

Ultrazvučno mjerljivi pokazatelji upale u jedinici intenzivne medicine

Pešerović, Anja

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:665174>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I

DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Anja Pešerović

**ULTRAZVUČNO MJERLJIVI
POKAZATELJI UPALE U JEDINICI
INTENZIVNOG LIJEČENJA**

Diplomski rad

Osijek, 2021.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I

DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Anja Pešerović

**ULTRAZVUČNO MJERLJIVI
POKAZATELJI UPALE U JEDINICI
INTENZIVNE MEDICINE**

Diplomski rad

Osijek, 2021.

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek, pri Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Mentor: prof. dr. sc. Slavica Kvolik, dr. med.

Rad ima 33 stranice, 8 tablica i 7 slika.

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof. dr.sc. Slavici Kvolik, na trudu, strpljenju, vremenu i savjetima koji su mi pomogli u izradi ovog rada.

Svojoj obitelji i prijateljima zahvaljujem na podršci i savjetima tijekom svih ovih godina.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA.....	II
1.UVOD.....	1
1.1. Jedinica intenzivnog liječenja	1
1.1.1. Indikacije za prijam bolesnika u JIL.....	1
1.2. Akutni upalni odgovor	1
1.2.1. Endotelna funkcija.....	2
1.2.2. Patofiziologija upale	2
1.3. Upalni biomarkeri	3
1.3.1. Leukociti.....	3
1.3.2. C-reaktivni protein.....	3
1.3.3. Prokalcitonin.....	4
1.4. Sindrom sistemnog upalnog odgovora (SIRS).....	4
1.5. Cirkulacijske promjene i tkivni otok u upalnim stanjima	4
1.6. Ultrazvuk.....	5
2. HIPOTEZA.....	6
3. CILJ.....	7
4. ISPITANICI I METODE.....	8
4.1. Ispitanici.....	8
4.3. Metode.....	8
4.4. Statističke metode	9
5. REZULTATI.....	10
6. RASPRAVA	21
7. ZAKLJUČAK.....	26
8. SAŽETAK	27
9. SUMMARY	28
10. LITERATURA	29
11. ŽIVOTOPIS.....	33

POPIS KRATICA

BMI	indeks tjelesne mase (prema engl. <i>Body Mass Index</i>)
CRP	C-reaktivni protein
IL-1	interleukin 1
JIL	jedinica intenzivnog liječenja
KBC	klinički bolnički centar
KOPB	kronična opstruktivna plućna bolest
NO	dušikov oksid (prema engl. <i>Nitric oxide</i>)
PCT	prokalcitonin
SIRS	sindrom sistemnog upalnog odgovora (prema engl. <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>)
TNF- α	tumor nekrotizirajući faktor alfa (prema engl. <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>)

1. UVOD

1.1. Jedinica intenzivnog liječenja

Jedinice intenzivnog liječenja (JIL) su se razvile zbog zbrinjavanja i liječenja životno ugroženih bolesnika odnosno bolesnika koji imaju razvijene bolesti i stanja koja mogu dovesti do životno ugrožavajućih situacija. Intenzivno liječenje obuhvaća nadzor, njegu, liječenje i zbrinjavanje životno ugrožavajućih, teško ozlijeđenih ili operiranih bolesnika. Teško bolesni ili ozlijeđeni pacijenti imaju nestabilne funkcije vitalnih organa pa mali poremećaji u funkciji organa mogu dovesti do ozbiljnih oštećenja cijeloga organizma s nepovratnim zatajenjem organa ili do smrti pacijenta. Cilj intenzivnog liječenja je nadzirati te prepoznati rane znakove životno ugrožavajućih stanja, brzo i učinkovito suzbiti i liječiti poremećenu funkciju organa i cijelog organizma. Ako nastupi kritično stanje, u jedinicama intenzivnog liječenja održavati će se život dokle god ima izgleda da će se vitalne funkcije uspostaviti (1).

1.1.1. Indikacije za prijam bolesnika u JIL

Indikacije za prijam bolesnika u JIL su: životno ugroženi bolesnici bez obzira na etiologiju, svi bolesnici koji trebaju strojnu ventilaciju pluća, bolesnici u stanju šoka, bolesnici u stanju akutnog poremećaja svijesti, bolesnici koji su uspješno reanimirani i poslijeoperacijski, nakon velikih operacija, transplantacija itd (1).

1.2. Akutni upalni odgovor

Upalni proces je važan dio urođenog imunološkog odgovora na stres. Upalni odgovor može biti koristan u obrani organizma ili može biti štetan i dovesti do oštećenja tkiva. Stresori koji mogu dovesti do akutnog upalnog odgovora su: infekcija, trauma, opekline, operacija, autoimunost, novotvorine, hipoksija i zračenje, a temelje se na složenoj mreži bioloških i biokemijskih reakcija koje dovode do autonomnih, endokrinih, hematoloških i imunoloških promjena kod bolesnika kako bi se riješio endogenog ili egzogenog uzroka upale ili da bi se nakon traume regeneriralo oštećeno tkivo te cjelokupni organizam vratio u stanje homeostaze (2). Osim obrane i cijeljenja organizma, upalni procesi u tkivima i organizmu imaju i štetne patogenetske učinke. Štetni učinci uključuju: prolaznu disfunkciju tkiva, trajno smanjenje radne sposobnosti posljedično oštećenju parenhima i povećanju fibrozacije tkiva, generalizaciju upalnih procesa kao u sepsi kod sindroma sustavnog upalnog odgovora (3).

1.2.1. Endotelna funkcija

Endotelne stanice su jedan od najvažnijih regulatora vaskularne homeostaze. Endotel krvnih žila stalno je pod opterećenjem krvnog tlaka i protoka kojima se prilagođava kontrolom vaskularnog tonusa i permeabilnošću vaskularne stijenke. Krvne žile imaju sposobnost vazokonstrikcije, odnosno kontrakcije glatkih mišića stijenke krvne žile, pri smanjenom tlaku da bi se održao protok kroz vitalne organe kao što su srce, mozak i bubreg, te sposobnost vazodilatacije u odgovoru na naglu promjenu protoka koja se javlja tijekom akutnog upalnog odgovora. Krv u lumenu krvne žile djeluje silom na površinu stijenke koja je povezana s protokom i silom istezanja koja je povezana s djelovanjem krvnog tlaka. Te sile pokreću i oslobađaju biokemijske reaktante koji održavaju fiziološku funkciju krvnih žila (4, 5).

1.2.2. Patofiziologija upale

Kliničke značajke upalne reakcije ovise o proupalnim i protuupalnim mehanizmima. Obrambena upalna reakcija uključuje brojne mehanizme kao što su: lučenje citokina i kemokina, stvaranje kisikovih radikala, fagocitozu, izlučivanje antimikrobnih tvari, antiendotoksinske molekule, fibrozaciju, neovaskularizaciju te strukturne promjene organa ili tjelesne šupljine. Etiološki upalni čimbenici na mjestu upale aktiviraju neutrofile i potiču ih na izlučivanje citokina, uključujući interleukin 1 (IL-1) i tumor nekrotizirajući faktor alfa (TNF- α). Proupalni citokini potiču stvaranje dušikovog oksida (NO) koji dovodi do vazodilatacije sitnih krvnih žila, ali i dilatacije miokarda sa smanjenjem inotropne aktivnosti. Zbog toga dolazi do pada otpora krvnih žila i nastanka hipotenzije. Uz to dolazi do oštećenja endotela, stvaranja mikrotromba, promjene permeabilnosti kapilara i izlaska tekućine u intersticij. Osim tekućine, dolazi do ekstravazacije neutrofila, njihove aktivnosti u smislu stvaranja kisikovih radikala koji oštećuju stanice raznih tkiva (6). Tijekom upale dolazi do pojave sustavnih upalnih procesa koji se nazivaju odgovorom akutne faze te sekundarnih prilagodnih procesa. Odgovor akutne faze uključuje: akutnu fazu odgovora središnjeg živčanog sustava, jetrenu sintezu proteina akutne faze, vrućicu, hemodinamičke i metaboličke prilagodbe (3). Akutni odgovor središnjeg živčanog sustava direktno uzrokuje promjene u ponašanju bolesnika, kao što je opće loše stanje, smanjenje volje za rad, smanjenje radne učinkovitosti i osjećaj iscrpljenosti. Akutni odgovor jetre očituje se sintezom proteina akutne faze koji se otpuštaju u cirkulaciju. Glavna zadaća im je obrana organizma aktivacijom proupalnih i protuupalnih proteina koji svojim djelovanjem ograničavaju lokalno oštećenje

tkiva. Povećanje lokalne koncentracije komponenti komplementa dovodi do nakupljanja leukocita kao i do pojačanja lize patogena i uklanjanja oštećenih stanica (6).

1.3. Upalni biomarkeri

1.3.1. Leukociti

Upalni odgovor uključuje visoko koordiniranu mrežu različitih tipova stanica. Aktivirani makrofazi, monociti i ostale stanice posreduju u lokalnom odgovoru na ozljedu tkiva ili infekciju. Vrijednost leukocita koja ukazuje na sistemnu upalu je veća od $12 \cdot 10^9/L$ (2). Na mjestu oštećenog tkiva oštećene epitelne i endotelne stanice otpuštaju faktore koji okidaju upalnu kaskadu zajedno s kemokinima i faktorima rasta koji privlače neutrofile i monocite. Prve stanice privučene na mjesto ozljede su neutrofile, praćeni monocitima, limfocitima i mastocitima (7). Migracija neutrofila na upaljeno tkivo zahtjeva nekoliko koraka koji započinju s adhezijom na endotelnu površinu, praćenu intravaskularnom migracijom, ekstravazacijom i migracijom u intersticij (8).

1.3.2. C-reaktivni protein

Proteini akutne faze su vrlo različiti proteini po ustroju i funkciji, ali im je zajednička značajka to što imaju obrambene zadaće (3). Upalni proteini u krvi, uključujući C-reaktivni protein (CRP), haptoglobin, serumski amiloid A, fibrinogen i alfa 1-kiselinski glikoprotein, pomažu u obnavljanju homeostaze i smanjenju mikrobiološkog rasta neovisno o antitijelima tijekom traume, stresa ili infekcije (7). Glavni protein akutne faze, čija se plazmatska koncentracija tijekom odgovora akutne faze jako povisi je C-reaktivni protein, čija vrijednost veća od 5 mg/L, ukazuje na upalu (3). CRP pokazuje povišenu ekspresiju tijekom upalnih stanja kao što su reumatoidni artritis, neke kardiovaskularne bolesti i infekcije te kao odgovor na ozljedu. Dokazi pokazuju da je CRP važan, ne samo kao pokazatelj upale i infekcije, već i kao regulator upalnih procesa. Ključna područja upale i odgovor domaćina na infekciju posredovano CRP-om uključuju put komplemenata, apoptozu, fagocitozu, otpuštanje NO i produkciju citokina. Indukcija transkripcije CRP gena se najviše događa u hepatocitima u odgovoru na povišene upalne citokine, pogotovo interleukin 6. Plazmatska koncentracija CRP-a odstupa za najmanje 25 % tijekom upalnih poremećaja. Kod ozbiljnih ozljeda tkiva, kao što je trauma ili progresivni rak plazmatske razine CRP-a, mogu narasti od 1 $\mu g/mL$ do preko 500 $\mu g/mL$ unutar 24 - 72h (9).

1.3.3. Prokalcitonin

Prokalcitonin (PCT), prekursor peptida kalcitonina, raste u sistemnoj cirkulaciji u teškim bakterijskim, gljivičnim i parazitarnim infekcijama, ali i u neinfekcijskim stanjima: šoku, SIRS-u i multiorganskom zatajivanju. Vrijednosti u serumu veće od 0,5 ng/mL se smatraju povišenima i znakom upale. U razlikovanju SIRS-a i sepse ima prednosti u usporedbi s CRP-om i drugim proupalnim citokinima. Prokalcitonin počinje rasti prije CRP-a i njegova koncentracija je povezana s ozbiljnošću sepse. Zbog veće dijagnostičke točnosti smatra se boljim od ostalih parametara u razlikovanju bakterijskih infekcija od neinfekcijskog SIRS-a i razlikovanju bakterijskih od virusnih infekcija (1).

1.4. Sindrom sistemnog upalnog odgovora

Sindrom sistemnog upalnog odgovora (SIRS) je pretjerani obrambeni odgovor tijela na štetne stresore koji lokaliziraju i eliminiraju endogene ili egzogene uzroke ozljede. Uključuje oslobađanje reaktanata akutne faze koji su direktni medijatori široko rasprostranjenih autonomnih, endokrinih, hematoloških i imunoloških promjena u bolesniku. Iako je svrha obrambena, može nastati nekontrolirana citokinska oluja koja može dovesti do masivne upalne kaskade i nastanka reverzibilne ili ireverzibilne disfunkcije organa pa i do smrti (2). Osnovni klinički simptomi su nespecifični: tresavica, vrućica ili hipotermija, tahipneja i tahikardija. Što su ti znakovi jače izraženi, bolest je teža (6). Objektivno SIRS se definira postojanjem bilo koja dva od navedenih kriterija: temperatura tijela veća od 38 °C ili manja od 36 °C, frekvencija srca veća od 90 otkucaja u minuti, frekvencija disanja veća od 20 udaha po minuti ili parcijalni tlak CO₂ manji od 32 mmHg ili broj leukocita veći od 12000 ili manji od 4000 po mikrolitru ili preko 10% nezrelih leukocita (2).

1.5. Cirkulacijske promjene i tkivni otok u upalnim stanjima

Akutna upalna žilna reakcija očituje se povećanjem propusnosti te promjenama otpora u upalnom području. Poremećaj propusnosti nastaje zbog izravnog oštećenja endotela krvnih žila koji dovodi do izlaska plazme ili sastojaka plazme u međustanični prostor. Drugi uzrok poremećaja propusnosti je to da lokalni posrednici uzrokuju dvofazni porast propusnosti zdravih žila u zahvaćenom području te tako dovode do nastanka edema. Početnu kratkotrajnu vazokonstrikciju brzo zamjenjuje vazodilatacija koja uzrokuje lokalno smanjenje otpora, što

pridonosi povećanju protoka u upaljenom području te smanjenju dijastoličkog arterijskog tlaka i povećanju venskog priljeva. Povećanje protoka kroz krvne žile upaljenog područja pridonosi povećanom doplavljanju kemotaktički pobuđenih stanica krvotvornog sustava, povećanoj dopremi kisika i supstrata te povećanoj dopremi topline u područje upale (3).

1.6. Ultrazvuk

Ultrazvuk je neinvazivna dijagnostička metoda koja koristi zvučne valove frekvencije od 1 do 20 MHz za stvaranje slike. Zvučni valovi ultrazvuka u dodiru s tkivom se reflektiraju i detekcijom reflektiranih valova, piezoelektrični kristali u sondi ih pretvaraju u sliku. Promjerna reflektiranog ultrazvučnog vala ovisna je o gustoći tkiva i brzini prolaska kroz tkivo što omogućuje razlikovanje tkiva (1). Color doppler ultrazvuk je tehnika ultrazvučnog snimanja kojim se mape brzine tkiva (eritrocita) kodirane bojama postavljaju na impulsni odjek slike anatomije tkiva. Najčešće se koristi u snimanju za mjerenje brzine protoka krvi i protoka kroz krvne žile (1, 10). Nisu nađeni radovi koji su ultrazvučno mjerili brzinu protoka krvi i promjer krvnih žila kod upalnih stanja u jedinicama intenzivnog liječenja.

2. HIPOTEZA

Sustavne infekcije dovode do ultrazvučno mjerljive vazodilatacije, povećanja protoka te do endotelnih oštećenja, propuštanja cirkulirajuće plazme u intersticijska tkiva i do tkivnog otoka. Ove ultrazvučno mjerljive promjene biti će povezane s ishodom pacijenata.

3. CILJ

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Ispitati povezanost upalnih parametara, promjera arterije, protoka nad brahijalnom arterijom i edema dorzuma šake
2. Ispitati postoji li razlika između vrijednosti upalnih parametara te promjera, protoka i edema između prvog i drugog ultrazvučnog mjerenja
3. Povezati dobivena mjerenja i laboratorijske pokazatelje upale s ishodima liječenja pacijenata u Zavodu za intenzivnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

Za istraživanje u ovoj prospektivnoj studiji dobiven je pristanak Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Osijek. U istraživanju je sudjelovao 61 pacijent stariji od 18 godina zaprimljen u Jedinicu intenzivnog liječenja KBC-a unutar 24 sata od primitka na intenzivno liječenje od prosinca 2020. godine do uključivanja predviđenog broja pacijenata. U studiju su bili uključeni pacijenti oba spola kojima je ultrazvučno bilo moguće izmjeriti brzinu protoka i širinu brahijalne arterije te izmjeriti debljinu dorzuma šake. U studiju nisu bili uključeni pacijenti s poznatom trombozom i embolijom brahijalne arterije, akutnim upalama na području nadlaktice te pacijenti koji su odbili sudjelovati u istraživanju.

4.3. Metode

Svi pacijenti ili njihovi skrbnici su potpisali pristanak za sudjelovanje u studiji. Istraživanje se se provodilo uz pomoć ultrazvučnog aparata Mindray T7 s postavkama linearne sonde na 50 mm dubine i 40 dB gain koje se nije mijenjalo tijekom istraživanja. Sonda se postavila na vaskularno ultrazvučno mjerenje. Izmjerio se promjer brahijalne arterije i brzine protoka krvi kroz brahijalnu arteriju iz čega se izračunao protok arterije. Također se izmjerio tkivni otok na dorzumu šake u tri odvojena mjerenja. Za sva mjerenja se uzimao prosjek iz ta tri mjerenja pri prijemu pacijenta, a dobiveni podaci su se uspoređivali s podacima izmjerenim dan nakon hospitalizacije kao i sa upalnim parametrima mjerenim najbliže danu ultrazvučnog mjerenja. Brahijalna arterija se mjerila u području polovice nadlaktice, a kod debljine potkožnog tkiva dorzuma šake mjerila se udaljenost od sredine treće metakarpalne kosti do površine kože dorzuma šake. Sva mjerenja radio je isti istraživač nakon prijema na Zavod za intenzivnu medicinu i nakon 24 sata od prvog mjerenja.

Iz medicinske dokumentacije prikupljeni su demografski i klinički podaci kao što su dob, spol, dani provedeni u JIL-u, indeks tjelesne mase, ulazne dijagnoze, korištenje mehaničke ventilacije, broj sati na mehaničkoj ventilaciji, izvršene operacije i reoperacije, ishod liječenja pacijenata te korištenje vazopresora, vrijednosti arterijskog tlaka te vrijednosti CRP-a, leukocita, prokalcitonina i hemoglobina koja su bila mjerena najbliže danu ultrazvučnog mjerenja cirkulacije.

Povišenim upalnim parametrima smatrali su se: leukociti viši od $10^9/L$, C-reaktivni protein viši od 5 mg/L i prokalcitonin viši od 0,5 ng/mL.

4.4. Statističke metode

Kategorijski podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli su testirane χ^2 testom. Numerički podaci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom kod normalne distribucije, a u ostalim slučajevima medijanom i interkvartilnim rasponom. Distribucija podataka ispitala se Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Razlike normalno distribuiranih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t testom, a kod odstupanja od normalne distribucije Mann-Whitneyjevim U testom. Zavisne numeričke varijable koje nisu normalno distribuirane su prikazane Wilcoxonovim testom. Povezanost numeričkih varijabli je izražena Spearmanovim koeficijentom korelacije. Razina značajnosti postavljena je na $P < 0,05$. Za statističku analizu je korišten statistički program MedCalc Statistical Software version 19.6.4. (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021) i IBM SPSS 27.0 Statistics for Windows, proizvođača IBM, SAD.

5. REZULTATI

U istraživanje je uključen ukupno 61 uzastopni ispitanik od toga 33 (54 %) su bili muškarci, a 28 (46 %) su bile žene. Aritmetička sredina dobi ispitanika je 62 godine sa standardnom devijacijom 13 godina, u rasponu od 23 do 85 godina.

Središnja vrijednost (medijan) dana boravka je 1 dan s interkvartilnim rasponom od 1 do 4,25 dana, u rasponu od 1 do 49 dana. 52 ispitanika su boravila 7 i manje dana, dok je 9 ispitanika boravilo 8 i više dana na JIL-u.

Pri dolasku na JIL 47 (77 %) ispitanika je bilo spojeno na mehaničku ventilaciju. Središnja vrijednost (medijan) sati provedenih na mehaničkoj ventilaciji je iznosila 16 sati sa interkvartilnim rasponom od 5 sati do 90 sati. Najmanji broj sati bio je 0,5 sati, a najveći je bio 624 sata.

Bilježio se indeks tjelesne mase (BMI) ispitanika. Aritmetička sredina indeksa tjelesne mase za cijelu skupinu iznosio je 27 kg/m², a standardna devijacija je iznosila 40,20 kg/m². Studentovim t testom nije utvrđena statistički značajna razlika između indeksa tjelesne mase muškaraca i žena (Studentov t test, $P = 0,57$) (Tablica 1). BMI veći od 25 kg/m² imalo je 39 ispitanika (64 %), a BMI veći od 30 kg/m² je imalo 14 (23 %) ispitanika.

Tablica 1. Aritmetička sredina indeksa tjelesne mase kod muškaraca i žena

	Aritmetička sredina (standardna devijacija)		<i>P</i> *
	Muškarci (n = 33)	Žene (n = 28)	
BMI (kg/m²)	26,7 (4,73)	27,4 (4,02)	0,57

*Studentov t test

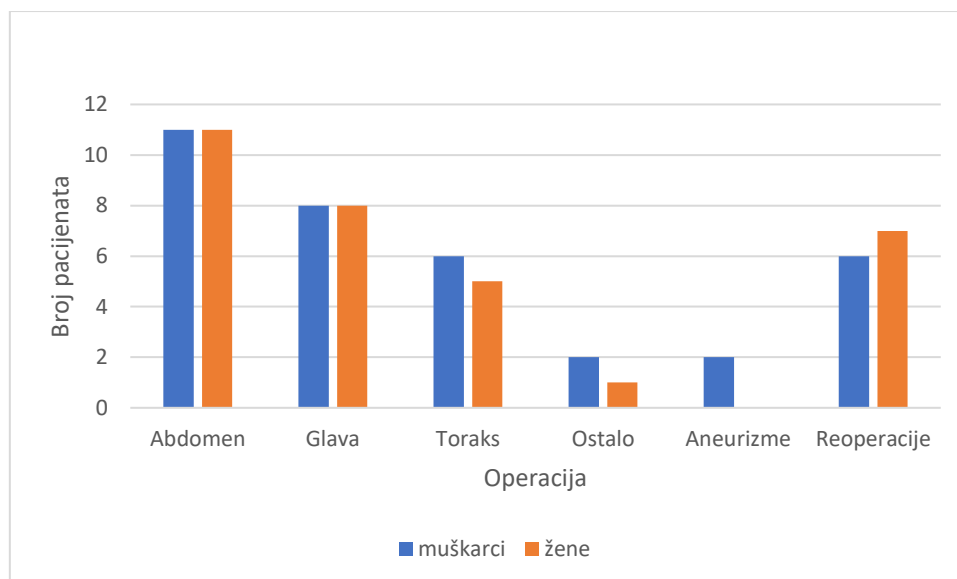
Pri prijemu su kod svih pacijenata zabilježene ulazne dijagnoze te su uspoređene kod muškaraca i žena. Najviše pacijenata primljeno je u Zavod za intenzivnu medicinu nakon operacija koje su učinjene zbog onkoloških bolesti. Od ukupno 61 ispitanika njih 40 je bilo zaprimljeno zbog onkoloških bolesti i to češće žena, ali s graničnom značajnošću (χ^2 test, $P = 0,05$) (Tablica 2).

Tablica 2. Zastupljenost bolesnika prema ulaznim dijagnozama

	Broj (%) ispitanika prema spolu			<i>P</i> *
	Muškarci	Žene	Ukupno	
	(n = 33)	(n = 28)		
Kardiološke bolesti	9 (27)	7 (25)	16 (26)	0,08
Periferne vaskularne bolesti	23 (70)	16 (57)	39 (64)	0,31
Respiratorne bolesti	11 (33)	7 (25)	18 (30)	0,48
Endokrinološke bolesti	14 (42)	14 (50)	28 (46)	0,55
GI bolesti	12 (36)	9 (32)	21 (34)	0,73
Nefrološke bolesti	6 (18)	2 (7)	8 (13)	0,20
Neurološke bolesti	13 (39)	9 (32)	22 (36)	0,56
Traume	4 (12)	2 (7)	6 (10)	0,52
Infekti	5 (15)	2 (7)	7 (11)	0,33
Toksičnost lijeka	3 (9)	0 (0)	3 (5)	0,24†
Onkološke bolesti	18 (55)	22 (79)	40 (67)	0,049
Ostalo	21 (64)	12 (43)	33 (54)	0,11

* χ^2 test, † Fisherov egzakti test

Od ukupno 61 ispitanika, njih 54 (89 %) je operirano. Najčešće su bile abdominalne operacije, njih 22 (41 %), od toga 11 (50 %) abdominalnih operacija kod žena i 11 (50%) abdominalnih operacija kod muškaraca (Slika 1). Reoperacije su učinjene kod 13 ispitanika (24 %), od kojih je 6 (46 %) kod muškaraca i 7 (54 %) žena.



Slika 1. Usporedba operacija i reoperacija kod muškaraca i žena

Upalni parametri koji su se bilježili usporedno s prvim i drugim ultrazvučnim mjerenjem su leukociti, CRP i prokalcitonin. Vrijednosti leukocita su značajno manje prilikom drugog mjerenja (Wilcoxonov test, $P = 0,008$) (Tablica 3).

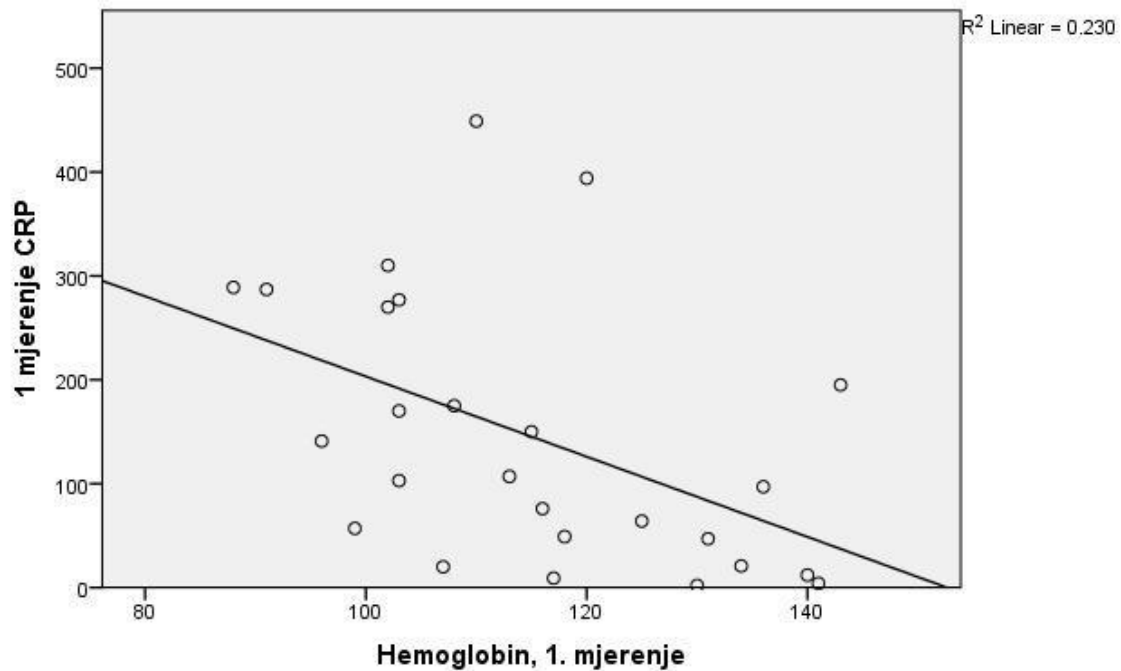
Tablica 3. Razlika upalnih parametara i srednjeg arterijskog tlaka između prvog i drugog mjerenja

	Medijan (interkvartilni raspon)		* <i>P</i>
	1.mjerenje	2.mjerenje	
Leukociti ($10^9/L$)	13,20 (10,50 - 17,90)	12,7 (9,80 - 16,70)	0,008
CRP (mg/L)	170,4 (49 - 287,1)	196 (107,4 - 253,1)	0,27
Prokalcitonin (ng/mL)	7,29 (5,12 - 41,04)	6,40 (3 - 9,24)	0,16
Srednji arterijski tlak (mmHg)	89,5 (14,01) †	84,9 (18,89) †	0,23

*Wilcoxonov test, †aritmetička sredina i standardna devijacija

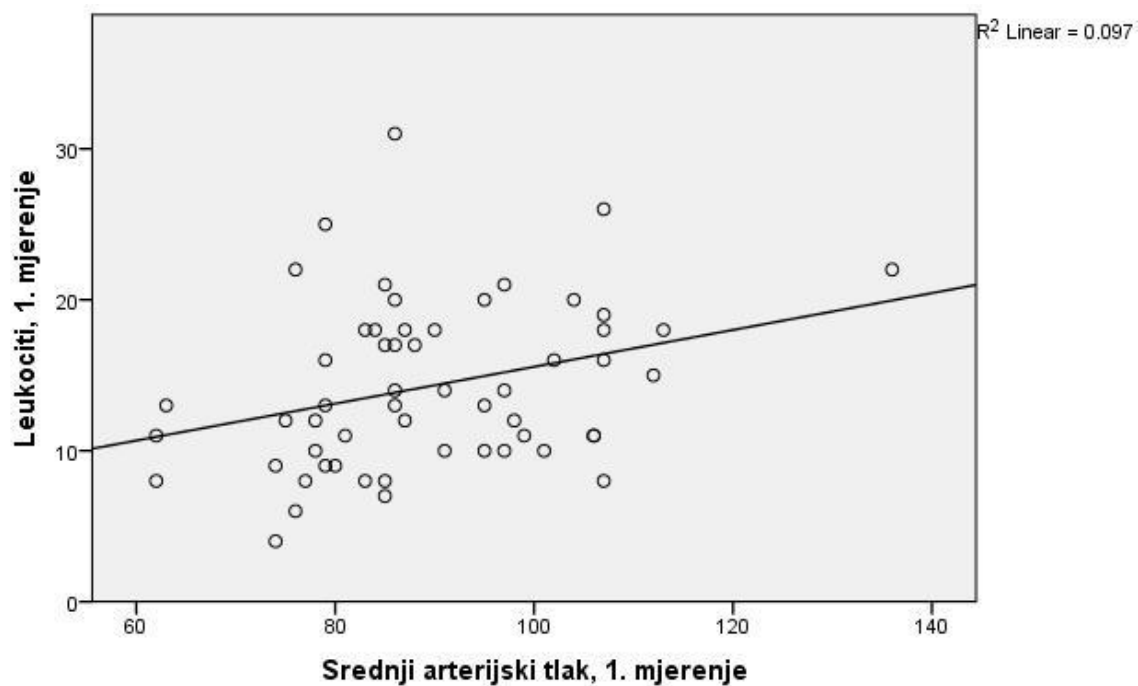
Aritmetička sredina hemoglobina kod prvog mjerenja iznosila je 119,6 g/L sa standardnom devijacijom 16,19 g/L, a aritmetička sredina hemoglobina kod drugog mjerenja iznosila je 111,01 g/L sa standardnom devijacijom 19,81 g/L. Wilcoxonovim testom se pokazala statistički značajna razlika između ova dva laboratorijska nalaza (Wilcoxon test, $P < 0,001$).

Spearmanovim koeficijentom korelacije dobivena je značajna negativna povezanost između hemoglobina i C-reaktivnog proteina tijekom prvog mjerenja ($P = -0,53$, $P = 0,006$) (Slika 2).



Slika 2. Povezanost hemoglobina i C-reaktivnog proteina tijekom prvog mjerenja, mjerna jedinica hemoglobina je g/L, mjerna jedinica C-reaktivnog proteina je mg/L

Analizom laboratorijskih nalaza dobivenih tijekom prvog laboratorijskog mjerenja i arterijskog tlaka dobivena je statistički značajna pozitivna povezanost između leukocita i srednjeg arterijskog tlaka (Spearmanov test korelacije, $\rho = 0,34$, $P = 0,01$) (Slika 3).



Slika 3. Povezanost leukocita i srednjega arterijskog tlaka tijekom prvog ultrazvučnog mjerenja, mjerna jedinica leukocita je 10^9 , srednjeg arterijskog tlaka mmHg

Tijekom istraživanja kod 51 (84 %) ispitanika su se radila dva ultrazvučna mjerenja promjera krvnih žila, protoka i tkivnog edema. Promjer krvne žile i protok su povećani u drugom mjerenju, ali statistički značajna razlika između prvog i drugog ultrazvučnog mjerenja nije potvrđena (Tablica 4).

Tablica 4. Medijan promjera brahijalne arterije, protoka krvi i tkivnog edema kod prvog i drugog ultrazvučnog mjerenja mjerenja protoka kroz brahijalnu arteriju i tkivnog otoka zapešća

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	1. mjerenje	2. mjerenje	
Promjer (cm)	0,46 (0,40 - 0,52)	0,49 (0,44 - 0,55)	0,40
Protok (cm³/s)	17,90 (12,09 - 24,62)	19,93 (13,97 - 27,57)	0,32
Edem (cm)	0,39 (0,33 - 0,45)	0,39 (0,33 - 0,56)	0,68

*Mann-Whintey U test

Analizom povezanosti promjera brahijalne arterije i indeksa tjelesne mase dobivena je statistički značajna pozitivna povezanost (Spearmanov koeficijent korelacije, $\rho = 0,29$, $P = 0,03$).

Bilježio se porast upalnih parametara unutar 24 sata od ultrazvučnog mjerenja. Broj ispitanika sa povišenim leukocitima je 35 (57 %), povišen CRP je bio kod 25 (96 %) ispitanika, a prokalcitonin je bio povišen kod 10 (67 %) ispitanika tijekom prvog ultrazvučnog mjerenja.

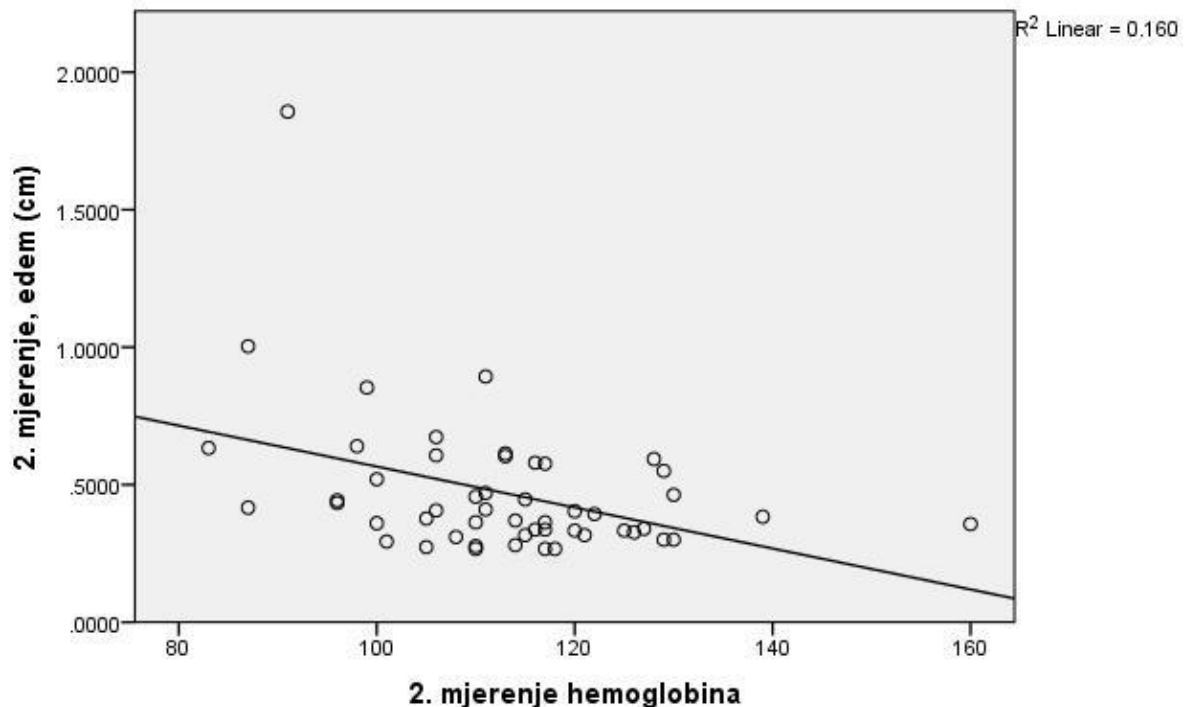
Spearmanovim koeficijentom korelacije ispitala se povezanost promjera i protoka brahijalne arterije i edem dorzuma šake s upalnim parametrima, leukocitima, CRP-om i PCT-om. Analiza korelacije potvrdila je pozitivnu povezanost CRP-a i brzine protoka (Spearmanov test korelacije, $\rho = 0,43$, $P = 0,03$) u prvom ultrazvučnom mjerenju i pozitivnu povezanost PCT-a i brzine protoka (Spearmanov test korelacije, $\rho = 0,57$, $P = 0,03$) tijekom prvog ultrazvučnog mjerenja.

Tijekom drugog mjerenja također se bilježio broj ispitanika čiji su mjereni upalni parametri bili najbliži danu ultrazvučnog mjerenja. Povećan broj leukocita imalo je 29 (57 %) ispitanika, povećan CRP je imao 41 (100 %) ispitanik, prokalcitonin je bio povećan kod 9 (75 %) ispitanika.

Spearmanovim koeficijentom korelacije ispitana je povezanost promjera i protoka brahijalne arterije i edem dorzuma šake s upalnim parametrima, leukocitima, CRP-om, i PCT-om tijekom

drugog ultrazvučnog mjerenja. Dobivena je statistički značajna negativna povezanost srednjeg arterijskog tlaka i PCT-a, te su pacijenti s višim tlakom imali niži PCT (Spearmanov test korelacije, $\rho = -0,76$, $P = 0,02$). Broj leukocita u korelaciji je s nastankom edema (Spearmanov test korelacije, $\rho = 0,32$, $P = 0,02$), a jači edem je zabilježen kod pacijenata s višim brojem leukocita. Granična statistička značajnost povezanosti dobivena je i za vrijednosti PCT-a i edema (Spearmanov test korelacije, $\rho = 0,58$, $P = 0,05$), najvjerojatnije zbog malog broja pacijenata kojima je izmjeren PCT.

Negativna korelacija zabilježena je za vrijednosti hemoglobina i edema (Spearmanov test korelacije, $\rho = -0,33$, $P = 0,01$). Pacijenti s višim hemoglobinom manje su bili skloni stvaranju edema (Slika 4).



Slika 4. Povezanost hemoglobina (g/L) i edema tijekom drugog ultrazvučnog mjerenja

Usporedba povezanosti povišenih upalnih parametara s promjerom i protokom brahijalne arterije te s edemom dorzuma šake kod svih ispitanika tijekom prvog ultrazvučnog mjerenja uporabom Spearmanova testa korelacije nije potvrdila statistički značajnu povezanost među ispitivanim pokazateljima.

Analiza povezanosti rezultata drugog ultrazvučnog mjerenja i dobivenih laboratorijskih vrijednosti kod svih ispitanika je potvrdila statistički značajnu negativnu povezanost povišenog PCT-a i promjera arterije (Spearmanov test korelacije, $\rho = -0,70$, $P = 0,04$) te graničnu

statistički značajnu pozitivnu povezanost PCT-a i edema šake (Spearmanov test korelacije, $\rho = 0,68$, $P = 0,05$) (Tablica 5).

Tablica 5. Povezanost povišenih upalnih parametara s promjerom brahijalne arterije, protokom kroz arteriju i edemom kod drugog ultrazvučnog mjerenja promjera brahijalne arterije, protoka kroz brahijalnu arteriju i edema zapešća.

		Spearmanov koeficijent korelacije Rho		
		(P vrijednost)		
		Leukociti	CRP	PCT
Povišeni upalni parametri	Promjer	-0,17 (0,37)	-0,01 (0,98)	-0,70 (0,04)
	Protok	-0,19 (0,30)	0,2 (0,22)	-0,65 (0,06)
	Edem	0,16 (0,40)	0,25 (0,12)	0,68 (0,05)

*Spearmanov koeficijent korelacije

U razdoblju od 24 sata od ultrazvučnog mjerenja zabilježeni su upalni parametri, a ispitanici su podijeljeni u skupinu s normalnim i povišenim laboratorijskim vrijednostima. Broj ispitanika sa povišenim leukocitima je bio 35 (57 %), povišen CRP je imalo 25 (96 %) ispitanika, a prokalcitonin je bio povišen kod 10 (67 %) ispitanika tijekom prvog ultrazvučnog mjerenja.

Nakon podjele pacijenata na skupinu s normalnim i povišenim leukocitima uspoređena su među dobivenim skupinama ultrazvučno dobivena mjerenja. Ocjena povezanosti promjera, protoka i edema dobivenih prvim ultrazvučnim mjerenjem, pokazala je da je kod pacijenata s normalnim leukocitima postojala pozitivna povezanost između protoka i promjera arterije ($\rho = 0,71$, $P < 0,001$), jednako kao i kod pacijenata s povišenim leukocitima ($\rho = 0,78$, $P < 0,001$) te između promjera i edema ($\rho = 0,45$, $P = 0,004$). Kod pacijenata s povišenim vrijednostima CRP-a dobila se značajna pozitivna povezanost između protoka i promjera arterije ($\rho = 0,67$, $P < 0,001$). Kod povišenih vrijednosti PCT-a dobila se značajna pozitivna povezanost između promjera i protoka arterije ($\rho = 0,82$, $P = 0,004$) (Tablica 6).

Tablica 6. Povezanost između promjera, protoka i edema kod povišenih i normalnih upalnih parametara kod prvog mjerenja

		Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)	
		Promjer	Protok
Normalni leukociti (n = 26)	Protok	0,71 (0,001)	-
	Edem	0,29 (0,19)	0,34 (0,12)
Povišeni leukociti (n = 35)	Protok	0,78 (0,001)	-
	Edem	0,45 (0,004)	0,29 (0,07)
Normalan CRP (n = 2)	Protok	1,0	-
	Edem	-1,0	-1,0
Povišen CRP (n = 24)	Protok	0,67 (0,001)	-
	Edem	0,38 (0,07)	0,34 (0,10)
Normalan PCT (n = 5)	Protok	0,7 (0,19)	-
	Edem	0,41 (0,49)	-0,05 (0,94)
Povišen PCT (n = 10)	Protok	0,82 (0,004)	-
	Edem	0,42 (0,23)	0,53 (0,12)

*Spearmanov koeficijent korelacije

Povezanost promjera, protoka i edema dobivenih tijekom drugog ultrazvučnog mjerenja uspoređeni su kod pacijenata s povišenim i normalnim upalnim parametrima. Kod pacijenata s normalnim leukocitima potvrđena je značajna pozitivna povezanost između promjera i protoka arterije ($\rho = 0,58$, $P = 0,008$). Kod povišenih vrijednosti leukocita ($\rho = 0,70$, $P < 0,001$), CRP-a ($\rho = 0,56$, $P < 0,001$) i kod PCT-a ($\rho = 0,77$, $P = 0,02$) se također dobila značajna pozitivna povezanost između promjera i protoka arterije (Tablica 7).

Tablica 7. Povezanost između promjera, protoka i edema kod povišenih i normalnih upalnih parametara kod drugog mjerenja

		Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)	
		Promjer*	Protok*
Normalni leukociti (n = 21)	Protok	0,58 (0,008)	-
	Edem	0,40 (0,08)	0,13 (0,60)
Povišeni leukociti (n = 30)	Protok	0,70 (0,001)	-
	Edem	-0,31 (0,9)	-0,21 (0,27)
Normalan (n = 1)	CRP Protok	-	-
	Edem	-	-
Povišen (n = 40)	CRP Protok	0,56 (0,001)	-
	Edem	-0,73 (0,65)	-0,11 (0,50)
Normalan (n = 2)	PCT Protok	-0,5 (0,67)	-
	Edem	0,5 (0,67)	0,50 (0,67)
Povišen (n = 9)	PCT Protok	0,77 (0,02)	-
	Edem	-0,44 (0,23)	-0,3 (0,43)

*Spearmanov koeficijent korelacije

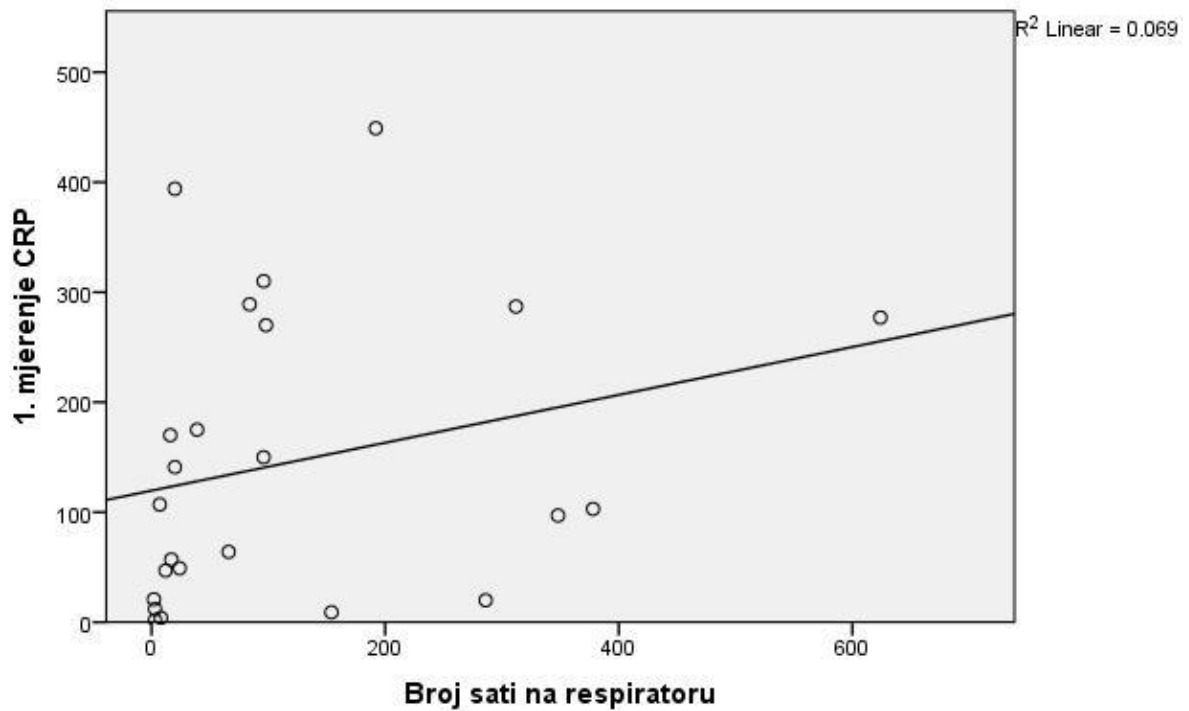
Značajno su niže vrijednosti hemoglobina (Studentov t test, $P = 0,03$) i više vrijednosti leukocita (Mann-Whitney U test, $P = 0,04$) kod ispitanika s negativnim ishodom liječenja (Tablica 8).

Tablica 8. Odnos laboratorijskih nalaza u odnosu na ishod liječenja ispitanika

	Medijan (interkvartilni raspon)		<i>P</i> *
	Premještaj	Umrli	
Hemoglobin (g/L)	121,65 (16) ‡	111,36 (14,8) ‡	0,03†
Leukociti ($10^9/L$)	12,60 (10,1 - 17,45)	16,2 (12,9 - 19,65)	0,04
C-reaktivni protein (mg/L)	97 (33,35 - 185,05)	270,4 (126,45 - 363,15)	0,33
Prokalcitonin (ng/L)	2,80 (0,30 - 12,15)	4,19 (0,92 - 10,34)	0,52

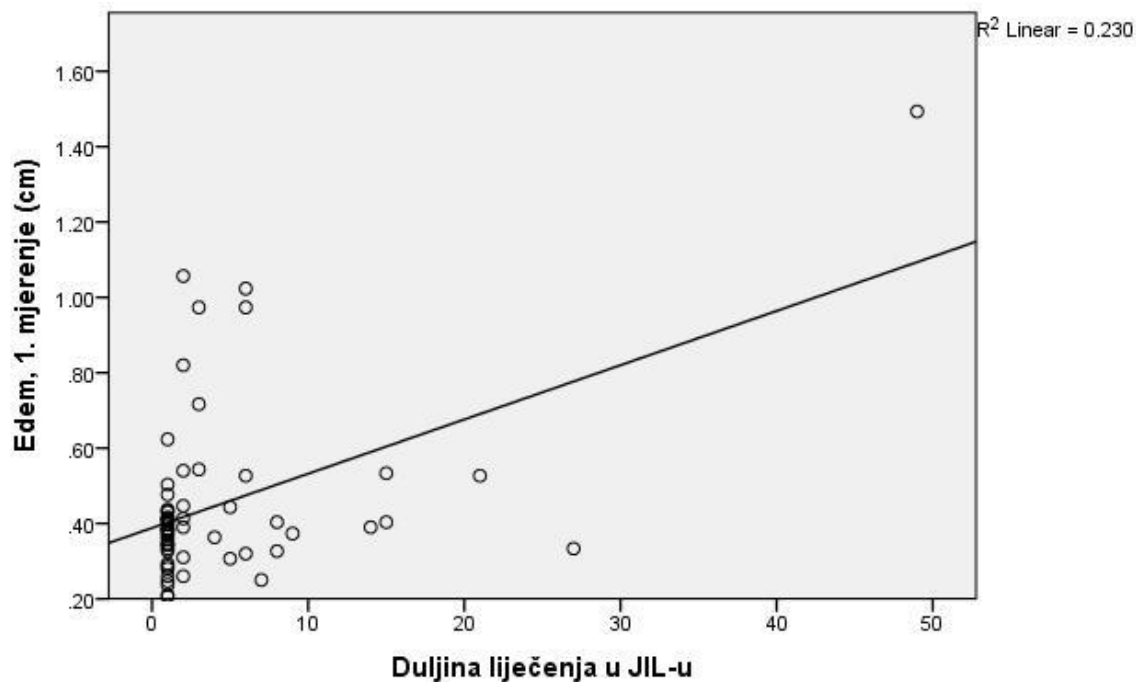
*Mann-Whitney U test; † Studentov t test, ‡ aritmetička sredina

Analiza povezanosti potvrdila je je pozitivnu korelaciju CRP-a kod prvog mjerenja i broja sati na respiratoru (Spearmanov test korelacije, $\rho = 0,44$, $P = 0,03$) (Slika 5). Ispitanici s većim CRP-om bili su dulje mehanički ventilirani.



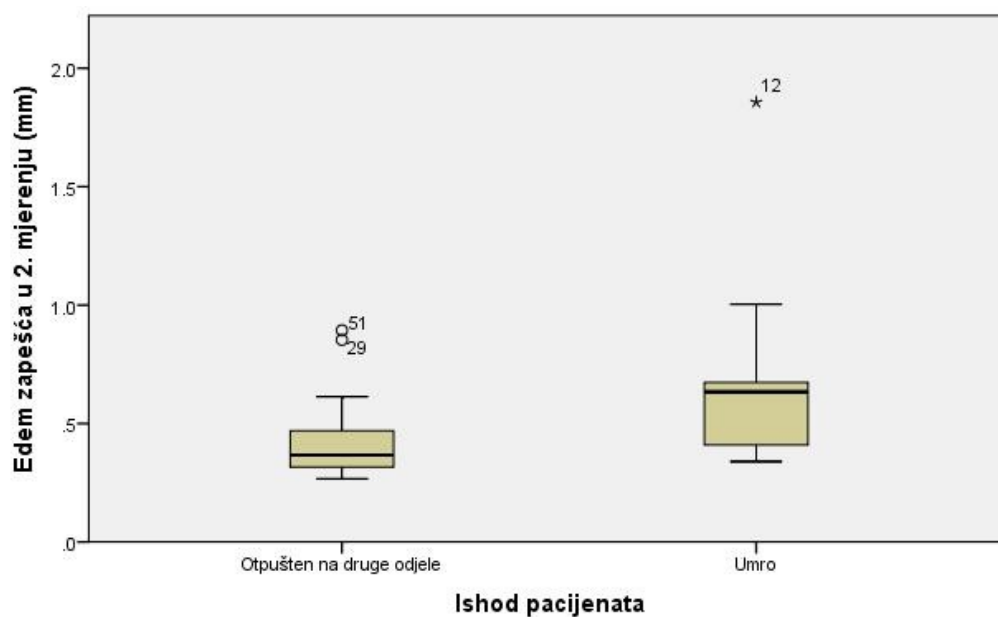
Slika 5. Povezanost CRP-a tijekom prvog mjerenja i broja sati na mehaničkoj ventilaciji, mjerna jedinica CRP je mg/L

Analizom povezanosti nađena je statistički značajna pozitivna povezanost duljine boravka na JIL-u i edema tijekom prvog ultrazvučnog mjerenja (Spearmanov test korelacije, $\rho = 0,40$, $P = 0,02$) (Slika 6).



Slika 6. Povezanost edema tijekom prvog ultrazvučnog mjerenja i duljine boravka na JIL-u, duljina boravka se mjerila u danima

Analizom korelacije pozitivna povezanost je nađena između edema tijekom drugog ultrazvučnog mjerenja i ishoda liječenja ispitanika. Pacijenti s jačim otokom mjerenim na zapešću imali su veću smrtnost (Spearmanov test korelacije, $\rho = 0,40$, $P = 0,003$) (Slika 7).



Slika 7. Povezanost ishoda liječenja i otoka zapešća u drugom ultrazvučnom mjerenju kod pacijenata liječenih u Zavodu za intenzivnu medicinu tijekom 2020. godine

6. RASPRAVA

Ultrazvuk se pokazao kao korisno dijagnostičko sredstvo u jedinici intenzivnog liječenja. Potvrdili smo kako je ultrazvučno mjerljiv nastanak edema dobar pokazatelj ishoda i dobro povezan s upalnim parametrima. Nije se dobila statistički značajna razlika između prvog i drugog mjerenja iako su leukociti u prvom mjerenju bili viši. Dobivena je pozitivna povezanost leukocita i PCT-a s nastankom edema dorzuma šake tijekom drugog ultrazvučnog mjerenja, dok CRP nije značajno utjecao na nastanak edema ili povećanje promjera i protoka arterije. Kod C-reaktivnog proteina i prokalcitonina tijekom prvog i drugog ultrazvučnog mjerenja je nađena povezanost povećanja promjera sa povećanjem protoka kroz arteriju te kod povišenih leukocita tijekom prvog ultrazvučnog mjerenja nađena je povezanost protoka i nastanka edema.

U ovoj studiji istraživao je utjecaj upalnih parametara, leukocita, C-reaktivnog proteina i prokalcitonina na promjer i protok brahijalne arterije te edem dorzuma šake mjeren ultrazvukom pri dolasku na JIL te sljedeći dan. Gledali su se upalni parametri najbliži ultrazvučnom mjerenju. U istraživanju je sudjelovao 61 ispitanik od toga 33 (54 %) su bili muškarci, a 28 (46 %) su bile žene. Muškarci su češće primljeni na jedinicu intenzivnog liječenja od žena što je dobiveno u našoj studiji kao i u drugim studijama (11, 12).

Analizom povezanosti dobivena je pozitivna povezanost edema tijekom prvog ultrazvučnog mjerenja koji je bio veći kod ispitanika koji su dulje boravili u JIL-u jer su to najčešće bili hitni pacijenti koji su imali niži arterijski tlak te im je dana veća količina tekućine.

Pri dolasku na JIL 47 (77 %) ispitanika je bilo spojeno na mehaničku ventilaciju što je nađeno i u studiji provedenoj u Poljskoj u kojoj je 73,6 % ispitanika bilo na mehaničkoj ventilaciji, dok je u studiji provedenoj u Nigeriji nađeno da je 34,4 % ispitanika bilo mehanički ventilirano (13, 14). U ovoj studiji nađeno je da su ispitanici s višim vrijednostima CRP-a bili veći broj sati na mehaničkoj ventilaciji što je dobiveno u studiji provedenoj u Iranu gdje je skupina koja je bila na mehaničkoj ventilaciji duže od 7 dana imala značajno povišen CRP od skupine koja je bila na mehaničkoj ventilaciji manje od 7 dana (15).

Aritmetička sredina indeksa tjelesne mase ispitanika iznosila je 27 kg/m^2 što prema tablici Svjetske zdravstvene organizacije pripada prekomjernoj tjelesnoj težini (16). Kod muškaraca je iznosio $26,7 \text{ kg/m}^2$ sa standardnom devijacijom $4,73 \text{ kg/m}^2$, a kod žena je aritmetička sredina indeksa tjelesne mase iznosila je $27,4 \text{ kg/m}^2$ sa standardnom devijacijom $4,02 \text{ kg/m}^2$. Broj ispitanika koji su imali BMI veći od 25 kg/m^2 je 39 (64 %), dok je BMI veći od 30 kg/m^2 bio

kod 14 (23 %) ispitanika što se slaže sa podacima nađenim u literaturi koji ukazuju na to da većina pacijenata koja završi na JIL-u ima povećanu tjelesnu masu (17, 18).

Analizom ulaznih dijagnoza najviše je bilo onkoloških bolesti (67 %), a zatim perifernih vaskularnih bolesti (64 %) te su onda ostale bolesti (54 %) kojima najviše pripadaju urološke, reumatske i psihijatrijske bolesti. U ovoj studiji najviše je ispitanika bilo primljeno zbog onkoloških bolesti kojima su najčešće bile zahvaćene žene što se razlikuje prema incidenciji raka HZJZ u 2020. godini prema kojoj je incidencija raka veća kod muškaraca (19). Za razliku od ove studije, u studiji Rosenthala i sur. najčešći razlog primitka je bilo kongestivno zatajenje srca, ali se slaže sa studijom provedenom u Danskoj 2009. godine gdje su onkološke bolesti također bile najčešći uzrok prijema na JIL (20, 21).

Prilikom primitka na JIL najviše je primljeno kirurških pacijenata, njih 89 %, za razliku od studije Rosenthala i sur. gdje je 42,1% pacijenata primljeno nakon operacije (20). Od operacija najčešće su se izvodile abdominalne operacije (41 %), operacije glave (30 %), toraksa (20 %), ostalih operacija (6 %) i najmanje aneurizmi (4 %). Nije uočena razlika učestalosti operacija između muškaraca i žena kao ni kod reoperacija gdje je 46 % bilo muškaraca, a 54 % su bile žene.

Tijekom prvog i drugog ultrazvučnog mjerenja bilježili su se upalni parametri kao što su leukociti, C-reaktivni protein i prokalcitonin. Leukociti mjereni drugog dana su bili niži što se slaže s činjenicom da od promatranih upalnih parametara leukociti najprije dolaze na mjesto upale i povišena vrijednost vidljiva je u nalazu krvi (22), dok između prvog i drugog mjerenja CRP-a i prokalcitonina nije postojala statistički značajna razlika, ali se vidi rast CRP-a u drugom danu zbog njegovog sporijeg početka rasta (9). Prokalcitonin raste unutar 2 – 4 sata od djelovanja nokse te naglo pada nakon zaustavljanja uzroka. Prokalcitonin, čiji je poluvijek života 25 – 30 sati, se snižavao u drugom mjerenju što se slaže sa podacima iz studije Stoppelkamp i sur. (2, 23).

Color doppler ultrazvuk je široko korištena metoda s visokom osjetljivošću (95 % - 97 %) i specifičnošću (95 % – 98 %), pogotovo u procjeni perifernih arterija (24). Korištenjem ultrazvuka moguće su greške, ali je zaključeno da je mogućnost nastanka greške 6 % ili manje te se ponavljanjem mjerenja nekoliko puta i mjerenjem aritmetičke sredine rezultata mogu smanjiti greške na prihvatljivu razinu (25). Analizom povezanosti dobivena je pozitivna povezanost koja ukazuje na to da se povećanjem indeksa tjelesne mase povećavao i promjer arterije koji ukazuje na to kako su dobivena točna mjerenja ultrazvukom. Tijekom istraživanja

51 (84 %) ispitaniku su se radila dva ultrazvučna mjerenja promjera krvnih žila, protoka i tkivnog edema. Mann-Whintey U testom se pokazalo da nije bilo razlike između prvog i drugog ultrazvučnog mjerenja promjera brahijalne arterije, protoka i tkivnog edema dorzuma šake iako su leukociti bili viši tijekom prvog ultrazvučnog mjerenja.

U literaturi je nađeno da je prevalencija sistemske upale u JIL-u veća od 50 %, dok je kod kirurških pacijenata veća od 80 % što je dobiveno i u ovoj studiji (26). Bilježenjem upalnih parametara unutar 24 sata od ultrazvučnog mjerenja, vidi se da je najviše ispitanika imalo povišen CRP (96 %), zatim prokalcitonin (67 %) i nakraju leukocite (57 %) što pokazuje da je više od polovice ispitanika imalo povišen barem jedan upalni parametar tijekom prvog ultrazvučnog mjerenja. Tijekom drugog ultrazvučnog mjerenja, mjereni su upalni parametri koji su bili najbliži danu mjerenja. Svi ispitanici kojima je bio mjereno CRP imali su ga povišenog, zatim je bio povišen PCT (75 %) i na kraju najmanje ispitanika je imalo povišene leukocite (57 %).

Povezanost viših vrijednosti leukocita i povećanja srednjeg arterijskog tlaka tijekom prvog ultrazvučnog mjerenja dobivena u ovoj studiji nađena je u studiji iz 2020. godine provedenoj u Ujedinjenom Kraljevstvu u kojoj je također nađena povezanost leukocita sa povećanjem sistoličkog i dijastoličkog tlaka koja ulazuje na postojanje akutne hiperdinamske faze tijekom sistemske upale (27). Brzina protoka koja se povećava višim vrijednostima CRP-a dobivena tijekom prvog ultrazvučnog mjerenja dobivena je i u studiji Vlachopoulos i sur. te studiji Vallée i sur. kod kojih je rast CRP-a bio povezan s brzinom protoka kod pacijenata sa hipertenzijom i dijabetesom melitusom (28, 29). Drugi radovi koji ukazuju na povezanost prokalcitonina i brzine protoka dobivenu tijekom prvog ultrazvučnog mjerenja u ovoj studiji nisu nađeni.

Tijekom drugog ultrazvučnog mjerenja ispitanici s nižim srednjim arterijskim tlakom imali su više vrijednosti prokalcitonina što je dobiveno u studijama Kim i sur. iz 2018. godine i Jekarl i sur. iz 2019. godine koje su ukazale da prokalcitonin može biti dobar biomarker za predviđanje nastanka septičkog šoka (30, 31). Ispitanici s nižim vrijednostima hemoglobina imala su veći edem na dorzumu šake tijekom drugog ultrazvučnog mjerenja što ukazuje na to da su anemični pacijenti skloniji nastanku edema. U ovoj studiji dobivena je povezanost povećanja vrijednosti leukocita i prokalcitonina sa rastom edema koja ukazuje na oštećenje endotela krvnih žila upalnim stanicama nastalim tijekom sistemske upale. Nastanak edema kod ispitanika se slaže sa studijom Itobi i sur. iz 2006. godine gdje je 20 od 38 ispitanika (53 %) dobilo edem nakon

operacije abdomena što se podudara sa ispitanicima u ovoj studiji koji su većinom bili kirurški pacijenti (89 %) i najčešće se izvodila operacija abdomena (41 %) (32).

Podaci dobiveni tijekom prvog mjerenja su očekivani. Nije nađena povezanost između promjera i protoka brahijalne arterije te edema dorzuma šake i povišenih upalnih parametara jer su ispitanici bili tek primljeni na JIL te im je ovo bio tek početak rasta upalnih parametara. Upala se nalazila u prvom ili drugom stadiju koje je predložio Roger Bone te se slaže sa studijom Vita i sur. iz 2004. godine gdje nije nađena korelacija između C-reaktivnog proteina i dilatacije posredovane protokom (33, 34).

Tijekom drugog mjerenja dobivena je povezanost između povišenog PCT-a i promjera te edema što podupire druge studije kojima se prokalcitonin opisuje kao prvi znak sistemne upale (35). Dobivena je obrnuta proporcionalnost PCT i promjera koja je suprotna očekivanjima. Iako su svi ispitanici tijekom drugog mjerenja imali povišen CRP, nije nađena povezanost sa promjerom iako je nađena studija kod koje je bio povezan (28).

Tijekom prvog i drugog ultrazvučnog mjerenja u ovoj studiji potvrđeno je povećanje promjera i protoka kod povišenih upalnih parametara te edema kod povišenih leukocita tijekom prvog mjerenja. Dobilo se da rastom promjera raste protok kroz krvnu žilu kod povišenog CRP-a i PCT-a. Kod povišenih leukocita se dobilo da rastom promjera arterije raste i edem dorzuma šake.

Povećanje promjera kod povećanog protoka je bilo očekivano kao i nastanak edema te se slaže s podacima pronađenim u literaturi. Time se dokazuje reakcija glatkih mišića endotela na povećan protok koji je nastao tijekom sistemne upale, ali i djelovanje upalnih stanica na oštećenje endotela i povećan protok koji uzrokuje povećanje hidrostatskog tlaka i tako poboljšava nastanak edema (34 – 36).

Vrijednosti hemoglobina su u oba mjerenja bila snižena kod ispitanika. U drugom mjerenju je vrijednost hemoglobina značajno manja zbog sporog stvaranja eritocita u tijelu. Postoperativne vrijednosti hemoglobina su povezane sa ishodom liječenja pacijenata i u studiji Menger i sur. iz 2020.g koji su dobili vrijednost hemoglobina od 11,3 g/dL kao graničnu točku koja ukazuje na ishod liječenja što se podudara sa podacima dobivenim u ovoj studiji gdje su ispitanici sa smrtnim ishodom imali hemoglobin 111,36 g/L (36). Kod ispitanika je nađena snižena razina hemoglobina i povišen CRP tijekom prvog mjerenja što je nađeno u drugim studijama kod pacijenata s krvarenjem iz gornjeg gastrointestinalnog sustava i kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) (39, 40).

Na ishod liječenja osim hemoglobina utjecali su i leukociti. Ispitanici koji su umrli imali su niži hemoglobin i više vrijednosti leukocita nego ispitanici koji su bili premješteni. To pokazuje da sistemna infekcija koja je česta na JIL-u povećava smrtnost pacijenata što je dobiveno u studiji Jentzer i Lawler i sur. iz 2020.g provedenoj na kardiološkoj jedinici za intenzivno liječenje gdje je dobiveno da od 33,9 % ispitanika koji su imali SIRS kod njih 16,8 % je bio povećan rizik za smrtnost (41). Ispitanici s povećanim edemom imali su više smrtnih ishoda

Ova studija imala je nekoliko nedostataka kao što su: mali broj ispitanika koji je sudjelovao, nisu svim pacijentima mjereni svi upalni parametri nego samo kod pacijenata sa sumnjom na upalu i gledali su se svi uzastopni pacijenti koji su primljeni na JIL neovisno o komorbiditetima i ulaznim dijagnozama. Podaci ove studije ukazuju na to da bi se svi ciljevi ove studije trebali moći dokazati na većem broju ispitanika, s ciljanim laboratorijskim upalnim parametrima i kod homogenih skupina.

7. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Vrijednosti leukocita su bile veće prilikom prvog ultrazvučnog mjerenja
2. Nije nađena razlika kod promjera, protoka i edema između prvog i drugog ultrazvučnog mjerenja
3. Povećanje PCT-a je povezano s povećanjem brzine protoka brahijalne arterije tijekom prvog mjerenja te otokom zapešća i povećanjem srednjeg arterijskog tlaka tijekom drugog mjerenja
4. Povećanjem CRP-a povećava se brzina protoka kroz brahijalnu arteriju tijekom prvog ultrazvučnog mjerenja
5. Povećanjem leukocita povećava se otok zapešća tijekom drugog ultrazvučnog mjerenja
6. Kod pacijenata s povišenim vrijednostima CRP-a i PCT-a tijekom prvog i drugog ultrazvučnog mjerenja te kod pacijenata s povišenim vrijednostima leukocita tijekom drugog mjerenja uz povećanje protoka dolazi do povećanja promjera arterije
7. Kod povišenih vrijednosti leukocita povećanjem promjera arterije povećava se otok zapešća tijekom drugog ultrazvučnog mjerenja
8. Pacijenti sa nižim vrijednostima hemoglobina ili višim vrijednostima leukocita češće imaju smrtni ishod
9. Od ultrazvučno mjerenih pokazatelja promjera brahijalne arterije, protoka kroz brahijalnu arteriju i otoka zapešća s ishodom liječenja pacijenata liječenih u JIL-u, povezan je samo otok zapešća tijekom drugog mjerenja

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Povezati povećanje upalnih parametara s povećanjem promjera i protoka brahijalne arterije te nastankom edema na dorzumu šake.

Nacrt studije: Prospektivna studija

Bolesnici i metode: U istraživanje je bio uključen 61 ispitanik hospitaliziran na JIL-u KBC Osijek od prosinca 2020. godine do uključivanja predviđenog broja pacijenata. Ispitanicima je mjeren promjer i protok brahijalne arterije i edem zapešća unutar 24 sata od prijema i sljedeći dan te je uspoređeno s upalnim parametrima koji su bili najbliži ultrazvučnim mjerenjima.

Rezultati: Kod 84 % ispitanika su se radila dva ultrazvučna mjerenja i nije nađena značajna razlika između prvog i drugog mjerenja. Dobila se pozitivna povezanost brzine protoka i CRP-a ($\rho = 0,43$, $P = 0,03$) i prokalcitonina ($\rho = 0,59$, $P = 0,02$) te granična statistički značajna pozitivna povezanost prokalcitonina i edema ($\rho = 0,58$, $P = 0,05$). Nađena je povezanost leukocita i edema ($\rho = 0,29$, $P = 0,04$). Kod oba ultrazvučna mjerenja povezani su promjer i protok kod povišenog CRP-a i PCT-a. Potvrđena je povezanost promjera i edema kod povišenih leukocita u prvom ultrazvučnom mjerenju. Edem zapešća je povezan s duljinom mehaničke ventilacije i ishodom pacijenata liječenih u JIL-u ($\rho = 0,40$, $P = 0,003$).

Zaključak: Nije nađena razlika između promjera i protoka brahijalne arterije i edema dorzuma šake između dva mjerenja. Kod pacijenata s povećanim upalnim pokazateljima povećan je protok i promjer arterije u oba mjerenja. Od učinjenih ultrazvučnih mjerenja s ishodom je povezan tkivni otok.

Ključne riječi: arterija; edem; sistemna upala; ultrazvuk; upalni parametri

9. SUMMARY

ULTRASOUND IN THE INTENSIVE CARE UNIT AND MEASURABLE INDICATORS OF SYSTEMIC INFLAMMATION

Objectives: The aim of this study is to correlate increase of the inflammation markers with the increase of diameter and blood flow of the brachial artery and development of the edema on the dorsum of the fist.

Study Design: Prospective study.

Participants And Methods: The study included 61 respondents hospitalized in the Intensive care unit of the Clinical Hospital Centre Osijek from December 2020 up to inclusion of planned number of respondents. We measured diameter and flow velocity of the brachial artery and edema of the wrist of the fist within 24 hours since admission and the next day and compared it with the inflammation markers which were closest to the day of the ultrasonic measurement.

Results: During study 84 % of the respondents had two ultrasound measurements and no statistical difference was found between the first and the second measurement. We found positive correlation between velocity of flow and CRP and procalcitonin ($\rho = 0,59, P = 0,02$) and borderline statistical correlation between PCT and edema ($\rho = 0,58, P = 0,05$). We found positive correlation between leukocytes and edema ($\rho = 0,29, P = 0,04$). In both ultrasound measurements, the diameter and flow were correlated with high CRP and PCT. The association of diameter and edema in elevated leukocytes in the 1st ultrasound measurement was confirmed. Wrist edema is associated with the length of mechanical ventilation and the outcome of patients treated in the ICU ($\rho = 0,40, P = 0,003$).

Conclusion: No difference was found between the two ultrasound measurements. In the patients with increased inflammatory parameters, the flow and diameter of the artery were increased in both measurements. Tissue swelling was the only parameter associated with the outcomes of the patients treated in the ICU.

Key Words: artery; edema; inflammation markers, systemic inflammation; ultrasound

10. LITERATURA

1. Jukić M, Gašparović V, Husedžinović I, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J. Intenzivna medicina. Zagreb:Medicinska naklada; 2008.
2. StatPearls. Systemic Inflammatory Response Syndrome. Dostipno na adresi: <https://www.statpearls.com/articlelibrary/viewarticle/29832/>. Datum pristupa: 19.4.2021.
3. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija. Zagreb:Medicinska naklada; 2011.
4. Čavka A, Tadžić R, Grizelj I, Unfirer S, Mihaljević Z, Mihalj M i sur. Endotelna funkcija - funkcionalni pokazatelj kardiovaskularnih rizičnih čimbenika. Medicinski vjesnik [Internet]. 2012 [pristupljeno 23.05.2021.];44((1-4)):135-146. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/187756>
5. Lu D, Kassab GS. Role of shear stress and stretch in vascular mechanobiology. J R Soc Interface. 2011;8(63):1379-1385.
6. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vučelić B. interna medicina. 4.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
7. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X, Zhao L. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget. 2017;9(6):7204-7218.
8. Mortaz E, Alipoor SD, Adcock IM, Mumby S, Koenderman L. Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation. Front Immunol. 2018;9:2171.
9. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. Front Immunol. 2018;9:754
10. Evans DH. Colour flow and motion imaging. Proc Inst Mech Eng H. 2010;224(2):241-53.
11. Dodek P, Kozak J, Norena M, Wong H. (2009). More men than women are admitted to 9 intensive care units in British Columbia. Journal of critical care. 24. 630.e1-8. 10.1016/j.jcrc.2009.02.010.
12. Zettersten E, Jäderling G, Larsson E, Bell M. The impact of patient sex on intensive care unit admission: a blinded randomized survey. Sci Rep. 2019;9(1):14222.
13. Kübler A, Maciejewski D, Adamik B, Kaczorowska M. Mechanical ventilation in ICUs in Poland: a multi-center point-prevalence study. Med Sci Monit. 2013;19:424-429

14. Ku, T. et al. "Mechanical Ventilation in the Intensive Care Unit: A Prospective Study of Indications and Factors that Affect Outcome in a Tertiary Hospital in Nigeria." *Journal of Anesthesia and Clinical Research* 8 2017:1-4.
15. Honarmand A, Safavi M. Do C-reactive protein and body mass index predict duration of mechanical ventilation in critically ill trauma patients? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2008;14(4):284-91.
16. World health organization. Body mass index (2021). Dostupno na: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>. Datum pristupa: 15.5.2021.
17. Schetz, M., De Jong, A., Deane, A.M. et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2019;45: 757–769.
18. Dennis DM, Bharat C, Paterson T. Prevalence of obesity and the effect on length of mechanical ventilation and length of stay in intensive care patients: A single site observational study. *Aust Crit Care.* 2017;3:145-150.
19. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija i mortalitet od raka u EU. (2020). <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/incidencija-i-mortalitet-od-raka-u-eu-27-zemljama-za-2020-godinu/>. Datum pristupa: 17.5.2021.
20. Rosenthal GE, Sirio CA, Shepardson LB, Harper DL, Rotondi AJ, Cooper GS. Use of intensive care units for patients with low severity of illness. *Arch Intern Med.* 1998;158(10):1144-51.
21. Comstedt P, Storgaard M, Lassen AT. The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009;17:67.
22. Phillipson, M., Kubes, P. The neutrophil in vascular inflammation. *Nat Med.* 2011;17: 1381–1390.
23. Stoppelkamp S, Veseli K, Stang K, Schlensak C, Wendel HP, Walker T. Identification of Predictive Early Biomarkers for Sterile-SIRS after Cardiovascular Surgery. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135527.
24. Gedi Ibrahim I, Tahtabasi M. Doppler ultrasound diagnosis of brachial artery injury due to blunt trauma: A Case Report. *Radiol Case Rep.* 2020;15(8):1207-1210
25. Robert W. Gill, Measurement of blood flow by ultrasound: Accuracy and sources of error, *Ultrasound in Medicine & Biology*, Volume 11, Issue 4, 1985, Pages 625-641
26. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med.* 2000;26 Suppl 1(Suppl 1):S64-74.

27. Siedlinski M, Jozefczuk E, Xu X, Teumer A, Evangelou E, Schnabel RB i sur. White Blood Cells and Blood Pressure: A Mendelian Randomization Study. *Circulation*. 2020;141(16):1307-1317.
28. Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, Vasiliadou C, Ioakeimidis N, Aggeli C i sur. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation*. 2005;112(14):2193-200
29. Vallée A, Yannoutsos A, Temmar M, Dreyfuss Tubiana C, Spinu I, Zhang Y i sur. Determinants of the aortic pulse wave velocity index in hypertensive and diabetic patients: predictive and therapeutic implications. *J Hypertens*. 2018;36(12):2324-2332.
30. Kim SJ, Hwang SO, Kim YW, Lee JH, Cha KC. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis/septic shock in the emergency department; a study based on Sepsis-3 definition. *Am J Emerg Med*. 2019;37(2):272-276.
31. Jekarl DW, Lee S, Kim M, Kim Y, Woo SH, Lee, WJ. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis based on SEPSIS-3. *J Clin Lab Anal*. 2019; 33:e22996.
32. Itobi E, Stroud M, Elia M. Impact of oedema on recovery after major abdominal surgery and potential value of multifrequency bioimpedance measurements. *Br J Surg*. 2006;93(3):354-61.
33. Bone, R. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome, *Critical Care Medicine*: 1996 - Volume 24 - Issue 1 - p 163-172
34. Vita JA, Keaney JF Jr, Larson MG, Keyes MJ, Massaro JM, Lipinska I i sur. Brachial artery vasodilator function and systemic inflammation in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004;110(23):3604-9.
35. Mimoz, O., Edouard, A.R., Samii, K. et al. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med*. 1998;185-188
36. Tyagi A, Sethi AK, Girotra G, Mohta M. The microcirculation in sepsis. *Indian J Anaesth*. 2009;53(3):281-293
37. Wiig H. Pathophysiology of tissue fluid accumulation in inflammation. *J Physiol*. 2011;589(Pt 12):2945-2953
38. Menger J, Koch S, Mouhieddine M, Schwarz S, Hoetzenecker K, Jaksch P, i sur. Initial Postoperative Hemoglobin Values Are Independently Associated With One-Year Mortality in Patients Undergoing Double-Lung Transplantation Requiring

- Intraoperative Transfusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;S1053-0770(20)31387-2.
39. Tomizawa M, Shinozaki F, Hasegawa R, et al. Reduced hemoglobin and increased C-reactive protein are associated with upper gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol.* 2014;20(5):1311-1317
40. Rejeb H, Ben Khelifa M, Ben Abdallah J, Mrad S, Ben Rejeb M, Hayouni A. The Effects of Ramadan-Fasting (RF) on Inflammatory and Hematological Indices of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Male Patients: A Pilot Study. *Am J Mens Health.* 2018 ;12(6):2089-2103
41. Jentzer JC, Lawler PR, van Diepen S, Henry TD, Menon V, Baran DA i sur. Systemic Inflammatory Response Syndrome Is Associated With Increased Mortality Across the Spectrum of Shock Severity in Cardiac Intensive Care Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020;13(12):e006956

11. ŽIVOTOPIS

Opći podaci:

Anja Pešerović

Mjesto i datum rođenja: Zagreb, 17.1.1996.

Kućna adresa: Daruvarska 28, 31000 Osijek

Kontakt: apeserovic@mefos.hr, 091 944 9806

Obrazovanje:

Od 2011. do 2015. I. Gimnazija Osijek

Od 2015. Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek,
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku