# Plućni žilni permeabilni indeks i izvanžilna plućna tekućina u bolesnika sa sepsom

**Drvar, Željko**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2016**

*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:105:489289

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-16**

*Repository / Repozitorij:*

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Željko Drvar**

# Plućni žilni permeabilni indeks i izvanžilna plućna tekućina u bolesnika sa sepsom

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2016.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Željko Drvar**

# Plućni žilni permeabilni indeks i izvanžilna plućna tekućina u bolesnika sa sepsom

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2016.**

Disertacija je izrađena u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Dinko Tonković

*Mnogi su dobri ljudi doprinijeli nastanku ove disertacije. Svima im od srca zahvaljujem.*

*Međutim, nekoliko je osoba koje bih želio posebno istaknuti:*

*Moju prvu mentoricu, prof. dr. sc. Višnju Majerić Kogler,*

*Svoga mentora, prof. dr. sc. Dinka Tonkovića,*

*Predstojnika Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje prof. dr. sc. Mladena Perića,*

*Suprugu Danielu,*

*Svoju obitelj,*

*Prijatelje i kolege, osobito dr. Maria Pavleka.*

*Bez njihove pomoći i podrške ova disertacija, vjerojatno, ne bi ugledala svjetlo dana.*

*Dr Željko Drvar*

# SADRŽAJ

**POPIS KRATICA**

**POPIS SLIKA**

**POPIS TABLICA**

1. UVOD....1

1. 1. TEMELJNE ODREDNICE....4

1.1.1. Mjerenje protoka metodom transplućne termodilucije - TPTD....4

1.1.2. Mjerenja intratorakalnog toplinskog volumena – ITTV....8

1.1.3. Mjerenja intratorakalnog volumena krvi - ITBV....9

1.1.4. Srednje prolazno vrijeme indikatora - MTt....10

1.1.5. Vrijeme spusta – Dst....10

1.1.6. Plućni toplinski volumen – PTV....11

1.1.7. Ukupni volumen na kraju dijastole - GEDV....12

1.2. PLUĆNI ŽILNI PERMEABILNI INDEKS - PVPI....13

1.2.1.Raspon referentnog intervala PVPI....13

1.3. IZVANŽILNA PLUĆNA TEKUĆINA - EVLW....15

1.3.1. Raspon referentnog intervala EVLW....15

1.3.2. Indeksiranje vrijednosti EVLW....18

1.4. SEPSA....19

1.4.1. Upalna kaskada....19

1.4.2. Značaj neutrofilnih leukocita u sepsi....20

1.4.3. Povezanost upale i koagulacije....22

1.4.4. Imunoparaliza....23

1.5. PLUĆNI EDEM ..... 24
1.5.1. Struktura i funkcija pluća ..... 24
1.5.2. Alveokapilarna membrana ..... 24
1.5.3. Starlingove sile ..... 25
1.5.4. Limfni sustav pluća ..... 26
1.5.5. Nastanak plućnog edema ..... 26
1.5.6. Klirens alveolarne tekućine ..... 26
1.6. ENDOTELIJALNI GLIKOKALIKS ..... 27
1.6.1. Struktura i funkcija endotelijalnog glikokaliksa ..... 27
1.6.2. Patofiziologija endotelijalnog glikokaliksa ..... 28
1.6.3. Endotelijalni glikokaliks i nastanak plućnog edema ..... 28
1.6.4. Endotelijalni glikokaliks i blagi ARDS ..... 29
1.7. AKUTNI RESPIRACIJSKI DISTRES SINDROM - ARDS ..... 30
1.7.1. Definicija ..... 30
1.7.2. Etiologija ARDS-a ..... 31
1.7.3. Epidemiologija ARDS-a ..... 31
1.7.4. Patogeneza ARDS-a ..... 32
1.7.5. Medijatori ARDS-a ..... 33
1.7.6. Značaj neutrofila u ARDS-u ..... 34
1.7.7. Značaj koagulacije u ARDS-u ..... 35

**2. HIPOTEZA ..... 37**

**3. CILJ RADA ..... 38**

3.1. Primarni cilj disertacije: ..... 38
3.2. Sekundarni cilj disertacije: ..... 38

**4. MATERIJALI I METODE ..... 39**

4.1. Opis istraživanja ..... 39

4.2. Bolesnici uključeni u istraživanje ..... 39

4.2.1. Ispitivana skupina ..... 39

4.2.2. Kontrolna skupina ..... 40

4.2.3. Dijagnostički kriteriji sindroma sepse ..... 40

4.2.4. Dijagnostički kriteriji blagog ARDS-a ..... 41

4.2.5. Isključni kriteriji ..... 41

4.2.6. Postupak s bolesnikom ..... 42

4.2.7. Primarna mjerenja ..... 44

4.2.8. Sekundarna mjerenja ..... 45

**5. REZULTATI ..... 48**

**6. RASPRAVA ..... 77**

**7. ZAKLJUČCI ..... 89**

**8. SAŽETAK ..... 90**

**9. SUMMARY ..... 91**

**10. LITERATURA ..... 92**

**11. BIOGRAFIJA ..... 100**

**POPIS KRATICA**

AECC (engl. *American-European consensus conference*) = Američko-Europska konferencija o konsenzusu

APACHE II (engl. *acute physiology and chronic health evaluation II)* = ljestvica procjene akutne fiziologije i kroničnog zdravlja, 2. inačica

APC aktivirani protein C

ARDS (engl. *acute respiratory distress syndrome*) = akutni respiratorni distres sindrom

At (engl. *indicator appearance time*) = vrijeme pojave indikatora

BIPAP (engl. *biphasic positive airway pressure*) = dvofazna ventilacija pozitivnim tlakom

CD (engl. *cluster of differentiation molecule*) = leukocitni diferencijacijski biljeg

CFI (engl. *cardiac function index*) = srčani funkcijski indeks

CI (engl. *cardiac index*) = srčani indeks

CO (engl. *cardiac output*) = srčani izbačaj

CPAP (engl. *continuous positive airway pressure*) = stalno pozitivni tlak u dišnim putevima

CT (engl. *computed tomography*) = kompjutorizirana tomografija

DNA (engl. *deoxyribonucleic acid*) = deoksiribonuleinska kiselina

dPmx (engl. *index of left ventricular contractility*) = indeks kontraktilnosti lijeve srčane komore

DSt (engl. *downslope time*) = vrijeme spusta

EVLW (engl. *ekstravascular lung water*) = izvanžilna plućna tekućina

EVLWI (engl. *extravascular lung water index*) = indeks izvanžilne plućne tekućine

FD frekvencija disanja

$FiO_2$ (engl. *fractional inspired oxygen*) = udio kisika u udahntoj smjesi plinova

GDF-15 (engl. *growth differentiation factor-15*) = čimbenik diferencijacije rasta 15

GEDV (engl. *global end diastolic volume*) = ukupni volumen na kraju dijastole

GEF (engl. *global ejection fraction*) = ukupna istisna frakcija

HR (engl. *heart rate*) = srčana frekvencija

IL- (engl. *interleukin-*) = interleukin-

ITBV (engl. *intrathoracic blood volume*) = intratorakalni volumen krvi

ITTV (engl. *intrathoracic thermal volume*) = intratorakalni toplinski volumen

KGF (engl. *keratinocyte growth factor*) = čimbenik rasta keratinocita

LISS (engl. *lung injury severity score*) = ljestvica stupnja plućne ozljede

MAP (engl. *mean arterial pressure*) = srednji arterijski tlak

MTt (engl. *mean transit time*) = srednje prolazno vrijeme

MUC-1 mucin -1

NE-α1-AT neutrofilna elastaza -α1-antitripsin kompleks

NETs (engl. *neutrophil extracellular traps*) = neutrofilne izvanstanične zamke

$PaCO_2$ (engl. *partial arterial $CO_2$ pressure*) = djelomični arterijski tlak ugljičnog dioksida

PAI-1 (engl. *plasminogen activator inhibitor-1)*= inhibitor aktivatora plazminogena 1

$PaO_2$ (engl. *partial arterial $O_2$ pressure*) = djelomični arterijski tlak kisika

$PaO_2/FiO_2$ (engl. *arterial pressure of oxygen / fraction of inspired oxygen*) = omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i inspiracijske frakcije kisika

PBV (engl. *pulmonary blood volume*) = plućni volumen krvi

PEEP (engl. *positive end expiratory pressure*) = pozitivni tlak na kraju izdaha

PiCCO (engl. *pulse induced contour cardiac output)* = minutni volumen iz krivulje pulsa

PPV (engl. *pulse pressure variation*) = varijacija pulsnog tlaka

PTV (engl. *pulmonary thermal volume)* = plućni toplinski volumen

PVPI (engl. *pulmonary vascular permeability index*) = plućni žilni permeabilni indeks

$SaO_2$ (engl. *arterial oxygen saturation*) = zasićenost arterijske krvi kisikom

$S_{cv}O_2$ (engl. *central venous oxygen saturation*) = zasićenost centralne venske krvi kisikom

sICAM-1 (engl. *soluble intercellular adhesion molecule*) = topljive međustanične adhezijske molekule

SIRS (engl. *systemic inflammatory response syndrome*) = sindrom sustavnog upalnog odgovora

SOFA (engl. *sequential organ failure assessment*) = sekvencijalna procjena zatajenja organa

SVRI (engl. *systemic vascular resistance index*) = indeks sistemskog vaskularnog otpora

SVV (engl. *stroke volume variation*) = varijacija udarnog volumena

TGF-β (engl. *transforming growth factor β*) = transformirajući ćinbenik rasta β

TNFα (engl. *tumor necrosis factor-α*) = tumor nekrotizirajući čimbenik -α

TPTD (engl. *transpulmonale thermodilution*) = transpulmonalna termodilucija

VEGF (engl. *vascular endothelial growth factor*) = vaskularni endotelni čimbenika rasta

**POPIS SLIKA**

**Slika 1.** Promjena u temperaturi krvi tijekom termodilucijskog mjerenja minutnog volumena mjereno termistorima u plućnoj arteriji pomoću plućnog arterijskog katetera i u distalnoj aorti TPTD metodom ..... 7

**Slika 2.** Dijagram temperaturno - vremenske krivulje tijekom termodilucijskog mjerenja ..... 10

**Slika 3.** Prikaz temperaturno - vremenskih krivulja dobivenih termodilucijskim mjerenjem izražen semi - logaritamskom skalom velikih i malih komora..... 11

**Slika 4.** Razlika u dinamici PVPI u odnosu na ispitivanu skupinu ..... 51

**Slika 5.** Razlika u dinamici EVLW u odnosu na ispitivanu skupinu ..... 53

**Slika 6.** Razlika u dinamici EVLWI u odnosu na ispitivanu skupinu..... 55

**Slika 7.** Razlika u dinamici PVPI u odnosu na ispitivane skupine prema ishodu..... 69

**Slika 8.** Razlika u dinamici EVLW u odnosu na ispitivane skupine prema ishodu..... 71

**Slika 9.** Razlika u dinamici EVLWI u odnosu na ispitivane skupine prema ishodu ..... 73

**Slika 10.** Usporedba ROC krivulja u predviđanju ishoda obzirom na prva mjerenja EVLW, EVLWI i PVPI u bolesnika s blagim ARDS-om ..... 75

**POPIS TABLICA**

**Tablica 1.** Studije istraživanja valjanosti mjerenja PVPI u ljudi ..... 14

**Tablica 2.** Studije istraživanja valjanosti mjerenja EVLW u ljudi ..... 16

**Tablica 3.** Berlinska definicija akutnog respiracijskog distres sindroma ..... 30

**Tablica 4.** Etiologija akutnog respiratornog distres sindroma ..... 31

**Tablica 5**. Kriteriji za isključivanje ..... 42

**Tablica 6.** Opisna statistika razlika između ispitivane i kontrolne skupine u pojedinim kvantitativnim kliničkim vrijednostima ..... 48

**Tablica 7.** Opisna statistika razlika između ispitivane i kontrolne skupine u pojedinim kategorijskim kliničkim vrijednostima ..... 49

**Tablica 8.** Razlike između ispitivane i kontrolne skupine u izmjerenim vrijednostima PVPI ..... 50

**Tablica 9.** Razlike između ispitivane i kontrolne skupine u izmjerenim vrijednostima EVLW ..... 52

**Tablica 10.** Razlike između ispitivane i kontrolne skupine u izmjerenim vrijednostima EVLWI ..... 54

**Tablica 11.** Povezanost između izmjerenih vrijednosti EVLW, EVLWI, PVPI i serumske koncentracije albumina u ispitivanoj skupini ..... 56

**Tablica 12.** Povezanost između izmjerenih vrijednosti EVLW, EVLWI i PVPI s CRP u ispitivanoj skupini ..... 58

**Tablica 13.** Povezanost između izmjerenih vrijednosti EVLW, EVLWI i PVPI s $PaO_2$ / $FiO_2$ u ispitivanoj skupini ..... 60

**Tablica 14.** Povezanost između izmjerenih vrijednosti EVLW, EVLWI i PVPI s popustljivosti pluća u ispitivanoj skupini ..... 62

**Tablica 15.** Povezanost između izmjerenih vrijednosti EVLW, EVLWI i PVPI s $PaCO_2$ u ispitivanoj skupini ..... 64

**Tablica 16.** Povezanost između izmjerenih vrijednosti EVLW, EVLWI i PVPI s $PaO_2$ u ispitivanoj skupini ..... 66

**Tablica 17.** Razlike u izmjerenim vrijednostima PVPI između bolesnika s blagim ARDS-om koji su preživjeli i koji su umrli ..... 68

**Tablica 18.** Razlike u izmjerenim vrijednostima EVLW između bolesnika s blagim ARDS-om koji su preživjeli i koji su umrli ..... 70

**Tablica 19.** Razlike u izmjerenim vrijednostima EVLWI između bolesnika s blagim ARDS-om koji su preživjeli i koji su umrli ..... 72

**Tablica 20.** Predviđanje ishoda obzirom na prva mjerenja EVLW, EVLWI i PVPI u bolesnika s blagim ARDS-om ..... 74

**Tablica 21.** Razlike ROC krivulja u predikciji ishoda obzirom na prva mjerenja EVLW, EVLWI i PVPI u bolesnika s blagim ARDS-om ..... 76

**Tablica 22.** Udvojena usporedba ROC krivulja ..... 76

## 1. UVOD

Sepsa je unatoč brzoj dijagnostici, pravovremenoj primjeni antibiotika i ostalih terapijskih postupaka prema važećim smjernicama i dalje čest uzrok pobola među hospitaliziranim bolesnicima. Među hospitaliziranim bolesnicima u Sjedinjenim Državama Amerike (SAD) i državama zapadne Europe učestalost iznosi 2%. SOAP studija pokazala je učestalost sepse od 35% u jedinicama intenzivnog liječenja uz smrtnost od 27%. (1, 2).

Učestalost sepse u SAD-u je između 650 000 i 750 000 slučajeva godišnje. Više od 70% bolesnika ima razne komorbiditete i više od 60% bolesnika su stariji od 65 godina. Kada se izuzmu bolesnici s HIV-om učestalost sepse podjednaka je u žena i muškaraca (3).

Više je slučajeva sepse uzrokovano Gram pozitivnim bakterijama, a infekcije gljivama čine 6% slučajeva. Nakon korekcija za veličinu populacije, godišnja učestalost sepse uvećana je za 9%. Porast broja slučajeva pripisuje se povećanoj primjeni invazivnih postupaka i imunosupresivnih lijekova, kemoterapiji, transplantaciji, protetičkim implantatima i uređajima, kao i sve većem problemu rezistencije na antimikrobnu terapiju (3, 4).

U Njemačkoj učestalost sepse je 106 oboljelih/100 000 osoba godišnje. Godišnji porast iznosi 5,7%. Učestalost među hospitaliziranim bolesnicima iznosi 335 oboljelih/100 000 osoba godišnje uz smrtnost od 24,3%. U 2013 godini u svim Njemačkim bolnicama od sepse umrlo je 67 849 bolesnika (5).

Učestalost sepse u Norveškoj je 149 oboljelih/100 000 osoba godišnje (6), u Finskoj 38 oboljelih/100 000 osoba godišnje (7) a u Švedskoj 200 oboljelih/100 000 osoba godišnje (8).

Blagi oblik akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS - *acute respiratory distress syndrome*) česta je komplikacija sepse. Prospektivna kohortna studija provedena u 20 bolnica u Sjedinjenim Državama Amerike pokazala je povezanost ARDS-a sa sepsom u rasponu od 45-63 oboljelih/100 000 osoba godišnje (9).

U blagom obliku ARDS-a glavni patofiziološki poremećaj podrazumijeva gubitak cjelovitosti alveokapilarne membrane zbog djelovanja bakterijskih endotoksina, migracije i adherencije polimorfonuklearnih leukocita uz otpuštanje niza proupalnih čimbenika: neutrofilne elastaze, kolagenaza A i B, proteaze i dušikovog oksida. Proupalni citokini, posebno tumor nekrotizirajući čimbenik α (TNFα - *tumor necrosis factor α*), interleukin -1β (IL-1β - *interleukin –1β*), interleukin -6 (IL-6 - *interleukin-6*), interleukin -8 (IL-8 - *interleukin-8*), sustav djelovanja leukotriena i ciklooksigenaze uz odsutnost fibrinolize, sustav komplementa C5a, brojni kemokini i citokini postaju nositelji sistemnog upalnog odgovora u plućima (10, 11).

Uz sve navedeno, intenzitet alveolarne ozljede određen je djelovanjem trombina, kisikovih radikala, proteolitičkih enzima i adhezijskih molekula. Stvaranje surfaktanta je nedostatno, a njegova aktivnost poremećena. Posljedično, brza destrukcija kapilarnog endotela i alveolarnog epitela izaziva porast vaskularnog permeabiliteta uz brzo punjenje intersticija i alveola tekućinom (10, 11).

Kao pokazatelji blagog oblika ARDS-a posljednjih godina sve zanimljiviji postaju plućni žilni permeabilni indeks (PVPI - *pulmonary vascular permeability index*) i izvanžilna plućna tekućina (EVLW - *ekstravascular lung water*). Oba pokazatelja moguće je mjeriti PiCCO (PiCCO - *pulse induced contour cardiac output*) monitoringom. To je standardni, minimalno invazivni, kontinuirani monitoring hemodinamskih i volumetrijskih pokazatelja koji koristi tehniku transpulmonalne termodilucije, TPTD (TPTD - *transpulmonale thermodilution*) i analizu sistemske arterijske pulsne krivulje. Ova tehnologija zahtijeva početnu kalibraciju, određivanje udarnog volumena i procjenu arterijske žilne popustljivosti nekom nezavisnom metodom. Kalibraciju sustava potrebno je ponavljati u pravilnim vremenskim razmacima i kod svake značajnije promjene u hemodinamskom statusu bolesnika (12).

Dostupni radovi pokazuju kliničku korisnost EVLW u ranom postavljanju dijagnoze blagog oblika ARDS-a dok praćenje njezine dinamike omogućava pravovremeno prepoznavanje srednjeg i teškog oblika ARDS-a (13). Tako kod porasta EVLW za 100% od normalne vrijednosti još nema promjena u rendgenskoj slici srca i pluća dok porast EVLW za 200-300% rezultira značajnom hipoksemijom (14-16).

Mjerenje EVLW važno je zbog optimalizacije terapije volumenom i strojne dišne potpore.

EVLW je istraživana i kao prognostički čimbenik preživljenja. Porast EVLW za 1 ml/kg iznad referentnih vrijednost podiže rizik smrtnog ishoda za 7 %, a izmjerena EVLW veća od 21 ml/kg udružena je sa smrtnim ishodom >70% (17-20).

Klinički značaj PVPI je u kvantificiranju stupnja oštećenja alveokapilarne membrane i razlikovanju plućne ozljede nastale zbog porasta kapilarnog hidrostatskog tlaka i ozljede uzrokovane upalom (21-25).

## 1. 1. TEMELJNE ODREDNICE

### 1.1.1. Mjerenje protoka metodom transplućne termodilucije – TPTD

Analiza krivulje pulsa invazivnog krvnog tlaka počiva na hipotezi da je površina ispod sistoličkog dijela krivulje invazivnog tlaka proporcionalna udarnom volumenu (26).

Wesseling i suradnici su sedamdesetih godina dvadesetog stoljeća razvili prve uspješne algoritme koji kontinuirano analiziraju krivulju invazivnog krvnog tlaka (27). Prvi klinički upotrebljiv algoritam Wesseling i suradnici razvili su 1983. godine (28). Za razliku od termodilucije kod korištenja plućnog arterijskog katetera, TPTD bilježi promjenu koncentracije indikatora injiciranog u centralnu venu nakon prolaska kroz srce i pluća detektorom postavljenim u perifernoj arteriji.

Metoda TPTD se temelji se na razrjeđenju indikatora. Kada se egzogena tvar (indikator) injicira u vaskularni prostor, brzo se razrijedi uslijed cirkulacije krvi. Brzina razrjeđenja funkcija je veličine protoka. Indikator se injicira u cirkulaciju na jednom mjestu, a njegova koncentracija se mjeri na drugom mjestu, nizvodno od mjesta injiciranja. U tu svrhu koristi se 5% glukoza koja je hladnija u odnosu na temperaturu tijela. Indikator je temperatura.

Volumen injicirane hladne (< 8ºC) otopine iznosi 15 ml. Injiciranje se vrši kroz centralni venski kateter a njegova se prisutnost detektira u arterijskoj krvi koristeći kateter sa termistorom na vrhu. Ako je protok između te dvije točke mjerenja visok, tad će se koncentracija hladne otopine brzo razrijediti. Stoga će se na nizvodnoj točki mjerenja krivulja koncentracija - vrijeme relativno malo promijeniti. Suprotno, ako je protok nizak, koncentracija tvari na mjestu mjerenja neće biti jako razrijeđena i temperatura će rasti i padati brže (12).

Poznavanjem količine indikatora, i ako je za pretpostaviti da nema gubitka niti povećanja količine indikatora između mjesta injiciranja i mjerenja, tada prema zakonu očuvanja mase slijedi:

$$Q = A / \int_0^\infty c(t)dt$$

Opis: Q = protok; A = količina indikatora; integral predstavlja površinu ispod krivulje koncentracija – vrijeme (12).

Principe idealnog indikatora prvi je postavio Stewart, zatim Kinsman i suradnici a to su: stabilnost, netoksičnost, ujednačena raspodjela, potpuno miješanje prije dolaska na mjesto mjerenja, ograničenost na unutaržilni odjeljak između mjesta injiciranja i mjerenja, te da se potpuno eliminira iz cirkulacije prije povratka na mjesto injiciranja kako bi se izbjegli recirkulacijski artefakti u analizi krivulje koncentracija - vrijeme (29, 30).

Fegler (31) te odvojeno Chinard i Enns (32), modificirali su metodu tako da temperatura može poslužiti kao indikator. Odgovarajuće modifikacije jednadžbe zakona očuvanja mase rezultirale su novom jednadžbom poznatom i kao Stewart-Hamiltonova jednadžba (33).

$$CO = \frac{(T_b - T_i) \times V_i \times K}{\int_0^\infty \Delta T_b dt}$$

Opis: CO = (CO - *cardiac output*) minutni volumen srca; Tb = temperatura krvi u momentu injiciranja; Ti = temperatura injektata (indikatora) nakon što se u obzir uzmu čimbenici poput intrakorporalne frakcije mrtvog prostora injekcijskog katetera, mrtvi prostor injekcijskog katetera, injekcijski set, produžni sustavi, te temperatura krvi i ekstrakorporalnog mrtvog prostora prije injekcije. Vi = volumen injektata; $\int_0^\infty \Delta T_b dt$ = površina ispod termodilucijske krivulje; K = korekcijska konstanta koja uzima u obzir razlike između specifičnog gravitacijskog i specifičnog toplinskog kapaciteta krvi u odnosu na 5% glukozu i faktora poput mrtvog prostora unutaržilnog dijela katetera za injiciranje: promjer, dužina i toplinska vodljivost materijala od kojeg je izrađen kateter (12, 33).

Kada se temperatura koristi kao indikator, točnost metode pretpostavlja potpuno miješanje sa cirkulirajućom krvlju, istu količinu indikatora, konstantan protok krvi za vrijeme mjerenja, da injicirani indikator prolazi mjesto mjerenja samo jedanput, bez recirkulacije i konstantnu temperaturu krvi za vrijeme mjerenja (12).

Stewart-Hamiltonova jednadžba vrijedi samo za konstantni, nepulsatilni protok, ali ukoliko je vrijeme srčanog ciklusa puno manje od vremena prolaska indikatora, greška je mala, što je svakako slučaj kod TPTD mjerenja minutnog volumena obzirom na vrlo duga vremena prolaska pri korištenju ove metode. Bilo kakva pogreška koja rezultira krivom procjenom minutnog volumena utjecat će slično i na izračun EVLW, jer je mjerenje minutnog volumena integral u izračunu EVLW (12).

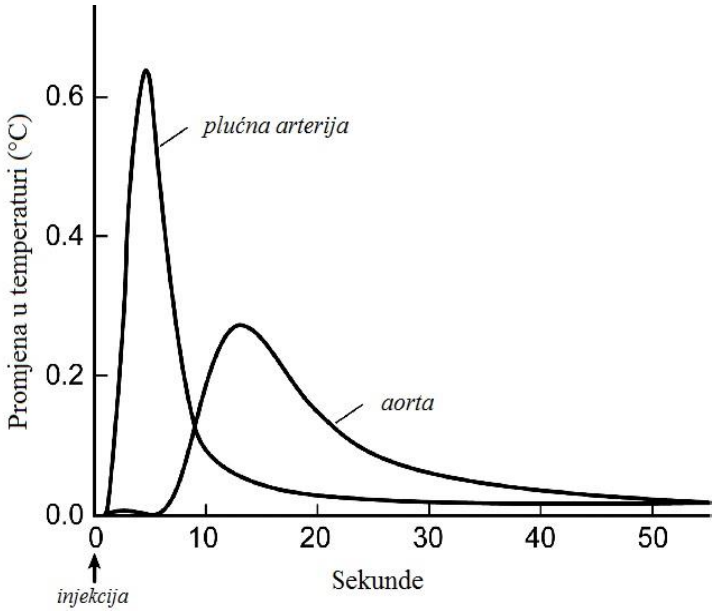
Na termodilucijsku krivulju može utjecati svaki od slijedećih čimbenika:

a) različito pražnjenje krvi iz gornje i donje šuplje vene tijekom ciklusa disanja
b) frekvencija disanja
c) vrijeme injiciranja
d) oscilacija toplinskog signala

U strojno ventiliranih bolesnika, dišno odstupanje temperature krvi u momentu injiciranja indikatora može biti preuveličano promjenama u temperaturi dišnih plinova, vlage i brzine protoka udahnutog plina. Navedeni čimbenici mogu pozitivno i negativno utjecati na toplinski signal tako da je konačan učinak teško predvidjeti (12).

PiCCO uređaj kompenzira takav toplinski šum nizom elektroničkih filtera i naknadnom obradom signala. Temperaturno - vremenska krivulja dobivena tijekom TPTD mjerenja šira je i nižih magnituda u odnosu na onu dobivenu plućnim arterijskim kateterom, slika 1.

Primjećuje se niži vrh i širi oblik temperaturno - vremenske krivulje tijekom TPTD metode mjerenja (12).




**Slika 1.** Promjena u temperaturi krvi tijekom termodilucijskog mjerenja minutnog volumena mjereno termistorima u plućnoj arteriji pomoću plućnog arterijskog katetera i u distalnoj aorti TPTD metodom.

Uzevši u obzir širi oblik krivulje tjekom TPTD mjerenja, recirkulacijski učinci mogu postojati i prije nego li se pouzdano uspostavi monoeksponencijalni raspad. Prekomjerna korekcija koja kompenzira recirkulaciju ima isti učinak kao i neuračunati gubitak indikatora. Oba čimbenika rezultirati će površinom pod termodilucijskom krivuljom koja je manja od očekivane, dajući lažno veće mjerenje minutnog volumena od stvarnog (12).

Kod PiCCO monitoringa raspad temperaturno - vremenske krivulje je monoeksponencijalan, bez recirkulacijskih artefakata između 80 i 50% vršne promjene temperature, nakon korekcije oscilacija toplinskog signala. Računalo zatim logaritmičkom regresijom svrstava liniju prema

podacima u ovom području krivulje i računa korelacijski koeficijent, što slijede dodatne sukcesivne korelacije kako se podaci iza 50% vrijednosti temperaturnog vrška mjenjaju. Podaci između 80 % vrijednosti temperaturnog vrška i najniže vrijednosti prije koje relacijski koeficijent počinje padati produžuju se do beskonačnosti kako bi se definirao krajnji dio temperaturno - vremenske krivulje, koja ne posjeduje recirkulacijskih artefakata (12).

### 1.1.2. Mjerenja intratorakalnog toplinskog volumena – ITTV

Metoda transpulmonalne termodilucije koristi se i za mjerenje volumena kroz koji se mjeri protok od točke iniciranja do točke mjerenja te se može prikazati sljedečom jednadžbom (12).

$$V = CO \times MTt$$

Opis: V = volumen distribucije indikatora; CO = (*CO - cardiac output*) minunutni volume srca; MTt = (MTt - *mean transit time*) prosječno vrijeme prolaska indikatora.

Volumen distribucije toplinskog indikatora tijekom transpulmonalnog mjerenja minutnog volumena uključuje volumen krvi između dvije točke (injiciranja i mjerenja), udio vode u stijenkama krvnih žila, udio vode u stijenkama srčanih komora i vodenog volumena pluća.

To je intratorakalni toplinski volumen (ITTV - *intrathoracic thermal volume*), (12).

Toplinski indikator kojeg nosi krvna struja ulazi u izvanžilni odjeljak intratorakalnog toplinskog volumena difuzijom topline. Točna udaljenost koju indikator može proći difuzijom pri tipičnom mjerenju se ne zna (difuzijski koeficijent topline u vodi se procjenjuje na 1,5 $\times 10^{-3} cm^2/s$, ali čimbenici poput vaskularne opstrukcije nastale embolijom ili fiziološkom hipoperfuzijom (npr. pozitivni tlak na kraju ekspirija, hipovolemija, hipoksična vazokonstrikcija) rezultiraju u procjeni EVLW koja je nižih vrijednosti od stvarnih. Procjene niže od stvarnih zbog pozitivnog tlaka na kraju ekspirija nešto su rjeđe ukoliko su tlakovi u plućnoj arteriji značajno viši nego li vrijednosti pozitivnog tlaka na kraju ekspirija, barem na

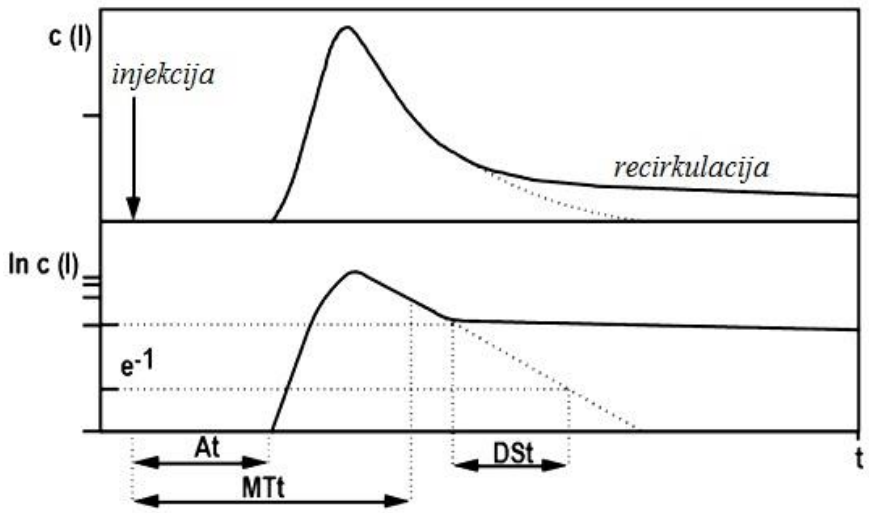
razini atelektaza cijelog pluća. Teoretski, visoki protoci (visoki minutni volumen smanjuje vrijeme difuzije) mogu dovesti do pokazivanja lažno nižih vrijednosti EVLW (12).

### 1.1.3. Mjerenja intratorakalnog volumena krvi - ITBV

ITTV odražava i unutaržilni i izvanžilni volumen. Zbog toga je potrebna posebna procjena unutaržilne komponente kako bi se izračunao EVLW. Kako je većina volumena u unutaržilnom prostoru toraksa govorimo o intratorakalnom volumenu krvi (ITBV - *intrathoracic blood volume*). Mjerenje ITBV putem metode prosječnog vremena prolaska izvedenica je metode koju su prvi prezentirali Newman i suradnici. Ova metoda je označena kao spust - volumen metoda. Prema Newmanovim principima, moguće je procjeniti ITBV tijekom injiciranja hladne fiziološke otopine, koja se koristi za mjerenje minutnog volumena i ITTV. Tako se mogu izvršiti tri mjerenja jednim indikatorom (12, 34).

Objašnjenje spust - volumen metode je slijedeće: zadani volumen indikatora injiciran je u komoru određenog volumena. U bilo kojem vremenu brzina promjene indikatora ovisna je o koncentraciji i protoku kroz komoru. Slijedeće su pretpostavke: volumen komore je stalan, indikator je potpuno promiješan u komori, injiciranje indikatora u komoru je trenutno, nema recirkulacije indikatora natrag u komoru i protok je konstantan. Protok se može izračunati istovremeno mjereći površinu ispod krivulje koncentracija - vrijeme, prema jednadžbi zakona očuvanja mase, slika 2 (12). Iscrtkanom linijom prikazano je kako bi krivulje izgledale u odsutnosti recirkulacije toplinskog indikatora. Može se primijetiti kako raspad toplinske krivulje postaje linearan kad se prikaže semi-logaritamskom skalom.

Prikazane su i karakteristične točke kojima se mjeri srednje prolazno vrijeme, MTt = (MTt - *mean transit time*), vrijeme spusta, DSt = (DSt - *downslope time*) i At = (At - *indicator appearance time*) vrijeme pojave indikatora (12).




**Slika 2.** Dijagram temperaturno-vremenske krivulje tijekom termodilucijskog mjerenja. Izraženo linearno-linearnom (gore) i logaritamsko- linearnom (dolje) skalom.

### 1.1.4. Srednje prolazno vrijeme indikatora - MTt

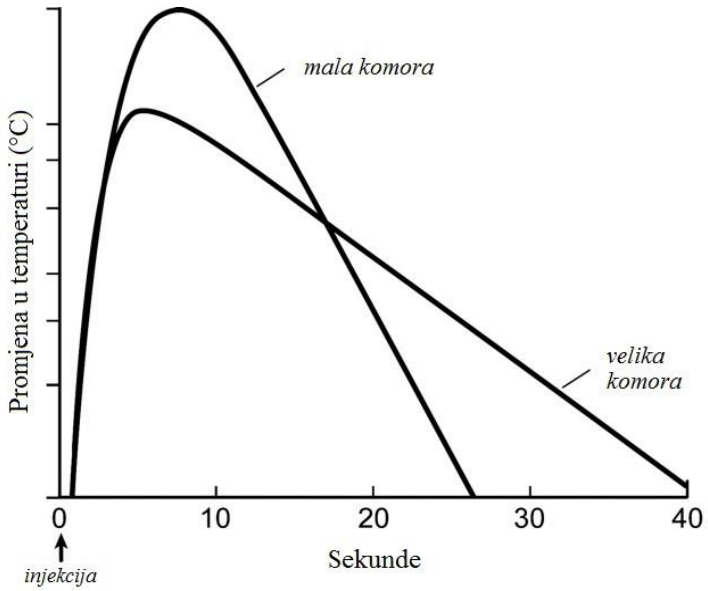
Koncentracija indikatora je distribuirana kroz vrijeme, zbog volumena sistema, tj. svaka čestica indikatora putuje od mjesta injiciranja do mjesta uzorkovanja kroz određeno vrijeme. To vrijeme zove se MTt (MTt - *mean transit time*). Svaka čestica indikatora ima svoje prolazno vrijeme. MTt je srednje prolazno vrijeme indikatora i računa se kao omjer dvaju integrala dobivenih analizom krivulje razrjeđenja indikatora (12).

### 1.1.5. Vrijeme spusta – Dst

Vrijeme spusta (DSt - *downslope time*) dobije se tako da promjene temperature nanesemo u novi graf u logaritamskoj skali, dok vrijeme ostaje na linearnoj skali. Na taj način krivulja promjene temperature u dijagramu ima približno linearan tijek. Na tako dobivenoj krivulji odredimo dvije točke: početnu na 85 % od maksimalnog temperaturnog odgovora i završnu na 45 % maksimalnog temperaturnog odgovora. Razlika između njih je vrijeme spusta (12).

Slikom 3 prikazane su temperaturno-vremenske krivulje dobivene termodilucijskim mjerenjem. Vidi se da krivulja malih komora prije dostiže vršak i raspada se u usporedbi s

velikim komorama. Isto tako ukoliko bi dvije komore bile serijski spojene, spust termodilucijske krivulje dobivene u točki distalnoj od obiju komora bio bi dominantno određen velikom komorom (12).




**Slika 3.** Prikaz temperaturno-vremenskih krivulja dobivenih termodilucijskim mjerenjem izražen semi-logaritamskom skalom velikih i malih komora.

Volumen miješanja toplinskog indikatora (ITTV) može se zamisliti kao set serijski spojenih komora, koji čine, desno srce, lijevo srce i krvne žile koje odlaze od srca do mjesta detekcije.

### 1.1.6. Plućni toplinski volumen – PTV

Dok MTt predstavlja srednje vrijeme prolaska indikatora kroz cijeli volumen (ITTV), DSt je određen samo najvećom od navedenih komora, točnije plućima. Volumen manjih komora može se stoga mijenjati, kao što je slučaj i sa kucajućim srcem, bez utjecaja na činjenicu da pluća određuju DSt. Ovaj volmen pluća je plućni toplinski volumen, PTV (PTV- *pulmonary thermal volume*) kada se mjeri trenutno dostupnom tehnologijom (12).

### 1.1.7. Ukupni volumen na kraju dijastole - GEDV

Zaključno, PTV je manji od ITTV a razlika između ITTV i PTV predstavlja toplinski volumen neplućnih serijski spojenih komora između mjesta injiciranja i detekcije. Kako taj volumen primarno čini krv u srčanim komorama, i kako su ti volumeni najveći na kraju dijastole, razlika je nazvana ukupnim volumenom na kraju dijastole, GEDV (GEDV - *global end diastolic volume*) i prikazan je sljedečom jednadžbom (12).

$$GEDV = ITTV – PTV$$

Opis: GEDV= ukupni volumen na kraju dijastole; ITTV= intratorakalni toplinski volumen; PTV= plućni toplinski volumen.

ITBV poput GEDV predstavlja komponentu volumena krvi u ITTV ali bi trebao biti nešto veći, jer za razliku od GEDV uključuje volumen krvi u plućima kao dio relevantnog volumena miješanja. ITBV čine GEDV (približno 2/3 do 3/4) i PBV (12).

## 1.2. PLUĆNI ŽILNI PERMEABILNI INDEKS - PVPI

Plućni žilni permeabilni indeks je omjer između izvanžilne plućne tekućine i plućnog volumena krvi (PBV - *pulmonary blood volume*). Smatra se odličnim pokazateljem propustljivosti alveokapilarne membrane u sepsi. Pokazuje visoku osjetljivost (85%) i specifičnost (100%). Iz toga razloga može poslužiti za brzo postavljanje dijagnoze blagog ARDS-a (12).

Omjer odražava EVLW u kontekstu predopterećenja. Koncept je intuitivan. Visoka EVLW u hipovolemičnog pacijenta i tako povišen omjer, navodi kako je povećana kapilarn propusnost primarni patološki uzrok, dok niska EVLW u pacijenata sa povećanim predopterećenjem i tako sniženim omjerom, dovodi do zaključka kako je kapilarna propusnost intaktna. Slično se pretpostavlja i za dijagnozu hidrostatskog plućnog edema na što upućuje visoka vrijednost EVLW u bolesnika sa velikim predopterećenjem i normalnim omjerom EVLW i predopterećenja.

### 1.2.1. Raspon referentnog intervala PVPI

Određivanje referentnog intervala PVPI dobivenog metodom TPTD podjednako je problema tično kao i određivanje referentnog intervala za EVLW. PVPI nije mjeren u velikim kohortama zdravih ispitanika, iz čega bi se mogle izvesti granice normalnih vrijednosti. Situacija je dodatno zakomplicirana komparativno malim bazama uzoraka koji mjere navedeni indeks.

Kao i kod EVLW, umjesto normalnog raspona, vrijednost praga postavljenog na gornju granicu normalnog raspona, gdje dolazi do patofiziološkog zbivanja, predstavlja područje kliničkog interesa. Danas dostupnom tehnologijom izmjere raspon referentnog intervala PVPI u odraslih osoba uredne plućne funkcije iznosi 1,0 - 3,0, (13, 35, 36). Studije istraživanja valjanosti mjerenja PVPI kod ljudi prikazane su u tablici 1.

**Tablica 1.** Studije istraživanja valjanosti mjerenja PVPI kod ljudi.

Legenda: ALI = (ALI - *acute lung injury*) = akutna plućna ozljeda; ARDS = (ARDS - *acute respiratory distress syndrome*) = akutni respiratorni distres sindrom; CXR = (CXR - *chest x-ray*) = rendgenogram prsišta; EVLW = (EVLW - *ekstravascular lung water*) = izvanžilna plućna tekućina; GEDV =(GEDV - *global end diastolic volume*) = ukupni volumen na kraju dijastole; ITBV = (ITBV - *intrathoracic blood volume*) = intratorakalni volumen krvi; JIL = jedinica intenzivnog liječenja; LIS = (LIS - *lung injury severity*) = ljestvica stupnja plućne ozljede; N = broj bolesnika; $PaO_2/FiO_2$ = ($PaO_2/FiO_2$ - *arterial pressure of oxygen / fraction of inspired oxygen*) = omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i inspiracijske frakcije kisika; PEEP = (PEEP - *positive end expiratory pressure*) = pozitivni tlak na kraju ekspirija; PVPI = (PVPI - *pulmonary vascular permeability index*) = plućni žilni permeabilni indeks; SIRS = (SIRS - *systemic inflammatory response syndrome*) = sistemski upalni odgovor; TPTD = (TPTD - *transpulmonale thermodilution*) = transpulmonalna termodilucija

| Autor, godina, referenca | Istraživana populacija | Metoda | N | Indeks | Usporedba | Povezanost / mjerilo valjanosti |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Kuzkov i sur.2006, (8) | JIL<br>septički šok<br>ALI | TPTD | 38 | PVPI<br>EVLW/ITBV | <br>popustljivost<br>LIS<br>PaO2/FiO2 | dan 1<br>r = -0.43 r = -0.47 P<0.01<br>r = 0.52 r =0.53 P<0.01<br>r = 0.52 r = 0.53 P<0.01 |
| Monnet i sur.2007, (14) | JIL | TPTD | 48<br>36 s<br>ALI<br>/ARDS | PVPI<br>EVLW/GEDV | PaO2/FiO2 | u bolesnika s ALI/ARDS<br>EVLW/PBV r=0.42<br>nije nađena korelacija s EVLW/GEDV |
| Tagami i sur.2011, (37) | JIL<br>pneumonia | TPTD | 14 | PVPI | plazmatska neutrofilna elastaza | korelacija između PVPI i plazmatske neutrofilne elastaze<br>dan 1<br>r = 1.0 P<0.001<br>dan 2<br>r = 0.98 P<0.001<br>dan 4<br>r = 0.17 P = 0.74 |
| Chew i sur.2012, (6) | JIL<br>SIRS<br>zatajenje cirkulacije | TPTD | 51 | PVPI | PaO2/FiO2<br>CXR zbroj<br>PEEP<br>LIS | r = -0.37 -0.49 P = 0.001<br>r = 0.26 0.46 P =0.002<br>nije nađena povezanost P<0.01 |

## 1.3. IZVANŽILNA PLUĆNA TEKUĆINA - EVLW

Izvanžilna plućna tekućina teorijski je konstrukt koji predstavlja tekući volumen pluća, i obuhvaća svu tekućinu u plućima, ali izvan žilnog odjeljka, uključujući ekstravazat plazme, kao i unutarstaničnu vodu, limfu i surfaktant (38).

Povišena vrijednost EVLW predstavlja klinički sindrom plućnog edema, odnosno, predstavlja morfološki korelat plućnog edema. Mjerenje EVLW počiva na pretpostavci da temperaturni indikator koji se injicira u plućni vaskularni odjeljak, kao dio TPTD mjerenja brzo difundira kroz žilni zid i izjednačuje se sa sadržajem EVLW. Ukupni volumen EVLW iznosi 20-25% ukupne tekućine u plućima (38, 39).

EVLW se definira kao razlika između intratorakalnog termalnog volumena koji se mjeri izravno TPTD metodom i intratorakalnog volumena krvi (12). Kako se ITBV ne može mjeriti transpulmonalnom termodilucijom, mjeri se vrijednost GEDV.

GEDV je indirektni pokazatelj ITBV i može se prikazati slijedećom jednadžbom: (12).

$$ITBV = 1{,}25 \times GEDV - 28{,}4 \text{ ml}$$

Opis: ITBV= (ITBV - *intrathoracic blood volume*) intratorakalni volumen krvi; GEDV= (GEDV - *global end diastolic volume*) ukupni volumen na kraju dijastole.

### 1.3.1. Raspon referentnog intervala EVLW

Određivanje normalnih vrijednosti EVLW je vrlo izazovno, a nekoliko je autora primijetilo kako nema dogovora glede toga što je 'normalno' (38, 40, 41). U medicinskom laboratoriju, standardne metode za određivanje normalnog raspona su stvaranje neparametarskih procjena 95% intervala povjerljivosti u barem 120 zdravih pojedinaca. Mjerenja EVLW zahtijevaju invazivni hemodinamski monitoring, shodno tome ne postoje velike kohorte zdravih ispitanika sa navedenim monitoringom jer postavljanje istog u navedenom slučaju bilo bi neetično (42).

Normalne vrijednosti EVLW navedene u literaturi su <5mL/kg (40), 3-8mL/kg (41), 5-7mL/kg (12), <7mL/kg (41, 43-45), <7-10mL/kg (46, 47), ili <10mL/kg (23, 48, 49, 50).

Mnogi autori ne navode na čemu temelje prezentirane vrijednosti, a drugi se pozivaju na neobjašnjene podatke u literaturi. Čini se da je izvor mnogih vrijednosti dobiven iz životinjskog modela.

Lewis i suradnici spominju da, brojne studije pokazuju kako je normalna vrijednosti EVLW 6-7mL/kg u zdravih životinja, dobivena termodilucijom (51).

Sibbald i suradnici pokušali su odrediti normalan raspon vrijednosti EVLW. Iz grupe od 79 kritičnih bolesnika, koji su zahtijevali invazivni hemodinamski monitoring, autori su identificirali podgrupu od 16 bolesnika koji nisu imali radioloških znakova plućnog edema, niti znakova sustavne infekcije, a imali su normalan plućni kapilarni tlak okluzije. Srednja ±SD vrijednost EVLW u potonjoj podgrupi bila je 5.6±1.8 mL/kg, indicirajući kako je gornja ranica normalnog raspona (+2SD) oko 9 mL/kg (52).

Danas dostupnom tehnologijom izmjere raspon referentnog intervala EVLW u odraslih osoba uredne plućne funkcije iznosi 3,0 - 7,0 ml/kg, (12).

Studije istraživanja valjanosti mjerenja EVLW kod ljudi prikazane su u tablici 2.

**Tablica 2.** Studije istraživanja valjanosti mjerenja EVLW kod ljudi.

Legenda: ALI = (ALI - *acute lung injury*) = akutna plućna ozljeda; ARDS = (ARDS - *acute respiratory distress syndrome*) = akutni respiratorni distres sindrom; CXR = (CXR - *chest x-ray*) = rendgenogram prsišta; JIL = jedinica intenzivnog liječenja; LIS = (LIS - *lung inbsry severity* ) = ljestvica stupnja plućne ozljede; N = broj bolesnika; $PaO_2/FiO_2$ = ($PaO_2/FiO_2$ - *arterial pressure of oxygen / fraction of inspired oxygen*) = omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i inspiracijske frakcije kisika; PEEP = (PEEP - *positive end expiratory pressure*) = pozitivni tlak na kraju ekspirija; TPTD = (TPTD - *transpulmonale thermodiluti-on*) = transpulmonalna termodilucija; SOFA = (SOFA - *sequential organ failure assessment*) = sekvencijalna procjena zatajenja organa.

| Autor, godina, referenca | Istraživana populacija | Metoda | N | Usporedba EVLW vs. | Zaključak studije |
|---|---|---|---|---|---|
| Wan i sur. 2005, (53) | JIL<br>septički šok | TPTD | 23 | PaO2/FiO2 | ΔELWI vs ΔPaO2/FiO2<br>r = -0.33; P<0.01 |
| Kuzkov i sur. 2006, (8) | JIL<br>septički šok<br>ALI | TPTD | 38 | popustljivost<br>PaO2/FiO2<br>LIS zbroj<br>CXR zbroj<br>Endotelin 1 | Dan 1 Dan 3<br>r = 0.48 r = 0.51<br>r = -0.5 r = -0.49<br>r = 0.46 r = 0.53<br>r=0.39 P<0.01<br>u ALI signifikantno viši u bolesnika s EVLW ≥ 7 |
| Phillips i sur. 2008, (54) | JIL<br>sepsa<br>ARDS | TPTD | 19 | LIS zbroj<br>SOFA zbroj<br>PaO2/FiO2 | r = 0.53 P = 0.02<br>r = 0.61 P = 0.006<br>r = -0.53 P= 0.02 |
| Chung i sur. 2010, (55) | JIL/teška sepsa | TPTD | 67 | SOFA zbroj | Dan 1 Dan 3<br>r = 0.70 r = 0.77<br>P<0.001 P<0.001 |
| Craig i sur. 2010, (56) | JIL/ALI-ARDS | TPTD | 44 | LIS zbroj<br>oksigenacijski index<br>PaO2/FiO2<br>popustljivost | r = 0.50 P = 0.0005<br>r = 0.56 P = 0.0001<br>r = -0.57 P<0.0001<br>r = -0.06 P = 0.71 |
| Chew i sur. 2012, (13) | JIL<br>SIRS<br>zatajenje cirkulacije | TPTD | 51 | PaO2/FiO2<br>CXR zbroj<br>PEEP<br>LIS zbroj | r = -0.37 do -0.49 P = 0.001<br>r = 0.26 do 0.46 P = 0.002<br>bez korelacije s EVLW<br>P<0.01 |
| Kushimoto i sur. 2012, (23) | JIL<br>multicentrična studija<br>ALI/ARDS | TPTD | 266 | PaO2/FiO2 | r = -0.21 P<0.01 |
| Mallat i sur. 2012, (57) | JIL<br>septički šok | TPTD | 55 | LIS<br>PaO2/FiO2<br>Popustljivost | r = 0.52, 0.55, 0.6<br>r =-0.32, -0.37, -0.37<br>dan1-3 P<0.05<br>bez korelacije |
| Brown i sur. 2013, (58) | JIL<br>ALI/ARDS | TPTD | 476 | CXR zbroj | r = 0.35 P<0.001 |

### 1.3.2. Indeksiranje vrijednosti EVLW

Podaci dobiveni metodom razrjeđenja jednog inikatora daju apsolutnu vrijednost EVLW, tj. volumen u mL. Obzirom da viši ljudi imaju veća pluća i više plućne vode, razumljivo je kako je logičnije koristiti, što je već sada uvriježeno, indeksirane vrijednosti EVLW. Indeksiranje fizioloških osobina se anulira ovisnost o visini, težini i spolu i olakšava usporedbu bolesnika (13, 49, 57).

Danas dostupni uređaji za mjerenje EVLW automatski indeksiraju vrijednosti prema idealnoj tjelesnoj težini, te je prikazuju kao EVLWI (EVLWI - *extravascular lung water index*), (12).

$$\text{EVLWI} = \text{EVLW} / \text{tjelesna težina}_{\text{idealna}}$$

Opis: EVLWI = ((EVLWI - *extravascular lung wapər index*) indeks izvanžilne plućne tekućine; EVLW = (EVLW - *ekstravascular lung water*) izvanžilna plućna tekućina.

Izmjereni EVLW i EVLWI odražavaju količinu tekućine u plućnom inersticiju i intraalveolarnom prostoru. Upozorenja koja se odnose na mjerenje minutnog volumena srca vrijede i za mjerenje EVLW. Neka odstupanja, poput oscilacija bazične linije utječu na mjerenje Cotp i MTtth u suprotnom smjeru, te se tako međusobno poništavaju (12).

## 1.4. SEPSA

Sepsa je klinički sindrom koji ima fiziološke, biološke i biokemijske nenormalnosti uzrokovane nereguliranim upalnim odgovorom na infekciju. Termin sindrom sustavnog upalnog odgovora, SIRS (SIRS - *systemic inflammatory response syndrome*) stvoren je 1992. godine od članova Američke udruge torakalnih liječnika (*American College of Chest Physicians*) i Društva intenzivne medicine (*Society of CriticalCare Medicine*), koji su se sastali kako bi postigli konsenzus o definiciji kritičnog oboljenja, a za svrhu izrade dizajna kliničkih istraživanja (59).

SIRS opisuje odgovor domaćina na kritično oboljenje infektivnog ili neinfektivnog porijekla.

Specifične definicije su:

Sepsa - SIRS nastao kao posljedica predmnijevanog ili poznatog mjesta infekcije (60-62).

Teška sepsa - sepsa sa pridruženim akutnim zatajenjem organa (60-62).

Septički šok daljnja je progresija teške sepse, a definira ga niski srednji arterijski tlak unatoč adekvatnoj nadoknadi cirkulirajućeg volumena (60-62).

Refrakterni septički šok je stanje niskog MAP-a unatoč adekvatnoj nadoknadi cirkulirajućeg volumena i primjeni vazopresorne terapije (60-62).

Nova definicija sepse naglašava prvenstveno nehomeostatski odgovor domačina na infekciju, moguć smrtni ishod i potrebu za hitnim terapijskim postupkom (63).

### 1.4.1. Upalna kaskada

Patofiziološke procese sepse može započeti komponenta vanjske membrane Gram negativnih mikroorganizama, npr. lipopolisaharid, lipid A, endotoksin ili Gram pozitivnih mikroorganizama: lipoteikolična kiselina, peptidoglikan, kao i glivične, virusne i parazitne komponente.

Signalizacija navedenim medijatorima odvija se putem transmembranskih receptora, tzv. 'Toll-like' receptora (64). Unutar monocita aktivira se jezgreni čimbenik-κB, koji dovodi do proizvodnje proupalnih citokina, čimbenika TNF- α, IL-1, IL-6, IL-12 (IL-12 – *interleukin*

*12*), i interferon – γ. TNF-α i IL-1 dalje dovode do proizvodnje toksičnih medijatora, uključujući prostaglandine, leukotriene, čimbenik aktivacije trombocita i fosfolipazu A2. Navedeni medijatori oštećuju endotelijalni sloj, dovodeći tako do kapilarnog propuštanja (64). Nadalje, ovi citokini dovode do proizvodnje adhezijskih molekula na endotelijalne stanice i neutrofile. Interakcija neutrofila i endotela dovodi do daljnjeg oštećenja endotela oslobađanjem neutrofilnih komponenata. Konačno, aktivirani neutrofili oslobađaju dušikov oksid, jaki vazodilator koji dovodi do septičkog šoka. Antiinflamatorni citokini su: TGF-β (TGF-β *transforming growth factor β*), IL- 4 (IL-4 – *interleukin 4*) i IL-10 (IL-10 -*interleukin10),*(64).

### 1.4.2. Značaj neutrofilnih leukocita u sepsi

Neutrofilni leukociti mogu se podijeliti u mononuklearne i polimorfonuklearne stanice, odnosno granulocite. U normalnim okolnostima broj neutrofila iznosi 40 do 70% leukocita u ljudskoj perifernoj krvi. U sepsi, neutrofili predstavljaju prvu crtu obrane protiv patogena, raspolažući znatnim mogučnostima eliminacije patogena. Fagocitoza i oslobađanje topivih antimikrobnih molekula iz granula važni su mehanizmi. Neutrofili mogu i zarobiti bakterije u izbačenim strukturama baziranim na DNA (DNA - *deoxyribonucleic acid*), koje sadrže antimikrobne proteine poput elastaze, katepsina G i mijeloperoksidaze, a koji su nazvani neutrofilnim izvanstaničnim zamkama, NETs (NETs - *neutrophil extracellular traps*), (64). Pokazano je da stvaranje NETs-a može prethoditi fagocitozi, i čini se da NETs može presresti i zarobiti više bakterija istovremeno, za razliku od fagocitoze (64). Specifična značajka sepse je mobilizacija nezrelih neutrofila iz koštane srži u cirkulaciju.

Nakon stimulacije sa bakterijskim virulentnim čimbenicima, neutrofili se aktiviraju i oslobađaju specifične vezikule i granule u fagocitičnu vakuolu ili izvan stanice. Stimulirani vaskulani endotel u blizini mjesta upale luči selektine koji aktiviraju neutrofile. Time postižu vezanje cirkulirajućih neutrofila za endotel specifičnim selektinskim ligandima. Uspostavlja

se čvrsta adhezija uz endotel, omogućavajući neutrofilima kotrljanje po endotelu, kako bi naposlijetku transmigrirali kroz vaskularnu bazalnu membranu na mjesto infekcije (64).

Neutrofili čuvaju spremnik različitih proteina i proteaza, kao i receptore vezane na membranu za endotelijalne adhezijske molekule, proteine izvanstaničnog matriksa i topljive medijatore upale. Većina navedenih koraka, iza kojih slijedi aktivacija neutrofila, je ovisna i nastaje zbog mobilizacije citoplazmatskih granula i sekrecijskih vezikula koji su spremljeni unutar neutrofila. Oni omogućuju uništavanje patogena, ali i oštećuju lokalno tkivo (64).

Neutrofili sadrže više od 300 različitih proteina koji se oslobađaju u hijerarhijskom slijedu tijekom gibanja neutrofila iz krvotoka u inficirano tkivo. Neutrofilne granule mogu se klasificirati kao primarne, sekundarne i tercijarne. Primarne granule se formiraju u promijelocitnoj fazi, a sekundarne u mijelocitnoj fazi. U kasnijoj, metamijelocitnoj fazi, u kojoj se neutrofili dalje diferenciraju, stvaraju se tercijarne granule. Faze razvoja određuju specifični sadržaj u različitim granulama. Osim granula, sekrecijki vezikuli okarakterizirani su neposrednim oslobađanjem sadržaja prilikom kontakta između neutrofila i endotela (64).

Nakon aktivacije neutrofila sekrecijki vezikuli se translociraju i prekrivaju površinu neutrofila β-integrinima, receptorima koji su povezani s membranom a koji posreduju endotelijalnu adheziju i započinju transmigraciju neutrofila kroz endotel. Kontrolirana mobilizacija neutrofila i regulirana egzocitoza granula i vezikula dozvoljava transformaciju neutrofila iz pasivno cirkulirajuće stanice u ključnu izvršnu stanicu prirođenog imunološkog sustava, omogućujući isporuku proteina neutrofila u ciljanom modalitetu (64).

Cirkulirajući neutrofili u sepsi imaju suprimiranu apoptozu, duži životni vijek i proupalni fenotip sa povećanim omjerom TNF-α/IL-10. Protuupalni medijatori mogu deaktivirati leukocite ekspresijom antagonista IL-1 receptora, IL-4, IL-10, IL-13 (IL-13 - *interleukin -13*) i TGF-β, (64).

### 1.4.3. Povezanost upale i koagulacije

TNF-α i IL-1imaju isto izravan učinak na površinu endotela. Posljedično navedenim citokinima, tkivni čimbenik, koji je prvi korak u vanjskom putu koagulacije, bude izražen na površini endotela i monocita. Tkivni čimbenik dovodi do proizvodnje trombina, koji je sam po sebi proupalna molekula. Trombin uzrokuje ugruške fibrina u mikrocirkulaciji. Fibrinoliza je također oštećena tijekom septičnog procesa. IL-1 i TNF-α dovode do proizvodnje aktivatora inhibitora plazminogena 1, jakog inhibitora fibrinolize (64).

Proupalni citokini onemogućuju prirođene modulatore koagulacije i upale, aktivirani protein C, (APC) i antitrombin. Protein C cirkulira kao neaktivni zimogen, ali u prisutnosti trombina i trombomodulina, proteina vezanog za površinu endotela, pretvara se u APC. Istraživanja su pokazala da proupalni citokini mogu 'odlijepiti' trombomodulin sa površine endotela i dovesti do smanjenja stvaranja trombomodulina, te na taj način sprječavati aktivaciju proteina C. APC i njegov kočimbenik protein S isključuju proizvodnju trombina odvajajući čimbenike Va i VIIIa. APC vraća fibrinolitički potencijal inhibirajući PAI-1 (PAI-1 - *plasminogen activator inhibitor-1).* In vitro studije su pokazale kako APC ima izravna protuupalna svojstva, uključujući inhibiciju proizvodnje proupalnih citokina od strane lipopolisaharidom stimuliranih monocita, inhibirajući adheziju i 'kotrljanje' neutrofila, te njihovo nakupljanje (64).

Antitrombin je drugi prirođeni endotelni regulator koji je zahvaćen u sepsi. Antitrombin inhibira proizvodnju trombina na više mjesta u koagulacijskoj kaskadi, kao i izravnim vezanjem na nj. Antitrombin, kada je vezan za glikozaminoglikane površine endotelne stanice, dovodi do proizvodnje protuupalne molekule prostaciklina, prostaglandin $I_2$. Postoje dokazi da neutrofilna elastaza miče glikozaminoglikane sa površine endotelnog sloja, te tako ograničava protuupalna svojstva antitrombina (64).

### 1.4.4. Imunoparaliza

CD4 limfociti imaju ključnu ulogu u upalnom odgovoru u sepsi. Rano u procesu sepse te stanice imaju TH1 fenotip, te proizvode velike količine proupalnih medijatora, uključujući interferon γ, TNF-α i IL-2 (IL-2 - *interleukin 2).* CD4 limfociti mogu evoluirati u TH2 fenotip, gdje CD limfociti proizvode protuupalne citokine, uključujući IL-10, IL-4 i IL-13.

Ta je promjena često u svezi s oslobađanjem hormona stresa, poput katekolamina i kortikosteroida. Ti citokini prigušuju imunološki odgovor i mogu dovesti do deaktivacije monocita. Rano oslobođen TNF-α može uzrokovati apoptozu limfocita u crijevu, dovodeći tako do daljnje imunosupresije. Kao posljedica začaranog kruga upale i koagulacije, razvija se kardiovaskularna insuficijencija i multiorgansko zatajenje, što često dovodi do smrti (64).

Kardiovaskularna insuficijencija može nastati na razini miokarda kao posljedica depresivnih učinaka TNF-α, ili na razini krvnih žila zbog vazodilatacije i kapilarnog curenja (64).

## 1.5. PLUĆNI EDEM

### 1.5.1. Struktura i funkcija pluća

Pluća, čine izuzetno učinkovit sustav za izmjenu plinova; apsorpciju kisika i eliminaciju ugljikovog dioksida. Bogata mreža kapilara obavija oko 300 milijuna alveola pružajući učinkovitu površinu za izmjenu plinova od čak 130$m^2$, a volumena svega 4L. Iznimno tanka barijera između zraka i krvi, na nekim mjestima svega 0.3μm, uvelike pridonosi učinkovitosti izmjene plinova. Plućni edem nastaje kada se poremeti osjetljiva fiziološka ravnoteža koja zadržava krv unutar kapilara i čini alveole prozračnima (65).

### 1.5.2. Alveokapilarna membrana

Alveokapilarna građa pluća omogućava izmjenu plinova, kao i nepropusnu membranu koja dijeli plin u alveoli od plućnog kapilarnog krvotoka. Izmjena plinova odvija se u alveolarnom dijelu. Alveokapilarnu jedinicu čini kapilarni endotel sa pripadajućom bazalnom membranom, intersticijski prostor i alveolarni epitel (stanice tip I i tip II), sa pripadajućom bazalnom membranom. Tip I stanica je karakteriziran vrlo tankim, raširenim citoplazmatskim izdancima. Ove strukturne modifikacije minimiziraju difuzijsku udaljenost izmjene plina na alveokapilarnoj membrani. Nasuprot tome, tip II alveoepitelnih stanica su kuboidnog oblika, imaju brojne mikrovile na površini i sadrže lamelarna tjelešca u kojima je pohranjen surfaktant. Alveokapilarna barijera koja odvaja zračni prostor od kapilare iznosi 0.5μm, te omogućava učinkovitu izmjenu plinova, uz uvjet adekvatne ventilacije (66).

### 1.5.3. Starlingove sile

Sile koje utječu na kretanje tekućine iz plućne mikrocirkulacije u intersticij ili alveolarni prostor su definirane Starlingovim zakonom filtracije tekućine kroz polupropusnu membranu (67, 68).

$$Q = Kfc[(Pc-Pi)-\sigma(\pi p-\pi i)]$$

Opis: Q = protok tekućine kroz vaskularni epitel u jedinici vremena; Kf = koeficijent kapilarne filtracije; c = hidraulička provodljivost kojom tekućina prolazi endotel; Pc = hidrostatski tlak u plućnim kapilarama; Pi = hidrostatski tlak u intersticijskom prostoru; (Pc-Pi) = gradijent tlaka kroz vaskularnu stijenku; $\sigma$ = koeficijent osmotske refleksije; ($\pi$p-$\pi$i) = gradijent onkotskog tlaka između plućnih krvnih žila ($\pi$p) i intersticija ($\pi$i).

Današnje spoznaje idu u prilog tomu da je alveolarni epitel najmanje za jedan stupanj manje propusan za proteine i male molekule od plućnog endotela i stoga glavni regulator izmjene tvari i tekućine kroz alveokapilarnu membranu (67, 68).

Nekoliko čimbenika sprječava tekućinu koja se filtrira iz vaskulature da uđe u alveolarni zračni prostor. Na primjer, gradijent onkotskog tlaka ($\pi$p-$\pi$i) u pravilu pogoduje reapsorpciji tekućine iz intersticija. Uz to, povećava se limfna drenaža kao kompenzatorni odgovor na povećanu transvaskularnu filtraciju tekućine. Kao konačna obrana od alveolarnog edema, epitelna barijera aktivno sudjeluje u reapsorpciji tekućine koja se nakuplja unutar zračnog prostora (67, 68).

U ARDS-u ozljeda endotelijalne membrane, epitelne barijere ili oboje dovode do gubitka restriktivnih svojstava alveokapilarne membrane što ima za posljedicu nastanak intersticijskog edema i nakupljanje tekućine u alveolama. Vodeći i najvažniji poremećaj je smanjena količina kisika u plućnoj arterijskoj krvi (67, 68).

### 1.5.4. Limfni sustav pluća

Posljedično stvaranju filtrata preko plućnog kapilarnog endotela u interalveolarni septum, filtrat teče izravno kroz rahlo intersticijsko tkivo koje okružuje susjedne arteriole, venule i bronhiole, odakle može dalje prijeći u terminalne ogranke plućnog limfnog sustava. Taj protok održan je gradijentom tlaka između interalveolarnog intersticija, gdje je tlak otprilike jednak alveolarnom tlaku, i peribronhovaskularnog intersticija, gdje je tlak otprilike jednak pleuralnom tlaku. Iako je tehnički zahtjevno mjeriti protok limfe, ekstrapolacijom iz životinjskog modela dolazi se do podatka o protoku limfe od 8-9 mL/h kroz zdrava pluća, iako u patološkim stanjima može porasti i više od 10 puta (69, 70).

### 1.5.5. Nastanak plućnog edema

Iz Sterlingovog zakona filtracije vidljivo je kako pojačana ekstravazacija može nastupiti u bilo kojoj situaciji gdje dolazi do porasta filtracijskog tlaka ili pojačane propusnosti membrane. Klinička praksa prepoznaje dva sindroma: hidrostatski plućni edem, gdje povišen filtracijski tlak dovodi do pojačane ekstravazacije kroz prvenstveno normalan kapilarni endotel, i propusni plućni edem, gdje dolazi do pojačane filtracije zbog pojačane propusnosti kapilarnog zida (69, 70).

Klasični primjer hidrostatskog plućnog edema nastaje uslijed popuštanja lijeve klijetke, dok propusni plućni edem nastaje zbog ekstravazacije proteina kroz propusne kapilare, što rezultira edemskom tekućinom koja je bogata proteinima (69, 70).

### 1.5.6. Klirens alveolarne tekućine

Kada edem napreduje do točke nakupljanja tekućine u alveolama, klirens edema iz alveolarnog prostora ovisi o aktivnom transportu natrija kroz alveolarnu epitelnu barijeru. Natrij prelazi apikalnu membranu alveolarnih pneumocita tip II putem natrijevih kanala ovisnih o amiloridu; dalje se aktivno prenosi kroz bazolateralnu membranu u intersticij putem

$Na^+/K^+$ ATPaze. Voda tada pasivno slijedi natrij; u plućima je osmotska propusnost za vodu visoka. Kliničke studije su pokazale da pacijenti sa edemom zbog pojačane propusnosti imaju oštećen alveolarni epitelijalni transport tekućine (71, 72).

## 1.6. ENDOTELIJALNI GLIKOKALIKS

### 1.6.1. Struktura i funkcija endotelijalnog glikokaliksa

Endotelijalni glikokaliks predstavlja združenu membranu sačinjenu od glikoproteina, proteoglikana i glikozaminoglikana koji se nalaze na luminalnoj strani endotelijalnih stanica. U nefenestriranim kapilarama, poput onih u plućima, endotelijalni glikokaliks čini kontinuirani sloj obavijajući zidove endotelijalnih stanica i ispunjavajući pukotine između endotelijalnih stanica. Endotelijalni glikokaliks je propustan za vodu, i ponaša se poput polupropusne membrane prema proteinima plazme, kao što je albumin. Posljedično tome, unutar endotelijalnog glikokaliksa postoji volumen tekućine intravaskularno, isključen od cirkulirajućeg volumena, bez eritrocita, s niskom koncentracijom proteina (73-76).

Na mjestu endotelijalnog međustaničnog spoja, primarnog puta za izmjenu tekućine kroz kapilarni endotel, subglikokaliksni prostor je u izravnoj komunikaciji sa intersticijskim prostorom putem međustanične pukotine. Stoga, filtracija tekućine na ovom mjestu nije uzrokovana interakcijom hidrostatskog tlaka i intersticijskog koloidnog onkotskog tlaka, već subglikokaliksnim koloidnim onkotskim tlakom (73-76).

Proteinske molekule mogu dosegnuti intersticijski prostor izravnim transportom kroz endotelijalne stanice, održavajući intersticijski koloidni onkotski tlak. Endotelijalni glikokaliks je zaštićen od nakupljanja proteina putem dva mehanizma. Prvo, refleksijski koeficijent endotelnog glikokaliksa prema proteinima plazme je visok , dijelom zbog negativno nabijenih glikozaminoglikana, sprječavajući izravnu ekstravazaciju proteina plazme. Drugo, retrogradni prolaz proteina iz intersticija u subglikokaliksni prostor je

onemogućen dugačkim i zavojitim tijekom međustanične pukotine, kroz koju kontinuirani protok ultrafiltrata relativno visoke brzine prolaska sprječava uzvodni tok proteina (73-76).

Osim spomenutih mehanizama regulacije mikrovaskularnog protoka, endotelni glikokaliks ima niz drugih važnih funkcija. To su smanenje vaskularnog smičnog stresa i regulacija adhezije leukocita i trombocita. Dušikovim oksidom posredovana vazodilatacija, kao odgovor na povišen endotelijalni smični stres, esencijalni je regulatorni mehanizam unutar kapilare, a koji prilagođava promjer krvne žile protoku kroz istu. Ovi mehanizmi nisu u potpunosti razjašnjeni. Smatra se kako interakcija između konstituenata plazme i endotelnog glikokaliksa ima važnu ulogu u mehaničkom prijenosu. Prisutnost intaktnog endotelnog glikokaliksa sprječava interakciju između leukocita i trombocita, sprječavajući tako adheziju leukocita i trombocita na stijenku endotela (73-76).

### 1.6.2. Patofiziologija endotelijalnog glikokaliksa

Endotelni glikokaliks ima bitnu ulogu u određivanju kapilarne propusnosti, regulirajući interakciju krvnih stanica i endotelijalnih stanica, te posredujući osjetljivost na smični stres. Endotelni glikokaliks može biti oštećen u nizu patoloških situacija, što dovodi do gubitka konstituenata endotelnog glikokaliksa, a koji se posljedično mogu naći u plazmi. Takva degradacija glikokaliksa inhibira homeostatsku ulogu glikokaliksa i ima za posljedicu stvaranje kapilarnog propuštanja, nastanak edema, ubrzanje upale, hiperagregaciju trombocita i gubitak vaskularnog odgovora (75-77).

### 1.6.3. Endotelijalni glikokaliks i nastanak plućnog edema

Podrobnije razumijevanje odrednica mikrovaskularne filtracije i funkcije endotelijalnih stanica čini teoretsku podjelu mehanizama nastanka plućnog edema na hidrostatski, gdje je kapilarna propusnost normalna i propusni, gdje je hidrostatki tlak normalan i propusnost povećana, pojednostavljenom. Klasični Starlingov princip sugerira da povećanje kapilarnog

hidrostatskog tlaka rezultira linearnim povećanjem filtracije. Istraživanja na izoliranom modelu pluća životinja pokazuju nelinearnu povezanost kapilarnog hidrostatskog tlaka i filtracije, na način da se sa povećanjem kapilarnog hidrostatskog tlaka poveća i propusnost kapilare (78, 79).

### 1.6.4. Endotelijalni glikokaliks i blagi ARDS

U laboratorijskim studijama i pokusima na životinjama, kapilarnih endotelijalnih stanca na različitim anatomskim lokacijama, oštećenje glikokaliksa povezano je sa mnoštvom patogenih procesa, koji se odnose na razvoj blagog ARDS-a; adhezija trombocita i leukocita na površinu kapilarnog endotela, aktivacija koagulacijske kaskade, "curenje" tekućine i proteina u intersticij i razvoj tkivnog edema (78, 79).

## 1.7. AKUTNI RESPIRACIJSKI DISTRES SINDROM - ARDS

### 1.7.1. Definicija

ARDS je akutna dišna insuficijencija različite etiologije praćena nekardiogenim plućnim edemom, progresivnom hipoksemijom, difuznim infiltratima i konsolidacijom plućnoga parenhima. To je nespecifično upalno zbivanje potaknuto izravnom plućnom ozljedom ili sistemskim zbivanjem (80, 83). Tablicom 3 prikazana je Berlinska definicija akutnog respiracijskog distres sindroma.

**Tablica 3.** Berlinska definicija akutnog respiracijskog distres sindroma (83).

Legenda: CPAP = (CPAP- *continuous positive airway pressure*) stalno pozitivni tlak u dišnim putevima; CT = (CT- *computed tomography*) kompjutorizirana tomografija; $FiO_2$ = ($FiO_2$ - *fractionali inspired oxygen*) udio kisika u udahnutoj smjesi plinova; mm Hg = milimetri žive $PaO_2$ = ($PaO_2$ - *partial arterial $O_2$ pressure*) djelomični arterijski tlak kisika; PEEP = (PEEP- *positive end expiratory presure*) pozitivni tlak na kraju izdaha.

| | |
|---|---|
| Vrijeme nastanka | Unutar 7 dana od poznatog kliničkog zbivanja ili novonastalo pogoršanje dišne funkcije. |
| Slikovni prikaz prsnog koša: RTG ili CT | Bilateralni infiltrati – ne mogu potpuno objasniti efuzije, lobarno/lobusni kolaps ili difuzne mrljaste infiltrate. |
| Etiologija edema | Dišna insuficijencija ne može se objasniti srčanim zatajenjem ili suviškom tekućine. Potrebno učiniti dodatnu obradu, npr. ultrazvuk srca. Isključiti hidrostatski edem. |
| <u>Oksigenacija</u> | |
| Blagi | 200 mm Hg < PaO2/FiO2 ≤ 300 mm Hg uz PEEP ili CPAP ≥ 5 cm H2O |
| Srednje težak | 100 mmHg < PaO2/FiO2 ≤ 200 mm Hg uz PEEP ≥ 5 cm H2O |
| Težak | PaO2/FiO2 ≤ 100 mm Hg uz PEEP ≥ 5 cm H2O |

### 1.7.2. Etiologija ARDS-a

Etiologija akutnog respiracijskog distres sindroma prikazana je tablicom 4.

**Tablica 4.** Etiologija akutnog respiratornog distres sindroma (81).

| Izravna plućna ozljeda | Sistemsko zbivanje |
|---|---|
| Kontuzija pluća | Akutni pankreatitis |
| Penetrantna ozljeda pluća | Diseminirana intravaskularna koagulacija |
| Upala pluća | Eklampsija |
| Kemijski pneumonitis | Kardiopulmonalno premoštenje |
| Aspiracija želučanog sadržaja | Masivna transfuzija krvi |
| Masna embolija | Opekline |
| Inhalacija toksičnih tvari | Politrauma |
| Reperfuzijska ozljeda pluća | Proširena maligna bolest |
| Utapanje | Sepsa |
| | Šok |
| | Trovanje lijekovima |

### 1.7.3. Epidemiologija ARDS-a

Preciznu učestalost pojave ARDS-a teško je procijeniti zbog vrlo velikog broja uzroka, popratnih bolesti i kritičnih stanja povezanih s nastankom ARDS-a. Prevalencija ARDS-a u zemljama zapadne Europe procijenjena je na 5% hospitaliziranih bolesnika, 10% bolesnika liječenih u jedinicama intenzivnog liječenja i 25% strojno ventiliranih bolesnika (81, 82).

Više studija pokazalo je incidenciju blagog ARDS-a od 25%, te srednje teškog i teškog ARDS-a od 75%. Pritom je jedna trećina bolesnika s blagim ARDS-om imala progresiju u srednje teški i teški ARDS (83-85).

Podaci dobiveni prospektivnom kohortnom studijom provedenom u Sjedinjenim Državama Amerike korištenjem AECC (AECC- *American-European Consensus Conference*) kriterij a procjenjuju učestalost pojave ARDS-a na 64,2-78,9 oboljelih/100 000 osoba godišnje, u zemljama sjeverne Europe na 17 oboljelih/100 000 osoba godišnje, Španjolskoj 7,2 oboljela /100 000 osoba godišnje. U Australiji s Novim Zelandom godišnja incidencija blagog oblika

ARDS-a iznosi 34 oboljela/100 000 osoba godišnje, a teškog oblika ARDS-a 28 oboljelih /100 000 osoba godišnje. Stopa smrtnosti u 28 dnevnom periodu za blagi ARDS bila je 28% a za teški ARDS 34%. Najčešći je uzrok blagog ARDS-a i teškog ARDS-a u skupini izravne ozljede pluća bila pneumonija, a od neizravnih uzroka sepsa (83-88).

Istraživanje provedeno korištenjem AECC kriterija u 23 jedinice intenzivnog liječenja u Škotskoj navodi incidenciju ARDS-a od 16 oboljelih/100 000 osoba godišnje s mortalitetom od 53,1%. Od ukupno 367 slučajeva ARDS-a 40,8% bilo je povezano sa sepsom i udjelom mortaliteta od 61% (89).

Prospektivna kohortna studija provedena u 20 bolnica u Sjedinjenim Državama Amerike pokazala je godišnju incidenciju blagog ARDS-a od 22-64 oboljelih/100 000 osoba godišnje (9). Istraživanje ALIVE studije provedeno u 10 europskih zemalja uljučivalo je 78 jedinica intenzivnog liječenja. Blagi ARDS pojavljuje se u 7,1% od 6522 prijema, od čega više od polovice bolesnika razvije teški ARDS (81).

### 1.7.4. Patogeneza ARDS-a

U ARDS-u dolazi do oštećenja alveokapilarne jedinice uključujući endotel i epitel, te dolazi do disrupcije alveokapilarne barijere. Alveolarni prostor se ispuni tekućinom, inaktivira se surfaktant, nastaje upala, posljedično dolazi do ozbiljnog poremećaja izmjene plinova i gubitka plućne popustljivosti. Edem pluća uslijed pojačane propusnosti alveokapilarne membrane patofiziološko je obilježje ARDS-a. Alveolarni prostor obložen je hijalinim membranama i ispunjen edemskom tekućinom bogatom proteinima i upalnim stanicama. Ukoliko ne dođe do rezolucije akutne faze, nastaje fibroza sa perzistirajućom hipoksemijom, povećanim mrtvim prostorom, plućnom hipertenzijom i daljnjim gubitkom plućne popustlji vosti. Faze ARDS-a mogu se podijeliti na: akutnu fazu (prvih 1-6 dana), subakutnu fazu (sljedećih 7-14 dana) i kroničnu fazu (nakon 14 dana). Ozljeda plućnih kapilara (ozljeda endotela) najvažniji je inicijalni uzrok ARDS-a, dakle mikrocirkulacija pluća postaje pojačano

propusna, što rezultira plućnim edemom bogatim proteinima, čak i u prisutnosti normalnog tlaka u plućnim krvnim žilama (90-92).

Ozljeda endotela može nastati na nekoliko načina, međutim najdokumentiraniji je mehanizam neutrofilima posredovane ozljede pluća. I u infektivnom i u neinfektivnom porijeklu ozljede pluća dolazi do nakupljanja neutrofila u kapilarama pluća i do njihove aktivacije, posljedične degranulacije i oslobađanja mnogih posrednika upale (93, 94).

### 1.7.5. Medijatori ARDS-a

Razni humoralni čimbenici su istraživani kao mogući medijatori ARDS-a. Proupaln citokini, TNFα, IL-1β, IL-6 i IL-8 su povišeni u bronhoalveolarnom lavatu bolesnika s ARDS-om, i njihove vrijednosti bile su više u bolesnika koji nisu preživjeli (95). naliza skupine ARDS Clinical Network (ARDSnet) o aktiviranom proteinu C, gdje su promatrane razne molekule kao mogući medijatori ARDS-a, pokazala je korelaciju između inhibitora aktivatora plazminogena 1 i IL-6 sa oksigenacijskim indeksom. Medijator ARDS-a je i interleukin -18 (IL-18- *interleukin 18*), čije povišene koncentracije u plazmi bolesnika sa ARDS-om su u izravnoj proporciji sa smrtnim ishodom (92, 93). Neutrofilna elastaza, vodeći granularni enzim sa snažnom nespecifičnom destruktivnom aktivnošću, čini kompleks sa α1-antitripsinom (NE-AT) ubrzo nakon otpuštanja iz aktiviranih neutrofila. Vrijednosti NE-AT kompleksa su povišene u bolesnika sa ARDS-om (95).

Nekoliko čimbenika rasta su mogući medijatori ARDS-a. To su: vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF- *vascular endothelial growth factor*) u plućima i čimbenik rasta keratinocita (KGF- *keratinocyte growth factor*), a koreliraju sa težinom bolesti i odražavaju ishod bolesnika (94, 95). Sekundarna analiza FACT (FACT-*fluid and catheter treatment*) studije skupine ARDSnet pokazala je da su vrijednosti čimbenika diferencijacije rasta 15 (GDF-15-*growth differentiation factor-15*) u plazmi povišene u proporciji sa 60-dnevnom smrtnošću (98).

Među molekulama porijeklom iz endotelnih stanica, plazmatske koncentracije P-selektina i topljive međustanične adhezijske molekule (sICAM-1- *soluble intercellular adhesion molecule)* također se razmatraju kao medijatori ARDS-a; potencijal sICAM-1 potvrđen je multicentričnim studijama (99). Dodatne molekule koje se razmatraju kao medijatori su: leptin, hormon u regulacijskoj kaskadi unosa i potrošnje energije, proteaze, DNA, histon, sijalizirani ugljikohidratni antigen Krebs von den Lungen-6, fragment MUC1mucina, protein surfaktanta B, protein surfaktanta D, protein Clara stanica i γ-2 lanac laminina-5 protein izvanstaničnog matriksa sa stanično-adhezijskim svojstvima (100, 101).

U predviđanju ishoda, interleukin-4, interleukin-2 i angiopoetin-2 su snažni prediktori povezani sa smrtnošću od ARDS-a (102).

### 1.7.6. Značaj neutrofila u ARDS-u

Neutrofili i njihova uloga sve se više istražuju i dovode u ključnu vezu s nastankom ARDS-a. Čini se kako neutrofili imaju ključnu ulogu u nastanku pojačane parastanične propusnosti u ARDS-u. Prolaskom kroz alveokapilarnu barijeru neutrofili obično ne uzrokuju pojačanu propusnost plućnog epitela, međutim u patološkim stanjima migracija velikog broja neutrofila može uzrokovati ozljedu epitela, što uvelike ovisi o stupnju aktivacije neutrofila izlaganjem kemokinima i ostalim proupalnim čimbenicima (101). Transepitelna migracija neutrofila se može prikazati u tri koraka: adhezija, migracija i post-migracija neutrofila (56, 76). U prvoj fazi migracije neutrofili adheriraju na bazolateralnu epitelnu površinu preko tzv. β2-integrina. Čini se da je CD11b/CD18 molekula primarna u početnoj fazi adhezije neutrofila na bazolateralnu površinu epitela, iako postoje i dokazi transmigracije neutrofila neovisne o CD18 molekuli. Kao kandidat za receptor molekule CD11b/CD18 tek je nedavno nađena podvrsta CD44v3 molekule u gastrointestinalnom epitelu, a koja veže CD11b/CD18 i olakšava transmigraciju neutrofila. Također je i za molekulu CD47, koja se nalazi na površini

epitela i neutrofila, pokazano kako bi mogla potpomagati transepitelnu migraciju (90, 101, 102).

Kada neutrofili prođu epitel i uđu u alveolu, adheriraju na apikalnu površinu, gdje fagocitiraju i ubijaju bakterije. U fiziološkim uvjetima neutrofili mogu prijeći parastanični prostor i zabrtviti epitelne interstanične spojeve, održavajući epitelnu barijeru intaktnom, a alveolu suhom. U patološkim uvjetima, s druge strane, veliki broj neutrofila može otpuštanjem proteaza poput elastaze i metaloproteinaza matriksa, kationskih peptida i reaktivnih vrsta kisika oštetiti alveolarni epitel, potaknuti propuštanje čvrstih interstaničnih veza, kao i apoptozu i nekrozu alveolarnih epitelnih stanica tip I i tip II. Oksidansi imaju neizravan proupalni učinak, te uzrokuju ozljedu epitela putem apoptoze ili nekroze (90, 101, 102).

Neutrofilima posredovanu plućnu ozljedu u ARDS-u mogu modulirati prirodni inhibitori funkcije neutrofila poput molekule CC16; to je inhibitor kemotaksije neutrofila, a nađen je u bronhoalveolarnom lavatu bolesnika s ARDS-om. Isto tako, neutrofilima posredovana upala prestaje apoptozom neutrofila i posljedičnim odstranjivanjem apoptotičnih neutrofila fagocitozom od strane makrofaga. Također, zamijećeno je kako neutrofili u bolesnika sa ARDS-om imaju smanjen stupanj apoptoze, ili čak inhibiciju apoptoze (90, 101, 102).

Destruktivni produkti porijeklom iz neutrofila mogu biti neutralizirani endogenim antiproteazama i antioksidansima, a njihova sinteza se može pojačati proupalnim citokinima. Na primjer, neutrofilnu elastazu neutraliziraju, vežući je na sebe, α1-antitripsin i α2-makro globulin, čineći je nefunkcionalnom (103).

### 1.7.7. Značaj koagulacije u ARDS-u

Poremećaj koagulacijske i fibrinolitičke kaskade također igra važnu ulogu u patogenezi ARDS-a. Intraalveolarno nakupljanje fibrina je histološko obilježje ARDS-a, a nastaje kao posljedica neravnoteže između prokoagulacijskih, antikoagulacijskih i fibrinolitičkih mehnizama (95, 97, 98). Inhibicija koagulacije također je jak proupalni podražaj. Stvaranje

trombina potiče adheziju neutrofila na endotel, ekspresiju selektina i aktivaciju trombocitnih receptora (100). Stvaranje fibrina također je proupalni proces, povećava propusnost kapilara, aktivira endotelne stanice i potiče adheziju neutrofila (95, 101, 102, 104).

## 2. HIPOTEZA

Bolesnici sa sindromom sepse imaju smanjenu popustljivost pluća i veće izmjerene vrijednosti PVPI i EVLW zbog toksičnog oštećenja alveolokapilarne membrane.

# 3. CILJ RADA

## 3.1. Primarni cilj disertacije:

a) Istražiti pojavnost i dinamiku PVPI i EVLW u nastanku plućnog edema u sindromu sepse, volumetrijskim PiCCO monitoringom.

b) Utvrditi moguću razliku u izmjerenim vrijednostima PVPI i EVLW u bolesnika s blagim ARDS-om sa sindromom sepse u odnosu na bolesnike kontrolne skupine.

c) Utvrditi moguću povezanost između izmjerenih vrijednosti PVPI i EVLW, serumske koncentracije albumina, CRP-a, $PaO_2/FiO_2$ te izmjerene popustljivosti pluća temeljem krivulje tlak/volumen (P/V) u bolesnika s blagim ARDS-om.

## 3.2. Sekundarni cilj disertacije:

a) Istražiti suodnos PVPI i EVLW s $PaCO_2$ i $PaO_2$.

b) Istražiti značaj PVPI i EVLW kao prognostičkih čimbenika na tijek i ishod blagog ARDS-a.

c) Istražiti značaj PVPI i EVLW kao pokazatelja optimalizacije ventilacijske potpore.

# 4. MATERIJALI I METODE

## 4.1. Opis istraživanja

Istraživanje je provedeno od travnja 2008. do prosinca 2011.godine u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Zagreb. S obzirom na namjenu bilo je primijenjeno, a s obzirom na pristup eksperimentalno. Glede načina dobivanja podataka radi se o opažajnom istraživanju. Vremenska orijentacija bila je prospektivna. Specifični ustroj koji se koristio je kohortno istraživanje. Za primijenjeni statistički model bilo je potrebno obraditi 100 bolesnika, 50 u ispitivanoj i 50 u kontrolnoj skupini. Svi bolesnici su obaviješteni o istraživanju i dali su svoj pismeni pristanak uz potpuno poštovanje njihove privatnosti.

## 4.2. Bolesnici uključeni u istraživanje

Nakon odobrenja Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb (br. 01-600/14-1 2007) i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (br. 04-76/2007-572) u istraživanje je uključeno ukupno 100 bolesnika svrstanih u dvije skupine.

### 4.2.1. Ispitivana skupina

Bolesnici nakon hitnog operativnog zahvata u abdominalnoj kirurgiji, razvrstani u dvije podskupine:

1. Bez dehiscence
2. S dehiscencom

Bolesnici u obje podskupine su različite dobi, spola, intubirani, strojno ventilirani, bez prethodne bolesti srca ili pluća. Ukupan broj bolesnika uključen u istraživanje je 50. Bez dehiscence 32 bolesnika, s dehiscencom 18 bolesnika. U svih bolesnika klinički i laboratorijski dokazana je sepsa i blagi ARDS prema Berlinskoj definiciji. Određivani su

APACHE II (APACHE II- *acute physiology and chronic health evaluation II*) i LISS (LISS *lung injury severity score*) zbrojevi.

### 4.2.2. Kontrolna skupina

Bolesnici nakon hitnog operativnog zahvata u velikoj vaskularnoj kirurgiji, bez prethodne bolesti srca ili pluća. Ukupan broj bolesnika različite dobi i spola uključen u istraživanje je 50. Klinički i laboratorijski dokazana je sepsa, temeljem Berlinske definicije je isključen blagi ARDS. Određivani su APACHE II i LISS zbrojevi.

Dijagnoza sepse u obje skupine bolesnika postavljena je prema međunarodno definiranim kriterijima, temeljenim na kliničkim znakovima i laboratorijskim nalazima (60-62).

### 4.2.3. Dijagnostički kriteriji sindroma sepse

Opći pokazatelji

Vrućica: unutrašnja temperatura >38,3°C
Hipotermija: unutrašnja temperatura <38,3°C
Srčani ritam: frekvencija >90 otkucaja u minuti
Tahipneja: >30 udaha u minuti
Promjena psihičkog statusa
Značajni edem ili pozitivna ravnoteža tekućina: >20 ml/kg duže od 24 sata
Hiperglikemija: glukoza u plazmi >7,7 mol/L uz odsutnost šećerne bolesti

Hemodinamski pokazatelji

Srčani indeks >3,5 l/min/$m^2$
Arterijska hipotenzija: sistolički krvni tlak niži od 90 mmHg, srednji arterijski tlak niži od 70 mm Hg ili pad sistoličkog krvnog tlaka više od 40 mm Hg
Miješana venska saturacija kisika >70%

Pokazatelji tkivne perfuzije

Smanjeno ponovno punjenje kapilara ili išaranost
Hiperlaktemija: laktat u arterijskoj krvi >3 mmol/L

Pokazatelji disfunkcije organa

Arterijska hipoksemija: $PaO_2/FiO_2$ <300

Akutna oligurija : diureza <0,5 ml/kg/sat

Porast kreatinina za 0,5 mg /dl

Hiperbilirubinemija: plazmatski ukupni bilirubin >70 mmol/L

Nenormalnosti zgrušavanja: internacionalni normalizirani omjer (INR) >1,5

aktivirano tromboplastinsko vrijeme >60 sekundi

trombocitopenija – broj trombocita <100 000 $mm^3$

Upalni pokazatelji

Leukocitoza: Broj leukocita >12 000 / $mm^3$

Leukopenija: Broj leukocita <4 000 / $mm^3$

Normalni broj leukocita uz 10% nezrelih oblika

CRP u plazmi > dvije standardne devijacije iznad normalnih vrijednosti

Mikrobiološki pokazatelji

Pozitivne hemokulture na aerobne, anaerobne bakterije i/ili gljive, antibiogram.

### 4.2.4. Dijagnostički kriteriji blagog ARDS-a

Dijagnostički kriteriji blagog ARDS-a temeljeni su na Berlinskoj definiciji (83).

### 4.2.5. Isključni kriteriji

Isključni kriteriji za bolesnike obiju skupina navedeni su u tablici 5.

**Tablica 5**. Kriteriji za isključivanje.

| Kriteriji za isključivanje |
|---|
| Poremećaji koagulacije |
| Kardiomiopatija |
| Insuficijencija aortne valvule |
| Istisna frakcija lijeve klijetke < 45% |
| Kronična opstruktivna bolest pluća |
| Djeca |
| Trudnice |
| Bolesnici koji nisu potpisali informativni pristanak |
| Bolesnici s kontraindikacijom za punkciju arterije femoralis |
| Alergija u anamnezi |
| Proširena maligna bolest |

### 4.2.6. Postupak s bolesnikom

Po prijemu u Jedinicu intenzivnog liječenja a nakon učinjenog operacijskog zahvata, bolesnici su i dalje bili orotrahealno intubirani i strojno ventilirani. Za sedaciju bolesnika korišten je midazolam u dozi 0,08-0,2 mg/kg/h. Analgezija je održavana sufentanilom u dozi 0,3-0,5 μg/kg/h. Oba su lijeka primijenjena intravenski, kontinuirano pomoću perfuzora. Cirkulacijski nestabilni bolesnici (MAP <60 mmHg) imali su vazoaktivnu potporu arterenolom (0,6-1,8 μg/kg/min), i izračunati su SOFA (SOFA- *sequential organ failure assessment*) zbrojevi.

Svim bolesnicima postavljen je dvoluminalni centralni venski kateter (CVK; *Arrow International, 7F, 20cm, Athlore, Ireland)* punkcijom vene jugularis interne, a pozicija provjerena radiografski. Istovremeno je postavljen i intraarterijski termistorski termodilucijski PiCCO kateter veličine 4 Frencha (*Pulsiocath PV2014L16N*) punkcijom arterije femoralis koristeći Seldingerovu tehniku.

Preko pretvarača sustav je spojen s primarnim monitorom (*Drager, Infinity Delta XL, Germany*) i s PiCCO (*Drager Infinity R PiCCO Smart Pod TM*) sekundarnim monitorom. Promjena temperature krvi grafički je bila prikazana kao termodilucijska krivulja na PiCCO

monitoru. Komorica za transpulmonalno temodilucijsko mjerenje nulirana je na razini lijeve pretklijetke. Pokazatelji mjereni TPTD metodom kod bolesnika obiju skupina PiCCO monitoringom bili su:

Pokazatelji plućnog edema
PVPI, EVLW, EVLWI.

Pokazatelji srčanog predopterećenja
Indeks ukupnog volumena na kraju dijastole, GEDVI (GEDV- *global enddiastolic volume index*) i indeks intratorakalnog volumena krvi, ITBVI (ITBVI- *intrathoracic blood volume index*).

Pokazatelj srčanog postopterećenja
Indeks sistemskog vaskularnog otpora , SVRI (SVRI- *systemic vascular resistance index*).
Indeks minutnog volumena srca, CI (CI- *cardiac index*).

Pokazatelji kontraktilnosti srca
Srčani funkcijski indeks, CFI (CFI- *cardiac function index*), indeks kontraktilnosti lijeve srčane komore, dPmx (dPmx- *index of left ventricular contractility*) i ukupna ejekcijska frakcija GEF (GEF- *global ejection fraction*).

Pokazatelji odgovora na terapiju volumenom
Varijacija udarnog volumena, SVV (SVV- *stroke volume variation*) i varijacija pulsnog tlaka, PPV (PPV- pulse pressure variation).

Istovremeno je mjerena srčana frekvencija HR (HR- *heart rate*), srednji arterijski tlak MAP, (MAP- *mean arterial pressure*), sistolički i dijastolički arterijski krvni tlak. PiCCO monitoring bio je korišten u obje skupine bolesnika do postizanja optimalizacije hemodinamskih i TPTD pokazatelja tjekom sedmodnevnog vremenskog perioda.

### 4.2.7. Primarna mjerenja

PVPI

Transpulmonalna termodilucijska mjerenja PVPI vršena su kod bolesnika obiju skupina PiCCO monitoringom tri puta dnevno u istom osmosatnom vremenskom intervalu: 08, 16 i 24 sata. Svako mjerenje vršeno je primjenom 15 ml hladne (<8°C) 5% glukoze u centralni venski kateter tijekom pet sekundi i izraženo je kao srednja vrijednost triju uzastopnih mjerenja unutar pet minuta i maksimalno odstupanje od 10% izmjerene vrjednosti.

EVLW

Mjerenja EVLW i indeksirane EVLW vršena su kod bolesnika obiju skupina PiCCO monitoringom u istom osmosatnom vremenskom intervalu tri puta dnevno: 08, 16 i 24 sata. Svako mjerenje termodilucijskih pokazatelja vršeno je primjenom 15 ml hladne (<8°C) 5% glukoze u centralni venski kateter tijekom pet sekundi i izraženo je kao srednja vrijednost triju uzastopnih mjerenja unutar pet minuta i maksimalno odstupanje od 10% izmjerene vrjednosti.

Ostali pokazatelji mjereni TPTD metodom kod bolesnika obiju skupina PiCCO monitoringom u istom osmosatnom vremenskom intervalu bili su:
GEDVI, ITBVI, SVRI, CI, CFI, dPmx, GEF, SVV, PPV, HR, MAP, sistolički i dijastolički arterijski krvni tlak.

### 4.2.8. Sekundarna mjerenja

U obje skupine bolesnika određivani su slijedeći laboratorijski pokazatelji:

Arterijska krv

Negativni logaritam molekularne koncentracije vodikovih iona, djelomični arterijski tlak kisika, djelomični arterijski tlak ugljičnog dioksida, zasićenost arterijske krvi kisikom, hemoglobin, hematokrit, bikarbonatni, kalijevi, natrijevi i kalcijevi ioni, glukoza, laktat.

Venska krv

Ukupni proteini, albumini, leukociti, diferencijalna krvna slika, C- reaktivni protein.

Krv iz centralne vene

Zasićenost centralne venske krvi kisikom.

Određivanje navedenih laboratorijskih pokazatelja vršeno je četiri puta dnevno u istom šestosatnom vremenskom intervalu; 06,12,18 i 24 sata.

Rentgenska snimka srca i pluća i kompjutorizirana tomografija prsišta

Kontrolna rentgenska snimka srca i pluća činjena je u dvodnevnom vremenskom intervalu i u svakom pogoršaju pokazatelja dišne funkcije. Povišene vrijednosti PVPI, EVLWi indeksirane EVLW uz patološki nalaz rentgenske snimke srca i pluća bile su indikacija za kompjutoriziranu tomografija prsišta.

Hemokulture

Hemokulture su uzimane kod febrilnog stanja bolesnika; izmjerena temperature 38°C. Pritom je praćena temperaturna krivulja i kod litičkog pada temperature uzeta je krva iz periferne i centralne vene. Uzimane su tri hemokulture tijekom 24 sata (60-62).

Glavno mjerenje je mjerenje PVPI i EVLW uz indeksiranu EVLW. Izmjerene vrijednosti PVPI > 3 i EVLW > 10 ml/kg definirale su i pokazale dinamiku blagog akutnog respiratornog distres sindroma.

Sporedno mjerenje je mjerenje $PCO_2$, $PaO_2$, albumina, $PaO_2/FiO_2$, popustljivosti pluća i CRP-a. Odmak od referentnih vrijednosti smatran je pokazateljem nastanka i dinamike blagog akutnog respiratornog distres sindroma i sindroma sepse.

Strojna ventilacijska potpora

Modalitet ventilacijske potpore bio je BIPAP (BIPAP-*biphasic positive airway pressure*).

Postavke ventilatora (*Evita R XL, Drager, Lubeck, Germany*) bile su: udio kisika u udahnutoj smjesi ($FiO_2$- *fractional inspired oxygen*) 0,4-0,8, frekvencija disanja (FD) 12-18 x/min; $P_{high}$ 15-30 cm $H_2O$, $P_{low}$ 5-15 cm $H_2O$, $T_{high}$ 2-5 sekundi, $T_{low}$ 0,5-1,0 sekunda. Strojni respiracijski volume ($V_T$) bio je određen razlikom između dvaju tlakova ($P_{high}$ i $P_{low}$). Odnos inspirija i ekspirija tjekom dišnog ciklusa određen je trajanjem $T_{high}$ i $T_{low}$.

Popustljivosti pluća intubiranih bolesnika tijekom primjene mehaničke ventilacijske potpore očitana je temeljem krivulje tlak-volumen. Podešavanje postavki ventilacijske potpore bilo je određeno individualnim karakteristikama plućne mehanike bolesnika.

Cilj ventilacijske potpore bio je osigurati adekvatnu izmjenu plinova na alveolokapilarnoj membrani: $PaO_2$ > 8,0 kPa, $PaCO_2$ <7,0 kPa, $SaO_2$ > 90%, pH 7,35 -7,45, $PaO_2/FiO_2$ ≥400, tlak platoa ( $P_{plateau}$) ≤ 30, primjenjujući koncept otvorenih pluća.

Volumna nadoknada bolesnika

Volumna nadoknada bolesnika obiju skupina vršena je kristaloidnim otopinama, 30 ml/kg do postizanja optimalizacije predopterećenja: MAP >60 mmHg, EVLWI <7 ml/kg, ITBVI 850 - 1000 ml/$m^2$, GEDVI 680-800 ml/$m^2$ (36, 61).

Indikacije za transfuziološko liječenje

Indikacija za transfuziološko liječenje pripravkom koncentrata eritrocita bila je Hb < 70 g/l i/ili CI ≤ 2,5 l/min/$m^2$. Održavanje cirkulirajućeg volumena krvi uz koncentracija albumina < 20 g/L bila je indikacija za transfuziološko liječenje pripravkom 20% albumina (105, 106).

### 4.2.9. Statističke metode

Podaci su prikazani tablično i grafički. Napravljena je analiza normalnosti raspodjele podataka (Smirnov-Kolmogorovljev test) te su se shodno dobivenim rezultatima primijenile odgovarajuće parametrijske statističke analize i načini prikaza podataka. Kvantitativni podaci su prikazani kroz aritmetičke sredine i standardne devijacije. Kategorijski podaci su prikazani kroz apsolutne frekvencije i pripadajuće udjele. Razlike u kvantitativnim vrijednostima između pojedinih skupina su se procijenile nezavisnim t-testom. Razlike u kategorijskim varijablama između ispitivanih skupina se analizirala hi kvadrat testom. Analizom varijance za ponavljana mjerenja su se analizirale razlike u dinamici PVPI, EVLW i EVLWI u odnosu na ispitivane skupine. Povezanost između izmjerenih vrijednosti PVPI, EVLW i EVLWI i serumske koncentracije albumina, CRP-a, $PaO_2/FiO_2$ te izmjerene popustljivosti pluća temeljem krivulje tlak/volumen (P/V) u bolesnika s blagim ARDSom analizirana je Pearsonovim koeficijentima korelacije.

Sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane statistički značajnima. U analizi se koristila programska podrška STATISTICA verzija 10.0 (www.statsoft.com).

## 5. REZULTATI

Između podskupina u ispitivanoj skupini nije bilo statistički značajne razlike u izmjernim vrijednostima PVPI, EVLW i EVLWI u svim promatranim vremenskim točkama, kao ni u kvantitativnim kliničkim vrijednostima za dob, APACHE II i LISS zbroj.

U tablici 6 prikazana je opisna statistika razlika između ispitivane i kontrolne skupine u kvantitativnim kliničkim vrijednostima za dob, APACHE II zbroj, broj dana u JIL-u, LISS i SOFA zbroj.

**Tablica 6.** Opisna statistika razlika između ispitivane i kontrolne skupine u pojedinim kvantitativnim kliničkim vrijednostima. Nezavisni t-test.

Legenda: APACHE II = (APACHE II - *acute physiology and chronic health evaluation II*) = ljestvica procjene akutne fiziologije i kroničnog zdravlja, 2. inačica; df = (df - degress of freedom) = stupanj slobode; LIS - (LISS - *lung injury severity score*) = ljestvica stupnja plućne ozljede N = broj bolesnika; P = razina značajnosti; SD = standardna devijacija; SOFA=(SOFA - *sequential organ failure assessment* ) = sekvencijalna procjena zatajenja organa; t = t vrijednost u nezavisnom t testu.

| | Skupina | N | Aritmetička sredina | SD | t | df | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dob | Ispitivana | 50 | 55,42 | 10,83 | 4,22 | 98,00 | <0,001 |
| | Kontrolna | 50 | 46,22 | 10,97 | | | |
| APACHE II | Ispitivana | 50 | 22,78 | 4,60 | 1,12 | 98,00 | 0,267 |
| | Kontrolna | 50 | 21,98 | 2,13 | | | |
| Broj dana u JILu | Ispitivana | 50 | 6,80 | 0,40 | 0,41 | 98,00 | 0,681 |
| | Kontrolna | 50 | 6,76 | 0,56 | | | |
| LISS | Ispitivana | 50 | 1,88 | 0,92 | 14,36 | 98,00 | <0,001 |
| | Kontrolna | 50 | 0,00 | 0,00 | | | |
| SOFA | Ispitivana | 35 | 8,91 | 2,16 | 1,95 | 63,00 | 0,055 |
| | Kontrolna | 30 | 7,93 | 1,84 | | | |

Između ispitivane i kontrolne skupine statistički značajne su razlike u dobi (ispitivana skupina je starija, P<0,001) i LIS zbroju (P<0,001).

U tablici 7 prikazana je opisna statistika razlika između ispitivane i kontrolne skupine prema spolu i ishodu.

**Tablica 7.** Opisna statistika razlika između ispitivane i kontrolne skupine u pojedinim kategorijskim kliničkim vrijednostima. $X^2$ test.

| | | Skupina | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Ispitivana | | Kontrolna | |
| | | N | % | N | % |
| Spol | Muški | 29 | 58,0% | 28 | 56,0% |
| | Ženski | 21 | 42,0% | 22 | 44,0% |
| Ishod | Preživjeli | 29 | 58,0% | 41 | 82,0% |
| | Umrli | 21 | 42,0% | 9 | 18,0% |

| | | Skupina |
|---|---|---|
| Spol | $X^2$ test | 0,041 |
| | df | 1 |
| | P | 0,840 |
| Ishod | $X^2$ test | 6,857 |
| | df | 1 |
| | P | 0,009 |

Statistički značajno više smrtnih ishoda bilo je u ispitivanoj skupini (P=0,009).

Tablica 8 prikazuje razlike u izmjerenim vrijednostima PVPI između ispitivane i kontrolne skupine tijekom sedmodnevnog perioda.

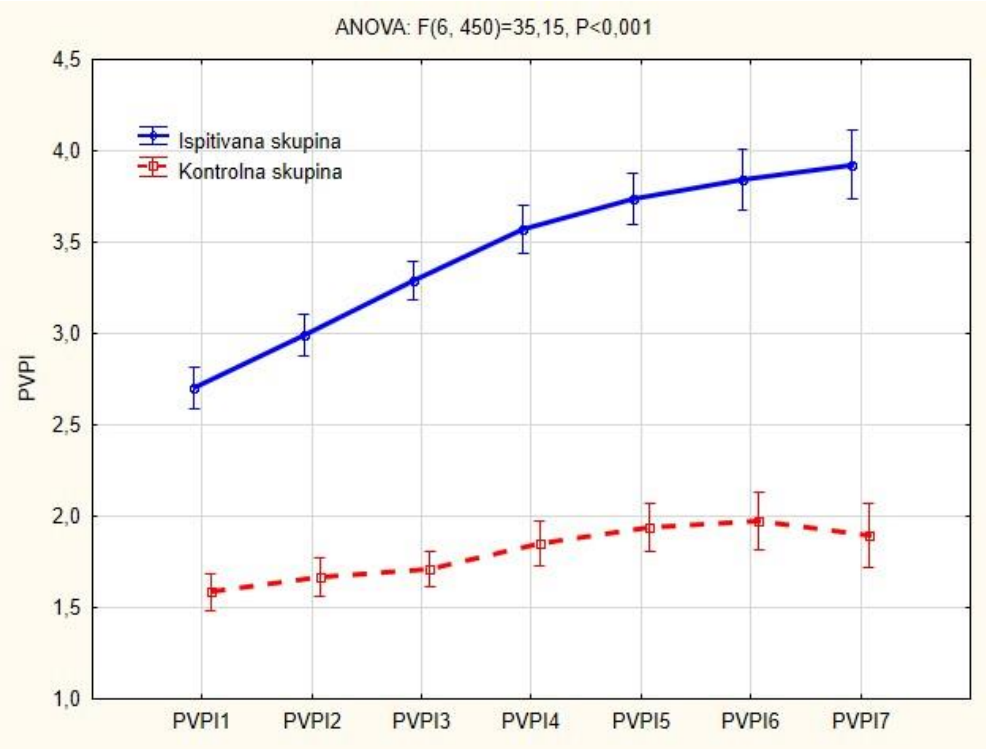
**Tablica 8.** Razlike između ispitivane i kontrolne skupine u izmjerenim vrijednostima PVPI. Nezavisni t-test.

Legenda: df = (df - *degress of freedom*) = stupanj slobode; N = broj bolesnika; P = razina značajnosti; PVPI = (PVPI - *pulmonary vascular permeability index*) = plućni žilni permeabilni indeks; SD = standardna devijacija; t = t vrijednost u nezavisnom t testu.

| | Skupina | N | Aritmetička sredina | SD | t | df | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PVPI 1 | Ispitivana | 50 | 2,84 | 0,48 | 16,86 | 98,00 | <0,001 |
| | Kontrolna | 50 | 1,58 | 0,23 | | | |
| PVPI 2 | Ispitivana | 50 | 3,16 | 0,47 | 20,08 | 98,00 | <0,001 |
| | Kontrolna | 50 | 1,65 | 0,24 | | | |
| PVPI 3 | Ispitivana | 50 | 3,47 | 0,44 | 24,60 | 98,00 | <0,001 |
| | Kontrolna | 50 | 1,70 | 0,25 | | | |
| PVPI 4 | Ispitivana | 50 | 3,78 | 0,52 | 22,44 | 98,00 | <0,001 |
| | Kontrolna | 50 | 1,83 | 0,33 | | | |
| PVPI 5 | Ispitivana | 50 | 4,00 | 0,58 | 20,98 | 98,00 | <0,001 |
| | Kontrolna | 50 | 1,92 | 0,40 | | | |
| PVPI 6 | Ispitivana | 48 | 4,13 | 0,69 | 17,98 | 93,00 | <0,001 |
| | Kontrolna | 47 | 1,96 | 0,46 | | | |
| PVPI 7 | Ispitivana | 36 | 3,93 | 0,72 | 15,79 | 75,00 | <0,001 |
| | Kontrolna | 41 | 1,90 | 0,38 | | | |

U svim promatranim vremenskim točkama statistički značajno su veće vrijednosti PVPI u ispitivanoj skupini s naznakom da je razlika između skupina veća kako vrijeme odmiče.

Razlika u dinamici PVPI tijekom promatranog sedmodnevnog vremenskog razdoblja prikazana je slikom 4.




**Slika 4.** Razlika u dinamici PVPI u odnosu na ispitivanu skupinu. ANOVA za ponavljana mjerenja.

Dodatno je potvrđena značajna razlika u dinamici analizom varijance za ponavljana mjerenja ($P<0,001$).

Tablica 9 prikazuje razlike u izmjerenim vrijednostima EVLW između ispitivane i kontrolne skupine tijekom sedmodnevnog perioda.

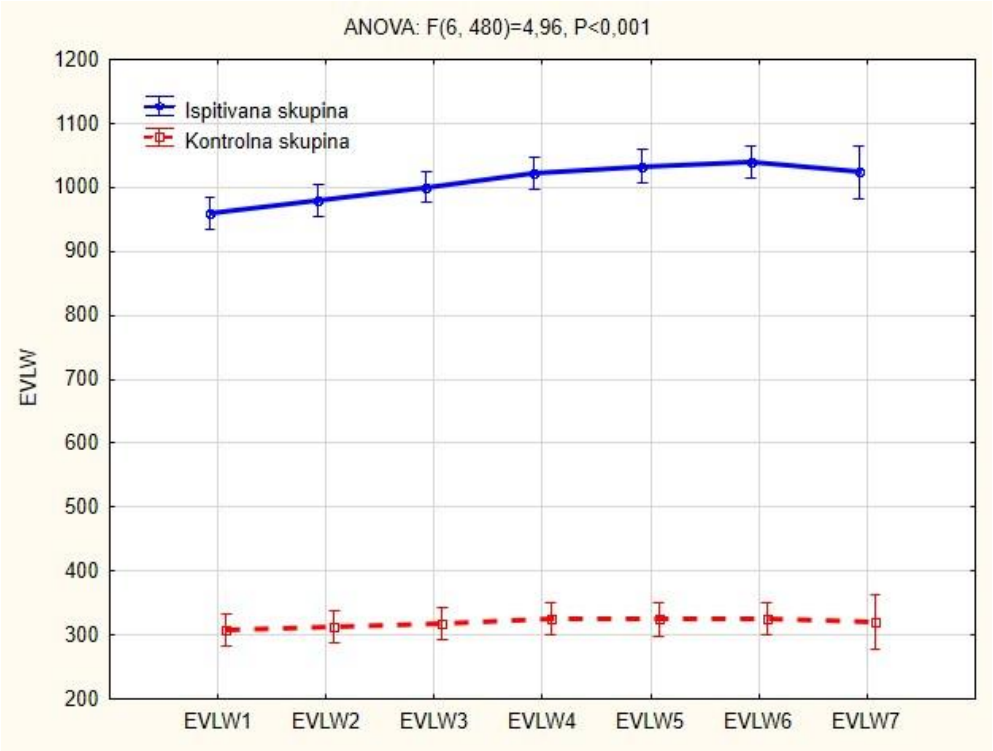
**Tablica 9.** Razlike između ispitivane i kontrolne skupine u izmjerenim vrijednostima EVLW. Nezavisni t-test.

Legenda: df = (df - *degress of freedom*) = stupanj slobode; EVLW = (EVLW - *ekstravascular lung water*) = izvanžilna plućna tekućina; N = broj bolesnika; P = razina značajnosti; SD = standardna devijacija; t = t vrijednost u nezavisnom t testu.

| | Skupina | N | Aritmetička sredina | SD | t | df | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EVLW 1 | Ispitivana | 50 | 990,10 | 125,38 | 28,21 | 98,00 | <0,001 |
| | Kontrolna | 50 | 347,00 | 101,34 | | | |
| EVLW 2 | Ispitivana | 50 | 1013,80 | 132,34 | 27,95 | 98,00 | <0,001 |
| | Kontrolna | 50 | 352,72 | 102,31 | | | |
| EVLW 3 | Ispitivana | 50 | 1037,64 | 140,35 | 27,73 | 98,00 | <0,001 |
| | Kontrolna | 50 | 357,14 | 102,04 | | | |
| EVLW 4 | Ispitivana | 50 | 1058,00 | 141,95 | 27,79 | 98,00 | <0,001 |
| | Kontrolna | 50 | 365,58 | 104,40 | | | |
| EVLW 5 | Ispitivana | 50 | 1069,92 | 143,33 | 28,00 | 98,00 | <0,001 |
| | Kontrolna | 50 | 365,14 | 105,50 | | | |
| EVLW 6 | Ispitivana | 50 | 1077,34 | 144,67 | 28,92 | 95,00 | <0,001 |
| | Kontrolna | 47 | 352,85 | 95,47 | | | |
| EVLW 7 | Ispitivana | 41 | 1023,66 | 182,49 | 23,47 | 80,00 | <0,001 |
| | Kontrolna | 41 | 321,20 | 58,43 | | | |

U svim promatranim vremenskim točkama statistički značajno su veće vrijednosti EVLW u ispitivanoj skupini.

Razlika u dinamici EVLW tijekom promatranog sedmodnevnog vremenskog razdoblja prikazana je slikom 5.




**Slika 5.** Razlika u dinamici EVLW u odnosu na ispitivanu skupinu. ANOVA za ponavljana mjerenja.

Dodatno je potvrđena značajna razlika u dinamici analizom varijance za ponavljana mjerenja ($P<0,001$).

Tablica 10 prikazuje razlike u izmjerenim vrijednostima EVLWI između ispitivane i kontrolne skupine tijekom sedmodnevnog perioda.

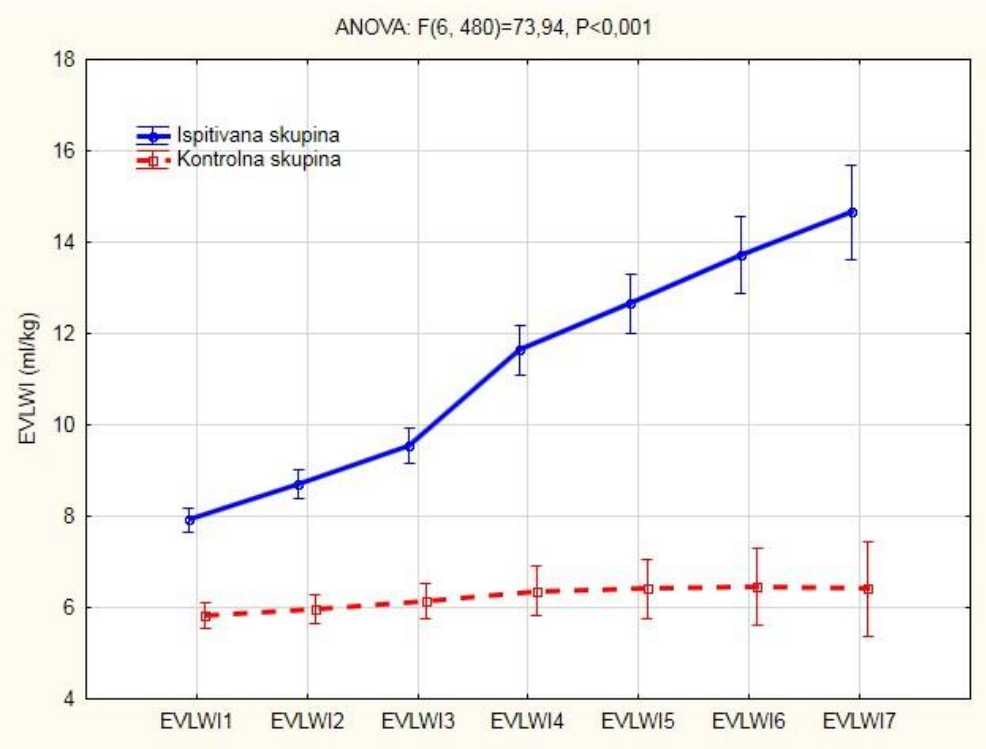
**Tablica 10.** Razlike između ispitivane i kontrolne skupine u izmjerenim vrijednostima EVLWI. Nezavisni t-test.

Legenda: df = (df - *degress of freedom*) = stupnjevi slobode; EVLWI = (EVLWI – *extra vascular lung water index*) = indeks izvanžilne plućne tekućine; N = broj bolesnika; P = razina značajnosti; SD = standardna devijacija; t = t vrijednost u nezavisnom t testu.

| | Skupina | N | Aritmetička sredina | SD | t | df | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EVLWI 1 | Ispitivana | 50 | 8,09 | 1,02 | 12,54 | 98,00 | <0,001 |
| | Kontrolna | 50 | 5,90 | 0,71 | | | |
| EVLWI 2 | Ispitivana | 50 | 9,01 | 1,52 | 12,58 | 98,00 | <0,001 |
| | Kontrolna | 50 | 6,02 | 0,71 | | | |
| EVLWI 3 | Ispitivana | 50 | 9,95 | 2,02 | 12,58 | 98,00 | <0,001 |
| | Kontrolna | 50 | 6,16 | 0,68 | | | |
| EVLWI 4 | Ispitivana | 50 | 12,19 | 2,61 | 15,07 | 98,00 | <0,001 |
| | Kontrolna | 50 | 6,40 | 0,76 | | | |
| EVLWI 5 | Ispitivana | 50 | 13,45 | 3,23 | 14,79 | 98,00 | <0,001 |
| | Kontrolna | 50 | 6,48 | 0,81 | | | |
| EVLWI 6 | Ispitivana | 50 | 14,77 | 4,20 | 13,24 | 95,00 | <0,001 |
| | Kontrolna | 47 | 6,51 | 0,80 | | | |
| EVLWI 7 | Ispitivana | 41 | 14,67 | 4,64 | 11,21 | 80,00 | <0,001 |
| | Kontrolna | 41 | 6,41 | 0,84 | | | |

U svim promatranim vremenskim točkama statistički značajno su veće vrijednosti EVLWI u ispitivanoj skupini s naznakom da je razlika između skupina veća kako vrijeme odmiče.

Razlika u dinamici EVLWI tijekom promatranog sedmodnevnog vremenskog razdoblja prikazana je slikom 6.




**Slika 6.** Razlika u dinamici EVLWI u odnosu na ispitivanu skupinu. ANOVA za ponavljana mjerenja.

Dodatno je potvrđena značajna razlika u dinamici analizom varijance za ponavljana mjerenja (P<0,001).

**Tablica 11.** Povezanost između izmjerenih vrijednosti EVLW, EVLWI, PVPI i serumske koncentracije albumina u ispitivanoj skupini. Pearsonovi koeficijenti korelacije.

| | | Albumin 1 dan | Albumin 2 dan | Albumin 3 dan | Albumin 4 dan | Albumin 5 dan | Albumin 6 dan | Albumin 7 dan |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EVLW 1 | Korelacijski koeficijent r | -0,375 | -0,388 | -0,387 | -0,368 | -0,369 | -0,365 | -0,185 |
| | P | 0,007 | 0,005 | 0,006 | 0,009 | 0,008 | 0,011 | 0,280 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 2 | Korelacijski koeficijent r | -0,388 | -0,404 | -0,402 | -0,380 | -0,377 | -0,370 | -0,167 |
| | P | 0,005 | 0,004 | 0,004 | 0,006 | 0,007 | 0,010 | 0,331 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 3 | Korelacijski koeficijent r | -0,390 | -0,413 | -0,417 | -0,380 | -0,377 | -0,369 | -0,139 |
| | P | 0,005 | 0,003 | 0,003 | 0,006 | 0,007 | 0,010 | 0,419 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 4 | Korelacijski koeficijent r | -0,325 | -0,363 | -0,373 | -0,342 | -0,374 | -0,386 | -0,151 |
| | P | 0,021 | 0,010 | 0,008 | 0,015 | 0,007 | 0,007 | 0,380 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 5 | Korelacijski koeficijent r | -0,333 | -0,369 | -0,380 | -0,346 | -0,377 | -0,381 | -0,147 |
| | P | 0,018 | 0,008 | 0,006 | 0,014 | 0,007 | 0,008 | 0,392 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 6 | Korelacijski koeficijent r | -0,337 | -0,371 | -0,382 | -0,346 | -0,379 | -0,377 | -0,126 |
| | P | 0,017 | 0,008 | 0,006 | 0,014 | 0,007 | 0,008 | 0,462 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 7 | Korelacijski koeficijent r | 0,100 | 0,057 | 0,006 | -0,026 | -0,104 | -0,063 | -0,004 |
| | P | 0,532 | 0,723 | 0,972 | 0,874 | 0,517 | 0,704 | 0,981 |
| | N | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 | 39 | 36 |
| EVLWI 1 | Korelacijski koeficijent r | -0,329 | -0,393 | -0,443 | -0,459 | -0,498 | -0,518 | -0,404 |
| | P | 0,020 | 0,005 | 0,001 | 0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,015 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 2 | Korelacijski koeficijent r | -0,377 | -0,460 | -0,518 | -0,500 | -0,539 | -0,542 | -0,475 |
| | P | 0,007 | 0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,003 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 3 | Korelacijski koeficijent r | -0,298 | -0,388 | -0,460 | -0,443 | -0,508 | -0,498 | -0,439 |
| | P | 0,035 | 0,005 | 0,001 | 0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,007 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 4 | Korelacijski koeficijent r | -0,236 | -0,340 | -0,401 | -0,412 | -0,479 | -0,452 | -0,300 |
| | P | 0,099 | 0,016 | 0,004 | 0,003 | <0,001 | 0,001 | 0,075 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EVLWI 5 | Korelacijski koeficijent r | -0,262 | -0,374 | -0,427 | -0,455 | -0,521 | -0,508 | -0,303 |
| | P | 0,066 | 0,007 | 0,002 | 0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,072 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 6 | Korelacijski koeficijent r | -0,260 | -0,371 | -0,428 | -0,459 | -0,510 | -0,514 | -0,296 |
| | P | 0,068 | 0,008 | 0,002 | 0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,080 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 7 | Korelacijski koeficijent r | 0,090 | -0,077 | -0,158 | -0,248 | -0,366 | -0,348 | -0,282 |
| | P | 0,576 | 0,631 | 0,323 | 0,118 | 0,019 | 0,030 | 0,096 |
| | N | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 | 39 | 36 |
| PVPI 1 | Korelacijski koeficijent r | -0,049 | -0,182 | -0,202 | -0,287 | -0,370 | -0,436 | -0,322 |
| | P | 0,738 | 0,205 | 0,159 | 0,043 | 0,008 | 0,002 | 0,055 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 2 | Korelacijski koeficijent r | -0,099 | -0,225 | -0,231 | -0,276 | -0,367 | -0,418 | -0,152 |
| | P | 0,495 | 0,116 | 0,106 | 0,052 | 0,009 | 0,003 | 0,377 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 3 | Korelacijski koeficijent r | -0,178 | -0,284 | -0,299 | -0,324 | -0,382 | -0,448 | -0,088 |
| | P | 0,217 | 0,045 | 0,035 | 0,022 | 0,006 | 0,001 | 0,609 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 4 | Korelacijski koeficijent r | -0,194 | -0,319 | -0,337 | -0,367 | -0,442 | -0,509 | -0,168 |
| | P | 0,176 | 0,024 | 0,017 | 0,009 | 0,001 | <0,001 | 0,327 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 5 | Korelacijski koeficijent r | -0,252 | -0,381 | -0,409 | -0,433 | -0,521 | -0,579 | -0,258 |
| | P | 0,077 | 0,006 | 0,003 | 0,002 | <0,001 | <0,001 | 0,129 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 6 | Korelacijski koeficijent r | -0,314 | -0,436 | -0,457 | -0,471 | -0,556 | -0,594 | -0,297 |
| | P | 0,030 | 0,002 | 0,001 | 0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,079 |
| | N | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 36 |
| PVPI 7 | Korelacijski koeficijent r | 0,097 | -0,001 | -0,071 | -0,079 | -0,225 | -0,257 | -0,236 |
| | P | 0,574 | 0,994 | 0,679 | 0,647 | 0,186 | 0,130 | 0,167 |
| | N | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 |

Tablica 11. prikazuje međusobne korelacije između izmjerenih vrijednosti EVLW, EVLWI, PVPI i serumske koncentracije albumina u ispitivanoj skupini. Crvenom bojom su označeni značajni korelacijski koeficijenti koji su za sve označene vrijednosti negativni (veće vrijednosti EVLW, EVLWI i PVPI su povezane s nižim vrijednostima serumskih albumina). Ovi korelacijski koeficijenti su uglavnom srednje jakosti (raspon od -0,300 do -0,600).

**Tablica 12.** Povezanost između izmjerenih vrijednosti EVLW, EVLWI i PVPI s CRP u ispitivanoj skupini. Pearsonovi koeficijenti korelacije.

| | | CRP 1 dan | CRP 2 dan | CRP 3 dan | CRP 4 dan | CRP 5 dan | CRP 6 dan | CRP 7 dan |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EVLW 1 | Korelacijski koeficijent r | 0,456 | 0,490 | 0,522 | 0,526 | 0,511 | 0,521 | 0,571 |
| | P | 0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 2 | Korelacijski koeficijent r | 0,458 | 0,492 | 0,529 | 0,533 | 0,519 | 0,527 | 0,595 |
| | P | 0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 3 | Korelacijski koeficijent r | 0,437 | 0,477 | 0,521 | 0,521 | 0,507 | 0,510 | 0,618 |
| | P | 0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 4 | Korelacijski koeficijent r | 0,427 | 0,467 | 0,512 | 0,513 | 0,506 | 0,508 | 0,590 |
| | P | 0,002 | 0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 5 | Korelacijski koeficijent r | 0,432 | 0,474 | 0,520 | 0,519 | 0,512 | 0,513 | 0,594 |
| | P | 0,002 | 0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 6 | Korelacijski koeficijent r | 0,446 | 0,488 | 0,533 | 0,530 | 0,524 | 0,525 | 0,601 |
| | P | 0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 7 | Korelacijski koeficijent r | 0,165 | 0,209 | 0,272 | 0,237 | 0,236 | 0,225 | 0,157 |
| | P | 0,302 | 0,190 | 0,085 | 0,135 | 0,137 | 0,168 | 0,361 |
| | N | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 | 39 | 36 |
| EVLWI 1 | Korelacijski koeficijent r | 0,440 | 0,444 | 0,449 | 0,446 | 0,446 | 0,492 | 0,463 |
| | P | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | <0,001 | 0,004 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 2 | Korelacijski koeficijent r | 0,372 | 0,409 | 0,419 | 0,413 | 0,406 | 0,450 | 0,482 |
| | P | 0,008 | 0,003 | 0,002 | 0,003 | 0,003 | 0,001 | 0,003 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 3 | Korelacijski koeficijent r | 0,363 | 0,399 | 0,407 | 0,397 | 0,394 | 0,437 | 0,513 |
| | P | 0,009 | 0,004 | 0,003 | 0,004 | 0,005 | 0,002 | 0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 4 | Korelacijski koeficijent r | 0,495 | 0,517 | 0,519 | 0,508 | 0,516 | 0,615 | 0,642 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EVLWI 5 | Korelacijski koeficijent r | 0,595 | 0,608 | 0,608 | 0,607 | 0,616 | 0,689 | 0,624 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 6 | Korelacijski koeficijent r | 0,655 | 0,671 | 0,666 | 0,670 | 0,681 | 0,747 | 0,696 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 7 | Korelacijski koeficijent r | 0,600 | 0,576 | 0,560 | 0,552 | 0,586 | 0,681 | 0,652 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 | 39 | 36 |
| PVPI 1 | Korelacijski koeficijent r | 0,314 | 0,322 | 0,323 | 0,327 | 0,323 | 0,393 | 0,211 |
| | P | 0,026 | 0,022 | 0,022 | 0,020 | 0,022 | 0,006 | 0,217 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 2 | Korelacijski koeficijent r | 0,500 | 0,516 | 0,533 | 0,531 | 0,523 | 0,591 | 0,411 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,013 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 3 | Korelacijski koeficijent r | 0,513 | 0,557 | 0,577 | 0,585 | 0,576 | 0,624 | 0,339 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,043 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 4 | Korelacijski koeficijent r | 0,548 | 0,586 | 0,605 | 0,613 | 0,611 | 0,660 | 0,441 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,007 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 5 | Korelacijski koeficijent r | 0,644 | 0,664 | 0,675 | 0,682 | 0,688 | 0,743 | 0,541 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 6 | Korelacijski koeficijent r | 0,730 | 0,742 | 0,748 | 0,760 | 0,769 | 0,782 | 0,663 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 36 |
| PVPI 7 | Korelacijski koeficijent r | 0,609 | 0,609 | 0,608 | 0,629 | 0,659 | 0,684 | 0,670 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 |

Tablica 12. prikazuje međusobne korelacije između izmjerenih vrijednosti PVPI, EVLW i EVLWI i CRP-a u ispitivanoj skupini. Crvenom bojom su označeni značajni korelacijski koeficijenti koji su za sve označene vrijednosti pozitivni (veće vrijednosti EVLW, EVLWI i PVPI su povezane s većim vrijednostima CRP-a). Ovi korelacijski koeficijenti su uglavnom srednje jakosti (raspon od 0,300 do 0,600), ali ih ima i nekoliko koje možemo svrstati i u jake korelacije (r>0,600) poput korelacije EVLWI 7 i CRP 7 i 8. EVLW 7 nije značajno korelirao ni sa jednim vrijednostima CRP-a.

**Tablica 13.** Povezanost između izmjerenih vrijednosti EVLW, EVLWI i PVPI s $PaO_2$ / $FiO_2$ u ispitivanoj skupini. Pearsonovi koeficijenti korelacije.

| | | PaO2/FiO2 1 dan | PaO2/FiO2 2 dan | PaO2/FiO2 3 dan | PaO2/FiO2 4 dan | PaO2/FiO2 5 dan | PaO2/FiO2 6 dan | PaO2/FiO2 7 dan |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EVLW 1 | Korelacijski koeficijent r | -0,331 | -0,404 | -0,265 | -0,507 | -0,548 | -0,603 | -0,481 |
| | P | 0,019 | 0,004 | 0,063 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,003 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 2 | Korelacijski koeficijent r | -0,345 | -0,416 | -0,288 | -0,523 | -0,574 | -0,615 | -0,495 |
| | P | 0,014 | 0,003 | 0,042 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,002 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 3 | Korelacijski koeficijent r | -0,371 | -0,449 | -0,319 | -0,515 | -0,579 | -0,608 | -0,513 |
| | P | 0,008 | 0,001 | 0,024 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 4 | Korelacijski koeficijent r | -0,372 | -0,459 | -0,332 | -0,524 | -0,594 | -0,630 | -0,510 |
| | P | 0,008 | 0,001 | 0,019 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 5 | Korelacijski koeficijent r | -0,370 | -0,454 | -0,315 | -0,506 | -0,583 | -0,637 | -0,524 |
| | P | 0,008 | 0,001 | 0,026 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 6 | Korelacijski koeficijent r | -0,350 | -0,434 | -0,297 | -0,498 | -0,580 | -0,648 | -0,515 |
| | P | 0,013 | 0,002 | 0,036 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 7 | Korelacijski koeficijent r | -0,199 | -0,269 | -0,176 | -0,287 | -0,287 | -0,265 | 0,017 |
| | P | 0,213 | 0,089 | 0,271 | 0,068 | 0,069 | 0,103 | 0,923 |
| | N | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 | 39 | 36 |
| EVLWI 1 | Korelacijski koeficijent r | -0,253 | -0,238 | -0,227 | -0,381 | -0,445 | -0,571 | -0,401 |
| | P | 0,076 | 0,096 | 0,112 | 0,006 | 0,001 | <0,001 | 0,015 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 2 | Korelacijski koeficijent r | -0,448 | -0,437 | -0,381 | -0,509 | -0,573 | -0,640 | -0,537 |
| | P | 0,001 | 0,002 | 0,006 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 3 | Korelacijski koeficijent r | -0,469 | -0,490 | -0,396 | -0,571 | -0,616 | -0,642 | -0,598 |
| | P | 0,001 | <0,001 | 0,004 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 4 | Korelacijski koeficijent r | -0,513 | -0,544 | -0,438 | -0,698 | -0,750 | -0,710 | -0,736 |
| | P | <0,001 | <0,001 | 0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EVLWI 5 | Korelacijski koeficijent r | -0,523 | -0,566 | -0,450 | -0,725 | -0,792 | -0,787 | -0,711 |
| | P | <0,001 | <0,001 | 0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 6 | Korelacijski koeficijent r | -0,532 | -0,558 | -0,457 | -0,730 | -0,794 | -0,828 | -0,709 |
| | P | <0,001 | <0,001 | 0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 7 | Korelacijski koeficijent r | -0,333 | -0,436 | -0,397 | -0,678 | -0,744 | -0,773 | -0,740 |
| | P | 0,033 | 0,004 | 0,010 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 | 39 | 36 |
| PVPI 1 | Korelacijski koeficijent r | -0,224 | -0,183 | -0,088 | -0,394 | -0,434 | -0,400 | -0,236 |
| | P | 0,118 | 0,203 | 0,543 | 0,005 | 0,002 | 0,005 | 0,165 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 2 | Korelacijski koeficijent r | -0,349 | -0,296 | -0,205 | -0,511 | -0,588 | -0,581 | -0,333 |
| | P | 0,013 | 0,037 | 0,153 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,047 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 3 | Korelacijski koeficijent r | -0,382 | -0,329 | -0,214 | -0,504 | -0,558 | -0,639 | -0,367 |
| | P | 0,006 | 0,020 | 0,136 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,028 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 4 | Korelacijski koeficijent r | -0,375 | -0,405 | -0,298 | -0,561 | -0,611 | -0,713 | -0,498 |
| | P | 0,007 | 0,004 | 0,036 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,002 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 5 | Korelacijski koeficijent r | -0,346 | -0,403 | -0,327 | -0,609 | -0,684 | -0,811 | -0,647 |
| | P | 0,014 | 0,004 | 0,020 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 6 | Korelacijski koeficijent r | -0,321 | -0,368 | -0,288 | -0,603 | -0,726 | -0,873 | -0,773 |
| | P | 0,026 | 0,010 | 0,047 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 36 |
| PVPI 7 | Korelacijski koeficijent r | -0,020 | -0,070 | -0,006 | -0,379 | -0,545 | -0,815 | -0,801 |
| | P | 0,906 | 0,687 | 0,973 | 0,023 | 0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 |

Tablica 13. prikazuje međusobne korelacije između izmjerenih vrijednosti EVLW, EVLWI i PVPI s $PaO_2$ /$FiO_2$ u ispitivanoj skupini. Crvenom bojom su označeni značajni korelacijski koeficijenti koji su za sve označene vrijednosti negativni (veće vrijednosti EVLW, EVLWI i PVPI su povezane s nižim vrijednostima $PaO_2/FiO_2$). Ovi korelacijski koeficijenti su uglavnom srednje jakosti (raspon od -0,300 do -0,600) ali ih ima i nekoliko koje možemo svrstati i u jake negativne korelacije (r<-0,600).

**Tablica 14.** Povezanost između izmjerenih vrijednosti EVLW, EVLWI i PVPI s popustljivosti pluća u ispitivanoj skupini. Pearsonovi koeficijenti korelacije.

| | | Popustljivost pluća 1 dan | Popustljivost pluća 2 dan | Popustljivost pluća 3 dan | Popust - ljivost pluća 4 dan | Popustljivost pluća 5 dan | Popustljivost pluća 6 dan | Popustljivost pluća 7 dan |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EVLW 1 | Korelacijski koeficijent r | -0,643 | -0,648 | -0,657 | -0,650 | -0,659 | -0,658 | -0,660 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 2 | Korelacijski koeficijent r | -0,653 | -0,658 | -0,669 | -0,661 | -0,670 | -0,669 | -0,686 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 3 | Korelacijski koeficijent r | -0,608 | -0,613 | -0,621 | -0,615 | -0,627 | -0,631 | -0,667 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 4 | Korelacijski koeficijent r | -0,633 | -0,640 | -0,641 | -0,632 | -0,643 | -0,658 | -0,701 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 5 | Korelacijski koeficijent r | -0,647 | -0,653 | -0,649 | -0,642 | -0,652 | -0,671 | -0,729 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 6 | Korelacijski koeficijent r | -0,652 | -0,658 | -0,654 | -0,651 | -0,662 | -0,680 | -0,728 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 7 | Korelacijski koeficijent r | -0,259 | -0,279 | -0,273 | -0,283 | -0,259 | -0,223 | -0,203 |
| | P | 0,102 | 0,078 | 0,084 | 0,073 | 0,102 | 0,172 | 0,234 |
| | N | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 | 39 | 36 |
| EVLWI 1 | Korelacijski koeficijent r | -0,355 | -0,370 | -0,372 | -0,386 | -0,409 | -0,457 | -0,254 |
| | P | 0,011 | 0,008 | 0,008 | 0,006 | 0,003 | 0,001 | 0,134 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 2 | Korelacijski koeficijent r | -0,402 | -0,413 | -0,425 | -0,439 | -0,479 | -0,498 | -0,341 |
| | P | 0,004 | 0,003 | 0,002 | 0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,042 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 3 | Korelacijski koeficijent r | -0,445 | -0,452 | -0,467 | -0,489 | -0,526 | -0,514 | -0,437 |
| | P | 0,001 | 0,001 | 0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,008 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 4 | Korelacijski koeficijent r | -0,596 | -0,599 | -0,633 | -0,668 | -0,685 | -0,663 | -0,623 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EVLWI 5 | Korelacijski koeficijent r | -0,663 | -0,672 | -0,690 | -0,725 | -0,745 | -0,745 | -0,638 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 6 | Korelacijski koeficijent r | -0,664 | -0,673 | -0,688 | -0,711 | -0,743 | -0,754 | -0,642 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 7 | Korelacijski koeficijent r | -0,650 | -0,663 | -0,682 | -0,686 | -0,712 | -0,707 | -0,700 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 | 39 | 36 |
| PVPI 1 | Korelacijski koeficijent r | -0,287 | -0,273 | -0,290 | -0,284 | -0,360 | -0,332 | -0,128 |
| | P | 0,043 | 0,055 | 0,041 | 0,045 | 0,010 | 0,021 | 0,458 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 2 | Korelacijski koeficijent r | -0,569 | -0,563 | -0,565 | -0,556 | -0,621 | -0,607 | -0,418 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,011 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 3 | Korelacijski koeficijent r | -0,519 | -0,511 | -0,523 | -0,513 | -0,599 | -0,602 | -0,333 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,047 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 4 | Korelacijski koeficijent r | -0,604 | -0,596 | -0,612 | -0,600 | -0,676 | -0,684 | -0,484 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,003 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 5 | Korelacijski koeficijent r | -0,681 | -0,675 | -0,688 | -0,670 | -0,755 | -0,780 | -0,623 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 6 | Korelacijski koeficijent r | -0,728 | -0,729 | -0,733 | -0,717 | -0,797 | -0,829 | -0,731 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 36 |
| PVPI 7 | Korelacijski koeficijent r | -0,752 | -0,752 | -0,747 | -0,719 | -0,776 | -0,792 | -0,828 |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 |

Tablica 14. prikazuje međusobne korelacije između izmjerenih vrijednosti EVLW, EVLWI i PVPI s popustljivosti pluća u ispitivanoj skupini. Crvenom bojom su označeni značajni korelacijski koeficijenti koji su za sve označene vrijednosti negativni (veće vrijednosti EVLW, EVLWI i PVPI su povezane s nižim vrijednostima popustljivosti pluća). Ovi korelacijski koeficijenti su uglavnom jake negativne korelacije (vrijednosti koeficijenta korelacije r manje od -0,600), ali nalaze se i srednje jake negativne korelacije (vrijednosti od -0,300 do -0,600), osobito u početnim mjerenjima.

**Tablica 15.** Povezanost između izmjerenih vrijednosti EVLW, EVLWI i PVPI s $PaCO_2$ u ispitivanoj skupini. Pearsonovi koeficijenti korelacije.

| | | PaCO2 1 dan | PaCO2 2 dan | PaCO2 3 dan | PaCO2 4 dan | PaCO2 5 dan | PaCO2 6 dan | PaCO2 7 dan |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EVLW 1 | Korelacijski koeficijent r | -0,019 | 0,044 | 0,269 | 0,517 | 0,445 | 0,534 | 0,618 |
| | P | 0,896 | 0,764 | 0,059 | <0,001 | 0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 47 | 35 |
| EVLW 2 | Korelacijski koeficijent r | -0,039 | 0,026 | 0,211 | 0,468 | 0,413 | 0,518 | 0,637 |
| | P | 0,787 | 0,856 | 0,141 | 0,001 | 0,003 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 47 | 35 |
| EVLW 3 | Korelacijski koeficijent r | -0,002 | 0,013 | 0,132 | 0,388 | 0,338 | 0,474 | 0,627 |
| | P | 0,989 | 0,929 | 0,359 | 0,005 | 0,016 | 0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 47 | 35 |
| EVLW 4 | Korelacijski koeficijent r | -0,024 | 0,012 | 0,075 | 0,381 | 0,322 | 0,473 | 0,624 |
| | P | 0,871 | 0,933 | 0,605 | 0,006 | 0,023 | 0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 47 | 35 |
| EVLW 5 | Korelacijski koeficijent r | -0,041 | 0,017 | 0,048 | 0,364 | 0,316 | 0,476 | 0,639 |
| | P | 0,777 | 0,907 | 0,741 | 0,009 | 0,025 | 0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 47 | 35 |
| EVLW 6 | Korelacijski koeficijent r | -0,055 | 0,027 | 0,046 | 0,378 | 0,331 | 0,487 | 0,655 |
| | P | 0,706 | 0,854 | 0,753 | 0,007 | 0,019 | 0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 47 | 35 |
| EVLW 7 | Korelacijski koeficijent r | -0,361 | 0,079 | -0,006 | 0,156 | 0,100 | 0,006 | 0,025 |
| | P | 0,021 | 0,625 | 0,968 | 0,329 | 0,536 | 0,972 | 0,888 |
| | N | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 | 39 | 35 |
| EVLWI 1 | Korelacijski koeficijent r | -0,206 | -0,149 | 0,027 | 0,290 | 0,308 | 0,487 | 0,422 |
| | P | 0,152 | 0,303 | 0,853 | 0,041 | 0,030 | 0,001 | 0,011 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 47 | 35 |
| EVLWI 2 | Korelacijski koeficijent r | -0,137 | -0,117 | 0,022 | 0,354 | 0,337 | 0,440 | 0,555 |
| | P | 0,341 | 0,417 | 0,877 | 0,012 | 0,017 | 0,002 | 0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 47 | 35 |
| EVLWI 3 | Korelacijski koeficijent r | -0,150 | -0,086 | 0,020 | 0,323 | 0,367 | 0,430 | 0,626 |
| | P | 0,299 | 0,554 | 0,890 | 0,022 | 0,009 | 0,003 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 47 | 35 |
| EVLWI 4 | Korelacijski koeficijent r | -0,133 | -0,030 | 0,035 | 0,308 | 0,561 | 0,633 | 0,729 |
| | P | 0,359 | 0,835 | 0,808 | 0,030 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 47 | 35 |
| EVLWI 5 | Korelacijski koeficijent r | -0,165 | -0,032 | 0,076 | 0,379 | 0,590 | 0,698 | 0,738 |
| | P | 0,252 | 0,826 | 0,599 | 0,007 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 47 | 35 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EVLWI 6 | Korelacijski koeficijent r | -0,148 | -0,031 | 0,099 | 0,412 | 0,603 | 0,712 | 0,759 |
| | P | 0,305 | 0,829 | 0,495 | 0,003 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 47 | 35 |
| EVLWI 7 | Korelacijski koeficijent r | -0,127 | 0,003 | 0,045 | 0,317 | 0,637 | 0,683 | 0,796 |
| | P | 0,428 | 0,986 | 0,780 | 0,044 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 | 39 | 35 |
| PVPI 1 | Korelacijski koeficijent r | 0,078 | -0,117 | 0,210 | 0,212 | 0,436 | 0,461 | 0,095 |
| | P | 0,590 | 0,420 | 0,143 | 0,140 | 0,002 | 0,001 | 0,586 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 47 | 35 |
| PVPI 2 | Korelacijski koeficijent r | 0,044 | -0,062 | 0,217 | 0,397 | 0,536 | 0,593 | 0,286 |
| | P | 0,760 | 0,669 | 0,130 | 0,004 | <0,001 | <0,001 | 0,096 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 47 | 35 |
| PVPI 3 | Korelacijski koeficijent r | 0,106 | -0,134 | 0,280 | 0,438 | 0,518 | 0,643 | 0,266 |
| | P | 0,465 | 0,353 | 0,049 | 0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,122 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 47 | 35 |
| PVPI 4 | Korelacijski koeficijent r | 0,002 | -0,121 | 0,263 | 0,470 | 0,554 | 0,699 | 0,441 |
| | P | 0,989 | 0,402 | 0,065 | 0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,008 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 47 | 35 |
| PVPI 5 | Korelacijski koeficijent r | -0,048 | -0,067 | 0,217 | 0,440 | 0,587 | 0,769 | 0,635 |
| | P | 0,740 | 0,646 | 0,130 | 0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 47 | 35 |
| PVPI 6 | Korelacijski koeficijent r | -0,059 | -0,044 | 0,197 | 0,507 | 0,620 | 0,811 | 0,793 |
| | P | 0,689 | 0,768 | 0,180 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 47 | 35 |
| PVPI 7 | Korelacijski koeficijent r | -0,007 | 0,047 | 0,151 | 0,515 | 0,708 | 0,814 | 0,848 |
| | P | 0,965 | 0,784 | 0,380 | 0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 35 |

Tablica 15. prikazuje međusobne korelacije između izmjerenih vrijednosti EVLW, EVLWI i PVPI s $PaCO_2$ u ispitivanoj skupini. Crvenom bojom su označeni značajni korelacijski koeficijenti koji su za sve označene vrijednosti pozitivni (veće vrijednosti EVLW, EVLWI i PVPI su povezane s većim vrijednostima $PaCO_2$). Ovi korelacijski koeficijenti su uglavnom srednje jakosti (raspon od -0,300 do -0,600), ali ih ima i nekoliko koje možemo svrstati i u jake pozitivne korelacije (r>0,600).

**Tablica 16.** Povezanost između izmjerenih vrijednosti EVLW, EVLWI i PVPI s $PaO_2$ u ispitivanoj skupini. Pearsonovi koeficijenti korelacije.

| | | PaO2 1 dan | PaO2 2 dan | PaO2 3 dan | PaO2 4 dan | PaO2 5 dan | PaO2 6 dan | PaO2 7 dan |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EVLW 1 | Korelacijski koeficijent r | -0,012 | -0,010 | -0,220 | -0,283 | -0,119 | 0,002 | 0,081 |
| | P | 0,932 | 0,944 | 0,125 | 0,046 | 0,410 | 0,987 | 0,638 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 2 | Korelacijski koeficijent r | -0,016 | -0,024 | -0,220 | -0,287 | -0,146 | -0,012 | 0,061 |
| | P | 0,910 | 0,870 | 0,125 | 0,043 | 0,313 | 0,935 | 0,725 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 3 | Korelacijski koeficijent r | -0,075 | -0,044 | -0,213 | -0,272 | -0,178 | -0,056 | 0,047 |
| | P | 0,604 | 0,761 | 0,137 | 0,056 | 0,216 | 0,706 | 0,785 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 4 | Korelacijski koeficijent r | -0,062 | -0,029 | -0,194 | -0,279 | -0,198 | -0,053 | 0,081 |
| | P | 0,669 | 0,842 | 0,177 | 0,050 | 0,168 | 0,722 | 0,640 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 5 | Korelacijski koeficijent r | -0,061 | -0,010 | -0,160 | -0,255 | -0,196 | -0,058 | 0,032 |
| | P | 0,673 | 0,943 | 0,266 | 0,074 | 0,173 | 0,697 | 0,855 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 6 | Korelacijski koeficijent r | -0,033 | 0,007 | -0,145 | -0,251 | -0,179 | -0,038 | 0,068 |
| | P | 0,818 | 0,964 | 0,316 | 0,078 | 0,214 | 0,798 | 0,694 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLW 7 | Korelacijski koeficijent r | -0,436 | -0,103 | -0,223 | -0,253 | -0,163 | -0,059 | 0,149 |
| | P | 0,004 | 0,520 | 0,160 | 0,110 | 0,310 | 0,721 | 0,385 |
| | N | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 | 39 | 36 |
| EVLWI 1 | Korelacijski koeficijent r | -0,035 | -0,006 | -0,168 | -0,350 | -0,297 | -0,151 | -0,005 |
| | P | 0,810 | 0,965 | 0,244 | 0,013 | 0,037 | 0,305 | 0,977 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 2 | Korelacijski koeficijent r | -0,042 | -0,079 | -0,174 | -0,348 | -0,307 | -0,212 | <0,001 |
| | P | 0,773 | 0,585 | 0,228 | 0,013 | 0,030 | 0,148 | 0,999 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 3 | Korelacijski koeficijent r | -0,096 | -0,157 | -0,236 | -0,379 | -0,307 | -0,229 | -0,045 |
| | P | 0,509 | 0,275 | 0,098 | 0,007 | 0,030 | 0,118 | 0,796 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 4 | Korelacijski koeficijent r | -0,052 | -0,182 | -0,281 | -0,482 | -0,341 | -0,208 | -0,093 |
| | P | 0,722 | 0,205 | 0,048 | <0,001 | 0,015 | 0,155 | 0,589 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EVLWI 5 | Korelacijski koeficijent r | -0,053 | -0,173 | -0,258 | -0,491 | -0,375 | -0,240 | -0,081 |
| | P | 0,713 | 0,229 | 0,071 | <0,001 | 0,007 | 0,100 | 0,638 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 6 | Korelacijski koeficijent r | -0,073 | -0,167 | -0,270 | -0,502 | -0,389 | -0,235 | -0,025 |
| | P | 0,613 | 0,246 | 0,058 | <0,001 | 0,005 | 0,108 | 0,885 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| EVLWI 7 | Korelacijski koeficijent r | -0,013 | -0,209 | -0,352 | -0,497 | -0,353 | -0,308 | -0,090 |
| | P | 0,934 | 0,190 | 0,024 | 0,001 | 0,023 | 0,057 | 0,601 |
| | N | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 | 39 | 36 |
| PVPI 1 | Korelacijski koeficijent r | -0,077 | -0,150 | -0,174 | -0,369 | -0,292 | -0,196 | -0,134 |
| | P | 0,597 | 0,297 | 0,228 | 0,008 | 0,039 | 0,182 | 0,437 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 2 | Korelacijski koeficijent r | -0,057 | -0,081 | -0,200 | -0,341 | -0,216 | -0,053 | 0,006 |
| | P | 0,692 | 0,577 | 0,163 | 0,015 | 0,131 | 0,720 | 0,974 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 3 | Korelacijski koeficijent r | -0,007 | -0,030 | -0,122 | -0,393 | -0,315 | -0,155 | -0,021 |
| | P | 0,961 | 0,836 | 0,397 | 0,005 | 0,026 | 0,293 | 0,905 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 4 | Korelacijski koeficijent r | 0,024 | 0,018 | -0,150 | -0,434 | -0,387 | -0,206 | -0,062 |
| | P | 0,870 | 0,900 | 0,299 | 0,002 | 0,005 | 0,160 | 0,719 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 5 | Korelacijski koeficijent r | 0,074 | 0,015 | -0,140 | -0,434 | -0,418 | -0,231 | -0,115 |
| | P | 0,609 | 0,920 | 0,333 | 0,002 | 0,003 | 0,115 | 0,505 |
| | N | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 36 |
| PVPI 6 | Korelacijski koeficijent r | 0,148 | 0,040 | -0,100 | -0,413 | -0,368 | -0,236 | -0,105 |
| | P | 0,317 | 0,785 | 0,498 | 0,004 | 0,010 | 0,107 | 0,541 |
| | N | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 36 |
| PVPI 7 | Korelacijski koeficijent r | 0,264 | 0,106 | -0,133 | -0,231 | -0,051 | -0,042 | -0,047 |
| | P | 0,119 | 0,538 | 0,439 | 0,174 | 0,767 | 0,808 | 0,786 |
| | N | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 |

Tablica 16. prikazuje međusobne korelacije između izmjerenih vrijednosti EVLW, EVLWI i PVPI s $PaO_2$ u ispitivanoj skupini. Crvenom bojom su označeni značajni korelacijski koeficijenti koji su za sve označene vrijednosti negativni (veće vrijednosti EVLW, EVLWI i PVPI su povezane s nižim vrijednostima $PaO_2$). Ovi korelacijski koeficijenti su uglavnom srednje jakosti (raspon od -0,300 do -0,600).

Tablica 17 prikazuje razlike u izmjerenim vrijednostima PVPI između bolesnika s blagim ARDS-om koji su preživjeli i koji su umrli tjekom sedmodnevnog vremenskog perioda.

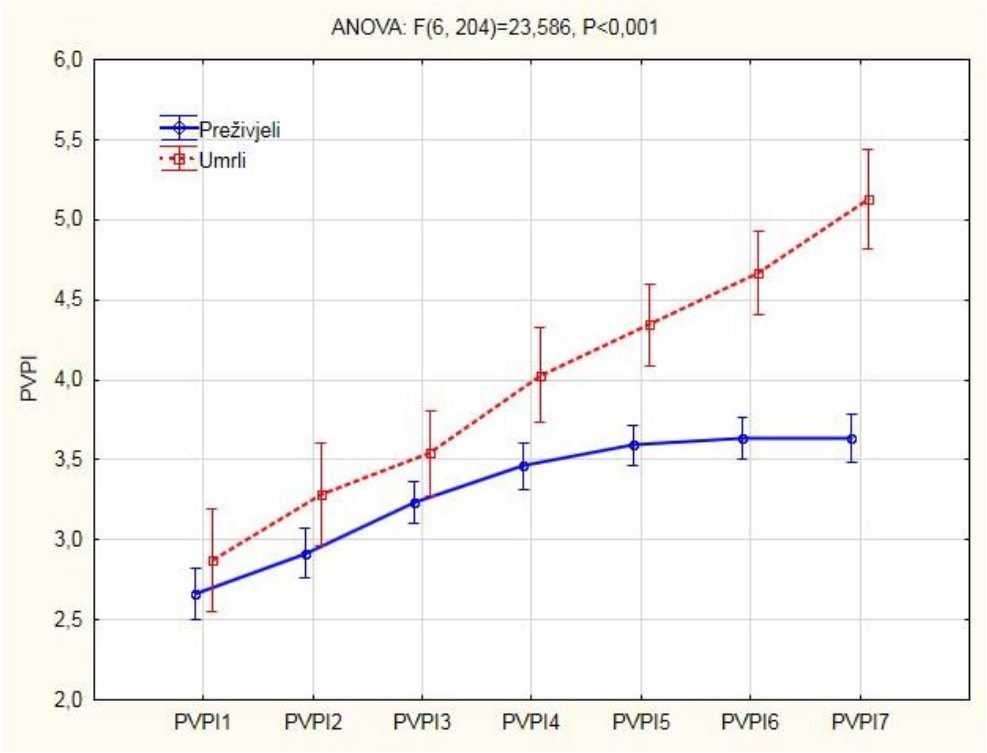
**Tablica 17.** Razlike u izmjerenim vrijednostima PVPI između bolesnika s blagim ARDS-om koji su preživjeli i koji su umrli. Nezavisni t-test.

Legenda: df = (df - *degress of freedom*) = stupnjevi slobode; N = broj bolesnika; P = razina značajnosti; PVPI = (PVPI - *pulmonary vascular permeability index*) = plućni žilni permeabilni indeks; SD = standardna devijacija; t = t vrijednost u nezavisnom t testu.

| | Skupina | N | Aritmetička sredina | SD | t | df | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PVPI 1 | Preživjeli | 29 | 2,66 | 0,35 | -3,42 | 48,00 | 0,001 |
| | Umrli | 21 | 3,09 | 0,52 | | | |
| PVPI 2 | Preživjeli | 29 | 2,92 | 0,42 | -5,22 | 48,00 | <0,001 |
| | Umrli | 21 | 3,49 | 0,33 | | | |
| PVPI 3 | Preživjeli | 29 | 3,23 | 0,35 | -5,78 | 48,00 | <0,001 |
| | Umrli | 21 | 3,80 | 0,34 | | | |
| PVPI 4 | Preživjeli | 29 | 3,46 | 0,40 | -7,48 | 48,00 | <0,001 |
| | Umrli | 21 | 4,22 | 0,28 | | | |
| PVPI 5 | Preživjeli | 29 | 3,59 | 0,35 | -10,46 | 48,00 | <0,001 |
| | Umrli | 21 | 4,56 | 0,27 | | | |
| PVPI 6 | Preživjeli | 29 | 3,64 | 0,35 | -12,44 | 46,00 | <0,001 |
| | Umrli | 19 | 4,87 | 0,30 | | | |
| PVPI 7 | Preživjeli | 29 | 3,63 | 0,42 | -8,90 | 34,00 | <0,001 |
| | Umrli | 7 | 5,13 | 0,28 | | | |

U svim promatranim vremenskim točkama statistički značajno su veće vrijednosti PVPI u umrlih s naznakom da je razlika između skupina veća kako vrijeme odmiče.

Slika 7 prikazuje razliku u dinamici PVPI u odnosu na ispitivane skupine prema ishodu tijekom promatranog sedmodnevnog vremenskog perioda.




**Slika 7.** Razlika u dinamici PVPI u odnosu na ispitivane skupine prema ishodu. ANOVA za ponavljana mjerenja.

Potvrđena je statistički značajna razlika u dinamici analizom varijance za ponavljana mjerenja ($P<0,001$).

Tablica 18 prikazuje razlike u izmjerenim vrijednostima EVLW između bolesnika s blagim ARDS-om koji su preživjeli i koji su umrli tjekom sedmodnevnog vremenskog perioda.

**Tablica 18.** Razlike u izmjerenim vrijednostima EVLW između bolesnika s blagim ARDS-om koji su preživjeli i koji su umrli. Nezavisni t-test.

Legenda: df = (df - *degress of freedom*) = stupnjevi slobode; EVLW = (EVLW - *extra-vascular lung water*) = izvanžilna plućna tekućina; N = broj bolesnika; P = razina značajnosti; SD = standardna devijacija; t = t vrijednost u nezavisnom t testu.

| | Skupina | N | Aritmetička sredina | SD | t | df | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EVLW 1 | Preživjeli | 29 | 928,45 | 90,55 | -4,98 | 48,00 | <0,001 |
| | Umrli | 21 | 1075,24 | 117,96 | | | |
| EVLW 2 | Preživjeli | 29 | 946,34 | 88,59 | -5,27 | 48,00 | <0,001 |
| | Umrli | 21 | 1106,95 | 127,32 | | | |
| EVLW 3 | Preživjeli | 29 | 966,72 | 80,43 | -5,19 | 48,00 | <0,001 |
| | Umrli | 21 | 1135,57 | 147,80 | | | |
| EVLW 4 | Preživjeli | 29 | 983,66 | 82,65 | -5,50 | 48,00 | <0,001 |
| | Umrli | 21 | 1160,67 | 143,94 | | | |
| EVLW 5 | Preživjeli | 29 | 994,69 | 83,60 | -5,52 | 48,00 | <0,001 |
| | Umrli | 21 | 1173,81 | 144,95 | | | |
| EVLW 6 | Preživjeli | 29 | 1001,45 | 84,46 | -5,51 | 48,00 | <0,001 |
| | Umrli | 21 | 1182,14 | 146,30 | | | |
| EVLW 7 | Preživjeli | 29 | 1001,90 | 89,33 | -1,19 | 39,00 | 0,240 |
| | Umrli | 12 | 1076,25 | 310,67 | | | |

U svim promatranim vremenskim točkama, osim zadnje, statistički značajno su veće vrijednosti EVLW u umrlih s naznakom da je razlika između skupina veća kako vrijeme odmiče.

Slika 8 prikazuje razliku u dinamici EVLW u odnosu na ispitivane skupine prema ishodu tijekom promatranog sedmodnevnog vremenskog perioda.

**Slika 8.** Razlika u dinamici EVLW u odnosu na ispitivane skupine prema ishodu. ANOVA za ponavljana mjerenja.

Nije potvrđena statistički značajna razlika u dinamici analizom varijance za ponavljana mjerenja (P=0,554).

Tablica 19 prikazuje razlike u izmjerenim vrijednostima EVLWI između bolesnika s blagim ARDS-om koji su preživjeli i koji su umrli tjekom sedmodnevnog vremenskog perioda.

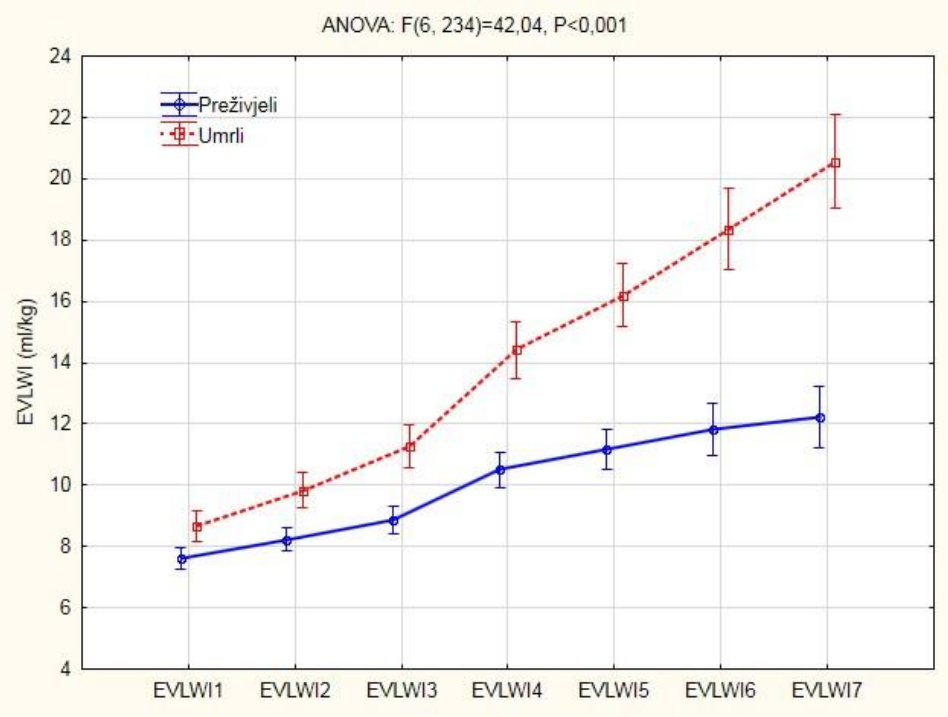
**Tablica 19.** Razlike u izmjerenim vrijednostima EVLWI između bolesnika s blagim ARDS-om koji su preživjeli i koji su umrli. Nezavisni t-test.

Legenda: df = (df - *degress of freedom*) = stupnjevi slobode; EVLWI = (EVLWI - *extra-vascular lung water index*) = indeks izvanžilne plućne vode; N = broj bolesnika; P = razina značajnosti; SD = standardna devijacija; t = t vrijednost u nezavisnom t testu.

| | Skupina | N | Aritmetička sredina | SD | t | df | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EVLWI 1 | Preživjeli | 29 | 7,62 | 0,83 | -4,60 | 48,00 | <0,001 |
| | Umrli | 21 | 8,75 | 0,89 | | | |
| EVLWI 2 | Preživjeli | 29 | 8,22 | 0,79 | -5,40 | 48,00 | <0,001 |
| | Umrli | 21 | 10,10 | 1,62 | | | |
| EVLWI 3 | Preživjeli | 29 | 8,86 | 0,75 | -5,80 | 48,00 | <0,001 |
| | Umrli | 21 | 11,46 | 2,25 | | | |
| EVLWI 4 | Preživjeli | 29 | 10,51 | 1,07 | -8,26 | 48,00 | <0,001 |
| | Umrli | 21 | 14,52 | 2,30 | | | |
| EVLWI 5 | Preživjeli | 29 | 11,18 | 1,28 | -10,40 | 48,00 | <0,001 |
| | Umrli | 21 | 16,57 | 2,36 | | | |
| EVLWI 6 | Preživjeli | 29 | 11,81 | 1,70 | -10,60 | 48,00 | <0,001 |
| | Umrli | 21 | 18,87 | 2,98 | | | |
| EVLWI 7 | Preživjeli | 29 | 12,22 | 1,57 | -9,24 | 39,00 | <0,001 |
| | Umrli | 12 | 20,57 | 4,28 | | | |

U svim promatranim vremenskim točkama statistički značajno su veće vrijednosti EVLWI u umrlih s naznakom da je razlika između skupina veća kako vrijeme odmiče.

Slika 9 prikazuje dinamiku EVLWI u odnosu na ispitivane skupine prema ishodu tijekom promatranog sedmodnevnog vremenskog perioda.




**Slika 9.** Razlika u dinamici EVLWI u odnosu na ispitivane skupine prema ishodu. ANOVA za ponavljana mjerenja.

Potvrđena je značajna razlika u dinamici analizom varijance za ponavljana mjerenja ($P<0,001$).

Tablica 20 prikazuje predviđanje ishoda obzirom na prva mjerenja EVLW, EVLWI i PVPI u bolesnika s blagim ARDS-om.

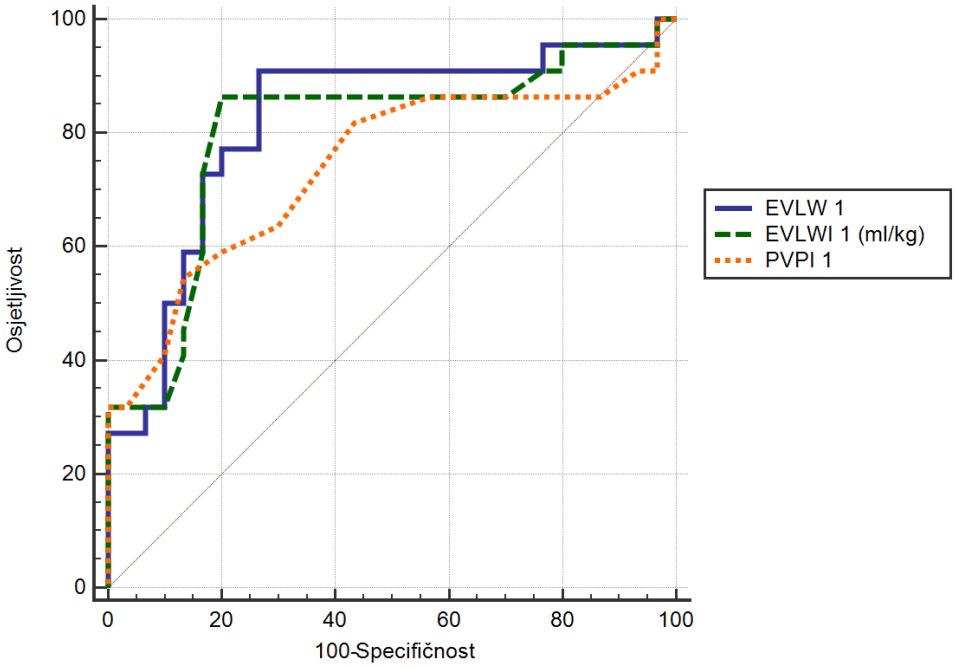
**Tablica 20.** Predviđanje ishoda obzirom na prva mjerenja EVLW, EVLWI i PVPI u bolesnika s blagim ARDS-om. Binarna logistička regresija.

Legenda: CI = (CI - *confidence interval*) ) = interval pouzdanosti; EVLW = (EVLW - *extra-vascular lung water*) = izvanžilna plućna tekućina; EVLWI = (EVLWI - *ekstravascular lung water index*) = indeks izvanžilne plućne tekućine; OR = (OR - *odds ratio*) = omjer šansi; P = razina značajnosti; PVPI = (PVPI - *pulmonary vascular permeability index*) = plućni žilni permeabilni indeks.

| | OR | 95% CI | | P |
|---|---|---|---|---|
| | | Donji | Gornji | |
| EVLW1 | 1,01 | 1,00 | 1,03 | 0,009 |
| EVLWI1 | 3,05 | 1,08 | 8,63 | 0,036 |
| PVPI1 | 13,81 | 1,68 | 113,26 | 0,014 |

Početno mjerenje je uzeto radi kliničke važnosti samog mjerenja te daljnjih kliničkih postupaka koje bi onda, na vrijeme, trebalo načiniti. PVPI i EVLWI su pokazali visoko statistički značajno predviđanje smrtnog ishoda s tim da je jedinično povećanje PVPI vrijednosti povećavalo šansu za smrtnim ishodom 13,81 puta, a EVLWI 3,05 puta. Iako značajna, prediktivna vrijednost EVLW je vrlo niska, te za jedinično povećanje EVLW, šanse za smrtnim ishodom rastu samo 1,01 puta ili 1%.

Slika 10 prikazuje usporedbu ROC krivulja u predviđanju ishoda obzirom na prva mjerenja EVLW, EVLWI i PVPI u bolesnika s blagim ARDS-om.




**Slika 10.** Uspoedba ROC krivulja u predviđanju ishoda obzirom na prva mjerenja EVLW, EVLWI i PVPI u bolesnika s blagim ARDS-om.

Legenda: ARDS = (ARDS - *acute respiratory distress syndrome*) = akutni respiratorni distres sindrom; EVLW = (EVLW - *ekstravascular lung water*) = izvanžilna plućna tekućina; EVLWI = (EVLWI - *ekstravascular lung water index*) = indeks izvanžilne plućne tekućine; PVPI = (PVPI - *pulmonary vascular permeability index*) = plućni žilni permeabilni indeks; ROC = (ROC - *receiver operating characteristic*) = osjetljivosti dijagnostičkog testa.

Tablica 21 prikazuje razlike ROC krivulja u predikciji ishoda obzirom na prva mjerenja EVLW, EVLWI i PVPI u bolesnika s blagim ARDS-om.

**Tablica 21.** Razlike ROC krivulja u predikciji ishoda obzirom na prva mjerenja EVLW, EVLWI i PVPI u bolesnika s blagim ARDS-om.

Legenda: AUC = (AUC - *area under the curve*) = područje ispod krivulje; CI = (CI - *confidence interval*) = interval pouzdanosti; EVLW = (EVLW - *ekstravascular lung water*) = izvanžilna plućna tekućina; EVLWI = (EVLWI - *ekstravascular lung water index*) = indeks izvanžilne plućne tekućine; PVPI = (PVPI - *pulmonary vascular permeability index*) = plućni žilni permeabilni indeks; SE = (SE - *standard error*) = standardna pogreška.

| **Pokazatelj** | **AUC** | **SE [a]** | **95% CI** |
|---|---|---|---|
| EVLW1 | 0,820 | 0,0642 | 0,688 - 0,912 |
| EVLWI1 | 0,802 | 0,0688 | 0,668 - 0,899 |
| PVPI1 | 0,741 | 0,0756 | 0,601 - 0,852 |

**Tablica 22.** Udvojena usporedba ROC krivulja

Legenda: EVLW = (EVLW - *ekstravascular lung water*) = izvanžilna plućna tekućina; EVLWI = (EVLWI - *ekstravascular lung water index*) = indeks izvanžilne plućne tekućine; PVPI = (PVPI - *pulmonary vascular permeability index*) = plućni žilni permeabilni indeks ROC curves = (ROC curves - *receiver operating characteristic curves*) = krivulje osjetljivosti dijagnostičkog testa.

| | |
|---|---|
| **EVLW1 ~ EVLWI1** | |
| Razlika između područja | 0,0182 |
| Standardna pogreška | 0,0742 |
| 95% interval pouzdanosti | -0,127 to 0,164 |
| z statistička vrijednost | 0,245 |
| Razina značajnosti | P = 0,8063 |
| **EVLW1 ~ PVPI1** | |
| Razlika između područja | 0,0788 |
| Standardna pogreška | 0,0927 |
| 95% interval pouzdanosti | -0,103 to 0,260 |
| z statistička vrijednost | 0,850 |
| Razina značajnosti | P = 0,3954 |
| **EVLWI1 ~ PVPI1** | |
| Razlika između područja | 0,0606 |
| Standardna pogreška | 0,0918 |
| 95% interval pouzdanosti | -0,119 to 0,241 |
| z statistička vrijednost | 0,660 |
| Razina značajnosti | P = 0,5091 |

## 6. RASPRAVA

Ovim prospektivnim istraživanjem istražili smo povezanost PVPI, EVLW i EVLWI s blagim ARDS-om u kirurških bolesnika nakon hitnih abdominalnih zahvata sa sepsom. Naši rezultati istraživanja pokazali su statistički značajnu razliku u izmjerenim vrijednostima PVPI, EVLW i EVLWI između ispitivane skupine bolesnika s blagim ARDS-om i kontrolne skupine bolesnika bez blagog ARDS-a (P<0,001).

Statistički značajno više smrtnih ishoda bilo je u ispitivanoj skupini bolesnika (P=0,009). Istražili smo međusobnu povezanost PVPI, EVLW i EVLWI ispitivane skupine bolesnika sa serumskom koncentracijom albumina (raspon od -0,300 do -0,600), CRP-om (raspon od 0,300 do 0,600), $PaO_2/FiO_2$ (raspon od -0,300 do -0,600), poustljivošću pluća (vrijednosti koeficijenta korelacije r manje od -0,600), $PaCO_2$ (raspon od -0,300 do -0,600) i $PaO_2$ (raspon od -0,300 do -0,600).

U ovom istraživanju pokazali smo statistički značajnu razliku u izmjerenim vrijednostima PVPI, EVLW i EVLWI između bolesnika s blagim ARDS-om koji su preživjeli i koji su umrli (P<0,001).

U našem istraživanju PVPI i EVLWI su pokazali statistički značajno predviđanje smrtnog ishoda s tim da je jedinično povećanje PVPI vrijednosti povećavalo šansu za smrtnim ishodom 13,81 puta, a EVLWI 3,05 puta.

Sve korelacije su pravilne, sukladne očekivanome, prate dinamiku bolesti, imaju prognostički značaj i potvrđuju postavljenu hipotezu.

Rezultati našeg istraživanja sukladni su literaturnim podacima drugih autora.

Chew i suradnici su u prospektivnoj opservacijskoj kohortnoj studiji promatrali 51 bolesnika primljenog u jedinicu intenzivnog liječenja u kliničkoj slici šoka, te evaluirali ulogu EVLW

kao dijagnostičkog alata za postavljanje dijagnoze ALI/ARDS. Postavivši diskriminacijsku vrijednost EVLW na >10 mL/kg pokazali su da EVLW pridonosi postavljanju dijagnoze; vrijednosti EVLW >10 mL/kg predviđaju dijagnozu ALI/ARDS-a za do 3 puta, dok vrijednosti <10mL/kg smanjuju vjerojatnost za ALI/ARDS za gotovo 50% (6). Osjetljivost i specifičnost metode mjerenja EVLW u dijagnostici ALI/ARDS su 70% (6). Studija se razlikuje od naše po tome što istraživani bolesnici nisu bili samo kirurški, već se radilo o bolesnicima iz jedinica intenzivnog liječenja mješovitog tipa.

Le Tourneau i suradnici mjerili su EVLW kod 29 bolesnika pri prijemu u jedinicu intenzivnog liječenja. Dokazali su da diskriminacijska vrijednost EVLW od 10 mL/kg ima pozitivnu prediktivnu vrijednost od 83% i negativnu prediktivnu vrijednost od 70% u predviđanju progresije kliničkog stanja u ALI. Iako su dobivene vrijednosti impresivne, valja shvatiti autorovu tvrdnju kako, EVLW predviđa progresiju u ALI kod bolesnika sa povećanim rizikom hrabrom, obzirom da se temelji na malom uzorku. Samo 8 bolesnika je imalo progresiju u ALI u studiji. Pozitivna prediktivna vrijednost može biti precijenjena u kontekstu visoke prevalencije progresije u ALI u navedenoj studiji. Unatoč tome, potencijal EVLW da identificira bolesnike sa rizikom progresije kliničkog stanja u ALI i više od 2 dana prije ispunjavanja AECC kriterija za ALI/ARDS, u najmanju ruku je zanimljiv (9). Studija se razlikuje od naše po broju bolesnika uključenih u studiju i što istraživani bolesnici nisu bili kirurkški bolesnici u sepsi, već bolesnici s aspiracijskim sindromom, traumatološki bolesnici s frakturama dugih kostiju, kontuzijom pluća te bolesnici s razvojem ALI nakon masovne transfuzije krvnih derivata.

Martin i suradnici tjekom jednogodišnje prospektivne kohortne studije, istražvali su značaj EVLW u nastanku ALI/ARDS u bolesnika sa teškom sepsom. U studiju je bilo uključrno 29

bolesnika. Mehanički ventilirano bilo ih je 25 (86%) a 15 (52%) razvilo je ARDS. Ukupni 28-dnevni mortalitet iznosio je 41%. EVLW bila je indeksirana prema ukupnoj tjelesnoj težini bolesnika. Izmjerena vrijednost EVLW u bolesnika koji su umrli bila je značajno viša u odnosu na preživjele (14 ml/kg vs 8,0 ml/kg; P<0,001). Zaključak studije je da dinamika porasta EVLW u bolesnika sa teškom sepsom može biti pokazatelj subkliničke akutne plućne ozljede (48). Naše istraživanje se razlikuje od provedene studije po broju bolesnika uključenih u istraživanje, dužini trajanja monitoringa i što su svi naši bolesnici bili strojno ventilirani. U naše istraživanje nisu bili ciljano uljkučeni bolesnici s kroničnim alkoholizmom u sepsi kao u navedenoj studiji.

Kuzkov i suradnici u svojoj prospektivnoj observacijskoj studiji istraživali su povezanost PVPI i EVLWI u nastanku ALI kod bolesnika u septičkom šoku. U studiju je bilo uključeno ukupno 38 bolesnika. Treći dan mjerenja dolazi do značajnog porasta PVPI i EVLWI u bolesnika koji su umrli (6,6 ml/kg vs. 11,1 ml/kg; P<0,05). Zaključak studije bio je da PVPI i EVLWI mogu biti korisni kao pokazatelji težine akutne ozljede pluća u sepsi kao i prediktori ishoda. Mortalitet u studiji iznosio je 59% (8). Naše istraživanje se razlikuje od navedene studije po broju bolesnika ukjučenih u istraživanje i dužini trajanja monitoringa. Bolesnici uključeni u studiju nisu bili kirurški bolesnici, a u studiji se određivala i plazmatska koncentracija endotelina-1. Naše istraživanje dokazalo je značajnu povezanost između izmjerenih vrijednosti PVPI, EVLW, EVLWI i albumina u ispitivanoj skupini tjekom sedmodnevnog perioda. Veće vrijednosti PVPI, EVLW i EVLWI su povezane s nižim vrijednostima serumskih albumina.

Cordemans i Tagami (105, 106) u svojim studijama uz pokazatelje dobivene TPTD mjerenjima određivali su koncentraciju albumina u serumu bolesnika ali ne i njihovu

povezanost s PVPI, EVLW, EVLWI, što smo mi učinili u našem istraživanju. U našem istraživanju dokazali smo statistički značajnu povezanost između izmjerenih vrijednosti PVPI, EVLW i EVLWI s CRP u ispitivanoj skupini tjekom sedmodnevnog perioda. Veće vrijednosti PVPI, EVLW i EVLWI su povezane s većim vrijednostima CRP-a.

Kushimoto, Cordemans i Martin (23, 107, 109) u svojim studijama su uz pokazatelje dobivene TPTD mjerenjima određivali i koncentaciju CRP-a, ali samo kao biološkog pokazatelj dinamike upale, ne i njegovu povezanost s PVPI, EVLW i EVLWI što smo mi učinili u našem istraživanju. U našem istraživanju dokazali smo značajnu povezanost između izmjerenih vrijednosti PVPI, EVLW i EVLWI s $PaO_2/FiO_2$ u ispitivanoj skupini. Veće vrijednosti PVPI, EVLW i EVLWI su povezane s nižim vrijednostima $PaO_2/FiO_2$.
Martin i suradnici u svojoj studiji istraživali su povezanost $PaO_2/FiO_2$ omjera i EVLW u bolesnika bez i sa ARDS-om u teškoj sepsi. U bolesnika koji su imali ARDS, $PaO_2/FiO_2$ indeks bio je značajno niži u odnosu na bolesnike bez ARDS-a (144,9±89,9 vs 244,3±133,9) uz istovremeno izmjerene više vrjednosti EVLW (109). Studija se razlikuje od naše po broju bolesnika uključenih u istraživanje, dužini trajanja monitoringa uz mjerenje PVPI i što su svi naši bolesnici bili strojno ventilirani.

Kushimoto i suradnici u svojoj studiji istraživali su povezanost $PaO_2/FiO_2$ omjera s EVLWI i PVPI u bolesnika s ALI i ALI/ARDS-om. $PaO_2/FiO_2$ omjer nije pokazivao statistički značajnu razliku između istraživanih skupina (155,3±70,7 vs 150,5±70,9). Izmjerena EVLWI bila je viša u bolesnika sa ALI/ARDS u odnosu na skupinu bolesnika sa ALI (16,8±7,1 vs 18,5±6,8) kao i PVPI (2,9±1,4 vs 3,2±1,4), (23). Razlika od našeg istraživanja je broj bolesnika uključenih u istraživnje, samo osam kirurških bolesnika, kao i heterogenost istraživanih bolesnika, te dužina trajanja istraživanja.

Berkowitz i suradnici u svojoj studiji istraživali su povezanost EVLWI s $PaO_2/FiO_2$ omjerom u bolesnika s ARDS-om te su dokazali negativnu korelaciju uz P<0,0001 (49). Naše istraživanje se razlikuje od navedene studije po broju bolesnika. U navedenu studiju bilo je uključeno 30 bolesnika sa ARDS-om prema AECC definiciji dok je kontrolnu skupinu činilo samo 14 bolesnika u teškoj sepsi bez ARDS-a. Razlika je i u heterogenosti istraživanih bolesnika, nisu svi bili kirurški bolesnici.

Cordemans i suradnici u svojoj studiji istraživali su EVLWI i PVPI uz $PaO_2/FiO_2$ omjer u bolesnika na strojnoj ventilacijskoj potpori kao pokazatelj ishoda. Bolesnici s lošim ishodom imali su veći $PaO_2/FiO_2$ indeks uodnosu na preživjele (271,7±154,9 vs 263,4±135,1). Nije nađena statistički značajna razlika u izmjerenim vrjednostima EVLWI (P=0,543) i PVPI (P=0,869) između preživjelih i umrlih (107).

Provedenim istraživanjem dokazali smo značajnu povezanost između izmjerenih vrijednosti PVPI, EVLW i EVLWI i popustljivosti pluća u ispitivanoj skupini. Veće vrijednosti PVPI EVLW i EVLWI su povezane s nižim vrijednostima popustljivosti pluća.

Studija Jozwiaka i suradnika uz pokazatelje dobivene TPTD mjerila je i popustljivost pluća u bolesnika s ARDS-om. Popustljivost pluća bila je veća u preživjelih u odnosu na umrle (30±12 vs 25±11; P=0,02), (10).

Također smo dokazali značajnu povezanost između izmjerenih vrijednosti PVPI, EVLW i EVLWI s $PaCO_2$ u ispitivanoj skupini. Veće vrijednosti EVLW, EVLWI i PVPI su povezane s većim vrijednostima $PaCO_2$.

U našem istraživanju dokazali smo značajnu povezanost između izmjerenih vrijednosti PVPI, EVLW i EVLWI s $PaO_2$ u ispitivanoj skupini. Veće vrijednosti EVLW, EVLWI i PVPI su povezane s nižim vrijednostima $PaO_2$.

U našem istraživanju PVPI i EVLWI su pokazali visoku značajnu predikciju smrtnog ishoda s tim da je jedinično povećanje PVPI vrijednosti povećavalo šansu za smrtnim ishodom 13,81 puta, a EVLWI 3,05 puta. Iako značajna, prediktivna vrijednost EVLW je vrlo niska, te za jedinično povećanje EVLW, šanse za smrtnim ishodom rastu samo 1,01 puta ili 1%.

Tagami i suradnici istraživali su prognostički značaj PVPI i EVLWI u ranoj eksudativnoj fazi ARDS-a. Prospektivna, multicentrična, kohortna studija uključivala je ukupno 192 bolesnika i provedena je u 23 bolnice u Japanu tijekom dvije godine (2009-2011). Vrijednosti PVPI i EVLWI mjerene su jednom dnevno tijekom ukupno tri dana. Prognostički čimbenik EVLWI u ARDS-u odnosio se na 28 dnevni mortalitet. Istraživana je početna, srednja, vršna i snižena vrijednost PVPI i EVLWI u odnosu na početne vrijednosti izražena kao ΔPVPI i ΔEVLVI. Nisu nađene statistički značajne razlike u početnoj, srednjoj i vršnoj vrijednosti PVPI i EVLWI. PVPI i promjene u izmjerenim vrjednostima PVPI nisu bile statistički značajno različite između skupine bolesnika koja je preživjela i one koja nije, iako je ΔPVPI bio viši u preživjelih bolesnika u odnosu na one koji su umrli (0,6 vs.0,2, P = 0,06). Značajno niže vrijednosti EVLWI izmjerene treći dan u odnosu na početna mjerenja (veći ΔEVLVI) bio je u grupi bolesnika koji su preživjeli ARDS (3,0 vs -0,3 ml/kg, P = 0,006). Zaključci studije su: vršna vrijednost EVLWI nije statistički značajan pokazatelj prognoze bolesnika s ARDS-om. ΔEVLVI je nezavisni prediktor preživljenja. Bolesnici koji su imali statistički značajno veći ΔEVLVI (> 2,8) imali su i veću incidenciju preživljenja u odnosu na bolesnike s ΔEVLVI ≤ 2,8 ; P = 0,008. Sniženje EVLWI u prvih 48 sati ARDS-a udruženo je sa 28-

dnevnim preživljavanjem. Kontinuirano dnevno mjerenje EVLWI tijekom rane faze ARDS-a može biti korisno za razumjevanje patofizioloških zbivanja u ARDS-u (108). Studija se razlikuje od našeg istraživanja po broju dnevno izvršenih mjerenja PVPI, EVLW i EVLWI te dužini trajanja mjerenja. U našem istraživanju mjerenje navedenih pokazatelja je bilo tri puta dnevno, svakih osam sati i trajalo je tjekom sedam dana.

Jozviak i suradnici istraživali su PVPI i EVLWI kao nezavisne čimbenike ishoda u bolesnika sa ARDS-om. U retrospektivnu studiju bilo je ukupno uključeno 200 bolesnika podijeljenih u dvije skupine: preživjeli i umrli. Trajala je 5 godina (2005-2010). SAPS II zbroja 57±20. 28-dnevna smrtnost iznosila je 54%. Bolesnici koji su preživjeli ARDS prva su tri dana mjerenja imali signifikantno nižu izmjerenu vrijednost PVPI (3, ±1,1 vs. 3,8±1,6; P = 0,0002) i nižu izmjerenu vrijednost EVLWI (16±6 ml/kg vs. 18±8 ml/kg; P = 0,02) u odnosu na umrle (10). Tijekom progresije blagog u težak oblik ARDS-a izmjerene su vrijednosti PVPI bile signifikantno niže u skupini bolesnika koji su preživjeli (2,8±1,0 vs. 3,9±1,6; P = <0,0001) i nižu srednju vrijednost EVLWI (14±5 ml/kg vs. 19±7 ml/kg; P<0,0001), (10). U skupini bolesnika s ARDS-om koji su imali maksimalnu izmjerenu vrijednost PVPI > 3,8 smrtnost je iznosila 69%, dok je u grupi bolesnika s ARDS-om koji su imali izmjerenu vrijednost PVPI < 3,8 smrtnost iznosila 37%, (P<0,0001). Skupina bolesnika s ARDS-om koji su imali izmjerenu vrijednost EVLWI >21 ml/kg imala je smrtnost 70% (10). Zaključak studije je da su PVPI i EVLWI nezavisni pokazatelji rizika 28-dnevnog smrtnog ishoda u bolesnika sa ARDS-om (10). Studija se razlikuje od naše po dizajnu. Bila je retrospektivna. Nisu uključeni bolesnici s blagim i srednje teškim ARDS-om, istraživani su samo bolesnici s teškim oblikom ARDS-a. Mjerenje PVPI I EVLWI vršeno je duže nego u našoj studiji, median 12 dana (10).

Zhang i suradnici su objavili sustavni pregled u kojem su izvršili metaanalizu istražujući povezanosti EVLWI i smrtnosti u kritično bolesnih. Sintetizirajući podatke iz 11 studija, uključujući 670 bolesnika, prikazali su značajno povišene vrijednosti EVLWI u bolesnika koji su umrli. Srednja razlika 5.06mL/kg (95%CI -7.523 do -2.58). Iako je njihova analiza bila otežana značajnom heterogenošću ($I_2$=90%), malom veličinom uzoraka u velikom broju studija, te varijacijom u tjelesnoj težini, utječući tako na indeksiranje EVLWI, autori su izvjestili o dobivenoj osjetljivosti od 81% (95%CI 72-88) i specifičnosti od 66% (95%CI 0.55-0.76) za EVLWI u predviđanju smrtnosti u kritično bolesnh (12). Studija se razlikovala od našeg istraživanja po tome što su bolesnici uključeni u studiju bili nekirurški bolesnici sa sepsom, ALI i opeklinama.

Kushimoto (22) u prospektivnoj opservacijskoj studiji provedenoj u jedinicama intenzivnog liječenja u 23 bolnice u Japanu tijekom dvije godine (2009-2011) istražuje PVPI I EVLWI u ukupno 266 bolesnika. ALI/ARDS imalo je 207 bolesnika, kardiogeni plućni edem 26 i 33 bolesnika imala su efuziju pleure s atelektazom. Izmjerene vrijednosti PVPI bile su više u bolesnika sa ALI/ARDS (2,6-2,85 uz specifičnost od 0,9-0,95). PVPI <1,7 isključivao je dijagnozu ALI/ARDS uz specifičnost 0,95. Izmjerene vrijednosti EVLWI bile su više u bolesnika sa ALI/ARDS u odnosu na bolesnike s kardiogenim plućnim edemom i efuzijom pleure s atelektazom (18,5±6,8 v.s.14,4±4,0 i 8,3±2,1; P<0,01). Izmjerene vrijednosti PVPI također su bile više u skupini bolesnika sa ALI/ARDS (3,2±1,4 vs 2,0±0,8 i 1,6±0,5; P<0,01). U skupini bolesnika sa ALI/ARDS porast EVLWI pratio je porast PVPI (r = 0,729, P<0,01) uz slabu korelaciju sa izmjerenom vrijednosti ITBV (r =0,236, P <0,01). Zaključak studije je da se PVPI može koristiti kao pokazatelj težine ARDS-a u bolesnika sa hipoksemijom i radiografski dokazanim infiltratima (22). Razlika od našeg istraživanja je broj i heterogenost bolesnika uključenih u istraživanje, te dužina trajanja istraživanja.

Mallat i suradnici u provedenoj studiji istraživali su PVPI i EVLWI kao pokazatelje akutne plućne ozljede i nezavisne prediktore mortaliteta u bolesnika sa septičkim šokom. U studiju je bilo uključeno 55 bolesnika. Razlika u izmjerenim vrijednostima PVPI I EVLWI postala je značajna treći dan mjerenja. Oba pokazatelja bila su povišena u bolesnika s lošim ishodom. Zaključak studije je da su PVPI i EVLWI nezavisni prediktori lošeg ishoda u bolesnika sa septičkim šokom (57). Naše istraživanje razlikovalo se od navedene studije po tome što su uključeni samo kirurški bolesnici nakon hitnih abdominalnih operacija u sepsi a ne samo bolesnici u septičkom šoku.

Mogući nedostatak istraživanja mogao bi biti razlika u dobi bolesnika između ispitivane i kontrolne skupine, što se može objasniti nemogućnošću predviđanja hitne indikacije za operacijski zahvat. Nedostak metode mjerenja mogao bi biti u tome što TPTD može mjeriti EVLW samo u perfundiranim dijelovima pluća, te tako ovisi o homogenoj distribuciji plućne perfuzije u preciznom određivanju EVLW. Posljedično, veliki deficit perfuzije podcijeniti će EVLW. U normalnim plućima, perfuzija je heterogena, sa gotovo linearnim smanjenjem protoka od baze do apeksa u uspravnom položaju. U oboljelim plućima postoji heterogenost distribucije plućne perfuzije. Regionalna plućna perfuzija je pod utjecajem više čimbenika. Najznačajniji su učinak hipoksične plućne vazokonstrikcije (HPV) i pozitivnog tlaka na kraju izdaha (PEEP).

Nizak parcijalni tlak kisika u alveolarnoj smjesi plinova ima izravni učinak na tonus vaskularnog glatkog mišića. HPV služi preusmjravanju krvi iz hipoksičnih područja u dijelove pluća koji imaju očuvan ventilacijsko-perfuzijski odnos. Bilo koji čimbenik koji utječe na HPV vrlo vjerojatno mijenja i distribuciju plućnog krvotoka i utječe na mjerenje EVLW.

PEEP može utjecati na izmjerenu vrijednosti EVLW metodom TPTD izravno djelujući na količinu prisutne EVLW ('čisti' učinak) ili neizravno utječući na mjerenu vrijednost EVLW uslijed promjena u plućnom krvotoku.

PEEP se koristi kod kritičnih bolesnika sa blagim ARDS-om, s ciljem održavanja funkcionalnog plućnog volumena i sprječavanja nastanka atelekto traume. Može izravno pozitivno utjecati na plućnu ozljedu ili zaustaviti njezin razvoj, time smanjujući EVLW. PEEP može neizravno povećati ili smanjiti izmjerenu vrijednosti EVLW. Kao prvo, moguće je da visoke vrijednosti pozitivnog tlaka na kraju ekspirija izravno pritišću krvne žile u plućima, uzrokujući tako vaskularnu opstrukciju i povećavajući udio 'termalno tihog' tkiva pluća, povećanje Westove zone 1 uz posljedično artefaktno smanjenje u izmjerenoj EVLW. Drugo, mobilizacijom alveola i posljedičnom redistribucijom plućne perfuzije u mobilizirane dijelove pluća, smanjujući količinu 'termalno tihog' tkiva pluća, pozitivni tlak na kraju ekspirija može povećati vrijednost izmjerene EVLW.

Buduća klinička primjena rezultata našeg istraživanju značajno bi mogla utjecati na vođenje osjetljivih terapijskih postupaka nadoknade tekućine i vrstu te stupanj strojne dišne potpore. Temeljem novijih spoznaja, vođenje terapijskih postupaka nadoknade tekućine zasniva se na restriktivnom pristupu, bez obzira radi li se o kristaloidnim ili koloidnim otopinama uz monitoring pokazatelja odgovora na terapiju volumenom, srčanog predopterećenja, postopterečenja i kontraktilnosti srca.

Mjerenjem PVPI i EVLW moguće je ranije postaviti dijagnozu blagog ARDS-a te primjeniti optimalnu vrstu i stupanj dišne potpore. U blagom ARDS-u cilj je odabrati modalitet strojne ventilacijske potpore koji dozvoljava spontane ili asistirane udahe npr. BIPAP i PSV i tako

omogućiti aktivne pokrete dijafragme te time poboljšati izmjenu plinova. U srednje teškom i teškom ARDS-u moguće je primjeniti protektivnu strategiju strojne dišne potpore i koncept otvorenih pluća. Ovakav pristup ima dva cilja.

Prvo, otvoriti i održati otvorenima što veći broj kolabiranih alveola i drugo izbjeći oštećenje pluća. Koncept otvorenih pluća podrazumjeva postupke novačenja alveola, titraciju $FiO_2$ i primjenu PEEP-a. Postupak novačenja alveola je manevar upuhivanja zraka u pluća pod visokim tlakom sa ciljem postizanja vršnog tlaka od 40-50 cm $H_2O$. Tako visoki tlak zadržava se tijekom inspiracijske pauze što omogućuje otvaranje dotad kolabiranih alveola i stvaranje krivulje tlak-volumen iz koje je moguće očitati popustljivost pluća. Time se ujedno određuje i optimalni PEEP koji po završetku manevra novačenja održava alveole otvorenima.
Optimalni PEEP je onaj koji alveole drži otvorenima uz minimalnu distenziju pluća i održanu hemodinamsku stabilnost. Time se postiže ventilacija u području najbolje popustljivosti pluća kod zadanih i asistiranih udaha. Istovremeno sprječava se kolabiranje otvorenih alveola te preveliko rastezanje pluća.

Ranije postavljenje dijagnoze blagog ARDS-a, smanjuje potrebu za strojnom dišnom potporom, broj dana u JIL-u i smrtnost bolesnika.

Buduća istraživanja PVPI i EVLW trebalo bi provesti na većem broju kirurških bolesnika uz jasno definiranu ispitivanu i kontrolnu skupinu.

U provedenom istraživanju novim znanstvenim spoznajama smatramo utvrđivanje značaja PVPI i EVLW u ranoj dijagnostici i praćenju dinamike blagog ARDS-a. Dobiveni rezultati pokazuju da u bolesnika koji imaju teži oblik plućnog oštećenja postoje veće vrijednosti PVPI

i EVLW te tako omogućuju raniju dijagnozu i bolje praćenje težine bolesti. Isto tako dobiveni rezultati omogućuju bolje razumjevanje patofiziologije oštećenja pluća u sepsi.

## 7. ZAKLJUČCI

- U ovom istraživanju volumetrijskim PiCCO monitoringom dokazali smo statistički značajnu razliku u izmjerenim vrijednostima PVPI, EVLW i EVLWI u ispitivanoj skupini u odnosu na bolesnike kontrolne skupine ($P<0,001$).

- Provedeno istraživanje utvrdilo je statistički značajnu povezanost između izmjerenih vrijednosti PVPI, EVLW i EVLWI te serumske koncentracije albumina (raspon od -0,300 do -0,600), CRP-a (raspon od 0,300 do 0,600), $PaO_2/FiO_2$ (raspon od -0,300 do -0,600), izmjerene popustljivosti pluća (vrijednosti koeficijenta korelacije r manje od -0,600), $PaCO_2$ (raspon od -0,300 do -0,600) i $PaO_2$ (raspon od -0,300 do -0,600) u istraživanoj skupini bolesnika.

- Naše istraživanje dokazalo je značajne razlike u izmjerenim vrijednostima PVPI, EVLW i EVLWI između bolesnika s blagim ARDS-om koji su preživjeli i koji su umrli. Istraživani pokazatelji u svim promatranim vremenskim točkama značajno su većih vrijednosti u umrlih s naznakom da je razlika između skupina veća kako vrijeme odmiče ($P<0,001$).

- U našem istraživanju PVPI i EVLWI su pokazali visoku statistički značajnu predikciju smrtnog ishoda u bolesnika s blagim ARDS-om. $PVPI_1$ ($P<0,014$). $EVLWI_1$($P<0,036$).

## 8. SAŽETAK


**Plućni žilni permeabilni indeks i izvanžilna plućna tekućina u bolesnika sa sepsom**

Plućni žilni permeabilni indeks (PVPI - *pulmonary vascular permeability index*) i izvanžilnu plućnu vodu (EVLW - *ekstravascular lung water*) moguće je mjeriti PiCCO (PiCCO – *pulse induced contour cardiac output*) monitoringom.

Hipoteza rada bila je: bolesnici u sepsi zbog toksičnog oštećenja alveolokapilarne membrane imaju smanjenu popustljivost pluća i veće izmjerene vrijednosti PVPI i EVLW.
Cilj rada bio je istražiti pojavnost i dinamiku PVPI i EVLW u nastanku plućnog edema u sindromu sepse, utvrditi moguću razliku u izmjerenim vrijednostima kao i njihovu povezanost s ostalim istraživanim pokazateljima.

Istraživanu skupinu činilo je 50 bolesnika nakon hitnog operativnog zahvata u abdominalnoj kirurgiji s klinički i laboratorijski dokazanom sepsom i blagim ARDS- om (ARDS – *acute respiratory distress syndrome)* prema Berlinskoj definiciji. Kontrolnu skupinu činilo je 50 bolesnika sa sepsom bez blagog ARDS. Svi bolesnici su bili intubirani, strojno ventilirani.
Mjerenje PVPI i EVLW u obje skupine bolesnika vršeno je tri puta dnevno. Sve P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima.

Rezultati istraživanja pokazali su statistički značajnu razliku u vrijednosti PVPI i EVLW kod bolesnika istraživane skupine kao i pozitivne korelacije s ostalim isptivanim pokazateljima.
Zaključno, PVPI i EVLW mogu se koristiti kao pokazatelji nastanka i dinamike blagog ARDS-a u kirurških bolesnika sa sepsom.

## 9. SUMMARY

**Pulmonary vascular permeability index and extravascular lung water in patients with sepsis**

**Željko Drvar, Zagreb, 2016**

It is possible to measure pulmonary vascular permeability index (PVPI) and extravascular lung water (EVLW) with PiCCO (Pulse-induced Contour Cardiac Output) monitoring.

Hypothesis of the study was: due to the toxic impairment of alveolocapillary membrane, patients with sepsis syndrome suffer of reduced pulmonary complinace and have higher PVPI and EVLW values.

Aim of our study was to investigate PVPI and EVLW values and dynamics in development of pulmonary oedema in sepsis syndrome, identify possible differences in measured values, as well as determine their correlation with other investigated parameters.

Investigated group included 50 patients, after urgent abdominal surgery, with clinically and laboratoy confirmed sepsis, and mild ARDS (ARDS - *acute respiratory distress syndrome)* according to Berlin definition. Control group included 50 patients without mild ARDS. All patients were intubated and mechanically ventilated. PVPI and EVLW measurements were taken in both study groups three times a day. Values of $P<0,05$ were considered statistically significant.

Study results showed statistically significant difference of PVPI and EVLW in investigated compared to control group.

In conclusion, PVPI and EVLW can be used in the early diagnosis and dynamics of mild ARDS in surgical patients with sepsis.

**Key words:** Pulmonary vascular permeability index, extravascular lung water, mild ARDS, sepsis, PiCCO.

## 10. LITERATURA


1. Prucha M. Severe sepsis and septic shock - new guidelines 2012. Clin Microbial 3:e117.doi:10.4172/2327-5073.1000e117.

2. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL i sur. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med 2006;34(2):344-53.

3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001;29(7):1303-10.

4. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. Intensive Care Med. 2004;30(4):589-96.

5. Fleischmann C,Thomas-Rueddel DO, Hartmann M i sur. Hospital incidence and mortality rates of sepsis. An analysis of hospital episode (DRG) statistics in Germany from 2007 to 2013. Dtsch Arztebl Int. 2016; 113(10): 159-66.

6. Flaatten H. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. Crit Care 2004; 8(4): R180-84.

7. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E i sur. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. Intensive Care Med. 2007 Mar;33(3):435-43.

8. Vardprogram: svar sepsis/septisk shock. 2013; www.infektion .net.

9. Goss CH, Brower RG, Hudson LD, Rubenfeld GD. ARDS Network. Incidence of acute lung injury in the United States. Crit Care Med. 2003:31:1607-11.

10. Peters CW, Yu M, Sladen RN, Gabrielli A, Layon AJ. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. U:Gabrielli A, Layon AJ, Yu M ur. Civetta, Taylor & Kirby's Critical Care. 4.izdanje. Philadelphia: Lippincott & Wilkins, 2009, 2061-2080.

11. Ware LB, Koyama T, Billheimer DD i sur. Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury. Chest 2010;137(2):288-296. DOI:10.1378/chest.09-1484.

12. Isakow W, Schuster DP. Extravascular lung water measurements and hemodynamic monitoring in the critically ill: bed-side alternatives to the pulmonary artery catheter. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2006; 291(6):1118-31.

13. Chew MS, Ihrman L, During J i sur. Extravascular lung water index improves the diagnostic accuracy of lung injury in patients with shock. Critical Care 2012;16(1):DOI:10.1186/cc10599.

14. Fernandez-Mondejar E, Guerrero-Lopez F, Colmenero M. How important is the measurement of extravascular lung water? Curr Opin Crit Care 2007;13:79-83.

15. Kuzkov V, Kirov M, Sovershaev MA, i sur. Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with severity of sepsis-induced acute lung injury. Crit Care Med. 2006;34(6):1647-53.

16. LeTourneau JL, Pinney J, Phillips CR. Extravascular lung water predicts progression to acute lung injury in patients with increased risk. Crit Care Med. 2012;40(3):847-54.

17. Jozwiak M, Silva S, Persichini R i sur. Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2013;41(2):472-80.

18. Chung FT, Lin SM, Lin SY, Lin HC. Impact of extravascular lung water index on outcomes of severe sepsis patients in medical intensive care unit. Respir Med. 2008; 102(7):956-61.

19. Zhang Z, Lu B, Ni H. Prognostic value of extravascular lung water index in critically ill patients: a systematic review of the literature. J Crit Care 2012;27(4):420.e1-8. DOI:10.1016/j.jcrc.2011.09.006.

20. Tagami T, Sawabe M, Kushimoto S i sur. Quantitative diagnosis of diffuse alveolar damage using extravascular lung water. Crit Care Med. 2013;41(9):2144-50.

21. Monnet X, Anguel N, Osman D, Hamzaoui O, Richard C, Teboul JL. Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS.Intensive Care Med 2007;33(3):448-53.

22. Kushimoto S, Endo T, Yamanouchi S i sur. Relationship between extravascular lung water and severity categories of acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition. Crit Care 2013;17(4):R132. DOI:10.1186/cc12811.

23. Kushimoto S, Taira Y, Kitazawa Y i sur. The clinical usefulness of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index to diagnose and characterize pulmonary edema: a prospective multicentre study on the quantitative differential diagnostic definition for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. Crit Care 2012;16(6):R232 DOI:10.1186/cc11898.

24. Perel A. Extravascular lung water and the pulmonary vascular permeability index may improve the definition of ARDS. Crit Care 2013;17:108.

25. Huaringa AJ, Leyva FJ, Glassman AB i sur. The lung permeability index: A feasible measurement of pulmonary capillary permeability. Respir Med. 2011;105:230-35.

26. Hofera CK, Cecconib M, Marxc G, Della Roccad G. Minimally invansive haemodynamic monitoring. Eur J Anaesthesiol. 2009;26(12):996-1002.

27. Wesseling KH, Purschke R, Smith NT. A computer module for the continuous monitoring of cardiac output in the operating theatre and the ICU. Acta Anaesthesiol Belg 1976;27:327-41.

28. Jansen JR, Wesseling KH, Settels JJ, Schreuder JJ. Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery. Eur Heart J 1990;11:26-32.

29. Stewart G. The pulmonary circulation time, the quantity of blood in the lungs, and the output of the heart. Am J Physiol 1921;58:20-44.

30. Kinsman J, Moore J, Hamilton W. Studies on the circulation: I. Injection method: physical and mathematical conciderations. Am J Physiol 1929;89:322-30.

31. Fegler G. Measurement of cardiac output in anaesthetised animals by thermodilution method. Quart J Exp Physiol 1954;39:153-64.

32. Chinard FP, Enns T. Transcapillary pulmonary exchange of water in the dog. Am J Physiol 1954;178:197-202.

33. Stewart G. The pulmonary circulation time, the quantity of blood in the lungs, and the output of the heart. Am J Physiol 1921;58:20-44.

34. Newman EV, Merrell M, Genecin A, Monge C, Milnor WR, McKeever WP. The dye dilution method for describing the central circulation: an analysis of factors shaping the time-concentration curves. Circulation 1951;4(5);735-46.

35. Groeneveld AB, Verheij J, van den Berg FG, Wisselink W, Rauwerda JA. Increased pulmonary capillary permeability and extravascular lung water after major vascular surgery: effect on radiography and ventilator variables. Eur J Anaesthesiol. 2006;23(1):46- 41.

36. Haemodynamic Normal Values. Pulsion Medical Systems: http://www.pulsion.com/index.php?id=6334.

37. Tagami T, Kushimoto S, Tosa R i sur. Plasma neutrophil elastase correlates with pulmonary vascular permeability: a prospective observational study in patients with pneumonia. Respiratory. 2011;16(6):973-8.

38. Brown LM, Liu KD, Matthay MA. Measurement of extravascular lung water using the single indicator method in patients: research and potential clinical value. Am J Physiol Lung C. 2009;297:L457-L558.

39. Bongard FS, Matthay M, Mackersie RC, Lewis FR. Morphologic and physiologic correlates of increased extravascular lung water. Surgery. 1984;96(2):395-403.

40. Davey-Quinn A, Gedney JA, Whiteley SM, Bellamy MC. Extravascular lung water and acute respiratory distress syndrome-oxygenation and outcome. Anaesth Intens Care.1999;27(4):357-62.

41. Wolf S, Riess A, Landscheidt J, Lumenta C, Schuerer L, Friederich P. How to perform indexing of extravascular lung water data: a validation study. Crit Care Med.2013;41 (4):990-98.

42. Schuster DP. Identifying patients with ARDS: time for a different approach. Intens Care Med.1997;23(12):1197-203.

43. Szakmany T, Heigl P, Molnar Z. Correlation between extravascular lung eater and oxygenation in ALI / ARDS patients in septic shock: possible role in the development of atelectasis? Anaesth Intens Care. 2004;32(2):196-201.

44. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. Am Rev Respir Dis. 1992;145(5):990-98.

45. Effros RM, Pornsuriyasak P, Porszasz j, Casaburi R. Indicatordilution measurements of extravascular lung water: basic assumptions and observations. Am j Physiol Lung C. 2008;294(6):1023-31.

46. Patroniti N, Bellani G, Maggioni E, Manifo A, Marcora B, Pesenti A. Measurement of pulmonary edema in patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2005;33:2547-54.

47. Groeneveld AB, Verheij J. Extravascular lung water to blod volume rations as measures of permeability in sepsis-induced ALI/ARDS. Intensive Care Med. 2006;32(9) : 1315-21.

48. Martin GS, Eaton S, Mealer M, Moss M. Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. Crit Care. 2005;9(2):R74-82.

49. Berkowitz DM, Danai PA, Eaton S, Moss M, Martin GS. Accurate characterization of extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2008;36(6): 1803-09.

50. Holm, Melcer B, Horbrand F, Henckel von Donnersmarck G, Muhlbauer W. Arterial thermodilution: an alternative to pulmonary artery catheter for cardiac output assessment in burn patients. Burns 2001;27(2):161-66.

51. Lewis FR, Elings VB, Hill SL, Christensen JM. The measurement of extravascular lung water by thermal-gree dye indicator dilution. Ann NY Acad Sci 1982;384 (1): 394-410.

52. Sibbald WJ, Warshawski FJ, Short AK, Harris J, Lefcoe MS, Holliday RL. Clinical studies of measuring extravascular lung water by the thermal dye technique in critically ill patients. Chest 1983;83(5):725-31.

53. Wan L, Naka T, Uchino S, Bellomo R. A pilot study of pulse contour cardiac output monitoring in patients with septic shock. Crit Care Resusc 2005;7(3):165.

54. Philips CR, Chesnutt MS, Smith SM. Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: indexing with predicted body weight improves correlation with severity of illness and survival. Crit Care Med. 2008;36(1):69-73.

55. Chung FT, Lin HC, Kuo CH i sur. Extravascular lung water correlates multiorgan dysfunction syndrome and mortality in sepsis. PloS One.2010;16(5(12)): e15265.

56. Craig TR, Duffy MJ, Shyamsundar M i sur. Extravascular lung water indexed to predicted body weight is a novel predictor of intensive careunit mortality in patients with acute lung injury. Crit Care Med. 2010;38(1):114- 20.

57. Mallat J, Pepy F, Lemyze M isur. Extravascular lung water indexed or not to predicted body weight is a predictor of mortality in septic shock patients. J Crit Care. 2012;27 (4):376-83.

58. Brown LM, Calfee CS, Howard JP, Craig TR, Matthay MA, McAuley DF. Comparison of thermodilution measured extravascular lung water with chest radiographic assessment of pulmonary oedema in patients with acute lung injury. Ann Intensive Care.2013;3:25.

59. Bone RC, Balk RA, Cerra FB i sur. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Criticale Care Medicine. Chest.1992;101:1644-55.

60. Levy MM, Fink MP, Marshall JC i sur. 2001 SCCM /ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference. Crit Care Med 2003;31(4):1250-56.

61. Levy MM, Dellinger P, Townsend SR i sur. Surviving sepsis campaign. Crit Care Med 2010;38(2):367-74.

62. Delinger P, Mitchell M, Rhodes A i sur. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. JAMA 2012;308(16):1641-50.

63. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW i sur. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA 2016;315(8):801-810.

64. Kumar A. Sepsis and septic shock. U: Gabrielli A, Layon AJ, Yu M ur. Civetta, Taylor, &Kirby's Critical Care. 4.izdanje. Philadelphia: Lippincott Willaims & Wilkins, 2009; 855-892.

65. Muray JF. The structure and function of the lung. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14(4):391- 96.

66. West J. Respiratory physiology: the essentials. 9.izdanje. Baltimore: Lippincott Willaims & Wilkins, 2012; 177.

67. Martin TR. Neutrophils and lung injury: getting it right. J Clin Invest 2002;110:1603-05.

68. Ware LB. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. Semin Respir Crit Care Med 2006;27:337-49.

69. Murray JF. Pulmonary edema: pathophysiology and diagnosis. Int J Tuberc Lung Dis.2011; 15(2):155-66.

70. Hedenstierna G, Lattuada M, Lymphatics and lymph in acute lung injury. Cur Opin Crit Care. 2008;14(1):31-36.

71. Sartori C, Allemann Y, Scherrer U. Pathogenesis of pulmonary edema: learning from high-altitude pulmonary edema. Respiratory Physiology &Neurobiology. 2007; 159(3):338-49.

72. Matthay MA, Folkesson H G, Clerici C. Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema. Physiol Rev. 2002; 82(3):569-600.

73. Levick JR. Revision of the Starling principle: new views of tissue fluid balance. J Physiol. 2004;557(3):704.

74. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. Cardiovasc. Res. 2010;87(2):198-210.

75. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. Br J Anaesth. 2012; 108(3):384-94.

76. Reitsma S, Slaaf D, Vink H, Zandvoort MMJ, Egbrink MA.The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. Pflugers Arch-Eur J Physiol. 2007;454(3):345-59.

77. Becker BF, Chappell D, Bruegger D, Annecke T, Jacob M. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. Cardiovasc. Res. 2010;87(2):300-10.

78. Collins SR, Blank RS, Deatherage LS, Dull RO. The endothelial glycocalyx: emerging concepts in pulmonary edema and acute lung injury. Anesth Analg. 2013;117(3):664-74.

79. Tarbell JM. Shear stress and the endothelial transport barrier. Cardiovasc Res.2010; 87(2): 320-30.

80. Fanell V, Vlachou A, Ghannadian S, Simonetti U, Slutsky AS, Zhang H. Acute respiratory distress syndrome: new definition, current and future therapeutic options. J Thorac Dis 2013; 5 (3);326-34.

81. Brun-Buiisson C, Minelli C, Bertolini G i sur. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. Intensive Care Med 2004;30:51-61.

82. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO i sur. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. AM J Respir Crit Care Med. 2008;177(2):170-77.

83. The ARDS Definition Task Force.Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. JAMA. 2012;307(23):2526-33.

84. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. N Engl J Med. 2005;353(16):1685-93.

85. Luhr OR,Antonsen K, Karlsson M et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark and Iceland. The ARF study group. Am J Resp Crit Care Med 1999;159(6):1849-61.

86. Villar J, Blanco J, Anon JM, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. Intensive Care Med.2011;37(12):1932-41.

87. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J, Australian and New Zealand intensive care society clinical trials group. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian states. AM J Resp Crit Care Med. 2002;165(4):443-48.

88. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. Chest.2005;128(2):525-32.

89. Hughes M, MacKirdy FN, Ross J, Norrie J, Grant IS. Acute respiratory distress syndrome: an audit of incidence and outcome in Scottish intensive care units. Anaesthesia 2003;58:838-45.

90. Claude A, Piantadosi MD, Schwartz A. The acute respiratory distress syndrome. Ann Intern Med 2004;141:460-70.

91. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risk for development of the acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:293-301.

92. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2000;342:1334-49.

93. Peters CW, Yu M, Sladen RN, Gabrielli A, Layon AJ. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome.U: Gabrielli A, Layon AJ, Yu M ur. Civetta, Taylor & Kirby's Critical Care. 4.izdanje. Philadelphia: Lippincott Willaims & Wilkins, 2009; 2061-80.

94. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. Annu Rev Pathol.2011;6:147-63.

95. Fujishima S. Pathophysiology and biomarkers of acute respiratory distress syndrome. Journal of Intensive Care 2014;2(32).DOI:10.1186/2052-0492-2-32.

96. Voel KL, Vandiver RV, Tuder RM. Vascular endothelial growth factor in the lung. American Journal of Physiology 2006;290:(2) 209-221.

97. Stern JB, Fierole L, Paugam C i sur. Keratinocyte growth factor and hepatocyte growth factor in bronhoalveolar lavage fluid in acute respiratory disstres syndrome patients. Critical Care Med 2000;28:(7) 2326-33.

98. Maron MB, Holcomb PH, Dawson CA, Rickaby DA, Clough AV, Linehan JH. Edema development and recovery in neurogenic pulmonary edema. J Appl Phisiol.1994;77:1155-63.

99. Yi ES, Salgado M, Williams S i sur. Kerattinocyte growth factor decreases pulmonary edema, transforming growth factor-beta and platelet-derived growth factor-BB expression, and alveolar type II cell loss in bleomycin-induced lung injury. Inflammation 1998;22:315-25.

100. Newman V, Gonzalez RF, Matthay MA, Dobbs LG. A novel alveolar type I cell-specific biochemical marker of human acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med.2000;161:990-95.

101. Zawrotniak M, Rapala-Kozik M. Neutrophil extracellular traps (NETs)-formation and implications. Acta Biochimica Polonica 2013;60: (3) 277-84.

102. Terpstia ML, Aman J, van Nieuw Amerongen GP, Groeneveld AB. Plasma biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systemic review and meta analysis. Crit Care Med 2014;42(3): 691-700.

103. Takeuchi O, Takeda K, Hoshino K, Adachi O, Ogawa T, Akira S. Cellular response to bacterial wall components are mediated through MyD88-dependent signalling cascades. Int Immunol. 2000;12:113-17.

104. Idell S. Endothelium and disordered fibrin turnover in the injured lung: newly recognized pathways. Crit Care Med 2002;30:274-80.

105. Liumbruno G, Bennarcello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossettias G. Recommendations for the use of albumin and immunoglobulin. Blod Transf. 2009;7(3):216-34.

106. Fakhry SM, Seoudi H. Transfusion therapy: when to use it and how to minimize it. U: Gabrielli A, Layon AJ, Yu M ur. Civetta, Taylor & Kirby's Critical Care. 4.izdanje. Philadelphia: Lippincott & Wilkins, 2009, 2523-36.

107. Cordemans C, De laet I, Van Regenmortel N i sur. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. Ann Inten Care 2012;2(1):S1.

108. Tagami T, Nakamura T, Kushimoto S i sur. Early phase changes of extravascular lung water index as a prognostic indicator in acute respiratory distress syndrome patients. Ann Inten Care 2014;4:27.

109. Martin GS, Eaton S, Mealer M, Moss M. Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. Crit Care 2005;9:R74-R82.

## 11. BIOGRAFIJA:

Rođen sam 06.01.1962g. u Zagrebu, Hrvatska, gdje sam završio osnovnu i srednju školu.

Na Medicinskom fakutetu sveučilšta u Zagrebu diplomirao sam 1989g. s prosječnom ocjenom 4.0. Stručni ispit položio sam 1990g. nakon čega sam radio kao liječnik opće prakse u domu zdravlja Čazma i u Ustanovi za hitnu medicinsku pomoć grada Zagreba.

Od 1994g. do 1999g. specijalizirao sam anesteziologiju reanimatologiju i intenzivno liječenje u KBC-u Zagreb. Specijalistički ispit položio sam 1999g. Stručni poslijediplomski studij završavam 2001g. Doktorski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 2004g. a završavam ga s prosječnom ocjenom 4,46.

Obranio sam temu doktorske disertacije 2008g. pod nazivom: Plućni žilni permeabilni indeks i izvanžilna plućna tekućina u bolesnika sa sindromom sepse.

Priznata mi je i specijalizacija iz hitne medicine 2011g. Godine 2012g. priznat mi je status uže specijalnosti iz intenzivne medicine, a 2014g. priznat mi je naziv primarijusa.

Do sada sam objavio više radova u međunarodno citiranim časopisima, autor i koautor sam brojnih sažetaka s međunarodnih skupova te jednog poglavlja u knjizi.

Član sam Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvtske liječničke komore, Hrvatskog društva za intenzivnu medicinu HL i Hrvatskog društva za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje HLZ.