena statistički značajna povezanost između postotka albumina u serumu i APP, r = 0,019, p = 0,894. Vrijednosti APP-a nisu utjecale na vrijednosti serumskih albumina. Budući da je fiziološki poluvijek albumina 17-20 dana, potencijalni poremećaj sinteze jetrenih bjelančevina se na razini proteina plazme ne mora očitovati u relativno kratkom vremenu od nekoliko dana (76). Kod bjelančevina s kraćim poluvijekom se mogla očekivati pozitivna korelacija. Na slici 16 pokazano je da ni aktivnost koagulacijskih bjelančevina u plazmi nije poremećena pri promjeni APP-a.



Slika 16. Prema Pearsonovu korelacijskom koeficijentu nema povezanosti između % udjela protrombinskog vremena i abdominalnog perfuzijskog tlaka. Kratice: APP, prema engl. *Abdominal Perfusion Pressure*

Dakle, nije nađena statistički značajna povezanost između protrombinskog vremena i APP-a, r = 0,271, p = 0,055. Promjene APP-a nisu statistički značajno utjecale na protrombinsko vrijeme. Iako te bjelančevine imaju kraći poluvijek (protrombin 1 dan) ni na njima se nije moglo pokazati oštećenje sintetske funkcije.

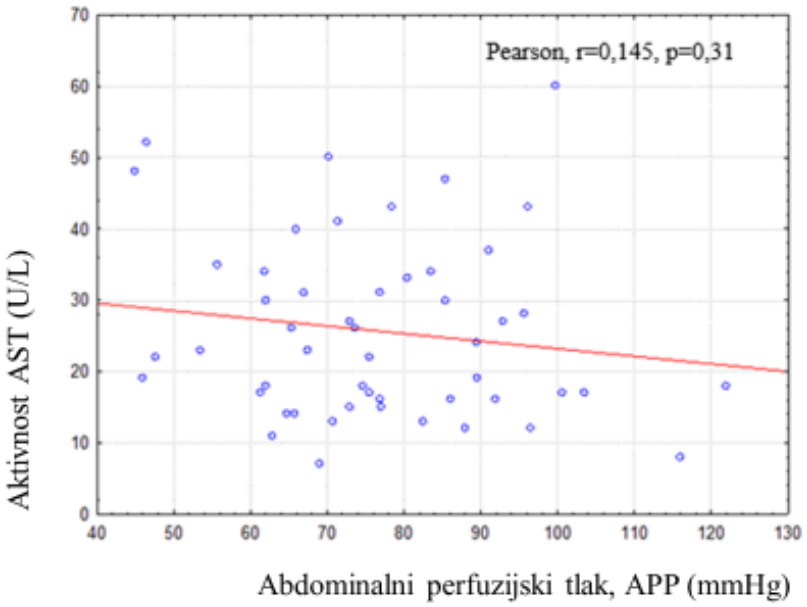
Stoga smo analizirali učinak APP-a na biotransformaciju endogenih molekula. Naime, i to su energetski ovisni procesi s velikim dnevnim obrtajem. Na slici 17 pokazano da nema razvoja hiperbilirubinemije pri sniženom APP-u.



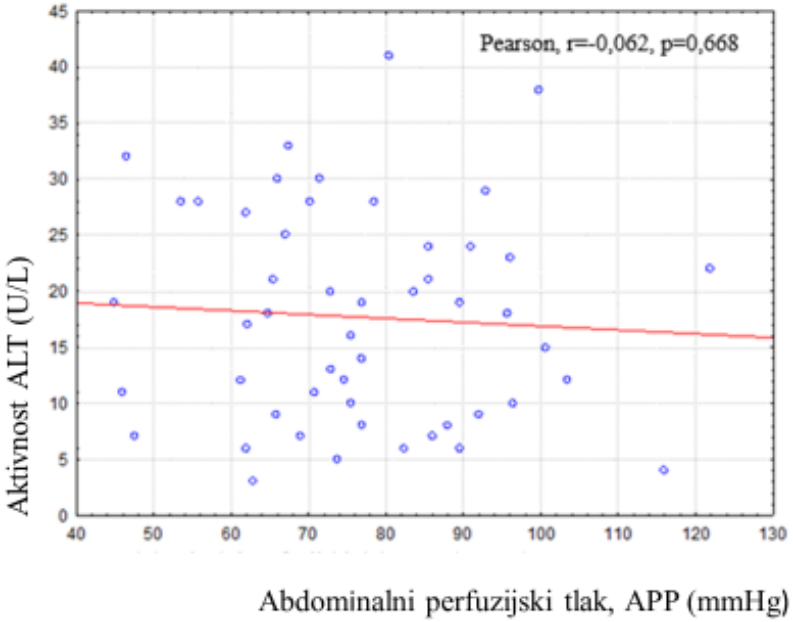
Slika 17. Pearsonov korelacijski koeficijent ne pokazuje povezanosti bilirubinemije i abdominalnog perfuzijskog tlaka. Kratice: APP, prema engl. *Abdominal Perfusion Pressure*

Dakle, nije nađena statistički značajna povezanost između bilirubina i APP-a, r = –0,247; p = 0,080. Vrijednost APP-a nije utjecala na plazmatsku koncentraciju bilirubina.

Sveukupno se može reći da razine sniženja APP-a u naših bolesnika nisu ugrožavale proteinsku sintezu i biotransformaciju malih molekula. Održavanje cjelovitosti hepatocita i jetrena histoarhitektonika je osjetljiv klinički pokazatelj u različitim stanjima. Stoga smo promatrali učinak sniženja APP-a na aktivnost jetrenih unutarstaničnih enzima u plazmi. Na slici 18 je pokazana aktivnost aspartat aminotransferaze u plazmi, pri čemu nije nađena statistički značajna povezanost između AST i APP, r = –0,145, p = 0,31.



Slika 18. Prema Pearsonovu korelacijskom koeficijentu nema povezanosti aspartat aminotransferaze i abdominalnog perfuzijskog tlaka. Kratice: APP, prema engl. *Abdominal Perfusion Pressure;* AST, *aspartat-aminotransferaza*

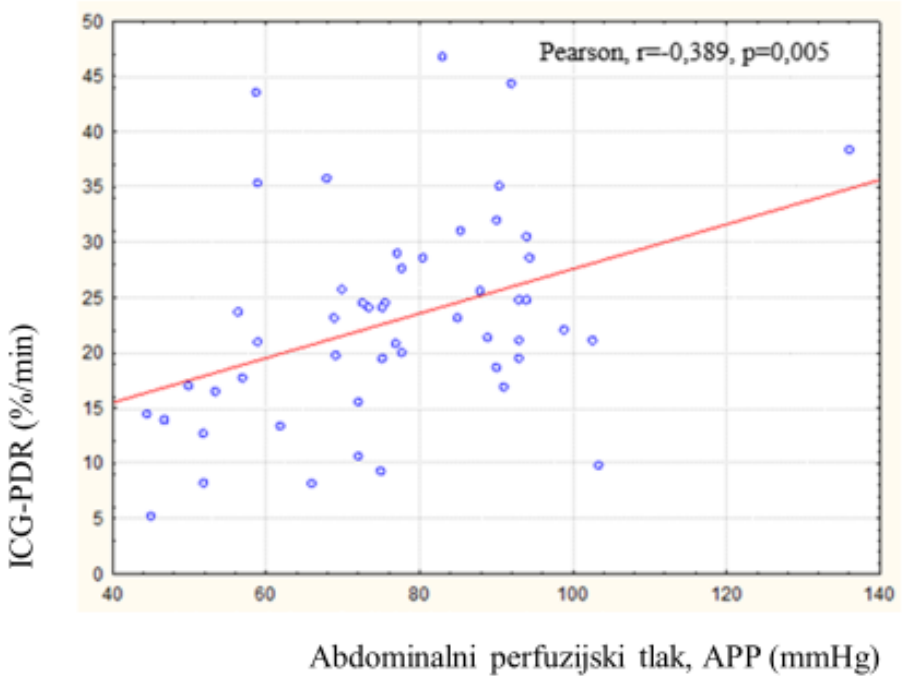


Slika 19. Prema Pearsonovu korelacijskom koeficijentu nema povezanosti između alanin aminotransferaze i abdominalnog perfuzijskog tlaka. Kratice: APP, prema engl. *Abdominal Perfusion Pressure*; ALT, *alanin-aminotransferaza*

Slično stanje je utvrđeno u odnosu na alaninsku aminotransferazu. Na slici 19 mjerenja pokazuju da nema statistički značajne povezanosti između ALT i APP, r = –0,062, p = 0,668.

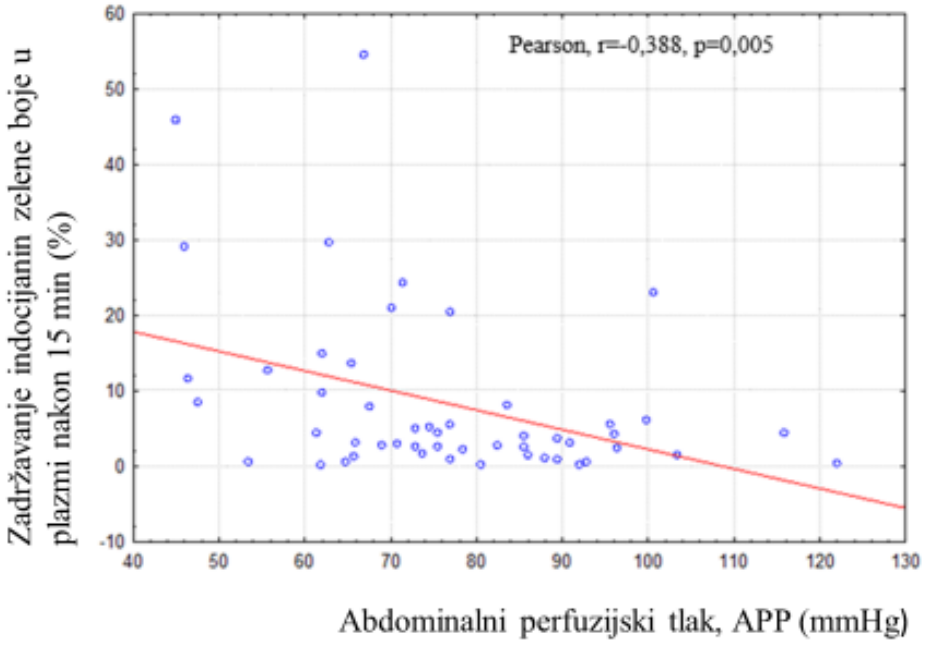
5.10. Povezanost APP-a i ekstrakcijskog funkcijskog testa jetre

Odnos abdominalnog perfuzijskog tlaka i parametara izlučivanja jetre kao što je brzina nestanka izvanjski primijenjene ICG-boje iz plazme (ICG-PDR), te proporcija ICG-boje nakon 15 minuta (R15) prikazani su grafički na slikama 20. i 21.



Slika 20. Prema Pearsonovu korelacijskom koeficijentu postoji linearna povezanosti između brzine nestanka ICG (u postotku boje u minuti) iz plazme i abdominalnog perfuzijskog tlaka. Kratice: APP, prema engl. *Abdominal Perfusion Pressure;* ICG-PDR, prema engl. *Indocyanine Green Plasma Disappearance Rate*

Utvrđena je statistički značajna povezanost između brzine nestanka indocijaninske zelene boje iz plazme i APP-a, r = –0,389, p = 0,005. Bolesnici kod kojih je abdominalni perfuzijski tlak bio viši imali su veći postotak brzine nestanka indocijanin zelene boje iz plazme, a snižen APP-a korelira sa sporijim izlučivanjem indocijaninske zelene boje.



Slika 21. Pearsonov korelacijski koeficijent povezanosti proporcije indocijaninske zelene nakon 15 min i abdominalnog perfuzijskog tlaka. Kratice: APP, prema engl. *Abdominal Perfusion Pressure*

Nađena je statistički značajna povezanost između proporcije indocijanin zelene nakon 15 min. i APP-a, r = –0,388, p = 0,005. Bolesnici koji su imali niži APP postotak je indocijanin zelene boje u plazmi nakon 15 min (ICG R15) bio je veći, normalni raspon 0-10 %. To znači je eliminacija ICG sporija u uvjetima nižeg perfuzijskog tlaka.

5.11. Odnos APP-a prema ishodu bolesti

Bolesnici su grupirani u odnosu na APP i preživljavanje te je nađena statistički značajna razlika između ispitanika koji nisu preživjeli i koji su preživjeli u odnosu na APP, t = 4,467, df = 49, p < 0,001; tablica 12. Skupina preživjelih bolesnika je imala prosječni APP 81,2 mmHg, a skupina umrlih 50,2 mmHg. Budući da APP odražava zbirni protok (dakle, jetre i drugog organa u abdomenu) ova značajna razlika upućuje na doprinos disfunkciji drugih organa u smrtnom ishodu bolesnika s hipoperfuzijom, zajedno s jetrenim poremećajem.

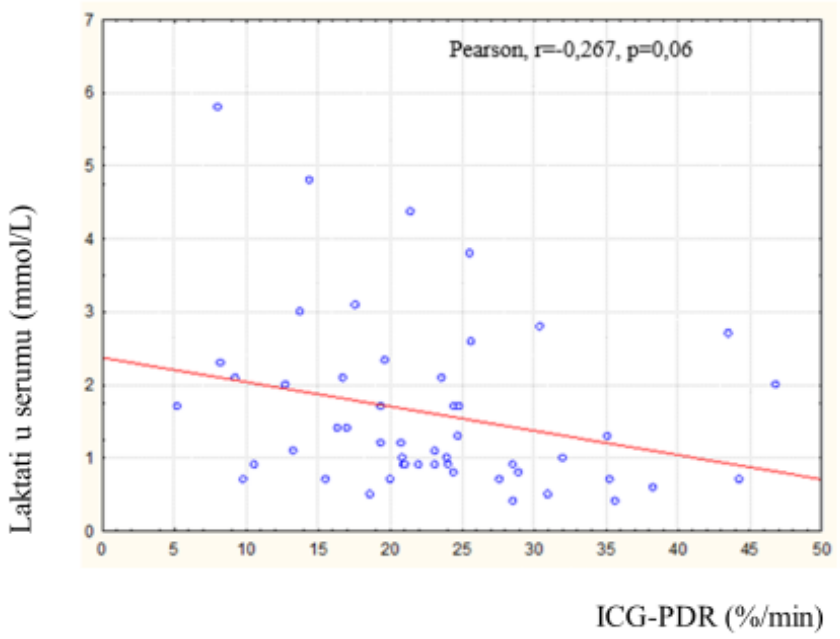
Tablica 12. Skupina preživjelih bolesnika imala je veći APP u odnosu na skupinu umrlih bolesnika

Preživljenje bolesnika	N	Prosjek APP-a (mmHg)	Standardna devijacija ±	Minimalni APP (mmHg)	Maksimalni APP (mmHg)	t-test
ne	10	50,2600	12,31744	45,00	82,45	t = 4,467
da	41	81,2534	15,05925	53,50	122,00	df = 49
Ukupno	**51**	**76,7449**	**17,13886**	**45,00**	**122,00**	p < 0,001

Kratice: APP, prema engl. *Abdominal Perfusion Pressure*; SD, *standardna devijacija*

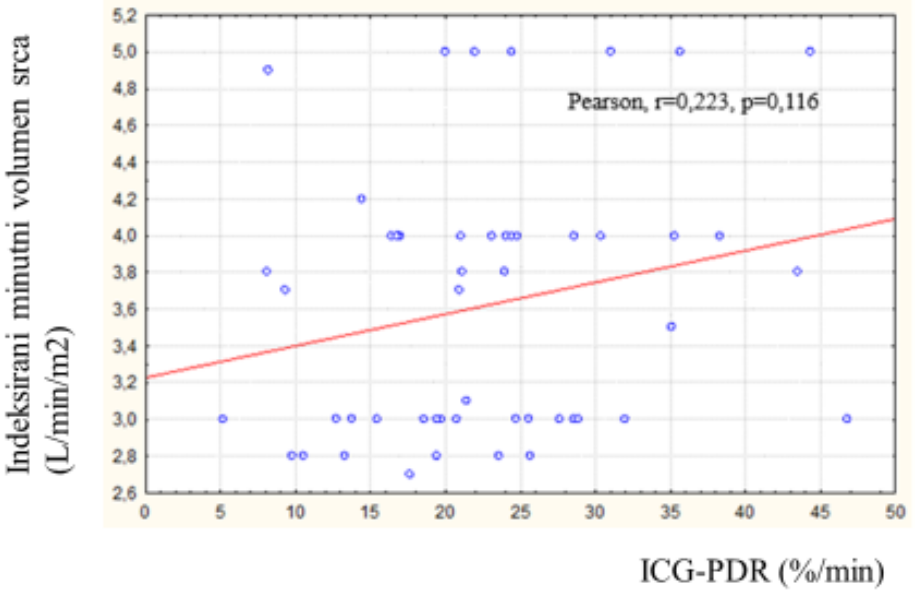
5.12. Povezanost ICG-PDR i perfuzijsko-hemodinamskih parametara te ishoda bolesti

Utvrđena disfunkcija jetre u hipoperfuziji zbog IAH u odnosu na izlučivanje indocijaninske zelene boje može se promatrati kao rani patogenetski događaj u odnosu na druge pokazatelje. Stoga se usporedila brzina izlučivanja indocijaninske boje iz plazme (ICG-PDR) s drugim patogenetskim promjenama. Odnos brzine nestanka ICG-boje iz plazme i globalnih perfuzijsko-hemodinamskih parametara kao što su laktati u arterijskoj krvi, minutni volumen srca i doprema kisika prikazani su grafički na slikama 22., 23. i 24.



Slika 22. Prema Pearsonovu korelacijskom koeficijentu nema značajne povezanosti između laktata u arterijskoj krvi i brzine nestanka ICG-boje iz plazme. Kratice: ICG-PDR, prema engl. *Indocyanine Green Plasma Disappearance Rate*

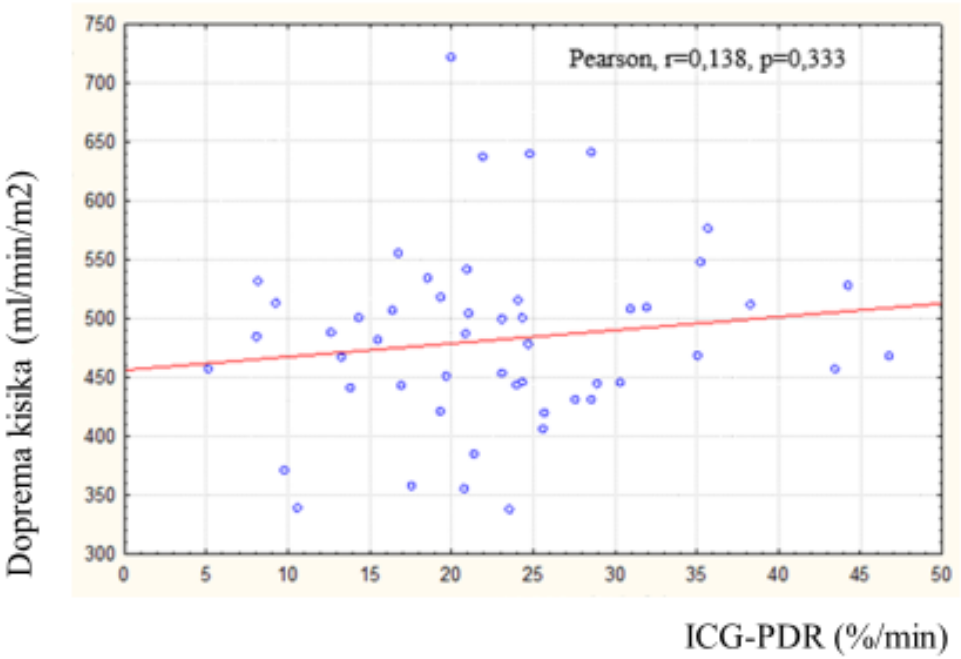
Nije nađena statistički značajna povezanost između laktata u arterijskoj krvi i brzine nestanka indocijanin zelene boje iz plazme, r = –0,267, p = 0,06.



Slika 23. Prema Pearsonovu korelacijskom koeficijentu nije utvrđena povezanosti minutnog volumena srca i brzine nestanka ICG-boje iz plazme. Kratice: ICG-PDR, prema engl. *Indocyanine Green Plasma Disappearance Rate*

Slično tomu, nije nađena statistički značajna povezanost između minutnog volumena srca i brzine nestanka indocijanin zelene boje iz plazme, r = 0,223, p = 0,116.

Na slici 24. pokazana je korelacija između dopreme kisika i brzine izlučivanja indocijaninske boje.



Slika 24. Prema Spearmanovoj korelaciji nema značajne povezanosti dopreme kisika (DO_2) i brzine nestanka indocijanin zelene boje iz plazme. ICG-PDR, prema engl. *indocyanine green plasma disappearnce rate*

Nije nađena statistički značajna povezanost između dopreme kisika i brzine nestanka ICG boje iz plazme, r = 0,138, p = 0,333.

Potom su bolesnici grupirani i prema preživljavanju u odnosu na brzinu nestanka ICG-boje iz plazme (ICG-PDR) te je nađena statistički značajna razlika između ispitanika, t = 2,380, df = 49, p = 0,021; tablica 13. Kod umrlih bolesnika ICG-PDR je iznosio 16,82 %/min, a u preživjelih 24,35 %/min.

Tablica 13. Opis parametra brzina nestanka ICG-a iz plazme (%) prema preživljenju

Preživljenje bolesnika	N	ICG-PDR (%/min)	Standardna devijacija	Minimalni ICG-PDR	Maksimalni ICG-PDR	t-test
ne	10	16,820	10,8757	5,2	43,5	2,380
da	41	24,351	8,4833	9,3	46,8	df = 49
Ukupno	**51**	**22,875**	**9,3799**	**5,2**	**46,8**	p = 0,021

ICG-PDR, prema engl. *Indocyanine Green Plasma Disappearance Rate*

Budući da izlučivanje indocijaninske zelene boje ovisi o IAH i APP (vidi sliku 19) u tablici 14 su usporedno pokazana sva tri parametra u odnosu na preživljenje bolesnika. Sva tri parametra su statistički značajno različita između skupina preživjelih i umrlih bolesnika.

Tablica 14. Usporedba skupina preživjelih i preminulih bolesnika prema izmjerenim intra-abdominalnim i perfuzijskim tlakovima te stopi nestanaka indocijanin zelene boje u plazmi.

Pokazatelj	Preživjeli bolesnici N = 41	Preminuli bolesnici N = 10	p-vrijednost
IAP mmHg	11,88 ± 5,01	17,10 ± 3,47	0,003
APP mmHg	81,25 ± 15,06	50,26 ± 12,32	< 0,001
ICG-PDR % /min	24,35 ± 8,48	16,82 ± 10,87	0,021

Kratice: IAP, engl. *Intra-abdominal Pressure,* APP, engl. *Abdominal Perfusion Pressure*; ICG-PDR, engl. *Indocyanine Green Plasma Disappearance Rate*

6. RASPRAVA

U ovom radu su istraženi neki aspekti povećanoga intraabdominalnog tlaka u skladu sa svrhom, hipotezom i ciljevima disertacije. Postoperativni procesi nakon velikih trbušnih kirurških zahvata uključuju lokalnu i sustavnu upalu, reasorpciju devitaliziranog tkiva, reparacijske i regeneracijske procese te poremećaje prometa tekućina. Na fiziološko-biokemijskoj razini ti su procesi praćeni i posredovani upalnom hipercitokinemijom, hiperkemokinemijom i drugim posrednicima te povećavaju oksidativni stres. Zbirno, ti postoperacijski procesi uzrokuju veći ili manji porast IAP-a i mogu dovesti do potpuno izraženog ACS. Zbog toga praćenje i liječnička skrb bolesnika u postoperativnom periodu treba biti usmjerena i na praćenje IAP-a, jer IAH predstavlja dijagnostički i terapijski važan postupak zbog nepovoljnog utjecaja povećanog IAP kako na trbušne organe tako i na organe izvan trbušne šupljine (44). Prema podacima iz literature prevalencija IAH u kirurškim jedinicama intenzivnog liječenja je veća od 50 %, a od toga oko 8 % bolesnika razvije ACS (20).

6.1. Intraabdominalna etiopatogeneza potaknuta s intraabdominalnom hipertenzijom

U ovom radu je pokazano da se IAH češće javlja u bolesnika s povećanom tjelesnom masom, $p = 0,006$ (tablica 5). Porast IAP uzrokuje lokalne i sustavne učinke koji se u APACHE II procjenskoj ljestvici stanja očituje kao porast bodova što upućuje na težinu kliničkog stanja. Podatci za naših 51 bolesnika u tablicama 5-9 pokazuju statistički značajnu, $p < 0,05$, povezanost povećanog IAP i s ostalim kliničkim bodovnim sustavima procjene težine kliničkog stanja te korelaciju s APP-om, laktatima u serumu i pokazateljima jetrene disfunkcije (AST, ALT, ICG-R15, bilirubinemijom). U slikama 7-21 prikazana su statistički značajne korelacije APP-a, prema Pearsonovu korelacijskom koeficijentu, s težinom stanja bolesti izraženo ocjenskim ljestvicama APACHE II, SAPS, SOFA i SIRS te laktatima u serumu, ICG-PDR i ICG-R15.

Intraabdominalni etiopatogenetski procesi izravno sudjeluju u zbirnim procjenskim indeksima te u stanovitoj mjeri pridonose njihovim promjenama pri IAH. Primjerice kreatininemija kao pokazatelj bubrežne ekskrekcijske fiziologije komponenta je APACHE II ljestvice među ukupno 17 elemenata.

Rezultati istraživanja otkrivaju disfunkciju intraabdominalnih i ekstraabdominalnih organa vezanih za povećanje intraabdominalnog tlaka. Činjenica da pretilost dovodi do povećane sklonosti razvoju IAH posredno je dotaknuto u više radova u literaturi (6, 7, 8, 10, 16, 20, 21, 44, 62). Naime, povećanje tjelesne mase uključuje intraabdominalnu i ekstraabdominalnu akumulaciju masnog tkiva, a abdominalno masno tkivo djeluje upalotvorno i samo po sebi doprinosi upali niskog intenziteta (62, 63). U samom masno tkivu se zbog povećanja volumena masnih stanica povećava žilno-stanična udaljenost čime je tkivo u blagoj hipoksiji. Porastom intraabdominalnog tlaka, izvanžilnim tlakom na perfundirajuće žile masnog tkiva dodatno se snižava protok. Hipoperfuzijski učinak IAH u skupinama bolesnika u ovom radu približno se može procijeniti prema krivulji na slici 2, str. 5, pod općom pretpostavkom sličnosti fizičkih svojstava dvaju sustava. Kod bolesnika s postoperativnim prosječnim IAP-om 7,81 mmHg (skupina IAP < 12 mmHg, tablica 5) prosječni protok bi iznosio oko 35 ml/min, a kod bolesnika s prosječnim IAP-om 17, 04 (skupina IAP ≥ 12 mmHg) protok bi iznosio oko 29 ml/min, što je smanjenje za oko 15 – 20 %. Dakle Starlingov učinak bi reducirao protok za oko petinu uz održanu arterio-vensku razliku tlaka.

Slično kao u masnom tkivu IAH uzrokuje perfuzijske promjene i u drugim organima. Primjerice u bubregu, porast izvanbubrežnog tlaka uzrokuje povećanje bubrežnog vaskularnog otpora, te smanjenje filtracijskog minutnog volumena. Smatra se da je filtracijski gradijent (FG) ključ akutnog bubrežnog zatajenja kod IAH (6, 7, 15, 17, 18, 19). U našem ranijem istraživanju pokazano je da kod bolesnika s povećanim IAP-om i sniženim APP-om i FG snižen te da postoji

značajna inverzna korelacija navedenih čimbenika i preživljenja bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja (77).

U ovom radu se istraživao se utjecaj povećanoga intraabdominalnog tlaka na funkciju jetre pomoću dinamičke dijagnostičke metode s indocijaninskom zelenom bojom, uz krevet bolesnika, a nakon velikih trbušnih, ne-jetrenih operacija. Pratila se i klinička težina bolesti pomoću kliničkog bodovnog sustava te tijek bolesti. Brzina nestanka indocijaninske zelene boje iz plazme (ICG-PDR) smatra se surogatom jetrenog klirensa i proporcija ICG-boje nakon 15 minuta (R15) koja se smatra surogatom jetrenog protoka dva su kinetička parametra koja se uglavnom koriste u procjeni funkcije jetre prije i nakon kirurgije jetre kao što su resekcija, transplantacija i sl. Ova dva parametra korištena su u raznim studijama na različite načine, dok klinički bodovni sustavi uglavnom koriste bilirubin kako mjeru jetrene disfunkcije (primjer: jetreni SOFA bodovni sustav) i nisu pokazali čvrstu povezanost s intraabdominalnom hipertenzijom. U literaturi se navodi kako je incidencija jetrene disfunkcije procijenjena hiperbilirubinemijom 42 %, te samo 8 % sa SOFA jetrenim kliničkim bodovnim sustavom, dok je procjena s ICG-PDR pokazala incidenciju od 74 % (37, 56). Ti podatci upućuju na veću osjetljivost ICG-PDR metode. Međutim, nađeno je da ICG-PDR metoda, što se tiče preživljavanja, usporediva s APACHE II i SAPS II kliničkim bodovnim sustavima iako samo SAPS II uzima plazmatsku koncentraciju bilirubina kao parametar ekskretorne funkcije jetre. ICG-PDR je u pozitivnoj korelaciji s abdominalnim perfuzijskim tlakom, a negativno korelira s intraabdominalnim tlakom u kritično bolesnih, neoperiranih bolesnika, što sugerira da povećani IAP može ugroziti hepatosplanhničku perfuziju, pa će ICG-PDR kao i IAP korelirati s ishodom bolesti. Postoje mnoge studije koje su koristile klirens ICG-a u različitim kliničkim scenarijima kao što je procjena jetrene funkcije prije resekcije, u kritično bolesnih, u akutnom jetrenom zatajenju, za procjenu funkcije grafta i donora kod jetrene transplantacije te kao prognostički parametar u bolesnika s cirozom jetre (37, 38, 39, 40).

Rezultati ovog rada pokazuju da IAP iznad 12 mmHg značajno utječe na APP i ICG R15, te je u korelaciji s kliničkim bodovnim sustavima, no ne i s ICG-PDR, protrombinskim vremenom, albuminima, minutnim volumenom i dopremom kisika. Također, postoji razlika između dvije skupine bolesnika u vrijednostima laktata u arterijskoj krvi, AST-a, ALT-a i bilirubina, no te su vrijednosti unutar normalnog vrijednosnog raspona tako da ne ukazuju na nužno patološko zbivanje. Naše ranije istraživanje je pokazalo da je IAH u izravnoj korelaciji s povećanom koncentracijom laktata u peritonealnoj drenažnoj tekućini kod bolesnika nakon abdominalnih operacija što može biti rani indikator pogoršanja prefuzije intraabdominalnih organa (78). Uslijed povećanja IAP-a smanjuje se hepatalni i portalni protok te se povećava portalna kolateralna cirkulacija koja se patofiziološki očituje i u smanjenom klirensu laktata, promijenom mitohondrijske funkcije i promijenjenom metabolizmu glukoze (79).

ICG-PDR i ICG R15 značajno koreliraju s APP-om (slika 20 i 21), a ICG-PDR, APP i IAP koreliraju s preživljenjem. Smanjenje hepato-splanhničkog krvnog protoka smatra se glavnim generatorom multiorganskog zatajenja u kritično bolesnih. Minutni volumen, laktati u arterijskoj krvi i doprema kisika obično se koriste kao parametri praćenja globalne tkivne hipoperfuzije. U uvjetima povećanog intraabdominalnog tlaka lokalna disfunkcija često prethodi sustavnoj te je važno prepoznati patološko zbivanje dok je još reverzibilno. Intraabdominalna hipertenzija može dovesti do abdominalnog sindroma odjeljka koji je potencijalno letalan, ali i izlječiv ako je uočen u ranoj fazi.

U ovom je radu pokazano kako se ICG-PDR i ICG R15 mogu smatrati dobrim dijagnostičkim alatima u procjeni jetrene funkcije u operiranih bolesnika s IAH, a nakon velikih, nejetrenih operacija.

Akutno jetreno zatajenje nakon abdominalne kirurgije definira se kao poremećaj ekskretorne, sintetske, biotransformacijeske i detoksikacijske funkcije jetre. S druge strane se,

međutim samo ekskretorna funkcija koristi kao mjera opsega jetrenog zatajenja u kliničkim bodovnim sustavima težine bolesti, jer se čini da je ekskretorna funkcija osjetljivija od sintetske i drugih funkcija, što je također ustanovljeno i ovim radom. Rezultati ovog rada sugeriraju da intraabdominalna hipertenzija može oštetiti ekskretornu funkciju jetre koja je vjerojatno povezana sa smanjenom mikrocirkulacijom i jetrenim krvnim protokom. Iako prema novim preporukama WSACS-a abdominalni perfuzijski tlak nije više ciljna vrijednost u terapiji bolesnika s abdominalnom hipertenzijom jer ne postoje relevantne randomizirane studije kao ni meta-analize o ciljnoj vrijednosti i postizanju određenog APP-a, ova studija je pokazala superiornost APP-a u korelaciji s kliničkim bodovnim sustavima i dinamičkoj procjeni jetrene funkcije s ICG-PDR i ICG R15, nego u odnosu na klasične jetrene testove i globalne perfuzijske parametre. Premda nema preporuka glede upotrebe APP-a kao terapijskog cilja u kritično bolesnih, sniženi abdominalni perfuzijski tlak može imati lošu prognozu u bolesnika s intra-abdominalnom hipertenzijom.

Literatura koja se bavi s IAH dosljedno opisuje povezanost intraabdominalne hipertenzije s morbiditetom i mortalitetom, međutim ostaje neizvjesno poboljšava li terapija ili sprječavanje tog stanja ishod, tj. rezultira li poboljšanje ili povećanje APP-a boljim ishodom. Preporuka WSACS-a jest uporaba protokola za sprječavanje kontinuirane intraabdominalne hipertenzije s ciljem prevencije, a ne fokusiranje na neku arbitrarnu graničnu vrijednost jer je ona individualna (11).

Ispitivanje utjecaja IAH na funkciju jetre nakon velikih trbušnih ne-jetrenih operacija metodom ICG-PDR i ICG R15 pokazao se superiorniji u odnosu na klasične testove jetrene funkcije i ranije uočavanje patološkog zbivanja uslijed hipoperfuzije samog organa. ICG R15 kao surogat jetrene perfuzije u korelaciji je i s visinom intraabdominalnog tlaka i abdominalnim perfuzijskim tlakom, dok ICG-PDR kao pokazatelj jetrene funkcijske rezerve korelira s abdominalnim perfuzijskom tlakom, ali ne i s IAP-om.

Ovim se radom analizirala i povezanost ICG-PDR-metode s globalnim perfuzijskim parametrima: indeksirani srčani minutni volumen, laktati u arterijskoj krvi i doprema kisika. Nije nađena statistički značajna korelacija.

Utjecaj intraabdominalne hipertenzije na ispitivanoj populaciji u odnosu na ishod bolesti i povezanost s APP-om, IAP-om i ispitivanom metodom procjene jetrene funkcije s ICG-PDR pokazao je statistički značajnu povezanost navedenih parametara s preživljenjem. Bolesnici s višim APP-om, nižim IAP-om i većim %/min ICG-PDR imali su veće preživljavanje.

IAH na lokalne procese velikim dijelom utječe preko sniženja APP-a, što je razrađivano u ovoj disertaciji. U tablici 6 je prikazano smanjenje APP-a za oko 15 mmHg između promatranih skupina (sa i bez IAH), a izvjesno je da ta APP razlika doprinosi lokalnim pokazateljima jetrene disfunkcije s ICG-PDR i ICG R15, ali ne i standardnim testovima (AST, ALT, bilirubin, albumini i PV) te je u kolrelaciji s kliničkim bodovnim sustavima (APACHE II, SOFA, SAPS i SIRS). Sniženi APP izravna je preslika Starlingova rezistora i obrnuto je proporcionalna vrijednosti IAH. Utjecaj na bubrežnu funkciju razmatran je u ranijim radovima (10, 19, 44, 77, 80, 81) gdje je pokazana da povišeni IAP snizuje bubrežni filtracijski gradijent i tako pridonosi akutnom renalnom zatajenje te je vjerojatno IAH i u etiopatogenetskoj podlozi razvoja hepatorenalnog sindroma kod bolesnika s cirozom jetre.

6.2. Izvantrbušna etiopatogeneza potaknuta intraabdominalnom hipertenzijom

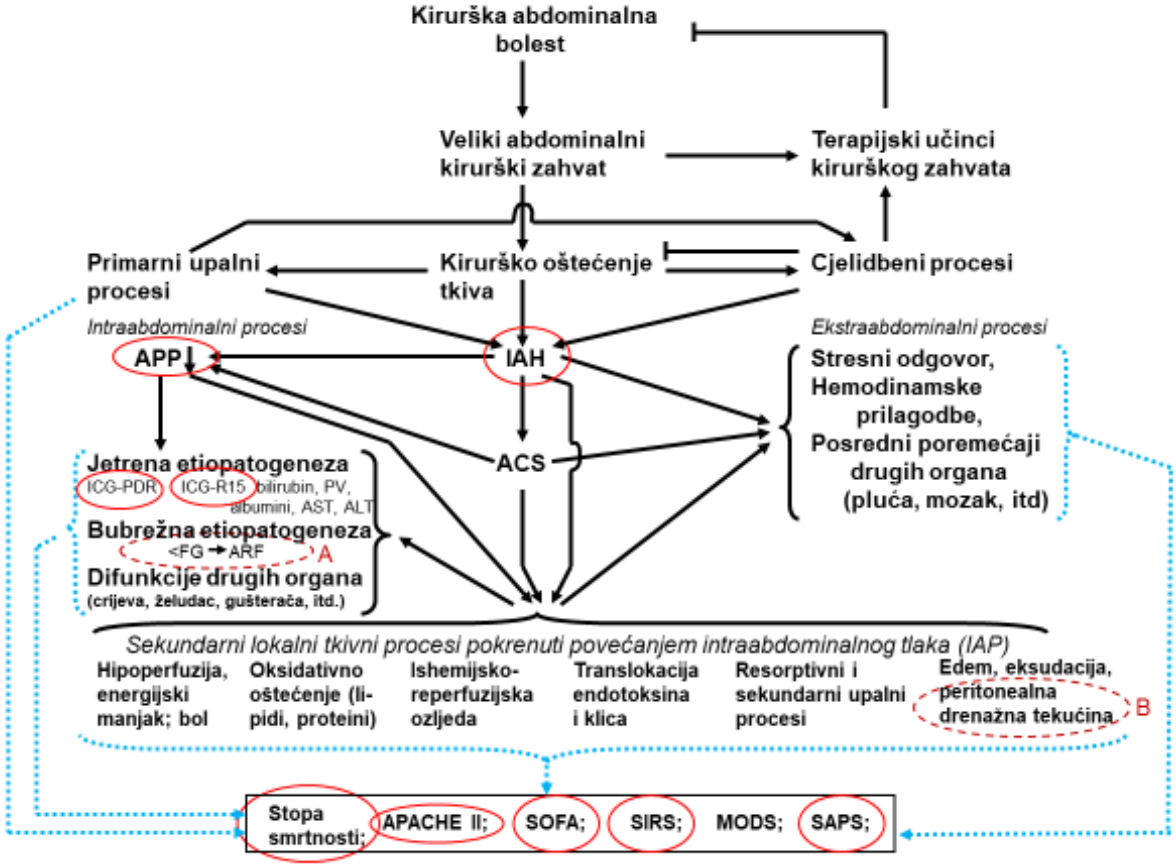
Sve bodovne ljestvice korištene u ovom radu uključuju elemente lokalne etiopatogeneze te elemente kliničkih pokazatelja sustavnih događaja u bolesnika s IAH. Načelno, izvanabdominalna zbivanja pokazuju hemodinamske prilagodbe, sustavne upalne učinke, nutritivne poremećaje, redistribuciju tekućina te učinke toksičnih tvari. Iako mehanizmi sustavnog reagiranja organizma na IAH nisu izravni predmet ove disertacije, potrebno je osvrnuti se na neke

puteve njihove uspostave. Primarni intraabdomenalni patogenetski procesi izravnim i posrednim učincima mogu mijenjati sustavni otpor u krvožilju. Funkcijski i nutritivni protok kroz utrobne organe iznosi > od 47 % minutnog volumena (usporedi tablicu 1), zbog čega izravni učinci IAH sami po sebi doprinose povećanju sveukupnog otpora u krvožilju. Kako je APP funkcija razlike strednjeg arterijskog tlaka (MAP, prema engl. *Mean Arterial Pressure*) i intraabdominalnog tlaka prema podatcima o APP-u u tablici 6. i IAP-u u tablici 2. mogu se izračunati srednji arterijski tlakovi u dvije skupine bolesnika. U skupini bez IAH, MAP je iznosio oko 87 mmHg, a u skupini sa IAH iznosio je oko 93 mmHg. Iako je kod bolesnika održana sustavna hemodinamika, povećanje IAP-a vodi smanjenju venskog priljeva, povećanju ekstravaskularnog tlaka na abdominalnu aortu i donju šuplju venu te sniženja srednjeg arterijskog tlaka. Naši bolesnici nisu očitovali ACS pri kojem se progresivno smanjuje MAP. Minutni volumen srca manjuje se pri IAH/ACS zbog smanjenja venskog priljeva. IAH i porast tlaka u donjoj šupljoj veni uzrokuju porast sustavnog otpora i privremeno održavanje arterijskog tlaka, koji su potom ugroženi smanjenjem venskog priljeva (6, 7, 9, 10, 13, 81, 82). Poremećaj sustavne hemodinamike i porat tlaka u jugularnoj veni mogu uzrokovati povećanje intrakranijalnog tlaka kao sustavni dio očitovanja ACS. Osim učinka na sustavnu hemodinamiku IAH izravno povećava rad dijafragme smanjenjem rezidualnog volumena i otežava inspiraciju (7, 82), zbog čega postupno rastu tlakovi u prsištu što vodi plućnoj insuficijenciji. Klinički se mogu dijagnosticirati hiperkapnija, hipoksemija i sniženi PaO_2/FiO_2 omjer, atelektaze i alveolarni edem (11, 44, 82).

6.3. Klinička važnost praćenja intraabdominalnog tlaka

Budući da u JIL-u oko 30 % bolesnika već kod primitka ima IAH, a još 15 % razvije IAH tijekom liječenja te oko 3 % razvija ACS (83, 84) klinički je važno utvrditi postojanje ili razvoj IAH jer IAH i ACS epidemiološki značajno povećavaju morbiditet i mortalitet (77, 79). Kritično bolesni s protrahiranim IAH imaju lošiji klinički ishod (82, 83, 84, 85, 86).

Važnost praćenja IAH u bolesnika nakon kirurškog zahvata tako i u kritično bolesnih koji ne zahtijevaju primarno kirurško liječenja temelji se na višestrukom nepovoljnom utjecaju IAH kako na intraabdominalne tako i na ekstraabdominalne organe (44, 82). U slici 25 shematski je zbirno prikazana središnja etiološka vezanost IAH s genezom ACS i disfunkcijom organa uključno i jetre kod kirurških bolesnika. Crveno su zaokruženi signifikantni parametri analizirani i dokazani u ovoj disertaciji. Isprekidanom linijom su zaokruženi već objavljeni rezultati ovih istraživanja.



Slika 25. Pojednostavljeni shematski prikaz etiopatogenetskog slijeda događaja uslijed IAH. Punim strelicama i zagradama (crna linija) je istaknut tok etiopatogenetskih zbivanja, a isprekidanim strelicama i zagradama (plava linija) su naznačeni doprinosi pojedinih skupina zbivanja mjerenim i analiziranim pokazateljima kliničkih zbivanja. Pri tome su podatci s utvrđenom značajnošću u ovom radu crveno zaokruženi, a isprekidanim crveno su zaokruženi ranije dokazani i objavljenji učinci IAH. „A“ podatci u referenci 77, „B“ podatci u referenci 78.

Kratice: IAH, prema engl. *Intra-abdominal Hypertension*; ACS, prema engl. *Abdominal Compartment Syndrome*; APP, prema engl. *Abdominal Perfusion Pressure*; ICG-PDR, prema engl. *Indocyanine Green Plasma Disappearance Rate*; ICG-R15, prema engl. *Indocyanine Green Retention Rate after 15 min*; FG, prema engl. *Filtration Gradient*, ARF, prema engl. *Acute Renal Failure*; APACHE II, prema engl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; SOFA, prema engl. *Sequential Organ Failure Assessment Scor*; SAPS, prema engl. *Simplified Acute Physiology Score*; MODS, prema engl. *Multiorgan Dysfunction Syndrome*; SIRS, prema engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*

Složenost patobiološkog odgovora potaknutog kirurškom bolešću i velikim operativnim zahvatom uključuje više linija prilagodbe, upalnog i cjelidbenog reagiranja, a kao nuspojava se može razviti intraabdominalna hipertenzija. IAH je važan etiopatobiološki čimbenik, jer

progresijom trajanja i veličinom IAH nastaje ACS. I IAH i ACS proizvode intraabdominalne i ekstraabdominalne posredne učinke. Osim tlačnih učinaka preko mehanizma Starlingova rezistora, IAH pokreće u tkivima brojne sekundarne patološke procese koji doprinose kompleksnosti odgovora i kliničke slike. U slici 25 naznačeni su sekundarni lokalni tkivni procesi koji nisu bili izravni predmet istraživanja ove disertacije. S druge strane ti procesi posredno utječu na kliničke pokazatelje, tok i ishod bolesti koji su razmatrani u ovom istraživanju. Primjerice, jedan aspekt hiperprodukcije citokina objavljen u radu Rezende-Netoa (29) pokazuje šesterostruko povišene koncentracije IL-1ß u animalnom modelu ACS i utjecaj na plućnu funkciju i pokretanje upale u tom udaljenom organu. Očito je da lokalni tkivni procesi uzrokovani IAH utječu putem daleko-dometnih citokina i na izvantrbušne organe.

Klinički brz povoljan učinak se postiže sniženjem IAH, što nezavisno potvrđuje da IAH ima središnju etiopatogenetsku ulogu, kao što je istaknuto u slici 25. U tablici 4 pobrojani su konzervativni načini liječenja IAH/ACS. Kod kirurških bolesnika kliničko iskustvo rane kirurške dekompresije abdomena te sniženje intraabdominalnog tlaka značajno povećava preživljenje bolesnika s ACS (16, 21, 22, 35, 82).

Slijedom gore navedenog važno je mjeriti intraabdominalni tlak u jedinicama intenzivnog liječenja, naročito kod velikih abdominalnih operacija, te pravodobno poduzeti mjere njegova snižavanja. Rana dijagnoza IAH je ključna za prevenciju komplikacija uzrokovanih s IAH. Jetreni klirens indocijaninske boje i ICG R15, upućuju na smanjenje tkivnog protoka zbog čega se mogu smatrati kliničkim pokazateljem progresije IAH i razvoja komplikacija.

7. ZAKLJUČCI

Istraživanjem utjecaja povećanoga intraabdominalnog tlaka na funkciju jetre i klinički tijek nakon velikih trbušnih operacija dopušta nam da donesemo slijedeće zaključke.

1. Bolesnici koji su nakon operativnog zahvata razvili IAH bili su teže bolesni prema kliničkim bodovnim sustavima APACHE II, MODS, SAPS, SOFA i SIRS u odnosu na one kod kojih je IAP bio < 12 mmHg, $p < 0,05$.
2. Također i bolesnici s nižim APP-om su bili teže bolesni, osim pokazatelja više-organskog zatajenja, MODS, gdje nije nađena statistički značajna povezanost.
3. Bolesnici s većom tjelesnom masom lakše razvijaju IAH.
4. Sustavni perfuzijski parametri koji se u kliničkoj praksi koriste za globalnu cirkulacijsku procjenu (minutni volumen srca i doprema kisika) nisu se razlikovali prema skupinama bolesnika u odnosu na visinu IAP-a i APP-a. Laktati u serumu su pokazali statistički značajno odstupanje između skupina, $p < 0,05$, no s vrijednostima unutar normalnog referentnog raspona.
5. Jetreni pokazatelji stanične disfunkcije (AST, ALT i bilirubin) u bolesnika s IAH bili su statistički značajno viši, $p < 0,05$, u odnosu na bolesnike bez IAH, iako su se vrijednosti u obje skupine kretale unutar normalnog referentnog raspona. Na navedene parametre nije utjecao APP.
6. Sintetska funkcija jetre praćena pomoću parametara albumina i protrombinskog vremena nije se mijenjala u odnosu na vrijednosti IAP-a i APP-a.
7. Testiranje funkcije jetre pomoću stope brzine izlučivanja indocijaninsko zelene boje, ICG-PDR i zadržavanja iste nakon 15 minuta, ICG-R15, u uvjetima povećanog IAP ukazao je na jetrenu disfunkciju preko parametra ICG-R15, $p < 0,05$. Kod bolesnika s nižim APP oba parametra su ukazala na statistički značajnu disfunkciju organa u navedenim uvjetima, $p = 0,005$.

8. Sustavni perfuzijski parametri (minutni volumen srca, doprema kisika i laktati u serumu) nisu se razlikovali prema skupinama bolesnika u odnosu na vrijednosti ICG-PDR i ICG-R15.
9. U odnosu na ishod bolesnika, bolesnici s IAH, dakle s IAP ≥ 12 mmHg, nižim APP-om, te jetrenom disfunkcijom izraženom preko ICG-PDR imali su nepovoljniji ishod.

8. SAŽETAK

Intraabdominalni tlak (IAP, prema engl. *Intra-abdominal Pressure*) često je povećan u kritično bolesnih te nakon abdominalnih operacija kako hitnih tako i elektivnih. Normalna vrijednost IAP-a je 0 – 7 mmHg, a raspon IAP-a u kritično bolesnih kreće se između 5 – 7 mmHg. Povećani IAP može dovesti do intraabdominalne hipertenzije (IAH, prema engl. *Intra-abdominal Hyperetnsion*) i/ili abdominalnog sindroma odjeljka (ACS, prema engl. *Abdominal Compartment Syndrome*). Etiologija povećanja intraabdominalnog tlaka može biti sam operativni zahvat, infekcija, politransfuzija, mehanička ventilacija, gastropareza, ileus, trauma i sl. U ovom istraživanju analizirao utjecaj IAH na funkciju jetre kao splanhničkog organa nakon abdominalne ne-jetrene kirurgije metodom brzine plazmatskog nestanaka indocijanin zelene boje (ICG-PDR, prema engl. *Indocyanine Green Plasma Disappearance Rate*), i ICG R15 (stopa zadržavanja nakon 15 minuta, prema engl. *Retention rate*) te korelaciju IAH sa standardnim testovima jetrene funkcije (AST, ALT, bilirubin, albumini, PV), kliničkim bodovnim sustavima (APACHE II, SOFA, SAPS II, MODS i SIRS) i hemodinamskim pokazateljima (doprema kisika, minutni volumen, serumski laktati, APP). Pratio se i ishod bolesnika. Studija je pokazala korelaciju IAP-a i kliničkih bodovnih sustava, laktata u serumu, te pokazatelja jetrene funkcije (AST, ALT, bilirubin, ICG R15) te korelaciju APP-a s kliničkim bodovnim sustavima, osim MODS-a, korelaciju s laktatima u serumu, ICG-PDR i ICG R15. Nađena je i statistički značajna korelacija između ICG-PDR, IAP-a, APP-a i ishoda bolesnika, što može sugerirati da ICG-PDR i ICG R15 testovi mogu biti koristan dijagnostički alat u kliničkoj procjeni utjecaja IAH na perfuziju splanhnikusa, napose jetre u bolesnika nakon velikih, ne-jetrenih trbušnih operacija. U slici 25. na stranici 75 naznačeni su mjesta i elementi etiopatogenetskog mreženja procesa koji izravno pokazuju, odnosno, posredno doprinose rezultati ove disertacije.

9. SUMMARY

Title of doctoral thesis: *Effect of increased intra-abdominal pressure on liver function and clinical course after major abdominal surgery*

Intra-abdominal pressure (IAP) is often elevated in critical illness and after abdominal surgery. Increased IAP (> 12 mmHg) can lead to intraabdominal hypertension (IAH) and abdominal compartment syndrome (ACS). Etiology of elevated IAP can be abdominal operation, infection, resuscitation, mechanical ventilation, ileus, trauma, etc. The aim of this study was to assess liver function by measuring plasma disappearance rate of indocyanine green dye (ICG-PDR) and retention rate of ICG after 15 minutes (ICG R15) in patients with IAH after major abdominal surgery. The correlation of IAP and abdominal perfusion pressure (APP) with classic liver function tests (AST, ALT, bilirubin, albumin, PT), clinical scoring systems (APACHE II, SAPS, SOFA, SIRS and MODS), oxygen delivery (DO2), cardiac index (CI) and serum lactate were analysed too. Significant correlation was finding between IAP and clinical scoring systems, serum lactate, AST, ALT, bilirubin and ICG R15. Also, APP correlates with clinical scoring systems, serum lactate, ICG-PDR and ICG.R15. Statistically significant correlation was finding between IAP, APP, ICG-PDR and survival. The results suggest that ICG-PDR and ICG R15 could be useful dynamic tests for evaluation of complex liver function after major abdominal surgery in patients with IAH. Scientific results of this thesis are outlined in figure 25 on page 75 and located within the etiopathogenic pathways network.

Name of the author: Nataša Kovač

Year: 2020.

10. POPIS LITERATURE

1. Schulkin J, Sterling P. Allostasis: A brain-centere, predictive mode of physiological regulation. Trends in neurosciences 2019;42 (10):740-52

2. Guyton AC, Hall JE. Opći pregled cirkulacije; biofizika tlaka, protoka i otpora. U: Guyton AC, Hall JE, ur.Medicinska fiziologija-udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2012, str. 157-166.

3. Guyton AC, Hall JE. Rastegljivost krvnih žila i funkcije arterijskog i venskog sustava. U: Guyton AC, Hall JE, ur.Medicinska fiziologija-udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2012, str. 167-175.

4. Kamm RD. The Starling Resistor. U: Skalak R, Chien S, ur. Hanbook of Bioengineering. New York: McGraw-Hill Book Company; 1987; str. 23.2-23.3.

5. Kovac Z, Gamulin S. Poremećaj raspodjele izvanstaničnih tekućina. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z., ur. Patofiziologija-udžbenik. Knjiga prva.8. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018, str. 298-302.

6. Ivatury RR, Diebel LN. Intra-abdominal hypertension and the splanchnic bed. U: Ivatury RR, Cheatham ML, Malbrain MLNG, Sugrue M, ur. Abdominal compartment syndrome. Georgetown: Landes Bioscience; 2006, str. 129-30.

7. De Keulenaer BL, De Waele J, Powell B, Malbrain MLNG. What is normal intra-abdominal pressure and how is it affected by positioning, body mass and positive end-expiratory pressure? Intensive Care Med 2009;35:969-76

8. Malbrain MLNG, Deeren D, De Potter TJR. Intra-abdominal hypertension in the critically ill: it is time to pay attention. Curr Opin Crit Care 2005;11:156-71

9. Reaburn CD, Moore EE. Abdominal compartment syndrome provokes multiple organ failure: animal and human supporting evidence. U: Ivatury RR, Cheatham ML, Malbrain MLNG, Sugrue M, ur. Abdominal compartment syndrome. Georgetown: Landes Bioscience; 2006, str. 157-67.

10. Malbrain MLNG. Is it wise not to think about intraabdominal hypertension in the ICU? Curr Opin Crit Care 2004; 10:132-45

11. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definition and clinical practice guidelines from World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Intensive Care Med 2013;39:1190-206

12. Cheatham ML, Malbrain MLNG, Kirkpatrick A, et al. Results from the International Conference of Experts on Intraabdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II Recommendations. Intensive Care Med 2007; 33:951-62

13. Walker J, Criddle LM. Pathophysiology and management of abdominal compartment syndrome. Am J Crit Care 2003;12(4):372-3.

14. Cheatham ML, White MW, Sagraves SG, Johnson JL, Block EF. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. J Trauma 2000;49(4):621-6.

15. Cheatham ML, Malbrain MLNG. Abdominal perfusion pressure. U: Ivatury RR, Cheatham ML, Malbrain MLNG, Sugrue M, ur. Abdominal compartment syndrome. Georgetown: Landes Bioscience; 2006, str. 69-81.

16. McNelis J, Soffer S, Marini CP, et al. Abdominal compartment syndrome in the surgical intensive care unit. Am Surg 2002; 68(1):18-23.

17. Leppäniemi A, Smith RS. Cosensus Definition. U: Ivatury RR, Cheatham ML, Malbrain MLNG, Sugrue M, ur. Abdominal compartment syndrome. Georgetown: Landes Bioscience; 2006, str.14-5.

18. Hunter JD, Damiani Z. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. Anaesthesia 2004;59(9):899-907.

19. Sugrue M, Hallal A, D´Amours S. Intra-abdominal hypertension and the kidney. U: Ivatury RR, Cheatham ML, Malbrain MLNG, Sugrue M, ur. Abdominal compartment syndrome. Georgetown: Landes Bioscience; 2006, str. 119-28.

20. Malbrain MLNG, Chiumello S, Pelosi P, Wilmer A, Briemza N, Malcangi V. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study. Intensive Care Med 2004;30:822-9

21. Crandall M, West MA. Evaluation of the abdomen in the critically ill patient: opening the black box. Curr Opin Crit Care 2006; 12:333-9

22. Balogh Z, Moore FA. Recent advances in the characterization of post-injury abdominal compartment syndrome. Int J Intensive Care 2004;11:30- 40

23. Li Y, Ren J, Wu X, Li J. Intra-abdominal infection combined with intra-abdominal hypertension aggravates the intestinal mucosal barrier dysfunction. Bioscience Reports 2018;38:1-10

24. Fineschi V, Neri M, Di Padua M, Fiore C, Riezzo I, Turillazzi E. Morphology, TNFα expression and apoptosis in the hearts of patients who died of abdominal compartment syndrome: An immunohistochemical study. Int J of Cardiol 2006;116:236-41.

25. Balogh Z, McKineley BA, Cocanour C, et al. Supranormal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome. Arch Surg 2003;138:637-43.

26. Doty JM, Oda J, Ivatury RR, et al. The effects of hemodynamic shock and increased intra-abdominal pressure on bacterial translocation. J Trauma 2002;52:13-7.

27. Oda J, Ivatury RR, Blocher CR, Malhotra AJ, Sugerman HJ. Amplified cytokine response and lung injury by sequential hemorrhagic schock and abdominal compartment syndrome in a laboratory model of ischemia-reperfusion. J Trauma 2002;52: 625-32.

28. Djavani K, Wanhainen A, Björck M. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome following surgery for ruptured abdominal aortic aneurysm. Eur J Vasc Endovasc Surg 2006;31:581-4.

29. Rezende-Neto JB, Moore EE, Melo de Andrade MV, et al. Systemic inflammatory response secondary to abdominal compartment syndrome: Stage for multiple organ failure. J Trauma 2002; 52:1121-8.

30. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Does the optimitation of cardiac output by fluid loading increase splanchnic blood flow? Br J Anaesth 2001;86(5):657-62.

31. Maynard N, Bihari D, Beale R, et al. Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. JAMA 1993;270(10):1203-10.

32. Tamion F, Richard V, Sauger F, et al. Gastric mucosal acidosis and cytokine release in patients with septic shock. Crit Care Med 2003;31(8):2137-43.

33. Lorete JA, Ezpeleta A, Esteban A, et al. Systemic hemodynamics, gastric intramucosal pCO_2 changes, and outcome in critically ill burn patients. Crit Care Med 2000;28(6):1728-35

34. Xiao Z, Wilson C, Lee Robertson H. et al. Inflammatory mediators in intra-abdominal sepsis or injury – a scoping review. Critical Care 2015;19:1-19

35. De Waele JJ, Hoste EAJ, Malbrain MLNG. Decompressive laparatomy for abdominal compartment syndrome- a critical analysis. Critical Care 2006;10:51

36. Poeze M, Solberg BC, Greve JW, Ramsay G. Monitoring global volume-related hemodynamic on regional variables after initial resuscitation: What is a better predictor of outcome in critically ill septic patients? Crit Care Med 2005; 33(11):2494-500.

37. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. Chest 2002;122:1715-20.

38. Sakka SG. Indicyanine green plasma disappearance rate during relief of increased abdominal pressure. Intensive Care Med 2006; 32: 2090-1.

39. Kholoussy MA, Pollack D, Matsumoto T. Prognostic significance of inocyanine green clearance in critically ill surgical patients. Crit Care Med 1984;12:115-6.

40. Hemming AW, Scudamore CH, Shackleton CR, Pudek M, Erb SR. Indocyanine green clearance as a predicror of successful hepatic resection in cirrhotic patients. Am J Surg 1992;163:515-8.

41. Lau H, Man K, Fan ST, Yu WC, Lo CM, Wong J. Evaluation of preoperative hepatic function in patient with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. Br J Surg 1997;84:1255-9.

42. Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Beale R, Smithies MN, Mason RC. Liver function and splanchnic ischemia in critically ill patients. Ches 1997;111(1):180-7.

43. Guyton AC, Hall JE, Jetra kao organ. U: Guyton AC, Hall JE, ur.Medicinska fiziologija-udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2012, str. 837-42.

44. Malbrain MLNG, Roberts DJ, Sugrue M, et al. The polycompartment syndrome: a concise state –of-the-art review. Anesthesiology Intensive Therapy 2014;46(5):433-50.

45. Kovač Z. Etiologija upale. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z., ur. Patofiziologija-udžbenik. Knjiga prva. 8. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018, str. 556-60.

46. Gamulin S. Oštećenje stanice pomanjkanjem kisika. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Ur. Patofiziologija-udžbenik. Knjiga prva. 8. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018, str. 149-53

47. Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. The human microbiota in health and disease. Engineering 2017; 3:71-82

48. Liu YW, Liong MZ, Tsai YC. New perspectives of Lactobacillus plantarum as a probiotic: The gut-heart-brain axis. Journal of Microbiology 2018;56(9):601-13

49. Watanabe Y, Kumon K. Assessment by pulse dye-densitometry indocyanine green (ICG) clearance test of hepatic function of patients before cardiac surgery: its value as a predictor of serious postoperative liver dysfunction. J Cardiothorac Vasc Anesth 1999; 13(3):299-303

50. Stehr A, Ploner F, Traeger K, et al. Plasma disappearance of indocyanine green. A marker for excretory liver function? Intensive Care Med 2005;31(12):1719-22

51. Hofmann D, Thuemer O, Schelenz C, van Hout N, Sakka SG. Increasing cardiac output by fluid loading: effect on indocyanine green plasma disappearance rate and splanchnic microcirculation. Acta Anaesthesiol Scand 2005; 49(9):1280-6

52. Marino PL. Clinical Scoring Systems. U: Marino PL, ur. The ICU Book, Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 1998, str. 875-9.

53. Kortgen A, Paxian M, Werth M, et al. Prospective assessment of hepatic function and mechanisms of dysfunction in the critically ill, Shock 2009,32(4):358-65.

54. Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, et al. Assessment of pretransplant prognosis in patients with cirrhosis. Transplatation 1991; 51:801-6.

55. Dalfino L, Malcangi V, Cinnela G, Brienza N. Abdominal hypertension and liver dysfunction in intensive care unit patients: an "on-off" phenomenon? Transplatation Proceedings 2006;38:838-40.

56. Malbrain MLNG, Viaene D, Kortgen A, et al. Relationship between intra-abdominal pressure and indocyanine green plasma disappearance rate: hepatic perfusion may be impaire in critically ill patients with intra-abdominal hypertension. Ann Intensive Care 2012;20(2 Suppl 1):S19

57. Lau H, Man K, Fan ST, Yu WC, Lo CM, Wong J. Evaluation of preoperative hepatic function in patient with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. Br J Surg 1997; 84:1255-9.

58. Cresswell AB, Wendon JA. Hepatic function and non-invasive hepatosplanchnic monitoring in patients with abdominal hypertension. Acta Clinica Belgica 2007;62(Suppl 1):115-18.

59. Antoniou AE, Kairi E, Margonis GA, et al. Effect of increased Intra-abdominal pressure on liver histology and hemodynamics: an experimental study. In vivo 2018;32:85-91

60. Luca A, Cirera I, Garcia-Pagan JC, et al. Hemodynamic effect of acute changes in intra-abdominal pressure in patients with cirrhosis. Gastroenterology 1993;104:222-27.

61. Sawchuck DJ, Wittmann BK. Pre-eclampsia and reframed: Intra-abdominal hypertension in pregnacy. Medical Hypotesis 2014;83:619-32.

62. Malbrain MLNG, De Keulenear BL, Oda J, et al. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in burns, obesity, pregnacy, and general medicine. Anaesthesiol Intensive Ther 2015;47:228-40.

63. Lambert DM, Marceau S, Forse A. Intra-abdominal pressure in the morbidly obese. Obesity Surgery 2005;15:1225-32

64. Malbrain MLNG. Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. Intensive Care Med 2004; 30:357-71.

65. Balogh Z, Jones F, D'Amours S, Parr M, Sugrue M. Continous intra-abdominal pressure measurement technique. Am J Urg, 2004;188(6):679-84.

66. Purcell R, Kruger P, Jones M. Indocyanine green elimination: a comparison of the LiMON and serial blood sampling methods. ANZ J Surg 2006;76(1-2):75-7.

67. Inal MT, Memis D, Sezer AY, Atalay M, Karakoc A, Sut N. Effects of intra-abdominal pressure on liver function assessed with the LiMON in critically ill patients. Can J Surg 2011; 54(3):161-6

68. De Gasperi A, Mazza E, Prosperi M. Indocyanine green kinetics to assess liver function: Ready for a clinical dynamic assessment in major liver surgery? World J Hepatol 2016;8(7):355-67

69. Seibel A, Sakka SG. Indocyanine green plasma disappearance rate. Estimation of abdominal perfusion disturbances. Anaesthesist 2010;59:1091-98

70. Sheng QS, Lang R, He Q, Yang YJ, Zhao DF, Chen DZ. Indocyanine green clearance test and model for end-stage liver disease score of patients with liver cirrhosis. Hepatobiliar Pancreat Dis Int 2009;8:46–9

71. Gupta S, Chawla Y, Kaur J, et al. Indocyanine green clearance test (using spectrophotometry) and its correlation with Model for End Stage Liver Disease (MELD) score in Indian patients with cirrhosis of liver. Tropical Gastroenterology 2012;33(2):129–34

72. Lisotti A, Azzaroli F, Buonfiglioli F, et al. Indocyanine green retention test as a noninvasive marker of portal hypertension and esophageal varices in compensated liver cirrhosis. Hepatology 2014;59(2):643-50

73. Sakka GS. Indicyanine green plasma disappearance rate during relief of increased abdominal pressure. Intensive Care Med 2006;32:2090-1.

74. Kimura S, Yyoshioka T, Shibuya M, Sakano T, Tanaka R, Matsuyama R. Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. Crit Care Med 2001;29:1159-63.

75. Marino PL. Respiratory gas transport. U: Marino PL, ur. The ICU Book, Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 1998, str. 19-31.

76. Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. International Journal of General Medicine 2016;9:229-55

77. Kovac N, Krolo H, Siranovic M. et al. Influence of high IAP on renal filtration gradient and outcome in surgical patients. Acta Clinca Belgica, 2009;64(3):263

78. Kovac N, SiranovicM, Peric M. Relavance of peritoneal drainage fluid lactate level in patients with intra-abdominal hypertension. Cogent Medicine 2017;4:1-11

79. Wendon J, Biancofiore G, Auzinger G. Intra-abdominal hypertension and the liver. U: Ivatury RR, Cheatham ML, Malbrain MLNG, Sugrue M, ur. Abdominal compartment syndrome. Georgetown: Landes Bioscience; 2006, str. 138-43

80. Mohmand H, Goldfarb S. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrom. J Am Soc Nephrol 2011;22:615–21

81. Talizin TB, Tsuda MS, Tanita MT. et. al. Acute kidney injury and intra-abdominal hypertension in burn patients in intensive care. Rev Bras Ter Intensiva 2018;30(1):15-20

82. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, Coccolini F. Intra-abdominal hypertension, abdominal compartment syndrome and the open abdomen: looking beyond the obvious to new understandings in pathophysiology, harm-reduction and systemic therapies. U: Picetti E, Pereira BM, Razek T, Narayan M, Kashuh JL, ur. Intensive Care for Emergency Surgeons. Hot Topics in Acute Care Surgery and Trauma. Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2019, str. 237-61

83. Malbrain MLNG. The saga continues: How to set best PEEP in intra-abdominal hypertension? Journal of Critical care 2018;43:387-89

84. Murphy PB, Parry NG, Sela N. et al. Intra-abdominal hypertension is more common than previously thought: a prospective study in a mixed medical-surgical ICU. Critical Care Medicine 2018;46(6):958-64

85. Mahran GS, Abbas MS. Compartment Syndrome: A cornerstone in critical care management. Journal of Anaesthesiology and Critical Care 2018;1(2):1-12

86. Sosa G, Gandham N, Landeras V, Calimag AP, Lerma E. Abdominal compartment syndrome. Disease-a-Month 2019;65:5-19

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1966. u Zagrebu, gdje sam završila osnovnu školu „Vjenceslav Novak“, i Matematičko informatički obrazovni centar (MIOC). Diplomirala sam na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1991. godine. Tijekom studija bila sam demonstrator na Katedri za histologiju i embriologiju, te na Katedri za patofiziologiju. Nakon 4. god. studija boravila sam 5 tjedana u Velikoj Britaniji na ljetnoj studentskoj praksi. Nakon pripravničkog staža i položenog stručnog ispita 1993., radila sam kako liječnik opće medicine u Domu zdravlja željezničara u Zagrebu. Boravila sam u Francuskoj 2 mjeseca 1995., Pariz, bolnica Paris Cochin, kao stipendista Francuske vlade. Specijalizaciju iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja započinjem 1998. u KB „Sestre milosrdnice“, a specijalistički ispit polažem 2003. Tijekom specijalizacije studijski sam boravila u LKH Graz mjesec dana. Subspecijalistički ispit iz intenzivne medicine polažem 2007. Godine 2012. dobitnica sam stipendije njujorškog anesteziološkog društva za The PostGraduate Assembly in Anesthesiology (PGA). Od 2014. zaposlena sam na KBC Zagreb, Kl. za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Odjel neuroanestezije. Član sam Hrvatskog društva za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, i Europskog društva anesteziologa (ESA) te sam hrvatski predstavnik u istom (ESA Council member). Aktivno sam sudjelovala na više međunarodnih i domaćih stručnih skupova. Kao autor i koautor objavila sam stručne i znanstvene članke, te poglavlja u udžbenicima. Služim se s 5 stranih jezika (engleski, talijanski, francuski, španjolski i njemački). Udana sam i imam dva sina i kćer.