



Središnja medicinska knjižnica

Korušić, Anđelko (2005) *Učestalost akutne plućne ozljede nakon operacija na otvorenom srcu*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/177>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

DOKTORSKA DISERTACIJA

**UČESTALOST AKUTNE PLUĆNE OZLJEDE NAKON
OPERACIJA NA OTVORENOM SRCU**

Mr. sc. Anđelko Korušić, dr. med.

Zagreb, lipanj 2004.

Zahvaljujem svima koji su mi prijateljski, stručno i materijalno pomogli u izradi disertacije.

Posebno zahvaljujem svojim roditeljima koji su vjerovali u mene, nesebično mi pomagali i poticali me kako bih ustrajao u svom radu.

PREDGOVOR

Disertacija je izrađena na Zavodu za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničke bolnice "Dubrava" Zagreb. Mentor radnje je prof. dr. Ino Husedžinović, dr. med.

Istraživanje je provedeno na Odjelu kardijalne anestezije i intenzivnog liječenja Zavoda za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničke bolnice "Dubrava" Zagreb u vremenu od 01.01.2000. do 31.12.2002.

Lektor teksta na hrvatskom jeziku je prof. Sandra Pilipović, "Ured za strojopis", Martićeva 35, Zagreb. Sažetak je na engleski jezik prevela prof. Gordana Ramljak, Biblioteka, "Klinika za traumatologiju", Draškovićeve 19, Zagreb. Stručne riječi označene velikim slovima po abecednom redu objašnjene su na dnu stranice na kojoj se pojavljuju. Odabir riječi za prijevod i objašnjenje rađen je prema Hrvatskom enciklopedijskom rječniku u izdanju Novog Libera, 2002. godine, u Zagrebu. Popis literature i bibliografija rađeni su u skladu s Vankuverskim pravilima (the Vancouver's System). Budući nemamo uvriježenih hrvatskih izraza, za kratice su uzeta početna slova engleskih riječi koje se rabe u medicinskoj literaturi za upotrijebljene fizikalne veličine.

Disertacija ima:

- 119 stranica,
- 14 poglavlja
- 40 tablica,
- 8 slika,
- 1 grafikon
- 8 nacрта

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Prijenos kisika iz zraka do pluća	1
1.1.1. Povijest kisika.....	1
1.2. Prijenos kisika do plućnih mjehurića	2
1.2.1. Anatomija	2
1.2.2. Mehanika disanja.....	3
1.2.3. Razdioba udahnutih plinova	5
1.2.4. Opor protoku zraka.....	8
1.3. Disanje i koncentracija kisika u plućnim mjehurićima	9
1.3.1. Širenje kisika	12
1.3.2. Prijenos kisika iz pluća u tkiva.....	13
1.3.3. Krv kao prijenosno sredstvo za kisik.....	14
1.4. Čimbenici koji nadziru i utječu na prokrvljenost	18
1.5. Plućni žilni otpor	22
2. AKUTNA PLUĆNA OZLJEDA.....	25
2.1. Uzroci i postanak bolesti	25
2.1.1. Odrednice bolesti.....	26
2.1.2. Klinička slika.....	27
2.2. Nepravilnosti u izmjeni plinova	28
2.3. Problem nedostatka kisika u krvi	34
2.4. Miješana venska krv	34
2.5. Zadržavanje ugljičnog dioksida.....	36
2.6. Promatranje srčanog rada i krvnog optoka.....	37
2.7. Saturacija hemoglobina miješane venske krvi kisikom	39
2.8. Operacije na otvorenom srcu uz pomoć aparata za vantjelesni krvotok	40
3. SVRHA RADA	42
4. BOLESNICI I METODE	43
4.1. Skupine bolesnika.....	43
4.2. Anestezija	45

4.3.	Operacija	46
4.4.	Raspored i način provođenja istraživanja.....	47
4.5.	Mjerenja.....	49
4.6.	Mjerenje razlike tlakova između plućnih mjehurića i arterijske krvi	51
4.7.	Statistička obrada	51
5.	REZULTATI RADA	52
5.1.	Objašnjenje uz tablice	52
5.2.	Tablice, slike i grafikoni.....	54
6.	RASPRAVA	82
6.1.	Povijesni pregled	82
6.2.	Rasprava uz rezultate.....	83
7.	ZAKLJUČAK	92
8.	PRILOG 1. – KRATICE I OBJAŠNENJA	93
9.	PRILOG 2. – SISTEM OCJENJIVANJA EUROSCORE.....	97
10.	SAŽETAK	98
11.	SUMMARY	100
12.	POPIS LITERATURE	102
13.	BIBLIOGRAFIJA	113
14.	ŽIVOTOPIS	114

1. UVOD

Milijunima godina povijesni razvoj dišnog i srčanog sustava i ljudskog organizma u cjelini je usmjeren prema jednom jedinom cilju – osiguranju da kisik (O_2) iz zraka stigne do svog odredišta, stanice, gdje će biti iskorišten. Čitav niz tehnoloških noviteta u elektronici omogućuje nam saznanja o najmanjim dijelovima stanice, o njihovom djelovanju i isprepletenoću radnji koje jedne bez drugih ne postoje. Uz dosad dostupnu tehnologiju otkriveno je mnogo kockica na tom mozaičkom putu O_2 i možemo reći da poznajemo glavne fiziološke i patofiziološke mehanizme. Točnije, poznajemo posljedice nastale djelovanjem pojedinih sustava u nepovoljnim uvjetima. Iako je priroda višestruko osigurala put O_2 od zraka do stanice, još uvijek bolesnici umiru a da mi ne znamo što se točno dogodilo i zašto se ugasila najvrjednija stvar na svijetu, život. Bolesno stanje je bolje spriječiti nego liječiti, pa je želja je svakog kliničara i znanstvenika znati početak patološkog zbivanja kako bi ga u potpunosti shvatili i na vrijeme spriječili posljedice.

1.1. Prijenos kisika iz zraka do pluća

1.1.1. Povijest kisika

90% O_2 nalazi se vezan u stijenama i pijesku, a samo 0,01 % u zračnom pojasu, najvećim dijelom (98%) kao molekularni O_2 . Količina O_2 u suhom zraku je 20,95 molarnih % ili 23,14% mase. Pretpostavljajući da je u atmosferi 0,66 molarnih % vodene pare, parcijalni tlak O_2 (PO_2) na nivou mora iznosi 158 mmHg (21 kPa). Uzimajući u obzir veliki raspon tlaka zraka na nivou mora, od 877 (0,88 atm) do 1084 milibara (1,1 atm), odgovarajući tlak O_2 varira od 137 (18,2 kPa) do 169 mmHg (22,5 kPa). Postotni odnos glavnih sastavnica zračnog pojasa ostaje stalan sve

do 100 km iznad zemlje. Fotosinteza je glavni izvor O₂ u zraku i ima ga za, otprilike, 2500 godina potrošnje. 90% zaliha O₂ pojasa zraka u kojem postoji život je u biljkama, a četiri se puta više O₂ stvori putem svjetlosti na zemlji nego u oceanima. (1)

Kisik je treći element po zastupljenosti, iza helija i vodika, i ima umjereno povratno djelovanje (reaktivnost), pa je zato najbolji biološki izvor energije u svijetu. Razlog tome je u $1,8 \times 10^9$ godina od kako je O₂ oslobođen u fotosintezi do pojave slobodnog O₂; to vrijeme je bilo prirodi potrebno za građenje učinkovitog obrambenog sustava protiv štetnosti O₂. (2)

1.2. Prijenos kisika do plućnih mjehurića

1.2.1. Anatomija

Zračni put (traheobronhalno stablo) sastoji se od mnoštva razgranatih cijevi za provođenje zraka (dušnik + dušnice) i predstavlja mrtav prostor sve do kraja 16. generacije¹ grananja. Od 17.-19. generacije su dišne male dušnice (bronhiole) s povećanim brojem plućnih mjehurića u svojim zidovima. Prvi red bronhiola sačinjavaju plućni grozdovi (acinusi) s plućnim kanalićima (20.-22. generacija) i plućne vrećice s plućnim mjehurićima koje su 23. generacija. Taj prvi red nazivamo zona disanja, gdje se udahnuti zrak ne samo provodi i vlaži već se tu obavlja i izmjena plinova. (3)

Plućni mjehurići su veći u gornjim dijelovima, a manji u donjim, zavisnim dijelovima pluća (izuzev kod najveće moguće raširenosti pluća gdje nestaje ta okomita razlika). Ta razlika u obliku, od velike je važnosti kod izmjene i razdiobe plinova.

¹ generacija – istovrsni postupni niz

1.2.2. Mehanika disanja

Pokretačka snaga za gibanje zraka, u i van pluća, su dišni mišići kao vanjska sila kod spontanog disanja i razlika u tlakovima kod strojnog disanja. Ova dva načina disanja imaju različit i važan utjecaj na plućne zapremine, tlak unutar pleura i razdiobu udahnutih plinova. Kad su dišni mišići pokretačka snaga, zrak protječe zbog širenja pluća prema dolje i prema gore podizanjem i spuštanjem rebra. Kroz gibanje ošita prvi mehanizam je nadmoćan pod normalnim okolnostima, ali je potpomognut drugim za vrijeme ubrzanog disanja i to putem vanjskih međurebranih mišića te svim mišićima vrata. (4)

Izdisaj je nepotaknuta radnja zahvaljujući elastičnosti tkiva sve dok minutna zapremina disanja (MV) ne dosegne 40 L/min. Nakon toga, ili u slučaju velikog otpora, unutarnji međurebrani mišići i veliki ravni mišić trbuha pomažu izdisaju. Potrošnja kisika (VO_2) kod spontanog disanja iznosi oko 2% od ukupne potrošnje O_2 , ali može narasti i do 25% u bolesnika s otežanim disanjem te tako ograničiti fizičko djelovanje. Širenju pluća i zida prsnog koša se suprotstavlja elastični otpor tkiva i zračno-tekuće sučelje plućnih mjehurića i otpor protoku zraka zbog bliskog dodira zidova dišnih putova. Kako su pluća elastična, svaka promjena u tlaku prsnog koša će dovesti do promjena zapremine pluća. Odnos zapremine i tlaka za vrijeme dišnog ciklusa prikazujemo kao krivulju i nazivamo ju rastegljivost pluća, a izražavamo ju kao promjenu zapremine po jedinici tlaka (ml/cm H_2O).

Važno je napomenuti da čimbenici kao plućne zapremine, posebno zapremina zraka koji zaostane u plućima nakon normalnog izdisaja (FRC), položaj tijela, zapremina krvi u plućnom optoku, starost, ograničavajuće promjene u prsnom košu, pomicanje ošita ili bolest kao što je upala pluća mogu utjecati na rastegljivost dišnog sustava. Osobine plućne rastegljivosti zavise od elastičnih sila tkiva i površinske napetosti tekućine koja oblaže unutarnji zid plućnih mjehurića. (5)

Još je 1929. godine Neergaard (6) dokazao da pluća uronjena u vodu i ispunjena vodom ne iskazuju površinsku napetost te elastičnost tkiva u vodom ispunjenim plućima ishodi povećanom rastegljivošću pluća u odnosu na pluća ispunjena zrakom, što dokazuje kako je površinska napetost u plućnom mjehuriću vrlo značajna sila i teži sljepljivanju plućnih mjehurića. Elastična vlakna u plućima odgovorna su za, približno, jednu trećinu sklonosti pluća da se odvoje od zida prsnog koša i slijepe, a površinska napetost za dvije trećine. Površinska napetost nastaje zbog međusobnog privlačenja molekula tankog sloja tekućine na zidovima plućnih mjehurića tako da taj sloj djeluje kao mnoštvo mjehurića koje stalno nastoji izazvati sljepljivanje plućnih mjehurića. Ukupnu sklonost pluća da se odvoje od zida prsnog koša mjerimo veličinom negativnog tlaka u pleuralnom prostoru koji je potreban za sprječavanje sljepljivanja pluća. On iznosi oko $-0,5$ kPa. Pod tim su tlakom pluća rastegnuta do normalne veličine. Taj tlak može biti i $-2,5$ kPa za rastezanje pluća kod dubokog udisaja. Za pokretanje zraka kod disanja potrebni su veoma mali tlakovi. U udisaju tlak u plućnim mjehurićima ostaje manji od tlaka zraka (oko $-0,13$ kPa) i tada zrak struji u pluća. Kod izdisaja tlak u plućnim mjehurićima postaje viši od zračnog (oko $+0,13$ kPa) te zrak izlazi van iz pluća. Kod najvećih napora u udisaju tlak može pasti do -13 kPa, a u izdisaju može narasti i do $+19$ kPa. Sljepljivanje pluća se povećava ako se promjer plućnih mjehurića smanjuje. Prema Laplace-ovom zakonu² tlak koji plućni mjehurić drži otvorenim upravo je razmjernan površinskoj napetosti tekućine na zidu plućnih mjehurića podijeljenoj s promjerom plućnog mjehurića. Prema tome, čim se promjer plućnog mjehurića smanjuje mora se povećati tlak, a to znači povećani rad dišnih mišića i povećana VO_2 . Površinska napetost je uzrok nestabilnosti plućnih mjehurića jer uzrokuje sljepljivanje spojenih plućnih mjehurića manjih promjera u korist onih s većim promjerom. Jedini fiziološki³ mehanizam

² Laplace-ov zakon – kružna sila koja nastoji rastegnuti mišićna vlakna u stjenci upravo je razmjerna promjeru pomnoženim tlakom. Kod nižeg tlaka i smanjenja promjera cijevi, smanjuje se sila koja rasteže stjenku i dolazi do zatvaranja cijevi.

³ fiziološki – prirodni, od grč. physis: priroda, prirodno obličje

koji sprječava sljepljivanje pluća je prisutnost lipoproteina⁴ koji luče stanice (pneumociti tipa II) epitela⁵ plućnog mjehurića. Lipoprotein s mnogo fosfolipida, nazvan surfaktant, položen je tako da je njegov dio koji odbija vodu (hidrofobni) okrenut zraku u plućnom mjehuriću, a onaj koji upija vodu (hidrofilni) prema tekućini koja oblaže plućni mjehurić i zapravo djeluje kao deterdžent. Kad ga nema pluća se izvanredno teško rastežu, a najpoznatiji dokaz za to je "hijalinomembranska bolest" novorođenčadi koja se rađaju bez surfaktanta i ubrzo umiru zbog nemogućnosti disanja. Surfaktant doprinosi stabilizaciji plućnog mjehurića, a njegov utjecaj ovisi o gustoći unutar epitela. Kad se promjer plućnog mjehurića smanji njegova se gustoća povećava i smanjuje površinsku napetost koja teži sljepljivanju plućnih mjehurića. S povećanjem promjera plućnih mjehurića gustoća surfaktanta se smanjuje i time povećava površinska napetost. Surfaktant, smanjujući površinsku napetost, održava plućne mjehuriće suhim. Čak i kod normalnih pluća s dovoljnom količinom surfaktanta, površinska napetost izvlači, tlakom od $-0,4$ kPa, tekućinu iz stjenke plućnih mjehurića. Veći negativniji tlak u plućnom međuprostoru (oko $-1,2$ kPa) izvlači vodu iz plućnih mjehurića. Kad nedostaje surfaktant ili ga nema dovoljno, tlak uvlačenja tekućina u plućni mjehurić naraste i do $-2,6$ kPa i nastaje obilno procjeđivanje tekućina iz kapilare u plućni mjehurić te nastaje edem⁶ pluća. (7)

1.2.3. Razdioba udahnutih plinova

Razdioba⁷ udahnutog zraka može se promatrati kao prostorna razdioba ovisna o anatomskej strukturi (statička⁸ razdioba zraka) i vremenu punjenja i pražnjenja različitih plućnih mjehurića (dinamička⁹ razdioba zraka). Upotrebljavajući radioaktivne plinove bilo je moguće utvrditi da su u

⁴ lipoprotein – spoj masti i bjelančevina, od grč. lipos: mast, od lat. proteinum: bjelančevina

⁵ epitel – tkivo pločastih stanica koje oblaže vanjske i unutrašnje organe

⁶ edem – otekline nakupljene tekućine u tkivu ili organima, od grč. oidema: nabreknuće

⁷ razdioba – od lat. distribution: raspodjela

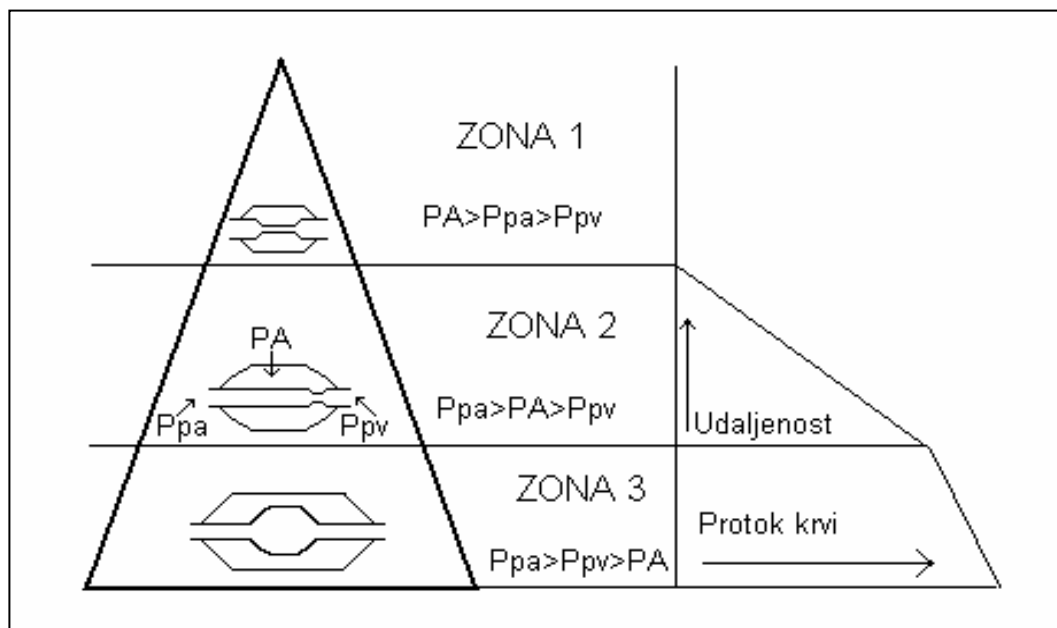
⁸ statička – koja nije u pokretu, nepokretna, od grč. statikos: koji zaustavlja

⁹ dinamička – koja je u pokretu, pokretna od grč. dynamis: sila, snaga

normalnih pojedinaca zavisne zone pluća (niži dijelovi pluća) više disane nego gornji dijelovi pluća. Odnos disanja iznosi 0,72 (gornji dijelovi/donji dijelovi pluća). (8)

Iako sila gravitacije igra glavnu ulogu u razdiobi zraka preko pleuralnog tlaka, zapremine pluća imaju također veliki značaj. FRC u gornjim dijelovima pluća iznosi 60% ukupne zapremine pluća (TLC), a u donjim dijelovima pluća 40%. Prividno nema razlike između razdiobe zraka u plućima pri punom udisaju. Očito je da su gornji plućni mjehurići mnogo veće zapremine od donjih, što potvrđuju i morfometrijska¹⁰ mjerenja. Okomita razlika tlaka unutar pleura sa srednjom promjenom od 0,2 cm H₂O/cm visine pluća (vrh pluća -7 cm H₂O, dno pluća +2 cm H₂O) utječe na tlak kroz pluća (transplućni, tlak u plućnom mjehuriću minus pleuralni tlak), tako da je on na dnu manji nego na vrhu pluća, rastežući plućne mjehuriće manje u donjim dijelovima pluća u usporedbi s plućnim mjehurićima na vrhu pluća. Tlak zida prsnog koša se još više smanjuje kod niskog FRC ili kod disanja blizu ostatne zapremine disanja (RV), pa su donji dijelovi pluća jako osjetljivi prema preranom zatvaranju plućnih mjehurića, povećanom kapacitetu zatvaranja (CC). Na početku udisaja donji dijelovi pluća nisu disani i vrh prima najveći dio udahnutog zraka. Dodatno, strojno disanje i mišićna paraliza smanjuju FRC, a ošit bude podignut prema gore što dovodi do daljnjeg povećanja disanja gornjih dijelova pluća. Zato je obnova FRC od najveće važnosti kod bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja (ICU). Dinamička razdioba zraka nije ista u svim dijelovima pluća tako da zaključujemo da je razdioba udahnutog zraka zavisna od načina, dužine i brzine udisaja, od broja udisaja i ponovnog širenja zraka, nakon zatvaranja gornjih dišnih putova, poslije udisaja. (9) (Nacr 1)

¹⁰ morfometrijska mjerenja – mjerenje oblika, od grč. morfe: oblik, od grč. metron: mjera



Nacrt 1. Odnos tlakova i prokrvljenosti izoliranog pluća

Objašnjenje: U ZONI 1 tlak zraka plućnog mjehurića (PA) nadvisuje tlak u plućnoj arteriji (P_{pa}) i nema protoka krvi budući su male krvne žile zatvorene zbog većeg tlaka zraka plućnog mjehurića.

U ZONI 2 arterijski tlak nadvisuje tlak zraka plućnog mjehurića, a tlak zraka plućnog mjehurića nadvisuje venski tlak (P_{pv}). Protok krvi u ZONI 2 je određen arterijsko–plućno mjehurićnom razlikom tlakova koja ravnomjerno raste kroz zone prema dolje.

U ZONI 3 plućni venski tlak nadvisuje tlak zraka plućnog mjehurića i protok krvi je određen arterio-venskom razlikom tlakova ($P_{pa} - P_{pv}$) koja je stalna kroz zone. Tlak kroz stjenke krvnih žila raste niz ZONU 3, kao i protok krvi.

Preuzeto iz: West JB, Dolery CT, Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lung: Relation to vascular and alveolar pressures. J Appl Physiol 1964;19:713.

Razdiobu zraka u plućima možemo promatrati i kao veličinu zavisnu od miješanja zraka. Svaka promjena (pojačano lučenje sluzi, upalna reakcija, poremećaj u stupnjevitom sustavu zgrušavanja, plućna ozljeda) koja remeti provođenje ili prijenos zraka dodatno poremećuje cjelokupan proces disanja. (10)

1.2.4. Otpor protoku zraka

Otpor protoku zraka je prvenstveno otpor u dišnim putovima, dok trenje unutar prsnog koša odnosi jednu petinu od ukupnog otpora. Prema Hagen-Poiseulle-vom zakonu¹¹ protok je zavisn od promjera na četvrtu potenciju, što znači da se otpor povećava u užim sprovodnim dijelovima dišnog stabla.

Viskoznost¹² zraka također utječe na odnos tlaka i protoka. Ako protok postane vrtložan, pokretački tlak je upravo razmjernom dvostrukom potrebnom protoku i gustoći zraka – Reynold-ov broj (Re). Kad Re prijeđe 2000 pojaviti će se u cijevi vrtložni protok, a kako je Re zapravo brzina tako će se vrtložni protok javiti u dušniku, a lamilarni¹³ protok će biti prisutan u malim dišnim putovima. Kako je protok u većem dijelu dišnog stabla promjenjiv, tako je glavnina otpora smještena u srednje velikim dušnicama (7. generacija). Čimbenici koji smanjuju promjer dušnica i povećavaju otpor su uzročno povezani sa sljepljivanjem zračnih putova zbog povećanog protoka ili zbog zatvaranja zračnih putova kod smanjenih zapremina pluća. Sljepljivanje dišnih putova se događa kad se tlak prsnog koša poveća zahvaljujući ogromnom povećanju tlaka unutar pleura. To se događa u velikim dušnicama i ograničava protok zraka. U zdravih ljudi se viđa kod najjače mogućeg izdisaja. Povećanje otpora uz sljepljivanje pluća (atelektaza) pojavljuje se kod male zapremine pluća (u mlađih osoba kod zapremine ispod FRC, a kod starijih ili u prisustvu bolesti, iznad FRC) koji se tada označava kao zapremina zatvaranja (CV) zbog ranijeg zatvaranja donjih dišnih putova. Zatvaranje dišnih putova je klinički jako značajno jer zapravo izbacuje cijela područja pluća iz izmjene plinova. (11,12,13)

¹¹ Hagen-Poiseulle-ov zakon – količina krvi koja proteče kroz krvnu žilu u određenom vremenu jednaka je brzini proticanja pomnoženoj s površinom poprečnog presjeka. Protok krvi je upravo razmjernom četvrtoj potenciji polumjera krvne žile što nam govori kako je promjer krvne žile najvažniji čimbenik koji određuje protok kroz krvnu žilu.

¹² viskoznost – svojstvo tekućine ili plina da se opire promjeni položaja svojih molekula, od lat. viscosus: ljepljiv

¹³ lamilarni protok – strujanje u usporednim slojevima, slojevito strujanje pri malim brzinama, od lat. lamina: tanka ploča ili sloj nekog tkiva

1.3. Disanje i koncentracija¹⁴ kisika u plućnim mjehurićima

Bit disanja je količina zraka koja se obnavlja novim u području izmjene plinova. Količina novog zraka, koji stiže u zonu disanja, naziva se disanje u plućnim mjehurićima (V_A). Za vrijeme mirnog disanja dišna je zapremina zraka (V_T) dostatna tek za ispunjenje dišnih putova do završnih bronhiola, a samo vrlo mali dio dospije do zone disanja. Ostatak puta novi zrak prelazi difuzijom¹⁵. Brzina gibanja molekula zraka u širenju vrlo je velika, a udaljenost između završnih bronhiola i plućnih mjehurića tako mala da zrak prijeđe taj put za nekoliko milisekundi. Minutno disanje plućnih mjehurića je ukupna zapremina svježeg zraka koji svake minute ulazi u zonu disanja i jednaka je umnošku broja udisaja i količine svježeg zraka koji ulazi u zonu disanja prilikom svakog udisaja.

Mrtav prostor je zapremina zraka koji dolazi iz prostora gdje se ne odvija izmjena plinova, bez obzira dolazi li iz prostora gdje se izmjena plinova ne vrši (provodni sustav, anatomski mrtav prostor) ili iz dijela zone disanja koja iz nekog razloga ne može vršiti svoju djelatnost ili je obavlja samo djelomično. Ukupan mrtav prostor (anatomski plus mrtav prostor plućnih mjehurića) naziva se fiziološki mrtav prostor i iznosi kod mladog i zdravog čovjeka oko 150 ml. Ta se zapremina s godinama malo povećava. Kod zdravih ljudi anatomski i fiziološki mrtav prostor su gotovo jednaki, jer svi plućni mjehurići vrše svoju djelatnost, ali fiziološki mrtav prostor može biti i 10 puta veći od anatomske kad plućni mjehurići ne obavljaju svoju djelatnost. Kad se V_T smanji na veličinu mrtvog prostora svježi zrak ne ulazi u plućni mjehurić i V_A je jednako 0 bez obzira na brzinu disanja, no kako se iz mrtvog prostora nikad ne može izbaciti sav zrak prije dolaska novog zraka iz

¹⁴ koncentracija – količina (množina, masa, volumen, broj čestica) neke tvari podijeljena s volumenom smjese (otopine, mješavine), od lat. *concentratus*: zgusnut.

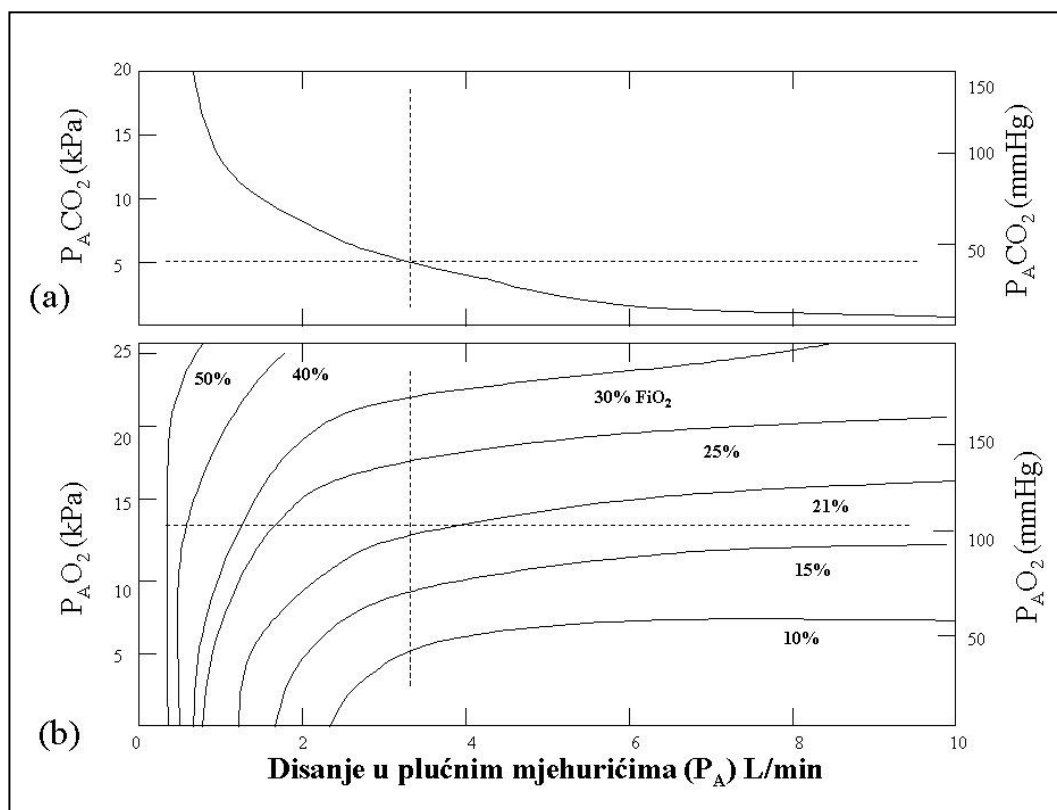
¹⁵ difuzija – spontano prodiranje molekula iz jedne sredine u drugu kroz dodirne površine, od lat. *diffusio*: širenje.

plućnih mjehurića, tako slaba V_A postoji i uz V_T od samo 60 do 75 ml zraka. Kada je V_T preko 1000 ml, zapremina mrtvog prostora gotovo i ne utječe na V_A . Nesmetano disanje u plućnim mjehurićima je glavni preduvjet od kojeg ovisi koncentracija O_2 i ugljikov dioksid (CO_2) u plućnim mjehurićima. Broj udisaja i V_T disanja su važni samo onoliko koliko utječu na V_A . (11)

Koncentracija O_2 u plućnim mjehurićima (P_{AO_2}) odražava razliku između DO_2 i otpreme O_2 iz plućnih mjehurića. (14) Potrošnja kisika zavisi od umnoška disanja u plućnim mjehurićima i razlike udisajne i koncentracije O_2 u plućnim mjehurićima ($V_A \times [F_{IO_2} - F_{AO_2}]$). Otprema O_2 iz plućnih mjehurića zavisi od potrošnje O_2 u tkivima.

$$P_{AO_2} = P_{IO_2} - PaCO_2 (P_{IO_2} - P_{ECO_2}/P_{ECO_2})$$

Jednadžba pokazuje brojčane odnose između tlaka zraka, koncentracije O_2 udahnutog zraka (P_{IO_2}), preuzimanja O_2 i disanja u plućnim mjehurićima te naglašava važnost P_{AO_2} . Održavajući ostale čimbenike stalnim, P_{AO_2} je upravo razmjerna tlaku suhog zraka što dolazi do izražaja kod izlaganja visokim tlakovima prilikom ronjenja i penjanja na velike visine. P_{AO_2} je pod utjecajem P_{IO_2} . (Slika 1.)



Slika 1. Parcijalni tlak za ugljikov dioksid (a) i kisik (b) na različitim razinama disanja u plućnom mjehuriću i za različite koncentracije kisika udahnutog zraka

Preuzeto iz: Kopp KH, Armbruster K. Oxygen Transport from Air to Lung. In: Cheng EY, Lund N. Problems in Critical Care: Tissue Oxygenation. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1992 Sep;6(3):329.

Na slikama vidimo (b) važnost povećanja F_{iO_2} kao dijela liječenja u slučajevima smanjene V_A , iako je primjena ograničena povećanjem PCO_2 (a) za vrijeme smanjenog disanja (hipoventilacije). VO_2 jedna je od odrednica P_{AO_2} kojoj se posvećuje najviše pažnje u bolesnika u ICU. Ti bolesnici su izloženi riziku nedostatka O_2 u tkivu (hipoksije) zbog velike potrošnje O_2 kada ta povećana potrošnja nije nadoknađena povećanjem O_2 udahnutog zraka ili djelotvornije, većom MV jer je povećana VO_2 praćena povećanom CO_2 proizvodnjom. Važno je da i sama V_A utječe na koncentraciju O_2 . Koliko god mi povećali V_A nikad P_{AO_2} ne dostigne PO_2 udahnutog zraka, ali zato smanjenje disanja može ishoditi veoma niskim P_{AO_2} koji bolesnike u ICU izlaže opasnom sniženju O_2 u krvi (hipoksemija).

1.3.1. Širenje kisika

Iz plućnih mjehurića O_2 prelazi u kapilarnu krv nepotaknutim procesom, širenjem. Cijeli put tijekom širenja sastoji se od zraka u plućnom mjehuriću, kapilarne opne plućnog mjehurića, plućnih kapilara, širenja O_2 unutar krvi i preuzimanja O_2 od hemoglobina (Hb). Miješanje zraka u plućnom mjehuriću je veoma brz proces koji traje 0,01 sekundu i zato drugi dijelovi puta širenja određuju brzinu prijenosa plinova.

Glavni otpor širenju O_2 pojavljuje se u plazmi i eritrocitima za vrijeme kemijskih reakcija s Hb, dok kapilarna opna plućnih mjehurića posjeduje samo mali otpor prema širenju O_2 . Sveukupna provodljivost za izmjenu O_2 zavisi od topivosti O_2 , kapilarnog širenja i sposobnosti širenja O_2 . Kako se šireće izjednačavanje za O_2 u mirnog subjekta događa u normalnom prolaznom vremenu krvi plućnih kapilara, preuzimanje O_2 je ograničeno plućnim protokom, što znači da sposobnost širenja O_2 zavisi od preuzimanja O_2 podijeljenog s razlikom tlakova O_2 između zraka plućnih mjehurića i plućnih kapilara. Pokušalo se dokazati da je tlak O_2 u plućnim kapilarama zavisian od vremena prolaska krvi, pa se pokušalo izračunati PO_2 plućnih kapilara (PcO_2). Bohr-ova pretpostavka da je isti kao u zraku plućnih mjehurića nije zadovoljavajuća, jer smo naveli da je ograničenje prijenosa kemijska reakcija O_2 s hemoglobinom. Pokazalo se:

- da normalno vrijeme protoka kroz kapilare iznosi 0,8 sekundi u mirnih subjekata;
- da se preuzimanje O_2 dovrši unutar jedne četvrtine vremena prolaska krvi (kroz prosječni promjer plućnih kapilara);
- da ako se vrijeme prolaska krvi kroz kapilare značajno produži (slabokrvnost, teški napor) pojavljuje se nedostatak O_2 u krvi i O_2 prijenos je ograničen širenjem;
- da kod pojave nedostatka O_2 u krvi vrijeme protoka mora biti dovoljno dugo da osigura najbolje moguću izmjenu O_2 inače će prijenos O_2 biti ograničen širenjem O_2 (P_AO_2 i velike visine).

Osim slabokrvnosti i povećanog napora još neki čimbenici doprinose smanjenju sposobnosti širenja O₂:

1. smanjenje površine kapilarne opne plućnih mjehurića (emfizem)
2. smanjenje plućnog protoka (plućna embolija)
3. plućna prepunjenost vodom (kongestija)
4. loša razdioba disanja u odnosu na prokrvljenost.

Iako svi dosad navedeni čimbenici smanjuju sposobnost širenja O₂, ograničujući ga samim širenjem, pravi nedostatak u širenju O₂ (prolaz kroz stanjenu dišnu opnu) je rijetko kad ograničavajući čimbenik prijenosa O₂. (15,16)

Brojčano određivanje sposobnosti širenja O₂ je nemoguće jer se ne može izmjeriti srednji kapilarni tlak O₂. Mogućnost mjerenja parcijalnog tlaka ugljičnog monoksida u plućnim kapilarama i njegova velika sklonost za Hb omogućili su mjerenje sposobnosti širenja O₂ posrednim putem. Sposobnost širenja ugljičnog monoksida iznosi oko 5 mmol/min po 1 kPa tlaka, a O₂ je 1,23 puta viši, oko 7 mmol/min po 1 kPa tlaka. Sposobnost širenja ugljičnog monoksida se mijenja prema veličini tijela, prema plućnim zapreminama, prema prisutnom naporu, starosti i položaju tijela, a njegovo je određivanje prihvaćeno kao značajan podatak u svakodnevnom razmatranju plućne djelatnosti. (17)

1.3.2. Prijenos kisika iz pluća u tkiva

Saturacija hemoglobina O₂ (SO₂) je zavisna veličina brzine kojom eritrocit prolazi kroz kapilare. Vrijeme prolaska kroz kapilaru se povećava (prosječno je 0,8 sekundi) i do 4 puta s porastom tlaka u dišnim putovima od 0 do 5, pa i do 20 cm H₂O, što se događa u strojno dišućih bolesnika. Svaki čimbenik koji na bilo koji način utječe na odnos disanja i prokrvljenosti (ventilacije i perfuzije), djelovati će na primanje O₂ u eritrocit. Iako je O₂ pozitivnog djelovanja, disanje čistog O₂ više od 30

(120 minuta disanja 100% O₂ se smatra sigurnosnom granicom) minuta uzrokuje lipidnu peroksidaciju (surfaktant je lipidan). Kisikovi se slobodni radikali, odgovorni za toksičnost O₂, oslobađaju čak i pri normalnim koncentracijama O₂. Oko 3 % O₂ vezanog na Hb se pretvara u O₂⁻ (super oksid radikal) kojeg normalno očisti zaštitni mehanizam tijela (superoksid dismutaza, katalaza, glutation, vitamin A, C i E). Pri F_IO₂ 1,0 dolazi do pada potrošnje O₂ što zahvaljujemo lošoj razdiobi protoka krvi prema tkivima. To smatramo funkcionalnim spojem koji zaštićuje tkivo od neprirodno visokog P_AO₂.

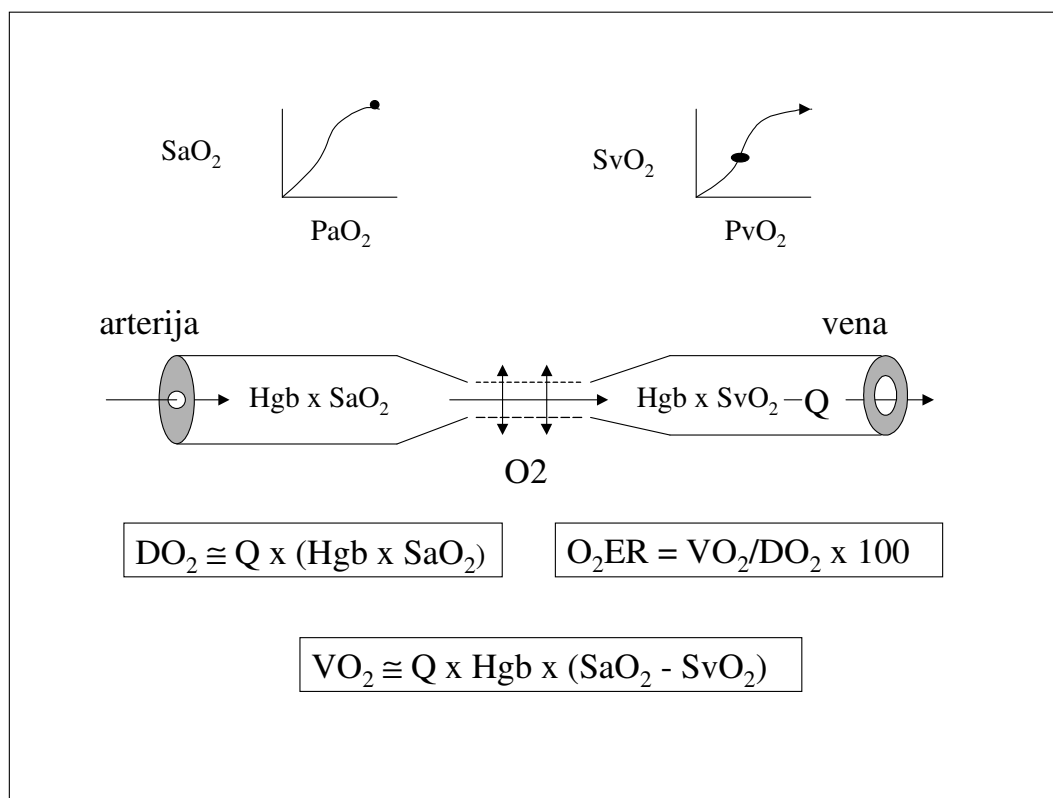
1.3.3. Krv kao prijenosno sredstvo za kisik

Kisik se prenosi do tkiva na dva načina, otopljen u plazmi i vezan na Hb. Zbroj obje količine O₂ se naziva sadržaj O₂ arterijske krvi (CaO₂). CaO₂ se izračunava iz količine Hb, arterijske saturacije i parcijalnog tlaka O₂ arterijske krvi (PaO₂).

Kisik otopljen u plazmi je razmjern PaO₂ i čini malu količinu O₂ prema kisiku vezanom na Hb koji zavisi od količine hemoglobina i PaO₂. Moramo naglasiti da puls oksimetar¹⁶ ne primjećuje onaj dio O₂ otopljenog u plazmi. Unatoč svojoj popularnosti kao nalaza, PaO₂ nije važna mjera arterijske oksigenacije¹⁷ i PaO₂ ne doprinosi mnogo ukupnom CaO₂. Saturacija hemoglobina kisikom je mnogo važnija mjera oksigenacije arterijske krvi, dok kroz PaO₂ procjenjujemo djelotvornost izmjene plinova u plućima. (18) Uloga sustava DO₂ je osigurati dovoljno O₂ tkivima za povoljno iskorištavanje (stvaranje ATP, adenzin trifosfat), jer glikoliza bez O₂ proizvodi 2 ATP-a i laktat prema 38 ATP-a za iskorištavanje glukoze uz prisustvo O₂ (oksidativna fosforilacija uz 40%-tnu iskoristivost goriva). Smanjenje raspoloživosti ili DO₂ kod slabokrvnosti i nedostatka O₂ u krvi je nadoknađeno povećanim izuzimanjem O₂ (O₂ER) da se zadrži isti nivo VO₂. (Nacrt 2.)

¹⁶ puls oksimetar – mjerač zasićenosti kisikom putem svjetlosti različitih valnih dužina, a napravljen za mjerenje na okrajinama

¹⁷ oksigenacija – zasićenost, napunjenost kisikom, oksigen, od lat. oxygenium: kisik, od grč. oxy: oštar



Nacrt 2. Dijelovi puta prijenosa kisika

Preuzeto iz: Snyder JV, Pinsky MR. Oxygen transport in critically ill. 2nd ed. Chicago: Year book Medical Publishers, 1987.

Normalno je 25% raspoloživog O_2 potrošeno, ali postotak naraste i do 70% pod izrazito nepovoljnim uvjetima. Što je dostupna pričuva organizma. DO_2 je dio prijenosa O_2 i određen je minutnom zapreminom srca (CO ili Q, protok) i CaO_2 .

Utrošak O_2 kao goriva je zadnji korak na putu prijenosa O_2 i predstavlja opskrbu O_2 za tkivnu odnosno staničnu izmjenu tvari. Fick-ova¹⁸ jednadžba označava potrošnju kao umnožak CO ili Q i arterio-venske razlike saturacije O_2 (CaO_2 minus CvO_2). (19)

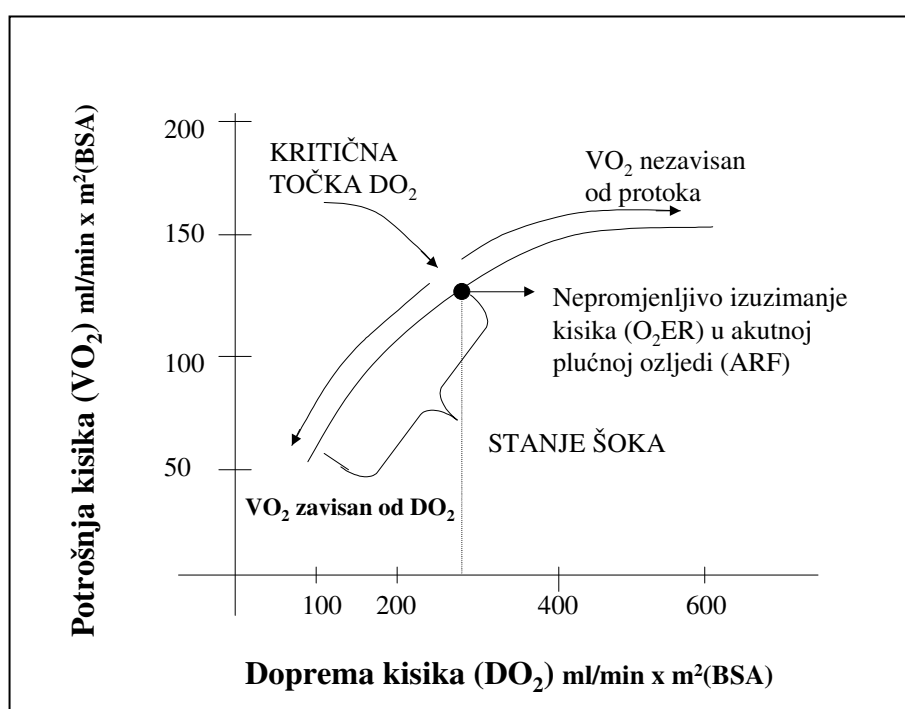
¹⁸ Fick-ov zakon – brzina difuzije na jedinicu površine, u smjeru okomitom na plohu, upravo je razmjerni razlici koncentracija otopljenih tvari

Iako se povećana potražnja za O_2 prvo vidi kao pad SvO_2 , O_2ER iz kapilarne krvi u različitim organima zavisi od vrste organa i povećanih lokalnih potreba za O_2 . Mnoga tkiva ne mogu uskladištiti O_2 (osim mišića koji ga sprema vežući ga na mioglobin) i preuzimanje O_2 iz kapilara se smatra jednakim VO_2 za izmjenu tvari. Kada postoji nemogućnost ili smanjena sposobnost O_2ER iz kapilarnog bazena, VO_2 tada podcjenjuje razinu izmjene tvari. Takva situacija je zajednička velikoj većini kritično oboljelih u ICU i opisana je kod slučajeva sepse, opekotina velikih površina tijela i mnogostrukih povreda. Vrijednost VO_2 kao izraza potrošnje za izmjenu tvari mora se procijeniti za svakog bolesnika ponaosob.

Normalno DO_2 obilno premašuje preuzimanje te se izuzima samo manji dio raspoloživog O_2 , između 22 i 32%, što dozvoljava tkivima da prilagode, smanje protok krvi u kapilarama, kako bi u nepovoljnim uvjetima povećane potrošnje za kisikom povećali O_2ER . PvO_2 je stalno viši nego tkivni O_2 i ne može se uzeti kao pouzdan znak tkivne oksigenacije. To se potvrđuje ne samo u smanjenoj količini O_2 u krvi, već i kod funkcionalnog arterio-venskog spoja. Dakle, ni SvO_2 ni PvO_2 ne mogu se uzeti u obzir kao pouzdani znakovi tkivne oksigenacije u bilo kojem organu. VO_2 iz kapilara je ključna točka koja se održava prilagođavanjem izuzimanja O_2 , kako bi se uskladile promjene u DO_2 . Sposobnost da prilagodi O_2ER može biti poremećena bolešću i takvo stanje je najčešće opasno po život bolesnika. Pad u CO je nadoknađen povećanjem arterio-venske razlike saturacije O_2 i VO_2 ostaje nepromijenjena. (20) Pad venske saturacije proizlazi iz povećanog O_2ER . Sposobnost da prilagode O_2ER , kad padne CO (Q), je prisutna osobina u cijelom krvožilnom bazenu, osim kod optoka srca i ošita. Kapilare tih organa izuzimaju najveći mogući dio O_2 u normalnim uvjetima, tako da je nivo O_2 u njima podložan i veoma malim promjenama u protoku krvi. Zavisnost srčanog optoka od Q je dobro poznata i jako naglašava potrebu održanja CO kod bolesnika s bolešću srčanih krvnih žila.

Položen dio krivulje je područje gdje se O_2ER mijenja u zavisnosti od Q. Potrošnja je u tom dijelu krivulje nezavisna od protoka krvi. Točka gdje potrošnja počinje opadati odgovara točki najvećeg mogućeg O_2ER i ne može se više povećati. Ta je točka nazvana

kritični nivo DO_2 i predstavlja prag DO_2 potreban za najbolju moguću tkivnu oksigenaciju. Kada DO_2 padne ispod tog praga, opskrba kisikom postaje nedovoljna. Vrijednost kritičnog nivoa DO_2 je različita u različitim kliničkim situacijama, a vrijednost od 300 ml/min/m^2 je zabilježena nakon operacija srca i kod bolesnika s akutnom plućnom ozljedom. Prvo područje krivulje označava područje zavisnosti potrošnje O_2 od DO_2 . VO_2 se smatra zavisnim o protoku, kada se O_2ER ne mijenja promjenom protoka krvi. Takva stanja su zajednička u kritično oboljelih bolesnika. Ovakav zavisan odnos DO_2 i VO_2 dokazuje manjkavost u O_2ER iz kapilara. Kod kritično oboljelih u ICU nivo O_2ER može biti stalan i VO_2 postaje zavisan od različitih vrijednosti Q . U takvim situacijama najvažnije je održati CO kako bi održali DO_2 do tkiva. Odnos između CO i O_2ER je pokazao da se O_2 u venskom dijelu optoka mijenja kao što se mijenja CO . Zato upotrebljavamo saturaciju Hb kisikom iz miješane venske krvi (potrebno je uvođenje plućnog katetera) za promatranje promjena u CO . (21) (Slika 2.)



Slika 2. Odnos potrošnje kisika (VO_2) i dopreme kisika (DO_2)

Preuzeto iz: Dantzger DR. Pulmonary gas exchange. In: Cardiopulmonary Critical Care. Orlando: Grune & Stratton, 1986: 25-46.

SaO₂ se procjenjuje iz ostalih promatranih veličina PO₂, PCO₂ i pH, dok se SvO₂ mora mjeriti izravno. Razlog tome je oblik krivulje SO₂, gdje arterijska saturacija pada na položeni dio krivulje i može se procijeniti s malim rizikom od pogreške. Venska saturacija pada na strmi dio krivulje i mala pogreška u procjeni može bitno promijeniti njenu vrijednost (normalna vrijednost je od 68–77%). (22)

Razmišljanje da svi bolesnici reagiraju na mali CO s povećanim O₂ER, dovodi do pogreške da je venska saturacija odraz CO i da se pomoću nje može procjenjivati CO. Kritično oboljeli, u pravilu, nisu sposobni razviti nadomjesne mehanizme na niski CO te se u tih bolesnika venski sadržaj O₂ malo mijenja zbog promjena u CO.

1.4. Čimbenici koji nadziru i utječu na prokrvljenost

Napetost glatkih mišića kapilara u najvećoj mjeri određuje otpor u protoku krvi. Sama napetost mišića je određena živčanim djelovanjem, tvarima u optočaju i kroz mjesno oslobađanje tvari koje utječu na rad srca i OPTOK. (23)

Vene primaju poticaj samo iz adrenergičkog¹⁹ sustava. Za održanje CO krv se kroz vene pokreće putem mišićnog djelovanja na vanjske stijenke vene i putem stezanja vena (venokonstrikcije). Brzina i rad srca su povećani pod simpatičkim utjecajem kako bi povisili CO i spriječili pad tlaka. 25% humoralnog nadzora optoka otpada na klasične hormone u koje uključujemo kateholamine, sustav renin angiotenzin, aldosteron i antidiuretski hormon (ADH) dok 75% utjecaja na sustavni optok dolazi od mjesnih kapilarnih čimbenika. U plućima manjak O₂ uzrokuje stezanje krvnih žila, koje takvim odgovorom smanjuju veličinu spoja u područjima smanjenog disanja (HPV). To se događa samo u plućima, budući da sustavne krvne žile na nedostatak kisika odgovaraju svojim proširenjem. (24,25,26,27,28)

¹⁹ adrenergičan – koji pripada kori nadbubrežne žlijezde

Još jedna posebnost pluća je izmjena tvari koje utječu na srčano-krvožilno stanje. (29)

Smanjenje optoka u plućima odgovorno je za manjkavo djelovanje pluća pri izmjeni tvari u akutnoj plućnoj ozljedi (ALI). Važnost nadziranja djelovanja pluća pri izmjeni tvari, kao ranog pokazatelja ozljede pluća, narasti će u budućnosti, kada ćemo moći odabrati prikladnu dozu stezača krvnih žila ili tvari za proširenje krvnih žila i biti sigurni da primijenjeni lijek sam ne utječe negativno na prijenos O₂. Točan nadzor i usmjeravanje protoka krvi je veoma važno, budući je samo mali dio kapilarnog bazena u određenom trenutku pun krvi. Zapremina krvi u tkivu se mijenja prema pravilnom otvaranju i zatvaranju završnih arteriola. Za vrijeme mišićnog rada raste razlika tlakova, i mjesne tvari uzrokuju proširenje krvnih žila, kako bi što veći dio kapilarnog bazena primio krv bogatu kisikom (otvaranje novih kapilara). Osrednji utjecaj simpatikusa²⁰ (stezanje krvnih žila) provodi se kroz α -receptorsko²¹ poticanje (noradrenalin) dok je β -receptorsko poticanje (proširenje krvnih žila) zavisno od adrenalina. Oboje, i nedostatak O₂ u krvi i stanje povećane zakiseljenosti krvi, potiču kemoreceptore i uzrokuju povratno stezanje krvnih žila kako bi nadvladali proširenje krvnih žila uzrokovano djelovanjem mjesnih tvari. Samonadzor i usmjeravanje protoka za vrijeme mirovanja zavisi od tipa mišićnih snopova i određenog procesa stvaranja energije (oksidativni ili glikolitički²²) u glatkim mišićima arteriola i prostornim usmjerivačkim mehanizmima (cijela kapilarna jedinica, sve kapilare koje proistječu iz arteriole zavise od tlaka i napetosti na kraju arteriole, koji su pod stalnom fiziološkom i farmakološkom kontrolom). (30)

U pojedinim kliničkim situacijama to može pogoršati postojeće bolesno stanje. Visoke vrijednosti laktata su nađene kod nesrčanog edema pluća (ARDS²³) i sepse koji nisu postali VO₂ neovisni povećanjem DO₂ (uz uvjet stalnog O₂ER, bolesna ovisnost o opskrbi) što ukazuje na

²⁰ simpatikus – dio vegetativnog živčanog sustava koji ubrzava rad srca i sužuje krvne žile

²¹ receptor – primalac, primatelj, hvatač, od lat. receptio: primiti

²² glikoliza – razgradnja glukoze djelovanjem enzima na dvije molekule mliječne kiseline uz oslobađanje energije (osnovni biokemijski proces pri radu mišića)

²³ ARDS – nekardiogeni edem pluća različitog uzroka, akutni disajni poremećaj, od engl. Adult Respiratory Distress Syndrome

smanjenu prokrvljenost udaljenih tkiva. Skretanje krvi, koji se javlja kao loša razdioba prokrvljenosti, može se pogoršati primjenom stezača krvnih žila, a čak i upotreba tvari za proširenje krvnih žila može povećati skretanje krvi, povećavajući protok područja koja već imaju dobar protok dok područja sa slabim protokom ostaju bez potrebnog povećanja. Nitroglicerina i nitroprusid djeluju preko otpuštanja NO, a učinak im je različit.

Nitroprusid opušta arterije više nego vene, što ishodi lošom razdiobom protoka krvi i malim srednjim tkivnim tlakom O_2 , dok nitroglicerina opušta jednako arterije i vene, što ishodi normalnim srednjim tkivnim tlakom O_2 i normalnom razdiobom protoka krvi. (31,32)

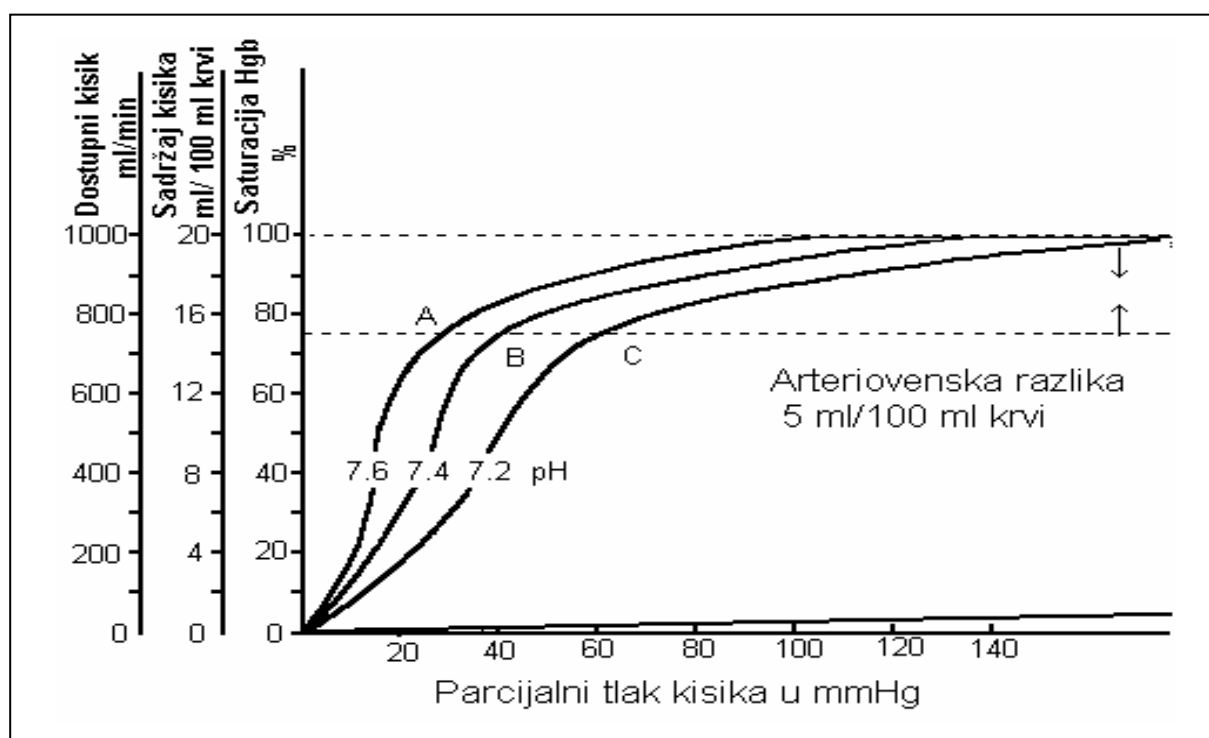
Isporučka O_2 zavisi od ukupnog sadržaja O_2 i pravilne razdiobe prokrvljenosti tkiva. Najveći pad tlaka javlja se duž arteriola neposredno pred kapilarnom mrežom, jer su arteriole glavne žile s otporom. Kod stalnog priljeva srcu, CO zavisi od tlaka koji sačinjavaju sustavni krvožilni otpor (SVR) i poopterećenje.

Studije pokazuju da se prijenos O_2 najbolje odvija kod hematokrita od 30-35%, ali moguća je i zadovoljavajuća tkivna oksigenacija, čak i kod hematokrita od 20%. Otpuštanje O_2 je pod utjecajem vremena prolaska kroz kapilaru (manje od jedne sekunde) i dužine kapilare, ali i stanja unutar eritrocita, prvenstveno količine 2,3 difosfoglicerata (2,3 DPG), pH, PCO_2 , temperature, MCHC (srednja koncentracija Hb u eritrocitu) i fosfata. Odnosi među spomenutim čimbenicima mogu se objasniti putem krivulje razdvajanja Hb. Obostrana zavisnost pH i krivulje razdvajanja (disocijacija²⁴) oksihemoglobina poznata je kao Bohr-ov učinak²⁵.

²⁴ disocijacija – reverzibilni raspad molekule (pod utjecajem neke energije), razdvajanje, rastavljanje, razlikovanje

²⁵ Bohr-ov učinak – kod izmjene plinova u plućima, ugljični dioksid izlazi iz krvi u plućne mjehuriće. Posljedica toga je smanjenje parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida i pH krvi što pomiče krivulju odvajanja oksihemoglobina u lijevo i naviše. Zbog toga će pri svakom zadanom tlaku kisika, količina kisika koja se veže s hemoglobinom biti znatno veća, omogućujući veći prijenos kisika u tkiva. Kad krv dospje u tkivne kapilare ugljični dioksid koji iz tkiva ulazi u krv, istiskuje kisik iz spoja s hemoglobinom i tako krv otpušta kisik pod većim tlakom nego se to inače događa. Krivulja odvajanja oksihemoglobina se u tkivima pomiče udesno – točno suprotno od pomaka ulijevo koji se zbiva u plućima.

Brze promjene razdvajanja oksihemoglobina su vezane uz pH, dok su promjene vezane uz 2,3 DPG sporije i traju od 4-24 sata. Učinak pomaka krivulje razdvajanja O_2 u tkivu, je da se O_2 isporučuje s malim padom u PO_2 . To je veoma važno jer je razlika u PO_2 između kapilarnog dijela i stanice pokretač širenja kisika. Na venskom kraju kapilare PO_2 pada na 30-40 mmHg. PaO_2 koji označava točku prelaska na izmjenu tvari bez prisustva O_2 naziva se Pasteur-ova točka i iznosi 1-2 mmHg (0,13-0,3 kPa). "Kut bez O_2 " na krivulji oksihemoglobina je ipak ispruženiji nego se vjerovalo, jer je pronađeno da je gustoća kapilara prema venskom kraju povećana. "Kut bez O_2 " i nije bez O_2 , jer sklonost O_2 za hemoglobin djeluje protiv potpunog odjeljivanja kisika od Hb, ispod saturacije od 20%. Oko te vrijednosti SvO_2 nastaje ravnoteža između preuzimanja i otpuštanja O_2 zbog velike sklonosti Hb za O_2 . U kritično oboljelih SvO_2 oko 20% je uvijek povezano s glikolizom bez prisustva O_2 . (Slika 3.)



Slika 3. Krivulje razdvajanja hemoglobina pri različitim pH vrijednostima uz prikaz zasićenosti hemoglobina kisikom

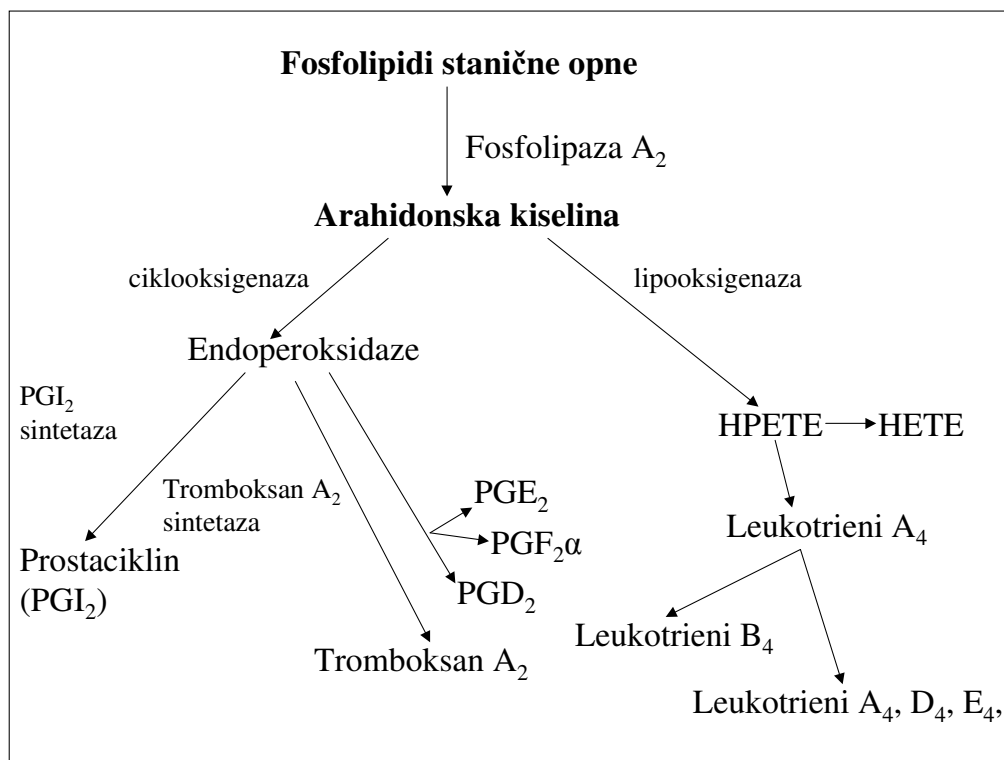
Objašnjenje: Pretpostavljajući da je koncentracija Hb 15g/100 ml krvi i nosivost O₂ od 1,39 ml O₂/g Hb, saturacija se može prevesti na srednjoj ordinati u sadržaj O₂. Neophodno je zapaziti da povećanje PaO₂ od 40 do 50 mmHg dodaje 1,8 ml O₂, dok povećanje od 70 do 80 mmHg dodaje samo 0,5 ml O₂. Normalna arterio-venska razlika O₂ označena je isprekidanom krivuljom. Normalna krivulja ima dvije P₅₀ vrijednosti od 26,6 mmHg; 50% molekula Hb je potpuno saturirano kisikom kad je P₅₀ 26,6 mmHg. Pomak krivulje u desno ishodi povećanjem P₅₀ vrijednosti, i pokazujući smanjenu sklonost Hb za O₂, dok pomak u lijevo govori o suprotnom djelovanju.

Preuzeto iz: Marshall BE, Wyche MQ. Hypoxemia during and after Anesthesia. *Anesthesiology* 1972;37(2):180.

1.5. Plućni žilni otpor

Plućni krvožilni otpor je povećan u ALI, gdje stupanj povećanja odgovara jačini dišne ozljede. Promijenjen plućni krvožilni otpor može biti posljedica kapilarnog začepjenja, koje nastaje nakupljanjem granulocita, trombocita i/ili naslagama fibrina, što je također pod utjecajem otpuštanja tvari koji utječu na srčano-krvožilno stanje. Kliničke studije gdje je endotoksin²⁶ korišten za izazivanje ALI pokazuju značajno povećanje u plućnom arterijskom tlaku i plućnom krvožilnom otporu s najmanjim promjenama u tlaku lijeve pretkomore i CO. To povećanje u plućnom otporu pripisuje se učinku djelovanja tvari nastalih razgradnjom arahidonske kiseline, i to tromboksana (TXA₂) koji je vrlo značajni stezač krvnih žila. Povećanje u plućnom krvožilnom otporu može se smanjiti upotrebom nespecifičnih zakočitelja enzima ciklooksigenaze i zakočitelja enzima stvaranja TXA₂. Jedan od njih je i aspirin. (Nacrt 3.)

²⁶ endotoksin – otrovni proizvod mikroorganizama



Nacrt 3. Izmjena tvari arahidonske kiseline

Preuzeto iz: Tarpey MM.: Pathophysiology and Pathogenesis. In: Klein EF, Jr. Problems in Critical Care: Acute Respiratory Failure. J. B. Lippincott Company, Philadelphia 1987 Sep;1(3):345-57(351).

Sposobnost plućnih krvnih žila da, u slučaju nedostatka O_2 , mjesno suzi krvne žile (HPV) je veoma važna, zaštitna je mjera koja omogućuje izjednačavanje odnosa disanja i prokrvljenosti i održavanje dobre izmjene plinova u normalnim plućima. Ta sposobnost plućnog krvožilja da odgovori na nedostatak O_2 je smanjena u ALI. Smanjenje HPV dovodi do povećanog plućnog spoja. Edem plućnih mjehurića i nakupljanje tekućine u plućnom međuprostoru smanjuju elastičnost pluća, dovodeći do sljepljivanja plućnih mjehurića i smanjenja FRC. Začepljenje dišnih putova edemskom tekućinom i nakupinama stanica ili povećanje napetosti glatkih mišića dušnica, povećava otpor protoku zraka, što doprinosi smanjenju rastegljivosti koja se uočava prije nego što počne nakupljanje edemske tekućine. Spoj gubitaka mjesne HPV i smanjenja plućne rastegljivosti dalje dovodi do neravnoteže disanja i prokrvljenosti (V/Q) i nedostatka O_2 u krvi. Promjene na zidu plućnih mjehurića, na djelatnom materijalu koji oblaže unutarnji zid, također su

veoma važne u razvoju ALI. Nakupine raspadnutih stanica i serumskih proteina u plućnim mjehurićima, mogu smanjiti prijanjanje surfaktanta na zračno-tekuće sučelje što može povećati površinsku napetost. Povećanje površinske napetosti je povećano s razvojem plućnog edema, kako u starijih, tako i u novorođenčadi. Dodatno su promijenjene i fizikalne osobine surfaktanta, pa iako te promjene u surfaktantu nisu poticajni događaji za razvoj ALI, one smanjuju sposobnost održavanja niske površinske napetosti i održavanja stabilnosti plućnih mjehurića. Veliki broj procesa je vezan uz ALI, pa su tako i promjene u ALI uzrokovane različitim tvarima. Mogući uzročnici su leukociti, trombociti, limfociti i mnogobrojne nestanične tvari kao proteolitički²⁷ enzimi komplementa, toksični slobodni radikali O₂ i dijelovi razgradnje arahidonske kiseline.

²⁷ proteoliza – razlaganje bjelančevina, protein + liza, od grč. lysis: razrješenje, razgradnja

2. AKUTNA PLUĆNA OZLJEDA

2.1. Uzroci i postanak bolesti

Usprkos mnogim bolestima ili stanjima navedenim kao uzročnicima ALI, kliničko očitovanje je uvijek isto. Za vrijeme početne povrede nema znakova slabijeg djelovanja pluća i Rtg pretraga²⁸ daje normalnu sliku pluća. Stabilno, ali prikriveno stanje, ozljede koja dolazi može trajati sve do 48 sati. Za to vrijeme može se razviti ubrzano disanje i nakupljanje tekućine oko plućnih mjehurića u plućnom međuprostoru, što se može vidjeti kao fine mrežaste nakupine na Rtg-slici pluća. Pravi dišni poremećaj nastaje naglo s porastom broja udisaja i otežanim disanjem. Prisutan je nedostatak O₂ u krvi, koji se ne povisuje na dodatni O₂, i plućna rastegljivost je vrlo smanjena. Rtg-slika pluća pokazuje obostrane nakupine u plućnom međuprostoru i edem unutar plućnih mjehurića. S pomoću strojnog disanja i povećanog O₂ udahnutog zraka ($F_{I}O_2 \leq 0,6$), djelovanje pluća može se popraviti ili pak pogoršati uz stalni nedostatak O₂ u krvi i zadržavanje CO₂. Klinički razvoj ALI je, znakovito, isti unatoč različitim izazivačima poremećaja. U samom početku nalazi se područje točkastog krvarenja s okoložilnim edemom i edemom međuprostora, a tekućina, koja sačinjava taj edem, vrlo je bogata proteinima. S leukocitima i trombocitima stvaraju se fibrinski ugrušci u malim krvnim žilama. Tip I epitelnih stanica plućnog sustava mnogo je osjetljiviji na početnu ozljedu nego što su kuboidne stanice tipa II. Male sitne nekroze u stanicama tipa I vidimo duž najtanjeg dijela opne i kapilara na mjestu gdje se vrši izmjena plinova. Kako oštećenje napreduje dolazi do zadebljanja opne između plućnih mjehurića i kapilare, pojačane kapilarne propustljivosti i edema plućnih mjehurića. S produženjem bolesti stanice tipa II se umnožavaju i tanki međuprostor postaje sve deblji i čvršći, postaje fibrozan²⁹. Kako fibroza napreduje, smanjuje se broj kapilara unutar pluća. Tijekom oporavka od ozljede, stanice tipa II se pretvaraju u stanice tipa I epitela, dok je prisutno rastakanje fibrotičkog materijala u

²⁸ Rtg pretraga – snimanje pomoću rendgenskih zraka

²⁹ fibroza – zamjena tkiva manje vrijednim tkivom, od lat. fibra: vlakno, končasta tvar

staničnom međuprostoru putem makrofaga plućnih mjehurića. U preživjelih bolesnika mogu ostati plućne promjene koje onemogućavaju širenje pluća zauvijek ili pak može doći do poboljšanja stanja kroz određeno vrijeme. (33)

2.1.1. Odrednice bolesti

Ozljeda pluća je nesposobnost dišnog sustava da dopremi O_2 do plućnog krvnog optoka i odstrani CO_2 . Odlikuje se niskim PaO_2 i/ili visokim $PaCO_2$ koji su uzrokovani greškom djelovanja dišne jedinice. Na ALI nailazimo kod starijih ljudi s prvenstveno kroničnom opstruktivnom³⁰ bolešću pluća (COPD³¹), a kod mladih ljudi s plućnim oštećenjem povezanim s težom bolešću ili teškom povredom. Ozljeda pluća, kao posljedica poremećaja središnjeg živčanog sustava (CNS³²), perifernih živaca, pleure i mišića plućnog sustava, je vrlo rijetka. Određivanje prirode bolesti zahtijeva mjerenje plinova arterijske krvi i zapažanje vrijednosti koje odstupaju od normalnih. Što se smatra trenutno nenormalnim nalazom, u svakog pojedinog bolesnika zavisi od prethodnih vrijednosti plinova arterijske krvi, godina starosti, prisustva postojećih plućnih oboljenja, postotka O_2 udahnutog zraka, tlaku zraka i prisustva desno-lijevog spoja unutar srca. Jedinstveno određenje prirode ALI, koje bi se odnosilo na sve bolesnike, nemoguće je. U najvećem broju slučajeva, bolesnici koji ubrzano dišu u sobnom okruženju, koji imaju $PaO_2 \leq 6,5$ kPa i/ili $PaCO_2 \geq 6,5$ kPa, mogu se smatrati bolesnicima s plućnom ozljedom. Skoro svi bolesnici s ALI biti će smanjene količine O_2 u optoku, u usporedbi s prijašnjim stanjem. Smanjena količina O_2 u krvnom optoku može, i ne mora, biti povezana s greškom odstranjenja CO_2 i povećanjem $PaCO_2$. Riječ akutno se odnosi na plućnu ozljedu nastalu zbog raznih poremećaja kao što je ARDS, obnavljanje COPD-a, poremećaja u djelovanju CNS-a, udaljenih živaca ili mišića dišnog sustava i zapravo znači naglo pogoršanje, ne otkrivajući sebi svojstven razvoj bolesti. (34)

³⁰ opstruirati – ometati, blokirati, onemogućavati, od lat. obstruere: zagrađivati, zatvarati

³¹ COPD – kronična opstruktivna bolest pluća, od engl. Chronic Obstructive Pulmonary Disease

³² CNS – središnji živčani sustav, od engl. Central Nervous Systeme

2.1.2. Klinička slika

ARDS se javlja nakon izravne ili posredne plućne povrede i septičkog šoka. Određivanje prirode bolesti zahtijeva prepoznavanje prethodnih događaja, zamjećivanje i otkrivanje kliničkih znakova ubrzanog i otežanog disanja i upotrebu Rtg i laboratorijskih mjerenja za procjenu poremećaja plućnog djelovanja. Fizikalni nalaz plućne ozljede uključuje ubrzano disanje, pooštreni šum disanja, uvlačenje međurebranih prostora i upotreba dodatnih mišića za disanje i neophodan je za procjenu stanja. Slušanje dišnih šumova u početnom stadiju ne mora otkriti poremećaj, no zviždanje, hropci i pooštreno disanje se ubrzo javljaju kao izraz razvoja bolesti. Fizikalni znakovi popratnih bolesti moraju se uočiti i uzeti u obzir, očne i kožne promjene kod masne embolije, sitna kožna krvarenja kod septičkih stanja te krv u urinu zbog preosjetljivosti na davanje krvnih pripravaka.

Tablica 1. Kriteriji³³ za dijagnostiku ARDS

Klinička slika:	
1. Teške bolesti	<ul style="list-style-type: none"> ▪ plućne bolesti ▪ neplućne bolesti – šok
2. Isključene bolesti	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kronična plućna bolest ▪ poremećaj rada lijevog srca
3. Plućni poremećaj	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ubrzano disanje > 20/min i više ▪ disanje s naporom
4. Fiziološke nenormalnosti:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $PaO_2 \leq 13,3$ kPa uz $F_iO_2 > 0,5$ ▪ ukupna rastežljivost < 50 cc/cm (normalno 20-30 cc/cm) ▪ povećan spoj (Q_s/Q_t) ▪ povećano disanje mrtvog prostora (V_d/V_t) ▪ povećan tlak u plućnoj arteriji
5. RTG nenormalnosti:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ promjene staničnog međuprostora (u početnoj fazi) ▪ promjene plućnih mjehurića (kasnija faza) ▪ razvitek i konačno postojeće stanje – fibroza staničnog međuprostora
6. Obdukcijski ³⁴ nalaz:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ teška pluća > 1000 g ▪ slijepljenost plućnih mjehurića zbog prodora tekućine u plućne mjehuriće ▪ hijaline opne ▪ fibroza staničnog međuprostora

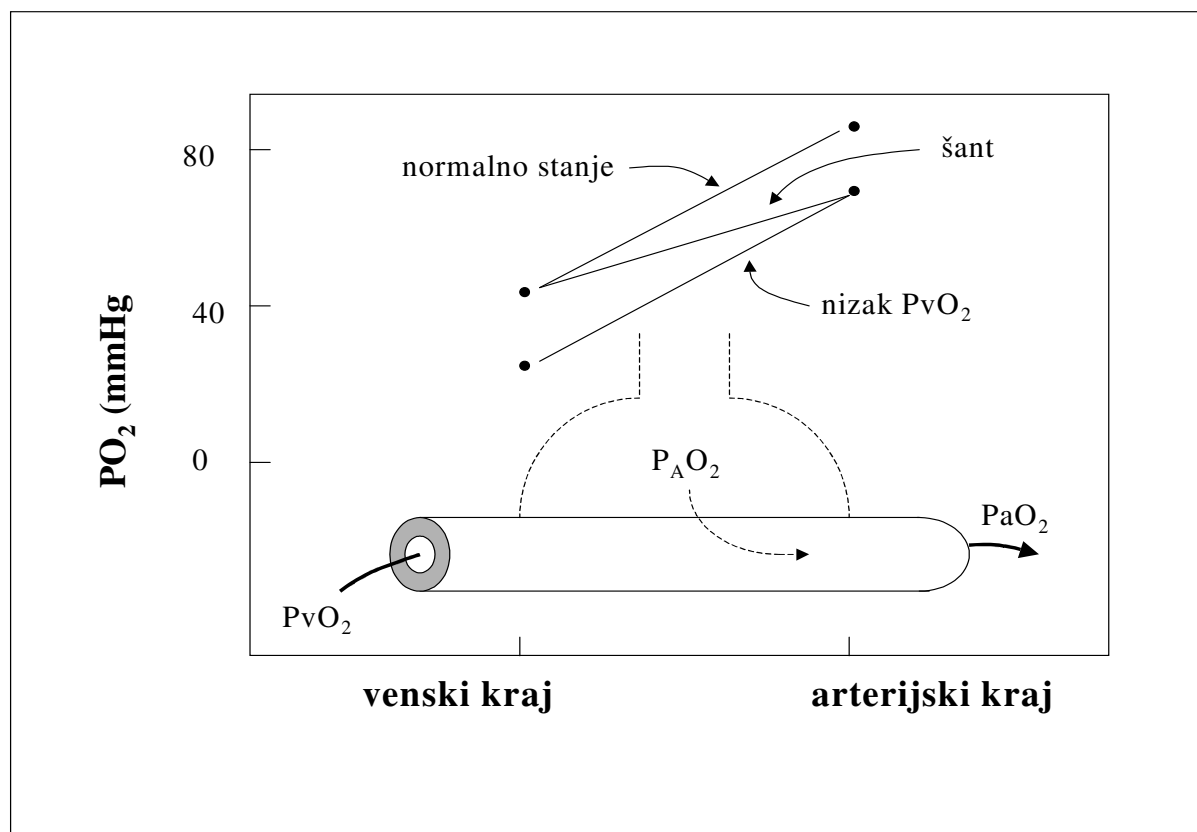
Preuzeto i prepravljeno iz: Petty TL. ARDS: Definition and historical perspective. Clin Chest Med 1982;3:3.

³³ kriterij – odrednica, mjerilo prema kojem nešto prepoznajemo

³⁴ obdukcija – razudba, otvaranje mrtvog tijela radi proučavanja i otkrivanja uzroka bolesti, od lat. obductio: vršiti razudbu

2.2. Nepravilnosti u izmjeni plinova

Najvažnija i vodeća nenormalnost je smanjena količina kisika u plućnoj arterijskoj krvi. (Nacrt 4.)



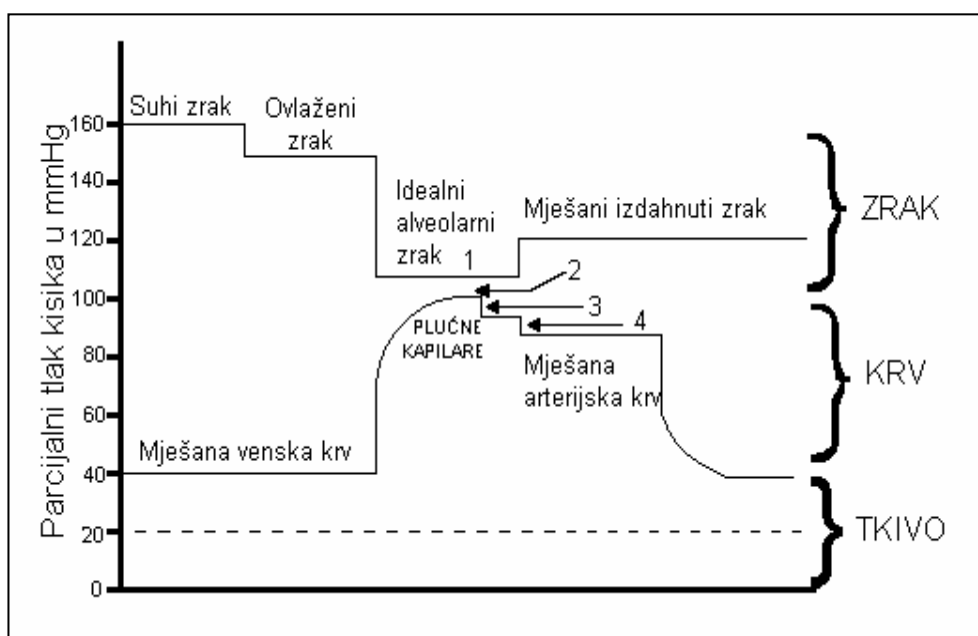
Nacrt 4. Način stvaranja nedostatka kisika u krvi

Preuzeto iz: Shapiro B. Arterial blood gas monitoring. Crit Care Clin 1988;4:479-92.

Uvjet za postojanje ALI je pad PaO₂ koji ne odgovara na povećanje F_IO₂ (PaO₂ ≤ 13,3 kPa, uz F_IO₂ > 0,5). PaO₂ je široko upotrijebljen kako bi procijenili izmjenu plinova u bolesnika s ARDS-om, no PaO₂ zavisi ne samo od jačine plućnog oštećenja već i od vanplućnih čimbenika kao što je CO, VO₂ u tkivu, količina Hb i od F_IO₂. Samo mjerenje PaO₂ je nedostavno za procjenu lošeg djelovanja pluća u ARDS-u ili praćenja razvoja bolesti. Za potrebe kliničkih ispitivanja, promatranje i mjerenje promjena (PaO₂, F_IO₂, PCO₂, PEEP-a kao pokazatelja ARDS-a) ne govori nam mnogo o razvoju i

načinu na koji dolazi do smanjenja O_2 u arterijskoj krvi. Razlika tlaka O_2 između plućnih mjehurića i arterijske krvi ((A-a)DO₂) brojčano određuje veličinu djelotvornosti pluća u izmjeni plinova i bolji je pokazatelj oštećenja pluća od visine PaO₂. Naglašava da parcijalni tlak ne odgovara na povećanje F_IO₂. Povećanje (A-a)DO₂ odraz je neravnoteže V/Q, poremećaja širenja plinova kroz dišnu opnu ili pravog šanta³⁵. (37)

Pravi spoj je u promatranom plućnom mjehuriću krajnja neravnoteža V/Q, gdje postoji prokrvljenost (kapilara + protok), a nema disanja (V/Q = 0). (Slika 4.)



Slika 4. Razlika tlakova za prijenos kisika od udahnutog zraka do stanica tkiva

Objašnjenje: Gornja puna krivulja – zračna faza, donja puna krivulja – krvna faza, donja isprekidana krivulja – procijenjena srednja vrijednost O_2 u tkivu. 4 mjesta na srednjoj krivulji predstavljaju ne uvijek jasno određene parcijalne tlakove O_2 :

1. PO₂ zraka plućnog mjehurića;
2. razlika između PO₂ plućnog mjehurića i kapilare koja nosi vensku krv za izmjenu (difuzijski kapacitet);
3. razlika PO₂ između zraka plućnog mjehurića i miješane kapilarne krvi u plućima (ventilacijsko-perfuzijski odnos, V_A/Q_C);
4. razlika PO₂ miješane kapilarne krvi u plućima i miješane sustavne arterijske krvi (plućni spoj, Q_S/Q_I).

³⁵ šant – spoj, od engl. shunt

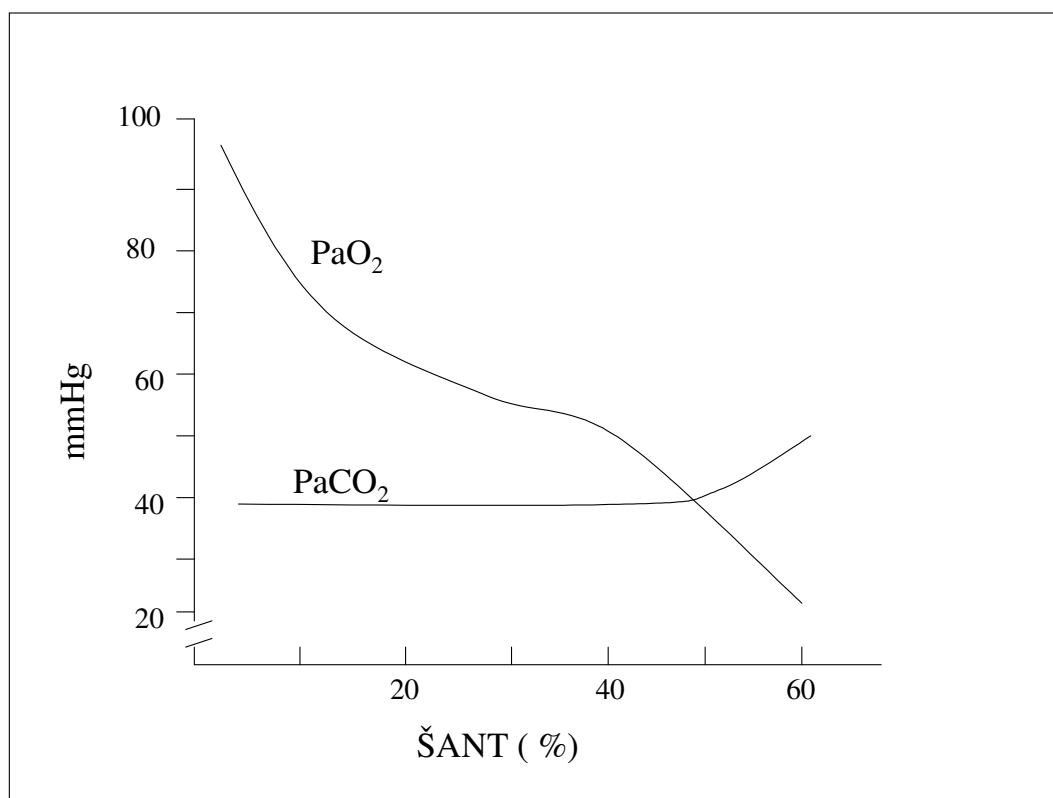
Zbroj točaka 2, 3 i 4 čini $(A-a)DO_2$ i prvenstveno mjeri djelotvornost izmjene O_2 u plućima. Nedostatak O_2 u krvi (snižen PaO_2) ima dva uzroka: smanjen P_AO_2 i/ili povećanu $(A-a)DO_2$. Kada bi izmjena O_2 bila idealna, tada bi se parcijalni tlakovi između miješane arterijske krvi i idealnog alveolarnog zraka podudarali (svaki bi plućni mjehurić imao isti PO_2). Smanjen PO_2 zraka plućnog mjehurića možemo pripisati smanjenom $F_I O_2$, smanjenom disanju i odnosu proizvodnje CO_2 i VO_2 . Dio $(A-a)DO_2$ pripada sposobnosti širenja za O_2 za koji N. Staub tvrdi da je čak i kod bolesnika s plućnim oboljenjem dovoljan, da ne uzrokuje nedostatak O_2 u krvi. Tvrdi se da vrijednost sposobnosti širenja zavisi više od plućnog optoka nego strukture putova širenja.

Preuzeto iz: Marshall BE, Wyche MQ. Hypoxemia during and after Anesthesia. *Anesthesiology* 1972;37(2):179.

$(A-a)DO_2$ je povećana u ARDS-u zbog prisustva V/Q neravnoteže. Također je povećana u drugim stanjima nedostatka O_2 arterijske krvi, koja se javljaju zbog smanjenja plućnih zapremina prilikom anestezije i operacije ili kod akutnog popuštanja srca. Iako $(A-a)DO_2$ upotrebljava u jednadžbi samo razlike između tlakova O_2 opet zavisi od vanplućnih čimbenika koji utječu na PO_2 te se mijenja kod promjena $F_I O_2$ i kod nepredvidivih promjena u CO . (38)

Upotreba tih promatranih veličina u procjeni plućne nedjelotvornosti zahtijeva mjerenje pri jednakim $F_I O_2$ i istoj CO . Pretpostavka da su $P_A CO_2$ i $PaCO_2$ skoro isti ($PaCO_2$ je potreban za izračunavanje tlaka O_2 u plućnim mjehurićima) nije istinita u težim slučajevima ARDS-a u kojima razlika za CO_2 između plućnih mjehurića i arterijske krvi raste. Izračunavanje vrijednosti promatranih veličina iz miješane venske krvi također je način određivanja i procjene prijenosa O_2 za vrijeme ALI. Uspoređujemo malen dio miješane venske krvi koja će biti potrebna za miješanje s plućnom arterijskom krvlju, a koji će biti dovoljan da proizvede razliku između promatrane količine O_2 u arterijskoj krvi i količine O_2 nađene u, teoretski savršenom, kraju plućnih kapilara. To nije stvarni dio miješane venske krvi za miješanje s arterijskom krvlju u plućima, već izračunata vrijednost potrebna kako bi se dobila zadana količina O_2 u aorti, tako da mi tim mjerenjem i izračunavanjem ne određujemo stvarno anatomsko stanje. Tako izračunati spoj također zavisi od vanplućnih čimbenika. (39)

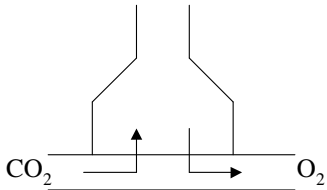
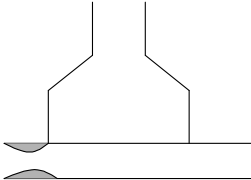
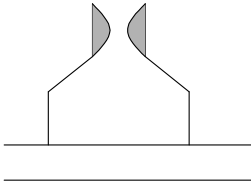
Kod mjerenja pravog spoja, vrijednosti iz miješane venske krvi se dobivaju nakon udisanja 100% O₂, što također može dovesti do sljepljivanja plućnih mjehurića, smanjenja ukupnog V/Q odnosa i daljnjeg pogoršanja izmjene plinova te, naravno, krivo izračunatog spoja. Mogućnost podcjenjivanja vrijednosti PaO₂ s brojnim određivanjem plinova u krvi također je prisutna i poznata. Druge promatrane veličine oksigenacije, kao što je odnos PaO₂ i P_AO₂ ili PaO₂ i F_IO₂, također su pod utjecajem vanplućnih čimbenika. Oba zavise od F_IO₂ u prisustvu spoja kod ALI. (Slika 5.)



Slika 5. Utjecaj spoja na arterijski PO₂ i arterijski PCO₂

Preuzeto iz: D'Alonzo GE, Dantzger DR. Mechanism of abnormal gas exchange. Med Clin North Am 1983; 67:557-71.

Općenito je prihvaćeno da je V/Q neravnoteža uzrok smanjene količine O₂ u ALI. Način mjerenja V/Q neravnoteže, pomoću inertnog plina, poslužio je, zbog svoje točnosti, za provjeru mjerenja spoja pomoću vrijednosti plinova arterijske i venske krvi. Pokazalo se da oba mjerenja daju slične rezultate sve dok je spoj između 2 i 8 %. (Nacrt 5.)

UVJETI	V/Q odnos	Objašnjenje	Posljedice
	1	V-Q podudarnost	Normalan PaO ₂ , PaCO ₂
	>1	disanje mrtvog prostora	↓PaO ₂ , ↑PaCO ₂
	<1	mješana venska krv	↓PaO ₂ , normalan ili ↓PaCO ₂

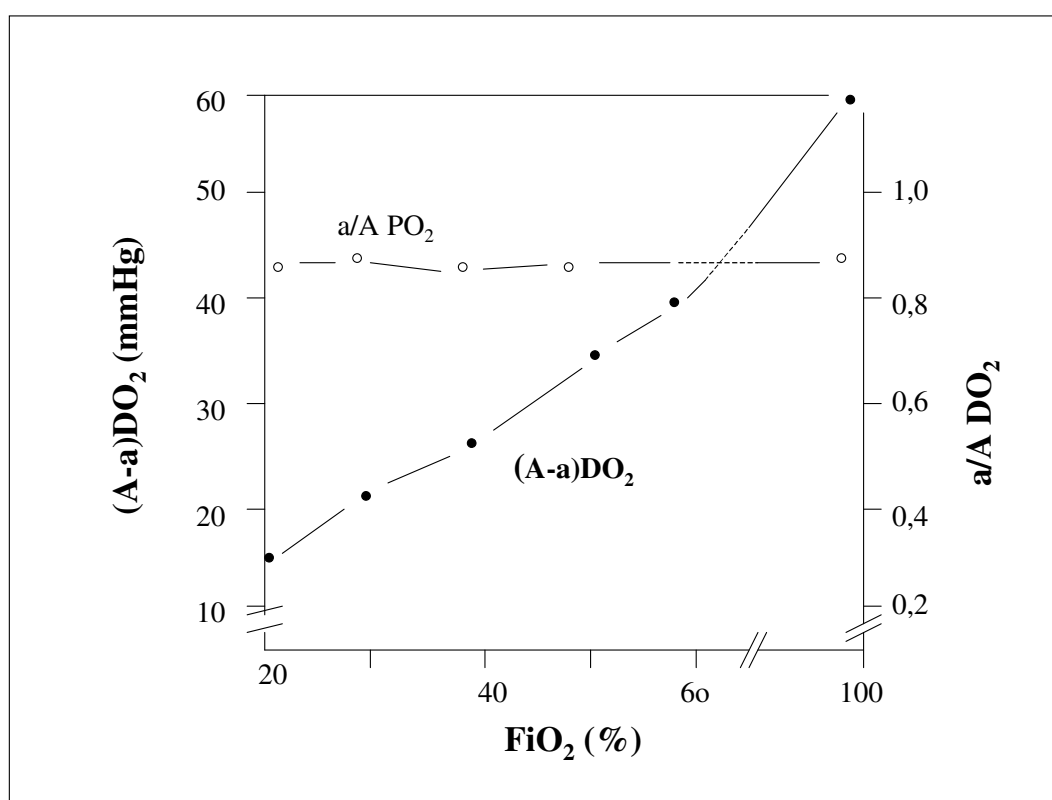
Nacrt 5. Različiti oblici neravnoteže disanja i prokrvljenosti (V/Q)

Preuzeto iz: Marino PL. Critical care physiology: Bedside assesment of gas exchange. In: Marino PL. The ICU book. Lea & Febinger, Philadelphia, 1991;29.

Disanje koje ne sudjeluje u izmjeni plinova obilježeno je V/Q odnosom >1. Povećanje mrtvog prostora proizvodi i smanjenje PaO₂ i povišenje PaCO₂. Zadržavanje CO₂ u krvi se pojavljuje kad V_D/V_T naraste iznad 50%. Disanje mrtvog prostora je uzrokovano pretjeranom raširenošću plućnih mjehurića, što vidimo kod opstruktivnih bolesti pluća i disanja s PEEP-om ili malenim protokom, što vidimo kod slabosti srca (slabost lijeve i desne strane srca), plućne embolije i emfizema. (40)

Najtočniji izraz plućne neravnoteže je (A-a)DO₂. Normalna (A-a)DO₂ iznosi 1 do 2,5 kPa i raste s godinama starosti i postotkom O₂ udahnutog zraka. (A-a)DO₂ raste oko 0,5 do 1 kPa za svaki 10% povećanja F_IO₂. (41)

Utjecaj $F_{I}O_2$ na $(A-a)DO_2$ se objašnjava izbacivanjem nedostatka O_2 kao poticaja za stezanje krvnih žila koji bi normalno preusmjerio struju krvi dalje od slabo dišućih područja pluća. To dozvoljava krvi da se vrati slabije dišućim plućnim mjehurićima i tako poveća spoj. Strojno disanje s pozitivnim tlakom povećati će $P_{I}O_2$ jer je P_B iznad 760 mmHg. Srednji tlak u dišnim putovima treba dodati tlaku zraka, kako bi jednadžba bila točnija. Neki autori smatraju upitnom kliničku važnost čak i ispravljene jednadžbe. (42,43) (Slika 6.)



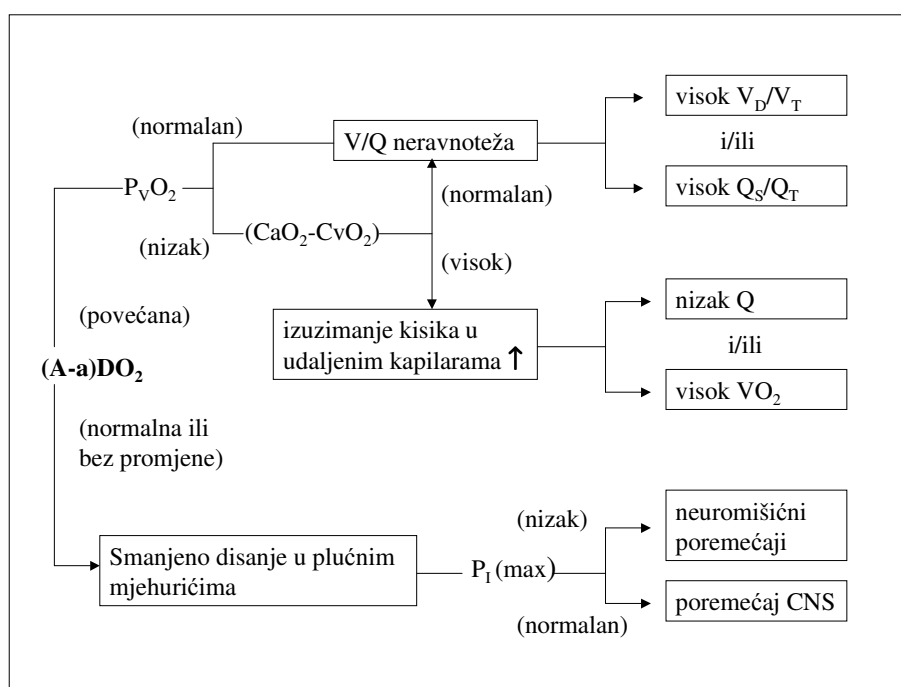
Slika 6. Utjecaj $F_{I}O_2$ na $(A-a)DO_2$ i $(a/A)PO_2$ odnos u normalnih osoba

Preuzeto iz: Gilbert R, Keighley JF. The arterial/alveolar oxygen tension ratio. An index of gas exchange applicable to varying inspired oxygen concentrations. Am Rev Resp Dis 1974;109:142-45.

Još jedan jednostavan način, za koji se zna da dobro slijedi promjene u Q_s/Q_T , je odnos PaO_2 i $F_{I}O_2$ ($PaO_2/F_{I}O_2$). (44)

2.3. Problem nedostatka kisika u krvi

Za pravilan pristup problemu nedostatka O_2 potreban je plućni arterijski kateter. Prvo se izmjeri $(A-a)DO_2$ čija će vrijednost odrediti izvor problema. Normalan nalaz nam govori da se problem nalazi izvan pluća. Povećana $(A-a)DO_2$ označava neravnotežu disanja i prokrvljenosti ili nizak kisik u miješanoj venskoj krvi. (Nacr 6.)

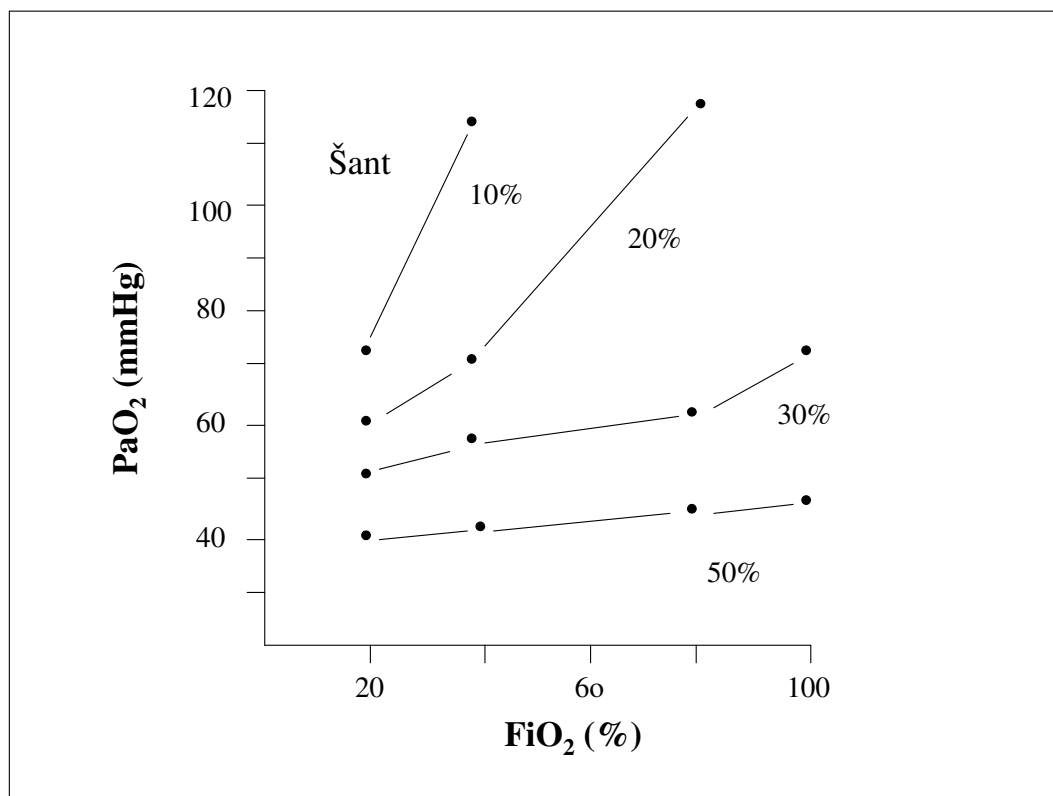


Nacr 6. Način utvrđivanja uzroka nedostatka kisika u krvi

Prerađeno iz: Dantzger DR. Pulmonary gas exchange. In: Cardiopulmonary Critical Care. Orlando: Grune & Stratton, 1986:25-46.

2.4. Miješana venska krv

Sadržaj O_2 arterijske krvi predstavlja zbroj sadržaja O_2 u miješanoj venskoj krvi (plućna arterija) i dodanog O_2 iz zraka plućnih mješurica. Kada pluća normalno rade, O_2 iz zraka plućnih mješurica je glavna odrednica PaO_2 . Kada je izmjena plinova poremećena O_2 plućnih mješurica manje, a O_2 iz venske miješane krvi, više doprinosi konačnoj vrijednosti PaO_2 . (45) (Slika 7.)



Slika 7. Utjecaj spoja na odnos $F_{I}O_2$ i PaO_2

Preuzeto iz: D'Alonzo GE, Dantzger DR. Mechanism of abnormal gas exchange. Med Clin North Am 1983; 67:557-71.

Vodoravna os predstavlja udaljenost duž plućne arterije i porast PO_2 predstavlja veličinu izmjene O_2 (iz plućnih mjehurića prema plućnim kapilarama). Kada padne veličina izmjene plinova, označena kao spoj na slici, PaO_2 se smanjuje. Kada je porast stalan, a PvO_2 je nizak, vrijednost PaO_2 je ista kao i kod spoja. (46)

To pokazuje i dokazuje da oštećenje pluća nije uvijek izvor nedostatka O_2 u krvi. Utjecaj O_2 u miješanoj venskoj krvi na PaO_2 zavisi o veličini spoja. (47)

Kada je spoj normalan (između 2 i 8%), venski PO_2 skoro ne utječe na arterijski PO_2 ; kako raste spoj, tako raste i značaj PvO_2 kao odrednice PaO_2 . Primjer za to je 100% spoj, gdje PvO_2 jedini određuje PaO_2 . PO_2 u miješanoj venskoj krvi je značajan jedino u bolesnika s plućnom ozljedom. (48)

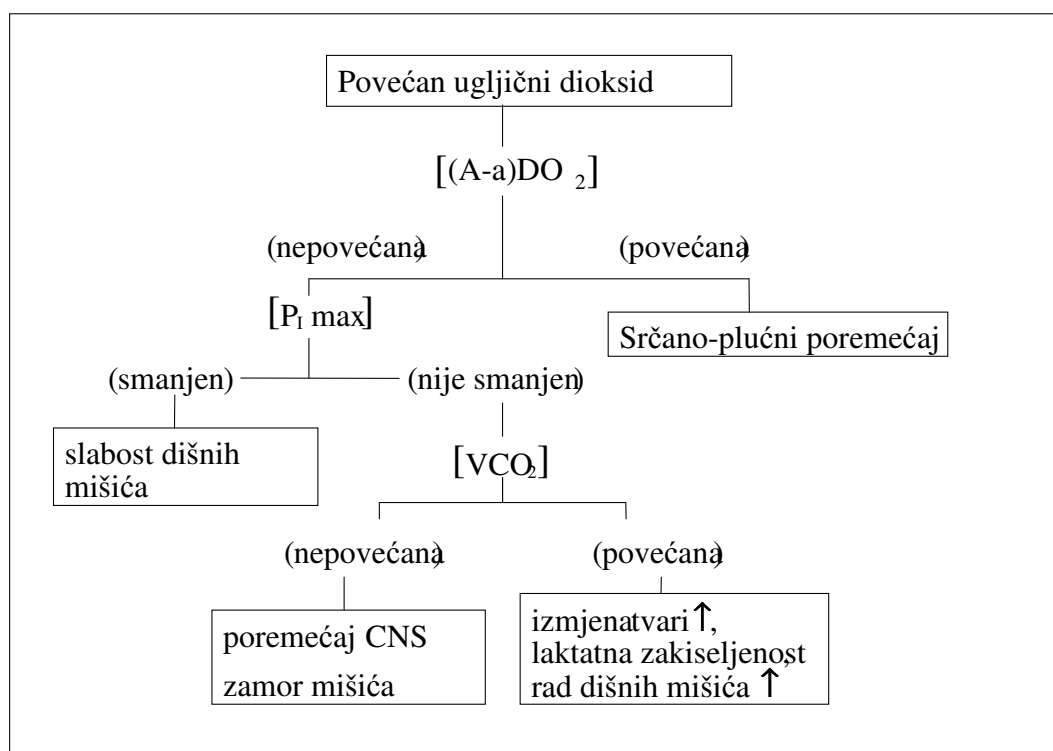
2.5. Zadržavanje ugljičnog dioksida

Vrijednost CO_2 arterijske krvi je određena razlikom ili ravnotežom između stvaranja CO_2 u staničnoj izmjeni tvari i izbacivanjem CO_2 kroz pluća. Disanje u plućnim mjehurićima se može izvesti iz odnosa $V_E(1-V_D/V_T)$, pa se jednačba može napisati $\text{PaCO}_2 = K \times (V\text{CO}_2/V_E \times (1 - V_D/V_T))$. Tu se ističu glavni uzroci zadržavanja CO_2 u krvi: povećano stvaranje CO_2 , smanjena minutna zapremina disanja i povećanje disanja mrtvog prostora. Veličina stvaranja CO_2 je određena veličinom izmjene tvari i goriva koje se upotrebljava za stvaranje energije (bjelančevine, masti i ugljikohidrati). Stvaranje CO_2 iznosi, u normalno teške odrasle osobe, oko 200 ml/min ili 80% potrošnje O_2 (250 ml/min). Omjer $V\text{CO}_2/\text{O}_2$ naziva se dišni omjer (RQ) i izraz je iskorištenosti goriva u pojedinim bolesnika. Ugljikohidrati imaju najveći RQ 1, bjelančevine 0,8 i masti 0,7. Normalan RQ (0,8) je izraz prehrane sa 70% ugljikohidrata i 30% masti. Uzroci povećanog stvaranja CO_2 su sepsa, mnogostruke povrede, opekotine, povećan rad dišnih mišića, velika potrošnja ugljikohidrata, stanje poslije velikih operacija i stanje povećane zakiseljenosti krvi. U većini je slučajeva glavni uzrok sepsa, a zadržavanje CO_2 zbog povećanog mišićnog rada možemo vidjeti pri odvajanju bolesnika od stroja za disanje i kod bolesnika s poremećenom sposobnošću izlučivanja CO_2 u plućima. (49)

PaCO_2 je određen veličinom $V\text{CO}_2$, a ne RQ, tako da RQ može navesti na krivo razmišljanje o uzroku povišenog PaCO_2 . Smanjeno disanje plućnih mjehurića je smanjenje MV bez promjene plućne djelotvornosti unutar samih pluća (kao zadržavanje daha).

(A-a) DO_2 je normalna ili nepromijenjena ako je prisutno istovremeno smanjenje količine O_2 u krvi i u plućnim mjehurićima, za razliku od srčano-plućnih poremećaja koji su vezani uz povećanje (A-a) DO_2 . Jedini poremećaj, gdje je (A-a) DO_2 skoro normalna, je izrazito zadržavanje CO_2 zbog povećanog otpora u dišnim putovima, tako da udahnuti zrak uopće ne dospije u zonu disanja. (Nacrt 7.)

U ICU, u kritično oboljelih, često dolazi do smanjenog disanja.



Nacrt 7. Način utvrđivanja uzroka povećanog ugljičnog dioksida u krvi

Preuzeto iz: Glauser FL, Fairman P, Bechard D. The causes and evaluation of chronic hypercapnia. Chest 1987;91:755-59.

2.6. Promatranje srčanog rada i krvnog optoka

Normalan ili povećan CO i normalan plućni zapriječeni tlak (PCWP) u bolesnika s plućnim edemom, potvrđuju dijagnozu ALI i isključuju slabost srca, kao uzroka plućnog edema. Kateterizacija plućne arterije često pokazuje povećan plućni tlak, a javlja se zbog povećanog plućnog krvožilnog otpora. Porast otpora i povećan plućni tlak je razmjernan sa stupnjem oštećenja pluća i nedostatkom O_2 u krvi. Prisutnost povećanog plućnog tlaka i ALI je tako povezana da dijagnoza ALI, bez povećanog plućnog tlaka, nije uvjerljiva. (50,51)

Pravi mehanizam za povećanje plućnog otpora nije poznat. Za uzroke kao što su stezanje krvnih žila, začepljenje krvnih žila leukocitima, krvarenje plućnih mjehurića, plućnih staničnih međuprostora i povećani tlak staničnih međuprostora, smatra se da povisuju plućni tlak u početnoj fazi ALI, dok su za isto povećanje plućnog tlaka u kasnijoj fazi ALI predloženi drugi uzroci (podebljanje zida krvnih žila, umnožavanje stanica plućnih mjehurića, fibroza staničnih međuprostora pluća i odlaganje kolagena van krvnih žila). Promjene građe plućne cirkulacije su također stalna pojava u ALI i angiografski je dokazan gubitak dijela plućnog optoka koji je zavisno povezan s jačinom plućne ozljede. Iz navedenog možemo zaključiti da je povećan plućni tlak, bez obzira na nepoznavanje točnog uzroka, povezan sa začepljenjem, a time i gubitkom dijela plućnog optoka. (52)

Prvi nagovještaj akutne plućne ozljede vidimo u vrijednostima plinskih analiza arterijske krvi i to kod PaO_2 i PaCO_2 . Smanjeni nivo O_2 u krvi je uvijek prisutan i ne popravlja se na povećanje O_2 udahnutog zraka. Q_s/Q_T je također prisutan i vjerojatno je najbolji brojčani pokazatelj nedovoljnog prijenosa O_2 . Složene tehnike s inertnim plinom, koji nam točno prostorno pokazuje nepravilnost razdiobe plinova i cirkulacije, V/Q , upotrebljavaju se samo u specijalnim istraživanjima. Smanjena rastegljivost pluća dovodi do poremećaja disanja. Povećanje PaCO_2 dolazi kod pogoršanja bolesti i povećanog mišićnog rada disanja. Povećan plućni tlak se javlja vrlo rano i nastavlja rasti tijekom bolesti. Za otkrivanje i prepoznavanje ALI, uz plinske analize arterijske krvi, najvažniji je Rtg pregled pluća. Rtg slika pluća u najranijoj fazi ALI je normalna, ali ubrzo prolazi kroz tri stupnja. Naglašenost rubova dišnih putova i krvnih žila i povišen stav ošita smatraju se najfinijim znakovima povećanja tekućine u plućnom međuprostoru i smanjenja plućnih zapremina. Smanjena prozračnost pluća i izgled mliječnog stakla je slijedeći stupanj, gdje dolazi do razdiobe tekućine između međuprostora i plućnih mjehurića. Jednak uzorak s obje strane pluća, često ostavlja pleurokostalni kutovi pluća čistim, što je različita slika od srčanog edema, koji daje prepoznatljivu sliku s ispunjenim pleurokostalnim kutovima i naglašenim limfnim optokom. U zadnjem stadiju

plućna stanična međuprostorna fibroza je udružena sa znakovima upale i protuupalnog djelovanja. Sam Rtg nalaz u bilo kojem stupnju bolesti nije prepoznatljiv kao dokaz ALI.

2.7. Saturacija hemoglobina miješane venske krvi kisikom

Stalno praćenje SvO₂ mjeri sposobnost srčanog i plućnog sustava da podmiri potrebe tijela za O₂. Mjeri se na vrhu plućnog katetera i odražava sadržaj i prijenos O₂ i potrebe tkiva za O₂.

Dijelovi prijenosa O₂ uključuju CO, koncentraciju Hb i SaO₂. Zahtjev za kisikom razmjernan je stanju izmjene tvari koji može promijeniti stanje sepse, šoka, anestetici, temperatura, poremećaj žlijezda s unutrašnjim izlučivanjem i pojačan mišićni rad. (53,54,55)

Ako od O₂, dostavljenog i prenesenog do tkiva, oduzmemo izuzeti O₂ (VO₂ približno jednak zahtjevu tkiva za O₂ potrebnim za izmjenu tvari) dobijemo približan sadržaj O₂ u miješanoj venskoj krvi. Pad u CO, kod zadržane potrošnje O₂, dovodi do pojačanog O₂ER iz krvi i smanjenja sadržaja O₂ venske krvi. Kad je održana arterijska oksigenacija i VO₂ se ne mijenja za vrijeme postupaka s bolesnikom, promjene u SvO₂ odražavaju promjene u CO. (56,57)

Normalna vrijednost SvO₂ je 75%, ali može pasti do 30-40%. Tako niske vrijednosti SvO₂ govore da promjene u CO, povećano O₂ER iz krvi i proširenje krvnih žila, ne mogu više dostizati stanične zahtjeve za kisikom i posljedična izmjena tvari bez prisustva O₂ dovodi do pojave laktatne prezakiseljenosti krvi. Nagli pad u SvO₂ od 10-20% upozorava na promjenu stanja bolesnika i zahtijeva brižnu provjeru. (58,59,60)

Prvenstveno se provjerava CO i stanje plinova u krvi. Mjerenje SvO₂ može pomoći pri uočavanju pogoršanja kod bolesnika u oporavku, a služi i kao način praćenja nestabilnih bolesnika u operacijskoj sali i ICU. (61)

U bolesnika s bolešću pluća promjene u SvO₂ odražavaju promjene u stanju pluća, bez obzira dišu li spontano ili su na strojnom disanju. Praćenje je kroničnog plućnog edema, s povremenim napadima kašlja, pokazalo pad u SvO₂ za vrijeme grčevitog kašljanja i odmah ukazalo kako ćemo liječiti postojeće stanje. Pad u SvO₂ je posljedica pada CO udruženog s povećanim tlakom unutar prsne šupljine za vrijeme kašlja, izoliranog povećanog tlaka unutar prsne šupljine za vrijeme kašlja ili posljedica povećane VO₂ zbog rada dišnih mišića, a koji nije vezan uz istovremeno povećanje DO₂. Istovremeno praćenje pulsni oksimetrom nije pokazalo poremećaj u saturaciji Hb kisikom. U slučajevima odvajanja bolesnika od stroja za disanje i promjena načina strojnog disanja, praćenje SvO₂ je doprinijelo donošenju pravilne odluke. Potvrdu da je promjena SvO₂ vezana uz promjene CO i isporuku O₂ nalazimo u primjeni PEEP-a u bolesnika s bolestima pluća, u bolesnika podvrgnutih velikim operacijama (operacije na otvorenom srcu) i bolesnika u ICU. Primjenom PEEP-a osposobljavaju se slijepljena područja pluća za izmjenu plinova, povećava se rastegljivost pluća, FRC i povećava se PaO₂. (62,63)

2.8. Operacije na otvorenom srcu uz pomoć aparata za vantjelesni krvotok

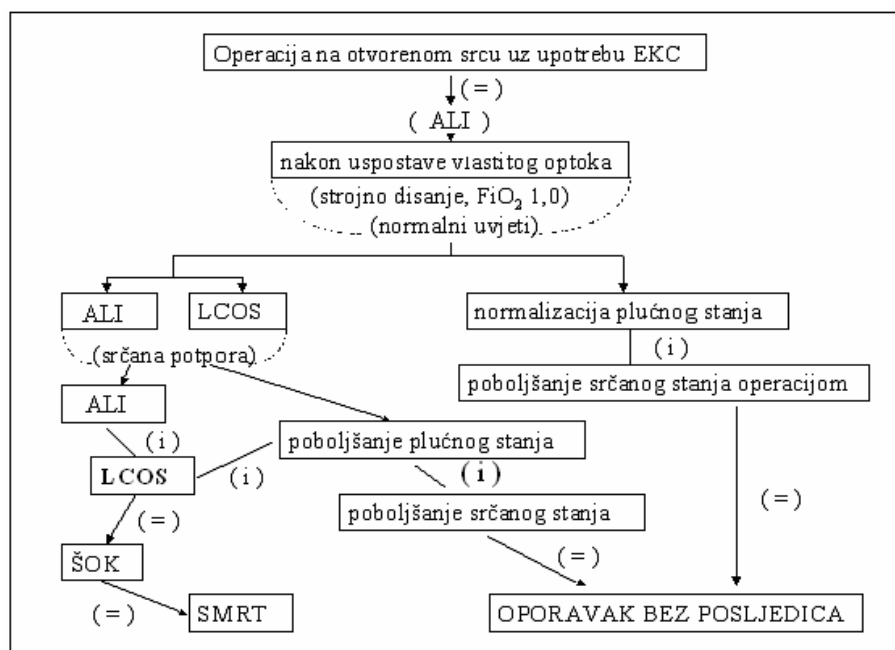
Operacije na otvorenom srcu su operacije visokog rizika. Jedna od komplikacija takvih operacija je i pojava ALI koja se pojavljuje kao razvijena plućna ozljeda, ARDS i to nakon operacije. Do sada se ARDS kod operacija na otvorenom srcu vezivao uz primjenu EKC te je naziv "postperfuzijska pluća" bio jedan od naziva ALI koji je ukazivao na uzročnika. Od 1950. godine, kad je prvi puta primijenjen, EKC je postao neophodno sredstvo u kardijalnoj kirurgiji i samo se malen broj operacija vodio bez njega. Unazad 10 godina broj "off pump" operacija je jako porastao i danas se više od 50% operacija u koronarnoj kirurgiji radi bez EKC. Štoviše, nakana je da se sva koronarna kirurgija radi "off pump", a upotreba EKC bila bi rezervirana za ostale kardijalne

operacije. U koronarnoj kirurgiji bi se samo izuzetno upotrebljavao za bolesnike koji su ugroženi od drugih popratnih bolesti ili postoji neki drugi tehnički ili anatomski problem koji ugrožava povoljan ishod operacije, najčešće kod ponovnih operacija. Sama težina koronarne bolesti nije više indikacija za upotrebu EKC. Pojava vidljive i razvijene ALI se smanjila kod svih operacija na otvorenom srcu. Današnji EKC uređaji su tehnološki dovedeni do savršenstva i uz nove generacije oksigenatora predstavljaju vrlo sigurne strojeve koji minimalno ili nikako ne oštećuju krvne stanice, što je bio dio objašnjenja ili uzroka postperfuzijskih pluća. Potrebno je otkriti u kojoj je mjeri EKC zapravo odgovoran za pojavu plućne ozljede kod takvih operacija. Nema dostupnih istraživanja koji bi to jednoznačno utvrdili, kao i postoje li još neki uzročnici akutne plućne ozljede kod operacija na otvorenom srcu. (64,65)

Bez obzira na uzrok, ALI se dešava. Otkriti kada započinje taj patološki proces je veoma važno, jer bi tada mogli suziti broj mogućih uzročnika i olakšati nalaženje pravog i istovremeno započeti primjereno liječenje koje je do sada davalo dobre rezultate. (66)

3. SVRHA RADA

Svrha ovog istraživanja je dokazati da se plućna ozljeda razvija tijekom operacijskog zahvata na otvorenom srcu, uz upotrebu EKC, i onda kada se klinički ne vidi i ne može dokazati dosad upotrebljenim dijagnostičkim metodama. Smatramo i pokušat ćemo dokazati da je učestalost ALI kod operacijskih zahvata na otvorenom srcu, uz upotrebu EKC, velika, a istim, novim, dijagnostičkim pristupom ćemo promatrati dinamiku i veličinu promjene. Sporedno mjerenje će nam pokazati možemo li promatranjem promjena SvO₂ miješane venske krvi pratiti promjene u CO. (Nacrtu 8.)



Nacrt 8. Pretpostavljeni razvoj akutne plućne ozljede (ALI)

Objašnjenje:

- **LCOS** = $CI \downarrow < 2 \text{ L/min/m}_2$, $PCWP \uparrow > 18 \text{ mmHg}$, $PAP \uparrow > 30 \text{ mmHg}$, $SaP \downarrow < 100 \text{ mmHg}$, $PVR \uparrow > 120 \text{ dyne/sec/cm}^5$, $SvO_2 \downarrow < 65\%$
- **ALI** = $(A-a)DO_2 \uparrow$, $PaO_2 \downarrow$, $SaO_2 \downarrow$, $Rtg+$ (prepoznatljiva slika ARDS-a)
- Normalni uvjeti: $CVP = 10-14 \text{ mmHg}$, $Hb > 100 \text{ g/L}$, $Hct = 30-35\%$, $SVR = 900-1400 \text{ dyne/sec/cm}^5$, $K = 3,5-5,5 \text{ mmol/L}$
- **EKC** = vantjelesni krvotok

Vlastiti crtež kojim se pojašnjava postavka istraživanja.

4. BOLESNICI I METODE

Prospektivnim istraživanjem su obuhvaćeni bolesnici koji su pripremani i podvrgnuti operacijskom zahvatu na otvorenom srcu. Istraživanje je provedeno na Odjelu kardijalne anestezije i intenzivnog liječenja Zavoda za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KB "Dubrava". Promatran je utjecaj upotrebe EKC na plućno djelovanje za vrijeme i nakon operacijskog zahvata na otvorenom srcu. Istraživanje je trajalo 3 godine. Za primijenjeni matematički model bilo je potrebno obraditi najmanje 100 bolesnika, jer taj uzorak osigurava očekivanu frekvenciju $ALI > 5$ po skupini. Dobro plućno djelovanje određeno je $(A-a)DO_2 < 300\%$ od predviđenih vrijednosti, $SaO_2 > 95\%$ i $PaO_2 > 6,6$ kPa uz $F_{I}O_2 0,21$ ($PaO_2/F_{I}O_2 > 200$) te $PaCO_2 < 5,9$ kPa. Istisna frakcija lijeve komore srca (EFLV) bila je utvrđena koronarografijom³⁶, transezofagusnim (TEE) ili prekordijalnim ultrazvukom (UZV) srca.

U prijeoperacijskom su vremenu bolesnici bili ocijenjeni prema stupnju rizika za operacijski zahvat, po sistemu EuroSCORE³⁷, i nastale skupine su uspoređene s ishodom istraživanja. Svi bolesnici su obaviješteni o istraživanju i dali su svoj pismeni pristanak za sudjelovanje u kliničkom pokusu, u kojem je u potpunosti poštovana njihova privatnost.

4.1. Skupine bolesnika

Nakon odobrenja Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u istraživanje je uključeno 375 bolesnika s trožilnom bolešću krvnih žila srca, koji imaju dobro plućno djelovanje, $EFLV > 40\%$ i odsustvo akutne upalne bolesti. Najčešća popratna bolest ove skupine

³⁶ koronarografija – radiološka metoda prikaza srčanih krvnih žila i šupljina

³⁷ EUROSCORE – sistem ocjenjivanja rizika za operaciju Euro SCORE (European System for Cardiac Operation Risk Evaluation)

bolesnika je šećerna bolest. Iako nema dovoljno podataka iz kliničkih studija, šećerna bolest bi zbog svog utjecaja na krvne žile mogla utjecati na promatranu pojavu, pa su bolesnici sa šećernom bolešću i nepodnošenjem šećera (intolerancija glukoze) izuzeti iz statističke obrade. Iz studije su isključeni i bolesnici s kroničnom opstruktivnom bolešću pluća (COPB) i svim alergijskim oboljenjima koja bi mogla dovesti do promjena u disanju (bronhospazam, laringospazam). Bolesnike sa $(A-a)DO_2 > 300\%$ od predviđenih vrijednosti, $SaO_2 < 95\%$, $PaO_2 < 13,3$ mmHg uz $FIO_2 > 0,5$, $PaO_2/FIO_2 < 200$ te $PaCO_2 > 5,9$ mmHg smatrat ćemo bolesnicima s plućnom ozljedom. U skupinu bolesnika s ALI ući će i oni s normalnim vrijednostima $PaCO_2$, ako drugi pokazatelji potvrđuju akutnu plućnu ozljedu. Rtg slika pluća s raširenim, mliječnim, obostranim zasjenjenjem i znakovima nesrčanog edema neposredno po dolasku u ICU, biti će dokaz za razvijenu ALI (ARDS).

Danas se premošćivanje nastoji učiniti bez EKC, no ponekad je to tehnički neizvodljivo (bolest distalnih krvnih žila srca, anatomske greške krvnih žila srca, salasto srce, nedostupnost krvnih žila srca uslijed drugih anatomskih odnosa unutar prsnog koša) i odluku o operacijskom zahvatu uz EKC, a time i određivanje promatranih skupina donio je operater koji je, kao i operacijski tim, bio isti za sve bolesnike. Iz navedenog je vidljivo da za određivanje skupina slučajnim izborom nismo imali etičkog opravdanja. Iz statističke obrade su izuzeti bolesnici koji su prema procjeni kirurga već prijeoperacijski svrstani u skupinu koja će biti operirana uz EKC. To je učinjeno kako bi smanjili mogućnost stvaranja skupine uvjetno težih bolesnika operiranih uz EKC, što bi moglo utjecati na pojavu i učestalost ALI jer je poznato iz literature da je upotreba EKC jedan od uzročnika plućne ozljede i to ARDS-a koji tada nazivamo i "postperfuzijska pluća". Još uvijek nema dovoljno saznanja u literaturi o kretanju i stupnju oštećenja pluća tijekom same operacije i anestezije, a to je bio jedan od ciljeva istraživanja. Kako bi to saznali, mjerenja smo započinjali dan prije planiranih zahvata, da bi mogli promatrati i pratiti tijek zbivanja prije i nakon određivanja skupina.

Kako bi odvojili utjecaj oslabljenog srca na plućno djelovanje, iz istraživanja smo isključili bolesnike koji su tijekom i nakon operacijskog zahvata razvili sindrom³⁸ niske zapremine srca (LCO). Bolesnici s LCO su svi koji nakon 30-minutne potpore dopaminom (Dopaminum Hydrocloridum, Rotex Medica GMBH, Trittau, Njemačka), dobutaminom (Dobutrex, LILLY GMBH, Njemačka), adrenalinom (Suprarenin, Hoechst, Marion Russel, Njemačka) i noradrenalinom (Arterenol, Hoechst AG, Frankfurt na Majni, Njemačka) ne mogu održati SaP > 100 mmHg, a imaju izmjereni srčani indeks (CI) < 2,2 L/m² i PCWP > 18 mmHg.

Nakon svih pročišćavanja, u skupinu je A, u kojoj su bolesnici kod kojih je tijekom zahvata upotrijebljen EKC, za statističku obradu ušlo 134 ispitanika, a u skupinu B, u kojoj su bolesnici kod kojih nije upotrebljen EKC, ušlo je 88 bolesnika.

4.2. Anestezija

Uvod u anesteziju je izvršen midazolamom (Dormikum, F. Hoffman – La Roche LTD., Basel, Švicarska). Intubacija je omogućena pankuronijum bromidom (Pavulon, Organon Teknika B.V., Boxtel, Nizozemska). Bolesnici su bili strojno disani sa 100% kisika tijekom cijelog tijeka operacije i anestezije. Kontrolirano strojno disanje (CMV) vršeno je visokim protocima, 9 litara (L) u poluzatvorenom kružnom sustavu na aparatu CATO (Dräger, Lübeck, Njemačka). Paraliza mišića je održavana pavulonom. Određena je brzina disanja od 10 udisaja u minuti, a dišna zapremina (TV) od 12 ml/kg/TT. Bol je tijekom kirurškog zahvata sprječavana pojedinačnim dozama fentanila (Fentanyl-Janssen, Janssen Farmaceutica, Beerse, Belgija). Za vrijeme EKC-a pluća leže ispuhana u prsištu, bez dodavanja ili održavanja pozitivnog tlaka unutar dišnih putova. Tijekom prijevoza u ICU bolesnik je disao pomoću prijenosnog stroja za disanje Oxylog (Dräger,

³⁸ sindrom – skup znakova koji čine istu cjelinu, bolest, od grč. syndrome: strka, gomilanje

Lübeck, Njemačka) uz $F_{I}O_2$ 1. Arterijski tlak i broj otkucaja srca su motreni putem prijenosnog monitora³⁹ Mercury (Mennen Medical LTD, Rehovot, Izrael), a SaO_2 je praćena putem puls oksimetra Nellcor (Nellcor INC., Pleasanton, CA, USA). Tijekom boravka u ICU bolesnici su bili na strojnom disanju (Evita 2, Dräger, Lübeck, Njemačka) na CMV-u uz $F_{I}O_2$ 0,6 i promatrani putem monitora Viridia CMS (Hewlett Packard Inc., USA). Broj udisaja je, prilikom strojnog disanja, održavan na 10 udisaja/min, a TV 12 ml/kg/TT i primijenjen je PEEP od 5 mmHg cijelo vrijeme dok je bolesnik intubiran i dok je na kontroliranom strojnom disanju. Bolesnik nije bio oslobođen tubusa dok nije postigao i održao prijeoperacijske uvjete dobre plućne djelotvornosti: $SaO_2 > 95\%$ i $PaO_2 > 6,6$ kPa uz $F_{I}O_2$ 0,21 ($PaO_2/F_{I}O_2 > 200$) te $PaCO_2 < 5,9$ kPa.

4.3. Operacija

Nakon pripreme operacijskog polja, venskih i arterijskih graftova te otvaranja prsnog koša, izvršeno je potrebno aortokoronarno premoštenje. Kod upotrebe EKC (7000 MDX Pump, Sarns Inc/3M, Ann Arbor, USA) s cijevima i oksigenatorom Max-FTE (Medtronic Inc., Cardiopulmonary Division, Anaheim, USA) upotrijebljen je isti sastav tekućine za ispunjenje sustava (sastav: Infusol 2000 ml, manitol 20% 250 ml, albumini 20% 100 ml i heparin 10000 IJ (Heparin, BELUPO, Lijekovi i kozmetika d.o.o., Koprivnica, Hrvatska) i zaustavljanje srca (sastav 1L: otopina CPD 60 ml – antikoagulans, TRIS 0,3 M 20 ml – pufer, glukoza 184 mmol, K^+ 30 mmol, Na^+ 38 mmol, Ca^{2+} 0,55 mmol, Cl^- 69 mmol, pH 7,7-7,8, mOsm/L 340-360). Otopina za zaustavljanje srca je upotrebljavana uz krv u omjeru 1:4, uz protok 150-200 ml/min. Heparinizacija je postignuta kada je test zgrušavanja ACT dostigao vrijednost od 450 sekundi. Sve operacije uz EKC su rađene bez hlađenja bolesnika, u normotermiji.

³⁹ monitor – elektronička sprava za nadziranje, nadgledanje, praćenje

4.4. Raspored i način provođenja istraživanja

Prijeoperacijski je, tijekom priprema za operaciju, izvršeno mjerenje zapremine pluća, plinske analize arterijske i periferne venske krvi, određena je (A-a)DO₂ i prikupljene vrijednosti promatranih veličina srčano-krvožilnog sustava dobivene kateterizacijom, transezofagijskim i prekordijalnim ultrazvukom srca te laboratorijski nalazi potrebni za ocjenu općeg stanja organizma. Prikupljanjem i bilježenjem tih podataka dobili smo uvid u prijeoperacijsko stanje bolesnika, uvid u djelovanje dišnog i krvožilnog sustava, određen je, prema navedenim uvjetima, rizik za operacijski zahvat svakog pojedinog bolesnika.

Jedan sat prije početka operacije bolesnici su premedicirani morfijem (Morphini hydrochloridum, Alkaloid, Skopje, Makedonija) u dozi od 10-20 mg u mišić (i.m.) i prevezeni u operacijski blok. Nakon uvoda u anesteziju, svakom bolesniku je postavljen kateter za invazivno mjerenje arterijskog tlaka (sistolički – SaP, srednji – MaP, dijastolički – DaP) i prikupljanje uzoraka arterijske krvi (art. radialis, art. femoralis), središnji venski put (unutarnja vena jugularis, potključna vena) za uvođenje središnjeg i plućnog katetera i uzimanje uzoraka miješane venske krvi. Postavljene su dvije periferne vene za nadoknadu tekućine i krvi te nazogastrična sonda. Temperatura je mjerena pomoću toplomjera uvedenog u rektum. Pomoću katetera uvedenog u središnju venu (gornja šuplja vena) mjereni su središnji venski tlak (CVP), a pomoću katetera uvedenog u PA tlakovi u PA (sistolički – PAPS, srednji – PAPM, dijastolički – PAPD) i PCWP. Metodom "termodilucije" na stroju Cardiac Output Computer (AI – 07350, Arrow, Reading, PA, USA) mjerena je i CO i izračunate su ostale promatrane veličine srčano-krvožilnog sustava (CI, SV, SVR, plućni krvožilni otpor (PVR), indeks udarne zapremine (SVI), indeks rada lijeve srčane komore (LVSWI) te indeks rada desne srčane komore (RVSWI)). Vrijednost CO dobivenog metodom termodilucije je srednja vrijednost 3 od 5 mjerenja (najveća i najmanja vrijednost nisu uzimani u izračun). Cijelim tijekom mjerenja pažljivo je

praćena ravnoteža tekućina, uključujući krv, te stanje kalija (K^+) i natrija (Na^+) u optoku. Dodavanjem protamina (Protamin 1000, ROCHE, F. Hoffmann – La Roche Ltd, Basel, Switzerland) je poništeno djelovanje heparina i ACT je održavan u granicama od 110 do 120 sekundi. Nakon završetka operacijskog zahvata bolesnik je prebačen u ICU gdje se nastavlja nadzor. Nadoknađen je manjak tekućina i krvi u optoku kod pojave krvarenja, K^+ i Na^+ kod gubitka tekućina zbog pojačanog mokrenja i prilagođavan je način disanja bolesnikovom stanju dišnog sustava i stanju svijesti. U statističku obradu uzimani su podaci samo onih bolesnika kod kojih nije bilo odstupanja od normalnih vrijednosti krvne slike i elektrolita. Kod pojave odstupanja zbog krvarenja ili pojačanog mokrenja, mjerenje je odgođeno za vrijeme potrebno da se dodavanjem krvi, krvnih pripravaka, tekućina i elektrolita vrijednosti promatranih veličina svedu u dozvoljene granice ($Hb > 100$ g/L, $Hct > 30\%$, CVP između 8 i 14 mmHg, K^+ između 3,5 i 5,5 mmol/L). Bolesnici kod kojih je uočeno krvarenje 500 ml u prvom satu boravka u ICU ili 2000 ml ukupno, tijekom vremena istraživanja, bili su izbačeni iz studije. Iz studije su izbačeni i svi bolesnici koji su morali na ponovni operacijski zahvat u prva 24 sata boravka u ICU, bez obzira na uzrok.

Uzorci arterijske i venske krvi uzimani su istodobno s ostalim nekrvnim mjerenjima. Za potrebe izračunavanja $(A-a)DO_2$ prijeoperacijski su uzeti podaci o visini, težini, dobi i spolu, a za svako slijedeće mjerenje određeni su i Hct, razina Hb, F_1O_2 , aksilarna i rektalna temperatura. $(A-a)DO_2 > 300\%$ od predviđenih vrijednosti, $SaO_2 < 95\%$, $PaO_2 < 100$ mmHg uz $F_1O_2 > 0,6$, $PaCO_2 > 5,9$ kPa) su kriteriji za ALI. Krv je za plinske analize obrađivana strojem AVL 947 AUTOMATIC BLOOD GAS SYSTEM (AVL, Graz, Austrija), a $(A-a)DO_2$ je izračunavana na stroju JAEGER MULTI USER SYSTEM (DATA SPIR, LAB EDV 100-M, ERICH JAEGER, Würzburg, Njemačka) kao i za prijeoperacijska mjerenja.

4.5. Mjerenja

Uzorci krvi su uzimani i usporedna mjerenja su rađena:

1. prijeoperacijski – Rtg snimka pluća, EKG, spirometrija, promatrane veličine plinova arterijske i venske krvi (pH, PaO₂, PaCO₂, SaO₂, SvO₂, (A-a)DO₂, spoj QS/QT), arterijski tlakovi (SaP, MaP, DaP), broj otkucaja srca (HR), krvna slika (Hb, Hct), pokazatelji upalnog djelovanja (broj leukocita (L), veličine djelovanja srca i krvožilja (CO, EF). Mjerenja su vršena pod fiziološkim uvjetima uz sobni zrak (F_IO₂ 0,21);
2. neposredno pred operaciju – pH, PaO₂, PaCO₂, SaO₂, SvO₂ u perifernoj arterijskoj i venskoj krvi, (A-a)DO₂, QS/QT, SaP, MaP, DaP, HR, L, Hb, Hct. Mjerenja su vršena uz F_IO₂ 0,21;
3. nakon uvoda u anesteziju i postavljanja invazivnog praćenja promatranih veličina a prije otvaranja prsnog koša – pH, PaO₂, PaCO₂, SaO₂, SvO₂, (A-a)DO₂, QS/QT, SaP, MaP, DaP, HR, tlakovi u plućnoj arteriji (PAPS, PAPM, PAPD, PCWP), L, Hb, Hct, određivanje djelovanja srca i krvožilja termodilucijskom metodom (CO, CI, SV, SVR, PVR, SVI, LVSWI, RVSWI), CVP, O₂ER. Mjerenja su vršena za vrijeme anestezije, potpune mišićne opuštenosti i CMV sa 100% O₂ (F_IO₂ 1);
4. nakon zaustavljanja srca, prestanka disanja i uspostave EKC ili sredinom operacije – pH, PaO₂, PaCO₂, SaO₂, SvO₂, (A-a)DO₂, QS/QT, SaP, MaP, DaP, HR, tlakovi u plućnoj arteriji (PAPS, PAPM, PAPD, PCWP) L, Hb, Hct), određivanje djelovanja srca i krvožilja termodilucijskom metodom (CO, CI, SV, SVR, PVR, SVI, LVSWI, RVSWI), CVP, O₂ER. Mjerenja su vršena za vrijeme anestezije, potpune mišićne opuštenosti i CMV sa 100% O₂ (F_IO₂ 1) uz otvoren prsni koš. Pluća za vrijeme EKC nisu ispunjena zrakom;

5. pri kraju operacije, nakon prekida EKC i uspostave vlastitog krvnog optoka, kad je zatvoren prsni koš – pH, PaO₂, PaCO₂, SaO₂, SvO₂ arterijske i miješane venske krvi, (A-a)DO₂, QS/QT, SaP, MaP, DaP, HR, PAPS, PAPM, PAPD, PCWP, CVP, L, Hb, Hct, CO, CI, SV, SVR, PVR, SVI, LVSWI, RVSWI, CVP, O₂ER. Mjerenja su vršena za vrijeme anestezije, potpune mišićne opuštenosti i CMV uz F_IO₂ 1;
6. po dolasku u ICU (mjerenje broj 7) – Rtg snimka pluća, pH, PaO₂, PaCO₂, SaO₂, SvO₂, (A-a)DO₂, QS/QT, SaP, MaP, DaP, HR, PAPS, PAPM, PAPD, PCWP, CO, CI, SV, SVR, PVR, SVI, LVSWI, RVSWI, CVP, O₂ER, EKG, L, Hb, Hct. Mjerenje je izvršeno za vrijeme uspavanosti bolesnika, potpune mišićne opuštenosti i CMV uz 60% O₂ udahnutog zraka i PEEP 5 mmHg;
7. osmo, deveto, deseto i jedanaesto mjerenje je izvršeno u ICU kroz prva 24 sata boravka (nakon 4, 8, 16, 24 sata po dolasku u ICU). Mjereni su pH, PaO₂, PaCO₂, SaO₂, SvO₂, (A-a)DO₂, QS/QT, SaP, MaP, DaP, HR, PAPS, PAPM, PAPD, PCWP, CO, CI, SV, SVR, PVR, SVI, LVSWI, RVSWI, CVP, O₂ER, EKG, L, Hb, Hct. Zabilježeni su način disanja bolesnika i F_IO₂;
8. mjerenje broj 6 je vanredno mjerenje koje je posebno označeno (u slučaju produženja operacijskog zahvata, nakon ponovnog EKC).

Glavno mjerenje je mjerenje (A-a)DO₂, PaO₂, SaO₂, PaCO₂, SaP, MaP, DaP, PAPS, PAPM, PAPD, PCWP, CO, CI, SVR, PVR, CVP, L, Hb, Hct te Rtg snimka pluća čije će nam vrijednosti odrediti i pokazati razvoj ALI.

Sporedno mjerenje je mjerenje SvO₂, QS/QT, DO₂, VO₂ i O₂ER. Vrijednost SvO₂ < 40% ili pad za više od 10% smatrati ćemo pokazateljem pogoršanja stanja i usporediti ga s ishodom glavnog mjerenja. Utjecaj moguće snižene temperature, za vrijeme i neposredno nakon operacijskog zahvata na vrijednost SvO₂, uklonjen je upotrebom lijekova za opuštanje mišića.

4.6. Mjerenje razlike tlakova između plućnih mjehurića i arterijske krvi

Dodavanje mjerenja (A-a)DO₂ standardnim mjerenjima pokazatelja rada dišnog sustava omogućilo je praćenje unutar-plućnih odnosa tijekom operacije i pravilnu procjenu odnosa disanja i prokrvljenosti. Iako uključena u odrednice za dokazivanje ALI, (A-a)DO₂ nije odlučujuća, već nam je njena vrijednost poslužila kao koristan pokazatelj kretanja u razvoju ALI.

4.7. Statistička obrada

U statističkoj je obradi za sve kvantitativne podatke koji su normalno distribuirani, između i unutar grupa, uporabljen parametrijski Studentov t-test za nezavisne i za zavisne uzorke. Kvantitativni podaci, koji nisu normalno distribuirani, testirani su neparametrijskim Mann Whitney U-testom.

Kvalitativni podaci testirani su χ -kvadrat testom.

Promjene vrijednosti (A-a)DO₂ u pojedinim mjerenjima, ovisno o skupinama ispitanika, testirane su analizom varijance (ANOVA) s ponovljenim mjerenjima. Za predviđanje ALI napravljen je model logističke regresije i pripadajuća ROC krivulja. Povezanost među pojedinim pokazateljima testirana je neparametrijski, Spearman-ovom rang korelacijom. Statistička značajnost je prihvaćena s $p < 0,05$.

5. REZULTATI RADA

Istraživanje je trajalo od 1. siječnja 2000. do 31. prosinca 2002. godine, tijekom kojeg je obrađeno 375 bolesnika. Iz studije su izbačena 53 ispitanika sa šećernom bolešću i intolerancijom glukoze te još 10 njih koji su tijekom operacije i boravka u JIL-u imali previsok nivo šećera u krvi, > 10 mmol/L, 4 ispitanika koja su imala bronhospazam tijekom indukcije anestezije i operacije, 16 ispitanika zbog stanja LCO, 35 ispitanika zbog prijeoperacijske odluke kirurga da se operacijski zahvat izvrši uz EKC, 19 ispitanika koji su u drugom mjerenju, neposredno prije operacije, zadovoljili kriterije za ALI i 16 ispitanika zbog nepravilno prikupljenih i nepotpunih podataka. Vrijednosti mjerenja su prikazane kao srednje vrijednosti ili medijani u zavisnosti od razdiobe, a rezultati statističke obrade su svrstani u tablice i objašnjeni tekstem.

5.1. Objašnjenje uz tablice

U tablici 2 su navedeni pokazatelji, njihov normalan raspon i objašnjenje u kakvoj se mjeri nalaze u tablicama. Broj uz pokazatelje u tablicama označava mjerenja od broja 1 do 11. Oznaka "as" predstavlja aritmetičku sredinu, "median" medijan, "min" najmanju izmjerenu vrijednost, "max" najvišu izmjerenu vrijednost i "p" je oznaka značajnosti. Rezultat "p" označen zvjezdicom dobiven je Studentovim t-testom i provjeren neparametrijskim Mann-Whitney U testom. Vrijednosti su, zbog prostora, zaokružene na dvije a vrijednost "p" na četiri decimale. Rezultati sa statistički značajnom razlikom su pisani podebljano (Bold). U svim tablicama se nalaze vrijednosti PaO₂, SaO₂, (A-a)DO₂ i PaO₂/F_IO₂ bez obzira jesu li statistički značajni ili ne. Kad nisu statistički značajni nalaze se na posljednjem mjestu u tablici.

- Skupina A – ispitanici koji su razvili ALI
- Skupina B – ispitanici koji nisu razvili ALI
- Skupina 1 – ispitanici operirani uz EKC
- Skupina 2 – ispitanici operirani bez EKC
- Podskupina A1 – ALI-da uz EKC
- Podskupina A2 – ALI-da bez EKC
- Podskupina B1 – ALI-ne uz EKC
- Podskupina B2 – ALI-ne bez EKC
- Podskupina 1A – EKC-da uz ALI
- Podskupina 2A – EKC-ne uz ALI

Tablica 2. Objašnjenje kratica upotrebljenih u tablicama, normalni raspon i mjera

Pokazatelj	Objašnjenje	Normalni raspon	mjera
HR	Broj otkucaja srca	60 – 80	/min
SaP	Sistolički arterijski tlak	120 – 145	mmHg
DaP	Dijastolički art. tlak	60 – 85	mmHg
PAP	Srednji tlak u plućnoj arteriji	20 – 25	mmHg
PCWP	Plućni okluzivni tlak	< 18	mmHg
E	Broj eritrocita	3,8 – 5,8	$\times 10^{12}/L$
L	Broj leukocita	4 – 10	$\times 10^9/L$
Hb	Vrijednost hemoglobina	120 – 180	g/L
Hct	Vrijednost hematokrita	0,36 – 0,55	L/L $\times 100$
Trc	Broj trombocita	140 – 440	$\times 10^9/L$
Temp	Temperatura	36,5 – 37,5	stupanj po Celzijusu (°C)
GUK	Vrijednost šećera u krvi	3,5 – 5,6	mmol/L
F _I O ₂	Udio kisika udahnutog zraka	0,21 – 1	$\times 100$ (%)
pH	Zakiseljenost krvi	7,36 – 7,44	broj
PaO ₂	Parcijalni tlak kisika arterijske krvi	10 – 13,5	kilopaskal (kP)
PaCO ₂	Parcijalni tlak ugljičnog dioksida arterijske krvi	4,8 – 5,9	kilopaskal (kP)
HCO ₃ ⁻	Vrijednost bikarbonata	22 – 26	mmol/L
BE	Nedostatak baza, nestandardizirani	-2,5 – +2,5	mmol/L

Pokazatelj	Objašnjenje	Normalni raspon	mjera
SaO ₂	Saturacija kisika arterijske krvi u postotku	96 – 100	%
SvO ₂	Saturacija kisika venske krvi, u postotku	60 – 80	%
Pokazatelj	objašnjenje	Normalni raspon	mjera
(A-a)DO ₂	Alveolarno-arterijska razlika tlaka kisika, u postotku	< 300	%
Shunt	Vrijednost shunta	do 10	%
PaO ₂ /F _I O ₂	Omjer	≥ 200	broj
Dopamin	Vrijednost	1=da; 0=ne	broj
Dobutamin	Vrijednost	1=da; 0=ne	broj
NTG	Vrijednost	1=da; 0=ne	broj
NTP	Vrijednost	1=da; 0=ne	broj
β- blokator	Vrijednost	1=da; 0=ne	broj

5.2. Tablice, slike i grafikoni

Tablica 3. Skupine i podskupine

	Ukupno N	skupina 1 EKC		skupina 2 Bez EKC	
	222	134	60,36%	88	39,64%
skupina A	100	68	68%	32	32%
ALI	45,05%	50,74%		36,36%	
skupina B	122	66	54,09%	56	45,95%
Bez ALI	54,95%	49,26%		63,64%	

Tablica 4. Usporedba općih pokazatelja u skupinama A i B

	skupina A				skupina B				A:B
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
Dob	60,53	61	42	81	61,56	64	40	77	0,3914
Visina	172,96	172	145	188	170,22	170	140	195	0,0193*
Težina	84,49	83,5	56	107	79,87	81	56	119	0,0013*
EF	57,92	65	30	70	57,10	65	25	70	0,5772
NYHA	1,5	1	0	3	1,5	1	0	4	0,9924
CCS	2,48	2,5	0	4	2,49	2	0	4	0,9640
ESCORE	2,42	2,0	0	11	2,66	3	0	8	0,3539
Rizik	1,55	1	1	3	1,61	2	1	3	0,4424

Visina i težina statistički su značajno veće u podskupini A. Ispitanici koji su razvili ALI imaju veću tjelesnu masu, BMI, od skupine koja nije razvila akutnu plućnu ozljedu.

Tablica 5. Usporedba pokazatelja u skupinama A i B prije operacije

Pokazatelj	skupina A				skupina B				A:B
	as	median	min	max	as	median	min	max	P
Mjerenje 1.									
HR-1	68,38	68	48	92	67,10	66	50	92	0,2745
SaP-1	125,27	120	100	165	126,33	121	100	170	0,5751
DaP-1	76,87	80	60	100	77,03	80	60	110	0,9006
PAP	–	–	–	–	–	–	–	–	–
PCWP	–	–	–	–	–	–	–	–	–
E-1	4,79	4,81	3,68	5,65	4,67	4,7	3,13	5,63	0,0335*
L-1	7,08	7,1	1,26	13,9	7,13	7,05	4,1	13,6	0,8208
Hb-1	145,88	147	101	174	142,90	144	101	169	0,0765
Hct-1	42,35	43	26	50	41,82	42	29	48	0,2817
Trc-1	200,97	203	53	349	205,9	197,5	99	562	0,5567
Temp-1	37	37	37	37	37	37	37	37	–
GUK-1	5,48	5,30	3,8	9,1	5,46	5,2	3,1	9,9	0,8334
F _I O ₂ -1	21	21	21	21	21	21	21	21	–
pH-1	7,41	7,41	7,37	7,47	7,41	7,41	7,36	7,51	0,7060
PaO ₂ -1	11,39	11,30	9,56	13,14	11,56	11,58	8	14,15	0,2152
PaCO ₂ -1	5,25	5,29	3,07	6,39	5,38	5,38	4,12	6,24	0,0367*
HCO ₃ ⁻ -1	24,93	25,05	15,3	35,6	25,53	25,5	19,4	31,5	0,0415*
BE-1	0,87	1,2	–7	4,5	1,44	1,4	–4,3	8,1	0,0225*
SaO ₂ -1	94,75	95	94	96	95,23	95	91	97	0,1523
SvO ₂ -1	–	–	–	–	–	–	–	–	–
(A-a)DO ₂ -1	79,92	77	4	190	74,51	68	1	326	0,3900
Shunt-1	7,65	7,4	1,4	16,5	6,6	6,3	–1,3	19,5	0,0396*
PaO ₂ /F _I O ₂ -1	406	403	341	469	413	413	285	505	0,2152
Dopamin-1	0	0	0	0	0	0	0	0	–
Dobutamin-1	0	0	0	0	0	0	0	0	–
NTG-1	0,01	0	0	1	0	0	0	0	0,2718
NTP-1	0	0	0	0	0	0	0	0	–
β-blokator-1	0,37	0	0	1	,49	0	0	1	0,0807
Mjerenje 2.									
PaO ₂ -2	10,8	10,85	8,14	12,99	11,36	11,2	7,64	13,31	0,0436*
HCO ₃ ⁻ -2	24,7	25,35	15	29,2	25,58	25,5	19,4	28,8	0,0459*
PaO ₂ /F _I O ₂ -2	386	387	290	463	406	400	272	689	0,0436*
(A-a)DO ₂ -2	101	104	10	317	82,52	75,5	3	326	0,0752

Statistički značajno veći PaO₂ u skupini B u 2. mjerenju ima i kliničko značenje.

Tablica 6. Prikaz statistički značajnih razlika u skupinama A i B tijekom operacije

Pokazatelji	skupina A				skupina B				A:B
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
Mjerenje 3.									
HCO ₃ ⁻³	23,55	23,5	18	27	24,06	24	19,2	28,7	0,0261*
BE-3	-0,07	0,01	-7	14	0,78	0,85	-4,2	27	0,0201*
SaO ₂ -3	98,01	98	97	99	98,11	98	97	100	0,0228*
(A-a)DO ₂ -3	1422	1425	520	2520	1277	1165	21	2722	0,0522
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -3	403	404	209	546	426	452	201	372	0,0807
Mjerenje 4.									
Temp-4	36,51	36,5	36,5	37	36,48	36,5	35,7	36,6	0,0195*
pH-4	7,36	7,37	7,25	7,49	7,38	7,39	7,25	7,5	0,0018*
PaO ₂ -4	29,02	27,3	7,19	72,8	50,79	51,35	27,26	74,9	0,0000*
PaCO ₂ -4	5,24	5,21	3,75	7,33	5,02	4,89	3,48	6,85	0,0296*
BE-4	-2,46	-2,7	-6,1	4,6	-1,73	-2	-8,6	3	0,0288*
SaO ₂ -4	96,72	97	87	99	98,04	98	97	100	0,0000*
SvO ₂ -4	75,5	77	65	88	79,68	81	70	90	0,0462*
(A-a)DO ₂ -4	2399	2442	345	3327	1565	1558	239	2537	0,0000*
Shunt-4	-7,55	-8,3	-32,9	30,1	-20,84	-20,1	-42	-4,3	0,0000*
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -4	218	205	53	546	381	385	204	562	0,0000*
Dopamin-4	0,16	0	0	1	0,05	0	0	1	0,0077*
Mjerenje 5.									
PaO ₂ -5	30,74	31,12	7,13	60,43	50,63	50,23	27	74,9	0,0000*
SaO ₂ -5	96,84	98	86	98	97,97	98	97	100	0,0023*
(A-a)DO ₂ -5	2371	2347	1119	3378	1544	1572	579	2472	0,0000*
Shunt-5	-9,23	-10,2	-29,9	26	-22,10	-21,3	-39	-7,8	0,0000*
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -5	230	233	53	453	387	376	202	636	0,0000*

Statistički značajno veći PaO₂ i statistički značajno niža (A-a)DO₂ tijekom operacije u skupini B imaju kliničku vrijednost.

Tablica 7. Prikaz statistički značajnih razlika u skupinama A i B po prijemu u JIL

Pokazatelji	skupina A				skupina B				A:B
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
Mjerenje 7.									
HR-7	86,25	83,5	53	130	82,46	83	52	115	0,0399*
PCWP-7	16	16	16	16	11,66	12	11	12	0,0228*
PaO ₂ -7	16,47	14,96	8,13	34,31	26,75	26,14	16,31	74,95	0,0000*
SaO ₂ -7	96,07	96	88	98	97,41	97	96	99	0,0000*
SvO ₂ -7	67,84	70	43	84	70,41	71	51	88	0,0174*
(A-a)DO ₂ -7	1396	1470	316	1751	1021	1014	82	2091	0,0000*
Shunt-7	-0,08	-0,3	-20	22,5	-6,12	-6,1	-24,3	4,6	0,0000*
PaO ₂ /F _i O ₂ -7	205	187	101	428	334	326	203	636	0,0000*
Dopamin-7	0,16	0	0	1	0,06	0	0	1	0,0241*
Mjerenje 8.									
CVP-8	10,46	10	5	18	9,74	10	5	14	0,0074*
PaO ₂ -8	21,13	21,11	8,71	34,51	27,47	28,08	11,93	38,69	0,0000*
SaO ₂ -8	96,87	97	93	98	97,47	97	95	99	0,0000*
SvO ₂ -8	69,23	69	48	79	71,37	72	51	85	0,0252*
(A-a)DO ₂ -8	1161	1179	189	1742	889	899	169	1593	0,0000*
Shunt-8	-3,69	-3,2	-17,8	11,3	-6,72	-6,6	-28,2	9,7	0,0000*
PaO ₂ /F _i O ₂ -8	270	267	108	431	352	355	207	483	0,0000*
Dopamin-8	0,17	0	0	1	0,04	0	0	1	0,0031*
Mjerenje 9.									
CVP-9	10,56	11	5	14	9,8	10	5	15	0,0093*
PaO ₂ -9	17,81	16,34	9,84	34,75	22,81	22,45	11,52	41,21	0,0000*
SaO ₂ -9	96,49	97	94	98	97,12	97	95	98	0,0000*
SvO ₂ -9	70,12	71	55	80	72,52	72	60	83	0,0012*
(A-a)DO ₂ -9	945	997	65	1641	676	730	11	1378	0,0000*
Shunt-9	-1,1	-1,5	-11,3	11,2	-5,74	-4,2	-89	7,6	0,0000*
PaO ₂ /F _i O ₂ -9	278	266	123	501	371	358	208	729	0,0000*
Dopamin-9	0,15	0	0	1	0,04	0	0	1	0,0010*

HR-7, PCWP-7, CVP-8 i CVP-9 nemaju kliničku važnost. Veća je učestalost upotrebe dopamina u skupini A, u mjerenjima 7, 8 i 9.

Tablica 8. Prikaz statistički značajnih razlika u skupinama A i B tijekom boravka u JIL-u

Pokazatelj	skupina A				skupina B				A:B
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
Mjerenje 10.									
DaP-10	61,77	61	41	91	59,27	59	59	85	0,0330*
CVP-10	10,23	10	5	16	9,57	10	3	16	0,0271*
pH-10	7,38	7,39	7,27	7,54	7,37	7,38	7,28	7,49	0,0488*
PaO ₂ -10	15,61	14,19	8,5	33,36	19,59	18,94	9,09	39,15	0,0000*
SaO ₂ -10	96,12	96	91	98	96,93	97	93	98	0,0000*
SvO ₂ -10	69,11	70	52	80	70,83	71	58	82	0,0372*
(A-a)DO ₂ -10	646	420	12	1696	344	242	2	1418	0,0000*
Shunt-10	0,36	0,4	-16,8	13,4	-3,11	-3,55	-14,3	12	0,0000*
PaO ₂ /F _I O ₂ -10	311	299	120	686	423	425	207	741	0,0000*
Dopamin-10	0,15	0	0	1	0,04	0	0	1	0,0046*
Mjerenje 11.									
PaO ₂ -11	14,37	12,78	7,61	32,29	18,33	17,14	8,4	37,05	0,0000*
SaO ₂ -11	95,86	96	92	98	96,62	97	91	98	0,0000*
SvO ₂ -11	67,57	67	53	78	69,98	70	60	81	0,0176*
(A-a)DO ₂ -11	392	380	39	1594	261	234	12	1434	0,0000*
Shunt-11	2,94	2,2	-8,7	15,9	-1,81	-1,5	-34	16,5	0,0000*
PaO ₂ /F _I O ₂ -11	331	308	122	596	426	410	210	688	0,0000*
Dopamin-11	0,15	0	0	1	0,04	0	0	1	0,0090*

DaP-10 i CVP-10 nema kliničku važnost. Veća je učestalost upotrebe dopamina u skupini A, u mjerenjima 10 i 11.

Tablica 9. Usporedba općih podataka 1. i 2. skupine

	skupina 1				skupina 2				1:2
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
Dob	61,32	63	40	81	60,76	64	41	76	0,6491
Visina	171,9	170,5	140	195	170,78	170	145	191	0,3487
Težina	82,51	81	56	107	81,10	81	56	119	0,3398
EF	58,50	65	30	70	55,89	60	25	70	0,0777
NYHA	1,41	1	0	4	1,63	1	1	4	0,0359*
CCS	2,49	2	0	4	2,48	2	0	4	0,9587
ESCORE	2,5	3	0	11	2,62	3	0	8	0,6607
Rizik	1,58	2	1	3	1,59	2	1	3	0,9181

Statistički značajno veća vrijednost kod NYHA klasifikacije u skupini 2 ukazuje da su teži bolesnici (po NYHA klasifikaciji teži) bili operirani bez upotrebe EKC. Ostali skorovi ukazuju da su bolesnici podjednako svrstavani u skupine, te da su one pravilno odabrane.

Tablica 10. Prikaz statistički značajnih razlika 1. i 2. skupine prije operacije

Pokazatelji	skupina 1				skupina 2				1:2
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
Mjerenje 1.									
PaO ₂ -1	11,51	11,43	8	13,96	11,45	11,59	9,11	14,15	0,6805
SaO ₂ -1	95,16	95	91	96	94,78	95	64	97	0,2554
(A-a)DO ₂ -1	73	71	3	215	82	66	1	326	0,1243
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -1	411	408	285	498	409	413	325	505	0,6805
Mjerenje 2.									
DaP-2	82,76	80	56	110	79,39	80	54	120	0,0449*
PaO ₂ -2	11,07	10,97	8,14	14,31	11,19	11,2	7,64	14,15	0,6668
SaO ₂ -2	94,52	95	89	97	94,89	95	88	97	0,1422
(A-a)DO ₂ -2	89	83	3	317	90	93	9	326	0,9500
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -2	395	391	290	689	399	400	272	505	0,6668

DaP-2 u 2. mjerenju nema kliničku važnost.

Tablica 11. Prikaz statistički značajnih razlika 1. i 2. skupine tijekom operacije

Pokazatelji	skupina 1				skupina 2				1:2
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
Mjerenje 3.									
SaP-3	109	108	90	152	106	108	90	122	0,0423*
DaP-3	64	62	45	110	61	61	45	80	0,0098*
SaO ₂ -3	98,01	98	97	100	98,14	98	98	100	0,0054*
Shunt-3	-23,4	-23,5	-45,7	-2,3	-26,8	-27,7	-99	-0,1	0,0330*
PaO ₂ -3	54,48	56,94	26,88	72,62	57	59,04	28,5	76,81	0,1579
(A-a)DO ₂ -3	1373	1281	21	2722	1297	1192	579	2504	0,3146
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -3	408	427	201	544	427	442	213	576	0,1579
Mjerenje 4.									
HR-4	84	85	53	119	74	73	53	96	0,0000*
PCWP-4	7	14	12	17	16	16	13	18	0,0134*
E-4	2,9	2,9	2,04	4,9	3,5	3,6	2,4	4,7	0,0000*
L-4	11,8	11,6	5	21,2	9,7	9,4	3,4	22,9	0,0004*
Hbg-4	92,6	92	62	152	110	110	75	145	0,0000*
Hct-4	26,6	26	18	45	32	33	22	42	0,0000*
Trc-4	107	102	46	208	149	141	26	292	0,0000*

Pokazatelj	skupina 1				skupina 2				1:2
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
GUK-4	9,2	8,5	4	18,4	6,9	6,9	4,6	12,5	0,0000*
PaO ₂ -4	36,1	38,82	7,19	73,3	50,61	53,47	11,67	74,95	0,0000*
SaO ₂ -4	97,2	98	87	100	97,92	98	95	100	0,0026*
(A-a)DO ₂ -4	2128	2030	239	3327	1569	1480	579	3199	0,0000*
Shunt-4	-11,5	-12,9	-36,1	30,1	-21,4	-22,5	-42	6,4	0,0000*
PaO ₂ /F _I O ₂ -4	271	291	53	550	379	401	87	562	0,0000*
Dobutamin-4	0,22	0	0	1	0,03	0	0	1	0,0030*
Mjerenje 5.									
HR-5	83	83	53	112	73	72	59	95	0,0003*
PCWP-5	13	14	12	16	17	17	16	18	0,0048*
E-5	3,1	3,1	2	3,9	3,4	3,5	2,4	4,7	0,0074*
L-5	13,2	13,2	6,1	23	9,3	9,2	3,4	17	0,0000*
Hbg-5	98	98	63	117	105	105	76	133	0,0192*
Hct-5	28	29	18	34	30	31	23	42	0,0120*
Trc-5	117	114	47	233	137	138	53	230	0,0286*
GUK-5	8,1	7,9	4,4	14,7	7,2	7,3	4,8	10,2	0,0211*
PaO ₂ -5	38,72	43,43	7,13	68,13	47,34	50,49	13,1	74,95	0,0207*
PaCO ₂ -5	5,36	5,29	4,21	7,33	5,03	4,88	3,81	6,38	0,0363*
SaO ₂ -5	97,19	98	86	98	97,93	98	97	100	0,0493*
(A-a)DO ₂ -5	2027	1835	864	3378	1697	1578	579	3156	0,0330*
Shunt-5	-14,2	-17	-31	26	-20,7	-20,7	-39	3,7	0,0190*
PaO ₂ /F _I O ₂ -5	290	325	53	511	366	378	98	636	0,0157*
Dobutamin-5	0,2	0	0	1	0	0	0	0	0,0008*

(A-a)DO₂-3, (A-a)DO₂-4, (A-a)DO₂-5, PaO₂/F_IO₂-4 i PaO₂/F_IO₂-5 imaju kliničku važnost. Povećana (A-a)DO₂ ukazuje na značajno pogoršanje ventilacijsko-perfuzijskog odnosa, dok smanjen PaO₂/F_IO₂ ukazuje na povećanje nedostatka kisika za vrijeme operacije (hipoksija). Upotreba dobutamina je učestalija u 1. skupini tijekom operacije.

Tablica 12. Prikaz statistički značajnih razlika 1. i 2. skupine po prijemu u JIL

Pokazatelji	skupina 1				skupina 2				1:2
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
Mjerenje 7.									
HR-7	87	86	52	130	79	80	53	111	0,0000*
CVP-7	10	10	6	15	9	9	5	14	0,0005*
Trc-7	123	122	44	240	150	139	56	283	0,0000*
Temp-7	36,7	36,7	35,3	37,8	36	36,1	34,8	37,4	0,0000*
GUK-7	8,7	8,4	4,9	14,2	8,2	8	5,3	12,4	0,0310*
PaCO ₂ -7	5,12	5,01	3,77	7,6	4,91	4,9	3,31	6,95	0,0353*
HCO ₃ ⁻ -7	22,5	22,5	17,7	33,5	21	21,2	14,2	26,1	0,0000*
BE-7	-1,6	-1,5	-6,4	7,9	-3,2	-2,9	-12,8	1,9	0,0000*
Dobutamin-7	0,3	0	0	1	0,1	0	0	1	0,0002*
Dopamin-7	0,1	0	0	1	0,05	0	0	1	0,0463*
NTG-7	0,85	0	0	1	0,96	0	0	1	0,0084*
PaO ₂ -7	21,49	21,79	8,13	39,97	23,08	21,82	9,98	74,95	0,1525
SaO ₂ -7	96,75	97	88	99	96,88	97	93	99	0,4441
(A-a)DO ₂ -7	1189	1198	82	1751	1193	1207	631	2091	0,9288
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -7	268	272	101	499	288	272	124	636	0,1525
Mjerenje 8.									
L-8	11,4	11,1	4,3	22,2	12,4	12,1	4,9	27,3	0,0250*
Trc-4	124	124	22	288	149	143	57	324	0,0000*
Temp-8	37,6	37,8	36	38	37,3	37,3	35,6	38,5	0,0000*
GUK-8	9,3	9,2	4,6	16,2	11,4	10,3	6,4	19	0,0245*
pH-8	7,39	7,39	7,27	7,58	7,35	7,36	7,23	7,51	0,0000*
HCO ₃ ⁻ -8	23	23	17,8	27,2	21,3	21,5	14,2	28,1	0,0000*
BE-8	-1	-0,9	-6,3	5,1	-3,1	-3,1	-11,6	3,5	0,0000*
Dobutamin-8	0,29	0	0	1	0,1	0	0	1	0,0005*
Dopamin-8	0,14	0	0	1	0,03	0	0	1	0,0057*
NTG-8	0,8	0	0	1	0,9	0	0	1	0,0211*
β- blokator-8	0,06	0	0	1	0,15	0	0	1	0,0279*
PaO ₂ -8	24,7	24,88	8,71	38,69	24,5	24,97	9,67	38,3	0,8177
SaO ₂ -8	97,25	97	93	99	97,12	97	94	99	0,2555
(A-a)DO ₂ -8	1026	1013	246	1742	990	986	169	1731	0,3544
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -8	314	315	108	483	255	229	156	620	0,7344

Pokazatelj	skupina 1				skupina 2				1:2
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
Mjerenje 9.									
CVP-9	10	10	5	14	9,6	10	5	15	0,0099*
L-9	9,8	9,4	1,8	21,8	10,9	10,4	4,2	34,4	0,0194*
Trc-9	116	115	45	275	141	132	70	325	0,0000*
HCO ₃ ⁻ -9	23,6	23,8	16,9	29,7	22,3	22,2	17	28,8	0,0000*
BE-9	-0,5	-0,5	-8	16	-2,2	-2,2	-6	2,1	0,0000*
(A-a)DO ₂ -9	870	898	11	1641	682	708	18	1620	0,0014*
PaO ₂ /FiO ₂ -9	312	306	123	665	355	336	139	729	0,0044*
Dobutamin-9	0,28	0	0	1	0,06	0	0	1	0,0000*
Dopamin-9	0,14	0	0	1	0,02	0	0	1	0,0289*
NTG-9	0,84	0	0	1	0,95	0	0	1	0,0101*
β- blokator-9	0,08	0	0	1	0,17	0	0	1	0,0454*
PaO ₂ -9	20,23	18,9	9,8	38,44	21,05	21,19	10,08	41,21	0,3778
SaO ₂ -9	96,82	97	94	98	96,85	97	94	98	0,8529

Temp-7, Temp-8, HCO₃⁻-7, BE-7, HCO₃⁻-8, BE-8, pH-8 i HCO₃⁻-9 imaju kliničku značajnost. Temperatura je neposredno poslije operacije značajno niža u skupini 1. Nedostatak bikarbonata, manjak baza i veća zakiseljenost nađena je u skupini 1. Učestalija je upotreba dobutamina i dopamina u skupini 1, a nitroglicerina i beta blokatora u skupini 2, tijekom boravka u JIL-u. Još je uvijek prisutna veća hipoksija u skupini 1, tijekom mjerenja 7, 8 i 9.

Tablica 13. Prikaz statistički značajnih razlika u skupinama 1 i 2 tijekom boravka u JIL-u

Pokazatelji	skupina 1				skupina 2				1:2
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
Mjerenje 10.									
CVP-10	10	10	3	16	9,5	9	4	14	0,0239*
E-10	3,4	3,4	2,4	4,5	3,5	3,5	2,5	4,6	0,0260*
Hct-10	31	31	24	41	31	32	26	40	0,0309*
Trc-10	110	107	56	261	136	131	63	280	0,0000*
PaCO ₂ -10	5,5	5,5	3,48	7,5	5,35	5,4	3,4	6,6	0,0428*
HCO ₃ -10	24,5	24,6	20	30	23,3	23,1	18,9	26,8	0,0000*
BE-10	0,2	0,2	-5,4	7	-0,9	-1	-5,5	4,4	0,0000*
(A-a)DO ₂ -10	538	363	2	1696	392	283	12	1661	0,0193*
Dobutamin-10	0,25	0	0	1	0,05	0	0	1	0,0001*
Dopamin-10	0,12	0	0	1	0,03	0	0	1	0,0181*
β- blokator-10	0,07	0	0	1	0,17	0	0	1	0,0271*
PaO ₂ -10	17,8	17,1	8,5	39,15	17,7	17,8	8,7	37	0,9726
SaO ₂ -10	96,55	97	91	98	96,57	97	93	98	0,9009
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -10	369	360	120	741	379	366	121	658	0,5729
Mjerenje 11.									
CVP-11	10	10	5	20	9,6	10	5	15	0,0035*
PAP-11	21	22	12	39	19	20	11	30	0,0326*
E-11	3,3	3,4	2,5	4,2	3,4	3,4	2,3	4,5	0,0131*
Hb-11	103	104	80	128	106	106	82	134	0,0136*
Hct-11	30	30	23	45	31	31	25	39	0,0118*
Trc-11	104	100	45	243	127	121	58	300	0,0000*
PaO ₂ -11	15,6	14,5	7,6	32	17,9	17,1	9,1	37	0,0034*
PaCO ₂ -11	5,4	5,4	4,3	7	5,2	5,1	4,2	6,9	0,0001*
HCO ₃ -11	25	25	20,9	29,1	23,7	23,7	19,7	27,2	0,0000*
BE-11	0,9	0,8	-4,1	18	-0,3	-0,4	-4,8	4,4	0,0000*
SaO ₂ -11	96,12	97	91	98	96,52	97	93	98	0,0237*
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -11	367	348	122	650	409	410	151	688	0,0092*
Dobutamin-11	0,18	0	0	1	0,02	0	0	1	0,0003*
Dopamin-11	0,12	0	0	1	0,04	0	0	1	0,0394*
β- blokator-11	0,27	0	0	1	0,42	0	0	1	0,0225*
(A-a)DO ₂ -11	343	324	13	1525	288	253	12	1594	0,1141

(A-a)DO₂-10, (A-a)DO₂-11 i PaO₂/F₁O₂-11 imaju kliničku važnost. Još uvijek je prisutna veća hipoksija u skupini 1, tijekom 10. i 11. mjerenja. Učestalija je upotreba dobutamina i dopamina u skupini 1, a nitroglicerina i beta blokatora u skupini 2, tijekom boravka u JIL-u.

Tablica 14. Usporedba općih pokazatelja podskupina skupine A

Pokazatelji	podskupina A1				podskupina A2				A1: A2
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
Dob	60,5	61	42	81	60,5	61,5	44	76	0,9828
Visina	173,9	173	156	188	170,8	170	145	184	0,0765
Težina	86,2	86,5	56	107	80,8	81	56	98	0,0201*
EF	57	65	30	70	58	65	30	70	0,9104
NYHA	1,45	1	0	3	1,6	1	1	3	0,2658
CCS	2,5	2,5	0	4	2,3	2,5	0	4	0,4317
EScore	2,3	2	0	11	2,6	2,5	0	7	0,4332
Rizik	1,5	1	1	3	1,6	1,5	1	3	0,4253

Statistički je značajno veća težina kod ispitanika koji su razvili ALI, a operirani su uz EKC (podskupina A1).

Tablica 15. Usporedba općih pokazatelja podskupina skupine 1

Pokazatelji	podskupina 1A				podskupina 1B				1A:1B
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
Dob	60,5	61	42	81	62,1	64	40	77	0,2876
Visina	173,9	173	156	188	169	170	140	195	0,0068*
Težina	86,2	86,5	56	107	78,7	81	56	103	0,0001*
EF	57,3	65	30	70	59,1	65	35	70	0,4331
NYHA	1,4	1	0	3	1,3	1	0	4	0,5432
CCS	2,5	2,5	0	11	2,4	2	0	7	0,5432
EScore	2,3	2	0	11	2,7	3	0	7	0,2381
Rizik	1,5	1	1	3	1,6	2	1	3	0,2004

Statistički i klinički je značajno veća visina i težina ispitanika podskupine 1A.

Tablica 16. Usporedba pokazatelja podskupina skupine 1 prije operacije

Pokazatelji	podskupina 1A				podskupina 1B				1A:1B
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
Mjerenje 1.									
E-1	4,8	4,8	3,7	5,5	4,6	4,6	3,3	5,6	0,0182*
Hb-1	147,9	148	116	174	142	141	101	164	0,0104*
PaO ₂ -1	11,42	11,2	9,56	13,14	11,6	11,51	8	13,96	0,3007
SaO ₂ -1	95,08	95	93	96	95,25	95	91	96	0,2587
(A-a)DO ₂ -1	76,4	75	4	156	69	70	3	215	0,3440
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -1	408	402	341	469	414	411	285	498	0,3007
Mjerenje 2.									
Hb-2	135,1	135	98	165	128	128	89	167	0,0161*
PaO ₂ -2	10,71	10,85	8,14	12,99	11,36	11,08	9,05	19,31	0,1856
SaO ₂ -2	94,36	95	89	96	94,64	95	92	97	0,4812
(A-a)DO ₂ -2	98	83	42	317	82	83	3	189	0,2960
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -2	382	387	290	463	405	395	323	689	0,1856

Nema klinički značajnih razlika između podskupina skupine 1.

Tablica 17. Usporedba pokazatelja podskupina skupine 1 tijekom trajanja operacije

Pokazatelji	podskupina 1A				podskupina 1B				1A:1B
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
Mjerenje 3.									
Hb-3	128,4	129	98	158	122	125	89	148	0,0241*
Hct-3	36,8	37	28	45	35,4	36	25	43	0,0355*
GUK-3	5,6	5,5	3,8	10,2	5,2	5,2	2,8	7,8	0,0376*
HCO ₃ ⁻ -3	23,6	23,6	19,4	27,1	24,2	24,2	19,2	28	0,0378*
PaO ₂ -3	52,76	53,85	27,91	70,61	56,25	60,21	26,88	72,62	0,1136
SaO ₂ -3	97,98	98	97	99	98,04	98	97	100	0,2472
(A-a)DO ₂ -3	1445	1436	520	2520	1289	1193	21	2722	0,0857
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -3	395	403	209	529	421	451	201	544	0,1136
Mjerenje 4.									
E-4	3,1	3	2,4	4,9	2,8	2,8	2	3,6	0,0000*
Hb-4	97,4	95,5	71	152	87,7	87	62	112	0,0000*
Hct-4	28	27	21	45	25	25	18	31	0,0000*
pH-4	7,36	7,36	7,25	7,49	7,38	7,39	7,26	7,49	0,0016*
PaO ₂ -4	25,12	21,98	7,19	60,01	47,34	45,58	27,47	73,34	0,0000*
PaCO ₂ -4	5,29	5,26	3,75	7,33	5,05	5	3,91	6,85	0,0422*
SaO ₂ -4	96,43	97	87	99	98	98	97	100	0,0000*
(A-a)DO ₂ -4	2567	2692	345	3327	1682	1772	239	2537	0,0000*
Shunt-4	-5	-4,3	-30	30	-18,3	-17,4	-36,1	-6,1	0,0000*
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -4	189	164	53	450	355	341	206	550	0,0000*
Mjerenje 5.									
PaO ₂ -5	29,54	31,12	7,13	60	46,43	46,83	27,01	68,13	0,0000*
SaO ₂ -5	96,42	98	86	98	97,84	98	97	98	0,0202*
(A-a)DO ₂ -5	2412	2347	1119	3378	1704	1681	864	2472	0,0000*
Shunt-5	-8,6	-10,2	-29,9	26	-18,9	-18,5	-31	-7,8	0,0016*
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -5	221	233	53	453	348	351	202	511	0,0000*

Statistički i klinički značajno veća (A-a)DO₂-3, (A-a)DO₂-4 i (A-a)DO₂-5 u podskupini 1A. Statistički i klinički značajno manji PaO₂/F₁O₂-4 u podskupini 1A.

Tablica 18. Usporedba pokazatelja podskupina skupine 1 po prijemu u JIL

Pokazatelji	podskupina 1A				podskupina 1B				1A:1B
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
Mjerenje 7.									
PaO ₂ -7	16,64	14,96	8,13	34,31	26,48	25,83	16,31	39,97	0,0000*
BE-7	-2	-2,1	-5,9	2,9	-1,3	-1,2	-6,4	7,9	0,0320*
SaO ₂ -7	96,1	96	88	98	97,42	97	97	99	0,0000*
(A-a)DO ₂ -7	1379	1448	316	1751	996	1017	82	1626	0,0000*
Shunt-7	-0,06	-0,4	-18,6	22	-5,5	-4,8	-15,7	4,6	0,0000*
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -7	208	187	101	428	331	322	203	499	0,0000*
Mjerenje 8.									
PaO ₂ -8	21,58	21,11	8,7	34,51	27,91	28,08	11,93	38,69	0,0000*
HCO ₃ ⁻ -8	22,7	23	17,8	26,8	23,4	23,2	19,2	27,2	0,0376*
BE-8	-1,3	-1,1	-6,6	5,1	-0,6	-0,5	-4,9	4	0,0323*
SaO ₂ -8	97,01	97	93	98	97,5	97,5	95	99	0,0001*
(A-a)DO ₂ -8	1164	1211	577	1742	887	906	246	1593	0,0000*
Shunt-8	-3,4	-3,1	-15	11,3	-6,5	-6,4	-13,1	9,7	0,0003*
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -8	272	266	108	434	357	355	236	483	0,0000*
Dopamin-8	0,22	0	0	1	0,07	0	0	1	0,0185*
Mjerenje 9.									
PaO ₂ -9	17,29	16	9,84	34,75	23,29	22,04	11,68	38,44	0,0000*
SaO ₂ -9	96,48	97	94	98	97,18	97	95	98	0,0000*
SvO ₂ -9	70,21	70	59	80	73,14	72	66	83	0,0006*
(A-a)DO ₂ -9	1024	1059	65	1641	716	775	11	1378	0,0000*
Shunt-9	-0,9	-1	-11,3	9,7	-6,5	-4,9	-8,9	3,5	0,0008*
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -9	262	248	123	493	364	361	213	665	0,0000*
Dopamin-9	0,2	0	0	1	0,07	0	0	1	0,0309*

Svi su dišni pokazatelji statistički značajno niži, a (A-a)DO₂ statistički značajno veća kroz sva tri mjerenja u podskupini 1A. Učestalija je primjena dopamina u podskupini 1A.

Tablica 19. Usporedba pokazatelja podskupina skupine 1 tijekom boravka u JIL-u

Pokazatelji	podskupina 1A				podskupina 1B				1A:1B
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
Mjerenje 10.									
CVP-10	10,5	10	6	16	9,7	10	3	16	0,0461*
PaO ₂ -10	15,79	14,48	8,5	33,36	19,88	19,77	11,23	39,15	0,0000*
SaO ₂ -10	96,14	97	91	98	96,98	97	95	98	0,0000*
SvO ₂ -10	69,08	70	52	80	71,95	73	60	82	0,0087*
(A-a)DO ₂ -10	678	455	12	1696	396	251	2	1418	0,0008*
Shunt-10	-0,04	-0,1	-16,8	11,5	-3,6	-4,5	-14,3	5,9	0,0017*
PaO ₂ /F _i O ₂ -10	310	286	120	686	429	424	207	741	0,0000*
Dopamin-10	0,19	0	0	1	006	0	0	1	0,0231*
Mjerenje 11.									
PaO ₂ -11	14,17	13,07	7,61	28,75	17	15,62	8,4	32,07	0,0014*
SaO ₂ -11	95,79	96	92	98	96,45	97	91	98	0,0050*
(A-a)DO ₂ -11	396	372	42	1525	288	264	13	1434	0,0205*
Shunt-11	2,8	2	-8,7	15,9	-1,6	-1,7	-34	16,5	0,0002*
PaO ₂ /F _i O ₂ -11	323	310	122	571	409	388	210	650	0,0000*
Dopamin-11	0,19	0	0	1	0,06	0	0	1	0,0192*

Svi su dišni pokazatelji statistički značajno niži, a (A-a)DO₂ statistički značajno veća kroz sva mjerenja u podskupini 1A, za vrijeme boravka u JIL-u. Učestalija je primjena dopamina u podskupini 1A, za vrijeme boravka u JIL-u.

Tablica 20. Usporedba općih podataka podskupina skupine 2

Pokazatelji	podskupina 2A				podskupina 2B				2A:2B
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
Dob	60,5	61	44	76	60,9	64	41	73	0,8470
Visina	170,8	170	145	184	170,7	170	150	191	0,9386
Težina	80,8	81	56	98	81,2	81	66	119	0,8478
EF	58	65	30	70	54	60	25	70	0,1892
NYHA	1,62	1	1	3	1,63	1	1	4	0,9302
CCS	2,36	2,5	0	4	2,55	2,5	0	4	0,4187
EScore	2,65	2,5	0	7	2,6	3	0	8	0,9086
Rizik	1,62	1,5	1	3	1,5	2	1	3	0,7065

Nema razlika između podskupina skupine 2.

Tablica 21. Usporedba pokazatelja podskupina skupine 2 prije operacije

Pokazatelji	podskupina 2A				podskupina 2B				2A:2B
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
Mjerenje 1.									
BE-1	0,6	0,9	-3,8	3,2	1,5	1,4	-2,2	8,1	0,0154*
PaO ₂ -1	11,33	11,47	9,59	12,69	11,52	11,69	9,11	14,15	0,4255
SaO ₂ -1	94,03	95	84	96	95,19	95	93	97	0,1717
(A-a)DO ₂ -1	87	84	10	190	80	65	1	326	0,5600
PaO ₂ /F _i O ₂ -1	404	409	342	453	411	417	325	505	0,4255
Mjerenje 2.									
GUK-2	5	4,9	3,8	6,1	5,5	5,3	4,3	8,4	0,0356*
PaO ₂ -2	10,9	10,8	8,77	12,69	11,37	11,28	7,64	14,15	0,1366
SaO ₂ -2	94,75	95	92	96	94,97	95	88	97	0,5079
(A-a)DO ₂ -2	103	113	10	190	82	66	9	326	0,1505
PaO ₂ /F _i O ₂ -2	389	385	313	453	406	402	272	505	0,1366

Klinički neznačajna razlika u BE-1 i GUK-2.

Tablica 22. Usporedba pokazatelja podskupina skupine 2 tijekom trajanja operacije

Pokazatelji	podskupina 2A				podskupina 2B				2A:2B
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
Mjerenje 3.									
GUK-3	5,3	5,1	4	6,9	5,9	5,5	3,6	12	0,0306*
PaO ₂ -3	55,95	56,9	28,5	72,85	57,61	61,43	28,56	76,81	0,5761
SaO ₂ -3	98,06	98	98	99	98,2	98	98	100	0,1129
(A-a)DO ₂ -3	1354	1317	699	2500	1264	1075	579	2504	0,4554
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -3	419	426	213	546	432	460	214	576	0,5761
Mjerenje 4.									
GUK-4	6,3	6,6	4,6	8,1	7,2	7,2	4,8	12,5	0,0438*
PaO ₂ -4	40,38	46,74	11,67	72,85	55,85	58,22	27,26	74,95	0,0002*
SaO ₂ -4	97,54	98	95	98	98,11	98	97	100	0,0004*
(A-a)DO ₂ -4	1912	1692	699	3199	1397	1340	579	2499	0,0017*
Shunt-4	-15,2	-16,1	-32,9	6,4	-24,5	-25,4	42	-4,3	0,0024*
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -4	302	350	87	640	418	436	204	562	0,0002*
Dopamin-4	0,15	0	0	1	0,02	0	0	2	0,0236*
Mjerenje 5.									
SaP-5	116,4	115	100	140	109,1	109	100	120	0,0234*
PaO ₂ -5	32,83	33,26	13,17	52,46	55,64	56,68	35,94	74,95	0,0000*
SaO ₂ -5	97,58	98	97	98	98,14	98	98	100	0,0036*
(A-a)DO ₂ -5	2299	2211	1486	3156	1353	1335	579	2196	0,0000*
Shunt-5	-10,4	-12,1	-20,7	3,7	-26,2	-25,7	-39	-11,1	0,0000*
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -5	246	249	98	393	435	425	269	636	0,0003*

Svi su dišni pokazatelji statistički značajno niži, a (A-a)DO₂ statistički značajno veća kroz sva mjerenja u podskupini 2A za vrijeme operacije. Učestalija je primjena dopamina u podskupini 2A za vrijeme operacije. GUK-4, povećani je nivo šećera za vrijeme operacije statistički značajno veći u podskupini 2A.

Tablica 23. Usporedba pokazatelja podskupina skupine 2 po prijama u JIL

Pokazatelji	podskupina 2A				podskupina 2B				2A:2B
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
Mjerenje 7.									
PaO ₂ -7	16,11	14,85	9,98	30,11	27,06	26,9	16,52	74,95	0,0000*
SaO ₂ -7	96	96	93	98	97,39	97	96	99	0,0000*
(A-a)DO ₂ -7	1430	1487	902	1673	1052	997	631	2091	0,0000*
Shunt-7	-0,1	0,5	-20	9,6	-6,8	-6,4	-24,3	3,3	0,0000*
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -7	201	185	124	376	338	336	206	636	0,0000*
Mjerenje 8.									
PaO ₂ -8	20,19	21,18	9,67	30,66	26,96	27,95	12,44	38,3	0,0000*
SaO ₂ -8	96,56	97	94	98	97,44	97,5	95	99	0,0000*
(A-a)DO ₂ -8	1155	1056	189	1731	891	898	169	1374	0,0000*
Shunt-8	-4,1	-3,8	-17,8	5,6	-7	-7	-28	5,1	0,0299*
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -8	265	279	120	429	347	356	207	478	0,0000*
Mjerenje 9.									
PaO ₂ -9	18,96	17,62	10,08	34,41	22,24	22,5	11,52	41,21	0,0300*
SaO ₂ -9	96,5	97	94	98	97,05	97	95	98	0,0072*
Shunt-9	-1,5	-2,1	-8,8	11,2	-4,78	-3,6	-15,2	7,6	0,0083*
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -9	311	325	139	501	380	355	208	729	0,0065*
(A-a)DO ₂ -9	775	756	156	1620	628	694	18	1183	0,0731

Svi dišni pokazatelji statistički su značajno niži, a (A-a)DO₂ statistički značajno veća kroz sva mjerenja u podskupini 2A nakon prijama u JIL. Povećana (A-a)DO₂ je klinički značajna, dok ostale razlike nisu klinički značajne zato što su svi ostali pokazatelji unutar normalnih fizioloških granica.

Tablica 24. Usporedba pokazatelja podskupina skupine 2 tijekom boravka u JIL-u

Pokazatelji	podskupina 2A				podskupina 2B				2A:2B
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
Mjerenje 10.									
DaP-10	62,6	61	43	91	58,3	58	45	83	0,0342*
PaO ₂ -10	15,23	13,59	8,71	27,97	19,24	18,57	9,09	37,05	0,0010*
SaO ₂ -10	06,06	96	93	98	96,87	97	93	98	0,0006*
(A-a)DO ₂ -10	579	388	39	1661	282	204	12	944	0,0001*
Shunt-10	1,1	0,7	-5,1	13,4	-2,4	-2,6	-12,4	12	0,0021*
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -10	312	306	121	497	417	444	227	658	0,0000*
Mjerenje 11.									
Temp-11	37	37	36,1	38	37,2	37,3	36,2	38,1	0,0091*
PaO ₂ -11	14,76	12,32	9,15	32,29	19,84	18,18	9,83	37,05	0,0005*
SaO ₂ -11	96	96	93	98	96,82	97	94	98	0,0007*
(A-a)DO ₂ -11	384	393	39	1594	230	208	12	584	0,0011*
Shunt-11	3,1	2,8	-6,5	12,8	-1,9	-1,5	-13,2	10,9	0,0001*
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -11	347	306	151	596	444	439	245	688	0,0001*

Svi dišni pokazatelji statistički su značajno niži, a (A-a)DO₂ statistički značajno veća kroz sva mjerenja u podskupini 2A tijekom boravka u JIL-u. (A-a)DO₂-10 i 11 su klinički značajne, a ostale razlike nisu, jer su svi ostali pokazatelji unutar normalnih fizioloških granica.

Tablica 25. Rizik za ALI – model logističke regresije

n = 180	konstanta	EKC	težina	težina +5 kg	BE1	BE1 +0,1
koeficijent	-4,50670	0,685454	0,05081	-	-0,27930	-
SE	1,3602	0,328743	0,01633	-	0,10730	-
p	0,00112	0,037071	0,00186	-	0,00925	-
OR	0,01103	1,984672	1,05212	1,289	0,75631	0,972
-95% CI	0,00075	1,037348	1,01876	1,099	0,61197	0,952
+95% CI	0,16166	3,79110	1,08658	1,513	0,93470	0,995
konstanta – stalni broj za model logističke regresije koeficijent – stalni broj za primijenjeni model SE – pogreška modela OR – Odd's Ratio – izračunati rizik -95% CI – donja granica rizika određenog s 95% sigurnosti +95% CI – gornja granica rizika određenog s 95% sigurnosti						

Ispitanici koji su bili podvrgnuti operaciji uz EKC imali su 98% veći rizik za razvoj ALI od ispitanika operiranih bez EKC, a rizik, određen sa 95% sigurnosti, je između 3% i 279%. Svakih 5 kg veća tjelesna težina povećava rizik za razvoj ALI za 28,9% a rizik, određen sa 95% sigurnosti, je između 10% i 51%. Svako povećanje vrijednosti BE1 za 0,1 smanjuje rizik za ALI za 3 % a rizik, određen sa 95% sigurnosti, je između 1 i 5%.

Tablica 26. Vrijednost modela logističke regresije

Pouzdanost	95%	Interval pouzdanosti
Senzitivnost	0,5190	0 – 1
Specifičnost	0,7822	0 – 1
Pozitivno predviđanje	0,6508	0 – 1
Negativno predviđanje	0,6752	0 – 1
Efikasnost	0,6667	0 – 1

Efikasnost modela logističke regresije iznosi 66,7%. Model je malo točniji u predviđanju da se ALI neće pojaviti. Senzitivnost modela je 51,9% (51,9% je stvarno pozitivnih od svih proglašanih pozitivnima, 48,1% je lažno pozitivnih). Specifičnost modela iznosi 78,2% (78,2% je stvarno negativnih, 21,8% je lažno negativnih).

Tablica 27. Usporedba (A-a)DO₂ po mjerenjima u 1. i 2. skupini

Pokazatelj i mjerenje	skupina 1				skupina 2				1:2
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
(A-a)DO ₂ -1	75	71	3	272	83	66	9	326	0,5126
(A-a)DO ₂ -2	96	92	3	317	89	88	9	326	0,5703
(A-a)DO ₂ -3	1579	1414	21	3126	1375	1200	579	3065	0,0436*
(A-a)DO ₂ -4	2092	1989	239	3363	1624	1505	579	3219	0,0000*
(A-a)DO ₂ -5	2082	1930	864	3242	1746	1647	579	3156	0,0202*
(A-a)DO ₂ -7	1197	1240	82	3147	1212	1229	631	2091	0,8811
(A-a)DO ₂ -8	1056	1021	563	1662	1027	1017	169	1731	0,5690
(A-a)DO ₂ -9	904	944	11	1654	705	730	18	1620	0,0020*
(A-a)DO ₂ -10	555	346	2	1696	399	296	12	1661	0,3123
(A-a)DO ₂ -11	374	328	21	1609	287	236	12	1594	0,0525

Značajno više vrijednosti (A-a)DO₂ u svim mjerenjima skupine 1 imaju klinički značaj. Statistički je značajna razlika u svim mjerenjima za vrijeme operacije. Vidljiv je povratak (A-a)DO₂ na normalne vrijednosti u 11. mjerenju u skupini 2.

Tablica 28. Usporedba (A-a)DO₂ po mjerenjima u podskupinama skupine 1.

Pokazatelj i mjerenje	podskupina 1A				podskupina 1B				1A:1B
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
(A-a)DO ₂ -1	82	81	4	272	66	67	3	215	0,0453*
(A-a)DO ₂ -2	112	108	33	317	76	76	3	148	0,0589*
(A-a)DO ₂ -3	1784	1482	683	3126	1334	1193	21	2722	0,0004*
(A-a)DO ₂ -4	2452	2440	345	3363	1659	1748	239	2537	0,0000*
(A-a)DO ₂ -5	2369	2340	1088	3242	1707	1681	864	2472	0,0003*
(A-a)DO ₂ -7	1372	1433	316	3147	986	1017	82	1626	0,0000*
(A-a)DO ₂ -8	1182	1242	577	1662	905	906	563	1593	0,0000*
(A-a)DO ₂ -9	1057	1083	65	1654	720	782	11	1378	0,0000*
(A-a)DO ₂ -10	703	403	16	1696	377	240	2	1418	0,0002*
(A-a)DO ₂ -11	441	375	22	1609	293	266	21	1434	0,0007*

Statistički značajna razlika u prijeoperacijskim mjerenjima nije klinički značajna. Statistički je značajno veća (A-a)DO₂ u podskupini 1A.

Tablica 29. Usporedba (A-a)DO₂ po mjerenjima u podskupinama 2. skupine

Pokazatelj i mjerenje	podskupina 2A				podskupina 2B				2A:2B
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
(A-a)DO ₂ -1	79	63	10	190	85	66	9	326	0,8184
(A-a)DO ₂ -2	98	105	10	190	84	66	9	326	0,1342
(A-a)DO ₂ -3	1524	1443	699	3065	1275	1130	579	2499	0,0673
(A-a)DO ₂ -4	1947	1713	699	3219	1406	1345	579	2499	0,0031*
(A-a)DO ₂ -5	2282	2080	1486	3156	1379	1378	579	2196	0,0004*
(A-a)DO ₂ -7	1425	1490	902	1673	1069	1067	631	2091	0,0000*
(A-a)DO ₂ -8	1220	1164	789	1731	896	898	169	1374	0,0000*
(A-a)DO ₂ -9	830	933	156	1620	620	687	18	1183	0,0247*
(A-a)DO ₂ -10	556	361	117	1661	292	249	12	895	0,0130*
(A-a)DO ₂ -11	379	388	70	1594	225	178	12	584	0,0127*

Statistički i klinički je značajno veća (A-a)DO₂ u podskupini 2A. (A-a)DO₂ u 10. i 11. mjerenju u podskupini 2B je u fiziološkim granicama.

Tablica 30. Usporedba (A-a)DO₂ po mjerenjima u skupinama A i B

Pokazatelj i mjerenje	skupina A				skupina B				A:B
	as	median	min	max	as	median	min	max	p
(A-a)DO ₂ -1	81	75	4	272	74	66	3	326	0,1861
(A-a)DO ₂ -2	106	106	10	317	81	69	3	326	0,0106*
(A-a)DO ₂ -3	1711	1472	683	3126	1310	1174	21	2722	0,0000*
(A-a)DO ₂ -4	2312	2296	345	3363	1556	1558	239	2537	0,0000*
(A-a)DO ₂ -5	2343	2332	1088	3242	1558	1589	579	2472	0,0000*
(A-a)DO ₂ -7	1387	1452	316	3147	1020	1024	82	2091	0,0000*
(A-a)DO ₂ -8	1193	1207	577	1731	901	901	169	1593	0,0000*
(A-a)DO ₂ -9	994	1021	65	1654	679	733	11	1378	0,0000*
(A-a)DO ₂ -10	662	392	16	1696	342	242	2	1418	0,0000*
(A-a)DO ₂ -11	424	378	22	1609	265	234	12	1434	0,0000*

Statistički i klinički je značajno veća (A-a)DO₂ u skupini A.

Tablica 31. Frekvencija pojavljivanja događaja za zadane kriterije,
(A-a)DO₂ >300% i PaO₂/F₁O₂ između 200 i 300.

(A-a)DO₂-3	PaO₂/F₁O₂ – NE	PaO₂/F₁O₂ – DA	Ukupno
(A-a)DO ₂ – NE	2 1,1% 66,67%	1 2,94% 33,33%	3
(A-a)DO ₂ – DA	179 98,90% 84,43%	33 97,06% 15,57%	212
Ukupno	181	34	215
(A-a)DO₂-4	PaO₂/F₁O₂ – NE	PaO₂/F₁O₂ – DA	Ukupno
(A-a)DO ₂ – NE	1 0,66% 100%	0 0% 0%	1
(A-a)DO ₂ – DA	151 99,34% 79,06%	40 100% 20,94%	191
Ukupno	152	40	192
(A-a)DO₂-7	PaO₂/F₁O₂ – NE	PaO₂/F₁O₂ – DA	Ukupno
(A-a)DO ₂ – NE	0 0% 0%	1 1,41% 100%	1
(A-a)DO ₂ – DA	148 100% 67%	70 98,59% 32,11%	218
Ukupno	148	71	219
(A-a)DO₂-8	PaO₂/F₁O₂ – NE	PaO₂/F₁O₂ – DA	Ukupno
(A-a)DO ₂ – NE	3 2,17% 100%	0 0% 0%	3
(A-a)DO ₂ – DA	135 97,83% 62,79%	80 100% 37,21%	215
Ukupno	138	80	218
(A-a)DO₂-9	PaO₂/F₁O₂ – NE	PaO₂/F₁O₂ – DA	Ukupno
(A-a)DO ₂ – NE	38 25% 97,44%	1 1,54% 2,56%	39
(A-a)DO ₂ – DA	114 75% 64,04%	64 98,46% 35,96%	178
Ukupno	152	65	217
(A-a)DO₂-10	PaO₂/F₁O₂ – NE	PaO₂/F₁O₂ – DA	Ukupno
(A-a)DO ₂ – NE	97 57,74% 97%	3 6,12% 3%	100
(A-a)DO ₂ – DA	71 42,26% 60,68%	46 93,88% 39,32%	117
Ukupno	168	49	217
(A-a)DO₂-11	PaO₂/F₁O₂ – NE	PaO₂/F₁O₂ – DA	Ukupno
(A-a)DO ₂ – NE	102 64,97% 98,08%	2 3,85% 1,92%	104
(A-a)DO ₂ – DA	55 35,03% 52,38%	50 96,15% 47,62%	105
Ukupno	157	52	209
– NE – ne zadovoljava kriterij – DA – zadovoljava kriterij			

Tablica 32. Prikaz (A-a)DO₂ po mjerenjima

	Svi bolesnici				
	(A-a)DO ₂ >300% i PaO ₂ /F ₁ O ₂ između 200 i 300				
	n	as	median	min	max
(A-a)DO ₂ -3	33	2294	2392	1192	2722
(A-a)DO ₂ -4	40	2216	2260	852	2537
(A-a)DO ₂ -5	14	2257	2286	2027	2472
(A-a)DO ₂ -7	70	1258	1291	316	1563
(A-a)DO ₂ -8	80	1182	1208	360	1731
(A-a)DO ₂ -9	64	1043	1069	434	1472
(A-a)DO ₂ -10	46	834	815	337	1585
(A-a)DO ₂ -11	50	506	484	339	1434

Tablica 33. Prikaz (A-a)DO₂ po mjerenjima u 1. i 2. skupini

	Skupina 1				Skupina 2				1:2
	(A-a)DO ₂ >300% i PaO ₂ /F ₁ O ₂ između 200 i 300								
	n	median	min	max	n	median	min	max	p
(A-a)DO ₂ -3	20	2367	1507	2722	13	2392	1192	2504	0,9559
(A-a)DO ₂ -4	29	2259	1558	2537	11	2262	852	2499	0,9155
(A-a)DO ₂ -5	11	2318	2091	2472	3	2196	2027	2396	0,5857
(A-a)DO ₂ -7	44	1279	316	1448	26	1308	770	1563	0,5969
(A-a)DO ₂ -8	50	1245	360	1489	30	1147	770	1731	0,0063*
(A-a)DO ₂ -9	43	1160	434	1472	21	923	442	1338	0,0102*
(A-a)DO ₂ -10	31	849	337	1585	15	554	431	1219	0,2557
(A-a)DO ₂ -11	31	486	375	1434	19	481	339	566	1

Tablica 34. Povezanost (A-a)DO₂ i PaO₂/F₁O₂ po mjerenjima u svih bolesnika

Parovi pokazatelja	Svi bolesnici		
	n	Spearmanov rang	p
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -3 i (A-a)DO ₂ -3	215	-0,925109	0,0000
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -4 i (A-a)DO ₂ -4	192	-0,921884	0,0000
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -5 i (A-a)DO ₂ -5	79	-0,962001	0,0000
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -7 i (A-a)DO ₂ -7	219	-0,898658	0,0000
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -8 i (A-a)DO ₂ -8	218	-0,857715	0,0000
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -9 i (A-a)DO ₂ -9	217	-0,794629	0,0000
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -10 i (A-a)DO ₂ -10	217	-0,780585	0,0000
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -11 i (A-a)DO ₂ -11	209	-0,840991	0,0000

Veoma visoka negativna povezanost, između 78 i 96%.

Tablica 35. Povezanost (A-a)DO₂ i PaO₂/F₁O₂-3 po mjerenjima u 1. skupini

Parovi pokazatelja	1. skupina		
	n	Spearmanov rang	p
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -3 i (A-a)DO ₂ -3	128	-0,951976	0,0000
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -4 i (A-a)DO ₂ -4	127	-0,932845	0,0000
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -5 i (A-a)DO ₂ -5	46	-0,997286	0,0000
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -7 i (A-a)DO ₂ -7	133	-0,901549	0,0000
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -8 i (A-a)DO ₂ -8	132	-0,864834	0,0000
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -9 i (A-a)DO ₂ -9	132	-0,818695	0,0000
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -10 i (A-a)DO ₂ -10	131	-0,764936	0,0000
PaO ₂ /F ₁ O ₂ -11 i (A-a)DO ₂ -11	124	-0,805460	0,0000

Veoma visoka negativna povezanost, između 76 i 99%.

Tablica 36. Povezanost (A-a)DO₂ i PaO₂/F_IO₂-3 po mjerenjima u 2. skupini

Parovi pokazatelja	2. skupina		
	n	Spearmanov rang	p
PaO ₂ /F _I O ₂ -3 i (A-a)DO ₂ -3	87	-0,889694	0,0000
PaO ₂ /F _I O ₂ -4 i (A-a)DO ₂ -4	65	-0,871547	0,0000
PaO ₂ /F _I O ₂ -5 i (A-a)DO ₂ -5	33	-0,876003	0,0000
PaO ₂ /F _I O ₂ -7 i (A-a)DO ₂ -7	86	-0,892239	0,0000
PaO ₂ /F _I O ₂ -8 i (A-a)DO ₂ -8	86	-0,845988	0,0000
PaO ₂ /F _I O ₂ -9 i (A-a)DO ₂ -9	85	-0,736289	0,0000
PaO ₂ /F _I O ₂ -10 i (A-a)DO ₂ -10	86	-0,807845	0,0000
PaO ₂ /F _I O ₂ -11 i (A-a)DO ₂ -11	85	-0,886183	0,0000

Veoma visoka negativna povezanost, između 73 i 89%.

Tablica 37. Povezanost Shunt-a i PaO₂/F_IO₂ po mjerenjima kod svih bolesnika

Parovi pokazatelja	SVI		
	n	Spearmanov rang	p
Shunt-3 i (A-a)DO ₂ -3	201	0,912118	0,0000
Shunt-4 i (A-a)DO ₂ -4	179	0,885585	0,0000
Shunt-5 i (A-a)DO ₂ -5	75	0,943419	0,0000
Shunt-7 i (A-a)DO ₂ -7	201	0,740509	0,0000
Shunt-8 i (A-a)DO ₂ -8	189	0,537970	0,0000
Shunt-9 i (A-a)DO ₂ -9	195	0,303186	0,0000
Shunt-10 i (A-a)DO ₂ -10	193	0,435124	0,0000
Shunt-11 i (A-a)DO ₂ -11	189	0,720816	0,0000

Veoma visoka pozitivna povezanost, između 30 i 94%.

Tablica 38. Povezanost Shunt-a i $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ po mjerenjima u 1. skupini

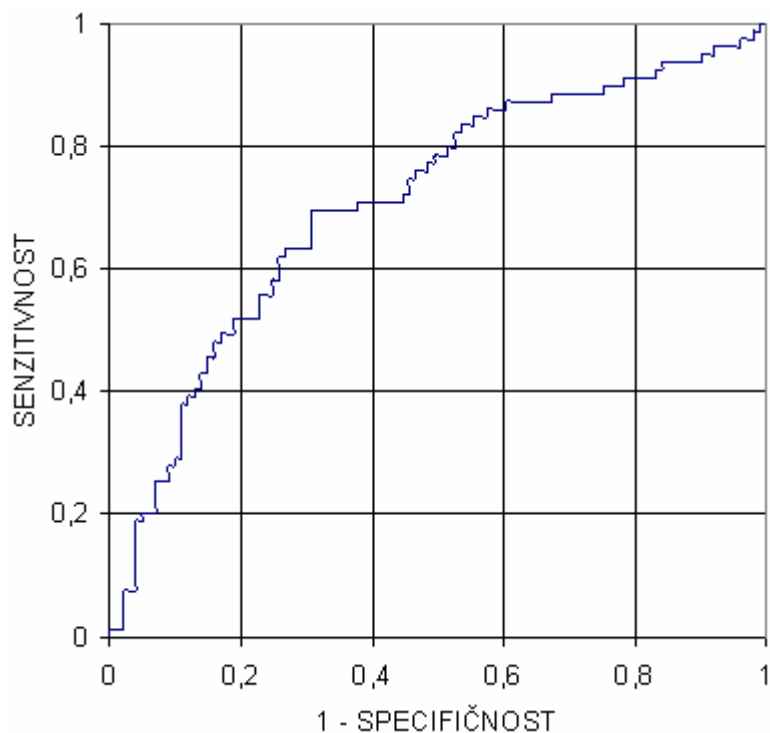
Parovi pokazatelja	skupina 1.		
	n	Spearman-ov rang	p
Shunt-3 i (A-a)DO ₂ -3	119	0,928777	0,0000
Shunt-4 i (A-a)DO ₂ -4	119	0,875331	0,0000
Shunt-5 i (A-a)DO ₂ -5	46	0,912786	0,0000
Shunt-7 i (A-a)DO ₂ -7	123	0,774787	0,0000
Shunt-8 i (A-a)DO ₂ -8	116	0,645786	0,0000
Shunt-9 i (A-a)DO ₂ -9	120	0,408087	0,0000
Shunt-10 i (A-a)DO ₂ -10	116	0,415359	0,0000
Shunt-11 i (A-a)DO ₂ -11	108	0,694707	0,0000

Veoma visoka pozitivna povezanost, između 40 i 92%.

Tablica 39. Povezanost Shunt-a i $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ po mjerenjima u 2. skupini

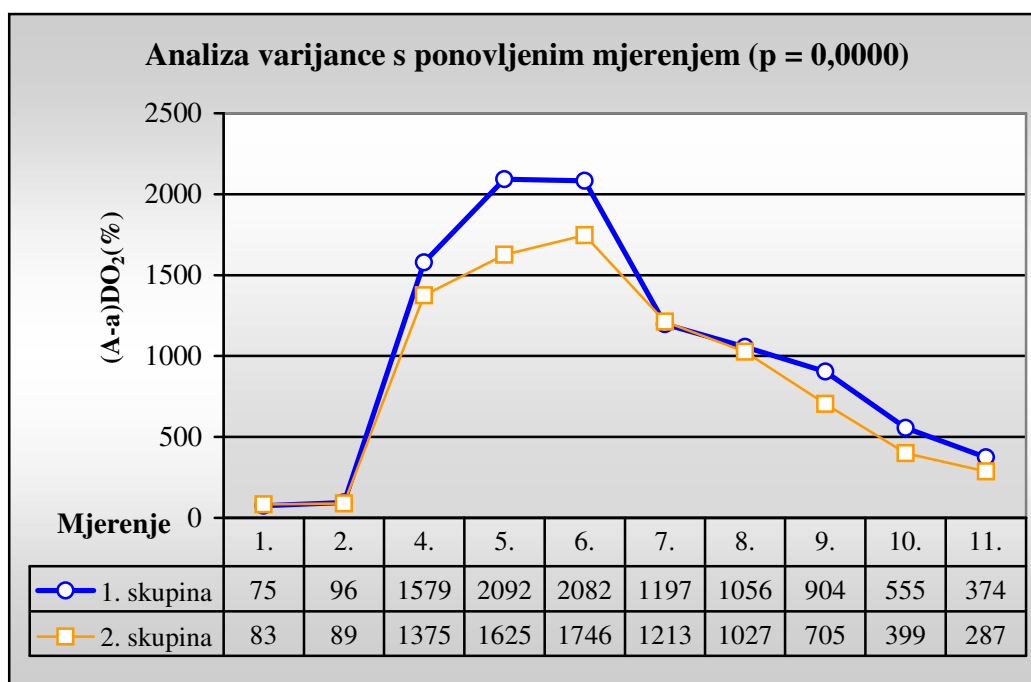
Parovi pokazatelja	skupina 2.		
	n	Spearman-ov rang	p
Shunt-3 i (A-a)DO ₂ -3	82	0,879031	0,0000
Shunt-4 i (A-a)DO ₂ -4	60	0,885922	0,0000
Shunt-5 i (A-a)DO ₂ -5	29	0,959606	0,0000
Shunt-7 i (A-a)DO ₂ -7	78	0,688444	0,0000
Shunt-8 i (A-a)DO ₂ -8	73	0,374128	0,0000
Shunt-9 i (A-a)DO ₂ -9	75	0,098723	0,3914
Shunt-10 i (A-a)DO ₂ -10	77	0,493213	0,0000
Shunt-11 i (A-a)DO ₂ -11	81	0,703186	0,0000

Veoma visoka pozitivna povezanost, između 37 i 95%. Vrijednosti 9. mjerenja su najvjerojatnije pogreška.



Slika 8. Predviđanje ALI-ROC krivulja za model logističke regresije

ROC krivulja stavlja u odnos specifičnost i senzitivnost modela; što je odnos bolji to je površina pod krivuljom veća. U primijenjenom modelu iznosi 71%.



Grafikon 1. Promjena (A-a)DO₂ po mjerenjima

6. RASPRAVA

6.1. Povijesni pregled

Prije uvođenja postupka mjerenja plinova arterijske krvi ozljeda pluća, kakvu danas poznajemo, nije ni bila prepoznata. Tijekom 40-ih godina bila su dva glavna uzroka plućne ozljede – dječja paraliza i trovanje barbituratima. Važnost strojnog disanja i nadgledanja dišnih putova uočena je baš na liječenju plućnih ozljeda tih uzroka. Plućna ozljeda nije ni uočena u bolesnika i bolestima koji uzrokuju većinu današnjih plućnih ozljeda. Uvođenjem mjerenja plinova arterijske krvi (60-ih godina) proširila se klinička slika plućne ozljede na starije osobe s obnavljajućim COPD-om i mlađe osobe s teškim neplućnim bolestima. Prije prepoznavanja i priznanja ARDS-a, glavni je problem bio liječenje povišenog PaCO₂. Nakon priznanja ARDS-a glavna briga postaje liječenje tvrdokornog manjka O₂ u krvnom optoku. ALI nakon povrede je opisana već 1940. godine od strane Buforda i Burbanka. Mokra, teška pluća smanjene količine zraka, natopljena tekućinom i raspadnutim stanicama i promjenama građe dišne opne, opisao je 1950. godine Jenkins, a tek je Ashbaugh 1967. godine ARDS prikazao kao skup prepoznatljivih kliničkih simptoma⁴⁰. (35)

Važnost nedostatka O₂ u krvi s malim smanjenjem PaCO₂, naglašena je u tom prvom opisu. Izrazita sličnost s kliničkim simptomima koji su nalik "dječjem respiratornom distress sindromu" (IRDS⁴¹), ubrzanim disanjem, raširenim mrljastim nakupinama i nalazom slijepljenih dišnih prostora na Rtg slici pluća, povećanjem broja kapilara sa smanjenim djelovanjem i hijalnim opnama, jedan je od glavnih razloga za utvrđivanje i priznanje naziva ARDS. U godinama nakon prvog izlaganja

⁴⁰ simptom – znak bolesti, promjena u tjelesnim funkcijama, izgledu i osjećajima, od grč. symptoma: slučaj

⁴¹ IRDS – dječji nekardiogeni endem pluća, dječji plućni distress sindrom, od engl. Infant Respiratory Distress Syndrome

izvršene su mnoge procjene, i pokazalo se da su mnoge neplućne povrede, ratne povrede i posljedice teških bolesti imale i imaju istovjetnu kliničku sliku koja je opisana za ARDS. Između 1971. i 1974. godine preporučene su smjernice za prepoznavanje i liječenje ARDS-a i do danas je, na osnovu toga, utvrđeno da je samo u SAD bilo 150 000 slučajeva ARDS-a na godinu, a da je smrtnost bila izrazito velika (75% bolesnika koji su zahtijevali strojno disanje sa $F_{I}O_2 > 0,5$, za održavanje oksigenacije, je umrlo). Tijekom 70-ih godina predlagano je još nekoliko naziva za istu kliničku sliku ARDS-a, kao što su šokna pluća (engl. shock lung), mokra pluća nakon traume (engl. traumatic wet lung), stanje povećane kapilarne propustljivosti (engl. capillary leak syndrome), iznenadno zatajenje plućnih vrećica (engl. acute alveolar failure), bolest hijalinih opni odraslih (engl. adult hyalin membrane disease), plućni edem s visokom propustljivošću (engl. high permeability pulmonary edema) i tako dalje, ali ni jedan naziv nije ni približno objasnio jedinstven odgovor pluća na razne uzročnike. (36)

6.2. Rasprava uz rezultate

Vrlo je malo epidemioloških studija koje promatraju pojavu i smrtnost od ALI. Saznanja o rizičnim čimbenicima, vezanim uz pojavu ALI, su usputna i pojavljuju se nakon proučavanja novih načina liječenja koji se primjenjuju kako bi poboljšali klinički ishod.

Naša studija je dokazala da je učestalost ALI u skupini bolesnika operiranih uz EKC (68%) značajno veća nego u skupini operiranih bez EKC. (Tablica 3.)

Dokazan je rizik za dobivanje ALI, veći za 98%, u skupini uz EKC i kod bolesnika koji imaju veću tjelesnu masu od bolesnika operiranih bez EKC. Za svakih 5 kg veće tjelesne mase u bolesnika operiranih uz EKC, rizik za dobivanje ALI povećava se za 28%. (Tablica 25.)

Bolesnici iz skupine operiranih uz EKC, za svaki 0,1 mmol veći prijeoperacijski BE, imaju 3% manji rizik za dobivanje ALI. (Tablica 25.)

Vrlo visoka pozitivna povezanost spoja i (A-a) DO₂ te vrlo visoka negativna povezanost (A-a)DO₂ i PaO₂/F₁O₂ u svih bolesnika, u svim skupinama i u svim mjerenjima, dokazuje kako je dovoljno upotrijebiti samo jednu odrednicu (PaO₂/F₁O₂ < 200) u za dokazivanje ALI. (Tablice 34.-39.)

Suprotno visokoj povezanosti u našoj studiji, Coetzee (67) dokazuje da te povezanosti nema. Rezultate objašnjava smanjenim odnosom disanja i prokrvljenosti (V/Q) koji se javlja pri povećanju F₁O₂ koji uzrokuje istiskivanje dušika i slijepljenje plućnih mjehurića.

Prema predloženim odrednicama, bolesnici s omjerom PaO₂/F₁O₂ između 200 i 300 ne spadaju u bolesnike s ALI. Istraživanje je pokazalo da se 22,3% bolesnika, prosječno po mjerenju, pojavljuje s patološkim⁴² vrijednostima (A-a)DO₂ (> 300%), pravim pokazateljem poremećenog odnosa disanja i prokrvljenosti, dok su drugi pokazatelji iz plinske analize arterijske krvi u fiziološkim granicama, izvan odrednica za ALI. (Tablice 32. i 33.)

Čak 98% takvih bolesnika se nalazi u skupini operiranih uz EKC. (Tablica 25.)

Nalaz iz studije slaže se s autorima koji omjer PaO₂/F₁O₂ < 200 uzimaju kao odrednicu za ARDS, a omjer PaO₂/F₁O₂ < 300 uzimaju kao odrednicu za ALI. (68)

Suemotsu (69) procjenjuje da je odnos PaO₂/F₁O₂ koristan pokazatelj produžene intubacije⁴³ kod bolesnika koji su podvrgnuti operaciji premošćivanja srčanih krvnih žila, a da je smanjenje vremena EKC-a, održavanje niske razine glukoze za vrijeme EKC-a te održavanje najbolje moguće količine tekućina najbolja zaštita od pojave poremećaja disanja. Smanjenjem unosa tekućine,

⁴² patološki – bolesno, izvan normalnih okvira, od grč. pathos: trpljenje, bol

⁴³ intubacija – postupak uvođenja cijevi za disanje u dušnik, od lat. in + tubus: cijev

izazivajući hemokonzraciju⁴⁴, i skraćivanjem vremena EKC-a, Habib (70) je postigao smanjenje dišnog poremećaja i raniju ekstubaciju⁴⁵.

Bazična i klinička ispitivanja donose svakodnevno mnoštvo novih saznanja o uzrocima i načinu nastanka ALI. Učinjen je velik napredak u otkrivanju bioloških čimbenika vezanim uz ALI, a najnoviji podaci govore o staničnim i molekularnim mehanizmima koji će objasniti ALI i otkriti mogućnosti za liječenje. No unatoč napretku još je mnogo toga neotkriveno, prvenstveno točan slijed događanja na plućnom epitelu i plućnom endotelu. Sada je jasno da je način ozljeđivanja na obje spomenute prepreke najvažnija odrednica bolesti i pokazatelj ishoda liječenja. Potrebna su dodatna istraživanja imunskog sustava i sustavnog upalnog odgovora, kako bi objasnili djelovanje različitih uzročnika istih posljedica. Dodatna istraživanja su potrebna i za razumijevanje osnovnih mehanizama koji djeluju u oporavku pluća, od povlačenja edema iz plućnih mjehurića do restrukturiranja plućnog tkiva nakon poslijeupalne fibroze plućnih mjehurića i međustaničnih prostora. Novi dokazi da upotreba malih dišnih zapremina, u strojnom disanju, smanjuje smrtnost od ALI-ARDS-a prvi su uspješni korak u liječenju ARDS-a, od kada je prvi put opisan 1967. godine. (35)

Objašnjenje i opis ALI, a time i utvrđivanje odrednica za dokazivanje, tema je mnogobrojnih rasprava. (71) ALI-ARDS je klinički prepoznat skoro 30 godina. Tijekom tog vremena, razumijevanje rizika, patofiziologije i ishoda se mijenjalo i poboljšavalo. Određivanje bolesti bilo je potrebno kako bi točnije i vjerodostojnije uspoređivali bolesnike s istovrsnim odgovorima na bolest i liječenje i kako bi pravilnije određivali skupine bolesnika za kliničke pokuse. Učestalost se kretala između 3 i 75%, a smrtnost između 30 i 40%. (72)

⁴⁴ hemo – što pripada krvi, od grč. haima: krv.; koncentracija – količina (množina, masa, volumen, broj čestica) neke tvari podijeljena s volumenom smjese (otopine, mješavine), od lat. concentratus: zgusnut.

⁴⁵ ekstubacija – vađenje cijevi za disanje, od lat. ex + tubus: cijev

Unatoč mnogim istraživanjima, nema opće prihvaćene kliničke definicije ALI-ARDS-a. NAECC⁴⁶ je formalno ustanovila razlike između ALI i ARDS-a, na osnovu stupnja poremećaja oksigenacije. Villar (34) navodi da takvo određivanje ne prikazuje stvarnu učestalost, stvarnu težinu bolesti, buduće ponašanje te ishod, jer u odrednice ALI-ARDS-a nije uključen PEEP. Bernard (73) predlaže i odabire bolesnike s ALI na osnovu LIS skora, dok drugi autori upotrebljavaju NAEC odrednice. (74,75)

Objektive klasifikacije upotrebljavaju mnogo pokazatelja, a zajednički su nagli nastanak, visina omjera PaO_2/FiO_2 i nalaz obostranih plućnih zasjenjenja, kao dokaz za ALI. (76)

Schuster (33) opisuje ALI kao svaki značajni dišni poremećaj, koji uz funkcionalni ima i strukturalni oblik. ARDS je prepoznatljiv oblik ALI različitog uzroka. Opis ARDS-a ne smije zavisiti od pojedinačno izabranog pokazatelja, već treba biti prepoznatljiv po oštećenju i promjenama opne plućnih mjehurića, otežanoj izmjeni plinova, a posljedica toga je prodor tekućine pune proteina upalnog odgovora, edem i nedostatak kisika arterijske krvi. Opis ARDS-a prema NAECC-ovim odrednicama nije koristan, jer ne uvažava težinu bolesti, a ni prethodno stanje bolesnika. Mjerenje plućne krvožilne propustljivosti je danas dostupno i, klinički, prikladan način ocjenjivanja plućne ozljede. Koji sustav bolje procjenjuje smrtnost još nije utvrđeno.

Prepoznati plućna zasjenjenja, kao pokazatelje ALI, nije uspjela ni skupina vrhunskih stručnjaka, usprkos detaljnim uputama (prepoznavanje preko 4 točke), a sama prisutnost plućnih zasjenjenja u prvih 24 sata nije bila pokazatelj povećane smrtnosti od ALI-ARDS-a. (77,78)

⁴⁶ NAECC – North American-European Consensus Comitee

Odabranim odrednicama naše studije za ALI bila je potrebna vrlo homogena⁴⁷ skupina bolesnika sa što manje popratnih oboljenja, koja bi mogla, svojim utjecajem na promatranu veličinu, ugroziti zaključivanje. Skupina bolesnika s bolestima krvnih žila srca, bez drugih popratnih bolesti, u uvjetima stabilnog rada srca i cirkulacije i pri povećanom postotku kisika udahnutog zraka (do 100%), nedvojbeno je pokazala utjecaj EKC-a na pojavu ALI. Bolesnici su bili umjerenog rizika za operaciju po EuroSCORE sustavu. (Tablice 4. i 8.)

U prva 24 sata nismo ni u jednoj skupini uočili plućna zasjenjenja, pa bi zaključak, da nije došlo do razvoja ALI, bio djelomično točan. Ponovno podsjećamo na vrlo značajnu povezanost između $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 < 300$ i pokazatelja plućnog oštećenja, $(\text{A-a})\text{DO}_2$, koje se ne otkriva standardnim plinskim analizama arterijske krvi.

Milot (79) navodi da je ARDS nakon operacija srca, uz upotrebu EKC, rijetka komplikacija. Imali su 0,4% učestalost ARDS-a i smrtnost od 15% u skupini s ARDS-om. Iako se čini da je klinički ishod povoljniji nego u drugim studijama, smrtnost je i dalje visoka. U studiji su kao nezavisni pokazatelji za pojavu ARDS-a, uočene prethodne operacije srca, mnogostruke nadoknade krvi i hemodinamički šok⁴⁸. Odrednice ARDS-a u toj studiji su bile: ubrzani rad srca (> 30 udisaja u minuti), teški nedostatak kisika u arterijskoj krvi ($\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 < 200$), potreba za PEEP-om (> 5 cmH_2O) i bez znakova lijevostrane srčane slabosti ($\text{PCWP} < 18$ mmHg). Podatak da temperatura krvi EKC-a ne utječe na $(\text{A-a})\text{DO}_2$ u prvih 12 sati nakon operacije kod bolesnika bez prethodne plućne bolesti i dobre istisne frakcije srca, govori da je $(\text{A-a})\text{DO}_2$ dobar pokazatelj plućnog oštećenja koje izaziva EKC. (80)

⁴⁷ homogen – koji je iste ili slične vrste, istovrstan, istorodan, podudaran, od grč. homos: isti

⁴⁸ hemodinamički šok – krvotočni urušaj

Poteškoća, vezana uz odabir bolesnika za studiju, je i različit pristup održavanja pluća tijekom EKC. Za vrijeme potpunog EKC-a, kada nema disanja, pluća zavise od kisika koji, nepulsatilnim protokom, dolazi putem arterija dušnica. Plućna ozljeda, koja se vidi kod uspostave fiziološkog protoka (uspostavljen puls) kroz arterije dušnica, mogla bi biti posljedica sustavnog upalnog odgovora, povećanja količine TX₂ nakon produženog nedostatka kisika u plućnom tkivu. Plućna ozljeda se ne javlja kad postoji, uz EKC, i izmjena plinova u plućnim mjehurićima, tj. kad bolesnik strojno diše stalno ili povremeno. Friedman (81) ne može se sa sigurnošću tvrditi da je ne disanje, uz primjenu EKC-a, uzrok plućnoj ozljedi, ali navodi da je činjenica postojanje visoke povezanosti između povećanja TX₂ i ALI.

U našoj studiji, pluća za vrijeme EKC ispuhana leže u prsnoj koži, bez disanja ili CPAP-a, dok neki autori dvoje između pasivne napuhanosti pluća i strojnog disanja. Wall nije našao značajne razlike u pojavi ALI između različitih pristupa održavanju pluća tijekom vantelesnog krvotoka. (82,83) Berry, pak, smatra da upotreba CPAP-a⁴⁹, za vrijeme EKC-a, ne poboljšava plućno djelovanje ustanovljeno mjerenjem (A-a)DO₂. Primjena CPAP-a nije utjecala na odvajanje od EKC-a, a niti na rano odvajanje od stroja za disanje i ekstubaciju. Suprotno njemu, Chai (84) tvrdi da, iako je sama primjena EKC-a dovoljna za izazivanje poremećaja disanja i povećan tlak u plućnom optoku, odsustvo protoka kroz PA značajno doprinosi plućnoj ozljedi.

Razlike koje se javljaju među dobivenim rezultatima možemo pripisati razlikama u opsežnosti i dizajnu studija, ali i različitim definicijama ALI i ARDS-a. (85) Bez obzira na određivanje je li nešto ALI ili ne, najnoviji stavovi o prevenciji i liječenju ALI-ARDS-a govore o nužnosti promjena u načinu disanja kod svih bolesnika koji su na strojnoj potpori. (86)

⁴⁹ CPAP – stalni pozitivni tlak unutar dišnih putova, od engl. Continuous Positive Airway Pressure.

"Open lung concept", nova strategija strojnog disanja, je podešavanje postavki stroja kako bi odredili tlak i dišne zapremine, pri kojima će izmjena plinova na dišnoj opni biti najbolja moguća. (87)

Primjena "zahvata otvaranja pluća" povećava količinu kisika arterijske krvi. (88) Održavanje FRC i omogućavanje najbolje moguće izmjene plinova ključna je radnja u strategiji prevencije i liječenja ALI-ARDS-a. (89) Nova strategija strojne dišne potpore, bolesnicima tijekom operacije i boravka u JIL, obnavlja važnost PEEP-a. (90) Još je 1976. godine Downs (91) dokazao kako strojno disanje povećava fiziološki mrtav prostor i da je FRC značajno smanjen ako nije primijenjen PEEP. PaO_2 , unutar-plućni spoj i mrtav prostor se ne mijenjaju u prisustvu održanog i povećanog FRC-a, što govori da bolesnici, kod kojih je pri strojnom disanju primijenjen PEEP, imaju manje slijepljenih područja (atelektaza) i manje slabije prokrvljenih plućnih jedinica od onih kod kojih PEEP nije primijenjen. (92)

Tijekom operacije u našoj studiji nije primijenjen PEEP, a tijekom strojnog disanja za vrijeme boravka u JIL-u vrijednost PEEP-a je bila 5 mmHg. Upotreba PEEP-a < 5 mmHg (niski PEEP) nema prednosti pred disanjem bez PEEP-a (PEEP = 0) u poboljšanju izmjene plinova u ranom poslijeoperacijskom vremenu nakon operacija na otvorenom srcu. To tvrdi Michalopoulos (93) i uloga PEEP-a u poslijeoperacijskom liječenju nakon ugradnje prenosnica, ostaje upitna. U istraživanjima drugih autora, do najboljeg mogućeg PEEP-a se dolazilo kroz nekoliko određivanja plinskih analiza arterijske krvi, nakon podešavanja stroja za disanje, što znači da je svaki bolesnik imao različitu "najbolju" vrijednost, no prosječna vrijednost PEEP-a je bila mnogo veća (do 17 mmHg) nego primijenjena u našoj studiji. (94) Utjecaj primjene PEEP-a još nije ni približno utvrđen, a postoje i mnoge nedoumice oko pravilne procjene dobivenih rezultata. (95) Sveobuhvatna istraživanja, na velikom broju bolesnika, pokazuju da nije samo oštećenje pluća uzrok povećanog pobola i smrtnosti. (96) Cox (97) navodi da premošćivanje krvnih žila srca, uz i bez

EKC-a, izaziva sličan stupanj plućne ozljede, mjereno visinom (A-a)DO₂, i smatra da plućnu ozljedu uzrokuju drugi čimbenici.

U našoj studiji smo dokazali utjecaj povećane težine na pojavu ALI, a i drugi autori su pronašli da neki drugi neovisni čimbenici utječu na pojavu ALI, kao što je starija životna dob ili kronična bolest jetre. (98,99)

Naša studija, kroz model logističke regresije, otkriva EKC i težinu kao nezavisne pokazatelje povećanog rizika pojave ALI, dok smanjenje prijeoperacijskog BE taj rizik smanjuje. (Tablica 25.) Tjelesna težina se, kao nezavisni pokazatelj smanjenja količine kisika u arterijskoj krvi, pojavljuje u studiji Sprung-a (100), gdje povećanje dišne zapremine i brzine disanja ne popravlja hipoksemiju⁵⁰.

Nezavisni pokazatelji plućne ozljede, promatrane kroz produženu intubaciju, dulji boravak u ICU te PaO₂/F_IO₂ < 350, su niski prijeoperacijski PaO₂ i povećan sustavni arterijski tlak. (101) Teškoće u dizajniranju studije, koja otkriva poremećaj u radu pluća, pričinjava još HPV koja je fiziološki mehanizam za poboljšanje izmjene kisika. Kod mjesnog nedostatka kisika HPV preusmjerava tijek krvi u bolje disane plućne mjehuriće. Na HPV utječu lijekovi, položaj bolesnika, pa i povećana koncentracija kisika, a sve to je prisutno kod operacija na otvorenom srcu. (102) Neistraženo je kako EKC djeluje na HPV, ali pretpostavljamo da je ALI u našoj studiji nastala, dijelom, zbog poremećenog odnosa disanja i prokrvljenosti, a dijelom zbog imunog odgovora organizma. (103) Upotreba čistog kisika činila se razumnim i logičnim postupkom kod bolesnika s oštećenjem srčanih arterija, koji idu na operaciju, no smatramo kako je potrebno utvrditi je li došlo do poremećaja plućne djelotvornosti prije povećanja koncentracije kisika. Register (104) navodi kako

⁵⁰ hipoksemija – smanjena količina kisika u arterijskoj krvi

upotreba 50% kisika, za koju se smatra da nije štetna, uz strojno disanje, može uzrokovati poremećaj disanja nakon ekstubacije. Smatra da je ponekad potrebno povećati $F_{I}O_2$, ali to ne doprinosi povećanoj isporuci O_2 tkivima. Ako je izmjena plinova dobra nema potrebe povećavati koncentraciju kisika udahnutog zraka iznad 60%. Ta koncentracija se smatra granicom iznad koje nastaje štetno djelovanje kisika. Koncentracija kisika iznad 60% stvara veće količine kisikovih radikala, a neposredno kemijski uništava surfaktant. (105)

Neki autori smatraju da je oštećenje djelotvornosti surfaktanta najvažniji pokretač ALI koji se može uspješno spriječiti. (106,107)

Naše istraživanje je pokazalo da se uz promatranje plinskih analiza arterijske krvi i (A-a)DO₂ može pouzdano utvrditi početak ALI. Smatramo to neobično važnim jer je još uvijek "bolje spriječiti nego liječiti", a znamo da je smrtnost od ALI-ARDS oko 40%. Kada znamo početak bolesti, tada možemo, i moramo, primijeniti sve nove postupke koji će spriječiti teže posljedice. Ovo istraživanje je ispunilo svoju namjeru, a daljnja istraživanja će nam reći koliko su novi postupci, prvenstveno primjena postupaka iz "open lung concept", smanjili posljedice ALI.

7. ZAKLJUČAK

Za bolesnike s višežilnom bolesti srca, koji trebaju operaciju, izbor je operacija na otvorenom srcu bez primjene vantjelesnog krvotoka. Tjelesnu težinu je važno smanjiti prije operacije, jer prekomjerna tjelesna težina izrazito povećava rizik od dobivanja ALI. Promatranje svih dišnih pokazatelja iz plinskih analiza arterijske krvi i (A-a)DO₂ omogućiti će uočavanje pojave ALI i njeno liječenje trenutnim podešavanjem postavki stroja za disanje i količine kisika udahnutog zraka.

Pojava ALI u našoj studiji slična je kao kod ostalih spomenutih studija koje se bave tom temom. Pojava ALI je tijekom zadnjih desetak godina u padu, ali smrtnost od nje je još uvijek velika, tako da svaki novi podatak pomaže shvaćanju i rješavanju tog velikog medicinskog problema. Smatramo da je otkrivanje početka ALI u našoj studiji dobar rezultat koji će pomoći da se spriječe teže posljedice.

8. PRILOG 1. – KRATICE I OBJAŠNENJA

- **ALI** – akutna plućna ozljeda (engl. Acute Lung Injury)
- **BMI** – površina tijela, m^2 (engl. Body Mass Index)
- **CaO₂** – sadržaj O₂ arterijske krvi
- **CC** – kapacitet zatvaranja (engl. Closing Capacity (CV + RV))
- **CI** – srčani indeks u $L/min/m^2$ (engl. Cardiac Index (minutni volumen srca/površina tijela))
- **CMV** – kontrolirano strojno disanje (engl. Controlled Mechanical Ventilation)
- **CNS** – središnji živčani sustav (engl. Central Nervous System)
- **CO** – minutni volumen srca u L/min , udarni volumen srca × broj otkucaja srca) (engl. Cardiac Output)
- **CO₂** – oznaka za ugljični dioksid, molekula CO₂
- **CV** – volumena zatvaranja, volumen pluća na kojem počinje zatvaranje malih dišnih putova u donjim dijelovima pluća, oko 450 ml (engl. Closing Volume)
- **DaP** – dijastolički arterijski tlak u mmHg
- **D(A-a)O₂** – razlika tlakova O₂ između plućnih mjehurića i arterijske krvi, alveolarno-arterijska razlika tlakova kisika (engl. Alveolar-arterial Oxygen pressure Difference (u mmHg ili postotku od predviđenih vrijednosti))
- **ERV** – ekspiratorni rezervni volumeni (engl. Expiratory Reserve Volume (oko 1000 ml))
- **F₁O₂** – volumska koncentracija kisika (vol %) u smjesi plinova

- **FRC** – volumen zraka koji zaostane u plućima nakon normalnog izdisaja, oko 3500 ml (engl. Functional Residual Capacity)
- **HPETE** – hidroksieicosatetraenoična kiselina
- **HETE** – hidroperoksieicosatetraenoična kiselina
- **HPV** – svojstvo plućnih krvnih žila da se stežu kod nedostatka kisika, hipoksična plućna vazokonstrukcija, (engl. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction)
- **HR** – broj otkucaja srca
- **ICU** – jedinica intenzivnog liječenja (engl. Intensive Care Unit).
- **INSPP** – tlak zraka u udisaju, tlak unutar dišnih putova (u mmHg)
- **L** – oznaka za volumen tekućine
- **LCO** – sindrom niskog volumena srca (engl. Low Cardiac Output syndrome)
- **MaP** – srednji arterijski tlak u mmHg (engl. Mean Arterial Pressure)
- **mmHg** – oznaka za tlak, broj milimetara stupca žive
- **MVD** – minutni dišni volumen (TV x broj udisaja u minuti) (ml/min)
- **N₂O** – oznaka za dušični oksidul, jedna molekula N₂O
- **O₂** – oznaka za kisik, molekula O₂
- **O₂ER** – izuzimanje kisika, ekstrakcija, u %
- **PaO₂** – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi
- **PaCO₂** – parcijalni tlak ugljičnog dioksida u arterijskoj krvi
- **P_AO₂** – disanje u plućnim mjehurićima
- **PaCO₂** – parcijalni tlak ugljičnog dioksida arterijske krvi
- **P_B** – tlak zraka, iznad ili jednako 760 mmHg
- **PcO₂** – izračunati PO₂ plućnih kapilara
- **PCWP** – plućni zapriječeni tlak (engl. Pulmonary Capillary Wedge Pressure, ≤ 12 mmHg)

- **$P_{E}CO_2$** – parcijalni tlak ugljičnog dioksida izdahnutog zraka
- **PEEP** – povišen tlak unutar dišnih putova na kraju izdisaja u mmHg ili cm stupca vode (engl. Positive End Expiratory Pressure)
- **pH** – oznaka stupnja kiselosti
- **$P_{I}O_2$** – koncentracija kisika suhog udahnutog zraka
- **PiO_2** – parcijalni tlak kisika u udahnutom zraku
- **PV** – protrombinsko vrijeme, vrijeme zgrušavanja krvi vezano za djelovanje oralnih dikumarolskih sredstava
- **RQ** – dišni omjer, omjer potrošnje kisika i proizvodnje ugljičnog dioksida
- **RV** – ostatna zapremina disanja, oko 1500 ml (engl. Residual Volume)
- **Q_c** – protok krvi kroz plućne kapilare
- **Q_s** – protok krvi kroz pluća bez izmjene plinova
- **Q_t** – ukupan protok krvi
- **Q_s/Q_t** – plućni spoj
- **SaP** – sistolički arterijski tlak u mmHg
- **SatO₂** – saturacija hemoglobina kisikom u arterijskoj krvi
- **SV** – udarni volumen srca u ml
- **SVR** – sistemski krvožilni otpor (engl. Systemic Vascular Resistance (dyne/sec/m²))
- **TLC** – ukupna zapremina pluća (engl, Total Lung Volume)
- **TV** – tjelesna visina u centimetrima (cm)
- **TV** – dišni, respiratorni volumen (engl. Tidal Volume (u ml))
- **TT** – tjelesna težina u kilogramima (kg)
- **V_A** – disanje u plućnim mjehurićima, alveolarna ventilacija (engl. Alveolar Ventilation)
- **V_A/Q_C** – odnos disanja i prokrvljenosti, ventilacijsko-perfuzijski odnos

- **VC** – vitalni kapacitet (engl. Vital Capacity)
- **V_D** – disanje mrtvog prostora
- **V_d/V_t** – odnos disanja mrtvog prostora i ukupnog disanja
- **pH** – oznaka stupnja kiselosti, negativni logaritam molarne koncentracije vodikovih iona
- **BE** – višak baza (engl. Base Excess)
- **EFLV** – istisna frakcija lijeve komore srca
- **TEE** – ultrazvučno snimanje pomoću sonde uvedene u jednjak, transezofagusni ultrazvuk (engl. Trans Esophageal Eccho)
- **ACT** – test zgrušavanja (engl. Activated Coagulation Time)

9. PRILOG 2. – SISTEM OCJENJIVANJA EUROSCORE

Euro SCORE – European System for Cardiac Operation Risk Evaluation

Tablica 40.

Broj	Promatrana veličina	Opis	Bodovi
1	Starost	1 bod za svakih 5 godina iznad 60 godina	1
2	Spol	Ženski spol	1
3	Kronična plućna bolest	Dugotrajna upotreba bronhodilatatora ili kortikosteroida	1
4	Ekstrakranijalna arteriopatija	Klaudikacije;okluzija karotida ili stenoze > 50%; prethodna ili planirana operacija na arterijama	2
5	Neurološka disfunkcija	Bolest koja značajno ograničava svakodnevne funkcije	2
6	Prethodna kardijalna operacija	Zahvat koji je tražio otvaranje perikarda	3
7	Kreatinin u serumu	> 200 mmol/L	2
8	Aktivni endokarditis	Bolesnik je prilikom zahvata pod antimikrobnom terapijom	3
9	Kritično prijeoperacijsko stanje	VT, VF, prijeoperacijska masaža srca; prijeoperacijska umjetna ventilacija (prije dolaska na operaciju)	3
10	Nestabilna angina	Angina u mirovanju koja zahtjeva i.v. primjenu nitrata prije dolaska u op. salu	2
11	Disfunkcija LV-umjerena	LVEF između 30 i 50%	1
12	Disfunkcija LV-teška	LVEF < 30%	3
13	Nedavni infarkt miokarda	< 90 dana	2
14	Plućna hipertenzija	Sistolčki plućni tlak > 60 mmHg	2
15	Hitna operacija	Izvedena prije sljedećeg radnog dana	2
16	Zahvati osim izoliranog CAGB	Svi ostali kardiokirurški zahvati osim izoliranog CAGB	2
17	Kirurgija torakalne aorte	Operacija zbog bolesti uzlazne aorte, luka ili silazne aorte	3
18	Postinfarktna ruptura septuma		4

Objašnjenje: Niski operacijski rizik = 0-2 boda
 Umjereni operacijski rizik = 3-5 bodova
 Visoki operacijski rizik = 6 i više bodova

10. SAŽETAK

Plućna ozljeda je medicinski problem koji je dugo vremena bio neprepoznat, a i danas nakon definiranja ALI-ARDS neki kriteriji nisu dovoljno pojašnjeni. Otvorene operacije srca su, zbog upotrebe vantjelesnog krvotoka, imale veliku učestalost ALI-ARDS-a, koji se zbog EKC-a i nazivao "postperfuzijska pluća". Poboljšanje tehničkih karakteristika EKC-a i mogućnost operacije bez njegove primjene smanjuju učestalost akutne plućne ozljede.

Naša prospektivna studija je napravljena i priređena kako bi pokazala učestalost ALI i sam početak bolesti kod bolesnika koji će biti podvrgnuti otvorenoj operaciji srca uz i bez primjene EKC-a.

U studiju su uključena 222 bolesnika s višežilnom bolesti srca i odsustvom drugih popratnih bolesti srca i pluća, te odsustvom šećerne bolesti bilo kojeg oblika, koji su bili podvrgnuti otvorenoj operaciji srca. 134 bolesnika su operirana uz, a 88 bolesnika bez upotrebe vantjelesnog krvotoka.

Odrednica za dokazivanje ALI je bio odnos $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 < 200$. Mjereni su svi dišni pokazatelji, uključujući (A-a)DO₂, svi pokazatelji stanja srca i krvnih žila te temperatura tijekom operacije i prvih 24 sata boravka u JIL-u.

U statističkoj je obradi za sve kvantitativne podatke, koji su normalno distribuirani, između i unutar grupa, uporabljen parametrijski Student-ov t-test za nezavisne i zavisne uzorke. Kvantitativni podaci, koji nisu normalno distribuirani, testirani su neparametrijskim Mann Whitney U-testom. Kvalitativni podaci testirani su Chi-kvadrat testom.

Promjene vrijednosti (A-a)DO₂ u pojedinim mjerenjima, ovisno o skupinama ispitanika, testirane su analizom varijance (ANOVA) s ponovljenim mjerenjima. Za predviđanje ALI napravljen je model logističke regresije i pripadajuća ROC krivulja. Povezanost među pojedinim

pokazateljima testirana je neparametrijski, Spearman-ovom rang korelacijom. Statistička značajnost je prihvaćena s $p < 0,05$.

Učestalost ALI u skupini operiranih uz EKC, iznosila je 68%. U modelu logističke regresije otkriveni su nezavisni pokazatelji rizika za dobivanje ALI. To su, uz EKC, još i tjelesna težina i prijeoperacijski BE. Bolesnici koji su bili podvrgnuti operaciji uz EKC imali su 98% veći rizik za razvoj ALI od bolesnika operiranih bez EKC. Svakih 5 kg veća tjelesna težina povećavala je rizik za razvoj ALI za 28,9%. Svako povećanje vrijednosti prijeoperacijskog BE za 0,1 mmol/L smanjivalo je rizik za ALI za 3 %.

Prosječno, po mjerenjima, bilo je 23% bolesnika koji imaju odnos $PaO_2/F_1O_2 < 300$, a imali su izrazito povećanu $(A-a)DO_2 (> 300\%)$, koja je stvarni odraz poremećaja izmjene plinova. Čak 98% takvih bolesnika je operirano uz EKC.

Upotreba EKC značajno povećava rizik od ALI. Učestalost ALI je slična kao i u drugim studijama koje imaju iste odrednice za ALI. Potrebno je određivati $(A-a)DO_2$, uz ostale dišne pokazatelje, kako bi, podešavajući način disanja i mijenjajući postotak kisika udahnutog zraka, smanjili rizik od ALI i njezinih posljedica na najmanju moguću mjeru. Smanjenje tjelesne težine je jedan od najvažnijih zadataka bolesnika koji se podvrgavaju otvorenoj operaciji srca.

Smatramo važnim zaključak naše studije kako je nepotrebno izlagati bolesnike štetnom djelovanju 100%-tnog kisika ako je odnos $PaO_2/F_1O_2 > 300$, a $(A-a)DO_2 < 300\%$.

11. SUMMARY

Lung injury is a medical entity that has been unrecognized for a long time. Even today, after ALI and ARDS have been defined, certain criteria still remain insufficiently explained. Due to the application of extracorporeal circulation (EKC), open-heart surgery has been frequently associated with ALI and ARDS, also known as "postperfusional lungs". Improved technical properties of the extracorporeal circulation and the possibility to perform surgery without its application have contributed to a decrease in the incidence rate of acute lung injury.

This prospective study was performed and designed to establish the incidence of ACI and determine the onset of this disease in patients undergoing open-heart surgery with and without EKC. The study comprised 222 patients with heart disease involving several blood vessels who had neither associated disease of the heart and lungs nor diabetes mellitus of any kind and who were submitted to open-heart surgery. 134 patients had EKC and 88 did not.

The determinant for proving ALI was the ratio $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ of < 200 . All respiratory parameters were measured, including $(\text{A-a})\text{DO}_2$, as well as all cardiac, blood vessel parameters and temperature during surgery and within the first 24 hours in the intensive care unit.

All quantitative data with normal distribution between and within the groups were analyzed statistically using the parametric Student's t-test for independent and dependent samples.

The quantitative data with abnormal distribution were tested using the nonparametric Mann Whitney U-test. The qualitative data were tested using the Chi square test.

Differences in the values of $(\text{A-a})\text{DO}_2$ obtained by single measurements were tested using the variance analysis (ANOVA) with repeated measurements depending upon the patient group. For

the prediction of ALI, a model of logistic regression and the ROC curve were designed. The relation between certain indicators was tested nonparametrically using the Spearman rang correlation. The statistical significance was accepted at the level of $p < 0.05$.

The incidence of ALI in the EKC group was 68%. Using a model of logistic regression independent indicators for the development of ALI were detected. In addition to EKC, these included body weight and postoperative BE. The patients who underwent surgery with EKC had a 98% higher risk of ALI than the patients operated on without EKC. Each 5 kg of body weight increased the risk of ALI by 28.9%. Each preoperative increase in BE by 0.1 lowered the risk of ALI by 3%.

The ratio $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ of < 300 was found in 23% of the patients included into the study. They also had significantly increased (A-a) DO_2 values, which is the actual proof of impaired gas exchange. As many as 98% of such patients were operated on using EKC. The application of EKC significantly increased the risk of ALI. The incidence of ALI was similar to the incidence confirmed by other studies that used the same determinants for proving ALI.

Based on the results of this study it may be concluded that it is necessary to determine the level of (A-a) DO_2 along with other respiratory parameters in order to adjust the respiration parameters and the percentage of inhaled oxygen and thus lower the risk of ALI and its consequences as much as possible. Further, it appears that reduction of body weight is one of the most important tasks for the patient undergoing open-heart surgery. It is also important to stress the conclusion of our study that patients should not be exposed to harming effects of a100% oxygen concentration if the ratio $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ is higher than 300 and (A-a) DO_2 is lower than 300%.

12. POPIS LITERATURE

1. Gilbert DL. Cosmic and geophysical aspect of respiratory gases. In: Fenn WO, Rahn H, editors. *Handbook of Physiology*. Washington: American physiological society; 1964. p. 153-76. (Section 3: Respiration; vol 1).
2. Gilbert DL. Significance of oxygen on earth. In: Gilbert DL, editor. *Oxygen and Living Processes: An Interdisciplinary Approach*. New York: Springer Verlag; 1981. p. 73-101.
3. Nunn JF. *Applied respiratory physiology*. London: Butterworths; 1987.
4. Field S, Sanci S, Grassino A: Respiratory muscle oxygen consumption estimated by the diaphragm pressure: Time index. *J Appl Physiol* 1984;57:44-51.
5. Barnas MG, Green DM, Mackenzie FC, Fletcher JS, Campbell DN, Runcie C, et al. Effect of Posture on Lung and Regional Chest Wall Mechanics. *Anesthesiology* 1993;78(2):251-59.
6. Brown ES, Jonhson RP, Clements JA. Pulmonary surface tension. *J Appl Physiol* 1959;14:717-20.
7. Holm BA, Matalon S. Role of pulmonary surfactant in the development and treatment of adult respiratory distress syndrome. *Anesth Analg* 1989;69:805-18.
8. Hughes JMB. Regional ventilation distribution. In: Engel LA, Paiva M, editors. *Gas mixing and Distribution in the Lung*. New York: Marcel Dekker; 1985. p. 177-220.
9. Milic-Emili J, Henderson JAM, Dovich MB, Trop D, Kamko K. Regional distribution of inspired gas in the lung. *J Appl Physiol* 1966;21:749-59.
10. Shoemaker WC. Pathophysiology, monitoring, outcome prediction and therapy of shock states. *Crit Care Clin* 1987;3:307-58.
11. West JB. *Respiratory physiology: The essentials*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1990.

12. Kobayashi H, Pelster B, Piiper J, Scheid P. Diffusion and perfusion limitation in alveolar O₂ exchange: shape of the blood O₂ equilibrium curve. *Respir Physiol* 1991 Jan;83(1):23-34.
13. Cardus J, Burgos F, Diaz O, Roca J, Barbera JA, Marrades RM, et al. Increase in pulmonary ventilation-perfusion inequality with age in healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Aug; 156(2 Pt 1):648-53.
14. Wahba WM. Factors influencing arterial-oxygen tensions. *Br J Anaesth* 1978 Apr;50(4):409.
15. Piiper J. Diffusion-perfusion inhomogeneity and alveolar-arterial O₂ diffusion limitation: theory. *Respir Physiol* 1992 Mar;87(3):349-56.
16. Gutierrez G, Pohil R. Oxygen consumption is linearly related to O₂ supply in critically ill patients. *Crit Care Med* 1986;1:45.
17. Reinhart K, Bloos F, König F, Bredle D, Hannemann L. Reversible decrease of oxygen consumption by hyperoxia. *Chest* 1991;99:690.
18. Gutierrez G, Lund N, Acero A, Marini C. Relationship of venous PO₂ to muscle PO₂ during hypoxemia. *J Appl Physiol* 1989;67:1093.
19. Stengele E. Measuring continuous Fick cardiac output. *Chest* 1995 Jun;107(6):1773-74.
20. Pestana D, Garcia de Lorenzo A, Madero R. Relationship between mixed venous saturation and cardiac index, hemoglobin and oxygen consumption in aortic surgery. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1998 Apr;45(4):136-40.
21. Jamieson WR, Turnbull KW, Larrieu AJ, Dodds WA, Allison JC, Tyers GF. Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in cardiac surgery. *Can J Surg* 1982 Sep;25(5):538-43.
22. Shenaq SA, Casar G, Chelly JE, Ott H, Crawford ES. Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation during aortic surgery. *Chest* 1987 Nov;92(5):796-99.

23. Brudin LH, Rhodes CG, Valind SO, Jones T, Hughes JMB. Interrelationships between regional blood flow, blood volumen and ventilation in supine humans. *J Appl Physiol* 1994;76(3):1205-10.
24. Melot C, Naeije R, Hallemans R, Lejeune P, Mols P. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary gas exchange in normal man. *Respir Physiol* 1987 Apr;68(1):11-27.
25. Kirshbom PM, Tsui SS, DiBernardo LR, Meliones JN, Schwinn DA, Ungerleider RM, et al. Blockade of endothelin-converting enzyme reduces pulmonary hypertension after cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Surgery* 1995 Aug;118(2):440-4.
26. Kirshbom PM, Jacobs MT, Tsui SS, DiBernardo LR, Schwinn DA, Ungerleider RM, et al. Effects of cardiopulmonary bypass and circulatory arrest on endothelium-dependent vasodilation in the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 Jun;111(6):1248-56.
27. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993 Jun 17;328(24):1732-39.
28. Sakai S, Miyauchi T, Sakurai T, Yamaguchi I, Kobayashi M, Goto K. et al. Pulmonary hypertension caused by congestive heart failure is ameliorated by long-term application of an endothelin receptor antagonist. Increased expression of endothelin-1 messenger ribonucleic acid and endothelin-1-like immunoreactivity in the lung in congestive heart failure in rats. *J Am Coll Cardiol* 1996 Nov 15;28(6):1580-8.
29. Jenkinson SG. Metabolic functions of the lung. *Clin Chest Med* 1989;10:1.
30. Samaja M, Casalini S, Allibardi S, Corno A, Chierchia SL. Regulation of bioenergetics in O₂-limited isolated rat hearts. *J Appl Physiol* 1994 Dec;77(6):2530-36.
31. Hudson JR. Basic Principles of Clinical Pharmacology. In Barash GP, Cullen FB, Stoelting KR, editors. *Clinical Anesthesia*. Philadelphia: Lippincott- Raven; 1996.

32. Anjou-Lindskog E, Broman L, Broman M, Holmgren A. Effects of nitroglycerin on central haemodynamics and VA/Q distribution during ventilation with $F_{I}O_2 = 1.0$ in patients after coronary bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984 Feb;28(1):27-33.
33. Schuster DP. What is acute lung injury? What is ARDS? *Chest* 1995 Jun;107(6):1721-6.
34. Villar J, Perez-Mendez L, Kacmarek RM. Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome. *Intensive Care Med* 1999 Sep;25(9):930-5.
35. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23.
36. Ferring M, Vincent JL. Is outcome from ARDS related to the severity of respiratory failure? *Eur Respir J* 1997 Jun;10(6):1297-300.
37. Harris EA, Kenyon AM, Nisbet HD, Selye ER, Whitlock ML. The normal alveolar-arterial oxygen-tension gradient in man. *Clin Sci* 1974;46:89-104.
38. Sari A, Okuda Y, Takeshita H, Oda T. Factors affecting (A-a)DO₂ after open-heart surgery. *Anesth Analg* 1976 May-Jun;55(3):315-21.
39. Wagner PD, Schaffartzik W, Prediletto R, Knight DR. Relationship among cardiac output, shunt, and inspired O₂ concentration. *J Appl Physiol* 1991 Dec;71(6):2191-7.
40. Raine MJ, Bishop JM. A-a difference in O₂ tension and physiological dead space in normal man. *J Appl Physiol* 1963;18(2):284-88.
41. Torda TA. Alveolar-arterial oxygen tension difference: a critical look. *Anaesth Intensive Care* 1981 Nov;9(4):326-30.
42. Rasanen J, Downs JB. Alveolar-arterial oxygen tension difference: an inaccurate estimate of pulmonary function with variable oxygen supplementation. *Crit Care Med* 1987 Jan;15(1):88-89.

43. Cole RB, Bishop JM. Effect of varying inspired O₂ tension on alveolar-arterial O₂ tension difference in man. *J Appl Physiol* 1963;18(6):1043-8.
44. Doyle DJ. Arterial-alveolar oxygen tension ratio: a critical appraisal. *Can Anaesth Soc J* 1986 Jul;33(4):471-4.
45. Faber T. Central venous versus mixed venous oxygen content. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;107 Suppl:33-6.
46. Schweiss JF. Mixed venous hemoglobin saturation: theory and application. *Int Anesthesiol Clin* 1987;25(3):130-136.
47. Sumimoto T, Takayama Y, Iwasaka T, Sugiura T, Takeuchi M, Hasegawa T, et al. Mixed venous oxygen saturation as a guide to tissue oxygenation and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1991 Jul;122(1 Pt 1):27-33.
48. Fahey PJ, Harris K, Vanderwali C. Clinical experience with continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in respiratory failure. *Chest* 1984 Nov;86(5):748-52.
49. Bayindir O, Akpinar B, Ozbek U, Cakali E, Pekcan U, Bulutcu F, et al. The hazardous effects of alveolar hypocapnia on lung mechanics during weaning from cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2000 Jan;15(1):27-31.
50. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Nathan RC, Thompson JL. Multicomponent non-invasive physiologic monitoring of circulatory function. *Crit Care Med* 1988;16(5):482-90.
51. Apitzsch H, Olthoff D, Lange S, Thiem V. A method for continuous monitoring of total peripheral and pulmonary vascular resistance in high risk cardiac patients. *Anaesthesiol Reanim* 1999;24(5):116-19.
52. Desai SR, Wells AU, Suntharalingam G, et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary injury: a comparative CT study. *Radiology* 2001;218:689- 93.

53. Schweiss JF. Mixed venous hemoglobin saturation: theory and application. *Int Anesthesiol Clin* 1987;25(3):113-36.
54. Baele P, Goenen M, Kestens-Servaye Y. Clinical use of continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation during and after cardiovascular surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 1985 Mar;36(1):5-13.
55. Jansen PG, Te Velthuis H, Oudemans-Van Straaten HM, Bulder ER, Van Deventer SJ, Sturk A, et al. Perfusion-related factors of endotoxin release during cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8(3):125-29.
56. De Lima L, Wynands JE. Relationship between cardiac index, mixed venous blood oxygen saturation and regional venous blood oxygen saturation. *Crit Care Med* 1993 Jan;21(1):165-67.
57. Gawlinski A. Can measurement of mixed venous oxygen saturation replace measurement of cardiac output in patients with advanced heart failure? *Am J Crit Care* 1998 Sep;7(5):374-380.
58. Ariza M, Gothard JW, Macnaughton P, Hooper J, Morgan CJ, Evans TW. Blood lactate and mixed venous-arterial PCO₂ gradient as indices of poor peripheral perfusion following cardiopulmonary bypass surgery. *Intensive Care Med* 1991;17(6):320-24.
59. Hardman JG, Bedforth NM. Estimating venous admixture using a physiological simulator. *Br J Anaesth* 1999 Mar;82(3):346-49.
60. Naruns EB. Clinical implications of intraoperative continuous mixed venous oxygen saturation monitoring. *AANA J* 1989 Feb;57(1):45-52.
61. Kandel G, Aberman A. Mixed venous oxygen saturation. Its role in the assessment of the critically ill patient. *Arch Intern Med* 1983 Jul;143(7):1400-2.

62. Pond CG, Blessios G, Bowlin J, McCawley C, Lappas DG. Perioperative evaluation of a new mixed venous oxygen saturation catheter in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992 Jun;6(3):280-2.
63. Smith RP, Fletcher R. Positive end-expiratory pressure has little effect on carbon dioxide elimination after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2000 Jan;90(1):85-8.
64. Pizov R, Weiss YG, Oppenheim-Eden A, Glickman H, Goodman S, Koganov Y, et al. High oxygen concentration exacerbates cardiopulmonary bypass induced lung injury. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000 Oct;14(5):519-23.
65. Finney SJ, Robb JD, Suntharalingam G, et al. ARDS due to direct and indirect pulmonary injuries: ICU survival, broncho-alveolar lavage neutrophil counts and oxygenation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:139.
66. K Atabai and M A Matthay. The pulmonary physician in critical care *5: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology. *Thorax*, 2002 May 1;57(5):452-58.
67. Coetzee A, Swanevelder J, van der Spuy G, Jansen J. Gas exchange indicis – how valid are they? *S Afr Med J* 1995 Nov;85(11 Suppl):1227-32.
68. Treggiari MM, Hudson LD, Martin DP, Weiss NS, Caldwell E, Rubenfeld G. Effect of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome on outcome in critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 2004 Feb;32(2):327-31.
69. Suemotsu Y, Sato H, Ohtsuka T, Kotsuka Y, Araki S, Takamoto S. Predictive risk factors for delayed extubation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Heart Vessels* 2000;15(5):214-20.
70. Habib RH, Zacharias A, Eugaren M. Determinants of prolonged mechanical ventilation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996 Oct;62(42):1164-7.

71. Luce JM. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998 Feb;26(2):369-76.
72. Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Identification of patients with acute lung injury: predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1818-24.
73. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. The Consensus Committee. The American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
74. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-54.
75. Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, et al. Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest* 1999 Nov;116(5):1347-53.
76. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720-3.
77. Meade MO, Cook RJ, Guyatt GH, Groll RJ, Bedard M, Cook DJ, et al. Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:85-90.
78. Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1159-64.
79. Milot J, Perron J, Lacasse Y, Letourneau L, Cartier PC, Maltais F. Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery. *Chest* 2001 Mar;119(3):884-8.
80. Birdi I, Regranui IA, Izzat MB, Alonso C, Black AM, Bryan AL, et al. Effect of cardiopulmonary bypass temperature on pulmonary gas exchange after coronary artery operations. *Ann Thorac Surg* 1996 Jan;61(1):118-23.

81. Friedman M, Sellke FW, Wang SY, Weintraub RM, Jonson RG. Parameters of pulmonary injury after total or partial cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1994 Nov;90(5 Pt 2):II262-8.
82. Wall MH, Royster RL. Pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass: should we ventilate the lungs on pump? *Crit Care Med* 2000 May;28(5):1658-60.
83. Berry CB, Butler PJ, Myles PS. Lung management during cardiopulmonary bypass: is continuous positive airways pressure beneficial. *Br J Anaesth* 1993 Dec;71(6):864-8.
84. Chai PJ, Williamson JA, Lodge AJ, Dogget CW, Scarborough JE, Meliones JN, et al. Effects of ischemia on pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999 Mar;67(3):731-5.
85. Garber BG, Hébert PC, Yelle JD, Hodder RV, McGowan J. Adult respiratory distress syndrome: a systematic overview of incidence and risk factors. *Crit. Care Med* 1996;24:687-95.
86. Gattinoni L. et al. Gas exchange in ARDS patients. *ESA Refresher Course Lectures*. Glasgow, 2003.
87. Pelosi et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:122-30.
88. Claxton BA, Morgan P, McKeague H, Mulpur A, Berridge J. Alveolar recruitment strategy improves arterial oxygenation after cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 2003 Feb;58(2):111-6.
89. Gattinoni et al. Reduced tidal volume and lung protective ventilatory strategies: Where do we go from here? *Curr Opin Crit Care* 2002; 8:45-50.
90. Suter PM, Fairley HB, Isenberg MD. Effect of tidal volume and positive end-expiratory pressure on compliance during mechanical ventilation. *Chest* 1978;73:158-62.

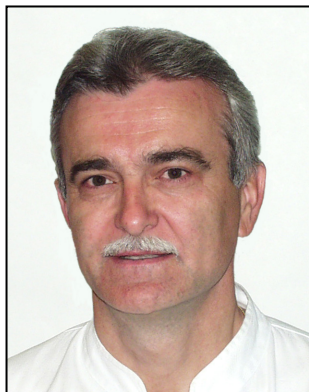
91. Downs JB, Mitchell LA. Pulmonary effect of ventilatory patten following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1976 Nov-Dec;4(6):295-300.
92. Taskar V, et al. Surfactant dysfunction makes lung vulnerable to repetitive collapse and reexpansion. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:313-20.
93. Michalopoulos A, Authi A, Rellas K, Geroulanos S. Effect of positive end-expiratory pressure in cardiac surgery patients. *Respir Med* 1998 Jun;92(6):858-62.
94. Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, Valenza F. Effects of positive end expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am. J Respir Crit Care Med* 1995;151:1807–14.
95. Dreyfuss D, Saumon G. Barotrauma is volutrauma, but which volume is the one responsible? *Intensive Care Med.* 1992;18:139–41.
96. Suchyta MR, Clemmer TP, Elliott CG, Orme JF, Weaver LK. The adult respiratory syndrome: a report of survival and modifying factors. *Chest* 1992;101:1074–9.
97. Cox CM, Ascione R, Cohen AM, Davies IM, Ryder IG, Angelini GD. Effect of cardiopulmonary bypass on pulmonary gas exchange: a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 2000 Jan;69(1):140-5.
98. Cohen IL, Lambrinos JL. Investigating the impact of age on outcome of mechanical ventilation using a population of 41,848 patients from a statewide database. *Chest* 1995;107:1673–80.
99. Jiménez P, Torres A, Roca J, Cobos A, Rodriguez-Roisin R. Arterial oxygenation does not predict the outcome of patients with acute respiratory failure needing mechanical ventilation. *Eur. Respir J* 1994;7:730–5.
100. Sprung J, Whalley DG, Falcone T, Wilks W, Navratil JE, Bourke DL. The effects of tidal volume and respiratory rate on oxygenation and respiratory mechanics during laparoscopy in morbidly obese patients. *Anesth Analg* 2003 Jul;97(1):268-74.

101. Suemotsu Y, Sato H, Ohtsuka T, Kotsuka Y, Araki S, Takamoto S. Predictive risk factors for pulmonary oxygen transfer in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Jpn Heart J* 2001 Mar;42(2):143-53.
102. Kochamba GS, Yun KL, Pfeffer TA, Sintek CF, Khonsari S. Pulmonary abnormalities after coronary arterial bypass grafting operation: cardiopulmonary bypass versus mechanical stabilization. *Ann Thorac Surg* 2000 May;69(5):1466-70.
103. Weiss YG, Merin G, Koganov E, Ribo A, Oppenheim-Eden A, Medalion B, et al. Postcardiopulmonary bypass hypoxemia: a prospective study on incidence, risk factors, and clinical significance. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000 Oct;14(5):506-13.
104. Register SD, Downs JB, Stock MC, Kirby RR. Is 50% oxygen harmful? *Crit Care Med* 1987 Jun;15(6):598-601.
105. Green EK, Wright JR, Steinberg PK, Ruzinski TJ, Caldwell E, Wong BW. et al. Serial Changes in Surfactant-associated Proteins in Lung and Serum before and after Onset of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;Vol 160:1843–50.
106. Dyhr T, Bonde J, Larsson A. Lung recruitment manoeuvres are effective in regaining lung volume and oxygenation after open endotracheal suctioning in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2003 Feb;7(1):55-62.
107. Johannigman JA, Miller SL, Davis BR, Davis K Jr, Campbell RS, Branson RD. Influence of low tidal volumes on gas exchange in acute respiratory distress syndrome and the role of recruitment maneuvers. *J Trauma*. 2003 Feb;54(2):320-5.

13. BIBLIOGRAFIJA

1. Barash P, editor. *Clinical Anesthesia*. 4th ed. Philadelphia: Lippincot, Williams & Wilkins; 2001.
2. Civetta MJ. *Critical Care*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincot-Raven; 1997.
3. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, i sur. *Patofiziologija*. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2002.
4. Guyton CA. *Medicinska fiziologija*. 10. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2003.
5. *Hrvatski enciklopedijski rječnik*. Zagreb: Novi Liber; 2002.
6. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. *Anatomija čovjeka 1*. Zagreb: Medicinska naklada; 2001.
7. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. *Anatomija čovjeka 2*. Zagreb: Medicinska naklada; 2001.
8. Miller RD, editor. *Anesthesia*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000.

14. ŽIVOTOPIS



Mr.sc. Anđelko Korusić, dr. med.

- Rođen 26. listopada 1958. godine u Karlovcu.
- Osnovnu školu i VI gimnaziju završio u Zagrebu.
- 1982. godine – diplomirao na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.
- 1983. – 1984. godine – obavio stažiranje u Vojnoj bolnici Zagreb
- 1984. godina – položio Stručni ispit
- 1984. – 1988. godine – radio u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u Jastrebarskom.
- 1988. godine – na specijalizaciju anesteziologije i reanimatologije krenuo po programu VMA
- 1993. godine – položio specijalistički ispit iz anesteziologije s reanimatologijom po programu Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za Opću bolnicu Zagreb.
- 1993. godine – nastavio raditi kao stalni djelatnik Odjela za anesteziju, reanimaciju i intenzivno liječenje Opće bolnice Zagreb.
- 1995. godine – prešao na Odjel kardijalne anestezije i intenzivnog liječenja, sada već, KB "Dubrava" Zagreb
- 1996. godine – boravio na usavršavanju: St. Luke's Hospital, Bethlehem, PA, SAD.

- 1997. godine – obranio temu magistarskog rada iz područja pulmologije "Utjecaj vrste anestezije na alveolarno arterijsku razliku kisika kod endoskopskih operacija žučne vrećice" i stekao akademski stupanj magistra medicinskih znanosti.
- 1998. godine – od 01. studenog 1988. godine ponovo radi na Odjelu za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KB "Dubrava" Zagreb (od 2001. godine Zavod za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje)

ČLANSTVO:

- Hrvatsko društvo za anesteziologiju i reanimatologiju.
- 2002. godine – izabrani dopredsjednik HDAIL-a
- ESA – Europsko udruženje anesteziologa

ZNANSTVENA DJELATNOST:

- 1997. godine – predavač na Višoj zdravstvenoj školi u Zagrebu iz kolegija Kardiovaskularne bolesti, voditelja Doc. dr. sc. J. Vincelja.
- Predavač na poslijediplomskom studiju Anesteziologije Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu od osnutka studija.

STRUČNA DJELATNOST:

- 1995. godine – sudjeluje u nastavi i izvođenju vježbi iz osnovnih i uznapredovalih postupaka oživljavanja iz predmeta Anesteziologija s reanimatologijom na Stomatološkom fakultetu i Visokoj zdravstvenoj školi, voditelj kolegija prof. dr. sc. I. Husedžinović.
- 1998. godine – predaje na tečaju Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske: Izbazba medicinskih sestara: Hitna stanja – prehospitalni postupak.

- 1998. godine – predavač poslijediplomskog tečaja "Sepsa, multiorgansko zatajenje", Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu.
- 2003. godine – predavač poslijediplomskog tečaja "Sadašnje mogućnosti hemodinamskog nadzora"
- 2003. godine – predavač poslijediplomskog tečaja "Anestezija kardijalnog bolesnika u općoj kirurgiji"
- 2004. godine – predavač poslijediplomskog tečaja "Multiorgansko zatajenje: principi i mogućnosti suvremenog liječenja"

BIBLIOGRAFIJA:

1. Magistarski rad: Utjecaj vrste anestezije na alveolarno – arterijsku razliku kisika kod laparoskopske operacije žučne vrećice. Zagreb 1997.
2. Korušić A, Hranilović D, Gašparović S. An influence of increased intraabdominal pressure on oxygenation and excretion of CO₂ during endoscopic cholecystectomy. 2 Hrvatski kongres endoskopske kirurgije, Varaždin 1994, str 24.
3. Gašparović S, Korušić A, Milić-Lončar K, Savić S, Lončar-Čakalo D Poremećaj svijesti u traumatiziranih bolesnika. 2. stručni skup iz intenzivne medicine s međunarodnim sudjelovanjem, Brijuni: Liječnički vijesnik 1995;117(Supl 2):63-4.
4. Gašparović S, Korušić A, Milić-Lončar K. ARDS u traumatiziranih bolesnika. Godišnji stručni skup iz anesteziologije i intenzivnog liječenja, Opatija 1995. Knjiga sažetaka. str. 24-8.
5. Horžić M, Korušić A, Marić K, Bunoza D. Prikaz slučaja: Laparoskopska kolecistektomija u bolesnika s transplantiranim srcem. U: Knjiga sažetaka 3. hrvatski kongres endoskopske kirurgije. Duga Uvala: Liječ Vjesn 1995;117(Supl 3):44.
6. Horžić M, Korušić A, Bunoza D, Marić K, Bušić Ž. Utjecaj povećanog intraabdominalnog tlaka kod laparoskopskih kolecistektomija na koagulacijske vrijednosti krvi. U: Knjiga sažetaka 3. hrvatski kongres endoskopske kirurgije. Duga Uvala, Liječ Vjesn 1995;117(Supl 3):48.

7. Horžić M, Korušić A, Marić K, Bunoza D. Changes of Blood Coagulation Values as a Consequence of Carbon Dioxide Pneumoperitoneum (abstract). In: Zbornik sažetaka 3. kongres endoskopske kirurgije Slovenije. Rogla 1996;53.
8. Horžić M, Korušić A, Bunoza D, Marić K, Bekavac-Bešlin M, Mijić A. Changes in blood coagulation parameters as a consequence of carbon dioxide pneumoperitoneum. *Acta Clin Croat* 1997;36:105-7.
9. Horžić M, Korušić A, Bunoza D, Marić K, Bekavac-Bešlin M, Mijić A. Cholecystectomy in a heart transplanted patient – a case report. *Acta Clin Croat* 1996;35:39-40.
10. Korušić A, Desnica M, Jeleč A, Nikić N, Vincelj J, Husedžinović I. Ventricular and supraventricular arrhythmia in early phase after coronary bypass graft surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40(Suppl):118.
11. Husedžinović I, Korušić A, Tonković D, Desnica M, Bošnjak D. Treatment of low cardiac output syndrome with phosphodiesterase inhibitors. *Acta med. Croatica* 1997;Vol 51(Suppl):87.
12. Husedžinović I, Korušić A, Desnica M, Biočina B, Žunić J, Gašparović H, Vincelj J. The use of sotalol in prevention of supraventricular arrhythmia after coronary artery bypass grafting. *Neurol. Croat.* 1997;46(Suppl 1):165-71.
13. Husedžinović I, Desnica M, Korušić A, Biočina B, Romić Ž, Gašparović H. Bolus milrinone after mitral valve replacement. *Neurol. Croat.* 1997;46(Suppl 1):127-32.
14. Vincelj J, Kirin M, Sokol I, Pongrac B, Putarek K, Husedžinović I, Korušić A. Prehospital factors influencing the time of thrombolytic therapy initiation in acute myocardial infarction. *Neurol. Croat.* 1997;46(Suppl 1):173-8.
15. Vincelj J., Biočić S., Bergovac M., Biočina B., Husedžinović I., Korušić A. Clinical and Echocardiographic Features of Two Large Left Atrial Parietal Thrombi. *Acta med. Croatica* 1999;53:45-7.

16. Vincelj J., Bergovac M., Sokol I., Mirat J., Korušić A., Biočina B. Predictors of long term event-free survival after coronary artery bypass grafting. *Cardiol* 1998;7(Suppl):3A.
17. Husedžinović I., Tonković D., Korušić A., Romić Ž., Biočina B. Free iron and transport protein values during administration of dexamethasone in cardiac surgery patients. *BJA* 1998;80(Suppl 2):115.
18. Husedžinović I., Barišić S., Nikić N., Desnica M., Bošnjak D., Korušić A. Treatment of Low Cardiac Output Syndrome-our experience. *Neurol. Croat.* 1998,Vol 47(Suppl 1):55-9.
19. Korušić A., Vincelj J., Husedžinović I., Biočina B., Bošnjak D., Desnica M., Nikić N. Preoperative and operative predictors of arrhythmias, low cardiac output syndrome and prolonged intubation in early phase after open heart surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;Vol42 (Suppl):O29.
20. Horžić M., Korušić A., Bunoza D., Marić K. The Influence of Increased Intraabdominal Pressure on Blood Coagulation Values. *Hepato-Gastroenterology* 1998;45:1519-21.
21. Korušić A. Sepsa i koagulacija. U: Husedžinović I, Jerolimov V. Sepsa, multiorgansko zatajenje. *Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu*, 1998:73-89.
22. Bošnjak D, Husedžinović I, Nikić N, Desnica M, Korušić A.: Intraoperative autologous blood donation in patients with coronary artery disease. *Neurol. Croat* 1999;48(Suppl. 1):133-9.
23. Korušić A., Vincelj J., Husedžinović I., Nikić N., Desnica M., Bošnjak D. Preoperative and operative predictors of arrhythmias in early period after open heart surgery. *Mediterranean Journal of Pacing and Electrophysiology* 1999 Jul-Sep;Vol 1, n. 3,(Abstract):228.
24. Korušić A. Odabir anestetika u koronarnog bolesnika. U: Husedžinović I. Anestezija kardijalnog bolesnika u općoj kirurgiji. *Priručnik stalnog medicinskog usavršavanja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Medicinska naklada* 2003:57-65.

25. Korušić A. Hemodinamski monitoring – fizikalni principi. U: Husedžinović I. "Sadašnje mogućnosti hemodinamskog nadzora", Priručnik stalnog medicinskog usavršavanja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Medicinska naklada 2003:1-17.
26. Korušić A. Dokazivanje smrti, apnejski test. Acta anaesthesiologica croatica 2003;Vol. 6:17-9.
27. Korušić A. Potrošna koagulopatija, mjesto tromboprolifakse u multiorganskom zatajenju. U: Husedžinović I. Multiorgansko zatajenje: principi i mogućnosti suvremenog liječenja. Priručnik stalnog medicinskog usavršavanja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Medicinska naklada 2004:73-9.