



LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA
THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

Utemeljen 1877.

Founded 1877

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA INTENZIVNU MEDICINU
KLINIKA ZA ANESTEZIOLOGIJU, REANIMATOLOGIJU I
INTENZIVNU MEDICINU KB DUBRAVA

PULA, 28.-30.4.2023.

INTERNATIONAL CONGRESS OF INTENSIVE CARE MEDICINE

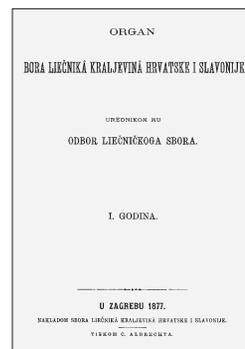
LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.



<https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/>
<https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik>



UDK 61(061.231)=862=20

Liječnički vjesnik citiraju: Scopus, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, Hrčak, DOAJ, CROSSREF

Liječnički vjesnik tiskano izdanje ISSN 0024-3477

Liječnički vjesnik online izdanje ISSN 1894-2177

Osnivač i izdavač

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača

ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik

BRANIMIR ANIĆ

Tajnik uredničkog odbora

Željko Ferenčić

Tajnica redakcije

Draženka Kontek

Naslovnica

KONTRAST

Tehnički urednik

Goran Vlahović

Slog

„Gredice“ – Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska

Tisak

PRINTERA grupa – Franje Tuđmana 14, Sveta Nedelja, Hrvatska

Web stranica

Alen Babacanli

Zagreb, 2023.

SAVJET

Predsjednik

Mladen Belicza

Članovi

Nada Čikeš (Zagreb) – Hedviga Hricak (New York) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pečina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich)

UREDNIČKI ODBOR

Branimir Anić (Zagreb) – Anko Antabak (Zagreb) – Branka Aukst Margetić (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Ivan Bojanić (Zagreb) – Boris Brkljačić (Zagreb) – Venija Cerovečki (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Božo Krušlin (Zagreb) – Martin Kuhar (Zagreb) – Julije Meštrović (Split) – Mislav Planinc (Zagreb) – Dražen Pulanić (Zagreb) – Duje Rako (Zagreb) – Željko Reiner (Zagreb) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka) – Adriana Vince (Zagreb) – Miroslav Župčić (Rijeka)

MEĐUNARODNI UREDNIČKI ODBOR

Jurgen Deckert (Würzburg, Njemačka) – Patrick Erik Eppenberger (Zürich, Švicarska) – Michael Fuchsjaeger (Graz, Austrija) – Primož Gradišek (Ljubljana, Slovenija) – Andrej Grajn (Manchester, UK) – Emir Q. Haxhija (Graz, Austrija) – Tomas Jovaisa (Kaunas, Litva) – Jamin Kashwa (London, Engleska) – Živko Steven Pavletić (Bethesda, SAD) – Semir Vranic (Doha, Katar)

Opis

Liječnički vjesnik je najstariji hrvatski medicinski časopis koji neprekidno izlazi od 1877. te redovito bilježi sva važna stručna i strukovna dostignuća u hrvatskoj i svjetskoj medicini. U *Liječničkom vjesniku* objavljuju se uvodnici, stručni i znanstveni radovi, pregledni članci, prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrti, pisma uredništvu, prikazi knjiga, referati iz literature i drugi prilozi. Svi rukopisi podvrgnuti su procesu recenzije.

Rukopisi i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika*, Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-pošta: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, na IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 30 eura; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 15 eura. Pretplata za *Liječnički vjesnik* je 42 eura (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u *Liječničkom vjesniku*; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 27 eura + PDV.

Tiskano u Hrvatskoj



Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.

Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju djela i dijele ih s drugima dokle god ističu vaše autorstvo, ali ih ni na koji način ne mogu mijenjati ili koristiti u komercijalne svrhe. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

LIJEČNIČKI VJESNIK

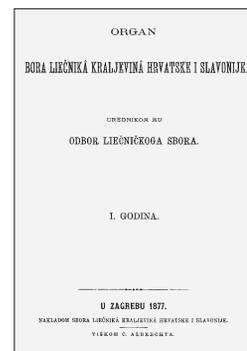
THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

Founded 1877



<https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/>

<https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik>



UDK 61(061.231)=862=20

Liječnički vjesnik indexed or abstracted in: Scopus, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, Hrcak, DOAJ, CrossRef

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477

Liječnički vjesnik online edition ISSN 1894-2177

Founder and Publisher
CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić

Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek

Front Page
KONTRAST

Technical Board
Goran Vlahović

Typesetting
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia

Printed by
PRINTERA grupa – Franjo Tuđman street 14, Sveta Nedelja, Croatia

Web page
Alen Babacanli
Zagreb 2023

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza

Members
Nada Čikeš (Zagreb) – Hedviga Hricak (New York) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pečina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich)

EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) – Anko Antabak (Zagreb) – Branka Aukst Margetić (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Ivan Bojanić (Zagreb) – Boris Brkljačić (Zagreb) – Venija Cerovečki (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Božo Krušlin (Zagreb) – Martin Kuhar (Zagreb) – Julije Meštrović (Split) – Mislav Planinc (Zagreb) – Dražen Pulanić (Zagreb) – Duje Rako (Zagreb) – Željko Reiner (Zagreb) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka) – Adriana Vince (Zagreb) – Miroslav Župčić (Rijeka)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Jurgen Deckert (Würzburg, Germany) – Patrick Erik Eppenberger (Zürich, Switzerland) – Michael Fuchsjäger (Graz, Austria) – Primož Gradišek (Ljubljana, Slovenia) – Andrej Grajn (Manchester, UK) – Emir Q. Haxhija (Graz, Austria) – Tomas Jovaisa (Kaunas, Lithuania) – Jamin Kashwa (London, UK) – Živko Steven Pavletić (Bethesda, USA) – Semir Vranic (Doha, Qatar)

Description

The Croatian Medical Association started publishing its professional journal *Liječnički vjesnik* in 1877. *Liječnički vjesnik* is one of only about a hundred international journals that were coming out in the late 19th century, maintained continuity during the 20th century, and then entered the 21st century. It is also the oldest Croatian medical journal and regularly captures all important achievements, professional and trade events. Editorials, professional and scientific papers, review articles, patient reviews, medications and methods, preliminary scientific and expert papers, reviews, letters to the editor, book reviews, literature papers and other contributions are published in the journal *Liječnički vjesnik*. Through publishing original scientific and professional papers by local authors, *Liječnički vjesnik* has contributed to the overall health care improvement. All manuscripts are subjected to a review process. All articles should be addressed to the Croatian Medical Association, Office of *Liječnički vjesnik*, Zagreb, Šubićeva 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

MEMBERSHIP AND SUBSCRIPTION: Membership, subscription or any other cash dispatches should be sent to the Croatian Medical Association, Zagreb, Šubićeva 9, Croatia. Bank account: HR7423600001101214818, VAT number HR60192951611. The membership fee for the Croatian Medical Association is 30 euros. The membership fee for the family member is 15 euros. Subscription fee for *Liječnički vjesnik* is 42 euros (84 euros). Members and other legal entities are advised to inform Croatian Medical Association – Editorial Board of *Liječnički vjesnik* about any change of address in order to receive the journal regularly. Each member of the Croatian Medical Association is allowed to publish the article in the journal *Liječnički vjesnik* for free. Non-members are also allowed to publish the article with administration fee in amount of 27 euros + VAT.

Printed in Croatia



Author's. Published by: Croatian Medical Association.

All articles are freely available under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International Licence. This license allows others to download works and share them with others as long as they credit you, but they can't change them in any way or use them commercially. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

MEĐUNARODNI KONGRES INTENZIVNE MEDICINE



Knjiga stručnih i znanstvenih radova iz područja intenzivne medicine

Organizatori kongresa

Hrvatski liječnički zbor

Hrvatsko društvo za intenzivnu medicinu

Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu KB Dubrava

Urednik suplementa

Prof. dr. sc. Jasminka Peršec

Mjesto i vrijeme održavanja kongresa

28.–30. travnja 2023., Pula, Hrvatska



SADRŽAJ / CONTENT

UVODNA RIJEČ INTRODUCTORY WORD	VII
PRIKAZI SLUČAJA CASE REPORTS	
Ivan Bandić, Jasminka Peršec Perioperacijska optimizacija volumnog i koagulacijskog statusa politraumatiziranog bolesnika <i>Perioperative optimization of fluid and coagulation status in polytrauma patients</i>	1
Senita Beharić Providencia stuartii infections in ICU <i>Infekcije bakterijom Providentia stuartii u jedinicama intenzivne medicine.</i>	5
Sanja Berić, Mark Žižak, Tamara Murselović, Višnja Neseć Adam Ozljeda slezene tijekom vaginalnog poroda u roditelje s nedijagnosticiranim Ne-Hodgkinovim limfomom <i>Spleen injury during vaginal delivery in a parturient with undiagnosed Non-Hodgkin lymphoma.</i>	6
Marina Boboš, Suzana Bojić, Nemanja Dimić, Irina Nenadić, Marko Đurić, Vesna Stevanović, Predrag Stevanović "Post-Intensive Care" syndrome in patients after abdominal surgery – pilot study <i>Sindrom nakon boravka u jedinici intenzivne njege kod kirurških pacijenata – pilot studija</i>	10
Antonia Bulić Miljak, Višnja Neseć Adam Elektrolitski disbalans u sindromu kratkog crijeva <i>Electrolyte imbalance in short bowel syndrome</i>	14
Miljenko Crnjaković Monitoriranje moždane oksigenacije <i>Brain oxygenation monitoring</i>	18
Božena Ćurko-Cofek, Tanja Batinac, Gordana Laškarin, Marijana Rakić, Danijel Knežević, Alan Šustić, Vlatka Sotošek, Lara Batičić Endotelna disfunkcija u sepsi <i>Endothelial dysfunction in sepsis.</i>	24
Nemanja Dimić, Marko Đurić, Marina Boboš, Suzana Bojić, Irina Nenadić, Milica Mijović, Milica Bojanić, Slađana Mihajlović, Predrag Stevanović Treatment and outcome of pregnant women with COVID-19: a single-center descriptive study <i>Liječenje i ishod trudnoća kompliciranih infekcijom COVID-19: deskriptivna studija jednog centra.</i>	35
Nataša Dropulić, Sanda Stojanović Stipičić, Mileva Frankić, Ivan Agnić, Darko Ilić Klostridijska plinska gangrena nakon laparoskopske kolecistektomije: uloga SARS-CoV-2 virusa – prikaz bolesnice s pregledom literature <i>Clostridial gas gangrene after laparoscopic cholecystectomy: the role of SARS-CoV-2 virus – a case report and review of literature.</i>	41
Ivan Dželalija, Ruben Kovač Masivna plućna embolija nakon ozljede jetre – orijentacijski ultrazvuk desnog ventrikla <i>Massive pulmonary embolism after liver injury – orientation ultrasound of the right ventricle</i>	44
Josipa Glavaš Tahtler, Ana Cicvarić, Tea Vukoja Vukušić, Slavica Kvolik, Tomislav Ištvančić, Damir Flam Prepoznavanje sistemske toksičnosti lokalnih anestetika i postupci liječenja <i>Recognition and management of systemic toxicity of local anesthetics</i>	47
Sandro Glumac, Goran Kardum, Cristijan Bulat, Mladen Carev, Nenad Karanović Patogeneza kognitivnih poremećaja nakon kardiokirurškog zahvata: Narativni pregledni rad <i>The pathogenesis of cognitive decline after cardiac surgery: A Narrative Review.</i>	51
Nikola Lesar, Burim Muhaxhiri, Gordana Brozović Deksmedetomidin u perioperativnom periodu <i>Dexmedetomidine in perioperative period.</i>	57

Vjeran Leventić, Nenad Nešković, Slavica Kvolik, Gordana Kristek, Sonja Škiljić, Ivana Haršanji-Drenjančević Jesmo li spremni za donošenje odluka o kraju života u intenzivnoj medicini? <i>Are we ready for end of life decisions in intensive medicine?</i>	60
Petar Martinović, Jasminka Peršec Traumatic brain injury associated coagulopathy <i>Koagulopatija kod traumatske ozljede mozga</i>	67
Dragan Milošević, Edita Grbavac, Vladimir Keča, Tanja Cvjetković-Tomanić The incidence of prolonged stay in ICU due to the development of reperfusion syndrome after carotid endarterectomy – five year analysis from University Clinical Center of Banjaluka <i>Učestalost produženog boravka u ICU zbog razvoja reperfuzijskog sindroma nakon karotidne endarterektomije – petogodišnji presjek iz UKC Banjaluka</i>	71
Helena Ostović, Brankica Šimac, Ana Smajo, Jasminka Peršec Evaluacija sepsom inducirane koagulopatije u kritično oboljelih bolesnika <i>Evaluation of sepsis-induced coagulopathy in critically ill patients</i>	81
Peter Poredoš, Primož Gradišek Anticoagulation in patients with traumatic brain injury <i>Antikoagulacija kod bolesnika s traumatskom ozljedom mozga</i>	88
Nikolina Schatzl, Višnja Neseć Adam, Sanja Berić, Marija Josipović Gastrointestinalna opstrukcija fitobezoarom uzrokovana sirovom prehranom – prikaz slučaja <i>Gastrointestinal obstruction with phytobezoar caused by raw food diet – case report</i>	95
Brankica Vuković, Aleksandra Cvetković, Mirsad Kacila Postoperativne pulmološke komplikacije nakon operacije bypass-a kod pacijenta sa KOBP i buloznim emfizemom <i>Postoperative pulmonary complications after bypass surgery in a patient with COPD and bullous emphysema</i>	100
Sven Županić, Iva Markulin Antičević, Miljenko Crnjaković Polineuropatija i miopatija kritične bolesti <i>Polyneuropathy and myopathy of critical illness</i>	104
KAZALO AUTORA AUTHOR'S INDEX	109

Uvodna riječ | Introductory word

Poštovane kolegice, poštovani kolege!
Dragi prijatelji!

Čast mi je i zadovoljstvo pozdraviti Vas u ime Hrvatskog društva za intenzivnu medicinu.

U Vašim rukama je knjiga stručnih i znanstvenih radova iz područja intenzivne medicine, koji su autorsko djelo cijenjenih kolega, predavača s Međunarodnog kongresa intenzivne medicine, održanog 28.–30. travnja 2023. godine u Puli, Hrvatska.

Tijekom godina intenzivna medicina u Hrvatskoj razvijala se prateći trendove, znanja i vještine naše struke. Ona je danas zasigurno vrlo široka, multidisciplinarna grana medicine, gdje izrazito dolazi do izražaja suradnja, timski rad, kao i razmjena znanja i iskustva.

U tom kontekstu Hrvatsko društvo za intenzivnu medicinu ima nezamjenjivu ulogu u okupljanju i povezivanju vrhunskih i iskusnih međunarodnih i domaćih stručnjaka, kao i mladih liječnika i specijalizanata predanih u želji za napredovanjem i daljnjim razvojem i stjecanjem znanja.

Objavljeni radovi govore u prilog upravo tome koliko je naša struka kompleksna i zahtjevna a svakodnevni rad liječnika intenzivista izazovan i mukotrpan.

Zahvaljujem se svima koji su dali svoj doprinos tiskanju ove knjige radova. Tekstovi su objavljeni u obliku u kojim su ih autori poslali. Stilska i jezična neujednačenost tekstova posljedica su činjenice da urednik nije ni na koji način intervenirao u autorske tekstove.

Zahvaljujem se svim sudionicima proteklog kongresa, koji je bio izrazito uspješan kako prema kvalitetnom programu i vrsnim predavačima, tako i prema interesu i posjećenosti kolega, stručnjaka iz naše domovine, kao i zemalja regije.

U nadi naše zajedničke uspješne suradnje i ubuduće, srdačno Vas pozdravljam!

Prof. dr. sc. Jasminka Peršec, prim. dr. med.



Perioperacijska optimizacija volumnog i koagulacijskog statusa politraumatiziranog bolesnika

Perioperative optimization of fluid and coagulation status in polytrauma patients

Ivan Bandić[✉], Jasminka Peršec¹

¹ Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Deskriptori

POLITRAUMA;
DEFINITIVNA KIRURGIJA;
VOLUMNA NADOKNADA;
VISKOELASTIČNI TESTOVI KOAGULACIJE

Descriptors

POLYTRAUMA;
DEFINITIVE SURGERY;
VOLUME RESUSCITATION;
VISCOELASTIC COAGULATION TESTING

SAŽETAK. Kompleksnost i raznovrsnost stanja politraume čini te bolesnike iznimno zahtjevnim za ispravno zbrinjavanje. Kompleksnost je uvjetovana pravovremenim inicijalnim zbrinjavanjem politraumatiziranih bolesnika, ali i točnošću zbrinjavanja istih, jer manjkavosti i u jednom i u drugom aspektu dovode do produženog liječenja i loših ishoda. Budući da je dokazano kako je mortalitet politraumatiziranih bolesnika veći zbog intraoperativnog metaboličkog zatajenja, nego zbog nedovršenosti kirurškog zbrinjavanja, inicijalni operativni zahvati imaju za cilj normalizirati fiziologiju pacijenta te onemogućiti stvaranje nove, patološke homeostaze, putem *damage control* operativnih zahvata. Pri tome je postoperativna skrb bolesnika u jedinicama intenzivne medicine od iznimne važnosti, a današnji pristupi individualizacije medicinske intervencije, ciljane terapije volumenom i korekcije poremećaja koagulacije mijenjaju ranije unificirane i poopćene postupke. Pri tome se pokazalo kako detaljno i precizno praćenje volumnog stanja i koagulacije pomoću viskoelastičnih testova može uvelike ubrzati i poboljšati zbrinjavanje bolesnika, kako intraoperativno za vrijeme prvog *damage control* zahvata, tako i u jedinicama intenzivne medicine nakon i u pripremi za definitive kirurške zahvate.

SUMMARY. The complexity and variety of polytrauma conditions make these patients extremely complex for proper care. Complexity is conditioned by the acuteness of treating polytraumatized patients, but also by the accuracy of their care, because deficiencies in both aspects lead to prolonged treatment and reduced success. Since it has been proven that the mortality of polytraumatized patients is higher due to intraoperative metabolic failure than due to the incompleteness of surgical care, the initial surgical procedures aim to normalize the patient's physiology and prevent the creation of a new, pathological homeostasis, through *damage control* surgical procedures. Postoperative care of patients in intensive care units is extremely important, and today's perspectives, individualization of medical care and targeting of volume therapy and correction of coagulation disorders are changing previously unified and generalized procedures. In doing so, it was shown that more detailed monitoring of the patient's volume status and monitoring of the coagulation status using viscoelastic tests can greatly speed up and improve patient care, both intraoperatively during the first *damage control* procedure, and in intensive care units after and in preparation for definitive surgical procedures.

Nakon inicijalne stabilizacije određene populacije politraumatiziranih bolesnika zahtijevaju sekundarne definitivne zahvate kojima se bolesnik u potpunosti zbrinjava. Inicijalni, tzv. „*damage control*“ operativni zahvati imaju za cilj kirurški zaustaviti po život opasna stanja poput masivnog krvarenja, primarno postižući hemostazu i stabilizaciju bolesnika, te dodatno smanjiti mogućnost razvitka nekih od elemenata letalne trijade traume – metaboličke acidoze, hipotermije i koagulopatije, a indicirani su u slučaju prezentacije bolesnika s hemoragijskim šokom, nekontroliranim krvarenjem, koagulopatijom, kombiniranom ozljedom abdominalne vaskulature i gušterače, uz prezentiranje hipotermije, acidoze, kompleksnosti i smanjene pristupačnosti ozljede i potrebe za dugotrajnim definitivnim operativnim zahvatom (1,2). Nakon inicijalnog kirurškog zbrinjavanja ti bolesnici zahtijevaju intenzivističku skrb koja omogućuje stabilizaciju i pri-

premu bolesnika za jedan ili više definitivnih kirurških zahvata.

Prvo razdoblje nakon traume je najčešće obilježeno stanjem hipovolemijskog šoka, koagulopatije, acido-baznih poremećaja, hipotermije i ozljeda mekih tkiva, koji se najčešće stabiliziraju unutar prvog dana boravka u jedinicama intenzivne medicine (3). Sekundarno razdoblje, nakon inicijalnih operativnih zahvata, najčešće je obilježeno plućnim komplikacijama, infekcijama i kasnijim fazama traumom inducirane koagulopatije koja može dovesti do novih nekirurških krvarenja. Kako bi se izbjeglo nekirurško krvarenje potrebna je

✉ Adresa za dopisivanje:

Ivan Bandić, dr. med.,
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu,
Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb,
e-pošta: ivan.bandic@gmail.com

primarno korekcija koagulopatije te hipotermije koji su dva, međusobno ovisna procesa, a koja također djeluju na stanične metaboličke puteve i potencijalnu acidozu koja je treći, također ovisan element koagulacije (4). Uz navedeno, izrazito je važno precizno optimizirati promet tekućina kao nezavisan faktor upale (SIRS, engl. *systemic inflammatory response syndrome*) u traumatiziranih bolesnika. Sekundarna upalna reakcija, često snažnija od primarne nastale u vrijeme samog traume, odnosno ona koja se zbiva nakon prvih 24 sata boravka u jedinicama intenzivne medicine je često praćena povećanom propusnošću kapilara (5), tako da je praćenje razine unosa i gubitka tekućine u bolesnika, uz monitoring bubrežne funkcije, funkcije pluća u cilju spriječavanja razvoja plućnog edema te optimizacija regionalne perfuzije tankoga crijeva od iznimne važnosti.

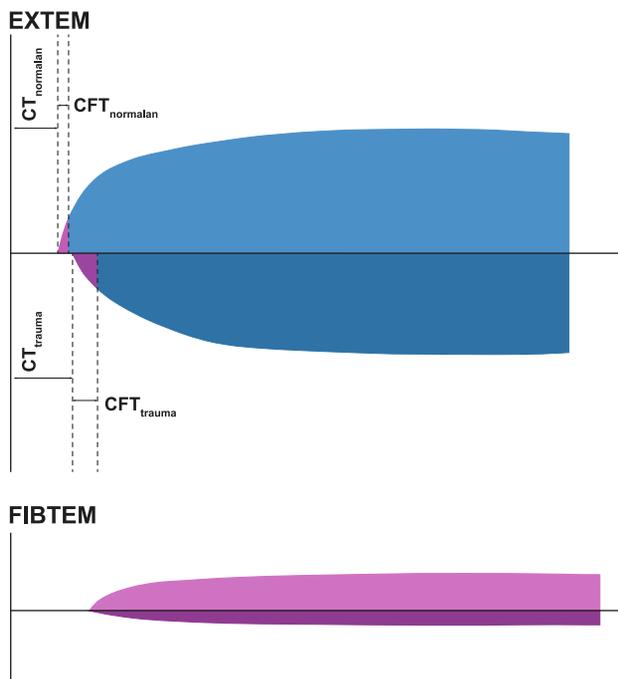
Zbrinjavanje bolesnika nakon inicijalne stabilizacije

U literaturi se opisuje više načina procjene i inicijalnog zbrinjavanja politraumatiziranih bolesnika, pri čemu se svi orijentiraju na patofiziološke mehanizme koja su ranije navedeni kao osnovni u stanju politraume – koagulopatija, acidobazni status, indikatori akutne hemoragije, tjelesna temperatura i mekotkivne ozljede (6). Iako su se raniji sustavi evaluacije primarno orijentirali na acidobazno stanje, točnije na vrijednosti laktata i acidobaznog statusa (granične vrijednosti pH < 7.25, BE < 5.5 i laktati > 4 mmol/L) i nakon inicijalnog zbrinjavanja bolesnika, kombinirani sustavi imaju mnogo točnije prediktivne vrijednosti (7).

Reevaluacija bolesnika nakon inicijalnog kirurškog zbrinjavanja nije od koristi samo prilikom praćenja morbiditeta i mortaliteta, već i za donošenje odluke o vremenskom intervalu za izvođenje definitivnih kirurških zahvata kojima se nakon „*damage control*“ kirurgije bolesniku pokušava omogućiti razinu motoričke samostalnosti najbližu onoj pred traumom. Svaki veći traumatološki kirurški zahvat funkcionira kao zasebna trauma. Kod bolesnika s povećanim rizikom perioperacijskih komplikacija, primarno oni s neurotraumom, bilateralnom kontuzijom pluća i smanjenom respiratornom funkcijom, multiplim ozljedama kostiju, poglavito dugih, oni s razvijenom traumom induciranom koagulopatijom, te predviđenim vremenom operativnog zahvata dužim od šest sati definitivni kirurški zahvat treba razložiti i segmentirati na više manjih zahvata, a akutno je nužno bolesnika inicijalno zbrinuti i stabilizirati (8). Bolesnike s povišenim rizicima definiramo putem vrijednostima ISS (ISS, engl. *injury severity score*) > 40, multiplim ozljedama koje su povezane s torakalnom traumom (torakalni AIS > 2), multiplim ozljedama abdomena ili male zdjelice, hemoragijskim šokom, bilateralnim prijelomima dugih kostiju i ozlje-

dom glave (9). Nezavisni faktor rizika kod ove skupine bolesnika je i vrijeme definitivnog kirurškog zbrinjavanja. Odgađanje operativnog zahvata kod stabilnijih bolesnika dovodi do povećane stope plućnih komplikacija, dok je mortalitet i morbiditet povećan kod onih koji su podvrgnuti većim zahvatima prije stabilizacije (10). Glavni prediktor ranih postoperativnih komplikacija je vrijednost laktata, dok su kasnije komplikacije povezane uz posljedice primarnog *damage control* zahvata; duljinu trajanja operacije, volumnu nadoknadu i transfuziju krvi i krvnih preparata. Najbolje vrijeme za definitivno kirurško zbrinjavanje obično se definira u vremenu od dva dana od inicijalnog zbrinjavanja do deset dana ovisno o normalizaciji fiziološkog stanja (10).

Zbog ranije navedene povećane propusnosti kapilarnog sustava nevezanog za samu lokaciju ozljede restriktivna nadoknada tekućine koja za cilj ima permisivnu hipoperfuziju s vrijednostima MAP 40 do 60 mmHg dovodi do manje hemoragije, bolje tkivne perfuzije i smanjenja dilucijske koagulopatije (11) i uz ciljanu nadoknadu krvi i krvnih preparata prema trauma protokolu dovode do smanjenog broja postoperativnih morbiditeta i mortaliteta. Od iznimne su važnosti i viskoelastički testovi koagulacije koji su dokazano, omogućavanjem ciljane koagulacijske terapije, smanjili mortalitet i ubrzali resuscitaciju bolesnikovog stanja koagulacije (12). Spomenuta tzv. *goal-directed* terapija je ujedno preporučena od strane novih Europskih smjernica za zbrinjavanje krvarenja i koagulopatije u traumi (2). Inicijalno zbrinjavanje prema ciljnim vrijednostima dovodi do ranije i češće primjene derivata fibrinogena (13) te smanjenja primjene svježih smrznute plazme. Rezultati kasnije potrebe za primjenom koncentrata eritrocita ili smanjenja potrebe za volumnom nadoknadom, što kristaloidnim otopinama, što koloidnim otopinama, su također pokazani u većini studija. Gratz *et al* su prikazali kako je inicijalna procjena stanja koagulacije između standardnih testova i ROTEM-a značajno na strani ROTEM-a, odnosno 55 minuta naspram 15 minuta (14). Ta točnija inicijalna procjena dovodi do točnije ciljane terapije i manje potrebe za kasnijim nadoknadama. Stein *et al*. su pokazali kako implementacijom ROTEM-a kao navigatora *goal-directed* terapije dolazi do značajnijeg smanjenja davanja koncentrata eritrocita unutar prva 24 sata s 53% obrađena bolesnika na 27% bolesnika, te svježih smrznute plazme s 37% na 16% bolesnika (15). Ranije i točnije zaustavljanje krvarenja i zbrinjavanje koagulopatija značajno umanjuje mogućnost nastanka druge faze traumom inducirane koagulopatije i samim time omogućuje ranije planiranje definitivnog kirurškog zahvata. Uz navedene parametre pozicija bolesnika za vrijeme zahvata je od iznimne važnosti jer produljeni lateralni položaj ili pronirani položaj mogu dovesti do kasnijih poremećaja oksigenacije (18).



SLIKA 1. USPOREDNI ILUSTIRANI PRIKAZ NORMALNOG EXTEM-A (SVIJETLIJA PLAVA) I EXTEM-A U TRAUMI (TAMNIJA PLAVA) TE NORMALNOG FIBTEM-A (SVIJETLIJA RUŽIČASTA) TE FIBTEM-A U TRAUMI (TAMNIJA RUŽIČASTA). VIDLJIVO JE PRODULJENJE VREMENA STVARANJA SAMOG UGRUŠKA (ENGL. CLOTTING TIME, CT) KOJI UKAZUJE NA POREMEĆAJ, ODNOSNO SMANJENJE FAKTORA KOAGULACIJE. UZ TO JE VIDLJIVO I PRODULJENJE VREMENA FORMIRANJA UGRUŠKA (ENGL. CLOT FORMATION TIME, CFT). VIDLJIVO JE I DA JE PRIKAZ EXTEM-A U TRAUMI MANJE AMPLITUDE ODNOSNO DA JE SMANJENA ČVSTOČA SAMOG UGRUŠKA (ENGL. MAXIMUM CLOT FIRMNESS, MCF). U PRIKAZIMA FIBTEM-A JE VIDLJIVA MNOGO MANJA DO NEPOSTOJEĆA FORMACIJA UGRUŠKA ŠTO UKAZUJE NA SMANJENU KOLIČINU FIBRINOGENA.

Intraoperativne specifičnosti kod naknadnog traumatološkog zbrinjavanja

Uz uobičajen monitoring koji je dio obrade i zbrinjavanja svih traumatoloških bolesnika kod bolesnika koji su planirani za definitivne kirurške zahvate važno je planirati u kojem će se položaju bolesnika izvoditi operativni zahvat jer to ima direktne implikacije na ventilaciju bolesnika te na volumnu nadoknadu zbog povećane kapilarne propusnosti (17). Ujedno pažnju treba voditi i o već formiranim poremećajima ventilacije, bilo nastalima inicijalnom traumom bilo nastalima za vrijeme boravka u jedinici intenzivne medicine poput infekcija ili ARDS-a. Monitoring bi trebao biti usredotočen na volumnu opterećenost bolesnika, pri čemu je cilj da bolesnik bude volumno optimiziran, a ne preopterećen. Restriktivna volumna terapija, uz kontinuirani monitoring i optimizaciju tkivne perfuzije, po potrebi i korištenjem vazoaktivnih lijekova je sigurnija od pretjerane, obilne volumne nadoknade zbog gubitaka tekućine u treće prostore, te povećanja

mogućnosti razvoja compartment sindroma (12). Koagulacijski status se korigira prije samog operativnog zahvata, ali zbog česte masivnosti definitivnih kirurških zahvata predlaže se zbrinjavanje krvarenja na temelju točnog praćenja kirurškog krvarenja te na temelju viskoelastičnih testova koagulacije, koja je često izmijenjena inicijalnom traumom i naknadno nastalom trauma induciranom koagulopatijom. Inicijalna mjerenja viskoelastičnih testova, primarno ROTEM-a se orijentiraju na EXTEM i FibTEM (slika 1.) (17). Važna je stavka i vrijeme trajanja planiranog operacijskog zahvata definitivne kirurgije čije bi se trajanje trebalo ograničiti na dva do tri sata zbog svih ranije navedenih komplikacija (18).

Zaključak

Perioperativni volumni status bolesnika prilikom definitivne trauma operacije je od iznimne važnosti za tijek same operacije i za nastavak zbrinjavanja. Opisani sistemski poremećaji permeabilnosti nevezani za inicijalnu traumu ukazuju na moguće benefite korištenja restriktivne volumne nadoknade praćene vazoaktivnom potporom vazopresorskim lijekovima. Slično kao i za volumnu nadoknadu, bolesnici nakon inicijalne traume i njenog zbrinjavanja mogu razviti koagulopatije. Nadoknada krvi i krvnih preparata koja je vođena viskoelastičnim testovima dovodi do boljih rezultata korekcije koagulograma s manjom potrošnjom samih preparata.

KRATICE

AIS	– skrećna skala ozljeda engl. <i>Abbreviated Injury Scale</i>
ARDS	– akutni respiratorni distress sindrom
ISS	– ocjenska ljestvica težine ozljede engl. <i>Injury Severity Score</i>
SIRS	– sindrom sustavnog upalnog odgovora engl. <i>systemic inflammatory response syndrome</i>
ROTEM	– rotacijska tromboelastometrija

LITERATURA

- Ordoñez CA, Parra MW, Caicedo Y, Padilla N, Angamarca E, Serna JJ i sur. Damage control surgical management of combined small and large bowel injuries in penetrating trauma: Are ostomies still pertinent?. *Colombia Médica*. 2021;52(2).
- Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N i sur. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma. *Critical Care*. 2023;27(1):80.
- Pape HC, Andruszkow H, Pfeifer R, Hildebrand F, Barkatali BM. Options and hazards of the early appropriate care protocol for trauma patients with major fractures: towards safe definitive surgery. *Injury*. 2016;47(4):787–91.
- Pape HC, Leenen L. Polytrauma management-What is new and what is true in 2020?. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. 2021;12(1):88–95.

5. Pape HC, Remmers D, Kleemann W, Goris JA, Regel G, Tscherne H. Posttraumatic multiple organ failure--a report on clinical and autopsy findings. *Shock* (Augusta, Ga.). 1994;2(3): 228–34.
6. Hildebrand F, Giannoudis PV, van Griensven M, Chawda M, Pape HC. Pathophysiologic changes and effects of hypothermia on outcome in elective surgery and trauma patients. *The American Journal of Surgery*. 2004;187(3):363–71.
7. Vallier HA, Wang X, Moore TA, Wilber JH, Como JJ. Timing of orthopaedic surgery in multiple trauma patients: development of a protocol for early appropriate care. *Journal of orthopaedic trauma*. 2013;27(10):543–51.
8. Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 2005;36(6):691–709.
9. Pape H, Stalp M, Weinberg A, Dahlweit M, Tscherne H. Optimal timing for secondary surgery in polytrauma patients: an evaluation of 4,314 serious-injury cases. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 1999;70(11):1287–93.
10. Enninghorst N, Peralta R, Yoshino O, Pfeifer R, Pape HC, Hardy BM, Dewar DC, Balogh ZJ. Physiological assessment of the polytrauma patient: initial and secondary surgeries. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2011;37: 559–66.
11. Birkner DR, Halvachizadeh S, Pape HC, Pfeifer R. Mortality of adult respiratory distress syndrome in trauma patients: a systematic review over a period of four decades. *World Journal of Surgery*. 2020;44:2243–54.
12. Santry HP, Alam HB. Fluid resuscitation: past, present, and the future. *Shock* (Augusta, Ga.). 2010;33(3):229.
13. Bainbridge FJ, Sinha R, Tocchetti R, Clarke C, Martin D, Foo N *i sur*. Introduction of point-of-care ROTEM testing in the emergency department of an Australian level 1 trauma centre and its effect on blood product use. *Emergency Medicine Australasia*. 2021;33(5):893–9.
14. Gratz J, Güting H, Thorn S, Brazinova A, Görlinger K, Schäfer N *i sur*. Protocolised thromboelastometric-guided haemostatic management in patients with traumatic brain injury: a pilot study. *Anaesthesia*. 2019;74(7):883–90.
15. Stein P, Kaserer A, Sprengel K, Wanner GA, Seifert B, Theusinger OM *i sur*. Change of transfusion and treatment paradigm in major trauma patients. *Anaesthesia*. 2017;72(11): 1317–26.
16. Stensballe J, Ostrowski SR, Johansson PI. Haemostatic resuscitation in trauma: the next generation. *Current opinion in critical care*. 2016;22(6):591–7.
17. Veigas PV, Callum J, Rizoli S, Nascimento B, da Luz LT. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2016;24(1):1–4.
18. Lempert M, Pape HC. ICU Management: Clearing Patients for Surgery. In *Textbook of Polytrauma Management: A Multidisciplinary Approach 2022 Jun 1* (pp. 547–551). Cham: Springer International Publishing.



Providencia stuartii infections in ICU

Infekcije bakterijom *Providencia stuartii* u jedinicama intenzivne medicine

Senita Beharić¹✉

¹Klinika za anesteziju i reanimaciju (KAR), Klinički centar Univerziteta Sarajeva (KCUS), Bosna i Hercegovina

Descriptors PROVIDENCIA STUARTII; ICU; DRUG RESISTANCE

Introduction

Providencia species are Gram-negative bacilli in the Enterobacteriaceae family. The genus *Providencia* includes five species: *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia heimbachae*, and *Providencia rustigianii*.

P. stuartii is typically isolated from human secretions, including urine, sputum, blood, stool, and wound cultures (1). The treatment of choice is based on antibiotic sensitivities, infection source, and comorbid conditions (2). The study was performed to investigate the clinical and drug resistance characteristics of *P. stuartii* infections in our ICU.

Clinical characteristics

Two patients (female patient, 64 years old, and male patient, 18), hospitalized in our ICU during two-month period, were included in our analysis. The organism was isolated from patients blood cultures.

Bacterial identification and drug susceptibility assessment

All bacterial colonies were processed for identification and antibiotic susceptibility testing in accordance with our Clinical and Laboratory Guidelines. Multiple drug resistance was defined as non-susceptibility to at least one agent in three or more antimicrobial categories (3). Extensive drug resistance was defined as non-susceptibility to at least one agent in all but two or fewer antimicrobial categories.

Drug susceptibility results

P. stuartii was most sensitive to imipenem, followed by meropenem, ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime, amikacin, piperacillin tazobactam and cefepime.

Discussion

P. stuartii is a rare enterobacteriaceae opportunistic pathogen, that was first isolated in 1904 by Rettger and named in 1951 by Kauffmann. Occurs naturally in soil, water, and sewage; it often affects humans and animals, which can lead to outbreaks of hospital infection (4). *P. stuartii* inherently produces AmpC beta-

lactamase, which causes it to be naturally resistant to penicillin and the first- and second-generation cephalosporins.

In recent years, *P. stuartii* has been shown to exhibit intrinsic resistance to antibiotics that are considered last-resort treatments, such as colistin and tigecycline. Carbapenemase-expressing isolates have been described, which could become an important clinical concern (5).

Conclusion

Prevalence of *P. stuartii* infection is increasing because of antibiotic resistance secondary to the presence of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) enzymes. It is difficult to treat and it is frequently involved in nosocomial outbreaks, particularly in nursing homes, burn wound units, and critical care units. *P. stuartii* infections are often difficult to control and have substantial impacts on patient morbidity, mortality, treatment, and management costs.

REFERENCES

1. Zavascki AP, Carvalhaes CG, Da Silva GL. Outbreak of carbapenem-resistant *Providencia stuartii* in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:627–630.
2. Liakopoulos A, Oikonomou O, Wareham DW. Draft genome sequence of *Providencia stuartii* PS71, a multidrug-resistant strain associated with nosocomial infections in Greece. *Genome Announc* 2017;5:e00056-17.
3. Oikonomou O, Liakopoulos A, Phee LM. *Providencia stuartii* isolates from Greece: co-carriage of cephalosporin (blaSHV-5, blaVEB-1), carbapenem (blaVIM-1), and aminoglycoside (rmtB) resistance determinants by a multidrug-resistant outbreak clone. *Microb Drug Resist* 2016;22:379–386.
4. Woerther PL, Andremont A, Kantele A. Travel-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae: impact of colonization at individual and community level. *J Travel Med* 2017;24:S29–S34.
5. Asad Y, Ahmad S, Rungrotmongkol T. Immuno-informatics driven proteome-wide investigation revealed novel peptide-based vaccine targets against emerging multiple drug resistant *Providencia stuartii*. *J Mol Graph Model* 2018;80:238–250.

✉ Adresa za dopisivanje:

Primarijus Senita Beharić, dr. med.,
Klinika za anesteziju i reanimaciju (KAR), Klinički centar Univerziteta Sarajeva (KCUS),
Bosna i Hercegovina, e-pošta: beharics@gmail.com



Prikaz slučaja | Case report

Ozljeda slezene tijekom vaginalnog poroda u roditelje s nedijagnosticiranim Ne-Hodgkinovim limfomom

Spleen injury during vaginal delivery in a parturient with undiagnosed Non-Hodgkin lymphoma

Sanja Berić^{1,2}, Mark Žižak¹ , Tamara Murselović^{1,2}, Višnja Nesek Adam^{1,2,3}

¹ Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zagreb, Hrvatska

² Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište J.J. Strossmayera, Osijek, Hrvatska

³ Libertas međunarodno sveučilište, Zagreb, Hrvatska

Deskriptori

OZLJEDA SLEZENE;
NE-HODGKINOV LIMFOM;
RODILJA

Descriptors

SPLEEN INJURY;
NON-HODGKIN LYMPHOMA;
PARTURIENT

SAŽETAK. Ruptura slezene u trudnoći javlja se najčešće u trećem tromjesečju ili puerperijumu, a može biti traumatska, spontana ili patološka. Od zloćudnih bolesti dijagnosticiranih tijekom trudnoće, hematološke maligne bolesti zauzimaju drugo mjesto nakon raka dojke. Limfom je četvrta najčešća zloćudna bolest u trudnoći, a među njima najčešće se dijagnosticira Hodgkinov limfom. U ovom radu prikazat ćemo roditelju u dobi od 35 godina kod koje je nakon vaginalnog poroda pri kojem je primijenjen Kristellerov hvat došlo do pada u crvenoj krvnoj slici. Radiološkom obradom (MSCT) verificira se hepatosplenomegalija te suspektna ruptura kranijalnog pola slezene uz supkapsularni hematom uz prisutne uvećane i umnožene limfne čvorove abdomena i zdjelice. Bolesnica se zaprima u jedinicu intenzivnog liječenja gdje se nastavlja započeta nadoknada krvnim pripravcima. Multidisciplinarnim pristupom konzultirani su kirurzi i hematolozi te se usuglašavaju da bolesnicu treba operativno zbrinuti. Operativno se potvrdi supkapsularni hematom slezene te se učini splenektomija i slezena se pošalje na patohistološku dijagnostiku. PHD nalaz pokazao je da se radi o folikularnom ne-Hodgkinovom limfomu s transformacijom u high-grade agresivni difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL). Obzirom da se radilo o bolesnici koja je do sada bila zdrava, nije imala palpabilne periferne limfne čvorove, jedini način da se potvrdi dijagnoza limfoma bilo je učiniti splenektomiju. U ovom prikazu slučaja da nije došlo do ozljede slezene prilikom vaginalnog poroda, ne bi se ni znalo da bolesnica boluje od tako ozbiljne bolesti.

SUMMARY. Splenic rupture during pregnancy most commonly occurs in the third trimester or postpartum period and can be traumatic, spontaneous, or pathological. Among malignant diseases diagnosed during pregnancy, hematological malignancies rank second after breast cancer. Lymphoma is the fourth most common malignancy during pregnancy, with Hodgkin's lymphoma being the most frequently diagnosed among them. In this case report, we present a 35-year-old mother who experienced a decrease in red blood cell count following a vaginal delivery with the application of Kristeller maneuver. Radiological examination (MSCT) confirmed hepatosplenomegaly and suspected rupture of the cranial pole of the spleen with a subcapsular hematoma, accompanied by enlarged and multiplied abdominal and pelvic lymph nodes. The patient was admitted to the intensive care unit, where ongoing blood product transfusion was continued. A multidisciplinary approach involving surgeons and hematologists concluded that operative intervention was necessary. Surgical exploration confirmed a subcapsular hematoma of the spleen. Splenectomy was performed, followed by histopathological examination of the spleen. The pathological diagnosis revealed follicular non-Hodgkin's lymphoma with transformation into high-grade aggressive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). As the patient had been previously healthy without palpable peripheral lymph nodes, splenectomy was the only way to confirm the diagnosis of lymphoma. In this case report, if the spleen injury had not occurred during vaginal delivery, the patient's serious illness would have remained unknown.

Spontana ruptura slezene bez prethodne traume rijetko je stanje (1). Ruptura slezene u trudnoći pripisuje se hipervolemičnom stanju, povećanju slezene, smanjenom volumenu peritonealne šupljine zbog povećane maternice i mišićnih kontrakcija tijekom trudnoće (2). Većina tih slučajeva javlja se u trećem tromjesečju ili u puerperijumu (3,4).

Ruptura slezene može biti traumatska, spontana ili patološka. Rupturu zdrave slezene pri minornoj trau-

mi smatramo spontanom rupturom, za razliku od patološke rupture kod bolesne slezene. Ozljeda slezene dovodi do krvarenja iz parenhima i razvitka subkapsularnog hematoma. Ako su pri rupturi kapsule i

✉ Adresa za dopisivanje:

Mark Žižak, dr. med., Klinička bolnica Sveti Duh,
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zagreb, Hrvatska;
e-pošta: m_zizak@hotmail.com

parenhima ozlijeđene i veće krvne žile može doći do razvoja hemoragijskog šoka. Moderno liječenje ozljeda slezene uključuje konzervativno praćenje u jedinici intenzivnog liječenja, kirurško liječenje hemostazom i šivanjem, suptotalnom ili totalnom splenektomijom (5).

Pojava karcinoma u trudnoći neuobičajen je medicinski scenarij i može predstavljati dijagnostički i terapijski izazov. Od zloćudnih bolesti dijagnosticiranih tijekom trudnoće, hematološke maligne bolesti zauzimaju drugo mjesto nakon raka dojke (6,7). Limfom je četvrta najčešća zloćudna bolest u trudnoći, a Hodgkinov limfom dijagnosticira se češće u usporedbi s ne-Hodgkinovim limfomom učestalošću 1 na 6000 trudnoća (8).

Prikaz slučaja

U ovom radu prikazati ćemo roditelju u dobi od 35 godina koja je nakon vaginalnog poroda zaprimljena u jedinicu intenzivnog liječenja zbog pada u crvenoj krvnoj slici. Bolesnica do sada nije bila teže bolesna i nije primijetila uvećane limfne čvorove. Inače je na supstitucijskog terapiji levotiroksinom zbog hipotireoze u trudnoći. Tijek trudnoće protekao je uredno uz zadovoljavajuće laboratorijske nalaze po prijemu (Hb 102 g/L). Nakon prolongiranog vaginalnog poroda pri kojem je primijenjen Kristellerov hvat (nalijeganje na trbuh i pritiskanje fundusa maternice prilikom izгона), idući dan primijete se u roditelje blijeda koža i sluznice. U laboratorijskim nalazima verificira se pad u crvenoj krvnoj slici (Hb 63 g/L). Radiološkom obradom (MSCT) verificira se hepatosplenomegalija (slika 1.), suspektna ruptura kranijalnog pola slezene uz subkapsularni hematoma, također uz prisutne uvećane i umnožene limfne čvorove abdomena i zdjelice. Konzultiran je kirurg koji pri pregledu uočava distendiran abdomen, palpatorno bezbolan, bez znakova peritonealnog podražaja, čujne peristaltike. Prilikom dolaska u JIL bolesnica je u kontaktu, blijede kože i sluznica, orijentirana, hemodinamski stabilna uz nadoknadu koncentrata eritrocita koja je započela na odjelu ginekologije. Multidisciplinarnim pristupom konzultiran je i hematolog koji postavlja sumnju na limfom. Obzirom da kliničkim pregledom periferni limfni čvorovi nisu bili palpabilni, nije bilo moguće učiniti ekstripaciju limfnog čvora stoga je učinjena citopunkcija limfnog čvora u aksili. Nalaz citomorfološki i imunocitokemijski upućuje na B-NHL, no taj nalaz nije bio dostatan za postavljanje konačne dijagnoze zbog nemogućnosti identificiranja podtipa limfoma. Nakon 3 dana odluči se učiniti eksplorativna laparotomija pri čemu se verificira hepatosplenomegalija, limfadenopatija mezenterija tankog crijeva i cijelog retroperitoneuma. Nađen je supkapsularni hematoma slezene te fiksacija slezene uz stijenku želudca i jetru.



SLIKA 1. KOMPJUTERIZIRANA TOMOGRAFIJA (CT) ABDOMENA – PRIKAZ SPLENOMEGALIJE.

FIGURE 1. COMPUTERIZED TOMOGRAPHY (CT) OF THE ABDOMEN – SHOWING SPLENOMEGALY.



SLIKA 2. PRIKAZ UVEĆANE SLEZENE NAKON SPLENEKTOMIJE.
FIGURE 2. ENLARGED SPLEEN AFTER SPLENECTOMY.

Učinjena je splenektomija, a slezena je poslana na patohistološku dijagnostiku (slika 2.). Po završetku zahvata bolesnica je smještena u kirurški JIL. Tijekom boravka u JIL-u sveukupno je primila 7 doza koncentrata eritrocita. Cijelo vrijeme je bila hemodinamski stabilna. Postoperativan tijek je prošao uredno. Po stabilizaciji bolesnice u JIL-u bolesnica je premještena na odjel abdominalne kirurgije uz nastavak postoperativnog liječenja. Nakon 7 dana od splenektomije bolesnica je otpuštena kući s preporukom kontrole hematologa. PHD nalaz pokazao je da se radi o folikularnom non-Hodgkinofom limfomu sa transformacijom u 'high-grade' agresivni difuzni B-velikostanični limfom (*diffuse large B-cell lymphoma – DLBCL*).

Rasprava

Ruptura slezene može se pojaviti bez prethodne traume ili prethodno dijagnosticirane bolesti slezene. Pojava takve rupture vjerojatno će biti posljedica temeljne bolesti slezene. U sistematskom pregledu autora Aubrey-Bassler i Sowers kod atraumatskih ruptura slezene najčešće povezane bolesti bile su zarazne bolesti te hematološke i ne-hematološke novotvorine. Od hematoloških novotvorina najčešći uzrok bio je non-Hodgkinov limfom (9).

Dijagnoza tumora javlja se u otprilike 1 na 1000 trudnoća (10). Međutim, očekuje se da će učestalost porasti sa sve većim trendom odgode trudnoće. Većina slučajeva su solidni tumori, a hematološke zloćudne bolesti predstavljaju 25% karcinoma u trudnoći (11).

Limfom je krovni izraz za veliku heterogenu skupinu malignih bolesti (30 podtipova) koje karakterizira nekontrolirana proliferacija limfocita. Bolesnici se prezentiraju s različitim simptomima: razvojem opipljive limfadenopatije ili klasičnim sustavnim B simptomima mršavljenja, umora i noćnog znojenja (12) što u naše bolesnice nije bio slučaj. Trenutne brojke sugeriraju da je otprilike jedna od 6000 trudnoća komplicirana novom dijagnozom limfoma. Prema epidemiološkim studijama incidencija pojave limfoma u trudnica te dobno usklađene kohorte žena koje nisu trudne je jednaka. Također prema histološkoj analizi učestalost podtipa, stadija i prognoze onih s Hodgkinovom bolešću je ista. Međutim, isti princip ne vrijedi za druge vrste limfoma; NHL dijagnosticiran tijekom trudnoće obično predstavlja agresivniji kraj spektra bolesti, s povećanom učestalošću visokodiferenciranih podtipova kao što je Burkittov limfom (13).

U trudnoći dijagnoza limfoma može lako proći neopaženo jer limfom oponaša simptome koji obično prate trudnoću (14). Hodgkin-limfoma (HL) i ne-Hodgkinov limfom (NHL) često su prisutni sa sistemskim simptomima kao što su umor, otežano disanje i noćno znojenje, oponašajući simptome povezane s trudnoćom koji mogu rezultirati odgođenom dijagnozom bolesti. Nadalje, želja da se izbjegne dijagnostičko zračenje s ciljem zaštite fetusa može dovesti do daljnjeg kašnjenja u postavljanju dijagnoze, što često ne rezultira značajnim promjenama u kliničkoj prirodi Hodgkinovog limfoma i ishodu pacijenta (15).

Hodgkinov limfom (HL) se češće viđa tijekom trudnoće od non-Hodgkinovog limfoma (NHL) jer se vrhunac učestalosti HL podudara s reproduktivnim godinama. Najčešći podtipovi NHL viđeni u trudnoći su agresivne histologije, kao što je difuzni B-velikostanični limfom (*diffuse large B-cell lymphoma* – DLBCL) (16), kao i u našem slučaju.

Standardna dijagnostika uključuje kompjutoriziranu tomografiju cijelog tijela (CT) ili pozitronsku emisijsku tomografiju (PET) kako bi se procijenio opseg

bolesti prije terapije (17). Međutim, obje tehnike uključuju značajnu dozu zračenja koja je kontraindicirana tijekom trudnoće. Smatra se da je magnetska rezonancija (MRI) sigurna u trudnoći i osjetljiva je alternativa CT skeniranju cijelog tijela (18).

Liječenje limfoma kod trudnice zahtijeva balans između potencijalno štetnih dijagnostičkih i terapijskih intervencija na razvoj fetusa bez uskraćivanja adekvatnog liječenja majke (14). Trenutno liječenje non-Hodgkin limfoma u trudnoći ovisi o histološkom podtipu bolesti, gestacijskoj dobi i hitnosti liječenja određenog pacijenta. Pacijenti s dijagnozom indolentnog limfoma često se mogu samo pratiti dok one koji imaju agresivan oblik bolest treba liječiti kemoterapijom, bilo nakon što su podvrgnuti izbornom prekidu trudnoće ako se dijagnosticiraju u ranoj fazi trudnoće ili uz očuvanje trudnoće, ako se dijagnosticiraju kasnije (15). Nova istraživanja sugeriraju da standardna kemoterapija koja se primjenjuje tijekom drugog i trećeg tromjesečja rezultira prihvatljivim ishodima majke i fetusa (7,19). Posteljicu treba poslati na patologiju za sve pacijente sa zloćudnim bolestima dijagnosticiranim tijekom trudnoće (16). Obzirom da je naša bolesnica već rodila mogla je bezbrižno započeti kemoterapijsko liječenje. Nakon inducirano poroda, liječenje se može započeti visokim dozama kemoterapije i/ili radioterapije prema uobičajenoj praksi (12). Koncentracije različitih kemoterapeutskih sredstava u majčinom mlijeku variraju. Iako nije jasno koliko se toksičnosti može pripisati tim lijekovima tijekom dojenja, većina autora smatra da kemoterapija kod liječenja limfoma nije kompatibilna s dojenjem (20).

Zaključak

Prikazan je slučaj roditelje s ozljedom slezene tijekom vaginalnog poroda s nedijagnosticiranim ne-Hodgkinovim limfomom. Istaknute su mogućnosti dijagnostike ne-Hodgkinovog limfoma. Obzirom da se radilo o do sada zdravoj bolesnici bez palpabilnih perifernih limfnih čvorova i bez mogućnosti ekstipacije istih, učinjena citopunkcija nije bila dostatna za samu dijagnozu podtipa limfoma. Zbog ozljede slezene te značajnog pada u crvenoj krvnoj slici odlučeno je učiniti splenektomiju koja potvrđuje dijagnozu ne-Hodgkinovog limfoma s transformacijom u DLBCL. U ovom slučaju da nije došlo do ozljede slezene prilikom vaginalnog poroda, sama dijagnoza limfoma ostala bi neprepoznata.

LITERATURA

1. Dave A, Dhand H, Mujalade A. Spontaneous Rupture of Spleen During Pregnancy. *J Obstet Gynaecol India* 2012;62(6): 692–3.
2. Feldman LS, Munshi A, Al-Mahroos M, Fried GM. The Spleen. U: Zinner MJ, Ashley SW, Hines O, ur. *Maingot's abdominal operations*. Connecticut: Appleton and Lange; 1997, str. 2036–7.

3. *de Graaff J, Pijpers PM.* Spontaneous rupture of the spleen in third trimester of pregnancy. Report of a case and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987;25(3): 243–7.
4. *Harma M, Harma M, Güngen N, Demir N.* Postpartum Spontaneous Splenic Rupture: A Case Report. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2004;5:153–5.
5. *Kvesić A, Paladino J, Stanec Z, Gilja I, Vučkov Š, Brekalo Z, i sur.* Kirurgija. Zagreb: Medicinska Naklada; 2016, str. 239–40.
6. *Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, i sur.* Cancer During Pregnancy: An Analysis of 215 Patients Emphasizing the Obstetrical and the Neonatal Outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28(4):683–9.
7. *Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, Fumagalli M, Halaska MJ, Boere I, i sur.* Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med* 2015;373(19): 1824–34.
8. *Korkontzelos I, Antoniou N, Akritidis N, Demou A, Zagaliki A, Lykoudis S.* Hodgkin's disease during pregnancy: a case report and review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005;32(4):259–62.
9. *Aubrey-Bassler FK, Sowers N.* 613 cases of splenic rupture without risk factors or previously diagnosed disease: a systematic review. *BMC Emerg Med* 2012;12:11.
10. *Pavlidis NA.* Coexistence of pregnancy and malignancy. *The Oncologist*. 2002;7(4):279–87.
11. *Hurley TJ, McKinnell JV, Irani MS.* Hematologic malignancies in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32(4): 595–614.
12. *Hodby K, Fields PA.* Management of lymphoma in pregnancy. *Obstet Med* 2009;2(2):46–51.
13. *Gelb AB, van de Rijn M, Warnke RA, Kamel OW.* Pregnancy-associated lymphomas. A clinicopathologic study. *Cancer* 1996;78(2):304–10.
14. *Delzotto J, Naqvi TS, Opara NU, Delzotto A, Morgan A.* Unusual Presentation of Hodgkin's Lymphoma in Pregnancy: A Case Report and Systematic Review of Literature. *Hematol Rep* 2022;14(4):322–34.
15. *Avivi I, Farbstein D, Brenner B, Horowitz NA.* Non-Hodgkin lymphomas in pregnancy: tackling therapeutic quandaries. *Blood Rev* 2014;28(5):213–20.
16. *Rizack T, Mega A, Legare R, Castillo J.* Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol* 2009;84(12):830–41.
17. *Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisey MN.* 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma* 2000; 39:543–53.
18. *Nicklas AH, Baker ME.* Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol* 2000;27(6):623–32.
19. *Evens AM, Advani R, Press OW, Lossos IS, Vose JM, Hernandez-Ilizaliturri FJ, i sur.* Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol* 2013;31(32): 4132–9.
20. *Koren G, Carey N, Gagnon R, Maxwell C, Nulman I, Senikas V.* Cancer Chemotherapy and Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(3):263–78.



“Post-Intensive Care” Syndrome in Patients After Abdominal Surgery – Pilot Study

Sindrom nakon boravka u jedinici intenzivne njege kod kirurških pacijenata – pilot studija

Marina Boboš¹, Suzana Bojić^{1,2}, Nemanja Dimić^{1,2}, Irina Nenadić^{1,2}, Marko Đurić^{1,2}, Vesna Stevanović^{2,3}, Predrag Stevanović^{1,2}

¹ Kliničko-bolnički centar “Dr Dragiša Mišović – Dedinje”, Beograd, Srbija

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

³ Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije “Dr Vukan Čupić”, Beograd, Srbija

Descriptors

CRITICAL ILLNESS; REHABILITATION;
ANESTHESIA, GENERAL; COMPLICATIONS

Deskriptori

KRITIČNA BOLEST; REHABILITACIJA;
OPĆA ANESTEZIJA; KOMPLIKACIJE

SUMMARY. *Aim.* The retrospective observational study aimed to determine whether there is a defined syndrome after intensive care after less than 14 days of stay in the intensive care unit. *Material and methods.* Patients who stayed in the intensive care unit of the Clinical Hospital Center “Dr. Dragiša Mišović – Dedinje” in Belgrade during the May 2022 were examined. Data from the health information system and therapeutic lists were used, and the questionnaire on quality of life was filled out during telephone conversations with patients. In the end, the data were statistically processed. *Results.* Of 16 patients, the average stay in the intensive care unit was 4.7 days (from 2 to 10). In eight of them, a certain level of change in the general state of health was shown in the last year (which includes the period of hospitalization), and in two of them this change was significant. The general health was significantly impaired in four of them, primarily related to male sex, age and ASA status. In these four patients, the length of stay in the intensive care unit was eight days at maximum. *Conclusion.* The results of this pilot study indicate the occurrence of the syndrome after intensive treatment in our sample of patients. As the sample is small, more extensive studies are needed to confirm or refute the claim that even a stay shorter than 14 days in intensive care units can lead to a significant change in health status and the emergence of post-intensive care syndrome in critically ill patients.

SAŽETAK. *Cilj.* Retrospektivna opservaciona studija imala je za cilj utvrditi postojanje definiranog sindroma nakon intenzivne njege kod pacijenata sa boravkom kraćim od 14 dana u jedinici intenzivne njege *Materijal i metode.* Ispitani su pacijenti koji su boravili u jedinici intenzivne njege Kliničkog bolničkog centra “Dr. Dragiša Mišović – Dedinje” u Beogradu tijekom svibnja 2022. godine. Korišteni su podaci iz zdravstvenog informacijskog sustava i terapijskih lista, te je upitnik o kvaliteti života popunjen tijekom telefonskih razgovora sa pacijentima. Na kraju su podaci bili statistički obrađeni. *Rezultati.* Od 16 pacijenata, prosječan boravak u jedinici intenzivne njege iznosio je 4,7 dana (od 2 do 10). Kod osam pacijenata zabilježena je određena promjena općeg zdravstvenog stanja tijekom posljednje godine (uključujući period hospitalizacije), a kod dvoje je ta promjena bila značajna. Opće zdravlje značajno je bilo narušeno kod četvero pacijenata, uglavnom u vezi sa muškim spolom, dobi i ASA status. U ovih četvero pacijenata, najduže trajanje boravka u jedinici intenzivne njege bilo je osam dana. *Zaključak.* Rezultati ove pilot studije ukazuju na pojavu sindroma nakon intenzivnog liječenja na našem uzorku pacijenata. S obzirom na malen uzorak, potrebno je provesti opsežnije studije kako bi se potvrdila ili opovrgla tvrdnja da čak i boravak kraći od 14 dana u jedinicama intenzivne njege može dovesti do značajne promjene zdravstvenog stanja i pojave sindroma nakon intenzivne njege kod kritično bolesnih pacijenata.

The improvement of technical capabilities, as well as new diagnostic and therapeutic procedures, has made it possible to increase the survival of patients in intensive care units (ICU). However, with the increase in the survival rate, the morbidity rate of patients has also increased because survivors after a critical illness often develop a chronic, persistent critical illness, as well as the so-called post-intensive care syndrome (PICS).

Chronic critical illness (CCI) is a subacute condition that requires a high level of healthcare over an extended period. It most often develops after 14 days of stay in the ICU. Its characteristics are prolonged hospital stays, great patient suffering, high mortality and high consumption of resources. CCI can also be de-

defined as a syndrome, which implies the need for prolonged mechanical ventilation with prolonged weakness of the patient caused by myopathy and neuropathy, then the loss of the patient’s dry body mass and an increase in the percentage of fat, significant neuroendocrine changes, neurological conditions such as delirium and coma, malnutrition, oedema, incontinence, as well as immunosuppression. (1) These patients also often complain of pain, thirst, depression, and anxiety. (1) Persistent critical illness (PCI) has also been de-

✉ Adresa za dopisivanje:

Marina Boboš, MD, Masarikova 2a, Pančevo, Srbija,
e-mail: marinamorisana@gmail.com

scribed as a subgroup of CCI when the fundamental health problem for which the patient was admitted to the ICU has been resolved. However, there is still a need for intensive treatment. (2) PICS represents all residual health problems that patients have after discharge from the hospital and who stayed in the ICU during hospitalization and is most often linked to CCI. (3) All three groups of patients have joint chronic inflammation, immunosuppression and catabolism, which leads to organic dysfunction and general weakness of the organism. (3)

Numerous publications have shown that functional deterioration of patients is associated with immobility, pharmacological treatment and mechanical ventilation during ICU stay. (4–6) One of the ways to examine the quality of life after a critical illness and stay in the ICU is by using adequate epidemiological questionnaires.

In our observational pilot study, we wanted to examine whether a shorter stay in the ICU (less than 14 days) affects the patient's quality of life after discharge from the hospital.

Materials and method

We looked at surviving patients who stayed in the surgical ICU of our institution during May 2022. The data was collected using the health information system (HIS) and the patient's medical history. The Short Form Quality of Life 36 epidemiological questionnaire (SF-36 QoL) was filled out during a telephone conversation with each patient. Apart from the basic data about the patient (gender, age, comorbidities), the database includes the type of operation, need for surgical re-intervention, transfusion, hemodynamic support, need for mechanical ventilation, administration of sedatives or neuroleptics, proven in-hospital infection, acute kidney injury, CPR,... The database also included patient responses as part of the SF-36 QoL questionnaire. The collected data were statistically processed.

Results

During May 2022, a total of 31 patients stayed in the ICU of our institution. When writing this paper, treating one complex patient is still ongoing. Three of them died during their stay in the hospital. Five patients were excluded from further analysis since they spent less than 48 hours in the ICU. Six of the remaining 22 patients did not fill out the SF-36 QoL questionnaire, so statistical data refer to 16 patients for whom complete information was obtained.

Basic patient characteristics, type of surgery, and complications are presented in Table 1.

The average hospitalization of these patients was 15.3 days (from 7 to 41 days). The patient's stay in the ICU lasted an average of 4.7 days (from 2 to 10 days). After treatment in the ICU, four patients continued

TABLE 1. GENERAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS, TYPE OF SURGERY AND COMPLICATIONS
TABLICA 1. OPĆE KARAKTERISTIKE PACIJENATA, VRSTA OPERACIJE I KOPLIKACIJE

Gender, male / Spol, muški	8 (50%)
Age yrs. / Starost u godinama	63.4 (41 to 80)
Chronic diseases / Kronične bolesti	15 (93.7%)
Number of chronic diseases / Broj prisutnih kroničnih bolesti	
0	1 (6.3%)
1	6 (37.5%)
2+	9 (56.2%)
Hypertension / Visok krvni tlak	15 (93.7%)
Obesity / Pretilost	1 (6.3%)
Asthma/chronic obstructive pulmonary disease / Astma/kronična opstruktivna bolest pluća	2 (12.5%)
Diabetes Mellitus / Dijabetes	2 (12.5%)
Coronary disease / Koronarna bolest	1 (6.3%)
Hypothyroidism / Hipotireoza	2 (12.5%)
Other / Drugo	6 (37.5%)
Surgery / Operacija	
Colorectal / Kolorektalna	6 (37.5%)
Upper gastrointestinal tract / Gornji probavni sustav	2 (12.5%)
Liver / Jetra	3 (18.7%)
Other / Drugo	5 (31.3%)
Complications / Komplikacije	
Reintervention / Reintervencija	0 (0%)
Infection / Infekcija	3 (18.7%)
Need for vasopressors / Potreba za vazopresorima	2 (12.5%)
Need for sedatives / Potreba za sedativima	6 (37.5%)
Cardiopulmonary resuscitation / Kardiopulmonalna reanimacija	1 (6.3%)

their treatment in the semi-intensive care unit (SICU), lasting 2 to 14 days. When asked what bothered them the most during their stay in the ICU, former patients gave the most common answers: inability to communicate with loved ones, inability to eat and drink, and prolonged immobility. Only one person complained about the urinary catheter.

When it comes to the answers to the questions from the SF-36 QoL questionnaire for the assessment of the quality of life, according to the scoring rules, the numerical value of each answer is determined on a scale from 0 to 100, where 0 represents the lowest and 100 the highest possible level of functionality of the patient. The response values were then combined into eight domains of the patient's overall health status, and finally, an average value was determined for each domain. The change in general health was calculated by a special algorithm that includes the results of each of the eight domains. Obtained values of 50 and lower were considered significant. The results of the questionnaire are shown in Table 2.

General health was significantly impaired in a total of 4 (25%) patients and was associated with male gender (3

TABLE 2. THE RESULTS OF THE SHORT FORM QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE 36 FOR EACH PATIENT
 TABLICA 2. REZULTATI UPITNIKA O KVALITETI ŽIVOTA KRATKOG OBLIKA 36, ZA SVAKOG PACIJENTA

Patient	Physical functioning / Fizičko funkcioniranje	Role limitations due to physical health / Ograničenja uslijed fizičkog zdravlja	Role limitations due to emotional problems / Ograničenja uslijed emotivnih problema	Energy/fatigue / Energija, umor)	Emotional well-being / Emotivno zdravlje)	Social functioning / Društveno funkcioniranje)	Pain / Bol	General health / Opće zdravlje)	Health change / Promjena zdravstvenog stanja
1	80	50	100	85	84	87.5	100	90	100
2	75	50	0	55	48	50	90	60	75
3	65	50	100	85	84	75	57.5	55	75
4	95	100	100	85	92	100	100	75	100
5	65	50	100	75	96	100	90	85	100
6	50	0	100	45	76	100	67.5	45	75
7	100	100	100	80	92	100	100	85	100
8	60	25	100	50	72	75	77.5	50	75
9	70	25	100	70	88	100	100	60	75
10	75	75	100	75	84	100	100	60	75
11	95	100	100	85	96	100	100	75	100
12	90	100	100	60	72	87.5	77.5	75	75
13	40	25	100	35	68	50	45	10	50
14	75	100	100	70	72	75	77.5	70	75
15	65	100	100	50	84	87.5	80	60	100
16	70	75	33.3	50	68	87.5	67.5	40	50

vs. 1), age (three of them were over 70 years old), ASA III status (all of them), prolonged duration of the entire hospitalization (12, 15, 16 and 23 days), as well as the extent of the operation (subtotal gastrectomy, suture of the urinary bladder, proctosigmoidectomy, and abdominal perineal resection). Interestingly, the length of stay in the ICU in these four patients was 2, 3, 7 and 8 days, respectively, which means that two patients spent less time in the ICU than the average length of stay in the ICU for the examined group of patients.

Finally, some degree of change in the general condition was observed in 8 patients (50%) in the past year (which includes hospitalization). A significant change was observed only in two (12.5%) of them. One of them was a 71-year-old male, ASA III status, who stayed in the ICU for seven days after the suture of the urinary bladder. He did not stay in the SICU, and his total hospitalization lasted 15 days. The second patient was a 59-year-old male, ASA III status, who stayed in the ICU for three days after gastrectomy. He did not stay in the SICU, and the total hospitalization lasted 23 days.

When asked what helped them the most in their recovery, former patients singled out the most important, the support of family and close people (nine of them), as well as adequate care during their stay in the hospital (five of them), daily physical activity appropriate to their current state of health (four of them), as well as a positive attitude towards recovery (three of them).

Discussion

Patients who survive a critical illness or spend a long time in the ICU often have various functional impair-

ments that persist during the first year after hospitalization but sometimes longer.

In one Spanish epidemiological observational study from 2020, which referred to 91 surviving patients after severe COVID-19 infection and ICU stay, 67% of patients had a reduced health-related quality of life in the first six months after hospitalization. (7) 63% of respondents also reported a worsening of their functional status. Advanced age, male sex, need for mechanical ventilation during ICU stay, duration of mechanical ventilation, length of ICU stay and length of hospital stay were associated with a decreased quality of life and decreased functional status at 6 months after ICU admission, or both. (7) This study used the EuroQol Group Association five-domain, three-level questionnaire (EQ-5D-3L), which differs from the questionnaire used in our study. However, what is common in the results presented in this and our study is that male gender, age, and length of hospital stay positively correlate with decreased quality of life after an ICU stay.

In patients who have stayed in the ICU for a long time, muscle weakness persists even after discharge from the hospital due to a decrease in muscle mass, a decrease in muscle contractility, but also alterations in the activity of motor neurons. During the recovery phase, while catabolic processes in the body recede and protein synthesis increases, a certain degree of muscle atrophy remains, which indicates possible anabolic resistance and defects in muscle mass repair in patients after a critical illness. (8)

The most significant percentage (50%) of the limitations of our patients was related to physical limita-

tions, such as the inability to walk longer than a kilometer or climb stairs to the third floor. Many needed the help of another person to perform daily household chores. Handgrip dynamometry measures isometric muscle strength and can be used as a quick diagnostic test of muscle weakness. However, since we conducted phone conversations with our patients, this test was not performed on them.

No pharmacological solutions exist for persistent muscle weakness after critical illness. The emphasis is on adequate nutritional support and physical rehabilitation. (9,10). Our patients received nutritional support in the perioperative period according to the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol guidelines. (11) All our patients received physical therapy daily during their ICU stay, which is very important for the acute course of the disease and the recovery period.

One of the common symptoms in people with PICS is respiratory dysfunction, especially in people who have suffered acute respiratory distress syndrome (ARDS) of any etiology. Inadequate, extensive, prolonged inflammation and remodeling lead to residual lung damage, which can cause long-term respiratory weakness. (3) Radiologically, after one year of ARDS, more than 50% of patients have persistent ground-glass opacities in the lungs, while the infiltrates in the parenchyma generally disappear. (12) Interestingly, spirometry findings in these patients are satisfactory, with mild functional impairment of both obstructive and restrictive type, which is not correlated with radiological findings. (12) Assessment of patients' physical function is performed using the six-minute walk test and usually shows significant physical limitation. (13) Since this does not correlate with radiological findings, physical limitations are attributed to concomitant cardiac dysfunction, muscle weakness, and neuromyopathy. As much as half of the subjects in our study had a significant physical limitation (Table 2, third column), which is assumed to be unrelated to respiratory complications during the ICU stay since the majority did not receive prolonged mechanical ventilatory support.

Patients who stay in the ICU have an increased risk of cognitive impairment, functional disability, and dementia. (14) Our respondents did not show significant changes in emotional health, social functioning, or limitations due to emotional problems. One prospective study showed that as many as 40% of ICU patients, regardless of the reason for admission to the ICU, showed reduced cognitive function three months after hospital discharge. The cognitive deficit was present even after 12 months, significantly reducing the quality of life of these patients. (15) Different tests are used to diagnose dementia, such as the MiniMental State Examination (MMSE) and The Montreal Cognitive Assessment (MoCA). However, the nature of these tests is such that they cannot be performed over the

phone. Therefore, our subjects were not tested for the presence of dementia.

Conclusion

The results of this pilot study indicate the occurrence of the syndrome after intensive treatment in our sample of patients. As the sample is small, more extensive studies are needed to confirm or refute the claim that even a stay shorter than 14 days in intensive care units can lead to a significant change in health status and the emergence of post-intensive care syndrome in critically ill patients.

REFERENCES

1. Nelson J, Cox C, Hope A, Carson S. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(4):446–54.
2. Darvall JN, Boonstra T, Norman J et al. Persistent critical illness: baseline characteristics, intensive care course, and cause of death. *Crit Care Resusc* 2019;21(2):110–8.
3. Voiriot G, Oualha M, Pierre A et al. Chronic critical illness and post-intensive care syndrome: from pathophysiology to clinical challenges. *Ann of Intensive Care* 2022;12:58.
4. Dowdy DW, Eid MP, Sedrakyan A, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Herridge MS, et al. Quality of life in adult survivors of critical illness: a systematic review of the literature. *Intensive Care Med* 2005;31(5):611–20.
5. van der Schaaf M, Beelen A, Dongelmans DA, Vroom MB, Nollet F. Functional status after intensive care: a challenge for rehabilitation professionals to improve outcome. *J Rehabil Med* 2009;41(5):360–6.
6. van der Schaaf M, Beelen A, Dongelmans DA, Vroom MB, Nollet F. Poor functional recovery after a critical illness: a longitudinal study. *J Rehabil Med* 2009;41(13):1041–8.
7. Taboada M, Moreno E, Cariñena A et al. Quality of life, functional status, and persistent symptoms after intensive care of COVID-19 patients. *Br J Anaesth* 2021;126(3):e110–e113.
8. Walsh CJ, Batt J, Herridge MS, Mathur S, Bader GD, Hu P, et al. Transcriptomic analysis reveals abnormal muscle repair and remodeling in survivors of critical illness with sustained weakness. *Sci Rep* 2016;6:29334.
9. Rosenthal MD, Vanzant EL, Moore FA. Chronic critical illness and PICS nutritional strategies. *J Clin Med* 2021;10(11):2294.
10. Connolly B, Salisbury L, O'Neill B, Geneen L, Douiri A, Grocott MP, et al. Exercise rehabilitation following intensive care unit discharge for recovery from critical illness: executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;7(5):520–6.
11. Altman AD, Helpman L, McGee J et al. Enhanced recovery after surgery: Implementing a new standard of surgical care. *CMAJ* 2019;191(17):E469.
12. Masclans JR, Roca O, Munoz X, Pallisa E, Torres F, Rello J, et al. Quality of life, pulmonary function, and tomographic scan abnormalities after ARDS. *Chest* 2011;139(6):1340–6.
13. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(8):683–93.
14. Chou CH, Lee JT, Lin CC, Sung YF, Lin CC, Muo CH, et al. Septicemia is associated with increased risk for dementia: a population-based longitudinal study. *Oncotarget* 2017;8(48):84300–8.
15. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013;369(14):1306–16.



Prikaz slučaja | Case report

Elektrolitski disbalans u sindromu kratkog crijeva

Electrolyte imbalance in short bowel syndrome

Antonia Bulić Miljak¹✉, Višnja Nesek Adam^{1,2,3}

¹ Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska

² Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

³ Fakultet za dentalnu metankog dicinu i zdravlje, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

Deskriptori

SINDROM KRATKOG CRIJEVA;
ELEKTROLITSKI DISBALANS;
MULTIDISCIPLINARNI TIM

Descriptors

SHORT BOWEL SYNDROME;
ELECTROLYTE IMBALANCE;
MULTIDISCIPLINARY TEAM

SAŽETAK. Sindromom kratkog crijeva nazivamo malapsorpcijski poremećaj koji najčešće nastaje sekundarno kao posljedica opsežne resekcije tankog crijeva. Klinički simptomi ovise o proširenosti operacijskog zahvata i mjestu resekcije kao i o sposobnosti ostatnog crijeva da funkcionalno kompenzira. Sindrom kratkog crijeva je povezan s značajnim morbiditetom i mortalitetom, no unatoč brojnim komplikacijama, multidisciplinarnim pristupom u liječenju moguće je postići primjerenu stabilizaciju bolesnika i omogućiti im određenu kvalitetu života. U ovom radu prikazujemo slučaj 75-godišnje bolesnice koja je u 2 navrata podvrgnuta resekciji crijeva s formiranjem trajne jejunostome što je rezultiralo sindromom kratkog crijeva koji se manifestirao učestalim dehidracijama, elektrolitskim poremećajima i infekcijama koje su zahtijevale učestalo bolničko liječenje tijekom kojeg se stanje bolesnice kompliciralo akutnim respiracijskim zatajenjem. Prikaz bolesnice nedvojbeno potvrđuje važnost multidisciplinarnog pristupa u liječenju bolesnika sa sindromom kratkog crijeva.

SUMMARY. Short bowel syndrome is a malabsorption disorder that usually occurs secondary to extensive resection of the small intestine. Clinical symptoms depend on the extent of the surgical intervention and the site of resection, as well as on the ability of the rest of the intestine to compensate functionally. Short bowel syndrome is associated with significant morbidity and mortality, but despite numerous complications, with a multidisciplinary approach to treatment, it is possible to achieve adequate patient stabilization and provide them with a certain quality of life. In this paper, we present the case of a 75-year-old female patient who underwent 2 extensive intestinal resections with the formation of a permanent jejunostomy, which resulted in short bowel syndrome, which was manifested by frequent dehydration, electrolyte disturbances, and infections that required frequent hospital treatment, during which the patient's condition was complicated by acute respiratory failure. This case report undoubtedly confirms the importance of a multidisciplinary approach in the treatment of patients with short bowel syndrome.

Sindromom kratkog crijeva nazivamo malapsorpcijski poremećaj koji najčešće nastaje sekundarno kao posljedica opsežne resekcije crijeva. Intestinalna ishemija uslijed venske ili arterijske mezenterijalne tromboze te embolija mezenterijalne arterije se smatraju jednim od najčešćih uzroka opsežne resekcije crijeva. Drugi uzroci uključuju multiple resekcije crijeva uslijed Chronove bolesti, radijacijskog enteritisa, traume, zapetljaja crijeva ili tumora. Sindrom kratkog crijeva se najčešće definira duljinom ostatnog crijeva nakon učinjene resekcije. Bolesnici koji imaju manje od 200 cm rezidualnog tankog crijeva (manje od 1/3 jejunalo-ilealnog segmenta) najčešće razviju intestinalno zatajenje koje se manifestira nedostatnim intestinalnim apsorpcijskim kapacitetom mikronutrijenata, makronutrijenata, elektrolita i vode te je potrebna nadomjesna nutricionalna terapija.¹ Budući da je sindrom kratkog crijeva povezan sa smanjenim preživljenjem, a bolesnici su često starije životne dobi, anamnestički opterećeni brojnim pridruženim komorbiditetima, samo liječenje takvih bolesnica predstavlja izazov i

zahtjeva multidisciplinarni pristup i suradnju. U ovom radu prikazujemo 75 – godišnju bolesnicu koja je zbog opsežne resekcije crijeva razvila sindrom kratkog crijeva, s razvojem opetovanih dehidracija praćenih teškim elektrolitskim poremećajima, infektivnim zbivanjima i razvojem akutnog zatajenja disanja.

Prikaz bolesnice

Bolesnica u dobi od 75 godina, koja boluje od arterijske hipertenzije, šećerne bolesti i kojoj je učinjena histerektomija i adneksotomija, provedeno zračenje i kemoterapija zbog planocelularnog karcinoma, primljena je putem hitne službe zbog sumnje na akutni koronarni sindrom. Tijekom hospitalizacije na Klinici za unutarnje bolesti razvija kliničku sliku akutnog abdomena uslijed ulještenja ventralne kile. Intraoperacij-

✉ Adresa za dopisivanje:

Antonia Bulić Miljak, dr. med.,
Sveti Duh 64, 10000 Zagreb, Hrvatska; e-pošta: toniabolic@gmail.com

ski je nađena gangrena tankog crijeva koja je zahtjevala odstranjenje cijelog ileuma i dijela jejunuma. Učinjena je resekcija navedenog dijela tankog crijeva s formiranjem jejunostome. Daljnji tijek liječenja se komplicirao pogoršanjem intraabdominalnog statusa te se 30. poslijeoperacijskog dana pristupilo relaparotomiji. Eksplozacijom je verificirana gangrena ostatnog dijela tankog crijeva te je ponovno učinjena resekcija ostatnog dijela jejunuma s formiranjem terminalne jejunostome. Nakon 2 ekstenzivne resekcije crijeva bolesnici je preostalo 30-tak cm tankog crijeva. Nakon poslijeoperacijske stabilizacije stanja bolesnice u jedinici intenzivnog liječenja, daljnji tijek liječenja se odvijao na odjelu. Bolesnica je otpuštena na kućno liječenje gdje se volumski status nije odgovarajuće pratio. Budući da u kronično liječenje bolesnice nisu na vrijeme uključeni gastroenterolog i nutricionist, bolesnica se u 2 navrata javljala u hitnu službu zbog dehidracije, elektrolitskog poremećaja, akutnog zatajenja bubrega i potrebe za intenzivnim liječenjem. Tada je klinički i laboratorijski potvrđena dijagnoza sindroma kratkog crijeva.

Tijekom posljednje hospitalizacije u našoj ustanovi bolesnica je primljena u jedinicu intenzivnog liječenja teško narušenog općeg stanja, somnolentna, dehidrirana, oligurična, niskih vrijednosti tlaka, nemjerljive periferne saturacije kisikom, cijanotičnih okrajina. Laboratorijski nalazi su ukazivali na metabolički poremećaj u vidu metaboličke alkaloze, hiponatrijemije, hipokalijemije, hipokloremije, hipoproteinemije s nižim vrijednostima pokazatelja koagulacije (tablica 1.). Zbog verificiranog apscesa u prednjoj trbušnoj stijenci, bolesnica je nakon kratkotrajne prijeoperacijske pripreme podvrgnuta hitnom operacijskom zahvatu. Postavljen je invazivni monitoring arterijskog tlaka, centralni venski kateter, započeta je nadoknada volumena kristaloidnim otopinama i korekcija elektrolita. Koagulacijski pokazatelji su korigirani pripravcima svježe smrznute plazme. Zbog nestabilnosti krvnog tlaka, uvedena je minimalna inotopna potpora noradrenalinom. Operacijski zahvat je protekao bez većih komplikacija, učinjena je incizija apscesa, toaleta trbušne šupljine i postavljen je abdominalni dren. Iz uzetih uzoraka rane, nazofarinska i urina mikrobiološki su izolirani uzročnici: *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* ESBL OXA – 48, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecium* (VRE), *Candida nonalbicans* zbog čega je provedeno antibiotsko liječenje prema nalazu antibiograma (Meropenem, Fosfomicin, Vankomicin, Fluconazol). Izračunate su dnevne nutritivne potrebe bolesnice koje su iznosile 1750 kcal (80 g proteina, 55 g lipida, 300 g ugljikohidrata). Započeta je enteralna prehrana s pripravcima koji sadrže hidrolizirane proteine (peptide) bez vlakana. Kalorijske potrebe su uz enteralnu prehranu zadovoljene i parenteralnim pripravcima uz primjenu do-

TABLICA 1. LABORATORIJSKI NALAZI PRED PRIJEM U JEDINICU INTENZIVNOG LIJEČENJA

TABLE 1. LABORATORY FINDINGS BEFORE ADMISSION TO THE INTENSIVE CARE UNIT

Laboratorijski parametri Laboratory parameters	Vrijednost (prijem) At the time of admission	Jedinica Unit	Referentni interval Reference interval
pH	7,686		7,35–7,45
pCO ₂	5,05	kPa	4,7–6,4
pO ₂	28,8	kPa	10–13,4
BE	21,5		–2–3
Ukupni bikarbonati / Bicarbonates	35,6	mmol/L	23–27
SaO ₂	0,997		0,94–0,98
Leukociti / Leukocytes	12,4		3,4–9,7 x10 ⁹ /L
Eritrociti / Erythrocytes	3,69		3,86–5,08x10 ¹² /L
Hemoglobin / Haemoglobin	111	g/L	119–157
Hematokrit / Hematocrit	0,334		0.356–0.470 L/L
Trombociti / Thrombocytes	409		158–424 x 10 ⁹ /L
PV / Prothrombin time	42	%	>70%
GUK / Blood glucose	16,2	mmol/L	3,9–5,6
Ureja / Urea	17,1	mmol/L	2,8–8,3
Kreatinin / Creatinine	421	micromol/L	49–90
Natrij / Sodium	128	mmol/L	137–146
Kalij / Potassium	2,9	mmol/L	3,9–5,1
Klor / Chloride	57	mmol/L	97–108
Kalcij / Calcium	1,46	mmol/L	2,14–2,53
Magnezij / Magnesium	0,40	mmol/L	0,65–1.05
Fosfat / Phosphates	0,8	mmol/L	0.79–1,42
Ukupni proteini / Serum total proteins	42	g/L	66–81
Albumini / Albumins	21	g/L	41–51

datnih vitamina i albumina. Međutim, po uspostavi i povećanju volumena enteralnog unosa, bolesnica je imala velike gubitke na jejunostomu, u prosjeku od 1500–2000 ml volumena tekućeg sadržaja, u jednom navratu čak i do 3400 ml. Zahtjevala je obilan volumenski parenteralni unos. Konzultiran je gastroenterolog koji je preporučio antimotilitetni lijek loperamid. Bolesnicu je, s obzirom na kompleksnost liječenja i potrebu za multidisciplinarnim pristupom u liječenju sindroma kratkog crijeva, uputio u ekspertni centar. Daljnji tijek liječenja se komplicirao plućnim komplikacijama, razvojem pneumonije, pleuralnih izljeva i zatajenja disanja što je zahtijevalo potpurnu neinvazivnu ventilaciju i evakuaciju izljeva. Enteralni unos je morao biti u cijelosti obustavljen radi velike želučane retencije. S obzirom na navedeno bolesnica je imala indikaciju za trajnu parenteralnu prehranu.

Zbog razvoja plućnih komplikacija bolesnica je premještena u ustanovu specijaliziranu za plućne bolesti gdje je provela 20 dana. U trenutku premještanja bolesnica je bila uredne svijesti, hemodinamski i ritmološki stabilna, elektrolitski primjereno nadoknađena, uz suportivnu oksigenoterapiju 2 L/min. (tablica 2.). Tijekom hospitalizacije, u konzultaciji s gastroenterologom i nutricionistom, bolesnici je uvedena totalna parenteralna prehrana preko trajnog centralnog venskog katetera uz minimalan unos enteralnih pripravaka.

Glavni simptomi sindroma kratkog crijeva uključuju proljev, dehidraciju, gubitak težine, nedostatak hranjivih tvari, umor i poteškoće s rastom i razvojem kod djece. Ovi simptomi mogu značajno utjecati na kvalitetu života pacijenta.

Liječenje sindroma kratkog crijeva obuhvaća multidisciplinarni pristup koji uključuje dijetalne promjene, nadomjesnu terapiju tekućinom i hranjivim tvarima, upotrebu lijekova za kontrolu simptoma, kao i praćenje i podršku od strane stručnjaka kao što su gastroenterolozi, nutricionisti i farmaceuti.

Rasprava

Sindrom kratkog crijeva je povezan sa smanjenim preživljavanjem i značajno narušenom kvalitetom života. Rizični čimbenici koji povećavaju smrtnost uključuju kratak ostatni dio tankog crijeva, posebice jejunalnog dijela i infarkt mezenterijalne arterije kao primarni uzrok. Pristup svakom bolesniku treba biti individualiziran budući da bolesnikove potrebe ovise o težini kliničke slike i tipu crijevne resekcije.

Postoje 3 tipa crijevne resekcije koje dovode do sindroma kratkog crijeva: jejunolo-količna anastomoza gdje je većina ili cijeli ileum odstranjen s djelomično očuvanim kolonom; krajnja jejunostoma gdje postoji dio jejunuma, ali ileum i kolon su u potpunosti odstranjeni i crijevo završava s jejunumom; jejunolo-ilealna anastomoza gdje je dominantna resekcija jejunu-

TABLICA 2. LABORATORIJSKI NALAZI U TRENUTKU PREMJEŠTAJA U SPECIJALNU BOLNICU ZA PLUĆNE BOLESTI

TABLE 2. LABORATORY FINDINGS AT THE TIME OF TRANSFER TO THE SPECIAL HOSPITAL FOR PULMONARY DISEASES

Laboratorijski parametri Laboratory parameters	Vrijednost (premjestaž) At the time of transfer	Jedinica Unit	Referentni interval Reference interval
pH	7,34		7,35–7,45
pCO ₂	8,6	kPa	4,7–6,4
pO ₂	18,3	kPa	10–13,4
BE	8,3		–2–3
Ukupni bikarbonati / Bicarbonates	33,3	mmol/L	23–27
SaO ₂	0,99		0,94–0,98
Leukociti / Leukocytes	4,3		3,4–9,7 x10 ⁹ /L
Eritrociti / Erythrocytes	2,91		3,86–5,08x10 ¹² /L
Hemoglobin / Haemoglobin	92	g/L	119–157
Hematokrit / Hematocrit	0,27		0.356–0.470 L/L
Trombociti / Thrombocytes	152		158–424 x 10 ⁹ /L
PV / Prothrombin time	92	%	>70%
GUK / Blood glucose	7,2	mmol/L	3,9–5,6
Ureja / Urea	8,7	mmol/L	2,8–8,3
Kreatinin / Creatinine	71	micromol/L	49–90
Natrij / Sodium	141	mmol/L	137–146
Kalij / Potassium	3,4	mmol/L	3,9–5,1
Klor / Chloride	92	mmol/L	97–108
Kalcij / Calcium	1,9	mmol/L	2,14–2,53
Magnezij / Magnesium	0,67	mmol/L	0,65–1.05
Fosfat / Phosphates	0,85	mmol/L	0.79–1,42
Ukupni proteini / Serum total proteins	47	g/L	66–81
Albumini / Albumins	29	g/L	41–51

ma, ali očuvano je više od 10 cm terminalnog ileuma i cijelo debelo crijevo je intaktno.

Klinički simptomi sindroma kratkog crijeva ovise o mjestu resekcije i sposobnosti ostatnog crijeva da funkcionalno kompenzira što je posebno izraženo tijekom prve dvije godine nakon resekcije. Ishodi bolesnika su bolji za jejunalnu nego ilealnu resekciju jer se ileum može strukturno i funkcijski prilagoditi dok se jejunum prilagođava samo funkcijski. Ulazak nutrijcijskih tvari pokreće povratnu spregu poznatu kao „ilealna kočnica“ koja usporava pražnjenje crijeva i odgađa pražnjenje želuca te dovodi do povećane apsorpcije nutrijcijskih tvari. Takav kompenzacijski mehanizam ne postoji kod jejunuma. Ishodi su također bolji kod bolesnika kod kojih je sačuvano debelo crijevo jer debelo crijevo pomaže usporenom prijelazu sadržaja u lumen crijeva i može kompenzirati smanjenje apsorpcije tekućine i ugljikohidrata u jejunum. Budući da duljina tankog crijeva u čovjeka varira, klasifikacija sindroma kratkog crijeva prema duljini ostatnog crijeva je samo informativna.² Mjesto resekcije tankog crijeva, očuvanje uzlaznog debelog crijeva i ileocekalne valvule su važni prognostički čimbenici.³

Kod naše bolesnice resekcijski zahvat gangrenoznog crijeva je učinjen dvaput. Reseciran je cijeli ileum i dio jejunuma te je formirana terminalna jejunostoma što je za bolesnicu nepovoljnije s obzirom da kompenzacijski mehanizam kod ostanog jejunuma ne postoji. S obzirom na opetovane dehidracije bolesnice praćene elektrolitnim poremećajima u vidu hiponatrijemije, hipokalijemije, hipokloremije, hipomagnezijemije, hipokalcijemije, hipoalbuminemije, u bolesnice je dijagnosticirano intestinalno zatajenje što je indikacija za trajnu parenteralnu prehranu. Smatra se da je totalna parenteralna prehrana potrebna u bolesnika s ostatnom duljinom tankog crijeva manjom od 120 cm u kontinuitetu ili u bolesnika koji apsorbiraju manje od jedne trećine peroralnog unosa⁴⁻⁵. Unatoč tome što je totalna parenteralna prehrana bolesnicima sa sindromom kratkog crijeva od životnog značaja, komplikacije su brojne i pridonose smrtnosti takvih bolesnika (5–20%). Komplikacije vezane uz kateter za primjenu parenteralne prehrane uključuju infekcije povezane s kateterom, nastajanje infektivnih „metastaza“ poput endokarditisa, osteomijelitisa i razvoja sepse. Takvi bolesnici u prosjeku razviju 0,34 epizode bakterijemije u godini dana. Druga najčešća komplikacija vezana uz kateter je okluzija katetera trombom, precipitatom primjenjenih lijekova ili otopina kao i mehaničke komplikacije. Hepatobilijarne komplikacije uključuju steatozu jetre, kolestazu, cirozu jetre i kolelitijazu što se pripisuje višku lipida u parenteralnim pripravcima, te bakterijskom prerastanju tankog crijeva i nastanku sepse. Komplikacije vezane uz metaboličke i bubrežne

bolesti uključuju osteoporozu, osteopeniju, osteomalaciju, nefrolitijazu, hiperoksaluriju, akutno i kronično zatajenje bubrega.⁵⁻⁶ Hiperfagija, koja se u sindromu kratkog crijeva potiče, kod naše bolesnice s proksimalnom jejunostomom, može imati oprečni učinak jer stimulira sekreciju vode, što zahtjeva redoviti monitoring elektrolita i volumnog statusa. Važna je uporaba oralnih izotoničnih rehidracijskih otopina s minimalnom koncentracijom natrija od 90 mEq/L za postizanje optimalne hidracije i smanjenja parenteralne nadoknade. Bolesnicima koji su na parenteralnoj prehrani kao naša bolesnica važno je redovito mjeriti vitaminski i mineralni status posebno cinka, selenija, bakra, vitamina D, E, K, A kao i vitamina B12 koji se mora nadoknađivati kod resekcija terminalnog ileuma većih od 60 cm. Naša bolesnica je imala 3 čimbenika rizika povezana s nepovoljnim ishodom sindroma kratkog crijeva – dob starija od 60 godina, terminalna jejunostoma i anamneza karcinomske bolesti. U slučaju ove bolesnice, nepravovremena uključenost svih članova tima je postepeno dovela do još težih komplikacija čime se sindrom kratkog crijeva potvrđuje kao entitet koji sa sobom nosi određene medicinske i logističke izazove, kako za primarnu tako i za sekundarnu zdravstvenu zaštitu.

Zaključak

Sindrom kratkog crijeva je povezan s razvojem brojnih komplikacija i smanjenim preživljavanjem. Uključuje multidisciplinarni pristup bolesniku, pravodobno dijagnosticiranje i individualizirano liječenje s obzirom na varijabilnost kliničke slike ovisno o tipu resekcije. Unatoč brojnim komplikacijama, moguće je postići primjerenu stabilizaciju bolesnika i omogućiti im određenu kvalitetu života.

LITERATURA

1. *Buchman*. Short-Bowel Syndrome – Gastroenterology Division, Northwestern University Medical School, Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, 2005. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2005;3:1066–1070.
2. *Matarese, Jeppesen, O'Keefe*. Short Bowel Syndrome in Adults: The Need for an Interdisciplinary Approach and Coordinated Care – Journal of Parenteral and Enteral Nutrition; Volumen 38 Supplement 1, May 2014.
3. *Cosnes J, Gendre JP, Le Quintrec Y*. Role of the ileocecal valve and site of intestinal resection in malabsorption after extensive small bowel resection. *Digestion* 1978; 18:329–36.
4. *Marino IR, Lauro A*. Surgeon's perspective on short bowel syndrome: Where are we? *World J Transplant* 2018;8:198–202.
5. *Jeppesen PB*. Spectrum of Short Bowel Syndrome in Adults: Intestinal Insufficiency to Intestinal Failure. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*; Volume 38 Supplement 1, 2014.
6. *Iyer K, DiBaise JK, Rubio-Tapia A*. AGA Clinical Practice Update on Management of Short Bowel Syndrome: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2022;20: 2185–94.



Prikaz slučaja | Case report

Monitoriranje moždane oksigenacije

Brain oxygenation monitoring

Miljenko Crnjaković¹

¹Zavod za neurologiju, Klinička bolnica „Dubrava“

Deskriptori

CEREBRALNA OKSIGENACIJA;
JUGULARNA VENSKA SATURACIJA KISIKOM;
PARCIJALNI TLAK O₂ U MOŽDANOM TKIVU;
NEAR-INFRACRVENA SPEKTROSKOPIJA

Descriptors

CEREBRAL OXYGENATION;
JUGULAR VENOUS SATURATION;
BRAIN TISSUE OXYGEN TENSION;
NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY

SAŽETAK. Održavanje adekvatne opskrbe mozga kisikom sukladno metaboličkim potrebama ključan je korak u zbrinjavanju pacijenta s akutnom ozljedom mozga u okviru Jedinice intenzivnog liječenja (JIL), bilo da se radi o pacijentima s traumatskom ozljedom mozga (eng. Traumatic brain injury, TBI), intracerebralnim (ICH) ili subarahnoidalnim krvarenjem (SAH), odnosno o perioperativnom zbrinjavanju pacijenata u okviru neurokirurških, kardiokirurških ili zahvata vaskularne kirurgije. Ti su pacijenti pod povećanim rizikom razvoja sekundarne ozljede mozga posljedično hipoksiji i ishemiji. Upravo je s ciljem sprječavanja sekundarne ozljede mozga započeto s monitoriranjem moždane oksigenacije. Dostupne se metode mogu podijeliti na neinvazivne – trenutno je jedina dostupna near-infracrvena spektroskopija (NIRS), i invazivne poput monitoriranja jugularne venske saturacije kisikom (SjvO₂) i monitoriranja parcijalnog tlaka kisika u moždanom parenhimu (PtiO₂). Svaka od metoda ima svoje prednosti, ali i nedostatke, uz mjesto u kliničkom radu, te će isti uz opis metode i kliničku primjenu biti prikazani u ovom radu.

SUMMARY. Maintaining an adequate oxygen supply to the brain in accordance with metabolic needs is a key step in the management of patients with acute brain injury in the Intensive Care Unit (ICU), whether they are patients with traumatic brain injury (TBI), intracerebral (ICH) or subarachnoid hemorrhage (SAH), or during the perioperative care of patients in whom neurosurgical, cardiosurgical or vascular surgery procedures are planned. These patients are at increased risk of developing secondary brain injury as a result of hypoxia and ischemia. Brain oxygenation monitoring was developed with the aim of preventing secondary brain injury. Available methods can be divided into non-invasive – currently the only one available is near-infrared spectroscopy (NIRS), and invasive such as monitoring of jugular venous oxygen saturation (SjvO₂) and monitoring of the partial pressure of oxygen in the brain parenchyma (PtiO₂). Each of the methods has its own advantages and disadvantages, with its purpose in clinical setting, and the same will be presented in this paper along with the description of the method and its clinical application.

Moždana cirkulacija je normalno regulirana putem nekoliko složenih mehanizama kao što su metabolički, kemijski i neurološki stimulusi, autoregulatorski mehanizmi, te perfuzijski tlak. Iako mozak čini otprilike 2% tjelesne težine, ukupni protok krvi kroz mozak iznosi oko 50/100 ml/g/min što je približno 750 ml ili 10–15% ukupnog minutnog obujma srca u bazalnim uvjetima, a uz to troši i otprilike 20% ukupnog kisika i 25% tjelesne glukoze (1,2). Oko 80% tog protoka usmjereno je u sivu tvar, a 20% u bijelu (2,3). Fiziološke promjene, različite bolesti ili ozljede utječu na moždanu cirkulaciju, a posljedično tome i na zasićenost moždane krvi kisikom. Pacijenti u Jedinicama intenzivnog liječenja (JIL), a s akutnom moždanom ozljedom, pod povećanim su rizikom razvoja sekundarne ozljede mozga posljedično ishemiji, hipoksiji (tj. anoksiji) ili uslijed porasta intrakranijskog tlaka. Upravo je prevencija sekundarne ozljede mozga jedan od primarnih ciljeva monitoriranja moždane oksigenacije. Održavanje adekvatne opskrbe mozga kisikom, sukladno njegovim metaboličkim potrebama, je ključan korak u liječenju pacijenata s akutnom ozljedom

mozga (4). Razvojem medicine i tehnologije, u upotrebu se stavljaju nove metode monitoriranja moždane oksigenacije. Općenito govoreći, tehnike koje se koriste u tu svrhu mogu se podijeliti na neinvazivne i invazivne, te će iste u ovom radu biti ukratko predstavljene, uz mehanizam djelovanja, tehniku izvođenja, moguće prednosti i nedostatke.

Metode

Unutarnja jugularna vena jedna je od glavnih struktura za odvod deoksigenirane krvi iz mozga i površinskih regija glave i vrata. Iz kranijuma izlazi kroz jugularni otvor na bazi lubanje. Iako je krv u jugularnom bulbusu podrijetla objiju moždanih hemisfera (70% ipsilateralne i 30% kontralateralne), smatra se da većina osoba ima dominantnu stranu venske drenaže (5–8).

✉ Adresa za dopisivanje:

Miljenko Crnjaković, <https://orcid.org/0000-0003-3326-6166>
Zavod za neurologiju, Klinička bolnica „Dubrava“,
e-pošta: mcrnjakovi@kdb.hr

U početnom toku nalazi se proširenje unutarnje jugularne vene, a koje se naziva jugularni bulbus.

Monitoriranje jugularne venske saturacija kisikom ($SjvO_2$) invazivna je metoda kojom se intermitentno uzimaju uzorci iz katetera lociranog u jugularnom bulbusu ili kontinuirano uz pomoć fiberoptičkog katetera (9). Jugularni bulbus nalazi se uz bazu lubanje, te se preferira za uzorkovanje krvi. Ako se radi o pacijentima s obostranom moždanom ozljedom, preporuča se postavljanje katetera u unutarnju jugularnu venu s dominantnom drenažom, a što je uglavnom s desne strane (7,10,11). U slučajevima fokalne (žarišne) moždane ozljede, nažalost još se uvijek vode rasprave o tome treba li kateter biti postavljen na stranu ipsilateralnoj ozljedi, bez jasnog konsenzusa (11). $SjvO_2$ se koristi za indirektnu evaluaciju potrošnje kisika moždanog parenhima, a reflektira dinamiku između opskrbe mozga kisikom i njegove potrošnje (11). $SjvO_2$ označava postotak oksigeniranog hemoglobina, a povezan je s opskrbom cijelog mozga kisikom (whole-brain oxygen supply) i njegovom potrošnjom (12). Normalan raspon $SjvO_2$ je 55–75% (13). Prema podacima iz literature, terapijski postupci s ciljem povećavanja cerebralne oksigenacije se predlažu kada $SjvO_2$ padne ispod 50%. U stanjima kada je moždana potrošnja kisika veća od opskrbe vrijednosti $SjvO_2$ bit će snižene (12). Kada moždani protok krvi padne ispod kritičnog praga, postupno dolazi do pada i u moždanoj potrošnji kisika i posljedičnog prelaska s aerobnog na anaerobni metabolizam, a što onda za posljedicu ima porast vrijednosti laktata u krvi. S druge strane, dok je opskrba mozga kisikom veća od njegove potrošnje, vrijednosti $SjvO_2$ će rasti (12).

Dva najčešće korištena sistema u kliničkoj praksi za monitoriranje jugularne venske saturacije kisikom su Abottov i Baxter – Edwardsov sistem. Svaki se sastoji od procesora, optičkog modula i fiber – katetera. Tijekom procesa monitoriranja, svjetlo sastavljeno od dviju ili više valnih duljina (u Baxter – Edwardsovu od dvije, u Abottovu od tri valne duljine) je dostavljeno u krv na željenom mjerenom mjestu preko optičkog vlakna u kateteru. Svjetlost se potom reflektira od eritrocita prema fotoelektričnom senzoru koji se nalazi u drugom optičkom vlaknu. Apsorpcija svjetla ovisi o različitim koncentracijama oksigeniranog hemoglobina u krvi (11,14). Fotosenzor mjeri apsorpciju reflektiranog svjetla na različitim valnim duljinama s $SjvO_2$, što se očituje kao postotak oksigeniranog oksihemoglobina prema ukupnom hemoglobinu.

$SjvO_2$ je metoda koja se često koristi u kliničkoj praksi. Najčešće se radi o pacijentima s traumatskim ozljedama glave, a koji se zbrinjavaju neurokirurškim zahvatima, ili za praćenje kardiokirurških pacijenata (15). Metoda se može koristiti i prilikom praćenja pacijenata s moždanim udarom (16). Neurološki ispadi nerijet-

ka su komplikacija kardiokirurških zahvata, npr. prilikom ugranje kardiopulmonalnih bypassa, a prvenstveno u fazi zagrijavanja nakon hipotermijskog kardiopulmonalnog bypassa (dolazi do $SjvO_2$ desaturacije) (17). Matta i sur. istraživali su učinkovitost intraoperativnog korištenja kateterizacije jugularnog bulbusa s ciljem praćenja pacijenata koji idu na neurokirurški zahvat. Prema njima metoda je brza, praktična i učinkovita u detektiranju cerebralne desaturacije, a kasnije i usmjeravanju prema liječenju (18). Moss i sur. proučavali su koristi $SjvO_2$ mjerenja u pacijenata podvrgnutih postavljanju klipsi na cerebralnih aneurizmama, te su došli do zaključka kako su te vrijednosti, zajedno s vrijednostima serumskih laktata, korisne u praćenju pacijenata sa SAH-om (19).

Relativne kontraindikacije za $SjvO_2$ monitoring su ozljeda cervikalne kralježnične moždine, prisutnost traheostome ili koagulopatije. Komplikacije mogu biti punkcija karotidne arterije, nastanak pneumotoraksa ili ozljeda živčanih struktura vrata. Također, nedostaci pretrage su i rizik nastanka hematoma, koji raste s duljinom monitoriranja, i opasnost razvoja venske tromboze. Također, pretraga je manje osjetljiva na regionalnu (lokalnu) cerebralnu ishemiju i hipoksiju. Niske vrijednosti $SjvO_2$ uvijek govore u prilog smanjenom moždanom protoku krvi, dok uredne vrijednosti ne isključuju regionalnu (udaljenu) ishemiju (12). Nadalje, još neka od ograničenja ove pretrage su kontaminacija uzorka ekstrakerebralnom krvi (otprilike 3% krvi iz jugularnog bulbusa je podrijetla moždanih ovojnica – meningi i mekog oglavka), slabija osjetljivost na infratentorijska zbivanja, prethodno spomenuta manja osjetljivost na lokalnu ishemiju, te lažno negativne visoke vrijednosti $SjvO_2$ radi pomaka ulijevo krivulja disocijacije oksihemoglobina tijekom alkalnih uvjeta (Bohrov efekt) (11).

Monitoriranje pacijalnog tlaka kisika u moždanom parenhimu ($PtiO_2$) invazivna je metoda mjerenja moždane oksigenacije, pomoću koje se prate parcijalni tlak kisika, temperatura i pH moždanog tkiva pomoću implantiranih mikroelektroda/katetera opremljenih sensorima kisika. Mjerenje $PtiO_2$ može detektirati je li moždani parenhim pretrpio ireverzibilna oštećenja posljedično moždanoj ishemiji ili hipoksiji. Prema podacima iz literature upravo se ova metoda smatra zlatnim standardom monitoriranja moždane oksigenacije uz krevet bolesnika (20). $PtiO_2$ kao metoda često se koristi za monitoriranje moždane oksigenacije u pacijenata kod kojih se istovremeno mjeri i intrakranijski tlak (ICP). Kateteri za određivanje $PtiO_2$ veličinom su slični intraparenhinskim ICP monitorima, a postavljaju se u subkortikalnu bijelu tvar, a kroz jedan ili više otvora. Očitavanja $PtiO_2$ vrijednosti su nepouzdana prvi sat nakon postavljanja, radi čega ova metoda nije praktična za intraoperativna mjerenja. Ispravno pozicioni-

ranje proba potvrđuje se prije početka monitoriranja upotrebom „testa kisikom“, a koji bi se trebao svakodnevno ponavljati. Normalan odgovor iznosi povećanje od 200% ili više od bazalne PtiO₂ vrijednosti nakon povećanja frakcije udahnutog kisika (FiO₂) na 1.0 tijekom 20 minuta (prilikom interpretacije rezultata treba uzeti u obzir i eventualni poremećaj plućne funkcije) (9). Uz navedeno, lokacija probe potvrđuje se i kompjuteriziranom tomografijom (CT). Kao što je i prethodno rečeno, za monitoriranje PtiO₂ izrazito je važno ispravno pozicioniranje elektroda obzirom da se radi o fokalnim/žarišnim mjerenjima. Područje od interesa uglavnom je veličine do 17 mm (9,11). U pacijenata s intracerebralnim krvarenjem (ICH) ili traumatskim ozljedama mozga sugerira se perilezionalno postavljanje proba, dok se u pacijenata s aneurizmatiskim SAH-om probe postavljaju u odgovarajući vaskularni teritorij (9). U slučajevima difuzne ozljede mozga probe se dogovorno postavljaju u nedominantni frontalni režanj (9). U literaturi se mogu pronaći različiti uredni rasponi PtiO₂ vrijednosti i donje granice za ishemijsku, te nažalost, još uvijek, ne postoji univerzalno prihvaćene referentne vrijednosti. Prema Tisdallu i sur. normalan raspon PtiO₂ je 35–50 mmHg, dok su vrijednosti 5–20 mmHg indikativne za ishemijsku (21). S druge strane, prema Schmidtu granične vrijednosti PtiO₂ su 15–20 mmHg, dok sve vrijednosti ispod toga su prediktor lošijeg ishoda (22). Međutim, generalno se smatra kako vrijednosti ispod 15 mmHg zahtijevaju hitno zbrinjavanje (12). PtiO₂ predstavlja dinamički kompleks, a koji odražava ravnotežu između moždane opskrbe kisikom i njegove potrošnje. Smanjenje vrijednosti PtiO₂ uzrokovano je ili povećanim moždanim metabolizmom ili nedostatnom opskrbom mozga kisikom (12)

Monitoriranje PtiO₂ prvi je puta korišteno u zbrinjavanju pacijenata s teškim traumatskim ozljedama mozga (TBI, eng. traumatic brain injury), te je navedeno i danas primarna indikacija za korištenje ove metode. Osim navedenog, indikacije za upotrebu PtiO₂ jesu monitoriranje pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL), zatim monitoriranje pacijenata sa SAH-om i ICH-om, kao i perioperativno monitoriranje u sklopu zbrinjavanja aneurizmatiskih krvarenja, arteriovenskih malformacija (AVM) ili u sklopu cerebralne angiografije (9). Reducirane perihematomske vrijednosti PtiO₂ povezane su s lošijim ishodom (23). Metoda je rijetko korištena u pedijatrijskoj populaciji, a većina objavljenih radova odnosi se na praćenje djece s teškim traumatskim ozljedama mozga (24). Prema Lysonu i sur. određivanje PtiO₂ korisna je metoda i u praćenju pacijenata podvrgnutih endoskopskoj kirurgiji baze lubanje, najčešće zbog tumoskih tvorbi (25). Tijekom kirurškog zbrinjavanja aneurizmatiskog SAH-a, niske vrijednosti PtiO₂ indikativne su za po-

stoperativni vazospazam i prediktor su lošije prognoze (26).

Prednost ove metode je što se u stvarnom vremenu može monitorirati područje od interesa, uz nizak rizik razvoja hematoma (<2%) i infekcija. Ova metoda moguć je indikator i moždane smrti jer PtiO₂ brzo pada do 0kPa u ranim fazama moždane smrti (9,12). Dings i sur. ocjenjivali su tehničku i dijagnostičku pouzdanost PtiO₂ u pacijenata koji su pretrpjeli tešku traumu glave, kod kojih je dijagnosticirano subarahnoidalno krvarenje (SAH) i kod pacijenata kod kojih je došlo do kliničke deterioracije posljedično vazospazmu. PtiO₂ monitoriranje je provedeno dok god je bilo potrebe i za monitoriranjem ICP, a najdulje vrijeme monitoriranja iznosilo je 16 dana. Prema njihovim rezultatima, u 1.7% pacijenata došlo je do nastanka manjih hematoma, dok infekcije nisu zabilježene ni kod jednog pacijenta. Tehničke komplikacije uključujući dislokaciju ili defekt probe detektirane su u 13.6% slučajeva. Prema autorima, praćenje PtiO₂ koje odražava područje 17 do 27 mm ispod dure, sigurna je i pouzdana metoda monitoriranja moždane oksigenacije (27). Kienning i sur. uspoređivali u monitoriranje SjvO₂ i PtiO₂ u 15 pacijenata s teškim ozljedama mozga. Monitoriranje PtiO₂ pokazalo se kao učinkovita i sigurna metoda, bez posljedičnih krvarenja i infekcija, a koja je u usporedbi sa SjvO₂ pogodnija za potrebe duljih monitoriranja (28). S druge strane, radi se o invazivnoj metodi kod koje je ključno ispravno pozicioniranje proba. Obzirom da se monitorira točno određena regija (fokalno monitoriranje), moguće je propustiti patologiju udaljenu od mjesta monitoriranja, kao što i probe postavljene u područje moždane ozljede mogu „izmijeniti“ sliku globalnog moždanog metabolizma, tj. globalne procjene moždane oksigenacije. Tehničke komplikacije koje uključuju dislokaciju probe dosežu i do 13.6% (9,27), a uz to postoji i ključni period od jednog sata od postavljanja probe za vrijeme kojeg su očitavanja nepouzdana, radi čega ova metoda nije pogodna intraoperativnoj upotrebi (9).

Near – infracrvena spektroskopija (NIRS) jedina je do sada dostupna neinvazivna tehnika, točnije optička tehnika, praćenja moždane oksigenacije, čija se upotreba znatno proširila u posljednjem desetljeću. NIRS tehnika prvi put je opisana 1977. godine od strane Franza Jöbsisa, renomiranog predavača Duke Sveučilišta, a čije je područje interesa bila molekularna i stanična biologija. On je opisao NIRS tehniku pri proučavanju cerebralne i miokardijalne nedostatnosti kisikom i cirkulatorne parametre. Postavio je dva temeljna principa NIRS tehnike, a to su: svjetlost u NIR spektru (700–950 nm) može proći kroz biološko tkivo zbog relativne prozirnosti tkiva prema svjetlosti u danom rasponu valnih duljina, a uz to i nekoliko bioloških molekula, takozvani kromofori, imaju različite apsorpcije

cijske spektre u NIR (29). Glavne kromofore za NIRS tehniku su oksihemoglobin (HbO_2) i deoksihemoglobin (HHb) (30). NIRS se temelji na transmisiji i apsorpciji svjetlosti iz NIR spektra dok prolazi kroz biološka tkiva. Svjetlost se stvara na određenim valnim duljinama, uglavnom diodama koje emitiraju svjetlost, a detektiraju je silicijske fotodiode (31). Alternativne metode detekcije su fotomultiplikatorske cijevi u starijim uređajima i nabojno spregnuti uređaji. Emitirajući i detektirajući uređaju često se nazivaju i optode (30). U idealnoj situaciji, gdje bi jedini uzrok atenuacije svjetlosti između izvora i detektora bila njegova apsorpcija kromoforima, atenuacija svjetlosti na danoj valnoj duljini opisuje Lambert-Beerov zakon, prema kojemu je atenuacija izravno proporcionalna trima čimbenicima: koncentraciji kromofora, koeficijentu apsorpcije kromofora (apsorpcijska svojstva na određenoj valnoj duljini) i udaljenosti svjetlosti od izvora do detektora (30). Za razliku od opisane idealne situacije, biološko je tkivo, odnosno ljudski organizam, mnogo kompleksniji. U NIR spektru je raspršenje svjetlosti to koje najviše pridonosi atenuaciji u većini bioloških tkiva, pa tako i na području glave odraslih osoba (32). Nadalje, sva svjetlost koja se emitira ne dopiše do detektora zbog raspršenja, a svjetlost koja i dopiše do detektora može biti raspršena i do nekoliko puta, stoga je prešla veću udaljenost od stvarne udaljenosti izvor-detektor (30). Sve se NIRS tehnike zasnivaju na mjerenju optičke atenuacije što je ukupni gubitak svjetlosti uzrokovan apsorpcijom i raspršivanjem. Nekoliko je tehnika koje se koriste za to: diferencijalna spektroskopija koja koristi modificirani Lambert-Beerov zakon, spektroskopija na više udaljenosti, koja se naziva i prostorno – razlučna spektroskopija (SRS) – često korištena u komercijalnim cerebralnim oksimetrima, frekvencijski razlučena (ili domenska) spektroskopija i vremenski razlučna spektroskopija. Sve navedene tehnike i metodologije zahtijevaju potom i složene algoritmove i formule za konkretne izračune, a sama se vrijednost zasićenja kisikom u cerebralnoj krvi procjenjuju se korištenjem prediktivnih modela (12,33). Jedna od najčešće korištenih i spominjanih metoda je i modificirani Lambert – Beerov zakon, a koji nam omogućuje kvantificiranje promjene u koncentracijama HbO i HbR od apsorpcije bliskog infracrvenog svjetla (33). Dostupni su različiti komercijalni cerebralni oksimetri, kao što je INVOS odobren 1990. godine od strane američke FDA (eng. Food and Drug Administration), ali i različiti uređaji Somanetics grupacije, ali i CerOx uređaj koji kombinira NIRS s drugim tehnologijama za razvoj uređaja s multimodalnim mogućnostima. Nažalost, još uvijek ne postoji standardizacija kliničkog NIRS uređaja, svaka tvrtka nastavlja razvijati različite optičke sonde i algoritme, a još uvijek ne postoji niti zlatni standard za NIRS monitoriranje, kao ni referentne vrijednosti za dobivene nalaze (12).

NIRS tehnika je našla svoju ulogu u širokom spektru stanja i specijalnosti, od perioperativne primjene u kardiokirurškim operacijama ili vaskularnoj kirurgiji karotidnih arterija, do nekirurških indikacija, te čak i u pedijatrijskoj populaciji. Karotidna endarterektomija (CEA) zahvat je koji se izvodi u pacijenata s aterosklerotskom stenozirajućom bolesti, u svrhu prevencije moždanog udara. Međutim, sam zahvat nosi rizik nastanka moždanog udara. Zahvat se može raditi u regionalnoj anesteziji, gdje bi nastanak neurološkog deficita bio indikativan razvoju ishemije, ili u općoj anesteziji, gdje nije moguće procjenjivati neurološki status u stvarnom vremenu. S ciljem sprječavanja ishemije, odnosno brzog uočavanja iste, pogotovo u pacijenata pod općom anestezijom, koriste se različite metode poput doplera, somatosenzornih evocirajućih potencijala (SSEP), te NIRS-a. Prema podacima iz literature, NIRS još uvijek nije dokazano superioran prema dostupnim metodama, međutim postaje sve atraktivniji zbog jednostavnosti korištenja, neinvazivnosti i dobre temporalne rezolucije (30). Neurološka disfunkcija nerijetka je posljedica i kardiokirurških zahvata, pogotovo kardiopulmonalnih bypassa, a koja se, ovisno o vrsti zahvata, javlja u čak 1–3% slučajeva (34). Mehanizmi nastanka neuroloških ispada, tj. moždanog udara, uključuju hipoperfuziju i embolijski moždani udar. Upotreba NIRS-a u svrhu monitoriranja moždane oksigenacije za vrijeme kardiokirurških zahvata u posljednje vrijeme je u sve većem porastu, unatoč nedostatku studija s ohrabrujućim i pozitivnim rezultatima. Murkin i sur. su u randomiziranoj prospektivnoj studiji analizirali intraoperativno monitoriranje cerebralne oksigenacije putem NIRS tehnike u 200 pacijenata koji su podvrgnuti zahvatu postavljanja koronarnih bypassa. Pacijenti su randomizirani u kontrolnu grupu i u intervencijsku grupu, u kojoj je donja granica za intervencije bila 75% rSO_2 bazalnih vrijednosti izmjerenih pri dolasku u operacijsku salu. U značajno većem broju pacijenata u kontrolnoj skupini dokazana je produljena cerebralna desaturacija, uz naknadni dulji boravak u JIL. Nije bilo razlike u ukupnoj incidenciji štetnih događaja među dvjema skupinama, ali je znatno više pacijenata u kontrolnoj skupini umrlo ili razvilo oštećenje velikih, ciljnih organa, što je bilo povezano s nižim bazalnim vrijednostima rSO_2 , više epizoda intraoperativne cerebralne desaturacije i duljim boravkom u JIL (35). Unatoč inkonzistentnim rezultatima, Murkin i sur. otvorili su pitanje monitoriranja moždane oksigenacije kao „surogata“ za monitoriranje adekvatne perfuzije i ostalih organa. Prospektivna opservacijska studija Leal – Noval i sur. uspoređivala je rSO_2 i PtiO_2 u 22 stabilna pacijenta s teškim traumatskim ozljedama mozga, tijekom 16-satnog perioda. Prema rezultatima studije, unatoč direktnoj i neovisnoj korelaciji rSO_2 i PtiO_2 , rSO_2 pokazuje umjerenu točnost pri predikciji teške moždane hi-

poksije ($P_{tiO_2} < 12\text{mmHg}$) s osjetljivošću od 73% i specifičnošću od 86%, dok pokazuje slabu točnost u predikciji umjerene moždane hipoksije (P_{tiO_2} 12–15 mmHg) s osjetljivošću 62% i specifičnošću 49% (36). Iz navedenog se može zaključiti kako rSO_2 nije dostatna zamjena P_{tiO_2} . Dunham i sur. su pomoću INVOS sistema određivali rSO_2 u 18 pacijenata s traumatskom ozljedom mozga, zajedno s određivanjem ICP, CPP i snimanjem CT-a uz kliničko određivanje Glasgow coma score-a (GCS). Pronađena je povezanost između duljine vremena s $rSO_2 < 60\%$ s povećanim mortalitetom, intrakranijskom hipertenzijom i kompromitiranom cerebralnom perfuzijom (37).

S jedne se strane radi o neinvazivnoj tehnici visoke vremenske i prostorne rezolucije, uz mogućnost istovremenog monitoriranja više regija od interesa, međutim s druge strane nivo dokaza o učinkovitosti i poboljšanje ishoda liječenja su mali. Glavni nedostatak NIRS tehnike je „kontaminacija“ signala ekstrakranijskim tkivom, iako neki komercijalni sustavi pomoću algoritamskih formula pokušavaju razriješiti i taj problem. Nedostaje standardizacija između različitih komercijalnih uređaja, kao što nemamo dostupne niti referentne vrijednosti/granice za dobivene rezultate. Također, dostupni uređaju za NIRS postavljaju se na čelo pacijenata, stoga su nepogodni za detekciju ishemijskih područja u regijama udaljenima od promatranog mjesta, iako je moguće detektirati globalnu cerebralnu nedostatnost kisika (30).

Zaključak

Moždana oksigenacija rezultat je moždane opskrbe kisikom i moždane potrošnje (potrebe) za kisikom. Nesrazmjer u ovim vrijednostima može za posljedicu imati hipoksiju, te razvoj sekundarne ozljede mozga i neuroloških deficita, a što definira lošiji ishod pacijenata koji se zbrinjavaju u okviru Jedinica za intenzivno liječenje. Iako u procjeni moždane oksigenacije dominiraju invazivne metode, u posljednje vrijeme sve veći naglasak na razvoju i unaprijeđenju neinvazivnih metoda, poput near – infracrvene spektroskopije. Svaka od navedenih metoda ima svoje mjesto u kliničkoj praksi, kao i svoje prednosti i nedostatke. Kako bi se unaprijedilo monitoriranje pacijenata s akutnim ozljedama mozga, te poboljšali ishodi njihovog liječenja i umanjio rizik nastanka sekundarnih ozljeda mozga, cilj je usavršiti postojeće tehnike monitoriranja moždane oksigenacije, definirati standardizirane vrijednosti za dobivena mjerenja, razviti jednostavne i široko dostupne uređaje, s minimalnim posljedicama njihove upotrebe.

LITERATURA

1. Nagata K, Yamazaki T, Takano D, Maeda T, Fujimaki Y, Nakase T, et al. Cerebral circulation in aging. *Ageing Res Rev*. 2016;30:49–60.

2. Čolak Ž. Poremećaj kognitivnih funkcija i uloga cerebralne oksimetrije kod kirurške revaskularizacije srca [Disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2011.
3. Rasulo F, Matta B, Varanini N. Cerebral Blood Flow Monitoring. U: *Neuromonitoring Techniques*; Academic Press: Pittsburgh, PA, USA. 2018, str. 1–56.
4. Macmillan CSA, Andrewa PJD. Cerebrovenous Oxygen Monitoring. *Intensive Care Med*. 2000;26:1028–36.
5. Beards SC, Yule S, Kassner A, Jackson A. Anatomical variation of cerebral venous drainage: the theoretical effect on jugular bulb blood samples. *Anaesthesia*. 1998;53(7):627–33.
6. Gibbs EL, Lennox WG, Gibbs FA. Bilateral internal jugular blood: Comparison of AV differences, oxygen-dextrose ratios and respiratory quotients. *Am J Psychiatry*. 1945;102(2):184–90.
7. Robertson CS, Narayan RK, Gokaslan ZL, Pahwa R, Grossman RG, Caram P, et al. Cerebral arteriovenous oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients. *J Neurosurg*. 1989;70(2):222–30.
8. Shenkin HA, Harmel MH, Kety SS. Dynamic anatomy of the cerebral circulation. *Arch Neurol Psychiatry*. 1948;60(3):240–52.
9. Kirkman MA, Smith M. Brain Oxygenation Monitoring. *Anesthesiol Clin*. 2016;34(3):537–56.
10. Cowan F, Thoresen M. Ultrasound study of the cranial venous system in the human new-born infant and the adult. *Acta Physiol Scand*. 1983;117(1):131–7.
11. Schell RM, Cole DJ. Cerebral monitoring: Jugular venous oximetry. *Anesth Analg*. 2000;90(3):559–66.
12. Zhong W, Ji Z, Sun C. A review of monitoring methods for cerebral blood oxygen saturation. *Healthc*. 2021;9(9).
13. Chaikittisilpa N, Vavilala M., Lele AV. Jugular venous oximetry. U: *Neuromonitoring Techniques*; Academic Press: Pittsburgh, PA, USA. 2018, str. 57–75.
14. Andrews PJD, Dearden NM, Miller JD. Jugular bulb cannulation: Description of a cannulation technique and validation of a new continuous monitor. *Br J Anaesth*. 1991;67(5):553–8.
15. Samra SK, Rajajee V. Monitoring of Jugular Venous Oxygen Saturation. U: *Monitoring the Nervous System for Anesthesiologists and Other Health Care Professionals*. 2012, str. 255–77.
16. Guven M, Akilli NB, Koylu R, Oner V, Guven M, Ozer MR. A new marker identification of high risk stroke patients: Jugular saturation. *Am J Emerg Med*. 2020;38(1):7–11.
17. Schell RM, Kern FH, Greeley WJ, Schulman SR, Frasco PE, Croughwell ND, et al. Cerebral blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 1993;76(4):849–65.
18. Matta BF, Lam AM, Mayberg TS, Shapira Y, Winn HR. A critique of the intraoperative use of jugular venous bulb catheters during neurosurgical procedures. *Anesth Analg*. 1994;79(4):745–50.
19. Moss E, Dearden NM, Berridge JC. Effects of changes in mean arterial pressure on SjO_2 during cerebral aneurysm surgery. *Br J Anaesth*. 1995;75(5):527–30.
20. Rose JC, Neill TA, Hemphill JC. Continuous monitoring of the microcirculation in neurocritical care: An update on brain tissue oxygenation. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(2):97–102.
21. Tisdall MM, Smith M. Multimodal monitoring in traumatic brain injury: Current status and future directions. *Br J Anaesth*. 2007;99(1):61–7.

22. Schmidt JM, Claassen K. Clinical utility of brain tissue oxygen tension in treatment of brain injury more complicated than it appears. *Clin Neurophysiol.* 2012;123:1060–2.
23. Ko SB, Choi HA, Parikh G, Helbok R, Schmidt JM, Lee K, et al. Multimodality monitoring for cerebral perfusion pressure optimization in comatose patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2011;42(11):3087–92.
24. Figaji AA, Zwane E, Graham Fieggen A, Argent AC, Le Roux PD, Peter JC. The effect of increased inspired fraction of oxygen on brain tissue oxygen tension in children with severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2010;12(3):430–7.
25. Lyson T, Sieskiewicz A, Rutkowski R, Rybaczek M, Sobolewski A, Gorbacz K, et al. Brain tissue oxygenation during transnasal endoscopic skull base procedures. *Adv Med Sci.* 2020; 65(2):286–90.
26. Domínguez-Roldán JM, Lubillo S, Videtta W, Llompарт-Pou JA, Badenes R, Márquez Rivas J, et al. International consensus on the monitoring of cerebral oxygen tissue pressure in neurocritical patients. *Neurocirugia (Astur : Engl Ed).* 2020;31(1): 24–36.
27. Dings J, Meixensberger J, Jäger A, Roosen K. Clinical experience with 118 brain tissue oxygen partial pressure catheter probes: Comments. *Neurosurgery.* 1998;43(5):1094–5.
28. Kiening KL, Unterberg AW, Bardt TF, Schneider GH, Lanksch WR. Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: Brain tissue PO₂ versus jugular vein oxygen saturation. *J Neurosurg.* 1996;85(5):751–7.
29. Frans F. Jöbsis. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science (80-).* 1977;198(4323):1264–7.
30. Ghosh A, Elwell C, Smith M. Cerebral near-infrared spectroscopy in adults: A work in progress. *Anesth Analg.* 2012; 115(6):1373–83.
31. Ferrari M, Quaresima V. Review: Near infrared brain and muscle oximetry: From the discovery to current applications. *J Near Infrared Spectrosc.* 2012;20(1):1–14.
32. Cheong W, Prahl SA, Welch A. A Review of the Optical Properties of Biological Tissues. *IEEE J Quantum Electron.* 1990; 26(12):2166–85.
33. Tak S, Ye JC. Statistical analysis of fNIRS data: A comprehensive review. *Neuroimage.* 2014;85:72–91.
34. Newman ME, Mathew JB, Grocott HP, Mackensen GB, Monk T, Welsh-Bohmer KA, et al. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet.* 2006;368(9536):694–703.
35. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I, et al. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: A randomized, prospective study. *Anesth Analg.* 2007;104(1):51–8.
36. Leal-Noval SR, Cayuela A, Arellano-Orden V, Marín-Caballeros A, Padilla V, Ferrándiz-Millón C, et al. Invasive and noninvasive assessment of cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2010;36 (8):1309–17.
37. Dunham CM, Ransom KJ, Flowers LL, Siegal JD, Kohli CM, Valadka AB, et al. Cerebral Hypoxia in Severely Brain-Injured Patients Is Associated with Admission Glasgow Coma Scale Score, Computed Tomographic Severity, Cerebral Perfusion Pressure, and Survival. *J Trauma – Inj Infect Crit Care.* 2004;56(3):482–91.



Prikaz slučaja | Case report

Endotelna disfunkcija u sepsi

Endothelial dysfunction in sepsis

Božena Ćurko-Cofek¹, Tanja Batinac², Gordana Laškarin^{1,3}, Marijana Rakić³, Danijel Knežević⁴, Alan Šustić^{4,5}, Vlatka Sotošek^{4,5} , Lara Batičić⁶

¹Katedra za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

²Katedra za kliničke medicinske znanosti I, Fakultet zdravstvenih studija, Rijeka, Hrvatska

³Bolnica za medicinsku rehabilitaciju srca i pluća i reumatizam "Thalassotherapia-Opatija", Opatija, Hrvatska

⁴Katedra za anesteziologiju, reanimatologiju, hitnu i intenzivnu medicinu, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

⁵Katedra za kliničke medicinske znanosti II, Fakultet zdravstvenih studija, Rijeka, Hrvatska

⁶Zavod za medicinsku kemiju, biokemiju i kliničku kemiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

Deskriptori

ENDOTEL; ENDOTELNA DISFUNKCIJA;
ENDOTELNI GLIKOKALIKS; SEPSA

Descriptors

ENDOTHEL; ENDOTHELIAL DYSFUNCTION;
ENDOTHELIAL GLYCOCALYX; SEPSIS

SAŽETAK. U fiziološkim uvjetima, endotel predstavlja dinamičku strukturu važnu u održavanju tonusa krvnih žila, regulaciji protoka krvi uz stijenke krvnih žila, vaskularne propusnosti, puteva zgrušavanja i adhezije leukocita. U sepsi, djelovanjem patogena i njihovih topljivih čimbenika dolazi do aktivacije endotela, oštećenja endotelnog glikokaliksa (EG) te pokretanja brojnih mehanizama koji imaju ključnu ulogu u razvoju i progresiji sepse. Nadalje, disfunkcija endotela i oštećenje EG ima za posljedicu snažni proupalni, prokagulacijski, proadhezivni i proapoptični odgovor koji dovodi do disregulacije vaskularnog tonusa, povećane propusnosti krvnih žila, povećane adhezije i migracije leukocita uzrokujući razvoj šoka i višeorganskog zatajenja. U ovom preglednom radu prikazani su struktura i funkcija endotela i EG, opisani su mehanizmi njihovoga oštećenja tijekom sepse te posljedice koje nastaju njihovom disfunkcijom. Nadalje, iznijete su do sada poznate činjenice o metodama detekcije endotelne disfunkcije te mogućnostima njenog liječenja u sepsi s ciljem unapređenja liječenja septičnih bolesnika.

SUMMARY. Under physiological conditions, the endothelium is a dynamic structure important for maintaining blood vessel tone, regulating blood flow along vessel walls, vascular permeability, coagulation pathways, and leukocyte adhesion. In sepsis, exposure to pathogens and their soluble factors leads to activation of the endothelium, damage to the endothelial glycocalyx (EG), and initiation of numerous mechanisms that play a key role in the development and progression of sepsis. In addition, endothelial dysfunction and damage to the EG result in a potent proinflammatory, procoagulant, proadhesive, and proapoptotic response, leading to dysregulation of vascular tone, increased vascular permeability, increased leukocyte adhesion and migration, and the development of shock and multiorgan failure. In this review, the structure and function of the endothelium and EG are summarized and the mechanisms of their damage during sepsis as well as the consequences of their dysfunction are described. In addition, available knowledge about the methods of detecting endothelial dysfunction and the possibilities of its treatment in sepsis are presented, with the aim of improving the treatment of septic patients.

Sepsa je životno ugrožavajuća disfunkcija organa posredovana disreguliranim odgovorom domaćina na infekciju te je praćena viskom stopom pobola i smrtnosti (1). Sustavna je bolest koja zahvaća sve organe i organske sustave uključujući i endotel za koji je smatra da je prvi koji je zahvaćen u sepsi i koji potiče snažan odgovor organizma na infekciju (2). Tijekom sepse, molekularni obrasci povezani s patogenima, PAMPs (eng. *pathogen-associated molecular pattern*) se vežu za receptore na endotelnim stanicama, dovode do njihove aktivacije, narušavanja njihove strukture i funkcije (3). Aktivirane endotelne stanice luče vazoaktivne tvari, proupalne citokine i kemokine (2). Uslijed upalnoga odgovora, u sepsi dolazi do oštećenja endotelnog glikokaliksa (EG) te povećanja koncentracije raspadnih produkata EG-a u cirkulaciju (4). U fiziološkim uvjetima postoji ravnoteža reaktivnih oksidansa i antioksidansa na razini metabolizma endotelnih stanica. Međutim, u sepsi dolazi do narušavanja ravnoteže i

povećane proizvodnje reaktivnih oksidansa te posljedičnog oksidacijskog stresa. Nadalje, dolazi do nakupljanja neutrofila i makrofaga na mjestu infekcije što dodatno oštećuje endotel. Aktivirani i disfunkcionalni endotel dovodi do proupalnog, proapoptičnog, proadhezivnog i prokagulacijskog stanja što ima za posljedicu poremećaj mikrocirkulacije, povećanu kapilarnu propusnost i poremećenu tkivnu perfuziju (5).

Struktura i funkcija endotelnog glikokaliksa

Endotelne stanice su na svojoj luminalnoj površini pokrivene EG-om, želatinoznim slojem glikoziliranih

✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Vlatka Sotošek, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-2645-5364>
Katedra za anesteziologiju, reanimatologiju, hitnu i intenzivnu medicinu,
Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka, Hrvatska,
Katedra za kliničke medicinske znanosti II, Fakultet zdravstvenih studija,
Viktora cara Ermina 2, 51 000 Rijeka, Hrvatska; e-pošta: vlatkast@uniri.hr

proteina (6) koji sprječavaju izravni dodir krvnih elemenata sa stijekom krvne žile (7). On ima važnu ulogu u fiziologiji krvnih žila utječući na propusnost žilne stijenke, adheziju leukocita u početnim fazama upalnog i imunogenog odgovora te sprječavanje zgrušavanja krvi (8). EG proizvode endotelne stanice, a razgrađuje se djelovanjem mehaničkih i biokemijskih podražaja (9). Kako iza oštećenja slijedi proces obnavljanja, EG predstavlja vrlo dinamičnu strukturu koja se neprestano mijenja (10). Mehaničko oštećenje je posljedica stalnog dodira EG s tlakom u krvnih žilama i deformacijama izazvanim stresom sile smicanja uslijed trenja nastalog između struje krvi i endotelnih stanica. Obzirom da je EG izravno povezan sa staničnom membranom i citoskeletom, zamijećeni stres smicanja (mehanosenzacija) prenosi (mehanotransdukcija) na endotel (11). Na taj način EG pretvara sile nastale krvnom strujom u funkcijske i genetičke promjene unutar endotelnih stanica (12). Primarni rezultat je aktivacija sintaze endotelnog dušikovog oksida (eNOS), što rezultira povećanom proizvodnjom i otpuštanjem dušikova oksida (NO) koji utječe na tonus krvnih žila i izaziva vazodilataciju (13). Time se modulira lokalna opskrba kisikom, što doprinosi održavanju homeostaze u perifernim tkivima (14). Ovakve funkcijske značajke EG-a omogućene su njegovom strukturom. Glavne komponente EG-a su proteoglikani i glikoproteini, adhezijske molekule koje su izravno povezane s endotelnim stanicama. One tvore mrežu u koju se ugrađuju različite molekule, većinom plazmatski proteini, različiti enzimi i kofaktori (15, 16). Proteoglikani tvore bazičnu strukturu EG-a. Sastoje se od proteinske jezgre na koju su kovalentnim vezama pričvršćeni glikozaminoglikani (GAG), dugi nerazgranati lanci građeni od disaharida (17). Neki od GAG-a su heparan sulfat (koji čini do 90% GAG-a), hondroitin sulfat, hijaluronska kiselina i dermatan sulfat (12, 18). Upravo sulfonacija GAG-a najviše pridonosi negativnom naboju EG-a, a time i vezivanju proteina iz krvi na EG (19) i regulaciji žilne propusnosti (11).

Dvije glavne vrste proteoglikana u EG-u su sindekani i glipikani, a uz njih i biglikani, dekorini, mimekani i perlekani. Za sada su poznate četiri vrste sindekana (sindekan-1, 2, 3 i 4), od kojih je u EG-u najzastupljeniji sindekan-1 (20). Sindekani su transmembranski proteini pa stoga imaju izvanstanične, transmembranske i citosolne domene. Izvanstanična domena veže GAG i prima izvanstanične signale, koji se potom prenose preko transmembranskog i citosolnog odsječka. Rep citosolnog odsječka je u kontaktu s proteinom kinaza C, preko koje može pokrenuti brojne unutarstanične signalne puteve (20). Zbog svoje povezanosti s proteinima citoskeleta, sindekani sudjeluju u procesu mehanotransdukcije (21). Poznato je i da sindekani sudjeluju u regulaciji upalnog odgovora. Naime, GAG lanci u molekuli sindekana vežu citokine i pokreću

upalni odgovor. Dosadašnja istraživanja pokazuju da su sindekani uključeni u različite aspekte upale, da se njihov izražaj povećava tijekom upale te da postoji povezanost između koncentracije sindekana u serumu i jačine upale (20).

Što se tiče glipikana, u sisavaca je do sada utvrđeno postojanje šest glipikana, ali je glipikan-1 jedini koji je izražen na endotelnim stanicama (22). On se sastoji od proteinske jezgre i tri lanca heparan sulfata (23). Za razliku od sindekana, glipikani nisu transmembranski proteini, već se za membranu vežu preko spojnih molekula glikozilfosfatidilinozitola i to u područjima lipidnih splavi vrlo bogatim signalnim molekulama (24). Stoga glipikan-1 ima ulogu koreceptora u brojnim signalnim putevima i sposobnost modulacije tih puteva, a sudjeluje i u procesima mehanosenzacije i mehanotransdukcije (23). Istraživanja na staničnom i animalnom modelu pokazala su da inhibicija glipikana-1 rezultira poremećajem funkcije endotelne stanice te razvojem upale potaknute povećanim izražajem upalnih gena i adhezijom monocita, kao i inhibicijom izražaja NO (12).

Glikoproteini imaju kratke ugljikohidratne bočne lance koji završavaju sijaličnom kiselinom (25). Ona značajno pridonosi negativnom naboju EG-a koji služi kao barijera za prolaz negativno nabijenih molekula i stanica, uključujući eritrocite i aktivirane trombocite (11). Mnogi glikoproteini pripadaju staničnim receptorima iz skupina selektina, integrina ili imunoglobulina. Od osobitog značaja su njihove varijabilne izvanstanične domene koje im omogućuju specifične funkcije. Tako kod selektina vežu ugljikovodične skupine, kod imunoglobulina sudjeluju u prepoznavanju vlastitih antigena, a kod integrina služe kao receptori za proteine izvanstaničnog matriksa (16).

Osim do sada navedenih funkcija, EG ima središnju ulogu u obrani krvožilnog sustava i tkiva od različitih patogena osiguravajući fizičku barijeru i sprječavajući adheziju (11). Naime, kada bakterije uđu u krv moraju proći kroz endotelne stanice da bi kolonizirale tkiva. Kako većina bakterija ima negativno nabijenu površinu, negativno nabijeni EG ih odbija i sprječava njihov prodor u endotelne stanice (26). Međutim, snažna upala i aktivacija endotelnih stanica narušava ravnotežu i dovodi do oštećenja EG-a.

Oštećenje endotela i endotelnog glikokaliksa u sepsi

Oštećenje endotela i upala

Ulaskom patogena i njihovih topljivih čimbenika u krv te razvojem sepse vrlo brzo dolazi do aktivacije endotela i razvoja snažnog upalnog odgovora. Smatra se da su aktivacija endotela i oštećenja EG-a glavni modulatori upalnog odgovora u sepsi (27). Snažni upalni odgovor koji se javlja u sepsi, a potaknut je pa-

togenom, potiče lučenje brojnih proupalnih citokina [interleukina (IL)-1, čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF-a, eng. *tumor necrosis factor alpha*, IL-6, IL-12, IL-17] iz aktiviranih limfocita (28). Nadalje, endotelne stanice izražavaju na svojoj površini receptore za prepoznavanje signala opasnosti, tzv. PRRs (od eng. *pattern recognition receptors*) i PAMPs čija je uloga prepoznavanje molekularnih obrazaca na patogenima (3). U ovu skupinu ubraja se nekoliko vrsta membranskih receptora poput CD205, CD206, CD209 te najviše istraživani receptori slični Toll-u, TLRs (od eng. *Toll like receptors*) (3). Tijekom sepse, lipopolisahardi (LPS) Gram-negativnih bakterija se vežu za TLR4 koji je je obilno izražen na aktiviranim endotelnim stanicama te se pokreće put signaliranja koji uključuje aktivaciju nuklearnog faktora-kB (NF-kB) s posljedičnim prepisivanjem proupalnih gena i sinteze proupalnih citokina, osobito IL-1b, IL-6 i TNF-a. Izlučeni proupalni citokini imaju značajnu ulogu u pojačavanju upalnog i modulaciji imunog odgovora. Dodatno, IL-1b, IL-6 i TNF-a vežu se za endotelne stanice, potiču izražaj adhezijskih molekula, osobito selektina (E-selektin, i P-selektin), integrina, članova superobitelji imunoglobulina (ICAM, eng. *intracellular adhesion molecules*) i vaskularnih adhezijskih molekula-1 (VCAM-1, eng. *vascular cell adhesion molecule-1*) na njihovoj površini te omogućuju vezivanje leukocita i njihovo kotrljanje na površini endotela u prvoj fazi bolesti (27, 29). U drugoj fazi bolesti, leukociti se dodatno aktiviraju kemokinima (CXCL1, CXCL2, CXCL5 i CXCL8) koje luče aktivirani makrofazi i endotelne stanice. Aktivirani leukociti dodatno se vežu za adhezijske molekule na površini aktiviranih endotelnih stanica čime se omogućuje njihov izlazak iz cirkulacije (30). Jedna od tih adhezijskih molekula na koju se vežu leukociti su selektini, koji se dodatno aktiviraju i pojačavaju upalni odgovor (31). Kako se upala pojačava, adhezijske molekule se odvajaju od endotela i EG-a te se mogu naći u povišenim koncentracijama u plazmi septičnih bolesnika (32). Pokazalo se da povišene serumske koncentracije E-selektina, P-selektina, ICAM-1, VCAM-1 koreliraju s težinom sepse i smrtnošću (33–35). Nadalje, aktivacija endotela i oštećenje EG-a potiču kompenzacijski protuupalni odgovor u endotelnim stanicama, nishodno reguliraju i izražaj adhezijskih molekula i proupalnih citokina, suprimiraju mitogen aktiviranu protein kinazu (MAPK, eng. *mitogen activated protein kinase*) i put aktivacije NF-kB (36).

Oštećenje endotela i koagulopatija

Endotel zajedno s EG-om posjeduje svojstva koja u fiziološkim uvjetima sprječavaju aktivaciju puteva zgrušavanja krvi lučenjem antikoagulacijskih molekula kao što su inhibitor tkivnog puta (TFPI, eng. *tissue factor pathway inhibitor*), protein C receptor i trombomodulin te time omogućuju nesmetani protok krvi

kroz krvne žile (37). Antikoagulacijska obilježja endotela su narušena u sepsi (38, 39). Proupalni posrednici inaktiviraju TFPI, a aktivirane endotelne stanice na svojoj površini izražavaju tkivni faktor (TF) kojim započinje unutrašnji put zgrušavanja krvi (40). Aktivirani TF ima visoki afinitet vezanja za faktore VII i X koje aktivira i time započinje prokoagulacijsku kaskadu s posljedičnim stvaranjem trombina, fibrina i aktivacijom trombocita (41).

Nadalje, u sepsi endotel luči povećane koncentracije inhibitora aktivatora plazminogena-1 (PAI-1, eng. *plasminogen activator inhibitor-1*) koji potiskuje put fibrinolize. Visoke koncentracije PAI-1 u plazmi septičnih bolesnika povezuje sa visokom pojavom višeorganskog zatajenja (42). Neravnoteža između protrombotičkog i antifibrinolitičkog puta u sepsi dovodi do razvoja diseminirane intavaskularne kogulopatije koja pogoršava tijek liječenja bolesnika sa sepsom (43).

Endotelne stanice u sepsi upravljaju procesom zgrušavanja krvi uzrokujući aktivaciju trombocita (44). Aktivirani trombociti luče brojne citokine (IL-1a) i kemokine (CCL2) s posljedičnom pojačanim izražajem ICAM-1 na površini endotelnih stanica (45). U sepsi su trombociti značajni izvor mikročestica koje pojačavaju sustavni upalni odgovor.

Oštećenje endotela i povećana propusnost

Endotel ima značajnu ulogu u selektivnoj propusnosti i regulaciji vaskularne ravnoteže koja je posljedica različitih adherentih veza kadherina i tijesnih spojeva kladina-okludina (46, 47). U sepsi proupalni posrednici uzrokuju fosforilaciju unutarstanične domene kadherina vaskularnog endotela, njegovu internalizaciju putem vezikula bogatih klatrinom, a to dovodi do pojačane propusnosti (48–49). Nadalje, snažni proupalni odgovor dovodi do kidanja tijesnih spojeva smanjivanjem koncentracije okludina (50). Visoke koncentracije TNF-a u sepsi odgovorne su za cijepanje kladina-5 i posljedično povećanje endotelne propusnosti (51). U održavanju propusnosti endotela značajnu ulogu imaju angiopoetin-1 (Ang-1) i angiopoetin-2 (Ang-2) te njihovi transmembranski endotelni tirozin kinaze receptori Tie1 i Tie2 (52). Ang-1 svojim vezivanjem na Tie 2 djeluje antagonistički te potiče preživljavanje i migraciju endotelnih stanica te sprječava propusnost vaskularnog endotela (53), dok Ang-2 djeluje suprotno, antagonizira učinak Ang-1 i uzrokuje povećanu propusnost endotela (52). Ang-2 je ushodno reguliran u bolesnika sa sepsom te korelira s težinom bolesti (54), a pretpostavlja se da je njegov izražaj posljedica snažne proupalne citokinske stimulacije (55).

Oštećenje endotela i slobodni kisikovi radikali

Endotel je jedan od izvora stvaranja i lučenja reaktivnih kisikovih radikala (ROS, eng. *reactive oxygen spe-*

cies) i reaktivnih dušikovih radikala (RNS, eng. *reactive nitrogen species*) važnih u održavanju vaskularne popustljivosti, angiogeneze i odgovora na akutnu upalu (56). U fiziološkim uvjetima održava se ravnoteža stvaranja i odstranjivanja ROS-a i RNS-a. Superoksid (O_2^-) koji se stvara odmah se pretvara u vodikov peroksid (H_2O_2) uz pomoć superoksid dizmutaze (SOD), a potom katalazom i peroksidazom u vodu. Za aktivnost SOD-a potrebni su različiti enzimatski i neenzimatski sustavi kako bi se održala ravnoteža stvaranja i aktivnosti ROS-a. Međutim u patološkim uvjetima, kao što je sepsa dolazi do pojačanog stvaranja i lučenja ROS-a, RNS-a te smanjene i neprikladne aktivnosti antioksidacijskog sustava (5, 57). U sepsi, aktivirani limfociti pojačano luče ROS i RNS koji dovode do oštećenja EG-a, ali i aktivacije endotelnih stanica koje također stvaraju ROS i RNS kao posljedicu mitohondrijske disfunkcije (58). Mitohondrijska disfunkcija, aktivacija ksantin oksidaze, eNOS-a, enzima P-450 citokroma, lipooksigenze i NADPH oksidaze uzorkuju pojačano stvaranje i lučenje ROS-a (3).

Dodatno, pojačani izražaj eNOS-a značajno povećava stvaranje NO (59) koji stimulira topljivi oblik guanilat ciklaze na stvaranje povećane koncentracije cGMP-a u glatkim mišićima krvnih žila (59, 60).

Povećano stvaranje ROS-a i RN-aS u sepsi dovodi do oksidacije bjelancevina i lipida te oštećenje DNK. Rezultat je smanjenje vaskularnog tonusa, promjene koagulacije, oštećenje EG-a, pojačan izražaj adhezijskih molekula, vezivanje limfocita i trombocita za stijenku endotela te pojačana vaskularna propusnost (5).

Posljedice endotelne disfunkcije u sepsi

Tijekom upale narušava se homeostaza endotelnog sloja (61, 62). Endotelne stanice krvnih žila prve dolaze u kontakt s patogenima ili štetnim metabolitima pa je njihova reakcija među prvim upozorenjima na potencijalnu opasnost (63, 64). Poticanje endotelnih stanica stranim antigenima dovodi do brzog odgovora, koji nije ovisan o izražaju gena i odgovor je na ligande, koji se vežu na stanične receptore endotelnih stanica s posljedičnom provodnjom signala u stanicu. Novonastali signal razvija u endotelnim stanicama nove funkcije, koje ih čine aktivnim sudionikom u upalnom procesu (28). U životinjskim eksperimentalnim modelima i u ljudi LPS potiče lučenje IL-1b, IL-6 i TNF- α iz endotelnih stanica, što se laboratorijski očituje u porastu CRP-a i aktivaciji proupalnog imunološkog odgovora (65–68). Iako mnogi receptori stimuliraju NF- κ B put (69), aktivacija TLR4 pomoću TNF- α , IL-1b ili stimulacije s LPS-om iz Gram-negativnih bakterija su značajni mehanizmi aktivacije u upalnom okruženju poput sepse, jer potiču klasičnu aktivaciju makrofaga (70), ali i potencijalnih antigen predočnih stanica poput endotelnih stanica. To potvrđuju povećane koncentracije IL-1b, TNF- α u plazmi bolesnika

tijekom sepse (2, 28, 67). Osim stvaranja i lučenja IL-1b i TNF- α , prijenos signala putem NF- κ B može uzrokovati bezbrojne varijacije u izražaju gena ovisno o međudjelovanju s drugim signalnim putovima, koji trenutno postoje u stanicama (69). To stvara specifične odgovore endotelnih stanica i makrofaga u različitim tkivima i uvjetuje njihovo međudjelovanje s limfocitnim subpopulacijama u sepsi (71, 72). Regrutirani bazofili mogu lučiti histamin koji stimulira endotelnu stanicu povišenjem razine unutarstaničnog kalcija (73). Posljedica toga je stvaranje prostaciklina i NO-a, koji dovode do vazodilatacije, koja se u tkivu očituje kao hiperemija, smanjenje perifernog otpora i smanjenje arterijskog tlaka specifičnih za šok (73). Dolazi do kontrakcije aktinskih niti u endotelnim stanicama čime se otvaraju procijepi među susjednim endotelnim stanicama, što je najjače izraženo u postkapilarnim venulama te dolazi do pojačane propusnosti endotela i izlaska proteina i stanica u međustanični prostor, koji postaje poprište djelovanja regrutiranih leukocita u akutnoj upali, a rezultira otjecanjem upaljenog tkiva (73). Wiebel-Paladijeva tjelešca oslobađaju svoj sadržaj egzocitozom, a adhezijske molekule poput P-selektina se ugrađuju u staničnu membranu endotelnih stanica uz čimbenik aktivacije trombocita čime se omogućava adherencija krvnih stanica za endotel. Pod utjecajem kemokina CXCL8 najprije izlaze neutrofilni iz kapilara u međustanični prostor (74). To je preduvjet za početno stvaranje staničnog (tvrđog) upalnog infiltrata, za razliku od mekog otjecanja, koji nastaju prvenstveno zbog veće količine vode i fibrinogena u međustaničnom prostoru (73). Daljnji izlazak proteina i stanica iz kapilara potkrijepljen je upalnim tvarima, koje luče cirkulirajući leukociti i leukociti tijekom leukodijapedeze. Kako upalni proces napreduje, endotelne stanice i dalje postupno mijenjaju fenotip tj. izražaj adhezijskih molekula i kemokina, a time i propusnost za leukocitne podvrste koje se regrutiraju u upalni infiltrat (73). U tkivima se neutrofilni infiltrat postepeno zamjenjuje monocitima pod djelovanjem adhezijskih molekula VCAM1 i ICAM te izražajem proupalnog kemokina CCL2 (73). CCL-2 privlači proupalno aktivirane monocite koji izražavaju CC receptor (CCR) 2 na mjesto upale (70, 72, 74). Nadalje aktivirani endotel u upali stvara puno IL-15 koji je odgovoran za regrutiranje aktiviranih i mirujućih stanica NK i njihovu daljnju aktivaciju u tkivu (75). Stanice NK još uvijek predstavljaju nespecifični upalni odgovor, koji uvijek prethodi specifičnoj imunološkoj reakciji. CCL-3, izražen na endotelnim stanicama u sepsi (76) privlači širi raspon stanica (proupalno aktivirane pomoćničke limfocite T, stanice NK, monocite i dendritične stanice) nakon povezivanja s CCR1 ili CCR5 na njihovim staničnim membranama (77, 78). U skladu s time, pomoćnički limfociti T, aktivirane stanice NK i monociti/makrofagi se regrutiraju u upaljeno

tkivo tijekom sepse (79). To se događa kada nespecifična upalna reakcija ne uspije otkloniti uzrok upale, a upalni se proces nastavlja specifičnom imunološkom reakcijom posredovanom limfocitima T i B (73, 79). Endotelne stanice tada poprimaju ulogu antigen predočnih stanica koje predočavaju antigene izvršnim limfocitima T (64, 73). Potiču umnožavanje limfocita T i stvaranje citokina te pamćenje reakcije prema određenom antigenu (63). Izražaj MHC I i MHC II molekula pretežno na endotelnim stanicama malih krvnih žila je odgovorno za prosljeđivanje prvog signala aktivacije limfocita T (63). Kostimulacijske molekule CD80 i CD86 na endotelnoj stanici, sudjeluju u provodnji drugog aktivacijskog signala za limfocite T putem njihova receptora CD28 (80, 81,82). Osim toga, endotelne stanice imaju ligande za dodatne kostimulacijske puteve preko CD2 molekule, 4-1BB, OX40 i ICOS (eng. *inducible T cell co-stimulator*) koji posreduju razvoj limfocita T s pamćenjem (64). Lučenje proupalnih citokina i kemokina iz endotelnih stanica aktiviranih s LPS-om predstavlja treći signal za limfocite T, koji ih orijentira u lučenje proupalnih citokina i kemokina (83, 84, 85) i usmjerava imunološki odgovor prema proupalnim imunološkim zbivanjima u sepsi (79). Time regrutirane leukocitne subpopulacije funkcijski sazrijevaju, postaju citotoksične, luče dodatne proupalne citokine i brzo se množe na mjestu upale shodno djelovanju proupalnih tvari s ciljem učinkovitog uklanjanja zaraženih stanica i mikroorganizama iz izvanstaničnog prostora (64, 79). Kada je prisutna trajna upala zbog nemogućnosti otklanjanja uzroka, endotelne stanice sudjeluju u procesu angiogeneze i stvaranju novih krvnih žila što omogućava djelovanje lokalno nakupljenih imunoloških stanica koje se na tom području mogu čak organizirati u tercijarne limfne organe (64, 79). U tom slučaju endotelne stanice venula mijenjaju znatno svoj izgled i funkciju kako bi omogućile imunološkim stanicama ulazak u upalno područje (79).

Tijekom tako aktivnog upalnog procesa, aktivacija NF-kB u stanici ima dvostruko djelovanje (66, 69). Umjereno stimulirano NF-kB signaliranje potiče stanično umnažanje i stjecanje novih funkcija, dok njegova snažna aktivacija potiče staničnu smrt apoptozom na način ovisan o kaspazama (69, 86). Stoga tijekom upalnog procesa u sepsi dolazi do oštećenja endotelnih stanica i do njihove smrti što je posredovano s TNF- α , IL-1 i interferona gama (IFN γ) koje luče proupalno aktivirani leukociti (86). S gubitkom normalne funkcije, endotelne stanice podržavaju prokoagulantno stanje te dolazi do stvaranja ugrušaka čime se ograđuje upalno područje (73, 87). Kada se upalni poticaj ukloni, može početi proces stišavanja upalnog odgovora i cijeljenje (73).

Svi glavni znakovi upale (bol, toplina, crvenilo, otjecanje i oštećena funkcija) posljedica su međudjelova-

nja endotelnih, imunoloških i tkivnih stanica u upalnom području (88).

Tehnike utvrđivanja endotelne disfunkcije u sepsi

Endotelna disfunkcija ima vrlo značajnu ulogu u patogenezi sepse, stoga je ključno prepoznati i detektirati njeno postojanje u cilju pružanja adekvatne terapije životno ugroženim bolesnicima. Postoji određeni broj biomarkera koji se mogu koristiti za procjenu postojanja endotelne disfunkcije. U njih se ubrajaju von Willebrandov faktor, E-selektin, ICAM-1, VACAM i molekule slične bioreaktivnosti. Najčešće se njihova koncentracija određuje u serumu, korištenjem tehnika poput enzimski vezanog imunoapsorpcijskog testa (ELISA) i enzimskog imunoeseja (EIA). Moguće je kvantificirati prisutnost ključnih biomarkera i ostalim biokemijskim metodama poput Westen blot analize, spektrometrijom mase i sl., no one se rjeđe koriste (89). Mjerenje koncentracije dušikovog oksida u cirkulaciji također može koristiti kao pokazatelj endotelne disfunkcije (90). U tu svrhu koristi se nekoliko metoda, među kojima spektrofotometrijski ili kolorimetrijski Griesseov test, mjerenje izdahnutog dušikovog oksida (osobito kao marker oštećenja pluća u sepsi), metode određivanja dušikovog oksida kemiluminiscencijom, mjerenje aktivnosti sintetaze dušikovog oksida sl. Test provokacije endotela se može koristiti za određivanje stupnja endotelne disfunkcije. Ova tehnika uključuje aplikaciju otopine acetilkolina koji potiče endotel na oslobađanje dušikovog oksida te se potom mjeri odgovor krvnih žila na acetilkolin kako bi se procijenila endotelna disfunkcija. Također, koristi se i mjerenje vaskularne reaktivnosti, tehnika koja uključuje mjerenje promjena u promjeru krvnih žila nakon primjene određenog podražaja (91). Mikrocirkulacijskom tehnologijom se mjeri protok krvi i hemodinamički parametri u mikrocirkulaciji, poput kapilarne reaktivnosti, što može ukazati na prisutnost endotelne disfunkcije. Obzirom da su endotelne stanice odgovorne za regulaciju protoka krvi u kapilarama, njihovo oštećenje može dovesti do smanjenog protoka krvi i posljedičnog oštećenja tkiva. Među mikrocirkulacijskim tehnologijama ističe se videomikroskopija, koja omogućuje vizualizaciju mreže kapilara te mjerenje protoka krvi u njima kao i mogućnost širenja i skupljanja kapilara u smislu odgovora na promjene u protoku krvi. Ako je reaktivnost kapilara i protok krvi u njima smanjen, to može biti indikacija oštećenja endotela. Za procjenu endotelne disfunkcije u najnovije vrijeme uvodi se instrument GlycoCheck[®], medicinski uređaj za procjenu funkcije endotela mjerenjem pokretljivosti eritrocita u najsitnijim kapilarama videomonitoringom sublingvalnih kapilara, s vrlo visokim kliničkim potencijalom. Pouzdanost ovog instrumenta potvrđena je različitim znanstvenim i kliničkim istraživanjima

te se sve više promovira u cilju uvođenja kao standardne kliničke metode procjene mikrocirkulacije (92, 93). Sublingvalna regija se najčešće koristi za proučavanje mikrocirkulacije zbog blizine arterije jezika kao grane vanjske arterije glave, što omogućuje uvid u reaktivnost središnje cirkulacije. Međutim, za proučavanje mikrocirkulacije koriste se i druge vaskularne strukture poput konjunktivalne i periferne mišićne mikrovaskulature (94). U ovom kontekstu osobito se ističe NOSTRADAMUS studija kojom se detaljno objašnjava važnost GlycoCheck uređaja u provođenju postupaka kvantifikacije kinetike eritrocita što predstavlja ključ za razumijevanje mikrovaskularne disfunkcije u sepsi. Ovaj sustav predstavlja vrijednu metodu otkrivanja mikrovaskularne disfunkcije, što može poslužiti kao ključan alat za otkrivanje mikrovaskularnih oštećenja kod kritično oboljelih bolesnika (95). Važno je napomenuti da nijedna tehnika nije savršena te se često koristi kombinacija nekoliko metoda kako bi se omogućilo sveobuhvatnije razumijevanje prisutnosti endotelne disfunkcije u sepsi.

Mogućnosti liječenja endotelne disfunkcije u bolesnika sa sepsom

Korekcija volumena tekućine i suplementacija proteinima

U sepsi je prisutna disfunkcija makrocirkulacijskog i mikrocirkulacijskog sustava, no stupanj oštećenja EG i poremećaj mikrocirkulacije nisu uvijek u korelaciji (96). Dodatno, nadoknada tekućine može uzrokovati ijatrogeno oštećenje EG uz povećanje koncentracije heparan sulfata za svaku litru intravenski primijenjene tekućine (97). Također, hipervolemija može uzrokovati oštećenje EG. Osnovni princip primjene tekućine preporuča „zero balance“ pristup u svih bolesnika, održavanje središnje euvolemije, kao i izbjegavanje hipervolemije. Restriktivska primjena tekućine djeluje zaštitno na EG u usporedbi s „liberalnim“ pristupom te smanjuje poslijeoperacijski morbiditet i trajanje hospitalizacije (98, 99).

Albumin i svježa smrznuta plazma su krvni produkti koji se mogu primijeniti u regeneraciji EG (91). Primjena svježe smrznute plazme povećava debljinu EG i koncentraciju sindekana-1 nakon krvarenja (100, 101). Pozitivni učinci svježe smrznute plazme na EG djelomično se pripisuju djelovanju fibrinogena, iako potencijalni terapijski učinak fibrinogena nije u potpunosti razjašnjen (102).

Uočeno je da albumin ima zaštitni i regeneracijski učinak na EG (103, 104) fizički pojačavajući strukturu EG, sprječavajući oštećenje EG i time održavajući integritet jednoslojnog endotela putem transporta sfingozin-1-fosfata (105, 106). Dodatno, albumin prenosi sfingozin-1-fosfat koji čuva EG inhibirajući razgradnju sindekana-1 (107).

Održavanje normoglikemije

Pokazano je da akutna i kronična hipoglikemija mogu uzrokovati oštećenja EG (108) te je stoga važno održavanje normoglikemije (između 5 do 10 mmol/L), obzirom da se pokazalo kako kratkotrajna hiperglikemija može uzrokovati oštećenje EG (109, 110) 37,38). O'Hora i suradnici pokazali su da inzulin i metformin uzrokuju dilataciju arterija direktnim djelovanjem na NO u anestetiziranih svinja (111). Pokazano je također da empagliflozin, inhibitor natrij-glukoza ko-transportera-2 (SGLT2i, eng. sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor) čuva integritet EG, povećava sintezu heparan sulfata i uspostavlja mehanotransdukcijski odgovor endotelnih stanica (112).

Metformin je bigvanidni antidijabetik koji snižava vrijednosti koncentracije glukoze u cirkulaciji te je predloženo njegovo zaštitno djelovanje protiv vaskularnih komplikacija (113). Metformin smanjuje učinak hiperglikemije i povećava gustoću i debljinu EG zajedno s učinkom na njegovu funkciju, snižavanjem hiperglikemijom-induciranih endotelnih adhezijskih molekula E-selectin i ICAM-1 (113). Također, metformin snižava koncentraciju IL-1, IL-6, TNF-a (114).

Izbjegavanje hiperoksije

Temeljem pretpostavke da poboljšana dostava kisika u tkiva poboljšava obranu od bakterija putem oksidacijskog stresa (115, 116), hiperoksija je predložena kao jedna od terapijskih mogućnosti liječenja septičnih bolesnika (117). Iako su određene manje studije pokazale ohrabrujuće rezultate utjecaja hiperoksije na ishod liječenja septičnih bolesnika (118, 119), opsežna HYPERS2S studija pokazala je visoki mortalitet bolesnika sa sepsom uz primjenu hiperoksije te je studija prekinuta (120). Učinak hiperoksije djelomično se pripisuje povišenom stvaranju ROS-1 (121).

Ograničavanje sinteze NO

Nakon prepoznavanja NO kao središnjeg medijatora vazoplegije u septičkom šoku, nekoliko studija istraživalo je djelovanje inhibitora NO sintaze, no pokazalo se da niti jedan od inhibitora NO sintaze nije imao pozitivan učinak na ishod liječenja septičnih bolesnika (123, 124). Kompleksna uloga NO u makro i mikrocirkulaciji, dinamična regulacija, kao i biološka dostupnost NO tijekom sepse i septičnog šoka može objasniti neuspjeh pristupa putem inhibicije produkcije NO (122).

Protuupalno djelovanje i oksidacijski stres

Upalni podražaji povećavaju stvaranje ROS, RNS te proupalnih citokina koji aktiviraju metaloproteinaze, enzime koji cijepaju proteoglikane uzrokujući oštećenje EG (125). Stoga, blokiranje proupalne kaskade može smanjiti oštećenje EG (126). Povećano oštećenje EG dovodi do povećane koncentracije sindekana, he-

paran sulfata i hijaluronana u plazmi koje je učeno u bolesnika sa sepsom te je u pozitivnoj korelaciji s težinom kliničke slike (127, 128). Treba imati na umu da terapijski pristup koji smanjuje imunološki odgovor bolesnika čini bolesnika podložnim infekcijama.

Pokazano je da etarnecept, inhibitor TNF-a smanjuje upalom inducirano oštećenje EG (129,130). Nieuwdorp i suradnici uočili su da etanercept snižava endotoksinom-inducirane povišene koncentracije hijaluronske kiseline i hijauronidaze u plazmi i smanjuje endotoksinom induciranu redukciju debljine EG, ali ne na vrijednosti prije primjene endotoksina (131).

Chappell i suradnici potvrdili su da preventivna primjena hidrokortizona smanjuje oštećenje EG uzrokovanu primjenom TNF- α ili ishemijskom u pokusnim životinjama (130). Dodatno, hidrokortizon se pokazao učinkovit u prevenciji degradacije EG i potpunoj prevenciji razgradnje sindekan-1 i heparan sulfata u upalnim stanjima uzrokovanim djelovanjem TNF-a te se stoga preporuča u liječenju septičnih bolesnika (130).

In vivo i *in vitro* studije potvrdile su središnju ulogu vitamina C u patofiziologiji sepse (132, 133). Suplementacija vitaminom C inhibira replikaciju bakterija, sprječava oštećenje endotelnih stanica djelovanjem H₂O₂ te poboljšava mikrovaskularnu perfuziju (134). Mala retrospektivna studija u bolesnika sa sepsom i septičkim šokom utvrdila je da rana primjena intravenskog vitamina C, kortikosteroida i tijamina smanjuje progresivnu disfunkciju organa i mortalitet (135). Nažalost, novije randomizirane studije nisu potvrdile učinkovitost te kombinacije (136, 137). U drugoj studiji suplementacija vitamina C i E u kritički bolesnih tijekom 10 dana pokazala je smanjenje mortaliteta u antioksidacijskoj skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom (138). Međutim, u drugoj velikoj kliničkoj studiji kombinacija antioksidansa (beta-karoten, vitamini C i E) i glutamina nije poboljšala ishod liječenja dok je primjena glutamina bila povezana s povišenim mortalitetom životno ugroženih bolesnika (139).

N-acetilcistein ima izravan antioksidacijski učinak te je potencijalni kandidat za sprječavanje sustavnog i endotelnog oksidacijskog stresa (140). *In vitro*, N-acetilcistein smanjuje apotpozu endotelnih stanica induciranu plazmom bolesnika sa sepsom za 20% (141).

Primjena N-acetilcisteina i glutaciona smanjuje peroksidacijski stres u bolesnika sa septičkim šokom te rezultira smanjenjem mortaliteta u odnosu na kontrolnu skupinu (142). Primjena N-acetilcisteina snižava NF-kB aktivaciju u mononuklearnim stanicama periferne krvi i koncentraciju IL-8 u plazmi (143). Istraživanja su pokazala potencijalni pozitivan učinak primjene N-acetilcisteina u ublažavanju upalnog odgovora u sepsi, ali niti jedna studija nije pokazala značajno smanjenje mortaliteta u sepsi (144).

Nadalje, istraživanja su pokazala da statini mogu spriječiti endotelnu disfunkciju smanjujući izražaj

adhezijskih molekula (145). Pokazano je da niska doza simvastatina smanjuje izražaj VCAM-1 i ICAM-1 molekula (145). Dodatno, u bolesnika sa septičkim šokom pokazano je da atorvastatin snižava koncentraciju IL-1, IL-6, TNF-a i IFN γ , ali ne smanjuje smrtnost (146). Pokazano je da rosuvastatin značajno povećava volumen, ali ne smanjuje propusnost EG u bolesnika s hiperkolesterolemijom što ukazuje ograničavajući učinak na regeneraciju EG (146).

Antikoagulansi

Antikoagulant antithrombin široko se primjenjuje u liječenju diseminirane vaskularne koagulacije uzrokovane sepsom. Chappell i suradnici pokazali su da primjena antitrombina smanjuje oštećenje EG te smanjuje degradaciju sindekan-1 i heparan sulfata u pokusnim septičnim životinjama (130). Nadalje, Lipowski i suradnici pokazali su da niskomolekularni heparin može inhibirati oštećenje EG i smanjiti adheziju leukocita u muških Wistar štakora (147). Na modelu septičnog šoka, Sun i suradnici pokazali su da primjena kristaloida i antibiotika djelomično smanjuje degradaciju EG, dok dodatna primjena nefrakcioniranog heparina normalizira EG ukazujući na zaštitno ili protuupalno djelovanje heparina i posljedično smanjeno oštećenje EG (148).

Suprotno ranijim studijama, Vanteeffelen i suradnici pokazali su da se heparin nadmeće s komponentom glikokaliksa heparan sulfatom oslobađajući proteine vezane za heparan sulfat uzrokujući poremećaj strukture funkcije EG (149). Intravenska primjena niskomolekularnog heparina povećava enzimsku aktivnost odgovornu za otpuštanje proteina vezanih na EG uz oslobađanje proteina EG u plazmu (150). Uloga heparina u zaštiti i regeneraciji EG ostaje kontroverzna, iako heparin može spriječiti oštećenje EG, no potrebne su dodatne studije (150).

Zaključak

Nedvojbeno je da su endotel i EG središnji supstrati brojnih patofizioloških zbivanja tijekom sepse i septičnog šoka. Endotelna disfunkcija i oštećenje EG patogenima odgovornim za razvoj sepse potiču snažan disregulirani odgovor organizma koji ima za posljedicu poremećaj koagulacije, fibrinolize, povećanu vaskularnu propusnost, aktivaciju imunološkog sustava i smanjeni tonus krvnih žila. Razumijevanje molekularnih mehanizama održavanja entotelne ravnoteže te procesa koji dovode do njegove disfunkcije važno je za bolje i učinkovitije prepoznavanje i liječenje septičnih bolesnika.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Svi autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

INFORMACIJE O FINANCIRANJU

Ova rad je rezultat projekta uniri-biomed-18-40 1170.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA RADA: BČC, LB, VS

PISANJE RADA: BČC, LB, MR, DK, GL, TB, VS

KRITIČKA REVIZIJA: AŠ, GL, VS.

LITERATURA

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, *i sur.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10.
- Joffre J, Hellman J, Ince C, Ait-Oufella H. Endothelial Responses in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:361–70.
- Ait-Oufella H, Maury E, Lehoux S, Guidet B, Offenstadt G. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010;36:1286–98.
- Ostrowski SR, Haase N, Muller RB, Moller MH, Pott FC, Perner A, Johansson PI. Association between biomarkers of endothelial injury and hypocoagulability in patients with severe sepsis: a prospective study. *Crit Care* 2015;19:191.
- Joffre J, Hellman J. Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Sepsis and Acute Inflammation. *Antioxid Redox Signal* 2021;35:1291–307.
- Hahn RG, Patel V, Dull RO. Human glycocalyx shedding: Systematic review and critical appraisal. *Acta Anaesthesiol Scand* 2021;65:590–606.
- Jedlicka J, Becker BF, Chappell D. Endothelial Glycocalyx. *Crit Care Clin* 2020;36:217–32.
- Suzuki A, Tomita H, Okada H. Form follows function: The endothelial glycocalyx. *Transl Res* 2022;247:158–67.
- Butler MJ, Down CJ, Foster RR, Satchell SC. The pathological relevance of increased endothelial glycocalyx permeability. *Am J Pathol* 2020;190:742–51.
- Ali MM, Mahmoud AM, Le Master E, Levitan I, Phillips SA. Role of matrix metalloproteinases and histone deacetylase in oxidative stress-induced degradation of endothelial glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2019;316:H647–63.
- Foot CA, Soares RN, Ramirez-Perez FI, Ghiarone T, Aroor A, Manrique-Acevedo C *i sur.* Endothelial Glycocalyx. *Compr Physiol* 2022;12:3781–811.
- Mahmoud M, Mayer M, Cancel LM, Bartosch AM, Mathews R, Tarbell J. The glycocalyx core protein Glypican 1 protects vessel wall endothelial cells from stiffness-mediated dysfunction and disease. *Cardiovasc Res* 2021;117:1592–1605.
- Dragovich MA, Chester D, Fu BM, Wu C, Xu Y, Goligorsky MS *i sur.* Mechanotransduction of the endothelial glycocalyx mediates nitric oxide production through activation of TRP channels. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016;311:C846–53.
- Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *Int J Mol Sci* 2019;20:4411.
- Pillinger NL, Kam PCA. Endothelial glycocalyx: basic science and clinical implications. *Anesth Intensive Care* 2017;45:295–307.
- Brouns SLN, Provenzale I, van Geffen JP, van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM. Localized endothelial-based control of platelet aggregation and coagulation under flow: A proof-of-principle vessel-on-a-chip study. *J Thromb Haemost* 2020;18:931–41.
- Tarbell JM, Cancel LM. The glycocalyx and its significance in human medicine. *J Int Med* 2016;280:97–113.
- Lepedda AJ, Nieddu G, Formato M, Baker MB, Fernández-Pérez J, Moroni L. Glycosaminoglycans: From Vascular Physiology to Tissue Engineering Applications. *Front Chem* 2021;9:680836.
- Esko JD, Linhardt RJ. Proteins that bind sulfated glycosaminoglycans. U: Varki A, Cummings RD, Esko JD, Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR, Hart GW, Etzler ME, *ur.* Essentials of Glycobiology, 2. izdanje. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009.
- Gopal S. Syndecans in Inflammation at a Glance. *Front Immunol* 2020;11:227.
- Zeng Y. Endothelial glycocalyx as a critical signalling platform integrating the extracellular haemodynamic forces and chemical signalling. *J Cell Mol Med* 2017;21:1457–62.
- Gaudette S, Hughes D, Boller M. The endothelial glycocalyx: Structure and function in health and critical illness. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2020;30(2):117–34.
- Xie M, Li J-P. Heparan sulfate proteoglycan – A common receptor for diverse cytokines. *Cell Signal* 2019;54:115–21.
- Pan J, Ho M. Role of glypican-1 in regulating multiple cellular signaling pathways. *Am J Physiol Cell Physiol* 2021;321:C846–58.
- Kincses A, Santa-Maria AR, Walter FR, Der L, Horanyi N, Lipka DV, *i sur.* A chip device to determine surface charge properties of confluent cell monolayers by measuring streaming potential. *Lab Chip* 2020;20:3792–805.
- Malanovic N, Lohner K. Gram-positive bacterial cell envelopes: The impact on the activity of antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta* 2016;1858:936–46.
- Hack CE, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 2001;29:S21–S27.
- Dolmatova EV, Wang K, Mandavilli R, Griendling KK. The effects of sepsis on endothelium and clinical implications. *Cardiovasc Res* 2021;117(1):60–73.
- Martinez-Mier G, Toledo-Pereyra LH, Ward PA. Adhesion molecules in liver ischemia and reperfusion. *J Surg Res* 2000;94:185–94.
- Zhong L, Simard MJ, Huot J. Endothelial microRNAs regulating the NF-kappaB pathway and cell adhesion molecules during inflammation. *FASEB J* 2018;32:4070–84.
- Mestas J, Ley K. Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2008;18:228–32.
- Garton KJ, Gough PJ, Raines EW. Emerging roles for ectodomain shedding in the regulation of inflammatory responses. *J Leukoc Biol* 2006;79:1105–16.
- Kjaergaard AG, Dige A, Nielsen JS, Tonnesen E, Krog J. The use of the soluble adhesion molecules sE-selectin, sICAM-1, sVCAM-1, sPECAM-1 and their ligands CD11a and CD49d as diagnostic and prognostic biomarkers in septic and critically ill non-septic ICU patients. *APMIS* 2016;124:846–55.
- Duman A, Turkdogan KA, Avcil M, Yenisey C, Ture M, Akoz A, *i sur.* The predictive value of the inflammatory markers P-selectin and MCP1 in determining the length of stay and 30-day survival in the differentiation of sepsis patients. *J Pak Med Assoc* 2018;68:1321–26.
- Vassiliou AG, Mastora Z, Orfanos SE, Jahaj E, Maniatis NA, Koutsoukou A, *i sur.* Elevated biomarkers of endothelial dysfunction/activation at ICU admission are associated with sepsis development. *Cytokine* 2014;69:240–47.
- Lupu F, Kinasevitz G, Dormer K. The role of endothelial shear stress on haemodynamics, inflammation, coagulation and glycocalyx during sepsis. *J Cell Mol Med* 2020;24(21):12258–71.
- Bombeli T, Mueller M, Haerberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost* 1997;77:408–23.
- Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res* 2017;149:39.
- Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Coagulation pathway of Acute Sepsis. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:65058.

40. Ahamed J, Belting M, Ruf W. Regulation of tissue factor-induced signaling by endogenous and recombinant tissue factor pathway inhibitor 1. *Blood* 2005;105:2384–91.
41. van der Poll T. Tissue factor as an initiator of coagulation and inflammation in the lung. *Crit Care* 2008;12(Suppl 6):S3.
42. Kolarova H, Ambruzova B, Svihalkova Sindlerova L, Klinke A, Kubala L. Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. *Mediators Inflamm* 2014; 694312;2014.
43. Levi M, van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation: a review for the internist. *Intern Emerg Med* 2013;8: 23–32.
44. Thomas MR, Storey RF. The role of platelets in inflammation. *Thromb Haemost* 2015;114:449–58.
45. Gawaz M, Brand K, Dickfeld T, Pogatsa-Murray G, Page S, Bogner C i sur. Platelets induce alterations of chemotactic and adhesive properties of endothelial cells mediated through an interleukin-1-dependent mechanism. Implications for atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2000;148:75–85.
46. Kasa A, Csontos C, Verin AD. Cytoskeletal mechanisms regulating vascular endothelial barrier function in response to acute lung injury. *Tissue Barriers* 2015;3:e974448.
47. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth* 2012;108:384–94.
48. Kowalczyk AP, Nanes BA. Adherens junction turnover: regulating adhesion through cadherin endocytosis, degradation, and recycling. *Subcell Biochem* 2012;60:197–222.
49. Dejana E, Tournier-Lasserre E, Weinstein BM. The control of vascular integrity by endothelial cell junctions: molecular basis and pathological implications. *Dev Cell* 2009;16:209–21.
50. He Y, Yuan X, Zuo H, Sun Y, Feng A.-Berberine exerts a protective effect on gut-vascular barrier via the modulation of the Wnt/beta-catenin signaling pathway during sepsis. *Cell Physiol Biochem* 2018;49:13421351.
51. Clark PR, Kim RK, Pober JS, Kluger MS Tumor necrosis factor disrupts claudin-5 endothelial tight junction barriers in two distinct NF-kappaB-dependent phases. *PLoS One* 2015;10: e0120075.
52. van der Heijden M, van Nieuw Amerongen GP, Chedamni S, van Hinsbergh VW, Johan Groeneveld AB. The angiotensin-Tie2 system as a therapeutic target in sepsis and acute lung injury. *Expert Opin Ther Targets* 2009;13:39–53.
53. Daly C, Wong V, Burova E, Wei Y, Zabski S, Griffiths J i sur. Angiotensin-1 modulates endothelial cell function and gene expression via the transcription factor FOXO1. *Genes Dev* 2004; 18:1060–71.
54. David S, Mukherjee A, Ghosh CC, Yano M, Khankin EV, Wenger JB i sur. Angiotensin-2 may contribute to multiple organ dysfunction and death in sepsis. *Crit Care Med* 2012; 40:3034–41.
55. Leligdowicz A, Richard-Greenblatt M, Wright J, Crowley VM, Kain KC. Endothelial activation: the Ang/Tie axis in sepsis. *Front Immunol* 2018;9:838.
56. Craigie SM, Kant S, Keaney JF Jr. Reactive oxygen species in endothelial function—from disease to adaptation. *Circ J* 2015;79:1145–55.
57. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995;41:1819–28.
58. Chen Y, Zhou Z, Min W. Mitochondria, oxidative stress and innate immunity. *Front Physiol* 2018;9:1487.
59. Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation* 2006;113:1708–14.
60. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Verh K Acad Geneesk Belg* 1998;60:251–66.
61. Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J Thromb Haemost*. 2019;17(2):283–94.
62. Martin L, Koczera P, Zechendorf E, Schuerholz T. The Endothelial Glycocalyx: New Diagnostic and Therapeutic Approaches in Sepsis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:3758278.
63. Mai J, Virtue A, Shen J, Wang H, Yang XF. An evolving new paradigm: endothelial cells--conditional innate immune cells. *J Hematol Oncol*. 2013;6:61.
64. Pons S, Arnaud M, Loiseau M, Arrii E, Azoulay E, Zafrani L. Immune Consequences of Endothelial Cells Activation and Dysfunction During Sepsis. *Crit Care Clin* 2020;36(2): 401–13.
65. Huang JD, Amaral J, Lee JW, Rodriguez IR. 7-Ketocholesterol-induced inflammation signals mostly through the TLR4 receptor both in vitro and in vivo. *PLoS One* 2014;9(7):e100985.
66. Khakpour S, Wilhelmsen K, Hellman J. Vascular endothelial cell Toll-like receptor pathways in sepsis. *Innate Immunol* 2015;21(8):827–46.
67. Wang L, Zhao H, Wang D. Inflammatory cytokine expression in patients with sepsis at an intensive care unit. *Exp Ther Med* 2018;16:2126–31.
68. Larrayoz IM, Huang JD, Lee JW, Pascual I, Rodriguez IR. 7-ketocholesterol-induced inflammation: involvement of multiple kinase signaling pathways via NFkB but independently of reactive oxygen species formation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:4942–55.
69. Dorrington MG, Fraser IDC. NF-κB Signaling in Macrophages: Dynamics, Crosstalk, and Signal Integration. *Front Immunol* 2019;10:705.
70. Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, Sica A, Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol* 2013;229:176–85.
71. Wang Y, Abarbanell AM, Herrmann JL, Weil BR, Poynter J, Manukyan MC, Crisostomo PR, Meldrum DR. Toll-like receptor signaling pathways and the evidence linking toll-like receptor signaling to cardiac ischemia/reperfusion injury. *Shock* 2010;34:548–57.
72. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaeili SA, Mardani F, i sur. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol*. 2018;233:6425–40.
73. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol* 2007;7:803–15.
74. Cambier S, Gouwy M, Proost P. The chemokines CXCL8 and CXCL12: molecular and functional properties, role in disease and efforts towards pharmacological intervention. *Cell Mol Immunol* 2023;20:217–51.
75. Oppenheimer-Marks N, Brezinschek RI, Mohamadzadeh M, Vita R, Lipsky PE. Interleukin 15 is produced by endothelial cells and increases the transendothelial migration of T cells in vitro and in the SCID mouse-human rheumatoid arthritis model In vivo. *J Clin Invest* 1998;101:1261–72.
76. Wang Y, Pan L. Knockdown of CXCL3-inhibited apoptosis and inflammation in lipopolysaccharide-treated BEAS-2B and HPAEC through inactivating MAPKs pathway. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2022;50:10–16.
77. Annunziato F, Cosmi L, Galli G, Beltrame C, Romagnani P, Manetti R i sur. Assessment of chemokine receptor expression by human Th1 and Th2 cells in vitro and in vivo. *J Leukoc Biol* 1999;65:691–9.
78. Hughes CE, Nibbs RJB. A guide to chemokines and their receptors. *FEBS J* 2018;285:2944–71.
79. Brady J, Horie S, Laffey JG. Role of the adaptive immune response in sepsis. *Intensive Care Med Exp* 2020;8:20.
80. Lozanoska-Ochser B, Klein NJ, Huang GC, Alvarez RA, Peakman M. Expression of CD86 on human islet endothelial cells facilitates T cell adhesion and migration. *J Immunol* 2008; 181:6109–16.

81. Satoh S, Suzuki A, Asari Y, Sato M, Kojima N, Sato T *i sur.* Glomerular endothelium exhibits enhanced expression of costimulatory adhesion molecules, CD80 and CD86, by warm ischemia/reperfusion injury in rats. *Lab Invest* 2002; 82(9):1209–17.
82. Seino K, Azuma M, Bashuda H, Fukao K, Yagita H, Okumura K. CD86 (B70/B7-2) on endothelial cells co-stimulates allogeneic CD4+ T cells. *Int Immunol* 1995;7:1331–7.
83. Laskarin G, Rakić M, Sotošek V, Travica Samsa D, Peršić V, Kehler T *i sur.* Immunoregulatory role of circulating endothelial vWF positive cells in patients after acute myocardial infarction. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2021;35:1159–68.
84. Carman CV, Martinelli R. T Lymphocyte-Endothelial Interactions: Emerging Understanding of Trafficking and Antigen-Specific Immunity. *Front Immunol* 2015;6:603.
85. Ma W, Pober JS. Human endothelial cells effectively costimulate cytokine production by, but not differentiation of, naive CD4+ T cells. *J Immunol* 1998;161:2158–67.
86. Ward C, Chilvers ER, Lawson MF, Pryde JG, Fujihara S, Farrow SN *i sur.* NF-kappaB activation is a critical regulator of human granulocyte apoptosis in vitro. *J Biol Chem* 1999; 274:4309–18.
87. Johansen ME. Hemostasis and endothelial damage during sepsis. *Dan Med J* 2015;62(8):B5135.
88. van Hinsbergh VW. Endothelium--role in regulation of coagulation and inflammation. *Semin Immunopathol* 2012;34: 93–106.
89. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA *i sur.* The endothelium in sepsis. *Shock*. 2016; 45:259–70.
90. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin* 2020;36:307–21.
91. Chia PY, Teo A, Yeo TW. Overview of the Assessment of Endothelial Function in Humans. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7:542567.
92. Cusack R, Leone M, Rodriguez AH, Martin-Loeches I. Endothelial Damage and the Microcirculation in Critical Illness. *Biomedicines* 2022;10:3150.
93. Lee DH, Dane MJC, van den Berg BM, Boels MGS, van Teeffelen JW, de Mutsert R *i sur.* Deeper Penetration of Erythrocytes into the Endothelial Glycocalyx Is Associated with Impaired Microvascular Perfusion. *PLoS ONE* 2014;9:e96477.
94. Eickhoff MK, Winther SA, Hansen TW, Diaz LJ, Persson F, Rossing P, Frimodt-Møller M. Assessment of the Sublingual Microcirculation with the GlycoCheck System: Reproducibility and Examination Conditions. *PLoS ONE* 2020;15: e0243737.
95. Rovas A, Sackarnd J, Rossaint J, Kampmeier S, Pavenstädt H, Vink H, Kümpers P. Identification of Novel Sublingual Parameters to Analyze and Diagnose Microvascular Dysfunction in Sepsis: The NOSTRADAMUS Study. *Crit Care* 2021;25:112.
96. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascón G, Salgado D, Scolletta S, Vincent JL. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med* 2013;41:791–9.
97. Hippensteel JA, Uchimido R, Tyler PD, Burke RC, Han X, Zhang F *i sur.* Intravenous fluid resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation. *Crit Care* 2019;23:259.
98. Doherty M., Buggy D.J. Intraoperative fluids: how much is too much? *Br J Anaesth* 2012;109:69–79.
99. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ørding H, Lindorff-Larsen K *i sur.* Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003;238:641–8.
100. Chia PY, Teo A, Yeo T. W. Overview of the Assessment of Endothelial Function in Humans. *Front. Med* 2020;7:542567.
101. Torres LN, Sondeen, JL, Ji L, Dubick M A, Filho IT. Evaluation of resuscitation fluids on endothelial glycocalyx, venular blood flow, and coagulation function after hemorrhagic shock in rats. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75:759–66.
102. Khawar H, Kelley W, Stevens JB, Guzman N. Fresh Frozen Plasma (FFP). In *StatPearls*; StatPearls Publishing, 2021.
103. Jacob M, Rehm M, Loetsch M, Paul JO, Bruegger D, Welsch U, Conzen P, Becker BF. The endothelial glycocalyx prefers albumin for evoking shear stress-induced, nitric oxide-mediated coronary dilatation. *J Vasc Res* 2007;44:435–43.
104. Jacob M, Bruegger D, Rehm M, Stoeckelhuber M, Welsch U, Conzen P, Becker BF. The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels. *Cardiovasc Res* 2007;73:575–86.
105. Zeng Y, Liu XH, Tarbell J, Fu B. Sphingosine 1-phosphate induced synthesis of glycocalyx on endothelial cells. *Exp Cell Res* 2015;339:90–5.
106. Mensah SA, Cheng MJ, Homayoni H, Plouffe BD, Coury AJ, Ebong EE. Regeneration of glycocalyx by heparan sulfate and sphingosine 1-phosphate restores inter-endothelial communication. *PLoS One* 2017;12:e0186116.
107. Adamson RH, Clark JF, Radeva M, Kheirloomoom A, Ferrara KW, Curry FE. Albumin modulates S1P delivery from red blood cells in perfused microvessels: mechanism of the protein effect. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;306: H1011–7.
108. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001;44: S14–21.
109. Nieuwdorp M, van Haeften TW, Gouverneur MC, Mooij HL, van Lieshout MH, Levi M, *i sur.* Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. *Diabetes* 2006;55:480–6.
110. Zuurbier CJ, Demirci C, Koeman A, Vink H, Ince C. Short-term hyperglycemia increases endothelial glycocalyx permeability and acutely decreases lineal density of capillaries with flowing red blood cells. *J Appl Physiol* (1985). 2005; 99:1471–6.
111. O'Hara TR, Markos F, Wiernsperger NF, Noble MI. Metformin causes nitric oxide-mediated dilatation in a shorter time than insulin in the iliac artery of the anesthetized pig. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012;59:182–7.
112. Cooper S, Teoh H, Campeau MA, Verma S, Leask RL. Empagliflozin restores the integrity of the endothelial glycocalyx in vitro. *Mol Cell Biochem* 2019;459:121–30.
113. Rovas A, Seidel LM, Vink H, Pohlkötter T, Pavenstädt H, Ertmer C, Hessler M, Kümpers P. Association of sublingual microcirculation parameters and endothelial glycocalyx dimensions in resuscitated sepsis. *Crit Care* 2019;23:260.
114. Eskens BJ, Zuurbier CJ, van Haare J, Vink H, van Teeffelen JW. Effects of two weeks of metformin treatment on whole-body glycocalyx barrier properties in db/db mice. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:175.
115. Paiva CN, Bozza MT. Are reactive oxygen species always detrimental to pathogens? *Antioxid Redox Signal* 2014;20: 1000–37.
116. West AP, Brodsky IE, Rahner C, Woo DK, Erdjument-Bromage H, Tempst P *i sur.* TLR signalling augments macrophage bactericidal activity through mitochondrial ROS. *Nature* 2011;472:476–80.
117. Helmerhorst HJ, SchultzMJ, van der Voort PH, de Jonge E, and van Westerloo DJ. Bench-to-bedside review: the effects of hyperoxia during critical illness. *Crit Care* 2015;19: 284.

118. Calzia E, Asfar P, Hauser B, Matejovic M, Ballestra C, Radermacher P, Georgieff M. Hyperoxia may be beneficial. *Crit Care Med* 2010;38:S559–S568.
119. Hovaguimian F, Lysakowski C, Elia N, Tramer MR. Effect of intraoperative high inspired oxygen fraction on surgical site infection, postoperative nausea and vomiting, and pulmonary function: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2013;119:303–16.
120. Asfar P, Schortgen F, Boissramé-Helms J, Charpentier J, Guérot E, Megarbane B i sur. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPER2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:180–90.
121. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, Angelos MG, Milcarek B, Hunter K, i sur. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA* 2010;303:2165–71.
122. Lambden S. Bench to bedside review: therapeutic modulation of nitric oxide in sepsis—an update. *Intensive Care Med* 2019;7:64.
123. Bakker J, Grover R, McLuckie A, Holzapfel L, Andersson J, Lodato R i sur. Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NGmethyl-mL-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002). *Crit Care Med* 2004;32:1–12.
124. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A, Willatts S i sur. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:21–30.
125. Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care* 2019;23:16.
126. Triantafyllou C, Nikolaou M, Ikonomidis I, Bamias G, Kouretas D, Andreadou I i sur. Effects of Anti-Inflammatory Treatment and Surgical Intervention on Endothelial Glycocalyx, Peripheral and Coronary Microcirculatory Function and Myocardial Deformation in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Two-Arms Two-Stage Clinical Trial. *Diagnostics (Basel)* 2021;11:993.
127. Steppan J, Hofer S, Funke B, Brenner T, Henrich M, Martin E i sur. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx. *J Surg Res* 2011;165:136–41.
128. Nelson A, Berkestedt I, Schmidtchen A, Ljunggren L, Bodelson M. Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: relation to mortality and the antibacterial actions of plasma. *Shock* 2008;30:623–7.
129. Henry CB, Duling BR. TNF-alpha increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H2815–23.
130. Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Jacob M, Rehm M, Briegel J, Welsch U, i sur. TNF-alpha induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and anti-thrombin. *Basic Res Cardiol* 2009;104:78–89.
131. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL, van Lieshout MH, Hayden A, Levi M i sur. Tumor necrosis factor-alpha inhibition protects against endotoxin-induced endothelial glycocalyx perturbation. *Atherosclerosis* 2009;202:296–303.
132. Kuhn SO, Meissner K, Mayes LM, Bartels K. Vitamin C in sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol* 2018;31:55–60.
133. Victor VV, Guayerbas N, Puerto M, Medina S, De la Fuente M. Ascorbic acid modulates in vitro the function of macrophages from mice with endotoxin shock. *Immunopharmacol* 2000;46:89–101.
134. Armour J, Tynl K, Lidington D, Wilson JX. Ascorbate prevents microvascular dysfunction in the skeletal muscle of the septic rat. *J Appl Physiol* 2001;90:795–803.
135. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest* 2017;151:1229–38.
136. Fowler AA, 3rd, Truweit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A i sur. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1261–70.
137. Fujii T, LuethiN, Young PJ, FreiDR, EastwoodGM, French CJ i sur. Effect of vitaminC, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: the VITAMINS randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323:423–31.
138. Crimi E, Liguori A, Condorelli M, Cioffi M, Astuto M, Bon-tempo P i sur. The beneficial effects of antioxidant supplementation in enteral feeding in critically ill patients: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 2004;99:857–63.
139. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M i sur. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013;368:1489–97.
140. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med* 1989;6:593–7.
141. Huet O, Obata R, Aubron C, Spraul-Davit A, Charpentier J, Laplace C, i sur. Plasma-induced endothelial oxidative stress is related to the severity of septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:821–6.
142. Ortolani O, Conti A, De Gaudio AR, Moraldi E, Cantini Q, Novelli G. The effect of glutathione and N-acetylcysteine on lipoperoxidative damage in patients with early septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1907–11.
143. Paterson RL, Galley HF, Webster NR. The effect of N-acetylcysteine on nuclear factor-kappa B activation, interleukin-6, interleukin-8, and intercellular adhesion molecule-1 expression in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:2574–8.
144. Spapen H, Zhang H, Demanet C, Vleminckx W, Vincent JL, Huyghens L. Does N-acetyl-L-cysteine influence cytokine response during early human septic shock? *Chest* 1998;113:1616–24.
145. He Z, Du X, Wu Y, Hua L, Wan L, Yan N. Simvastatin promotes endothelial dysfunction by activating the Wnt/ β -catenin pathway under oxidative stress. *Int J Mol Med* 2019;44:1289–98.
146. Singh RK, Agarwal V, Baronika AK, Kumar S, Poddar B, Azim A. The Effects of Atorvastatin on Inflammatory Responses and Mortality in Septic Shock: A Single-center, Randomized Controlled Trial. *Indian J Crit Care Med* 2017;21:646–54.
147. Lipowsky HH, Lescanic A. Inhibition of inflammation induced shedding of the endothelial glycocalyx with low molecular weight heparin. *Microvasc Res* 2017;112:72–78.
148. Yini S, Heng Z, Xin A, Xiaochun M. Effect of unfractionated heparin on endothelial glycocalyx in a septic shock model. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59:160–9.
149. VanTeeffelen JW, Brands J, Jansen C, Spaan JA, Vink H. Heparin impairs glycocalyx barrier properties and attenuates shear dependent vasodilation in mice. *Hypertension* 2007;50:261–7.
150. Spiess BD. Heparin: Effects upon the Glycocalyx and Endothelial Cells. *J Extra Corpor Technol* 2017;49:192–7.



Treatment and outcome of pregnant women with COVID-19: a single-center descriptive study

Liječenje i ishod trudnoća kompliciranih infekcijom COVID-19: deskriptivna studija jednog centra

Nemanja Dimić^{1,2}, Marko Đurić^{1,2}, Marina Boboš¹, Suzana Bojić^{1,2}, Irina Nenadić^{1,2}, Milica Mijović, Milica Bojanić³, Slađana Mihajlović^{1,2}, Predrag Stevanović^{1,2}

¹ Kliničko-bolnički centar "Dr. Dragiša Mišović – Dedinje", Beograd, Srbija

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

³ Institut za hirurško ortopedske bolesti „Banjica“, Beograd, Srbija

Descriptors

COVID-19; PREGNANCY; DESCRIPTIVE STUDY; CT SCORE; ANESTHESIA

Deskriptori

COVID-19; TRUDNOĆA; DESKRIPTIVNA STUDIJA; CT REZULTAT; ANESTEZIJA

SUMMARY. This study aims to describe the clinical characteristics, radiological and laboratory results, therapy and outcome of pregnancies complicated by COVID-19 infection. *Methodology.* A retrospective descriptive study included all pregnant women with COVID-19 who gave birth in our hospital from April 2020 to January 2022. Exclusion criteria were: incomplete or unclear medical documentation, suspected COVID-19 infection without confirmation by PCR or rapid Ag test, previously diagnosed autoimmune diseases, positive history of malignant diseases, and started oxygen support in another institution before admission to our hospital. *Results.* Our study included 186 pregnant women who gave birth at KBC "Dr. Dragiša Mišović – Dedinje" in the mentioned period. Of these, 69 had no symptoms of COVID-19 infection, and 67 developed a milder clinical picture. In comparison, 41 pregnant women were diagnosed with bilateral pneumonia. A total of 38 pregnant women were admitted to the intensive care unit, of which 32 pregnant women needed oxygen support, 20 pregnant women were on an oxygen mask, 2 of them on a high-flow nasal canal, four pregnant women on non-invasive mechanical ventilation and six pregnant women on invasive mechanical ventilation. Of the total number of patients, 111 had a natural vaginal delivery, while 75 underwent cesarean section. Of 111 pregnant women who had a vaginal delivery, 92 (83%) received epidural analgesia, while 19 (17%) did not. Among pregnant women undergoing cesarean section, nine pregnant women (12%) received epidural anesthesia, 51 of them (68) received spinal anesthesia, while a cesarean section in 15 pregnant women (20%) was performed under general balanced anesthesia. Of 186 hospitalized and delivered pregnant women, 183 (98.4%) were discharged home in good general condition, while three (1.6%) had a fatal outcome. *Conclusion.* The clinical manifestations of pregnant women suffering from COVID-19 infection corresponded to the symptoms of the general population to the greatest extent. In contrast, the excessive use of antibiotics, even for asymptomatic patients, is very worrying.

SAŽETAK. Ovo istraživanje ima za cilj opisati kliničke karakteristike, radiološke i laboratorijske nalaze, terapiju i ishod trudnoća kompliciranih infekcijom COVID-19. *Metodologija.* Retrospektivna deskriptivna studija obuhvatila je sve trudnice s COVID-19 koje su rodile u našoj bolnici od travnja 2020. do siječnja 2022. Kriteriji za isključenje bili su: nepotpuna ili nejasna medicinska dokumentacija, sumnja na infekciju COVID-19 bez potvrde PCR-om ili brzim Ag testom, prethodno dijagnosticirane autoimune bolesti, pozitivna anamneza malignih bolesti, te započeta potpora kisikom u drugoj ustanovi prije prijema u našu bolnicu. *Rezultati.* Našim istraživanjem obuhvaćeno je 186 trudnica koje su se u navedenom periodu porodile u KBC "Dr. Dragiša Mišović – Dedinje". Od toga 69 nije imalo simptome infekcije COVID-19, a 67 je razvilo blažu kliničku sliku. Za usporedbu, kod 41 trudnice dijagnosticirana je obostrana upala pluća. Ukupno 38 trudnica primljeno je na jedinicu intenzivne njege, od čega su 32 trudnice trebale kisikovu potporu, 20 trudnica je bilo na kisikovoj maski, od toga 2 na visokoprotlačnoj nazalnoj njezi, četiri trudnice na neinvazivnoj mehaničkoj ventilacijom i šest trudnica na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji. Od ukupnog broja pacijentica, 111 je imalo prirodni vaginalni porod, a 75 je podvrgnuto carskom rezu. Od 111 trudnica koje su imale vaginalni porod, 92 (83%) dobile su epiduralnu analgeziju, a 19 (17%) nije. Od trudnica podvrgnutih carskom rezu, devet trudnica (12%) dobilo je epiduralnu anesteziju, njih 51 (68) spinalnu anesteziju, dok je carski rez u 15 trudnica (20%) obavljen u općoj uravnoteženoj anesteziji. Od 186 hospitaliziranih i porodilja, 183 (98,4%) otpuštene su kući u dobrom općem stanju, dok su tri (1,6%) imale smrtni ishod. *Zaključak.* Kliničke manifestacije trudnica oboljelih od infekcije COVID-19 u najvećoj su mjeri odgovarale simptomima opće populacije. Nasuprot tome, pretjerana uporaba antibiotika, čak i kod asimptomatskih pacijenata, vrlo je zabrinjavajuća.

Adresa za dopisivanje:

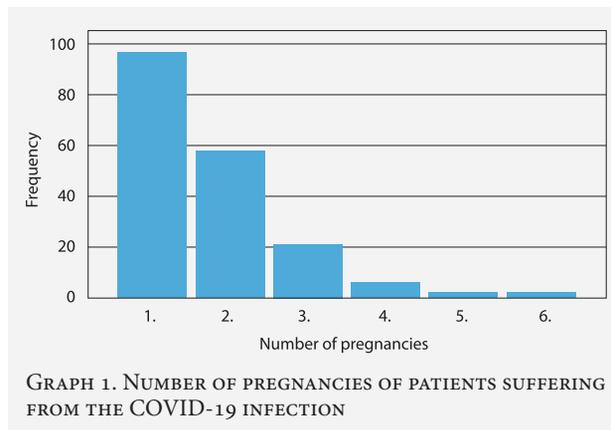
Nemanja Dimić, MD, Assistant Professor, Bulevar Arsenija Čarnojevića 213, Beograd, Srbija, e-pošta: nemanjadimic@live.com

TABLE 1. BASIC DEMOGRAPHIC DATA

Variable	Age
Min	17
Max	42
Average	31,4
Pregnancy	
Singleton	173 (93%)
Twin	13 (7%)
Previous births	
Primipara	97 (52%)
Multipara	89 (48%)
Comorbidities	
Hypertension	31 (16,7%)
Gestational diabetes	31 (16,7%)
Insulin resistance	22 (11,8%)
Obesity	12 (6,5%)
HELLP Sy	1 (0,53%)
Others (cholestasis, asthma, COPD, GERD, heart rhythm disorders)	41 (22%)

In December 2019, there was an outbreak of the new coronavirus disease 2019 – COVID-19, caused by severe acute respiratory syndrome virus corona 2 – SARS COV 2. The disease was initially reported in Wuhan, China, but quickly spread to over 150 countries worldwide. On March 13, 2020, the World Health Organization (WHO) declared a pandemic and reported over 94 million confirmed cases of COVID-19 and more than 2 million deaths. (1) A new respiratory disease was established, highly contagious, with possible damage to multiple organs and a fatal outcome. (2)

It is known that pregnancy is a state of suppressed immune response due to numerous physiological changes that occur in the “other state,” which makes pregnant women susceptible to a less favorable outcome in viral infections. (3,4) The risk of vertical virus transmission from the pregnant woman to the newborn also resulted in modified prenatal care. For example, childbirth preparation classes were suspended, and the number of medical visits to the gynecologist and anesthesiologist before childbirth was reduced in favor of online education. All this significantly increased the risk of adverse birth outcomes. (5) A 2020 systematic review showed that pregnant women did not have an increased risk of SARS-CoV-2 infection or symptomatic COVID-19 but were at greater risk of developing severe COVID-19 compared to women of similar age who were not pregnant. (6) COVID-19 is associated with increased obstetric complications such as fetal distress, cesarean deliv-



ery, and iatrogenic and spontaneous preterm birth. (7) Despite the large number of cases of COVID-19, there are still limited data on the clinical characteristics of pregnant women suffering from this disease. (8) Therefore, there is a need for more information and evidence on the outcomes and clinical characteristics of COVID-19 infection in pregnancy to form protocols for managing pregnancy and delivering to pregnant women affected by this disease. This descriptive study describes the clinical characteristics, radiological and laboratory results, applied therapy and outcome of pregnancies complicated by COVID-19 infection.

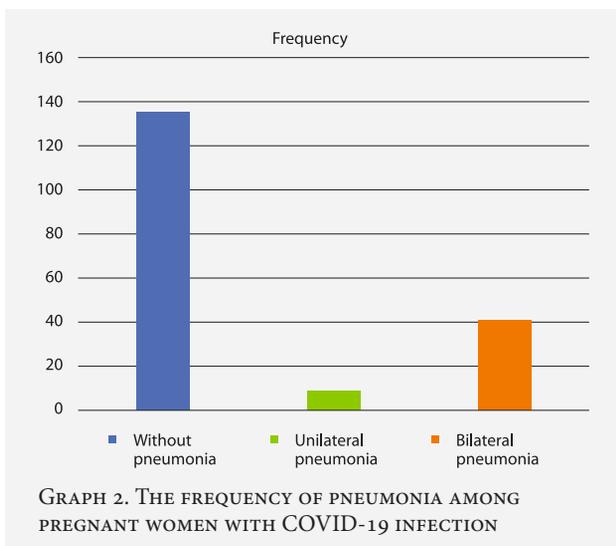
During the first three months of the pandemic, the University Clinical Hospital Center “Dr. Dragiša Mišović – Dedinje,” Belgrade, Serbia, was the only maternity hospital for pregnant women suffering from the COVID-19 infection in the territory of Belgrade, where over 2 million people live. As part of this center, there is a hospital for gynecology and obstetrics, where about 4300 women give birth annually. As the pandemic progressed, the hospital was organized to function with split capacity for pregnant women who had and did not have a COVID-19 infection.

Materials and method

After receiving the approval of the ethics committee of KBC “Dr. Dragiša Mišović – Dedinje,” a retrospective descriptive study was conducted, which included all pregnant women suffering from COVID-19 who gave birth in the hospital from April 2020 to January 2022. The study included pregnant women in whom, in nasopharyngeal swab samples, the presence of COVID-19 infection was laboratory confirmed, with a positive reverse transcription chain amplification reaction test – RT-PCR for SARS-Cov-2 or with a positive rapid antigen (Ag) test for SARS-Cov-2.

The exclusion criteria were:

- incomplete or unclear medical documentation,
- suspected COVID-19 infection without confirmation by PCR or rapid Ag test,



GRAPH 2. THE FREQUENCY OF PNEUMONIA AMONG PREGNANT WOMEN WITH COVID-19 INFECTION

- previously diagnosed autoimmune diseases (inflammatory bowel diseases, neurological autoimmune diseases, hematological autoimmune diseases, infectious liver diseases),
- positive history of malignant diseases,
- started oxygen support in another institution before admission to our hospital.

By reviewing the medical documentation, we obtained data on demographic characteristics, comorbidities, symptoms, laboratory and radiographic results, drug therapy and treatment outcomes. The obtained data were then statistically processed using the SPSS version 24 program for statistical analysis.

The results

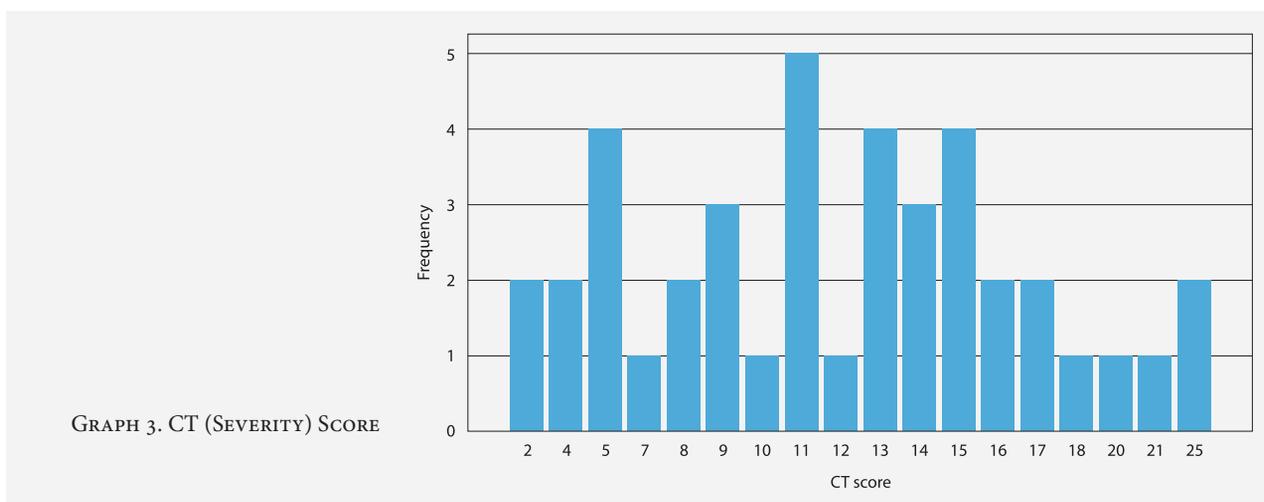
During the monitoring period, 481 pregnant women with COVID-19 infection in different stages of gestational age were hospitalized in our center. Out of the total number of hospitalized pregnant women suffer-

ing from COVID-19 infection, 199 pregnant women gave birth, of which 186 pregnant women met the criteria for entering the study. Basic demographic data are presented in Table 1 and Graph 1.

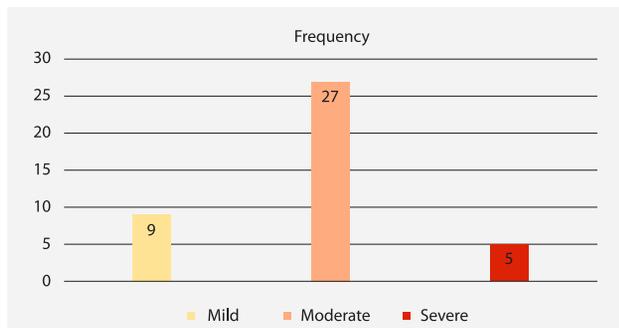
Of the 186 women, 69 had no symptoms of COVID-19 infection. Of the remaining 117 women, 67 developed a milder clinical picture with elevated tempera-

TABLE 2. CT (SEVERITY) SCORE

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	2	1.1	4.9	4.9
	4	1.1	4.9	9.8
	5	2.2	9.8	19.5
	7	.5	2.4	22.0
	8	1.1	4.9	26.8
	9	1.6	7.3	34.1
	10	.5	2.4	36.6
	11	2.7	12.2	48.8
	12	.5	2.4	51.2
	13	2.2	9.8	61.0
	14	3	1.6	68.3
	15	4	2.2	78.0
	16	2	1.1	82.9
	17	2	1.1	87.8
	18	1	.5	90.2
	20	1	.5	92.7
	21	1	.5	95.1
	25	2	1.1	100.0
Total	41	22.0	100.0	
Missing System	145	78.0		
Total	186	100.0		



GRAPH 3. CT (SEVERITY) SCORE



GRAPH 4. THE RELATIONSHIP BETWEEN THE FREQUENCY AND DEGREE OF INFLAMMATORY CHANGES IN THE LUNG PARENCHYMA BASED ON THE CT SCORE

ture as the dominant symptom; nine pregnant women had unilateral pneumonia, while 41 were diagnosed with bilateral pneumonia and underwent radiological diagnosis with computed tomography (CT). (Graph 2) Cough was present in about 50% of symptomatic pregnant women. The severity of pneumonia was determined based on the percentage involvement of the lung parenchyma with inflammatory changes, shown through the CT “severity score,” whose values are divided into three categories: 0–7 (mild degree of inflammatory changes of the lung parenchyma), 8–17 (moderate degree of inflammatory changes of lung parenchyma) 18–25 (severe degree of inflammatory changes of lung parenchyma). A mild degree of inflammatory changes in the lung parenchyma (CT “severity score” 0–7) was recorded in 9 patients (4.8%), a moderate degree (CT “severity score” 8–17) in 27 patients (14.5%) and a severe degree of inflammatory changes lung parenchyma (CT “severity score” 18–25) in 5 patients (2.7%). (Table 2, Graph 3, Graph 4)

Anesthesiological outcomes were assessed based on the pregnant women’s need for oxygen support. A total of 38 pregnant women were admitted to the intensive care unit, of which 32 pregnant women needed oxygen support, and 20 pregnant women were on an oxygen mask, 2 of them on a high flow nasal cannula – HFNC, 4 pregnant women on non-invasive mechanical ventilation and six pregnant women on invasive mechanical ventilation. (Table 3) Sixty pregnant women had associated comorbidities, most often hypertension (16.7%), gestational diabetes (16.7%) and insulin resistance (11.7%), among others were obesity, obstetric cholestasis, HELLP syndrome, etc. (Table 1)

When we talk about the laboratory parameters, at the time of admission to the hospital, most pregnant women (81%) had an average leukocyte count (4–10x 10⁹/L), 1.6% had a low leukocyte count, and 17.4% had an elevated leukocyte count. Lymphocytes were decreased (<20%) in 134 pregnant women and the normal range (20–40%) in 151 pregnant women. A

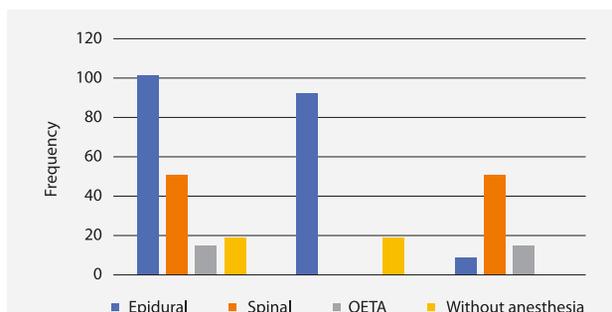
TABLE 3. OXYGEN SUPPORT (HFNC – HIGH-FLOW NASAL CANNULA, NIV – NON-INVASIVE MECHANICAL VENTILATION, IMV – INVASIVE MECHANICAL VENTILATION)

	Frequency	Percent	Cumulative percentage
Without oxygen support	154	82,8	82,8
Oxygen mask	20	10,8	93,5
HFNC	2	1,1	94,6
NIV	4	2,2	96,8
IMV	6	3,2	100
Total	186	100	

significant increase in neutrophil granulocytes (>70%) was noted in 75.2% of cases, i.e., 140 pregnant women. As for biochemical parameters, during hospitalization, elevated values of C-reactive protein (153 pregnant women – 82.2%), ferritin (122 pregnant women – 65.6%) and procalcitonin (115 pregnant women – 61.8%) were observed in a large percentage of pregnant women.

Studying the medical documentation of our pregnant women, we concluded that during hospitalization, 38 pregnant women (20.4%) received corticosteroid therapy, six pregnant women (3.2%) received antiviral therapy, 158 pregnant women (84.9%) received prophylactic anticoagulant therapy. In contrast, as many as 169 (90.9%) pregnant women received antibiotic therapy.

The delivery method was determined based on obstetric indications, and of the total number of patients, 111 had a natural vaginal delivery, while 75 patients underwent cesarean section. Of 111 pregnant women who had a vaginal delivery, 92 (83%) received epidural analgesia, while 19 (17%) did not. Among pregnant women undergoing cesarean section, nine pregnant women (12%) received epidural anesthesia, 51 of them (68) received spinal anesthesia, while a cesarean section in 15 pregnant women (20%) was performed under general balanced anesthesia. (Graph 5)



GRAPH 5. TYPE OF ANESTHESIA/ANALGESIA IN VAGINAL DELIVERY AND CAESAREAN SECTION

The mean gestational age at diagnosis of COVID-19 was 38.41±2.24 weeks (minimum 29 weeks gestation; maximum 42 weeks gestation). Thirty-eight pre-term infants, 145 term and 16 post-term infants were born. Of the total number of babies born, five were stillborn, five babies had an Apgar score of less than 7 in the first minute, while all other babies (176 babies) had an Apgar score of 7 to 10 in the first and greater than 8 in the fifth minute. Of 186 hospitalized and delivered pregnant women, 183 (98.4%) were discharged home in good general condition, while three (1.6%) had a fatal outcome.

Discussion

From the results obtained in this study, first of all, it can be noted that of the total number of pregnant women, as many as 63% had symptoms of infection, while 37% were asymptomatic. Common symptoms were fever, cough, malaise, sore throat, loss of taste and sense of smell. The results obtained in this study coincide with the results of the study by London V et al. (9) in which 68 pregnant women with confirmed COVID-19 were examined, of whom 67.6% had symptoms of infection, the most common of which were fever and cough, while 32.4% were asymptomatic. An approximately similar percentage of pregnant women in the same study required some oxygen support, 21.8% to be exact, while in our study, that percentage was 17.2%. The most significant number of pregnant women, 20, were on oxygen support with a mask, and two were on HFNC.

In comparison, intubation and mechanical ventilation were necessary for six pregnant women, i.e., in 3.2% of the total number of pregnant women included in the study. Similar results were shown by the research of Keita H et al. (10) conducted in France included 126 pregnant women with confirmed COVID-19 who were admitted to the hospital for delivery. Namely, in this study, out of 126 pregnant women, 28 were on an oxygen mask or HFNC, and four patients, i.e., 3.1%, were intubated and connected to mechanical ventilation.

A large body of research has found that laboratory findings in pregnant women with COVID-19 are atypical compared to the general population. A study by Liu H et al. (11) proved that leukocytosis and an increased number of neutrophil granulocytes are more common in pregnant women with COVID-19 compared to the general population, which supports the results of our study, where 75.2% of patients had an elevated number of neutrophil granulocytes, while the number of leukocytes was within the reference values for the majority of the examined patients. In addition, elevated values of C-reactive protein and D-dimer were observed, which is also following the results of our research.

When discussing gestational age at the time of delivery, some studies have shown an increased rate of pre-term births in pregnant women with COVID-19 (12). In our study, most pregnant women had a term delivery; more precisely, the number of premature babies was 38, representing 19% of the total number of babies born. Similar results were obtained in a study conducted in Nepal (13), where out of 48 infants born to mothers with COVID-19, only 8 (17%) were born before term. Unlike the study done in Nepal, where the outcome of all newborns was positive, in this study, there were a total of 5 stillbirths. However, such an outcome cannot be attributed with certainty to the COVID-19 infection, considering that the mothers of the stillborn babies had different degrees of severity in the clinical picture. Regarding the delivery method, numerous studies have shown an increased cesarean section rate in pregnant women with COVID-19 (13,14), which was not the case in this study. This can be attributed to the selection of respondents in the research, more precisely to a more significant number of patients with high-risk pregnancies and many associated comorbidities. In our study, 75 pregnant women were delivered by cesarean section, 40.32%, while 59.68% were delivered vaginally. The most significant number of pregnant women (101 patients – 60.5%) received epidural anesthesia or analgesia. Epidural analgesia is recommended early in labor to reduce the exhaustion of the respiratory system and the risk of spreading infection during induction of general anesthesia in case of an emergency cesarean section. (15). In second place is spinal anesthesia, which was received by 51 patients (30.5%), while the lowest percentage of births, more precisely 9%, was performed under general balanced anesthesia. The data collected in our study match the data of the study by Keita H et al. (10) conducted in France, in which also the most significant number of pregnant women (55%) received epidural anesthesia during childbirth, 32% spinal anesthesia, and 17% of deliveries were performed under general anesthesia.

Conclusion

The clinical manifestations of pregnant women suffering from COVID-19 infection corresponded to the greatest extent to the symptoms of the general population. Most pregnant women with this disease had an asymptomatic or mild clinical picture. Excessive use of antibiotics despite the abovementioned asymptomatic or mild clinical picture is very worrying. However, more detailed epidemiological and experimental research is needed to understand better the effects of socioeconomic and demographic factors and the impact of SARS-Cov-2 on birth outcomes to develop effective preventive strategies.

REFERENCE

1. Mouffak S, Shubbar Q, Saleh E, El-Awady R. Recent advances in management of COVID-19: A review. *Biomed Pharmacother.* 2021;143:112107.
2. Wang C, Horby PW, Hayden FG, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet.* 2020;395:470–3.
3. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 2021;101:303–18.
4. Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral infection during pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73:199–213.
5. Iorga M, Soponaru C, Socolov RV, Cărăuleanu A, Socolov DG. How the SARS-CoV-2 Pandemic Period Influenced the Health Status and Determined Changes in Professional Practice among Obstetrics and Gynecology Doctors in Romania. *Medicina.* 2021;57(4): 325.
6. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m3320.
7. Sahin D, Tanacan A, Erol SA, Anuk AT, Yetiskin FD, Keskin HL, et al. Updated experience of a tertiary pandemic center on 533 pregnant women with COVID-19 infection: a prospective cohort study from Turkey. *Int J Gynecol Obstet.* 2021;152(3):328–334.
8. Chen L, Li Q, Zheng D, Jiang H, Wei Y, Zou L, et al. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020;382(25):e100.
9. London V, McLaren RJr, Atallah F, Cepeda C, McCalla S, Fisher N, et al. The Relationship between Status at Presentation and Outcomes among Pregnant Women with COVID-19. *American Journal of Perinatology.* 2020; 37(10): 991–994.
10. Keita H, James A, Bouvet L, Hermann E, Le Gouez A, Mazoit J, et al. Clinical, obstetrical and anaesthesia outcomes in pregnant woman during the first COVID-19 surge in France: A prospective multicentre observational cohort study. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine.* 2021; 40(5): 100937.
11. Liu H, Liu F, Li J, Zhang T, Wang D, Lan W. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant woman and children. *Journal of Infection.* 2020; 80(5): 7–13.
12. Yang R, Mei H, Zheng T, Fu Q, Zhang Y, Buka S, et al. Pregnant women with COVID-19 and risk of adverse birth outcomes and maternal-fetal vertical transmission: a population-based cohort study in Wuhan, China. *BMC Med.* 2020; 18(1): 330.
13. Paudyal P, Katuwal N, Rawal S. COVID-19 among Pregnant Women Delivering in a Tertiary Care Center: A Descriptive Cross-sectional Study. *J Nepal Med Assoc.* 2022;60(245): 1–5.
14. Houry R, Bernstein PS, Debolt C, Stone J, Sutton DM, Simpson LL, et al. Characteristics and Outcomes of 241 Births to Women With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection at Five New York City Medical Centers. *Obstet Gynecol.* 2020; 136(2): 273–82.
15. Morau E, Bouvet L, Keita H, Vial F, Bonnet MP, Bonnin M, et al. Anaesthesia and intensive care in obstetrics during the COVID-19 pandemic. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020; 39(3): 345–9.



Klostridijska plinska gangrena nakon laparoskopske kolecistektomije: uloga SARS-CoV-2 virusa – prikaz bolesnice s pregledom literature

Clostridial gas gangrene after laparoscopic cholecystectomy: the role of SARS-CoV-2 virus – a case report and review of literature

Nataša Dropulić¹ , Sanda Stojanović Stipičić¹, Mileva Frankić¹, Ivan Agnić¹, Darko Ilić¹

¹ Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Split

Deskriptori

KLOSTRIDIJSKA PLINSKA GANGRENA;
LAPAROSKOPSKA KOLECISTEKTOMIJA;
SARS COV-2; SEPTIČKI ŠOK

Descriptors

CLOSTRIDIUM GAS GANGRENE;
LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY;
SARS COV-2; SEPTIC SHOCK

SAŽETAK. Klostridijska plinska gangrena je brzo šireća nekrotična infekcija mekog tkiva s visokim smrtnim ishodom. Rijetka je komplikacija laparoskopske kolecistektomije. Predstavljamo 68-godišnju bolesnicu koja je razvila klostridijsku plinsku gangrenu nakon laparoskopske kolecistektomije. Bolesnica je prethodno bila bez komorbiditeta osim što je 14 dana ranije imala SARS CoV-2 infekciju s blagim respiratornim simptomima. Klostridijska infekcija je nastala neposredno nakon operacije uzrokujući gangrenu trbušne stijenke, septički šok i multiorgansko zatajenje. Unatoč pravovaljanoj i pravodobnoj antibiotskoj terapiji, kiruškom debridementu i ostalim mjerama intenzivnog liječenja, ishod bolesti bio je letalan. Postavljamo si dva pitanja: je li virus SARS CoV-2 mogao biti inicijator letalne kaskade u ove bolesnice i bismo li promijenili ishod da smo odgodili operaciju?

SUMMARY. Clostridium gas gangrene is fast-spreading necrotic infection of soft tissue relevant to high mortality rates. It is a rare complication after laparoscopic cholecystectomy. We present a case of a 68-year old woman who developed clostridial gas gangrene after laparoscopic cholecystectomy. The patient didn't have any comorbidity except SARS CoV-2 infection with mild respiratory symptoms 14 days ago. The infection developed immediately after the operation causing gangrene of the abdominal wall, septic shock and multi-organ failure. Although the patient was treated with appropriate and prompt antibiotic therapy and thorough surgical debridement and with other supportive measures, outcome was lethal. Based on this case we ask ourselves: Could the SARS CoV-2 virus initiate lethal cascade and should we change the outcome if we postponed the operation?

Clostridium perfringens uzrokovana sepsa s pratećom intravaskularnom hemolizom je životno ugrožavajuće stanje s mortalitetom između 70 i 100%.¹ 1960.g. u literaturi je objavljen prvi slučaj klostridijske sepse nakon klasične bilijarne operacije², a 1982.g. objavljena su još 24 slučaja.³ Tako se laparoskopska kolecistektomija smatra sigurnijim zahvatom u odnosu na klasičnu operaciju⁴, 1996.g. objavljen je prvi slučaj klostridijske plinske gangrene nakon laparoskopske operacije.⁵ Danas je poznato da je nastanak klostridijske plinske gangrene nakon operacijskog zahvata povezan s bolestima koje narušavaju imunološki sustav.⁶ SARS CoV-2 infekcija povećava rizik nastanka kardiovaskularnih bolesti i venske tromboembolije⁷⁻⁹ i može biti povezana s lošim ishodom nakon planiranih operacijskih zahvata.¹⁰ Nameće se pitanje je li potreban prijeoperacijski screening za utvrđivanje SARS CoV-2 infekcije. Ako utvrdimo da bolesnik ima infekciju, je li potrebna odgoda operacije i ako jest koliko dugo?

Do sada najčešće opisivane poslijeoperacijske komplikacije povezane sa SARS CoV-2 infekcijom su respiratorne i kardiovaskularne. Do sada nije opisana poslijeoperacijska klostridijska plinska gangrena nastala nakon kolecistektomije u bolesnika s nedavno preboljelom SARS CoV-2 infekcijom.

Prikaz bolesnice

Bolesnici u dobi od 68 godina planirana je operacija žučnjaka. Šest mjeseci ranije je zbog akutnog kolangitisa učinjena ERCP-a kojom je uspješno odstranjen konkrement iz glavnog žučovoda. Budući da su se simptomi ponavljali, planirana je kolecistektomija. Iz anamneze je poznato da je bolesnica 14 dana prije prijema u bolnicu imala SARS CoV-2 infekciju s blagim respiratornim simptomima u smislu hunjavice i grlobolje. Infekcija je potvrđena PCR testom. U dogovoru s operaterom odlučeno je ne odgađati operacijski zahvat. U općoj anesteziji pristupilo se laparoskopskoj kolecistektomiji. Tijekom operacije nije bilo znakova izlivanja žuči, a bolesnica je bila hemodinamski stabilna. 18 sati nakon operacije pojavila se bolnost u trbuhu, bolesnica je postala febrilna, blijeda, dispnoična i tahikardna. Na mjestu operacijske rane bio je vidljiv hematoma koji je u operacijskoj dvorani evakuiran te je učinjena hemostaza potkožja. Napravljen je hitan

✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Nataša Dropulić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-8938-9048>
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC Split,
Spinčićeva 1, 21000 Split, e-pošta: natasa.dropulic@gmail.com

MSCT abdomena koji je pokazao peritonealno i retroperitonealno plin. Bolesnica je premještena s Klinike za kirurgiju u Jedinicu intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju no već na prijemu bila je razvijena klinička slika septičkog šoka u smislu somnolentnosti, respiratorne insuficijencije, oligurije i protrahirane hipotenzije. Koža je bila blijeda, a na trupu edem i početak crvenila. U laboratorijskim nalazima bili su prisutni pad hemoglobina, povišeni jetreni enzimi, mioglobin i dušični spojevi, poremećaj koagulacije, povišeni upalni parametri i znakovi hemolize (značajan pad eritrocita i taman urin). U ABS-u bila je prisutna metabolička acidoza s visokim laktatima. Temeljem kliničke slike, radiološkog nalaza i laboratorijskih nalaza postavljena je sumnja na klostridijsku plinsku gangrenu te je u tom smjeru liječenje usmjereno. Bolesnica je intubirana i mehanički ventilirana, primjenjena je ciljna trojna antibiotska terapija, vazoaktivna potpora, uključena je bubrežna nadomjesna terapija s purifikatorom krvi i ostala intenzivna terapija. Nakon nekoliko sati razvijena je nekroza mekog tkiva, mišića trupa i desne natkoljenice. Učinjene su nekrektomija i fascijektomija. Unatoč provedenim svim mjerama intenzivnog i kirurškog liječenja bolesnica je 24 sata nakon prijema u JIL preminula. Dijagnoza klostridijske plinske gangrene je potvrđena mikrobiološkim nalazom tkiva iz kojeg su izolirani *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* i *Morganella morganii*.

Rasprava

Clostridium perfringens je dio crijevne flore većine ljudi. Uznaredovala dob povećava rizik od klostridijske infekcije neovisno o drugim komorbiditetima, jer se s godinama povećava količina bakterija u crijevima.¹¹ *Clostridium perfringens* je izoliran iz 1–19% izvađenih žučnjaka.¹² Patogeneza klostridijske sepse nakon kolecistektomije i danas je nejasna, jer je učestalost niska u odnosu na postotak ljudi koji je imaju u probavnom sustavu. Ipak, infekcija je vjerojatno povezana s hipoksijom tkiva u kojem se nakupljaju *Clostridium* i druge bakterije. Pneumoperitoneum, pozitivan intra-abdominalni tlak i kontinuirani protok ugljičnog dioksida smanjuju protok krvi u abdominalnoj stijenci i tako stvaraju relativnu hipoksiju tkiva. Bakterije brzo rastu i stvaraju toksine, a osobito su važni alfa i teta toksini koji potiču stvaranje vaskularnih ugrušaka i lizu stanica i na taj način pojačavaju tkivnu hipoksiju, nekrozu i stvaranje plina. Sinergistički učinak anaerobnih i aerobnih mikroorganizama objašnjava fulminantni tijek bolesti.¹³

Početni simptomi uključuju jaku bol nesrazmjernu na lokalni nalaz, visoku tjelesnu temperaturu i eritem. Kasnije se javljaju oteklina i diskoloracija mekog tkiva i krepitacije. U neliječenih bolesnika septički šok i multiorgansko zatajenje vode u smrt. U ranom stadiju

dijagnozu nije lako postaviti, jer simptomi često upućuju na celulitis, formaciju apscesa i peritonitis. Upravo je to problem, jer rana dijagnoza omogućava rano liječenje i povećava mogućnost izlječenja. Iako MR i UZV mogu pomoći u detekciji plina i postavljanju dijagnoze, ipak je zlatni standard biopsija tkiva. Alternativno, ako sumnjamo na nekrotizirajuću infekciju kože, a prije učinjene radiološke obrade ili uzimanja tkiva za biopsiju, možemo koristeći LRINEC score u ranoj fazi utvrditi radi li se o celulitisu/apscesu ili nekrotizirajućem fasciitisu.¹⁴ Naša bolesnica je imala LRINEC score 7, dakle 50–75% mogućnost da se radi o nekrotizirajućem fasciitisu.

Kada je dijagnoza potvrđena nužna je rigorozna nekrektomija s radikalnom ekscizijom tkiva. Odgođen zahvat povećava mortalitet.¹⁵ Temeljem kliničke slike i laboratorijskih nalaza odmah je nakon prijema u Jedinicu intenzivnog liječenja postavljena sumnja na klostridijsku plinsku gangrenu te je hitno učinjena ekscizija prednje trbušne stijenke, leđa, preponske regije i proksimalnog dijela desne natkoljenice.

U liječenju je indicirana primjena više antibiotika širokog spektra kao što su penicilin i klindamicin, vankomicin, tazobaktam ili karbapenem te 3. generacija cefalosporina (ceftriaxon).¹⁶ Bolesnici je primjenjena trojna antibiotska terapija.

Intravenjski antibiotici i rani kirurški debridement nekrotičnog tkiva smanjuju smrtnost za 30%, a dodatak hiperbaričnog kisika u terapiju smanjuje smrtnost za još 5–10%. Hiperbarični kisik pojačava baktericidni učinak antibiotika i oksigenaciju, poboljšava reperfuziju ozljeđenog tkiva i uzrokuje vazokonstrikciju smanjujući edem tkiva.¹⁷ Učinci hiperbaričnog kisika su prepoznati u kliničkoj praksi zbog čega ga neki liječnici uključuju u standardnu terapiju. Našoj bolesnici nismo primjenili hiperbarični kisik, jer je bila hemodinamski nestabilna za tu vrstu terapije, a također zbog nedovoljno istraživanja još uvijek nema konačnog zaključka o njegovoj primjeni.

Tijekom kratkog liječenja primjenjene su i ostale mjere intenzivnog liječenja uključujući kontinuiranu analgeziju, kristaloidne otopine, elektrolite, albumine, koncentrate eritrocita, gastroprotekciju, tromboprolaksu, vazoaktivnu potporu i bubrežnu nadomjesnu terapiju s purifikatorom krvi.

Unatoč svim poduzetim mjerama bolesnica je 24 sata nakon prijema u Jedinicu intenzivnog liječenja preminula.

Postavlja se pitanje jesmo li mogli izbjeći ovakav kraj i koliko je netom preboljela SARS CoV-2 infekcija doprinijela nastanku bolesti i ovako fulminantnom tijeku.

Provedeno je više istraživanja kojima se utvrdila povezanost između poslijeoperacijskih komplikacija s prethodno preboljelom SARS CoV-2 infekcijom. 2021.g. objavljeni su rezultati velikog multicentričnog istraživanja u kojem je sudjelovalo 3127 necijepljenih

bolesnika koji su bili podvrgnuti hitnom ili planiranom operacijskom zahvatu. Utvrdilo se da je u bolesnika koji su imali SARS CoV-2 infekciju prije operacije četiri puta veća smrtnost nego u bolesnika koji prethodno nisu imali infekciju. Rizik od povećanog mortaliteta nestaje ako je infekcija bila 7 ili više tjedana prije operacije.¹⁸

Suprotno, 2022.g. objavljena je studija koja nije pokazala povezanost između prethodno preboljele SARS CoV-2 infekcije i poslijeoperacijskih komplikacija, uključujući infekcije. U istraživanju je sudjelovalo 71144 bolesnika. Važno je naglasiti da u ovom istraživanju nisu sudjelovali bolesnici koji su imali teški oblik SARS CoV-2 infekcije.¹⁹

Naša bolesnica je imala SARS CoV-2 infekciju 14 dana prije operacije te bismo temeljem prvog istraživanja imali elemenata za povezivanje smrtonosne infekcije sa SARS Cov-2 virusom. Međutim, ako uzmemo u obzir drugo istraživanje, a broj ispitanika nije zanemariv, blagi simptomi SARS CoV-2 infekcije teško se mogu dovesti u vezu s povišenim poslijeoperacijskim mortalitetom. Iz navedenog slijedi da su do sada provedena istraživanja nedovoljna da bismo mogli sa sigurnošću zaključiti koliki je utjecaj SARS CoV-2 infekcije na poslijeoperacijske komplikacije. Također, potrebno je imati na umu da je svaki bolesnik poseban u smislu genetskog nasljeđa i komorbiditeta i da je individualan pristup nužan u liječenju.

Zaključak

Klostridijska plinska gangrena je smrtonosna bolest ukoliko se na vrijeme ne prepozna i ne liječi. Istraživanja su pokazala porast poslijeoperacijskih komplikacija nakon preboljele SARS CoV-2 infekcije. Stoga nije isključeno da je kod naše bolesnice upravo SARS CoV-2 infekcija bila inicijator zbiljanja koja su uzrokovala smrt.

Vjerujem da ćemo se svi mi kliničari složiti da je potrebno odgoditi elektivni operacijski zahvat bolesniku koji je prije manje od 6 tjedana imao težak oblik SARS CoV-2 infekcije. Ali, što je s bolesnicima koji su imali srednje težak ili blagi oblik infekcije i koji je period siguran za odgodu operacije? To su pitanja na koja još čekamo odgovor.

LITERATURA

1. Rogstad B, Ritland S, Lunde S, Hagen AG. Clostridium Perfringens septicaemia with massive hemolysis. *Infection*. 1993; 21:60–2.
2. Turner FP. Fatal Clostridium Welchii Septicemia Following Cholecystectomy. *Am J Surg*. 1964;108:3–7.
3. Graybeal GE. Clostridial sepsis following biliary surgery: a report of three patients and a review of the literature. *Del Med J*. 1982;54(9):493–8.
4. Teixeira J, Ribeiro C, Moreira LM, de Sousa F, Pinho A, Graça L, Maia JC. Laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy in acute cholecystitis: critical analysis of 520 cases. *Acta Med Port*. 2014;27(6):685–91.
5. Bush GW, Clements RH, Phillips M, Kent RB., Jr Clostridium perfringens sepsis with intravascular hemolysis following laparoscopic cholecystectomy: a newly reported complication. *Am Surg*. 1996;62(4):326–7.
6. Chew SS, Lubowski DZ. Clostridium septicum and malignancy. *ANZ J Surg*. 2001;71:647–9.
7. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Lindmark K, Fors Connolly AM. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet*. 2021;398(10300):599–607.
8. Huang L, Yao Q, Gu X, i sur. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398(10302):747–758.
9. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583–590.
10. Reynolds IS, Ryan EJ, Martin ST. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an ever-changing landscape. *Anaesthesia*. 2022;77(7):832–833.
11. Leal J, Gregson DB, Ross T, Church DL, Laupland KB. Epidemiology of Clostridium species bacteremia in Calgary, Canada, 2000–2006. *J Infect*. 2008;57:198–203.
12. Magee HR. Clostridium perfringens infection of the biliary tract. *ANZ Journal of Surgery*. 1967;37(2):177–183.
13. Stevens DL, Aldape MJ, Bryant AE. Life-threatening clostridial infection Clostridium perfringens alpha toxin: characterization and mode of action. *Anaerobe*. 2012;18:254–259.
14. Hoels V, Kempa S, Prantl L, Ochsenbauer K, Hoels J, Kehrer A, Bosselmann T. The LRINEC Score – An Indicator for the Course and Prognosis of Necrotizing Fasciitis? *J Clin Med*. 2022;11(13): 3583.
15. Mittermair RP, Schobersberger W, Hasibeder W. Necrotizing fasciitis with Clostridium perfringens after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2002;16:716.
16. Chernyadyev SA, Ufimtseva MA, Vishnevskaya IE, Bochkarev YM, Ushakov AA, Beresneva TA, Galimzyanov FV, Khodakov VV. Fournier's Gangrene: Literature Review and Clinical Cases. *Urol Int*. 2018;101(1):91–97.
17. Chantre C, Foucher S, Le Hot H, Lefort H, Blatteau JÉ. [Hyperbaric oxygen therapy, a little-known discipline]. *Rev Infirm*. 2018;67(242):14–15.
18. Nepogodiev D, Simoes JF, Li E, i sur. COVIDSurg Collaborative; GlobalSurg Collaborative. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*. 2021;76(6):748–758.
19. Quinn KL, Huang A, Bell AM, i sur. Complications Following Elective Major Noncardiac Surgery Among Patients With Prior SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Network Open*. 2022; 5(12).



Prikaz slučaja | Case report

Masivna plućna embolija nakon ozljede jetre – orijentacijski ultrazvuk desnog ventrikla

Massive pulmonary embolism after liver injury – orientation ultrasound of the right ventricle

Ivan Dželalija¹, Ruben Kovač¹

¹Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC Split

Deskriptori

KRVARENJE; OZLJEDA JETRE;
PLUĆNA EMBOLIJA; EHOKARDIOGRAFIJA;
DESNNA KLJJETKA

Descriptors

HAEMORRHAGE; LIVER INJURY;
PULMONARY EMBOLISM; ECHOCARDIOGRAPHY;
RIGHT VENTRICLE

SAŽETAK. Trauma jetre je prioritet u kirurgiji kontrole štete, dok teška ozljeda jetre može povećati rizik nastanka plućne embolije. U isto vrijeme mogu postojati uvjeti koji podržavaju trombozu i krvarenje. Farmakološka tromboprolifaksa povišuje rizik krvarenja. Ovdje prikazujemo slučaj bolesnice stare 35 godina koja je zadobila više-struke ozljede s vodećom ozljedom jetre s nastupom hemoragijskog šok. Četvrtog dana liječenja izvađeni su hemostatski tamponi te se kirurški reseciraju nekrotični 7 i 8 segment jetre. Sljedećeg dana urađen je orijentacijski ultrazvuk srca kojim se desni ventrikul prikaže većim od lijevoga (DV/LV>1) s znakovima tlačnog opterećenja desnog ventrikula. MSCT plućnom angiografijom potvrdi se sumnja na masivnu plućnu emboliju. Sljedeći dan učini se interventna mehanička trombektomija te dolazi do normalizacije srčane funkcije. Sama blizina nekrotičnog tkiva jetre, jetrenih vena i desnog ventrikula čini orijentacijski ultrazvuk desnog ventrikula bitnim u prepoznavanju indirektnih znakova koji bi ukazali na masivnu plućnu emboliju i usmjerili pravovremeno liječenje.

SUMMARY. Liver trauma is a surgical priority in damage control surgery. Severe liver injury is increasing the risk for pulmonary thromboembolism. Thrombosis and haemorrhage can coexist at the same time. Pharmacological thromboprophylaxis increases the risk of bleeding. This case report is about a 35-year-old female patient who, as a participant in a traffic accident, suffered multiple injuries, of which the liver injury caused haemorrhagic shock. On the fourth day of treatment, perihepatic packings were removed and the necrotic 7th and 8th segments of the liver were surgically resected. On the fifth day, an orientational ultrasound of the heart is performed. The right ventricle was larger than the left (RV/LV>1) with signs of right ventricular pressure overload. MSCT angiography detected massive pulmonary embolism. The next day, minimally invasive approach with interventional mechanical thrombectomy was successful and the heart function immediately normalized. The proximity of the necrotic liver, hepatic veins and the right ventricle makes orientational ultrasound of the right ventricle essential in the detection of venous thrombosis.

Teška traumatska ozljeda jetre je životno ugrožavajuće stanje. Osnovno načelo kirurgije kontrole štete je lokalizirati ozljede koje dovode do krvarenja i uspostaviti hemostazu dok za to vrijeme anesteziološki tim nadoknađuje intravaskularni volumen i poduzima mjere liječenja za suzbijanje acidoze, hipotermije i koagulopatije koji remete hemostazu (1).

Duboka venska tromboza u traumatiziranih bolesnika je uzrokovana venskom stazom krvi, ozljedom žilnog endotela i hiperkoagulabilnošću krvi. Tkivna ozljeda otpušta tkivni faktor koji aktivira vanjski put koagulacije. Aktivirani faktor sedam dalje aktivira zajednički put koagulacije do pretvorbe fibrinogena u fibrin i aktivacije trombocita (2).

cijski se kao izvor krvarenja u trbušnu šupljinu utvrdi laceracija jetre u području 6,7,8 i 4a segmenta jetre. Kirurški se uspostavi hemostaza i postavi se pet tampona oko jetre. Uslijed hemoragije dolazi do masivne transfuzije s kojom se nadoknadi izgubljeni cirkulirajući volumen krvi. Pridružene ozljede uz laceraciju jetre 4. stupnja bile su subarahnoidalno krvarenje s perifokalnim edemom, kontuzija pluća, prijelom desetog rebra desno, prijelom tijela 5., 6., i 7. torakalnog kralješka s paravetebralnim hematomom, fraktura transverznalnog nastavka 1. i 2. lumbalnog kralješka, laceracija slezene 1. stupnja i iščašenje lakta. Četvrtog dana liječenja odstrane se tamponi iz područja jetre te se uradi bisegmentektomija jetre zbog nekroze. Nakon

Prikaz slučaja

Tridesetpetogodišnjoj bolesnici s hemoragijskim šokom i hemoperitoneumom je nakon dijagnostičkog MSCT-a napravljena hitna laparotomija. Intraopera-

✉ Adresa za dopisivanje:

Ruben Kovač, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-2053-2744>
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC Split, Split;
e-pošta: ruben.kovac92@gmail.com

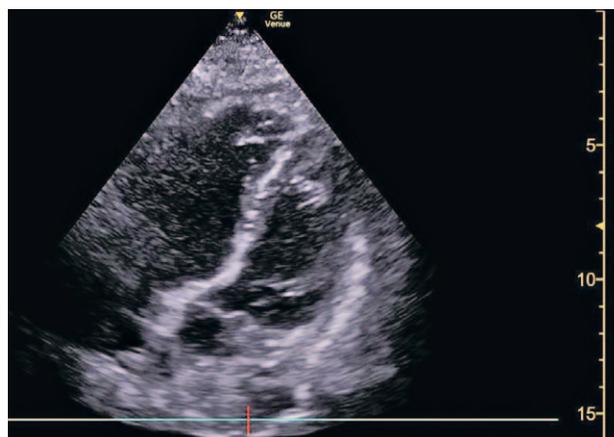
obilne nadoknade krvnim derivatima bolesnica je stabilna. Uvede se antibiotska terapija meropenemom i vankomicinom uz metronidazol. Petog dana kontrolni MSCT mozga pokaže poboljšanje te se ukine kontinuirana analgesodacija. Šestog dana ujutro bolesnica postaje hipotenzivna te se uvede noradrenalin (0.04 mcg/kg/min). Bez novog sadržaja je na abdominalni dren, diureza je iznad 1ml/kg/h, dok vitalni parametri mjere: MAP 82, HR 90, SVT 20 mmHg, TT 36.9 C. Kliničkim pregledom izuzev oslabljenog šuma disanja se ne uočava abnormalnosti. Plinska analiza krvi prikaže uredan pH i nalaze plinova u arterijskoj krvi. U laboratorijskim pretrage pokazu slijedeće vrijednosti: lakati <2mmol/l, prokalcitonin i CRP u padu, hemoglobin bez dinamike pada, trombociti 100×10^9 , PV 0.64, APTV 33.9. Zbog visokih vrijednosti SVT-a uradi se orijentacijski ultrazvuk srca.

Ultrazvučno se srce prikaže u apikalnim, subksifoidnim i parasternalnim prozorima te se prikaže dilatiran desni ventrikul koji je veći od lijevoga (omjer D/L>1). Apikalno se prikaže pomak u septuma u sistoli unutar lijevog ventrikula koji je znak tlačnog opterećenja desnog ventrikula (slika 1.). Apikalni prikaz, pet šupljina. Vidi se dilatiran desni ventrikul i pomak septuma u lijevi ventrikul. Figure number 1. Apical, five chamber view. The right ventricle is dilated, and septum is bulging in left ventricle.

Lijevi ventrikul je urednih dimenzija i uredne gibljivosti. Izmjeri se izlazni trakt lijevog ventrikula (LVOT) koji mjeri 17 mm, pulsni doplerom mjerena *velocity time integral* (VTI) nad aortom iznosi 22.6 cm. Izračunava se hemodinamika: udarni volume iznosi 51 ml, srčani izbačaj 4.6 L/min, a sistemska vaskularna rezistencija (SVR) 1078 din-sek-cm-5.

MSCT plućna angiografija prikaže jašuci tromb na račvištu trunkusa plućne arterije. Trombotska masa rubno ispunjava lijevu glavu plućnu arteriju, te se proteže u segmentalni ogranak za donji režanj. Trombotska masa desno ispunjava glavnu desnu plućnu arteriju, a proteže se u sve segmentalne ogranke za gornji, donji i srednji režanj. Obostrano se prikazu značajni pleuralni izljevi širine 6,6 cm desno te 5 cm lijevo. Uvede se niskomolekularni heparin u terapijskim dozama (Clexane 2 x 100 mg). U nastavku liječenja napravljene su dodatne biokemijske pretrage: d-dimer > 35.20, NTproBNP 4473, hs-TNT 61.2.

Zbog multiplih ozljeda uključujući subarahnoidalno krvarenje ne odlučuje se koristiti farmakološku trombolizu te se napravi minimalno invazivna mehanička trombektomija koristeći Inari FlowTrieveer sustav. Vrijednosti koagulacije pred jutarnju dozu niskomolekularnog heparina sljedećeg dana pokazuju: PV 0.54; APTV 40.6 s; APTV odnos 1.52; fibrinogen 4.0 (g/L); d-dimeri > 35.20. Angiografski se prikaže minimalno perifernog trombotskog materijala lijevo uz praktički



SLIKA 1. / FIGURE 1.

subokluziju desne plućne arterije. Srednji plućni tlak prije procedure invazivno mjeri 45 mmHg. Srednji plućni tlak na kraju uspješne mehaničke trombektomije pao je na 22 mm Hg, a sistolički tlak je porastao za 30 mmHg. Ultrazvuk srca prikaže normalizaciju dimenzija srčanih šupljina.

Rasprava

Opisani su slučajevi koji povezuju opsežnu traumu jetre sa sklonošću kako krvarenju, tako i trombozi te njihovo liječenje.

Legrain i ostali prikazali su slučaj bolesnika s traumom jetre (stupanj 3) koja je liječena konzervativno. Bolesnik je treći dan bio bez znakova krvarenja na kontrolnom MCT-u te je uveden Clexane u dozi od 40 mg jednom dnevno. Petog dana tijekom opće anestezije zbog stabilizacije frakture tibije prepoznati su akutni znaci masivne plućne embolije (nagli pad etCO₂, pad krvnog tlaka i SpO₂) (3).

Claveria i ostali su prikazali dva slučaja ozljede jetre s kirurijom kontrole štete i hemostatskim tamponima komplicirana nastankom plućne embolije. U prvom slučaju dijete staro 17 godina tjelesne mase 70 kg treći dan od ozljede uspješno je liječeno trombolizom kroz 2 sata (30mg alteplaza) preko plućnog katetera zbog hemodinamske nestabilnosti, a zatim kontinuiranom primjenom heparina unatoč riziku krvarenja. Infuzija alteplaze je uzrokovala klinički značajno krvarenje preko kirurških drenova i oko intravenskih katetera, međutim došlo je do smanjena opterećenja desnog ventrikula i nastupa hemodinamske stabilnosti. Drugi slučaj prikazao je dijete staro 6 godina kojem se osmog dana ultrazvukom vena verificirao tromb donje šuplje vene. Zbog kirurških drenova i potrebe za daljnim kirurškim operacijama tromboza je liječena sa kontinuiranom primjenom heparina, uz održavanje APTV-a na 40-60 sekundi, a u nastavku supkutanom primjenom niskomolekularnog heparina (4).

Sljedeća dva prikaza slučaja opisuju ozljedu jetre uslijed reanimacije bolesnika sa masivnom plućnom embolijom na hitnom prijemu.

Lundqvist i ostali prikazuju slučaj mlade žene koja je uzimala hormonsku terapiju. Na hitnom prijemu primijenjen je heparin, no ubrzo dolazi do srčanog aresta te se započne kardiopulmonalna reanimacija s manualnom masažom uz nastavak kompresija primjenom LUCAS-a. Reanimacija nije bila učinkovita, te je ultrazvučnim pregledom nađen uzrok neučinkovitosti: masivno krvarenje u trbušnoj šupljini. Uslijed reanimacije je došlo do lacracije jetre i krajnji ishod liječenja bio jeletalan (5).

Yamasaki i ostali su opisali uspješnu kardiopulmonalnu reanimaciju bez neuroloških posljedica. U prvih pola sata reanimacije perkutano je postavljena venoarterijska vantjelesna cirkulacija. Daljnjom dijagnostikom potvrđena je masivna plućna embolija, hemoperitoneum i ozljeda ogranaka hepatalne arterije. Interventnim radiološkim zahvatom minimalno invazivnim putem emboliziran je periferni ogranak jetrene arterije, a zatim je urađena kirurška trombektomija plućne arterije kako bi ukinuli vantjelesnu cirkulaciju zbog heparina (6).

Akutna plućna embolija može biti uzrok akutnog zatajenja jetre.

Barat i ostali su prikazali slučaj akutnog zatajenja jetre u pacijentice koja boluje od Chronove bolesti. U sklopu obrade za transplantaciju jetre urađen je transzofagealni ultrazvuk srca koji je prikazao akutno plućno srce, dok je MSCT angiografijom pluća prikazana masivna plućna embolija sa refluksom kontrasta u hepatalne vene. Akutna embolija pluća može uzrokovati akutno zatajenje jetre. Kontinuirana primjena heparina posljedično je dovela do rezolucije jetrenog zatajenja te se izbjegla potreba za transplantacijom jetre (7).

Sahin i ostalinapravili su retrospektivnu studiju o akutnoj plućnoj emboliji. Prikupili su 107 ispitanika te su pokazali da ispitanici s masivnom plućnom embolijom imaju statistički značajno više vrijednosti AST-a, ALT-a i LDH-a od ispitanika sa cirkulacijski stabilnom plućnom embolijom (8).

Ultrazvučna dijagnostika je neophodna za brzu diferencijalnu dijagnostiku životno ugroženog bolesnika. Osvrt na desni ventrikul je bitan jer porast naknadnog opterećenja uslijed masivne plućne embolije dovodi do dilatacije desnog ventrikula. Osnovna metoda je usporedba lijevog i desnog ventrikula na kraju dija-stole. Umjerena dilatacija desnog ventrikula dovodi do omjera desnog naspram lijevog ventrikula većeg od 0.6, a teška dilatacija većeg od 1. Porast tlaka u desnom

ventrikulu mijenja geometriju lijevog ventrikula i potiskuje septum k lijevom ventrikulu uzrokujući “D” oblik septuma. Porast tlaka u desnom atriju potiskuje paradoksalno septum u lijevi atrij, a također može doći do otvaranja foramen ovale i uspostave desno-lijevog šanta. Zbog ograničenja perikarda, porast volumena desnog ventrikula smanjuje popustljivost lijeve klijetke i dolazi do pada udarnog volumena što se kompenzira povećanjem srčane frekvencije (9).

Zaključak

Balansirati rizike hemoragije i tromboembolije nije jednostavno jer je riječ o patologiji koja se isprepliće. Po kirurškoj kontroli rizik krvarenja se smanjuje.

Ukoliko se ne primjenjuje farmakološka tromboprofilaksa zbog visokog rizika krvarenja potrebno je opservirati rizik tromboembolije (ultrazvuk srca, donje šuplje vene, femoralnih vena), kao i laboratorijske i kliničke pokazatelje koji bi mogli sugerirati opterećenje desnog ventrikula.

LITERATURA

1. *Taghavi S, Askari R.* Liver Trauma. In: StatPearls. 2022. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513236/> [Pristupljeno 03.2023].
2. *Mi, Yu-Hong, Ming-Ying Xu.* Trauma-induced pulmonary thromboembolism: Whats update?. *Chin. J. Traumatol.*, 2022, vol. 25,2 (67-76. doi:10.1016/j.cjtee.2021.08.003
3. *Legrain, C, Hans, GA, Defresne, A, Honore, C, Lewin, M, Kurth, W, Brichant, J F.* Pulmonary embolism in a trauma patient with liver and orthopedic injuries. *Acta anaesthesiologica Belgica*, 2009, 60(4), 259–262.
4. *Claveria JK, Meyer MT, Wakeham MK, Sato TT.* Pulmonary embolism in two patients after severe hepatic trauma. *J Pediatr Intensive Care*. 2013,2(3):127-130. doi:10.3233/PIC-13061
5. *Lundqvist, Jakobsson JG.* Pulmonary emboli cardiac arrest with CPR complication: Liver laceration and massive abdominal bleed, a case report. *Int J Surg*, 2017;31:24-26. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.12.025.
6. *Yamasaki M, Misumi H, Abe K, Kuwauchi S, Ito J, Kawazoe K.* Massive Pulmonary Embolism With Liver Injury Associated With Chest Compressions During Cardiac Resuscitation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014, Volume 98, Issue 1, doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.09.044.
7. *Bharat R, Johnathon M, Aymen B, Ravish P, Dilip, M.* Acute Pulmonary Embolism Masquerading as Acute Liver Failure: 1985. *Am. J. Gastroenterol*, 2016, 111():p S946.
8. *Aslan S, Meral M, Akgun M, Acemoglu H, Ucar EY, Gorguner M, Mirici, A.* Liver dysfunction in patients with acute pulmonary embolism. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2017;37(3):205–213. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2007.00014.x>
9. *Beaulieu Y, Marik PE.* Bedside ultrasonography in the ICU: part 1. *Chest*. 2005;128(2):881-895. doi:10.1378/chest.128.2.881.



Prepoznavanje sistemske toksičnosti lokalnih anestetika i postupci liječenja

Recognition and management of systemic toxicity of local anesthetics

Josipa Glavaš Tahtler^{1,2} , Ana Cicvarić^{1,2}, Tea Vukoja Vukušić¹, Slavica Kvolik^{1,2}, Tomislav Ištvančić³, Damir Flam³

¹ Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Osijek

² Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

³ Zavod za vaskularnu kirurgiju, Klinički bolnički centar Osijek

Deskriptori

LOKALNI ANESTETICI; LEVOBUPIVAKAIN; LIDOKAIN;
KARDIOTOKSIČNOST; LIPIDNA EMULZIJA

Descriptors

LOCAL ANESTHETICS; LEVOBUPIVACAINE; LIDOCAINE;
CARDIAC TOXICITY; LIPID EMULSION

SAŽETAK. Simptomi sistemske toksičnosti lokalnih anestetika (LA) mogu oponašati druga klinička stanja. Ponekad ih je teško razlikovati od epileptičkih napada, hipovolemije ili srčanih bolesti. U ovom članku prikazujemo dvije bolesnice koje su razvile simptome kardiotoksičnosti nakon primjene lokalnih anestetika. Kod prve, vaskularne pacijentice, nakon epiduralne anestezije levobupivakainom došlo je do duboke hipotenzije koja je oponašala anafilaktičku reakciju, ali nije bilo nikakvog odgovora na bolusu primjenu adrenalina. Kod druge pacijentice, liječene na Zavodu za intenzivnu medicinu, došlo je do srčanog zastoja nakon intravenske injekcije lidokaina, koji je bio primijenjen za liječenje aritmije. U oba slučaja intravenska primjena lipidne emulzije pomogla je brzom oporavku pacijenata. Dobar odgovor na primjenjenu lipidnu emulziju pridonio je razlikovanju kardiotoksičnosti od alergijske reakcije i srčane dekompenzacije. Usprkos mogućim komplikacijama terapije lipidnom emulzijom, istu treba rano primijeniti kod pojave kardiotoksičnosti LA u operacijskoj dvorani i u Jedinici intenzivnog liječenja. Primjereni hemodinamski monitoring može pomoći u njihovom ranom prepoznavanju i ocjeni uspješnosti primijenjene terapije.

SUMMARY. Systemic toxicity of local anesthetics (LA) may mimic other comorbid conditions. It may be difficult to differentiate from seizures, hypovolaemia, or heart disease. We present two patients who developed severe cardiotoxicity after LA injection. The first was a vascular patient who had severe hypotension after epidural levobupivacaine mimicking an anaphylactic reaction, which did not respond to repeated epinephrine injections. Another patient experienced cardiac arrest after intravenous lidocaine during arrhythmia treatment in the intensive care unit (ICU). In both cases, the lipid emulsion had a beneficial effect in the treatment of refractory hypotension after LA. The lipid emulsion helped to distinguish cardiotoxicity from an allergic reaction and cardiac decompensation. Despite the possible complications of intralipid therapy, it should be considered early in the treatment of systemic cardiotoxicity of local anesthetics, both in surgical theater and intensive care. Appropriate hemodynamic monitoring can also help in the early detection of cardiotoxic effects of local anesthetic and the evaluation of applied therapies.

Svi lokalni anestetici (LA) mogu dovesti do sistemske toksičnosti lokalnog anestetika (LAST) s teškim neurološkim i kardiotoksičnim učincima. Učestalost sistemske toksičnosti lokalnih anestetika nakon regionalne anestezije je 1–2 događaja na 1000 perifernih živčanih blokova (1). U 53% slučajeva sistemske toksičnosti lokalnih anestetika, prvi su se simptomi javili za manje od 10 minuta nakon primjene lokalnog anestetika, a u 19% slučajeva između 11 i 60 minuta nakon primjene lokalnog anestetika (2). Najizraženije promjene u EKG-u i hemodinamskim parametrima bile

su povezane s bupivakainom, a zatim sa ropivakainom, levobupivakainom i lidokainom (3). Iako se levobupivakain i lidokain smatraju manje kardiotoksičnim, njihova primjena također može dovesti do ozbiljnog hemodinamskog poremećaja.

Levobupivakain je amino-amidni lokalni anestetik koji ima nisku kardiovaskularnu i neurološku toksičnost (4,5). Najčešće nuspojave nakon primjene levobupivakaina, neovisno o mjestu primjene, su hipotenzija (20%), postoperativna bol (18%), povraćanje (14%), mučnina (12%), svrbež (9%), bol u leđima

A publication of this paper was approved by the Ethical committee of Osijek University Hospital no.R2:20860-4/2016.

All authors declare that they have no conflicts of interest.

Adresa za dopisivanje:

Josipa Glavaš Tahtler, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-0030-1615>
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje,
Klinički bolnički centar Osijek, J. Huttlera 4, 31000 Osijek;
e-pošta: glavasjosipa@yahoo.com

(8%), glavobolja (7%), zatvor (7%) i vrtoglavica (6%) (4). Alergijske reakcije su rijetke i mogu se manifestirati simptomima od urtikarije do anafilaktičkih reakcija (5). Smatra se da je najčešći mehanizam nastanka sistemske toksičnosti LA slučajna intravaskularna injekcija ili spora sistemska apsorpcija (4,6). Na brzini apsorpcije i razgradnje lokalnih anestetika utječe vrsta lokalnog anestetika, doza i volumen primijenjenog lijeka, mjesto primjene kao i bolesnikovi komorbiditeti (7).

Klinička prezentacija toksičnosti lokalnih anestetika u većini slučajeva započinje neurološkim simptomima, može se javiti dezorijentacija, nejasan govor, somnolencija i u nekim slučajevima toničko-klonički napadaji koji obično reagiraju na liječenje antikonvulzivima (4,8). U bolesnika kod kojih je primijenjen levobupivakain može doći do iznenadnog kardiovaskularnog kolapsa koji se u većini slučajeva lako liječi umjerenim dozama simpatomimetika (4). Slučaj toksičnosti levobupivakaina koji ovdje predstavljamo je specifičan jer je oponašao alergijsku reakciju i imao dominantne toksične učinke na kardiovaskularni sustav.

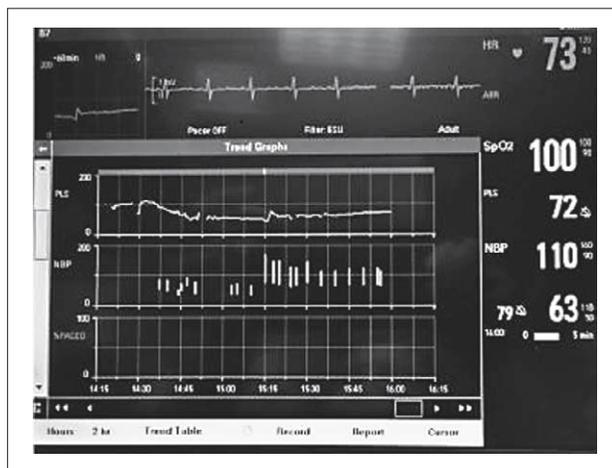
Lidokain pripada skupini amidnih lokalnih anestetika i najčešće je korišten lokalni anestetik u medicinskoj praksi (9,10). Također se koristi kao intraveniski antiaritmik za liječenje ventrikularnih aritmija (10,11). Lidokain se brzo distribuira u tijelu i metabolizira u jetri. Bilo je nekoliko izvješća o slučajevima koji pokazuju toksične učinke lidokaina u rasponu od ataksije i diplopije do napadaja i smrti (9). Slučaj koji ovdje predstavljamo je specifičan jer se VF javila brzo nakon započinjanja kontinuirane infuzije lidokaina, a pacijentica je primila dozu lidokaina ispod toksičnih doza, ali je zbog svojih komorbiditeta i lošeg općeg stanja u rizičnoj skupini za nastanak neželjenih komplikacija.

Prevenција je iznimno važna za smanjenje učestalosti i ozbiljnosti sistemske toksičnosti lokalnih anestetika. Kontinuirano praćenje bolesnika vrlo je važno za prepoznavanje simptoma kardiotoksičnosti i njihovo rano liječenje.

Prikaz slučaja 1

Pacijentica u dobi od 64 godine primljena je na Zavod za vaskularnu kirurgiju radi revaskularizacije ilijačne arterije. Njezina anamneza uključuje dobro kontroliranu hipertenziju, rak vrata maternice zbog čega je imala histerektomiju i adjuvantnu kemoterapiju i radioterapiju. Prijašnji zahvat učinjen je u općoj anesteziji te je protekao bez komplikacija. Zabilježene preoperativne vrijednosti krvnog tlaka bile su 140/80 mmHg, a frekvencija srca 89 otkucaja/min. Ordinirana je premedikacija midazolamom. Nakon pripreme kože postavljen je epiduralni kateter u prostor L3-L4. Epiduralna anestezija postignuta je s 20 ml 0,5% levo-

bupivakaina. Odmah nakon postavljanja epiduralnog katetera primila je amoksisilin s klavulanskom kiselinom 1,2 g intraveniski. Nekoliko minuta kasnije žalila se na otežano disanje koje je bilo praćeno sniženjem krvnog tlaka na 47/35 mmHg te bradikardijom od 45 otkucaja u minuti, koje nije reagiralo na primjenu atropina i efedrina (slika 1). Na gornjim ekstremitetima zabilježen je osip. Pacijentici je postavljena maska s kisikom, ordinirano je ukupno 0.5 mg atropina i u više navrata bolusno rijeđenog epinefrina, bez učinaka na krvni tlak i puls. Kao dodatna mjera resuscitacije, ordinirana je infuzija 200 mL 20% lipidne emulzije koja je odmah uspostavila hemodinamsku stabilnost nakon čega je nastavljen kirurški postupak. I intraoperativna i postoperativna mjerenja krvnog tlaka i otkucaja srca bila su u normalnom rasponu, a SpO₂ je bila 95–100% bez dodatka kisika. Tijekom kirurškog zahvata dobila je ukupno 2500 mL kristaloidnih otopina. Hemodinamski parametri u postoperativnom tijeku bili su stabilni. Dan nakon operacije joj je izvađen dren, a 24 sata kasnije otpuštena je kući. Uzeti su uzorci krvi za određivanje IgE. Ukupni i amoksisilin-specifični IgE bili su normalni. Ovi laboratorijski nalazi potvrdili su sumnju da je teška hipotenzija kod ove pacijentice bila manifestacija kardiotoksičnosti levobupivakaina,



SLIKA 1. PROMJENE KRVNOG TLAKA NAKON EPIDURALNE INJEKCIJE LEVOBUPIVAKAINA KOD NAŠE PACIJENTICE. KRVNI TLAK SE NORMALIZIRAO ODMAH NAKON PRIMJENE 200 ML 20% OTOPINE LIPIDA.

FIGURE 1. BLOOD PRESSURE CHANGES AFTER AN EPIDURAL INJECTION OF LEVOBUPIVACAINE IN OUR PATIENT. BLOOD PRESSURE WAS RESTORED IMMEDIATELY AFTER THE INJECTION OF 200 ML OF 20% LIPID SOLUTION.

Prikaz slučaja 2

Pacijentica su dobi od 47 godina primljena je u Zavod za intenzivnu medicinu nakon hitne operacije zbog karcinoma endometrija. Prije operativnog zahvata pacijentica je bila teškog općeg stanja, dispnoična i tahikardna. Akutni koronarni sindrom isključen je

kao uzrok ovih simptoma. A daljnjom obradom pokazano je kako je porast intraabdominalnog tlaka zbog kompresije tumorom i ascitesa uzrok pogoršanja stanja pacijentice, te se pristupi hitnom operativnom zahvatu u općoj anesteziji kojim je odstranjeno je 10 l ascitesa i 3,5 kg tumorske mase. U postoperativnom razdoblju bolesnica je bila tahipnoična, tahikardna i hipertenzivna, te je konzultiran kardiolog. Učinjena ehokardiografija pokazala je ejekcijsku frakciju lijevog ventrikula 35%, dok je NT pro-BNP bio 10635 H pg/ml (referentni raspon < 125). Plućna embolija isključena je kao uzrok ovih simptoma, a bolesnik je liječen infuzijom nitroglicerina i bolusima urapidila. Sljedećeg dana pacijentica je razvila ventrikularnu tahikardiju, a potom i ventrikularnu fibrilaciju. Započeta je KPR, a nakon defibrilacije i 2 mg adrenalina uspostavljen je sinusni ritam. U dogovoru s kardiologom, bolesnica je liječena bisoprololom (Concor®) 2,5 mg i lidokainom u kontinuiranoj infuziji (1g/12 sati) nakon čega je ponovno razvila ventrikularnu fibrilaciju, te je uz standardne mjere reanimacije primila i 200 ml lipidne emulzije što dovodi do povratka spontane cirkulacije i uspostavljanja hemodinamske stabilnosti. Učinjena je koronarna intervencija tijekom koje je postavljena stent u desnu koronarnu arteriju i automatski implanabilni kardioverter-defibrilator.

Rasprava

Sistemska toksičnost lokalnih anestetika teška je komplikacija koja može dovesti do povećanog perioperativnog morbiditeta i mortaliteta, može produljiti boravak u bolnici i povećati troškove liječenja. Mulroy i Hejtmanek u svom pregledu istaknuli su važnost prevencije LAST-a(6). Sustavna toksičnost može se smanjiti primjenom najniže učinkovite doze lokalnog anestetika u kombinaciji s postepenim injiciranjem uz aspiraciju kako bi se izbjeglo intravaskularna primjena lijeka(6,8).

Dureau i suradnici uspjeli su pokazati da je pri umjereno toksičnim dozama levobupivakaina, vršna koncentracija lokalnog anestetika smanjena za 26 do 30% u onih ispitanika koji su primali lipidnu emulziju 2 minute nakon primjene lokalnog anestetika (12). Prema Brullu (13), toksičnost središnjeg živčanog sustava može se uspješno liječiti s nekoliko lijekova (benzodiazepini, barbiturati i izopropil fenol), dok je srčana toksičnost izrazito otporna na većinu konvencionalnih reanimacijskih tehnika.

Kod prvog prikaza slučaja simptomi su upućivali na kardiotoksičnost s dubokom hipotenzijom. Dijagnoza i liječenje bili su otežani jer prisutni simptomi oponašaju anafilaksiju, jer je istodobno s lokalnim anestetikom primijenjena je i antibiotska terapija. Perzistiranje hipotenzije nakon primjene adrenalina ukazuje na kardiotoksičnost levobupivakaina kao mogući uzrok

hemodinamske nestabilnosti. Povratak cirkulacijske stabilnosti nakon infuzije lipida potvrdio je ovu sumnju. Unatoč mogućim komplikacijama intralipidne terapije, čini se razumnim primijeniti lipidnu emulziju pri prvim simptomima neželjenog učinka lokalnih anestetika, uz konvencionalne metode liječenja koji uključuju oksigenaciju i ventilaciju, antikonvulzive i mjere naprednog održavanja života (13).

De Queiroz i suradnici izvijestili su da je lipidna emulzija, sa ili bez adrenalina, u usporedbi sa samim adrenalinom bila jednako učinkovita u reanimaciji nakon razvijene toksičnosti izazvane levobupivakainom u novorođenih prasadi (14). Također, sama lipidna emulzija u usporedbi s adrenalinom samim ili u kombinaciji s intralipidom značajno je smanjila EKG abnormalnosti (14).

Optimalna doza lipidne emulzije nije istražena. Buduće studije trebale bi potvrditi optimalnu dozu lipida i vrijeme primjene u smislu prevencije i poništavanja toksičnosti lokalnih anestetika. Preporuča se primijeniti početni bolus od 1,5 ml/kg tijekom 2–3 minute, nakon čega slijedi infuzija od 0,25 ml/kg/min dok se bolesnik ne stabilizira (1,7).

Iako se uobičajena doza lidokaina od 1–1,5 mg/kg iv smatra sigurnom, postoje pojedinačni čimbenici koji mogu promijeniti odgovor na primijenjeni lijek. Ozbiljne nuspojave mogu se pojaviti i kod primjene preporučene doze lokalnih anestetika (15). Krhki pacijenti, starije osobe i oni sa srčanim bolestima imaju povećan rizik od sistemske toksičnosti lokalnih anestetika. (1,16,17).

Oba pacijenta koja smo prikazali imali su faktore rizika za nastanak sistemske toksičnosti lokalnih anestetika. Pacijentica iz prvog prikaza slučaja starije je životne dobi, primala je kemoradioterapiju i ima perifernu vaskularnu bolest, dok je pacijent iz drugog prikaza slučaja imao nedavnu srčanu dekompenzaciju. Takva kategorija bolesnika sklona je hemodinamskoj nestabilnosti tijekom aestezioloških postupka, te je teško razlučiti radi li se o pogoršanju kardiološkog sustava zbog osnovne bolesti ili je u pitanju sistemska toksičnost lokalnih anestetika. Anesteziolozi moraju biti svjesni mogućih komplikacija tijekom primjene lokalnih anestetika u ovoj specifičnoj populaciji. Osim standardnih mjera opreza za sprječavanje sistemske toksičnosti lokalnih anestetika, hemodinamsko praćenje koje se primjenjuje trebalo bi u ovoj populaciji biti opsežnije nego kod prethodno zdravih pacijenata.

Zaključak

Toksičnost lokalnih anestetika može predstavljati ozbiljnu prijetnju pacijentu, posebno kod pacijenata starije životne dobi i krhkih pacijenata. Pažljivo odabran monitoring i praćenje kliničkog stanja pacijenta

moгу pomoći u ranom prepoznavanju ove komplikacije te pravodobnom liječenju. Stoga se preporučuje imati standardizirani protokol liječenja sistemske toksičnosti lokalnih anestetika, koji uključuje lijekove, monitoring i opremu za reanimaciju, odmah dostupnim na svakom mjestu gdje se izvodi regionalna anestezija.

LITERATURA

1. Macfarlane AJR, Gitman M, Bornstein KJ, El-Boghdady K, Weinberg G. Updates in our understanding of local anaesthetic systemic toxicity: a narrative review. *Anaesthesia*. 2021; 76(S1):27–39.
2. Kim JY, Park B Il, Heo MH, Kim KW, Lee S-I, Kim K-T, et al. Two cases of late-onset cardiovascular toxicities after a single injection of local anesthetics during supraclavicular brachial plexus block – A report of two cases -. *Anesth Pain Med*. 2022;17(2):228–34.
3. McClellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs* [Internet]. 1998;56(3):355–62.
4. Burlacu CL. Update on local anesthetics: focus on levobupivacaine. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2008;4:381–92.
5. Bajwa SJ, Kaur J. Clinical profile of levobupivacaine in regional anesthesia: A systematic review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*.
6. Mulroy MF, Hejtmanek MR. Prevention of Local Anesthetic Systemic Toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35(2):177–80
7. Gitman M, Fettiplace MR, Weinberg GL, Neal JM, Barrington MJ. Local Anesthetic Systemic Toxicity. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(3):783–95.
8. Lazar AE, Gurzu S, Kovacs A, Perian M, Cordos B, Gherghinescu MC, et al. Cardio Protective Effects of Lipid Emulsion against Ropivacaine-Induced Local Anesthetic Systemic Toxicity—An Experimental Study. *J Clin Med*. 2022;11(10):2784.
9. Lutwak N, Howland MA, Gambetta R, Dill C. Even “safe” medications need to be administered with care. *Case Reports*. 2013;2013(jan02 1):bcr2012006204–bcr2012006204.
10. Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, Ecoffey C, Mercadal L. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Drugs*. 2018;78(12):1229–46.
11. Daraz YM, Abdelghffar OH. Lidocaine Infusion: An Antiarrhythmic With Neurologic Toxicities. *Cureus*. 2022:19.
12. Dureau P, Charbit B, Nicolas N, Benhamou D, Mazoit J-X. Effect of Intralipid® on the Dose of Ropivacaine or Levobupivacaine Tolerated by Volunteers. *Anesthesiology* [Internet]. 2016;125(3):474–83.
13. Brull SJ. Lipid emulsion for the treatment of local anesthetic toxicity: patient safety implications. *Anesth Analg* [Internet]. 2008;106(5):1337–9.
14. de Queiroz Siqueira M, Chassard D, Musard H, Heilporn A, Cejka J-C, Leveneur O, et al. Resuscitation with lipid, epinephrine, or both in levobupivacaine-induced cardiac toxicity in newborn piglets †. *Br J Anaesth* [Internet]. 2014;112(4):729–34.
15. Ayas M, İsik B. Does Low Dose Lidocaine Cause Convulsions? *Turkish J Anesth Reanim* [Internet]. 2014;42(2):106–8.
16. El-Boghdady K, Pawa A, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg Anesth* [Internet]. 2018;11:35–44.
17. Waldinger R, Weinberg G, Gitman M. Local Anesthetic Toxicity in the Geriatric Population. *Drugs Aging* [Internet]. 2020; 37(1):1–9.



Patogeneza kognitivnih poremećaja nakon kardiokirurškog zahvata: Narativni pregledni rad

The pathogenesis of cognitive decline after cardiac surgery: A Narrative Review

Sandro Glumac¹ , Goran Kardum², Cristijan Bulat³, Mladen Carev^{1,4}, Nenad Karanović⁴

¹Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

²Odsjek za psihologiju, Filozofski fakultet Split, Split, Hrvatska

³Zavod za kardiokirurgiju, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

⁴Katedra za anesteziologiju i intenzivnu medicinu, Medicinski fakultet Split, Split, Hrvatska

Deskriptori

KARDIOKIRURŠKI POSTUPCI;
IZVANTJELESNI KRVOTOK;
KOGNITIVNI POREMEĆAJI;
NEUROPSIHOLOŠKI TESTOVI;
POSTLIJEOPERACIJSKE KOMPLIKACIJE

Descriptors

CARDIAC SURGICAL PROCEDURES;
CARDIOPULMONARY BYPASS;
COGNITIVE DYSFUNCTION;
NEUROPSYCHOLOGICAL TESTS;
POSTOPERATIVE COMPLICATIONS

SAŽETAK. Unatoč stalnom opadanju poslijeoperacijskih komplikacija nakon kardiokirurškog zahvata razvojem suvremene medicine, učestalost poslijeoperacijskih kognitivnih poremećaja (POKP) je nepromijenjena, postavši tako najčešćom komplikacijom. Razlog tome je u još uvijek nerazjašnjenj patogenezi POKP-a, ali i u nepostojanju opće prihvaćene definicije POKP-a među istraživačima. POKP-i imaju značajnu reperkusiju na bolesnikovo zdravlje, ali i na širu zajednicu zbog znatnih troškova liječenja i rehabilitacije bolesnika, smanjenja radne sposobnosti bolesnika i potrebe za njegovim prijevremenim umirovljenjem. Cilj ovog narativnog preglednog rada je na temelju pretraživanja dostupne literature čitateljima dati uvid u najnovija saznanja o POKP-ima nakon kardiokirurškog zahvata, s osobitim osvrtom na patogenezu POKP-a. Stoga su autori ovog rada pretraživali baze podataka Web of Science (All Databases) i Scopus u svrhu prikupljanja najnovijih spoznaja o ovoj iznimno važnoj poslijeoperacijskoj komplikaciji. Utvrdili smo kako upalni odgovor na kardiokirurški zahvat vjerojatno ima ključnu ulogu u međusobno preklapajućim mehanizmima koji su u podlozi nastanka POKP-a, te kako metodološka nedosljednost u definiranju POKP-a među istraživačima uvelike otežava istraživanje ove komplikacije.

SUMMARY. Although the rates of postoperative complications following cardiac surgery are constantly declining because of improvements in medical techniques, the incidence of postoperative cognitive decline (POCD) is still unchanged and has become the most common postoperative complication. The pathogenesis of POCD is still poorly understood, and universally accepted POCD definition has not yet been established. POCD occurrence has a significant repercussion on patient health, but also on the community, given that POCD is associated with reduced work ability, early withdrawal from the workforce and significantly increased use of healthcare resources. The purpose of this narrative review is to summarize and evaluate the latest findings based on the search of available literature, with special attention paid to the pathogenesis of POCD. Therefore, we searched the Web of Science (All Databases) and Scopus databases for the best evidence about this significant postoperative complication. We revealed that the inflammatory response to cardiac surgery plays a key role in the mutually overlapping processes included in POCD development, and that the methodological inconsistency in defining POCD among researchers makes a significant obstacle in the investigation of this issue.

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije oko 18 milijuna ljudi godišnje umre od kardiovaskularnih bolesti. Više od dva milijuna bolesnika godišnje se podvrgne kardiokirurškom zahvatu. Napretkom medicine učestalost poslijeoperacijskih komplikacija kao i smrtnost nakon kardiokirurških zahvata značajno je smanjena.¹ Zanimljivo, učestalost poslijeoperacijskih kognitivnih poremećaja (POKP) do danas je ostala gotovo nepromijenjena, postavši najčešćom komplikacijom kardiokirurškog zahvata. Tradicionalno poslijeoperacijski neurološki deficiti nakon kardiokirurškog zahvata dijele se na tip I i tip II. U neurološke deficite tipa I svrstavaju se jasne fokalne ozljede mozga poput tranzitorne ishemijske atake i moždanog udara. U neurološke deficite tipa II ubrajaju se POKP-i i poslijeoperacijski delirij (POD), bez tako jasnih strukturalnih

oštećenja mozga pa se njihov značaj kao poslijeoperacijske komplikacije često neopravdano umanjuje.^{2,3}

POKP-i prvi put su opisani 1955. godine u Lancetu,⁴ te su 2,5x učestaliji nakon kardiokirurških zahvata nego nakon drugih vrsta kirurških zahvata.⁵ Učestalost im se smanjuje s vremenskim odmakom od zahvata, te iznosi do 80% u trenutku otpusta iz bolnice, 20 do 30% nakon šest mjeseci od zahvata, 15 do 25% nakon 12 mjeseci od zahvata, dok pet godina nakon zahvata njihova učestalost ponovo bilježi porast i izno-

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Sandro Glumac, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-9533-1261>
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje,
Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, Hrvatska;
e-pošta: sandro.glumac@gmail.com

si 42%. Izvještaje o učestalosti POKP-a nakon pet godina od zahvata treba uzeti s dozom skepse, jer se u podlozi može raditi i o napredovanju cerebrovaskularne bolesti ili razvoju demencije kod starijih bolesnika. Kasni POKP-i smatraju se nastavnim slijedom ranih POKP-a, ali s značajnijim posljedicama na bolesnikovo zdravlje.³

POKP-i često su subklinički, pa bolesnikova okolina primjeti promjene njegovog ponašanja. Ukoliko se POKP-i klinički manifestiraju, obilježeni su poremećajem pamćenja, učenja, koncentracije, govornog izražavanja, psihomotorne brzine, izvršnih funkcija, ali i mentalnim, psihološkim i emocionalnim promjenama kod bolesnika.^{6,7} Pojava POKP-a potiče nastanak drugih poslijeoperacijskih komplikacija, razvoj demencije, produljuje bolnički oporavak i povisuje perioperacijski mortalitet. Učestale su potrebe za rehabilitacijom, te u konačnici može doći do gubitka radne sposobnosti i nužnosti za prijevremenim umirovljenjem. Slijedom toga POKP-i predstavljaju značajno opterećenje na mirovinski i zdravstveni sustav.⁸

Dijagnostika POKP-a postavlja se isključivo uporabom neuropsihologijskih testova, pri čemu se poslijeoperacijski rezultati uspoređuju s prijeoperacijskim. Nažalost, zbog postojeće nedosljednosti u definiranju POKP-a među istraživačima u vidu odabira testova, vremenskog trenutka testiranja i metodološkog načina obrade podataka, uvelike je otežano proučavanje ove poslijeoperacijske komplikacije.^{9,10} Iako je još 1994. godine na konferenciji u Floridi, SAD-u, donesen konsenzus o načinu provođenja neuropsihologijskih testova nakon kardiokirurškog zahvata,¹¹ konsenzus nikada nije do kraja prihvaćen među istraživačima.⁹ Novi pokušaj uvođenja reda uslijedio je 2018. godine, kada su Evered i sur. predložili novu nomenklaturu i način definiranja POKP-a,¹² ali vrlo mali broj istraživača je to zaista i primjenio prilikom izrade metodologije svoje studije. Izgleda kako i dalje traje potraga za odabirom idealne definicije POKP-a, pa su tako Naito i sur. uspoređujući različite testove utvrdili kako samo Montrealska ljestvica kognitivne procjene ima dovoljnu točnost u dijagnosticiranju POKP-a.¹³

Važno je razlikovati POD i POKP-e, iako je često riječ o isprepletenim dijagnozama. POD je simptomatska manifestacija akutne cerebralne disfunkcije, te se dijeli na hipoaktivni, hiperaktivni i miješani oblik. U jedinicima intenzivnog liječenja 92% POD-a je hipoaktivni oblik, koji često ostaje nedijagnosticiran i pripisuje se obavljenoj anesteziji i uporabi sedacije.¹⁴ POD se uobičajeno javlja u prva tri poslijeoperacijska dana, dok se POKP-i javljaju najranije krajem prvog poslijeoperacijskog tjedna i nikada ne uzrokuju poremećaj svijesti. Značaj POD-a je i u njegovoj povezanosti s nastankom POKP-a dugog trajanja i razvojem demencije.¹⁵

Cilj ovog preglednog rada je pretražiti i prodiskutirati najnovija saznanja o kognitivnim poremećajima nakon kardiokirurškog zahvata, s posebnim osvrtom na njihovu patogenezu.

Postupci

U ovom narativnom preglednom radu pretraživane su baze podataka Web of Science (All Databases) i Scopus zaključno s danom 1. travnja 2023. godine. Pretraživane su i humane i animalne studije, isključivo s odraslim ispitanicima i isključivo na engleskom jeziku. U pretraživanju su korištene ključne riječi: cognitive dysfunction; cognitive impairment; cognition disorders; neuronal injury; neuroinflammation; inflammation; systemic inflammatory response syndrome; postoperative complications; neurocognitive test; neuropsychological tests; neurocognitive battery; cardiac surgical procedures; heart surgery; cardiopulmonary bypass; coronary artery bypass graft; revascularisation surgery.

Patogeneza POKP-a

Patogeneza POKP-a i dalje je nejasna. Saznanja novih studija sugeriraju kako je uzrok POKP-a multifaktorijalne naravi, pri čemu dolazi do neuronalnih i vaskularnih oštećenja mozga, cerebralne embolije, sustavne i cerebralne upale, sinergistički rezultirajući poremećajem dopreme kisika i tkivnim potrebama kisika, te poremećajem cerebralne autoregulacije. S obzirom kako su kardiokirurški bolesnici uobičajeno starije dobi koji u podlozi često imaju neurodegenerativne promjene, dodatno su osjetljivi na procese koji su podlozi nastanka POKP-a.^{3,16}

Čini se kako ključnu ulogu u nastanku POKP-a ima sustavni upalni odgovor organizma (SIRS) na kardiokirurški zahvat, oštećujući krvno-moždanu barijeru, te izazivajući disfunkciju mitohondrija, oksidativni stres i apoptozu neurona. Isto tako, SIRS potiče razvoj cerebralnog edema i cerebralni upalni odgovor. Cerebralna upalna reakcija, uzrokujući hipoksiju, osobito u području hipokampusa, s prolaskom proupalnih čimbenika poput interleukina i TNF- α kroz krvno-moždanu barijeru usko je povezana s nastankom POKP-a.¹⁷ Pokazano je kako je poslijeoperacijska vrijednost CRP-a, kalprotektina, NLRP3 proteina, omjer neutrofila i limfocita, omjer trombocita i limfocita, te učestalost SIRS-a, usko povezana s nastankom POKP-a.^{18–21} Stavivši upalni odgovor na kirurški zahvat u središte zbivanja nastanka POKP-a, nekolicina istraživača je odlučila ispitati učinak perioperacijske primjene kortikosteroida na kognitivne funkcije. Vođeni istom tezom, mi smo randomiziranom kontroliranom studijom pokazali kako prijeoperacijska primjena niske doze deksametazona, značajno smanjuje

poslijeoperacijske vrijednosti CRP-a i učestalost SIRS-a, čime se posljedično značajno smanjuje učestalost ranih POKP-a.²² Kako bi istražili je li povoljan učinak deksametazona na kognitivne funkcije i dugoročno prisutan, nakon četiri godine proveli smo „follow-up“ studiju. Rezultat je bio blizu statističke značajnosti, te je izvjesno kako bi se s povećanjem uzorka značajnost postigla.²³ Druga studija koja je primjenila sličan obrazac kortikosteroidne terapije potvrdila je naše rezultate,²⁴ ali pojedini istraživači koji su primjenjivali druge vrste i druge doze kortikosteroida, kao i drugi vremenski trenutak davanja kortikosteroida došli su do oprečnih rezultata.^{25–28} Izgleda kako je upravo jednokratna intravenska doza deksametazona od 0.1 mg/kg 10 h pred početak kardiokirurškog zahvata odgovarajuća u svrhu smanjenja intenziteta i učestalosti POKP-a, ali je nužna potvrda koju jedino može dati veliko multicentrično istraživanje.^{22,23}

Literatura navodi i utjecaj stresnog odgovora organizma na kirurgiju kao čimbenik nastanka POKP-a, obilježenog povišenim vrijednostima kortizola, hiperlikemijom i inzulinskom rezistencijom, što osobito pogađa hipoksijski osjetljivo područje hipokampusa.²⁹ Naše prospektivno kohortno istraživanje je pokazalo kako su vrijednosti kortizola izrazito povišene tijekom prvih pet poslijeoperacijskih dana, neovisno o uporabi izvantjelesnog krvotoka (KPB), s potpunim poremećajem cirkadijanog ritma kortizola, ali izravna veza između povišenih vrijednosti kortizola i pojave POKP-a nije ustanovljena.³⁰

Uzimajući u obzir kako su čimbenici rizika moždanog udara i POKP-a vrlo slični, nagađalo se kako je i vaskularni mehanizam u podlozi nastanka POKP-a, ulaskom mikroembola u cerebralnu cirkulaciju, ali kauzalna veza nije nedvojbeno potvrđena. Temeljem uporabe transkranijalnog doplera pokazano je kako broj mikroembola nije povezan s pojavom POKP-a.³¹ Izgleda kako je važniji sastav mikroembola i njegova lokacija nego sami broj mikroembola.³² Interesantno, pokazano je kako je kirurgija na kucajućem srcu u usporedbi s „on-pump“ kirurgijom povezana s smanjenim rizikom nastanka POKP-a nakon tri mjeseca, ali ne i nakon 12 mjeseci i pet godina od zahvata. Kako glavni izvor mikroembola čini uporaba KPB-a i nepažljivi postupci perfuzionista, ova saznanja dodatno umanjuju tezu o važnosti mikroembolija u nastanku POKP-a.¹⁵ Također, pokazano je kako različite vrste kirurških tehnika postavljanja klemne na aortu ne utječe na pojavu POKP-a.³³

Nadalje, nastanak intraoperacijske hipotenzije i posljedična tkivna desaturacija, osobito u hipertoničara, dovođena je u vezu s nastankom POKP-a.³⁴ Kumpaitiene i sur. su pokazali kako je najdugotrajnije razdoblje poremećaja cerebralne autoregulacije uslijed intraoperacijski snižene vrijednosti srednjeg arterij-

skog tlaka (SAT) izraženije u skupini bolesnika koja je razvila POKP-e u nego u skupini koja nije razvila POKP-e, zbog čega su preporuke da se ciljne vrijednosti SAT-a intraoperacijski ne postave prenisko.³⁵ Štoviše, uzimajući u obzir najnovija saznanja, Europsko društvo kardiotorakalnih kirurga preporučava da ciljni intraoperacijski SAT bude između 50 do 80 mmHg.³⁶

Mnogi istraživači ističu kako POKP-i proizlaze iz nedovoljne cerebralne perfuzije. Ali isto tako smatraju kako i hiperperfuzija može rezultirati hiperperfuzijskim sindromom karakteriziranim porastom arterijskog tlaka, vazodilatacijom, slomom krvno-moždane barijere i nastankom cerebralnog edema.³⁷

Neke studije su pokazale kako uporaba NIRS-a (tzv. blisko infracrvena spektroskopija), uređaja koji se koristi za monitoring regionalne cerebralne saturacije, te provođenje intervencijskih algoritama u slučaju cerebralne desaturacije, značajno snižava stupanj, trajanje i učestalost intraoperacijskih cerebralnih desaturacija, kao i nastanak novih lezija mozga utvrđenih MR-om, ali bez jasnog dokaza o smanjenu učestalosti POKP-a.^{38–40}

S obzirom kako je uporaba KPB-a povezana s rizikom nastanka ishemijsko-reperfuzijske ozljede, ugroženi bolesnici se u kliničkoj praksi intraoperacijski učestalo izlažu visokim koncentracijama kisika kako bi se izbjegla hipoksija mozga i miokarda. U zadnje vrijeme navodi se mogućnost kako je primjena hiperoksije škodljiva za bolesnika zbog pogoršanja ishemijsko-reperfuzijske ozljede i izazivanja izravne ozljede tkiva reaktivnim spojevima kisika.³ Međutim, nedavna studija nije pokazala da intraoperacijski kontrolirano održavanje normoksemije u usporedbi s primjenjivanjem intraoperacijske hiperoksemije (tj. udio kisika 100% tijekom cjelokupnog trajanja KPB-a) ima povoljan učinak na kognitivni status.⁴¹

Hemodilucija se koristi tijekom KPB-a kako bi se poboljšala mikrocirkulacija i suzbili štetni učinci hipotermije, ali to povećava mogućnost nepovoljnog neurološkog ishoda zbog promjena viskoznosti krvi i hiperkoagulabilnosti. Pokazano je kako vrijednost hematokrita tijekom KPB-a treba održavati iznad 25% u cilju smanjenja POKP-a.⁴²

Tijekom odvajanja s KPB-a bolesnika treba zagrijavati postupno i prema preporukama do 37°C tjelesne temperature kako bi se izbjegla cerebralna hipertermija koja povećava metaboličke potrebe mozga i pogoršava ozljedu neurona.⁴³

Predisponirajući čimbenici za razvoj POKP-a od strane bolesnika uključuju neurodegenerativnu bolest, cerebrovaskularnu bolest, aterosklerotsku bolest, perifernu arterijsku bolest, arterijsku hipertenziju, dijabetes, kroničnu opstruktivnu plućnu bolest, bubrežnu i jetrenu bolest, pušenje, konzumaciju alkohola i samički način života.² Interesantno istraživanje je pod-

vrglo kardiokirurške bolesnike snimanju mozga MR-om pred operaciju, te utvrdilo visoku učestalost neprepoznatih cerebralnih infarkta, koji su se potom pokazali značajnim rizikom u nastanku POKP-a.⁴⁴ Sistematski pregledni rad je pokazao kako su starija dob i niski stupanj obrazovanja glavni prediktori od strane bolesnika za nastanak POKP-a. Starija dob je povezana s većom učestalošću cerebrovaskularnih oboljenja, strukturnim oštećenjima mozga i razvojem demencije. Viši stupanj obrazovanja povezan je s boljom kognitivnom rezervom.⁴⁵ Iako se o genetskoj podlozi za nastanak POKP-a već duže vrijeme govori, nedavna studija je pokazala razliku u ekspresiji pet gena između bolesnika koji su razvili i nisu razvili POKP-e.⁴⁶ U konačnici, depresija i anksioznost pokazale su se učestale među kardiokirurškim bolesnicima, povećavajući rizik nastanka POKP-a. Mlađi bolesnici su skloniji anksioznosti i depresiji prije zahvata, ali s izraženijim poboljšanjem nakon uspješno provedenog zahvata u odnosu na starije bolesnike.⁴⁷

Uspoređujući inhalacijsku i totalnu intravensku anesteziju pokazano je kako je nakon inhalacijske anestezije serumska vrijednost S100 β proteina značajno niža, a poslijeoperacijski rezultat neuropsihologijskog testiranja značajno viši, nego nakon totalne intravenske anestezije.⁴⁸ Također, pokazano je kako uporaba inhalacijske anestezije značajnije atenuira upalni odgovor na kardiokirurški zahvat nego totalna intravenska anestezija.⁴⁹ Nadalje, izgleda kako uporaba deksmedetomidina, koji djelujući sedacijski, anksiolitički, analgetički i protuupalno, značajno snižava učestalost POKP-a.⁵⁰

Prema dostupnim saznanjima izgleda kako čimbenici vezani uz kirurško-perfuzijske postupke i čimbenici vezani uz samog bolesnika, imaju značajniji utjecaj na pojavu POKP-a nego čimbenici vezani uz anesteziološke postupke.³ Štoviše, pokazano je kako je učestalost POKP-a nakon operacije kuka kod starijih bolesnika neovisna o načinu vođenja anestezije, tj. opće ili regionalne anestezije.⁵¹

Budući pravci

Učinkovitog liječenja i preventivnih strategija još uvijek nema. Na sreću, kod većine bolesnika kognitivne funkcije se postupno oporavljaju i vraćaju na prijeoperacijsku razinu unutar godinu dana od zahvata.⁵² Veliku poteškoću u istraživanju ove komplikacije predstavlja i nedosljednost u definiranju POKP-a, zbog čega slično dizajnirane studije često daju oprečne rezultate. Zbog toga je nužna uporaba jedinstvene definicije POKP-a kako bi dobiveni rezultati pojedinih studija bili vjerodostojniji i predstavljali istinski iskorak u istraživanju ove problematike.^{9,10} S obzirom na zahtjevnost primjene neuropsihologijskih testova, stalna je potraga za odgovarajućim serumskim bilje-

gom kognitivnih oštećenja, te se kao potencijalni biljezi navode glijalni fibrilarni kiseli protein (GFAP), tau protein, neuron specifična enolaza (NSE) i S100 β protein, ali koji su još uvijek nedovoljno pouzdani.^{22,53–55}

Rezultati mnogih istraživanja su ohrabrujući, ali su ograničeni malom veličinom uzorka i specifičnom populacijom uzorka. Stoga, velike, multicentrične, randomizirane studije su nužne kako bi se pravilno procijenila učinkovitost pojedinih terapijskih postupaka u svrhu smanjenja učestalosti POKP-a. Najveća očekivanja su od protektivnog učinka kortikosteroida na kognitivne funkcije.^{22,23} Određene nade polažu se i u prijeoperacijsku uporabu udaljenog ishemijskog prekondicioniranja (RIPC, engl. remote ischemic preconditioning) u cilju smanjenja oštećenja mozga.⁵⁶ Također, pokazalo se kako uvođenje kognitivnog treninga tijekom ranog poslijeoperacijskog razdoblja smanjuje učestalost POKP-a.⁵⁷

Rad je napravljen na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska.

LITERATURA

1. Santangelo G, Bursi F, Faggiano A, Moscardelli S, Simeoli PS, Guazzi M i sur. The Global Burden of Valvular Heart Disease: From Clinical Epidemiology to Management. *J Clin Med*. 2023;12(6).
2. Vu T, Smith JA. An Update on Postoperative Cognitive Dysfunction Following Cardiac Surgery. *Front Psychiatry*. 2022; 13:884907.
3. Glumac S, Kardum G, Karanovic N. Postoperative Cognitive Decline After Cardiac Surgery: A Narrative Review of Current Knowledge in 2019. *Med Sci Monit*. 2019;25:3262–70.
4. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*. 1955;269(6884):259–63.
5. Linassi F, Maran E, De Laurenzis A, Tellaroli P, Kreuzer M, Schneider G i sur. Targeted temperature management in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis on postoperative cognitive outcomes. *Br J Anaesth*. 2022;128(1): 11–25.
6. Manolis TA, Manolis AA, Melita H, Manolis AS. Neuropsychiatric disorders in patients with heart failure: not to be ignored. *Heart Fail Rev*. 2022. Dec 22. doi: 10.1007/s10741-022-10290-2. Online ahead of print.
7. Polunina AG, Golukhova EZ, Guekht AB, Lefterova NP, Bokeria LA. Cognitive dysfunction after on-pump operations: neuropsychological characteristics and optimal core battery of tests. *Stroke Res Treat*. 2014;2014:302824.
8. Travica N, Lotfaliany M, Marriott A, Safavynia SA, Lane MM, Gray L i sur. Peri-Operative Risk Factors Associated with Post-Operative Cognitive Dysfunction (POCD): An Umbrella Review of Meta-Analyses of Observational Studies. *J Clin Med*. 2023;12(4).
9. Glumac S, Kardum G, Karanović N. Is it time to redefine cognitive dysfunction after cardiac surgery? The importance of methodological consistency. *Acta Clin Croat*. 2021;60(1): 127–30.

10. Glumac S, Kardum G, Karanovic N. Reply to: dexamethasone and postoperative cognitive decline. *Eur J Anaesthesiol*. 2018; 35(8):635–6.
11. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 1995;59(5): 1289–95.
12. Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS i sur. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Can J Anaesth*. 2018;65(11):1248–57.
13. Naito Y, Hiraoka A, Himeno M, Chikazawa G, Arimichi M, Yuguchi S i sur. Clinically Optimal Neuropsychological Tests for Postoperative Cognitive Dysfunction in Heart Valve Surgeries. *Circ J*. 2022;86(11):1719–24.
14. McPherson JA, Wagner CE, Boehm LM, Hall JD, Johnson DC, Miller LR i sur. Delirium in the cardiovascular ICU: exploring modifiable risk factors. *Crit Care Med*. 2013;41(2):405–13.
15. Rengel KF, Boncyk CS, DiNizo D, Hughes CG. Perioperative Neurocognitive Disorders in Adults Requiring Cardiac Surgery: Screening, Prevention, and Management. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2023;27(1):25–41.
16. Milne B, Gilbey T, Gautel L, Kunst G. Neuromonitoring and Neurocognitive Outcomes in Cardiac Surgery: A Narrative Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36(7):2098–113.
17. Liu T, Deng R, Wang X, Liu P, Xiao QX, Liu Q i sur. Mechanisms of hypoxia in the hippocampal CA3 region in postoperative cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Surg*. 2022;17(1):106.
18. Nurcahyo WI, Arifin A, Primatika AD, Muttaqin Z, Elfira Boom C, Harahap MS i sur. An Association Between C-Reactive Protein Levels and the Occurrence of Cognitive Dysfunction After Heart Valve Replacement. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:713–20.
19. Zhao J, Dai T, Ding L, Liang Y, Yuan W, Jiang Y i sur. Correlation between neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with esophageal cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(10):e33233.
20. Orobtsova M, Gorelik S, Belousova O, Avdeeva I, Krupenkina L. Prevention of Cognitive Frailty in Patients of Older Age Groups after Open-Heart Surgery under Cardiopulmonary Bypass. *Arch Razi Inst*. 2022;77(3):1113–23.
21. Ma G, Sun P, Chen Y, Jiang X, Zhang C, Qu B i sur. NLRP3 inflammasome activation contributes to the cognitive decline after cardiac surgery. *Front Surg*. 2022;9:992769.
22. Glumac S, Kardum G, Sodic L, Supe-Domic D, Karanovic N. Effects of dexamethasone on early cognitive decline after cardiac surgery: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(11):776–84.
23. Glumac S, Kardum G, Sodic L, Bulat C, Covic I, Carev M i sur. Longitudinal assessment of preoperative dexamethasone administration on cognitive function after cardiac surgery: a 4-year follow-up of a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2021;21(1):129.
24. Valentin LS, Pereira VF, Pietrobon RS, Schmidt AP, Oses JP, Portela LV i sur. Effects of Single Low Dose of Dexamethasone before Noncardiac and Nonneurologic Surgery and General Anesthesia on Postoperative Cognitive Dysfunction-A Phase III Double Blind, Randomized Clinical Trial. *PLoS One*. 2016;11(5):e0152308.
25. Ottens TH, Dieleman JM, Sauër AM, Peelen LM, Nierich AP, de Groot WJ i sur. Effects of dexamethasone on cognitive decline after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Anesthesiology*. 2014;121(3):492–500.
26. Dieleman JM, de Wit GA, Nierich AP, Rosseel PM, van der Maaten JM, Hofland J i sur. Long-term outcomes and cost effectiveness of high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomised trial. *Anaesthesia*. 2017;72(6):704–13.
27. Royse CF, Saager L, Whitlock R, Ou-Young J, Royse A, Vincent J i sur. Impact of Methylprednisolone on Postoperative Quality of Recovery and Delirium in the Steroids in Cardiac Surgery Trial: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Substudy. *Anesthesiology*. 2017;126(2):223–33.
28. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J i sur. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10000):1243–53.
29. Mu DL, Li LH, Wang DX, Li N, Shan GJ, Li J i sur. High postoperative serum cortisol level is associated with increased risk of cognitive dysfunction early after coronary artery bypass graft surgery: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2013;8(10):e77637.
30. Glumac S, Kardum G, Karanović N. A Prospective Cohort Evaluation of the Cortisol Response to Cardiac Surgery with Occurrence of Early Postoperative Cognitive Decline. *Med Sci Monit*. 2018;24:977–86.
31. Gilbey T, Milne B, de Somer F, Kunst G. Neurologic complications after cardiopulmonary bypass – A narrative review. *Perfusion*. 2022;2676591221119312.
32. Patel N, Banahan C, Janus J, Horsfield MA, Cox A, Marshall D i sur. Neurological impact of emboli during adult cardiac surgery. *J Neurol Sci*. 2020;416:117006.
33. Halkos ME, Anderson A, Binongo JNG, Stringer A, Lasanajak Y, Thourani VH i sur. Operative strategies to reduce cerebral embolic events during on- and off-pump coronary artery bypass surgery: A stratified, prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(4):1278–85.e1.
34. Gottesman RE, Hillis AE, Grega MA, Borowicz LM, Jr., Selnes OA, Baumgartner WA i sur. Early postoperative cognitive dysfunction and blood pressure during coronary artery bypass graft operation. *Arch Neurol*. 2007;64(8):1111–4.
35. Kumpaitiene B, Svagzdiene M, Širvinskas E, Adomaitiene V, Petkus V, Zakelis R i sur. Cerebrovascular autoregulation impairments during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass are related to postoperative cognitive deterioration: prospective observational study. *Minerva Anesthesiol*. 2019;85(6):594–603.
36. Wahba A, Milojevic M, Boer C, De Somer F, Gudbjartsson T, van den Goor J i sur. 2019 EACTS/EACTA/EBCCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57(2):210–51.
37. Kasputytė G, Bukauskienė R, Širvinskas E, Razlevičė I, Bukauskas T, Lenkutis T. The effect of relative cerebral hyperperfusion during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass to delayed neurocognitive recovery. *Perfusion*. 2022;2676591221129737.
38. Holmgaard F, Vedel AG, Rasmussen LS, Paulson OB, Nilsson JC, Ravn HB. The association between postoperative cognitive dysfunction and cerebral oximetry during cardiac surgery: a secondary analysis of a randomised trial. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):196–205.
39. Ding X, Zha T, Abudurousuli G, Zhao C, Chen Z, Zhang Y i sur. Effects of regional cerebral oxygen saturation monitoring

- on postoperative cognitive dysfunction in older patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2023;23(1):123.
40. Chiong XH, Wong ZZ, Lim SM, Ng TY, Ng KT. The use of cerebral oximetry in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Card Anaesth.* 2022;25(4):384–98.
 41. Shaefi S, Shankar P, Mueller AL, O'Gara BP, Spear K, Khabbaz KR i sur. Intraoperative Oxygen Concentration and Neurocognition after Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2021;134(2):189–201.
 42. Soliman R, Saad D, Abukhudair W, Abdeldayem S. The neurocognitive outcomes of hemodilution in adult patients undergoing coronary artery bypass grafting using cardiopulmonary bypass. *Ann Card Anaesth.* 2022;25(2):133–40.
 43. Engelman R, Baker RA, Likosky DS, Grigore A, Dickinson TA, Shore-Lesserson L i sur. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines for Cardiopulmonary Bypass--Temperature Management During Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(4):1104–13.
 44. Oyoshi T, Maekawa K, Mitsuta Y, Hirata N. Predictors of early postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients undergoing cardiac surgery: retrospective observational study. *J Anesth.* 2023. Jan 20. doi: 10.1007/s00540-023-03164-w. Online ahead of print.
 45. Bowden T, Hurt CS, Sanders J, Aitken LM. Predictors of cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2022;21(3):192–204.
 46. Yazit NAA, Juliana N, Kadiman S, Hafidz KM, Mohd Fahmi Teng NI, Abdul Hamid N i sur. Microarray Profiling of Differentially Expressed Genes in Coronary Artery Bypass Grafts of High-Risk Patients with Postoperative Cognitive Dysfunctions. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(2).
 47. Krannich JH, Weyers P, Lueger S, Herzog M, Bohrer T, Elert O. Presence of depression and anxiety before and after coronary artery bypass graft surgery and their relationship to age. *BMC Psychiatry.* 2007;7:47.
 48. Chen F, Duan G, Wu Z, Zuo Z, Li H. Comparison of the cerebroprotective effect of inhalation anaesthesia and total intravenous anaesthesia in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(10):e014629.
 49. Shi Y, Wang W. Application of different anesthetic methods in coronary artery bypass grafting and the effect on postoperative outcome. *Exp Ther Med.* 2019;17(1):695–700.
 50. Gong Z, Li J, Zhong Y, Guan X, Huang A, Ma L. Effects of dexmedetomidine on postoperative cognitive function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Exp Ther Med.* 2018;16(6):4685–9.
 51. Bhushan S, Huang X, Duan Y, Xiao Z. The impact of regional versus general anesthesia on postoperative neurocognitive outcomes in elderly patients undergoing hip fracture surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2022;105:106854.
 52. McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM, Jr, Bailey MM, Barry SJ, Zeger SL i sur. Is there cognitive decline 1 year after CABG? Comparison with surgical and nonsurgical controls. *Neurology.* 2005;65(7):991–9.
 53. Nurcahyo WI, Hadisaputro S, Muttaqin Z, Boom CE, Manapa CH, Pramadika T i sur. Difference in GFAP Levels in POCD and Non-POCD Patients After on Pump CABG. *Vasc Health Risk Manag.* 2022;18:915–25.
 54. Wiberg S, Holmgaard F, Zetterberg H, Nilsson JC, Kjaergaard J, Wanscher M i sur. Biomarkers of Cerebral Injury for Prediction of Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022;36(1):125–32.
 55. Wan Z, Li Y, Ye H, Zi Y, Zhang G, Wang X. Plasma S100 β and neuron-specific enolase, but not neuroglobin, are associated with early cognitive dysfunction after total arch replacement surgery: A pilot study. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(15):e25446.
 56. Zhu S, Zheng Z, Lv W, Ouyang P, Han J, Zhang J i sur. Neuroprotective effect of remote ischemic preconditioning in patients undergoing cardiac surgery: A randomized controlled trial. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:952033.
 57. Butz M, Gerriets T, Sammer G, El-Shazly J, Tschernatsch M, Huttner HB i sur. Effects of postoperative cognitive training on neurocognitive decline after heart surgery: a randomized clinical trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2022;62(5).



Deksmedetomidin u perioperativnom periodu

Dexmedetomidine in perioperative period

Nikola Lesar^{1✉}, Burim Muhaxhiri¹, Gordana Brozović¹

¹Zavod za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinika za tumore, Zagreb, Hrvatska

Deskriptori

DEKSMEDETOMIDIN; SEDACIJA;
ANALGEZIJA; NEŽELJENI UČINCI

Descriptors

DEXMEDETOMIDINE; SEDATION;
ANALGESIA; ADVERSE EFFECTS

SAŽETAK. Deksmedetomidin je anestetik koji se svakodnevno koristi u kliničkoj praksi. Prema načinu djelovanja on je selektivni agonist α_2 -adrenergičkih receptora (α_2 -AR). Ciljna mjesta djelovanja su α_2 -AR *locusa ceruleusa* moždanog debla (sedacija i vagomimetički učinak) i leđne moždine (analgezija). Lijek se u potpunosti biotransformira u organizmu direktnom glukuronidacijom i jetrenim p450 enzimskim sustavom u inaktivne metabolite koji se izlučuju urinom. Njegovo djelovanje je povezano sa analgetskim učincima (inhibicija otpuštanja antinociptivnih transmitera poput sustance P i glutamata) i sedacijskim učincima kojima se smanjuje potreba za korištenjem opioda u perioperativnom periodu, smanjenom pojavom delirija i agitacijom u jedinicama intenzivnog liječenja. Obzirom na brz početak i predvidljiv prestanak djelovanja, te postojanje antidota, sve češće se koristi u kliničkim uvjetima te se trenutno koristi kao premedikacija, intraoperativno tijekom indukcije i održavanja anestezije, u regionalnoj anesteziji te za sedaciju u jedinicama intenzivnog liječenja. Nadalje, pogodan je za korištenje tijekom kratkotrajnih ambulantnih zahvata poput kolonoskopije, transezofagealne ehokardiografije i litotripsije. Njegovo jedinstveno svojstvo oponašanja prirodnog stanja sna i mogućnosti lakog razbuđivanja te njegov neuroprotektivni učinak, čine ga pogodnim za korištenje kod neurokirurških bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja. Postoje i neželjeni učinci Deksmedetomidina poput izazivanja bradikardije i hemodinamske nestabilnosti zbog čega se preporuča izbjegavanje davanja bolus doza. Posljednje studije također upozoravaju na štetnost dugotrajnog davanja Deksmedetomidina te na povećanu smrtnost u odnosu na pacijente sedirane Propofolom ili Midazolamom.

SUMMARY. Dexmedetomidine is an anesthetic generally used in clinical practice during perioperative period. It is a selective α_2 -adrenergic receptor (α_2 -AR) agonist. The target sites of action are the α_2 -AR on *locus ceruleus* of the brainstem (sedation and vagomimetic effect) and the spinal cord (analgesia). The drug is completely biotransformed in the body by direct glucuronidation and the hepatic p450 enzyme system into an inactive metabolite that is excreted in the urine. Its action is associated with analgesic effects (inhibition of the release of antinociceptive transmitters such as substance P and glutamate) and sedation effects that reduce the need for the use of opioids in the perioperative period, reduced occurrence of delirium and agitation in intensive care units. Apparently due to its rapid onset and predictable cessation of action, and the existence of an antidote, it is increasingly used in clinical settings and is currently used as a premedication, during the induction and maintenance of anesthesia intraoperatively, in regional anesthesia and for sedation in intensive care units. Furthermore, it is suitable for use during short-term outpatient procedures such as colonoscopy, transesophageal echocardiography and lithotripsy. Its unique property of imitating the natural state of sleep and the possibility of easy awakening, as well as its neuroprotective effect, make it suitable for use in neurosurgical patients in intensive care units. There are also adverse effects of Dexmedetomidine such as bradycardia and hemodynamic instability, which is why it is recommended to avoid giving a loading dose. The latest studies also warn of the harmfulness of long-term administration of Dexmedetomidine and of increased mortality compared to patients sedated with Propofol or Midazolam.

Deksmedetomidin je lijek koji se sve češće upotrebljava u kliničkoj praksi. Svoj učinak postiže djelujući selektivno agonistički na α_2 -adrenergičke receptore (α_2 -AR). Postoje tri podtipa (α_2A , α_2B i α_2C) koji se nalaze u središnjem, perifernom i autonomnom živčanom sustavu, kao i u vitalnim organima i krvnim žilama te imaju različiti fiziološki učinak i farmakološku aktivnost¹. U središnjem živčanom sustavu ciljno mjesto za sedacijski učinak su α_2A -AR *locusa ceruleusa* moždanog debla dok se analgetski učinak postiže djelovanjem na iste receptore dorzalnog dijela leđne moždine. Djelujući na α_2 -AR u kardiovaskularnom susta-

vu specifično izaziva bifazni odgovor krvnog tlaka pri čemu se ponajprije javlja kratka hipertenzivna faza nakon čega slijedi hipotenzija. Smatra se da bifazičan odgovor nastaje zbog djelovanja dva različita podtipa α_2 -AR, prvi α_2B AR je odgovoran za početnu hipertenzivnu fazu, dok je hipotenzija posredovana djelovanjem na α_2A -AR². Djelujući na srčanu funkciju dolazi

✉ Adresa za dopisivanje:

Nikola Lesar, dr.med.
Zavod za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinika za tumore,
Ilica 197, 10000 Zagreb, Hrvatska; e-pošta: lesar.nikola@gmail.com

do smanjenja tahikardije (blokiranje kardioakceleracije) i bradikardije (vagamimetičko djelovanje). U perifernoj vaskulaturi dolazi do vazodilatacije posredovane simpatikolizom te vazokonstrikcije posredovane djelovanjem na $\alpha 2B$ -AR stanica glatke muskulature³. U središnjem živčanom sustavu Deksmetomidin smanjuje cerebralni protok krvi i cerebralne metaboličke potrebe za kisikom. Osim posjedovanja sedativnog, analgetskog i anksiolitičkog djelovanja putem $\alpha 2$ -AR, Deksmetomidin poboljšava kognitivne performanse⁴. Neke studije sugeriraju neuroprotektivni učinak djelovanjem na smanjenje razine moždanih kateholamina i smanjenjem ekscitotoksičnosti. Također postoje istraživanja koja ukazuju da Deksmetomidin ograničava stvaranje glutamata odgovornog za razvoj i staničnih ozljeda središnjeg živčanog sustava posebno nakon subarahnoidalnih krvarenja⁵. Nadalje, Deksmetomidin ima izuzetno povoljan učinak na respiratorni sustav ne djelujući suprimirajuće na respiraciju bez obzira na apliciranu dozu lijeka⁶. Nema utjecaja na frekvenciju disanja i izmjenu plinova kod sediranih pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja te može olakšati odvajanje pacijenata od mehaničke ventilacije^{7,8}. Djelujući na endokrini i bubrežni sustav smatra se da aktivira periferni presinaptički $\alpha 2$ -AR koji smanjuje otpuštanje kateholamina, a time i simpatičku reakciju na kirurški stimulans⁹. Studije na životinjama pokazale su pojačanu pojavu natriureze i diureze¹⁰.

Uloga Deksmetomidina u kliničkoj praksi

U kliničkoj praksi se Deksmetomidin, obzirom na svoje djelovanje, koristi u različitim situacijama¹¹. Kod bolesnika podložnih preoperativnom stresu može se koristiti u premedikaciji zbog njegovog sedativnog i anksiolitičkog učinka. Preporučena doza za premediciranje pacijenata je 0,33 do 0,67 mg/kg iv. te se daje 15 minuta prije operacije^{12,13}. Intraoperativno korištenje Deksmetomidina sve je zastupljenije. Tijekom indukcije u anesteziju svojim simpatikolitičkim učinkom smanjuje hemodinamski odgovor na intubaciju¹⁴. Za razliku od drugih lijekova njegova se primjena može nastaviti u razdoblju ekstubacije, obzirom na odsutnost pojave respiratorne depresije⁷. Također se koristi kao anestetik tijekom regionalne anestezije obzirom da mu lipofilna svojstva omogućuju brzu apsorpciju u cerebrospinalni likvor i vezanje na $\alpha 2$ -AR leđne moždine gdje ostvaruje svoj analgetski učinak. Dodatni učinak postiže produžavanjem trajanja senzorne i motoričke blokade izazvane lokalnim anestetima bez obzira na način primjene (epiduralno ili spinalno apliciranje)^{15,16}. Povoljno intraoperativno djelovanje Deksmetomidina je potenciranje anestetičkog učinka svih ostalih anestetika koji se koriste tijekom operacije, bez obzira na način primjene¹⁷. Za razliku

od pojačavanja središnje neuralne blokade uzrokovane lokalnim anestheticima, periferna neuralna blokada je posljedica njegovog direktnog vezanja na $\alpha 2A$ -AR¹⁸. Korištenje Deksmetomidina u jedinicama intenzivnog liječenja prihvatljivo je od samih početaka uporabe zbog učinka kooperativne sedacije, ne izazivanja agitacije i delirija. Također, sedacija Deksmetomidinom najbliža je održavanju prirodnog sna što može ubrzati vrijeme oporavka u JIL-u¹⁹. Ranije naveden pozitivan učinak na respiratornu funkciju olakšava rano odvikavanje od mehaničke ventilacije čime se smanjuju ukupni troškovi boravka na intenzivnoj njezi²⁰. U posljednje vrijeme učestalija je upotreba za manje operativne zahvate i kratkotrajnu anesteziju pa se tako koristi tijekom kolonoskopija, fiberoptici u budnom stanju te transezofagealnoj ehokardiografiji^{21,22,23}. Uobičajena doza Deksmetomidina za proceduralnu sedaciju je 1 μ g/kg, nakon čega slijedi infuzija od 0,2 μ g/kg/h. Njegovo djelovanje počinje za manje od 5 minuta, a vršni učinak postiže se unutar 15 minuta. Budući da se farmakološki učinci Deksmetomidina mogu poništiti antagonistom $\alpha 2$ -AR atipamezolom, Deksmetomidin osigurava titrirajući oblik hipnotičke sedacije koji se može lako poništiti²⁴. Nadalje, korištenje Deksmetomidina tijekom neurokirurških zahvata osigurava stabilnu cerebralnu hemodinamiku bez naglog povećanja intrakranijalnog tlaka tijekom intubacije, ekstubacije i operacijskog postupka. Postoperativno u jedinici intenzivnog liječenja pridonosi ublažavanju neurokognitivnih oštećenja te omogućuje neposrednu postoperativnu neurološku procjenu²⁵. Osim ranije spomenutih pozitivnih učinaka postoje i neželjeni učinci djelovanja Deksmetomidina poput pojave hipotenzije, hipertenzije, mučnine, povraćanja, bradikardije, fibrilacija atrija, pireksije, pleuralnog izljeva, atelektaza, plućnog edema, hiperglikemije, hipokalcemije i acidoze. Davanje Deksmetomidina se ne preporučuje u bolesnika sa uznapredovalim srčanim blokom i ventrikularnom disfunkcijom¹². Dugotrajna primjena deksmedetomidina dovodi do supersenzibilizacije i pojačane regulacije receptora tako da se naglim prekidom može pojaviti sindrom ustezanja²⁶. Upozoravajući podaci dolaze iz posljednje veće randomizirane kliničke studije, kojom je obuhvaćeno 3904 mehanički ventiliranih pacijenata u jedinici intenzivnog liječenja, gdje se povezuje upotreba Deksmetomidina sa većim rizikom smrtnosti u grupi bolesnika mlađih od 65 godina usporedno sa upotrebom Midazolama ili Propofola. Rezultati ovog istraživanja šalju upozoravajuću poruku o korištenju Deksmetomidina u jedinicama intenzivnog liječenja kod osoba mlađih od 65 godina^{27,28}.

Zaključak

Konačno, mogli bismo zaključiti da je benefit korištenja Deksmetomidina tijekom perioperativnog

perioda višestruk i jedna od zanimljivijih tema današnje anestezije. Koncept odabira vrste anestetika u operacijskoj sali i jedinici intenzivnog liječenja može utjecati na nastanak hemodinamskih, neuroloških i respiratornih promjena, što sugerira racionalniji odabir anestetika u perioperativnom periodu. Zadnji upozoravajući rezultati studije o štetnosti korištenja Deksmetomidina šalju nam poruku o njegovom racionalnijem korištenju i možebitnim neželjenim učincima koji nam sugeriraju pažljiviju upotrebu kod pacijenata mlađih od 65 godina. Za jasnije zaključke još uvijek trebamo pričekati rezultate više istraživanja.

LITERATURA

1. Wagner DS, Brummett CM. Dexmedetomidine: As safe as safe can be. *Semin Anesth Perioper Med Pain.* 2006;25:77–83.
2. Philipp M, Brede M, Hein L. Physiological significance of alpha(2)-adrenergic receptor subtype diversity: One receptor is not enough. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;283:R287–95.
3. Macdonald E, Koblka BK, Scheinin M. Gene targeting–homing in on alpha 2-adrenoceptor-subtype function. *Trends Pharmacol Sci.* 1997;18:211–9.
4. Franowicz JS, Arnsten AF. The alpha-2a noradrenergic agonist, guanfacine, improves delayed response performance in young adult rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;136:8–14.
5. Bekker A, Sturaitis MK. Dexmedetomidine for neurological surgery. *Neurosurgery.* 2005;57:1–10.
6. Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: Part I: Cross-over comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 2004;101:1066–76.
7. Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care.* 2000;4:302–8.
8. Siobal MS, Kallet RH, Kivett VA, Tang JF. Use of dexmedetomidine to facilitate extubation in surgical intensive-care-unit patients who failed previous weaning attempts following prolonged mechanical ventilation: A pilot study. *Respir Care.* 2006;51:492–6.
9. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.* 2000;93:382–94. [PubMed] [Google Scholar]
10. Venn R, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth.* 2001;86:650–6.
11. Kaur M, Singh PM. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. *Anesth Essays Res.* 2011;5(2):128–33.
12. Taittonen MT, Kirvela OA, Aantaa R, Kanto JH. Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication on perioperative oxygen consumption and haemodynamic state. *Br J Anaesth.* 1997;78:400–6.
13. Afsani N. Clinical application of dexmedetomidine. *S Afr J Anaesthesiol Analg.* 2010;16:50–6.
14. Scheinin B, Lindgren L, Randell T, Scheinin H, Scheinin M. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and peroperative fentanyl. *Br J Anaesth.* 1992;68:126–31.
15. Schnaider TB, Vieira AM, Brandao AC, Lobo MV. Intraoperative analgesic effect of epidural ketamine, clonidine or dexmedetomidine for upper abdominal surgery. *Rev Bras Anesthesiol.* 2005;55:525–31.
16. Kanazi GE, Aouad MT, Jabbour-Khoury SI, Al Jassar MD, Alameddine MM, Al-Yaman R, et al. Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50:222–7.
17. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Korttila K. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology.* 1991;74:997–1002.
18. Yoshitomi T, Kohjitani A, Maeda S, Higuchi H, Shimada M, Miyawaki T. Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via an alpha-2A adrenoceptor. *Anesth Analg.* 2008;107:96–101.
19. Shehabi Y, Botha JA, Ernest D, Freebairn RC, Reade M, Roberts BL, et al. Clinical application, the use of dexmedetomidine in intensive care sedation. *Crit Care Shock.* 2010;13:40–50.
20. Short J. Use of Dexmedetomidine for Primary Sedation in a General Intensive Care Unit. *Crit Care Nurse.* 2010;30:29–38.
21. Jalowiecki P, Rudner R, Gonciarz M, Kawecki P, Petelenz M, Dziurdzik P. Sole use of dexmedetomidine has limited utility for conscious sedation during outpatient colonoscopy. *Anesthesiology.* 2005;103:269–73.
22. Cooper L, Candiotti K, Gallagher C, Grenier E, Arheart KL, Barron ME. A Randomized, Controlled Trial on Dexmedetomidine for Providing Adequate Sedation and Hemodynamic Control for Awake, Diagnostic Transesophageal Echocardiography. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25:233–7.
23. Bekker AY, Basile J, Gold M, Riles T, Adelman M, Cuff G, et al. Dexmedetomidine for awake carotid endarterectomy: Efficacy, hemodynamic profile, and side effects. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2004;16:126–35.
24. Aho M, Erkola O, Kallio A, Scheinin H, Korttila K. Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. *J Clin Anesth.* 1993;5:194–203.
25. Bekker A, Sturaitis MK. Dexmedetomidine for neurological surgery. *Neurosurgery.* 2005;57:1–10.
26. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. In: *Preoperative Medication in Clinical Anaesthesia.* 4th ed. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, editors. New York: Mc graw Hill; 2006. p. 248.
27. Shebai Y, et al. Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients. *New England Journal of Medicine.* 2019; 380.26:2506–17.
28. Shebai Y, et al. Early sedation with dexmedetomidine in ventilated critically ill patients and heterogeneity of treatment effect in the SPICE III randomised controlled trial. *Intensive care medicine.* 2021;47.4:455–66.



Prikaz slučaja | Case report

Jesmo li spremni za donošenje odluka o kraju života u intenzivnoj medicini?

Are we ready for end of life decisions in intensive medicine?

Vjeran Leventić¹ , Nenad Nešković^{1,2}, Slavica Kvolik^{1,2}, Gordana Kristek^{1,2}, Sonja Škiljić^{1,2}, Ivana Haršanji-Drenjančević^{1,2}

¹ Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Osijek

² Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Deskriptori

HRVATSKA; JEDINICA INTENZIVNOG LIJEČENJA;
KRAJ ŽIVOTA; ETIKA; PALIJATIVNA SKRB

Descriptors

CROATIA; INTENSIVE CARE UNIT;
END OF LIFE; ETHICS; PALLIATIVE CARE

SAŽETAK. *Cilj istraživanja:* Usporediti stavove intenzivista Kliničkog bolničkog centra Osijek o kraju života u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) s postupanjima u praksi. *Ispitanici i metode:* Istraživanje se sastojalo od dva dijela: provođenje anonimne ankete među liječnicima specijalistima koji rade u JIL-u i retrospektivne analize podataka o umrlim pacijentima u 2022. godini, prikupljenih iz bolničkog informacijskog sustava (BIS). *Rezultati:* Anкета je pokazala da većina liječnika nije primjenjivala smjernice za unaprijeđenje palijativne skrbi u JIL-u te da postoje dileme oko etičnosti ograničenja mjera umjetnog održavanja života. Kao glavni razlozi neprovođenja smjernica bili su identificirani nedostatak pravne zaštite i strah od percepcije kolega i obitelji. Analiza podataka iz BIS-a otkrila je značajno velik broj smrti nakon neuspješne kardiopulmonalne reanimacije (KPR) u usporedbi s ostatkom Europe, kao i nedostatak pismenog dokumentiranja odluka o neprovođenju KPR-a i izostavljanju određene mjere umjetnog održavanja života. Iako je postojao obrazac za odluku o ograničavanju mjera i postupaka umjetnog održavanja života, većina liječnika nije bila upoznata s njegovim postojanjem niti ga je ispunila. *Zaključak:* Navedeni rezultati ukazuju na potrebu za poboljšanjem postupanja u donošenju odluka o kraju života u JIL-u.

SUMMARY. *Objectives:* To compare the attitudes of intensive care physicians at Clinical Hospital Center Osijek regarding end-of-life care in intensive care units (ICUs) with actual practice. *Participants and methods:* The study consisted of two parts: conducting an anonymous survey among specialist physicians working in ICUs and retrospective analysis of data on deceased patients in 2022, collected from the Hospital Information System (HIS). *Results:* The survey revealed that the majority of physicians did not adhere to guidelines for improving palliative care in ICUs and that there were ethical dilemmas regarding the limitation of life-sustaining measures. The main reasons for non-adherence to the guidelines were identified as a lack of legal protection and fear of colleagues' and families' perception. Analysis of data from the HIS identified a significantly higher number of deaths following unsuccessful cardiopulmonary resuscitation (CPR) compared to the rest of Europe, as well as a lack of written documentation of decisions to withhold CPR and specific life-sustaining measures. Although there was a protocol for making decisions on life-sustaining measures limitations, the majority of physicians were unaware of its existence and did not complete it. *Conclusion:* These findings highlight the need for improvement in decision-making regarding end-of-life care in ICUs.

Odluka o kraju života jedna je od najtežih odluka s kojom se pacijenti, njihove obitelji i liječnici suočavaju u modernom društvu. Pitanja vezana za zdravlje kao što su anticipirane naredbe, ograničenje mjera za održavanje na životu te eutanazija izazivaju duboke emotivne i etičke dileme. Studije Ethicus i Ethicus-2 provedene u Europi 1999. i 2016. godine u kojima se analizirao način na koji pacijenti umiru u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) južne, centralne i sjeverne Europe sugeriraju tendenciju ujednačavanja prakse diljem Europe u smislu značajnog povećanja smrti nakon prekida aktivnog liječenja, a značajnog smanjenja smrti nakon neuspješnog KPR-a (1,2).

U Republici Hrvatskoj donošenje odluka o kraju života dodatno otežava nedostatak pravnog temelja koji bi takve odluke podupirao. U prosincu 2021. godi-

ne donesene su prve smjernice za unaprijeđenje palijativne skrbi u intenzivnoj medicini Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, prema kojima se pacijentima s izglednim i neizbježnim smrtnim ishodom, preporuča pravovremeno ograničiti primjenu svih terapijskih postupaka koji su besmisleni, posebno invazivnih zahvata, a napore medicinskog tima usmjeriti pružanju personalizirane palijativne skrbi. Ova vrsta skrbi ima za cilj skratiti i ublažiti patnju pacijenta te mu omogućiti dostojanstvenu i samilosnu smrt (3). Međutim, nepostojanje jasne zakonske regulative komplicira postupanja liječnika u hrvatskom zdravstvu, u kojem se

✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Nenad Nešković, dr. med, <https://orcid.org/0009-0006-6946-7786>
Ulica Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek, e-pošta: nneskov@gmail.com

odluke o ograničenju mjera i postupaka umjetnog održavanja života vrlo često ne donose pravovremeno, a pacijenti se nastavljaju aktivno liječiti čak i kada je smrtni ishod neizbježan. Cilj ove studije je usporediti stavove liječnika o kraju života sa stvarnim postupanjem koje se događa u praksi.

Metode

Nakon odobrenja Etičkog povjerenstva KBC-a Osijek (R1-4012/2023) anketirani su liječnici specijalisti koji rade u intenzivnim jedinicama KBC-a Osijek, a retrospektivno su analizirani podatci prikupljeni iz bolničkog informacijskog sustava (BIS) o načinu umiranja pacijenata u istim tim intenzivnim jedinicama. Anonimna anketa provedena je putem online alata Google Forms te nije sadržavala nikakva obilježja ispitanika kako bi se postigla bolja suradljivost. Anketa se sastojala od pitanja grupiranih u nekoliko skupina: poznavanje Smjernica Ministarstva za unaprjeđenje palijativne skrbi u JIL-u, praksa i stavovi o prekidanju aktivnog uzaludnog liječenja, stručna i pravna zaštita prilikom donošenja odluka o ograničavanju liječenja, te razlozi zbog kojih se ne provode smjernice za unaprjeđenje palijativnog liječenja (slika 1 i slika 2). Anketa je provedena u četiri JIL-a KBC-a Osijek: Zavod za intenzivnu medicinu (Kirurški JIL), Odjel za intenzivno neurološko liječenje s jedinicom za liječenje moždanog udara (Neurološki JIL), Odjel za intenzivno liječenje internističkih bolesnika (Internistički JIL), te Zavod za kardiovaskularnu anesteziju i intenzivno liječenje (Kardiokirurški JIL).

U drugom dijelu istraživanja, retrospektivno su analizirani podatci o umrlim pacijentima u razdoblju od 01.01.2022. do 31.12.2022. godine. Podatci su uključivali demografske osobine pacijenata, trajanje hospitalizacije i način umiranja. Smrt je kategorizirana u 5 kategorija: neuspješna kardiopulmonalna reanimacija (KPR), izostanak započinjanja mjera umjetnog održavanja života, prekidanje započetih mjera umjetnog održavanja života, ubrzavanje procesa umiranja, te moždana smrt. Pacijenti su kategorizirani isključivo prema dokumentiranim postupcima liječnika vidljivim u BIS-u. Kategorijski podatci prikazani su apsolutnim i relativnim frekvencijama, a kontinuirani medijanom i interkvartilnim rasponom. Normalnost distribucije kontinuiranih podataka ispitana je Shapiro-Wilk testom. Razlike kategorijskih podataka nezavisnih skupina testirane su χ^2 testom, a kontinuiranih Kruskal-Wallis testom (Conover post-hoc). Za statističku analizu korišten je software SPSS v28.

Rezultati

Anketu je ispunilo 25 liječnika specijalista. Njih 14 (56 %) znalo je da postoje smjernice za unaprjeđenje

palijativne skrbi u intenzivnoj medicini Ministarstva zdravstva izdane 2021. godine, a 15 (60 %) ih je odgovorilo da je poznato da su te smjernice odobrene i prilagođene od strane etičkog povjerenstva KBC-a Osijek u svibnju 2022. godine. Unatoč tome, većina ispitanika, njih 21 (84 %) u JIL prima pacijente kod kojih se ne očekuje izlječenje, te ne primjenjuje navedene smjernice u kliničkoj praksi (68 %). Nije bilo statistički značajne razlike u odgovorima o uskraćivanju ili nastavku mjera umjetnog održavanja života, te stavovima o prekidanju uzaludnog liječenja između liječnika koji su upoznati sa smjernicama i onima koji to nisu, kao ni između onih koji primjenjuju i ne primjenjuju navedene smjernice. Distribucija odgovora svih ispitanika na ova pitanja prikazana je na slici 1.

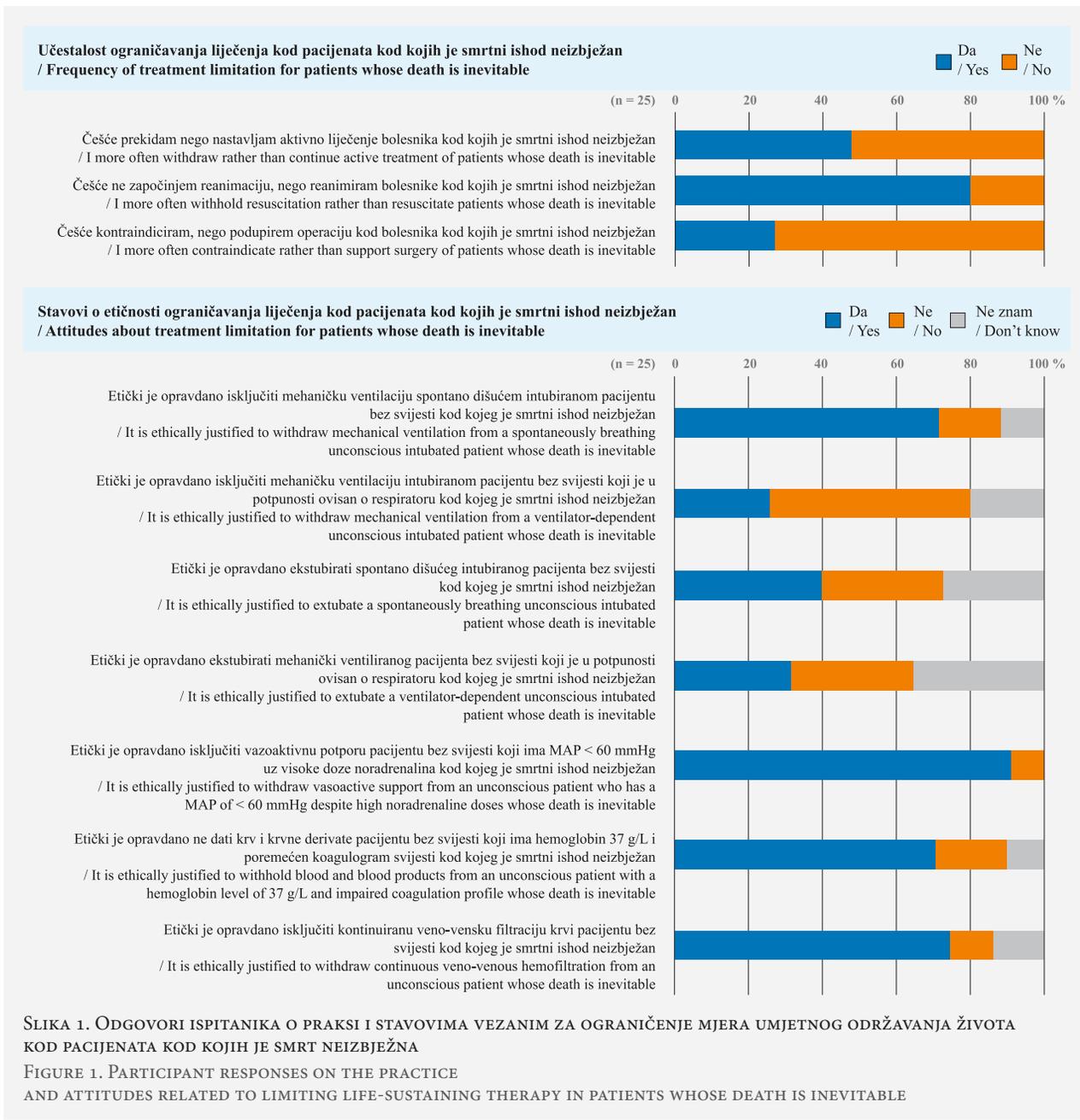
Odgovori na pitanja o stručnoj i pravnoj zaštiti prilikom donošenja odluka o ograničavanju mjera umjetnog održavanja života (slaba razina unutarnje konzistentnosti, Cronbach alfa = 0.508) te razlozima zbog kojih se ne provode predložene Smjernice Ministarstva (prihvatljiva razina unutarnje konzistentnosti, Cronbach alfa = 0.707) prikazani su na slici 2.

Opće osobine umrlih pacijenata, duljina hospitalizacije u JIL-u i način smrti prikazani su u tablici 1.

Pacijenti koji su umrli unutar jednog dana od prijema u JIL bili su statistički značajno stariji samo u internističkom JIL-u u odnosu na one koji su živjeli duže od jednog dana, 76.5 (68–84) vs. 72 (64–79), $P = 0.001$ (slika 3).

Rasprava

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je u intenzivnim jedinicama KBC-a Osijek postotak umrlih nakon neuspješnog KPR-a gotovo dvostruko veći nego u južnoeuropskim zemljama prije 33 godine, te više od osam puta veći u odnosu na te zemlje prije sedam godina. (4) Prema udjelu umrlih nakon neuspješnog KPR-a, KBC Osijek bliži je afričkim zemljama nego zemljama Europe (2). Razlozi za velik broj smrti nakon neuspješnog KPR-a mogu biti višestruki. Manji broj neuspješnih KPR-ova u drugim europskim zemljama može biti uzrokovan boljim probirom pacijenata i donošenjem odluke o neprovođenju KPR-a (do not attempt resuscitation – DNAR) u ranijim fazama liječenja (5,6). U ovom istraživanju nije pronađen niti jedan pisani oblik DNAR-a u medicinskoj dokumentaciji. Slično se postupa i u ostatku Hrvatske gdje također izuzetno nizak postotak liječnika pismeno dokumentira DNAR odluke u karton pacijenta (7). Na stranicama intraneta KBC-a Osijek od svibnja 2022. godine, postoji obrazac za odluku konzilija o ograničavanju mjera i postupaka umjetnog održavanja života, koju donose 3 specijalista, a obitelj je potrebno informirati o donesenoj odluci. Osim što velik dio liječnika ne zna da su Smjernice Ministarstva odobrene od strane etič-



SLIKA 1. ODGOVORI ISPITANIKA O PRAKSI I STAVOVIMA VEZANIM ZA OGRANIČENJE MJERA UMJETNOG ODRŽAVANJA ŽIVOTA KOD PACIJENATA KOD KOJIH JE SMRT NEIZBJEŽNA

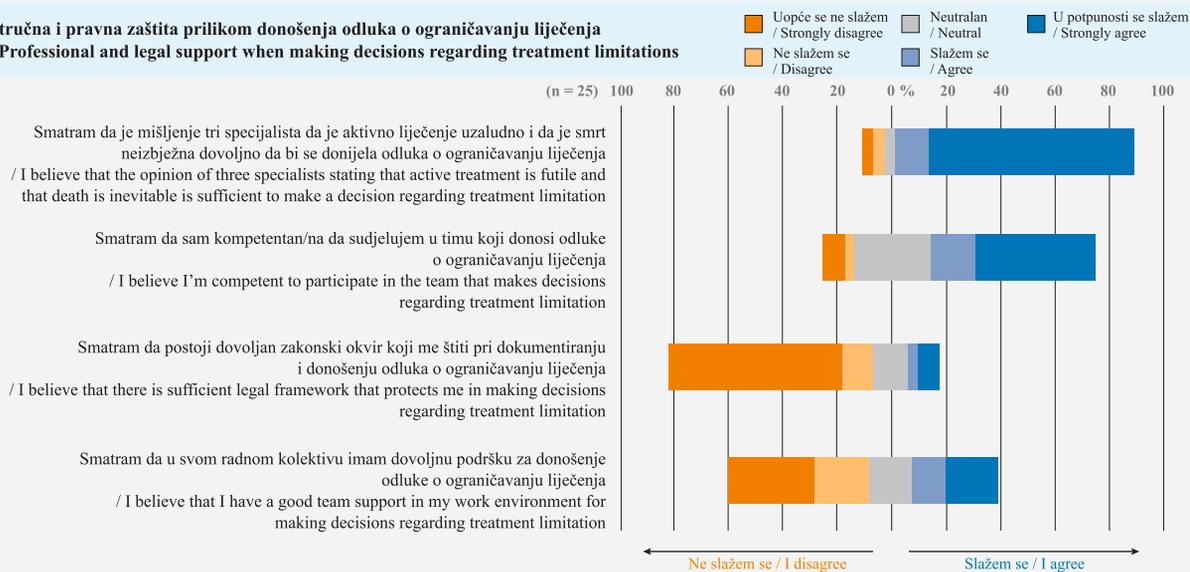
FIGURE 1. PARTICIPANT RESPONSES ON THE PRACTICE AND ATTITUDES RELATED TO LIMITING LIFE-SUSTAINING THERAPY IN PATIENTS WHOSE DEATH IS INEVITABLE

kog povjerenstva KBC-a Osijek i prilagođene za lokalnu upotrebu, razlozi za neispunjavanje obrasca su, također, i strah od tužbi, strah od negativne percepcije obitelji i osjećaj nedostatka zakonske potpore. Velik broj reanimiranih pacijenata u KBC-u Osijek vjerojatno je uzrokovan i strahom liječnika od mogućih pravnih posljedica i nastojanja da se za pacijenta poduzmu sve moguće mjere, što je prema etičkom kodeksu HLK-a i Smjernicama Ministarstva neopravdano (8).

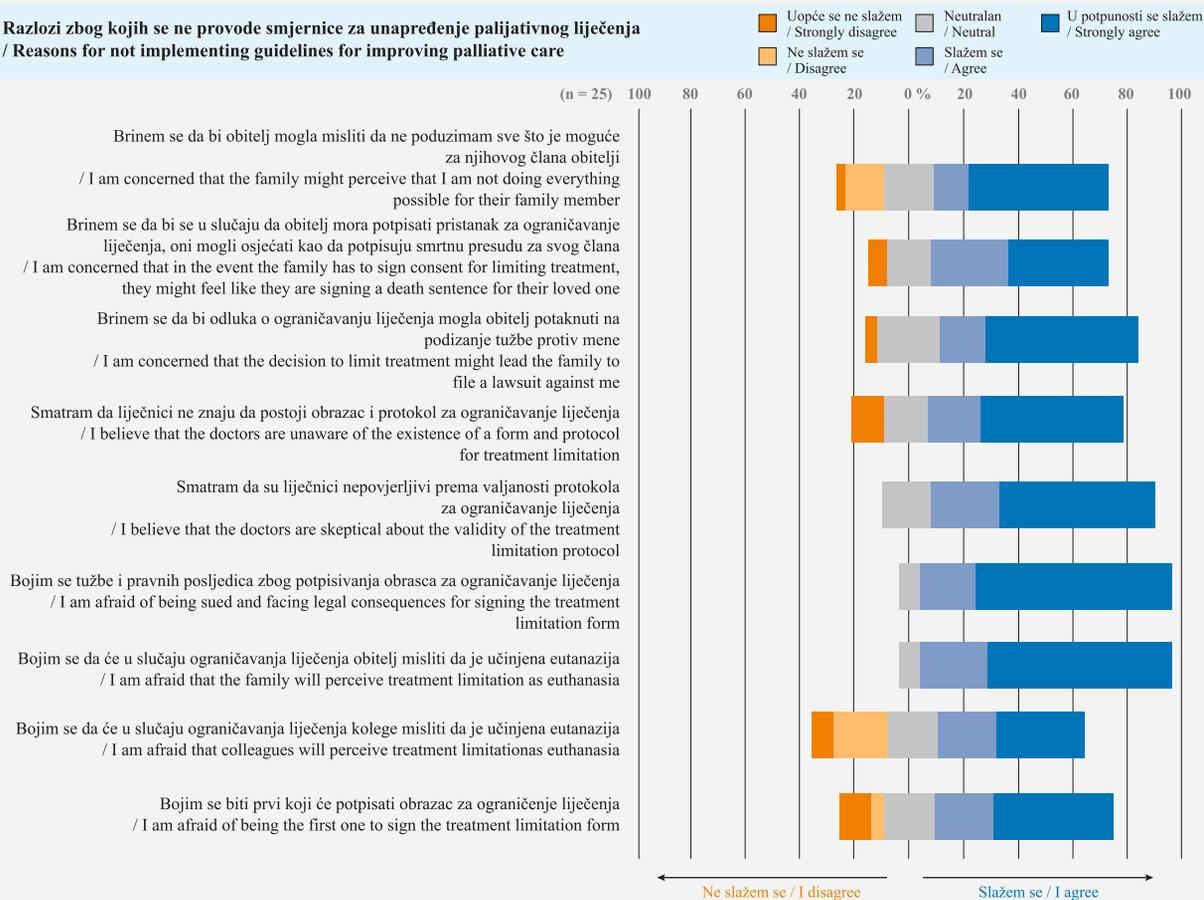
Jedan od razloga za neprovođenje Smjernica Ministarstva je što se liječnici boje hoće li obitelj vidjeti ograničenje mjera kao eutanaziju. Istraživanje o stavovima hrvatske javnosti o ograničenju liječenja, euta-

naziji, potpomognutom ubojstvu i samoubojstvu iz 2022. pokazalo je da se relativno mali postotak javnosti slaže s izostavljanjem ili prekidanjem liječenja u slučajevima umirućih pacijenata koji ekstremno i nepodnošljivo pate. Većina javnosti se slaže da se ograničenje liječenja treba regulirati zakonom kako bi se izbjegao potencijal zloupotrebe (9). S obzirom da određen postotak liječnika u ovom istraživanju ne smatra prekid mjera umjetnog održavanja života etičnim bez obzira na izgledan i neizbježan smrtni ishod, nije iznenađujuće da je u javnosti taj postotak puno veći. S druge strane, prema istraživanju o tome što Hrvati smatraju kao „dobru smrt“, jedni od najvažnijih

Stručna i pravna zaštita prilikom donošenja odluka o ograničavanju liječenja
/ Professional and legal support when making decisions regarding treatment limitations



Razlozi zbog kojih se ne provode smjernice za unapređenje palijativnog liječenja
/ Reasons for not implementing guidelines for improving palliative care



SLIKA 2. ODGOVORI ISPITANIKA O STRUČNOJ I PRAVNOJ ZAŠTITI PRILIKOM DONOŠENJA ODLUKA O PALIJATIVNOM LIJEČENJU I RAZLOZI ZBOG KOJIH SE NE PROVODE SMJERNICE MINISTARSTVA ZDRAVSTVA REPUBLIKE HRVATSKE

FIGURE 2. PARTICIPANT RESPONSES ON PROFESSIONAL AND LEGAL PROTECTION IN DECISION-MAKING REGARDING PALLIATIVE CARE AND REASONS FOR NON-IMPLEMENTATION OF MINISTRY OF HEALTH OF REPUBLIC OF CROATIA GUIDELINES

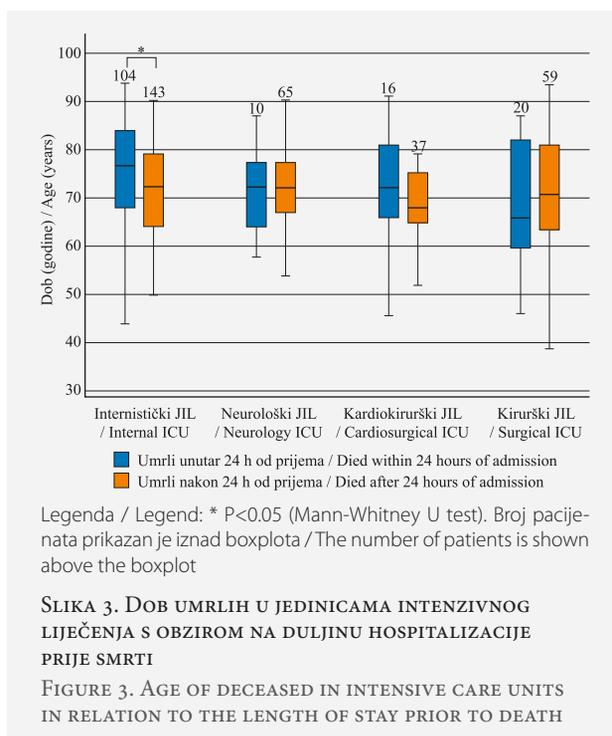
TABLICA 1. OPĆE OSOBINE ISPITANIKA, DULJINA HOSPITALIZACIJE PRIJE UMIRANJA I NAČIN UMIRANJA
 TABLE 1. PATIENT GENERAL CHARACTERISTICS, LENGTH OF STAY PRIOR TO DEATH, MODE OF DYING

JIL / ICU	Median (IQR) or n (%)				P*
	Kirurški / Surgical (n = 79)	Kardiokirurški / Cardiosurgical (n = 53)	Neurološki / Neurological (n = 75)	Internistički / Medical (n = 247)	
Dob (godine) / Age (years)	70 (61–81)	71 (64–75)	72 (66–77)	73 (66–81)	0.10
Spol (M / Ž) / Sex (M/F)	48 (60.8) / 31 (39.2)	31 (58.5) / 22 (41.5)	55 (73.3) / 20 (26.7) ^{a*}	123 (49.8) / 124 (50.2) ^a	0.003
Trajanje hospitalizacije (dani) / Length of stay (days)	4 (1–10)	3 (1–6) ^{b*}	7 (4–14) ^{a*,b}	2 (1–8) ^a	<0.001
Smrt unutar 24 h od prijema u JIL / Death within 24h since admission to ICU	20 (25.3) ^{b*}	16 (30.2) ^{c*}	10 (13.3) ^{a*,c}	104 (42.1) ^{a,b}	<0.001
Način umiranja / Mode of dying					
Neuspješni KPR / Failed CPR	26 (32.9) ^{a*,b*}	20 (37.7) ^{a*,b*}	8 (10.7) ^{a*,b}	188 (76.1) ^a	<0.001
Izostanak UOŽ / Withholding LST	48 (60.8) ^{a*,b*}	33 (62.3) ^{a*,b*}	67 (89.3) ^{a*,b}	59 (23.9) ^a	<0.001
Prekid UOŽ / Withdrawing LST	0	0	0	0	–
Ubrzavanje PU / Shortening DP	0	0	0	0	–
Moždana smrt / Brain Death	5 (6.3) ^a	0	0	0 ^{a*}	<0.001

Legenda/Legend: JIL/ICU: Jedinica intenzivnog liječenja/Intensive Care Unit; KPR/CPR: kardiopulmonalna reanimacija/Cardiopulmonary resuscitation; UOŽ/LST: umjetno održavanje života/life sustaining therapy; PU/DP: postupak umiranja/dying process; * c2 test za kategorijske varijable i Kruskal-Wallis test (post-hoc Conover) za kontinuirane varijable s Bonferoni korekcijom/c2 categorical variable test and Kruskal-Wallis test (post-hoc Conover) for continuous variables with Bonferoni correction; a-a*, b-b*, c-c*: P<0.05 između skupina/ a-a*, b-b*, c-c*: P<0.05 between groups

faktora su: smrt bez boli, smrt u krugu obitelji (ali ne nužno i smrt kod kuće) te smrt bez tereta za obitelj i bližnje (10). S obzirom na ove podatke nameće se potreba sustavne edukacije javnosti i liječnika o mogućnostima i ishodima liječenja u JIL-u, kako bi osvijestili činjenicu da u nekim slučajevima najvjerojatniji ishod intenzivnog liječenja uključuje tešku invalidnost, gubitak samostalnosti i značajna kognitivna oštećenja, koji nisu u skladu sa životnim vrijednostima i željama pacijenta. U tim slučajevima nastavak aktivnog liječenja u direktnom je sukobu s etičkim načelom autonomije (11). Iako se većina liječnika u Hrvatskoj slaže se da je autonomija pacijenta važno načelo pri donošenju odluka na kraju života i da te odluke treba poštovati, liječnici rijetko znaju koje su želje pacijenata o skrbi na kraju života (9). Potrebna je strukturirana redovna komunikacija liječnika s obitelji zbog usuglašavanja ciljeva liječenja i načina na koji će se ciljevi liječenja preusmjeriti s aktivnog na palijativno, u slučaju nemogućnosti postizanja zadovoljavajućeg ishoda. Prioritetna je edukacija liječnika za korištenje dostupnih alata u komunikaciji s pacijentima i obiteljima kako bi se mogle donositi zajedničke odluke u skladu s vrijednostima i željama pacijenata te etičkim načelima (12,13).

Najveći broj umrlih nakon neuspješnog KPR-a u KBC-u Osijek je u Internističkom JILu, gdje je i najveća smrtnost unutar jednog dana od prijama (42 %).



Neka istraživanja navode da unutar 24h umre oko trećine pacijenata primljenih u JIL, a kao rizični faktori navode se starija životna dob, nagli nastanak bolesti, prijam iz hitne službe, te hospitalizacija zbog neuro-

loške, traumatološke ili kirurške bolesti (14). U ovom istraživanju od navedenih rizičnih faktora proučavana je dob, a pacijenti koji su umrli unutar jednog dana bili su stariji od onih koji su živjeli duže. Razlog za veću smrtnost unutar 24h u Internističkom JIL-u, od one opisane u literaturi, mogao bi biti i nekritičan prijam umirućih pacijenata. U istraživanju provedenom 2021. godine u KBC-u Osijek ispitivana su mišljenja odjelnih liječnika o započinjanju KPR-a. Tek nešto više od polovine ispitanika slagalo se da u slučaju uspješno provedenog KPR-a kod neizlječivih bolesnika, dolazi do etički neprihvatljivog pružanja lažne nade u izlječenje bolesniku i bolesnikovoj obitelji, nepotrebnog produžavanja patnje bolesnika te crpljenja ljudskih, smještajnih i ekonomskih resursa zdravstvenog sustava. Također, čak nešto više od polovine ispitanika u tom istraživanju podržava prijam terminalnih pacijenata kod kojih je provedena KPR u JIL, a tek trećina je znala okvirno koliki su smještajni kapaciteti intenzivnih jedinica (15). Takvi stavovi ukazuju na to da koncept terapijske upornosti i besmislenog liječenja nije dovoljno poznat izvan JIL-a te da postoji određen pritisak odjela za nekritičan prijam u JIL, što je vidljivo u rezultatima ankete ovog istraživanja. Osiguravanje adekvatne skrbi na kraju života zahtijeva suradnju i komunikaciju među zdravstvenim djelatnicima različitih specijalnosti te mora postojati zajedničko razumijevanje kako trijažirati pacijente i dodijeliti resurse na temelju ciljeva skrbi pacijenata.

U ovom istraživanju gotovo polovina liječnika tvrdi da u svojoj kliničkoj praksi češće prekida nego nastavlja aktivno liječenje terminalnih pacijenata, no nema niti jedan dokumentirani slučaj prekida aktivnog liječenja. Možemo zaključiti da postoji ili iskrivljena percepcija liječnika o vlastitoj praksi ili nedostatna medicinska dokumentacija. U prilog nedostatnom dokumentiranju govori činjenica da niti u jednom slučaju nije dokumentiran razlog zbog kojeg nije započet reanimacijski postupak, odnosno razlog zašto je neka mjera umjetnog održavanja života izostavljena. Na temelju takve dokumentacije nemoguće je zaključiti je li pacijentima neka mjera uopće uzeta u obzir kao terapijska mogućnost pa odbačena, ili nije niti uzeta u obzir. Rezultat toga je da su svi pacijenti u skupini izostavljanja mjera umjetnog održavanja života oni kod kojih nije poduzet KPR, a ne pacijenti kod kojih su dokumentirani unaprijed dogovoren razlog i ciljano izostavljanje nekog oblika umjetnog održavanja života. Karin i sur. su pokazali kako je dokumentacija o prekidi mjera održavanja života nepotpuna i u Sjedinjenim Američkim Državama, premda je u tom istraživanju u svim slučajevima dokumentirana namjera prekida, ali nije adekvatno dokumentiran tijek prekida (doze lijekova, vremena, itd.) (16). Dokumentacija svih medicinskih postupaka/mjera koji se ograničavaju, s datumom i potpisom nadležnog liječnika, prepo-

ruča se prema Smjernicama Ministarstva, a površnom vođenju dokumentacije vjerojatno doprinosi i strah od medikolegalnih posljedica i tužbi.

Iako većina liječnika u ovom istraživanju smatra da je etično isključiti potporu respiratora spontano dišućem pacijentu bez svijesti u kontekstu izgledne smrti i neizlječivog stanja, nije pronađen niti jedan slučaj isključenja mehaničke ventilacije. Studija Forte i sur. koja je proučavala razliku između stavova i prakse vezanih za kraj života u Brazilu, pokazala je da je gotovo polovina liječnika dala nesuglasne odgovore na pitanja kako postupaju u liječenju pacijenata kod kojih je smrt neizbježna, a što zapravo misle da je najbolje za pacijenta. Među njima, 98% smatra da bi bolje za pacijenta bilo upotrijebiti manje invazivno liječenje od onoga koje bi uistinu koristili. Strah od pravnih posljedica te percepcija kolektiva i javnosti su također navedeni kao razlog za agresivno liječenje (17). Praksa isključenja mehaničke ventilacije rijetka je i u ostatku Hrvatske (7). Najviše neslaganja oko ukidanja mjera umjetnog održavanja života u ovoj anketi nalazi se upravo u scenarijima prekida mehaničke ventilacije i ekstubacije, iako prema Smjernicama Ministarstva mehaničku ventilaciju treba prekinuti kada više nije svrsishodna.

Zaključak

U Hrvatskoj, kao i u mnogim drugim zemljama, raste svijest oko toga je li zdravstveni sustav spreman za donošenje odluka o kraju života te jesu li pacijenti i obitelji adekvatno pripremljeni za donošenje tih odluka. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da zdravstveni sustav nažalost nije spreman i da je strah od pravnih posljedica izuzetno snažan motivator za defanzivno postupanje u određenim situacijama. Stoga je iznimno važno proučiti nedostatke postojećeg sustava i razmotriti mogućnosti unaprjeđenja pravnog okvira kako bi se pacijentima osigurala adekvatna skrb na kraju života koja je prilagođena individualnom sustavu vrijednosti, stavovima te životnim i vjerskim uvjerenjima. Kako bi se u tom uspjelo potreban je zajednički napor vladinih institucija, stručnjaka iz područja medicine, etike i prava, ali i aktivno sudjelovanje civilnog društva i udruga pacijenata.

LITERATURA

1. Sprung CL, Cohen SL, Sjøkvist P, Baras M, Bulow HH, Hovilehto S, et al. End-of-life practices in European intensive care units: the Ethicus Study. *JAMA*. 2003 Aug 13;290(6):790–7.
2. Avidan A, Sprung CL, Scheffold JC, Ricou B, Hartog CS, Nates JL, et al. Variations in end-of-life practices in intensive care units worldwide (Ethicus-2): a prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2021 Oct;9(10):1101–10.
3. *Ministarstvo Zdravstva Republike Hrvatske*. Smjernice za unaprjeđenje kvalitete palijativne skrbi u intenzivnoj medicini [Internet] 2021 [cited 2023 May 26]. Available from: <https://>

- zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/dokumenti/Tekstovi%20razi/Smjernice%20za%20unaprje%C4%91enje%20kvalitete%20palijativne%20skrbi%20u%20intenzivnoj%20medicini_on_line%20verzija.pdf
4. Sprung CL, Ricou B, Hartog CS, Maia P, Mentzelopoulos SD, Weiss M, et al. Changes in End-of-Life Practices in European Intensive Care Units From 1999 to 2016. *JAMA*. 2019 Nov 5;322(17):1692–704.
 5. Reynolds J, Croft S. Cardiopulmonary resuscitation in end of life care. *Nurs Stand R Coll Nurs G B* 1987. 2012 Aug 22; 26(51):35–42.
 6. *Advance decisions to refuse treatment: a guide for health and social care professionals [Internet]*. The British Library. The British Library; [cited 2023 May 31]. Available from: <https://www.bl.uk/collection-items/advance-decisions-to-refuse-treatment-a-guide-for-health-and-social-care-professionals>
 7. Špoljar D, Vučić M, Peršec J, Merc V, Kereš T, Radonić R, et al. Experiences and attitudes of medical professionals on treatment of end-of-life patients in intensive care units in the Republic of Croatia: a cross-sectional study. *BMC Med Ethics*. 2022 Feb 16;23:12.
 8. *3-kodeks-medicinske-etike-i-deontologije-procisceni-tekst.pdf [Internet]*. [cited 2023 Jun 1]. Available from: <https://www.hlk.hr/EasyEdit/UserFiles/3-kodeks-medicinske-etike-i-deontologije-procisceni-tekst.pdf>
 9. Borovecki A, Curkovic M, Nikodem K, Oreskovic S, Novak M, Rubic F, et al. Attitudes about withholding or withdrawing life-prolonging treatment, euthanasia, assisted suicide, and physician assisted suicide: a cross-sectional survey among the general public in Croatia. *BMC Med Ethics*. 2022 Feb 17; 23:13.
 10. Borovečki A, Nikodem K, Čurković M, Braš M, Palić-Kramarić R, Špoljar D, et al. What Constitutes a “Good Death”?-A Representative Cross-Sectional Survey Among the General Public in Croatia. *Omega*. 2023 Mar;86(4):1415–31.
 11. Beauchamp TL. Methods and principles in biomedical ethics. *J Med Ethics*. 2003 Oct;29(5):269–74.
 12. Scheunemann LP, McDevitt M, Carson SS, Hanson LC. Randomized, controlled trials of interventions to improve communication in intensive care: a systematic review. *Chest*. 2011 Mar;139(3):543–54.
 13. Dean A, Willis S. The use of protocol in breaking bad news: evidence and ethos. *Int J Palliat Nurs*. 2016 Jun;22(6):265–71.
 14. Andersen SK, Montgomery CL, Bagshaw SM. Early mortality in critical illness – A descriptive analysis of patients who died within 24 hours of ICU admission. *J Crit Care*. 2020 Dec 1;60:279–84.
 15. Janošević T. Mišljenja liječnika u Kliničkom bolničkom centru Osijek o započinjanju kardiopulmonalne reanimacije kod hospitaliziranih bolesnika s respiratornim ili srčanim zastoje[m] [Internet] [info:eu-repo/semantics/masterThesis]. Josip Juraj Strossmayer University of Osijek. Faculty of Medicine Osijek; 2021 [cited 2023 May 29]. Available from: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:588855>
 16. Kirchoff KT, Anumandla PR, Foth KT, Lues SN, Gilbertson-White SH. Documentation on Withdrawal of Life Support in Adult Patients in the Intensive Care Unit. *Am J Crit Care*. 2004 Jul 1;13(4):328–34.
 17. Forte DN, Vincent JL, Velasco IT, Park M. Association between education in EOL care and variability in EOL practice: a survey of ICU physicians. *Intensive Care Med*. 2012 Mar 1;38(3):404–12.



Traumatic brain injury associated coagulopathy

Koagulopatija kod traumatske ozljede mozga

Petar Martinović[✉], Jasminka Peršec¹

¹Clinical department of anesthesiology, resuscitation and intensive medicine, University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

Descriptors

COAGULOPATHY; TRAUMATIC BRAIN INJURY;
TRAUMA; HAEMORRHAGE

SUMMARY. Traumatic brain injury associated coagulopathy is a widely recognized risk factor for secondary brain damage and a powerful predictor related to outcome and prognosis. It is estimated that two thirds of patients with severe TBI will develop a coagulopathy. Pathophysiological pathway of TBI associated coagulopathy remains poorly defined. It includes combination of hypercoagulable and hypofibrinolytic states that result in persistent and delayed intracranial haemorrhage and systemic bleeding. The proposed mechanisms include release of tissue factor, hyperfibrinolysis, disseminated intravascular coagulopathy, platelet dysfunction and protein C activation. The goal of this review is to summarize the current knowledge regarding the mechanisms of traumatic brain injury associated coagulopathy and treatment options.

Deskriptori

KOAGULOPATIJA; TRAUMATSKA OZLJEDA MOZGA;
TRAUMA; KRVARENJE

SAŽETAK. Koagulopatije kod traumatske ozljede mozga bitan su faktor u razvoju sekundarnih ozljeda mozga i snažan su prediktor za ishod i prognozu liječenja. Procjenjuje se da dvije trećine pacijenata sa teškom traumom mozga razvije koagulopatiju. Patofiziološki mehanizam koagulopatije kod traumatske ozljede mozga je slabo razjašnjen. Uključuje otpuštanje tkivnog faktora, hiperfibrinolizu, diseminiranu intravaskularnu koagulopatiju, poremećaj funkcije trombocita i aktivaciju proteina C. Cilj ovoga rada je osvrnuti se na aktualna saznanja o patofiziologiji koagulopatije kod traumatske ozljede mozga i metode liječenja.

Trauma is the third leading cause of death in the United States, and it is the leading cause of death in people under the age of 44 (1). Traumatic brain injury (TBI) is a leading cause of trauma related death and disability, and it makes a huge burden on patients, their families and society. Reported incidence rates of TBI across the world vary considerably. It is estimated that 2,5 million new cases of TBI occur in European Union each year (2).

Coagulopathy is the common finding in patients with TBI. The definitions of TBI associated coagulopathy are heterogenous, and they are often based on conventional coagulation assays (CCA) (prothrombin time (PT) with its surrogates, prothrombin ratio and international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (APPT)) (3). It manifests as disseminated intracranial haemorrhage, delayed intracranial or intracerebral haematoma, and systemic bleeding (4). The incidence of TBI associated coagulopathy varies from study to study. This variability arises from the inconsistency in the definition of coagulopathy and differences in study design. It is frequently estimated that one third of all patients with TBI, and two thirds of patients with severe TBI will develop a coagulopathy (5,6). Talving and colleagues showed that the Glasgow Coma Score (GCS) ≤ 8 , Injury Severity Score (ISS) ≥ 16 , hypotension upon admission, cerebral oedema, subarachnoid haemorrhage and midline shift are independent risk factors for de-

veloping coagulopathy, longer ICU length of stay and an almost 10-fold increased risk of death, in patients with isolated TBI (7). The time interval to coagulopathy onset is also a strong prognostic value. Early coagulopathy occurring 12h after injury, along with markers of devastating head injury, are independent risk factors for mortality (8). Patients on preinjury anticoagulant therapy have twice the risk of expansion of haemorrhagic lesion, delayed intracranial haemorrhage and death (6,9). On the other hand, patients on antiplatelet therapy did not show significant risk of death, compared to a similar cohort of patients without antiplatelet therapy (10).

Pathophysiology

Pathophysiological pathway of TBI associated coagulopathy remains poorly defined and understood (Figure 1.). Coagulopathy associated with extracranial injury is primarily caused by substantial blood loss, consumption, hypothermia, acidosis. On the other hand, patients with isolated TBI do not suffer substantial blood loss, suggesting that TBI associated coagulopathy follows distinct pathogenic pathway (4). The proposed patho-

✉ Adresa za dopisivanje:

Petar Martinović, dr. med.,
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu,
Klinička bolnica Dubrava, Av. Gojka Šuška 6, Zagreb, Hrvatska,
e-pošta: martinovic.petar@gmail.com

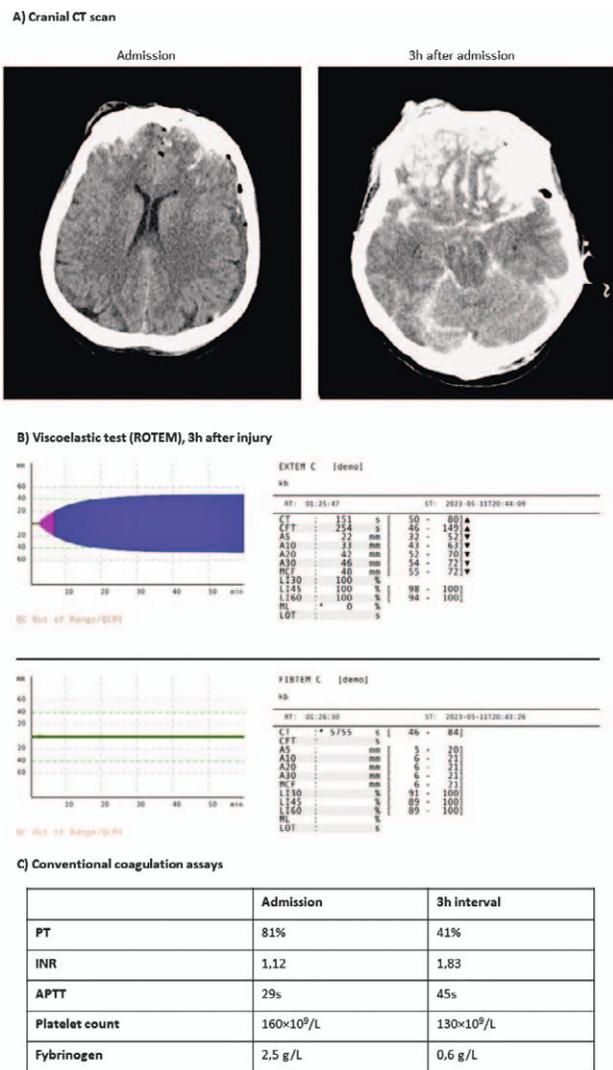


FIGURE 1. CLINICAL ASSESSMENT OF PROGRESSION OF TRAUMATIC BRAIN INJURY ASSOCIATED COAGULOPATHY. A 72 YEAR OLD FEMALE PATIENT WITH SEVERE TBI (GCS 8 UPON ADMISSION). (A) CLINICAL CT SCANS SHOW DETERIORATING INTRACRANIAL HAEMORRHAGE. (B) CLINICAL VISCOELASTIC ASSESSMENTS USING ROTEM WAS MADE 3H AFTER ADMISSION. FINDINGS INDICATE DELAYED AND INSUFFICIENT CLOTTING, REFLECTED IN PROLONGED EXTEM CT (151S) AND ABSENT FIBTEM A10. THE FLAT LINE IN FIBTEM CHANNEL REFLECTS THE COMPLETE ABSENCE OF FIBRIN POLYMERISATION. (C) THE RESULT OF CONVENTIONAL COAGULATION ASSAYS CONFIRMS COAGULATION FAILURE AMONG WITH HYPOFIBRINOGENAEMIA.

physiological mechanisms that trigger haemostatic disorders in TBI include platelet dysfunction, endogenous anticoagulation, endothelial activation, fibrinogen modifications, inflammation and hyperfibrinolysis (6).

The tissue factor and microparticles

Brain tissue is a rich source of tissue factor (TF). It is primarily expressed on fibroblasts and smooth muscle cells in the vessel wall and non-vascular cells such as astrocytes and epidermal cells (11). TBI and disruption

of the blood-brain barrier (BBB) induce a massive release of TF into systemic circulation, and its binding with fVII, triggering the extrinsic coagulation pathway, with possible platelet depletion and disseminated intravascular coagulation (DIC) (12). DIC can occur within 6h of TBI, resulting in fibrin deposition, microvascular thrombosis and potentially post traumatic cerebral infarction (6).

Some cells, such as platelets and endothelial cells, in response to injury and inflammation, shed membrane and produce small phospholipid vesicles. Those microparticles (MP) carry TF and different proteins specific to their cell of origin. Platelet derived MP contain phosphatidylserine (PS), which can also promote thrombin generation (12). A small French study found a significantly increased levels of procoagulant MP in CSF and peripheral blood on the day of TBI (13). Tian and colleagues tested hypothesis that the brain derived MCs induce a hypercoagulable state and consumptive coagulopathy. They reported that the uninjured mice injected with brain derived MPs developed a hypercoagulable state, measured by prolonged clotting time, fibrinogen depletion and microvascular fibrin deposition in multiple organs (14).

Platelet dysfunction

Platelet dysfunction appears to be major contributor to TBI associated coagulopathy. A platelet count <100,000/mm³ is associated with a ninefold adjustment risk of death, and a platelet count <175,000/mm³ is a significant predictor of intracranial haemorrhage progression (15). Platelet depletion without heavy blood loss and microvascular thrombosis might be explained by platelet hyperactivity (16). The mechanism of platelet dysfunction is still unclear. Platelet activating factor (PAF), realised from the neural cells during cerebral ischemia and tissue hypoxia, is a potent platelet agonist. PAF also contributes to BBB breakdown, which realises additional PAF and other brain derived procoagulant molecules (11). Significant platelet dysfunction has also been detected in patients with normal platelet count. TBI patients have a dramatically lower platelet response to arachidonic acid (AA), comparing to healthy individuals, which indicates that the platelet dysfunction involves the cyclooxygenase pathway as well (17).

Hyperfibrinolysis

Hyperfibrinolysis (HF) represents an additional important confounder to the disturbed coagulation process. It is estimated that 2,5-7% of all trauma patients have present HF in visco-elastic testing, upon emergency room admission (18). Schochl and colleagues, in the study of 33 patients showed that the fulminant, intermediate and late HF result in 100%, 91%, 73% mortality, respectively (19). While some authors propose an overactivation of clotting via TF to be respon-

sible for HF, others suggest that increased levels of tissue-type plasminogen activator (tPA) and urokinase-type plasminogen activator (uPA) in TBI patients, increase plasmin, which is the main effector of fibrinolysis (6,12).

Protein C pathway

Shock – trauma induced hypoperfusion with acidosis and high lactate levels may cause the activation of protein C pathway. Protein C inhibits fVa, fVIIIa and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), which promotes the further hyperfibrinolysis and inflammation. In the later sequelae, the post-traumatic inflammatory response might result in chronic protein C depletion, which can lead to hypercoagulable state, with susceptibility to infection and thromboembolism (6,12,20).

Treatment options

To date, there are still no specific guidelines for treatment of TBI associated coagulopathy, so the treatment strategies follow those for systemic trauma, except for targeting MAP >80mmHg, and the platelet count >100×10⁹/L (6,21). Specific management of coagulopathy is associated with improved mortality and should be implemented immediately upon hospital admission (21,22). The resuscitation measures should be guided by goal directed strategies using conventional coagulation assays and viscoelastic assays rather than empirical administration (21). Below, the current treatment strategies are discussed.

Fresh frozen plasma

The benefit of fresh frozen plasma (FFP) administration in TBI settings is still questioned. Etamadze and colleagues reported a significantly higher mortality rate and increased frequency of delayed traumatic intracerebral haematoma in patients with severe closed head injury treated with empirical infusion of FFP, compared to a similar cohort of patients treated with normal saline (23). On the other hand, two retrospective studies showed a survival benefit of early plasma administration in patients with multifocal intracerebral haematoma (24), or with ratio-based transfusion in patients with isolated TBI (25).

Fibrinogen

Fibrinogen is independent prognostic factor for clinical outcomes in TBI patients. Fibrinogen concentration declines rapidly after TBI, due to increased coagulation factor consumption, and should be kept above 2g/L through administration of fibrinogen concentrate or cryoprecipitate (21,26). In the later stages of TBI, fibrinogen concentration can increase and cause inflammatory responses and increased microvascular permeability (27).

Prothrombin complex concentrate

Prothrombin complex concentrate (PCC) is first choice therapy for emergency reversal of VKA anticoagulant therapy in trauma setting. It is recommended as a primary treatment in patients with life-threatening bleeding and increased INR (21). PCC as an adjunct to FFP decreases the time until craniotomy with faster correction of INR and decreases the need for blood product requirements in patients with TBI (28).

Platelet transfusion

The role of platelet transfusion is still under debate. The platelet count lower than 100×10⁹/L is an independent predictor of mortality in TBI. On the other hand platelet dysfunction is linked with increased mortality, even in TBI patients with normal platelet count (5). Spinella and colleagues reported an improved 30-day survival for patients with severe TBI, treated with high platelet ratio transfusions (29). The use of platelet transfusion in patients with TBI and preinjury intake of antiplatelet therapy is controversial topic, and there are no adequate evidence to support it (6).

Tranexamic acid

Tranexamic acid (TXA) has become one of the most important therapies in trauma patients. In patients with isolated TBI the risk of exsanguination is low, so the use of TXA in TBI is controversial. The CRASH-3 randomized placebo – controlled trial showed improved outcome in patients with mild and moderate TBI, who received 1g of TXA within 3h of injury, but not in patients with severe TBI (30). Two recent randomized controlled trials examined pre-hospital TXA administration in patients with severe TBI and did not find any difference between the TXA and placebo groups, regarding the mortality or intracerebral haematoma growth (31,32). Bossers and colleagues, in the multicentre controlled study, first demonstrated increased mortality among patients with isolated severe TBI who had received pre-hospital TXA (33).

Conclusion

Coagulopathy is a common finding in patients with TBI and an important independent risk factor related to prognosis. Pathophysiological pathway of TBI associated coagulopathy remains poorly defined and understood. There seems to be hypocoagulative and hypercoagulative states, which can lead to the secondary injury via ischemic or haemorrhagic lesions. The resuscitation measures should be guided by goal directed strategies using conventional coagulation assays and viscoelastic assays rather than empirical administration. There are no strong evidence to support the early administration of TXA in severe TBI setting.

REFERENCES

- Chang R, Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB. Advances in understanding of trauma induced coagulopathy. *Blood* 2016;128(8):1043–9.
- Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A *i sur.* Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol* 2017;16(12):987–1048.
- Bohm S, Schaeben V, Schafer N, Guting H, Lefering R, Thorn S. Extended Coagulation Profiling in Isolated Traumatic Brain Injury: A CENTER-TBI Analysis. *Neurocrit Care* 2022;36(3):927–941.
- Zhang J, Zhang F, Dong J. Coagulopathy induced by traumatic brain injury: systematic manifestation of a localized injury. *Blood* 2018;131(18):2001–2006.
- Bradbury JL, Thomas SG, Sorg NR, Mjaess N, Berquist MR, Brenner TJ *i sur.* Viscoelast testing and Coagulopathy of Traumatic Brain Injury. *J Clin Med* 2021;10(21):5039.
- Maegle M, Schochl H, Menovsky T, Marechal H, Marklund N, Buki A *i sur.* Coagulopathy and haemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanism, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2017;16(8):630–647.
- Talving P, Benfield R, Hadjizacharia P, Inaba K, Chan LS, Demetriades D. Coagulopathy in severe traumatic brain injury: a prospective study. *J Trauma* 2009;66(1):55–61.
- Lustenberger T, Talving P, Kobayashi L, Inaba K, Lam L, Plurad D *i sur.* Time course of coagulopathy in isolated severe traumatic brain injury. *Injury* 2010;41(9):924–8.
- Batchelor JS, Grayson A. A meta-analysis to determine the effect of anticoagulation on mortality in patients with blunt head trauma. *Br J Neurosurg* 2012;26(4):525–30.
- Batchelor JS, Grayson A. A meta-analysis to determine the effect of preinjury antiplatelet agents on mortality in patients with blunt head trauma. *Br J Neurosurg* 2013;27(1):12–8.
- Zhang J, Jiang R, Liu L, Watkins T, Zhang F, Dong J. Traumatic brain injury associated coagulopathy. *J Neurotrauma* 2012;29(17):2597–605.
- Maegle M. Coagulopathy after traumatic brain injury: incidence, pathogenesis and treatment options. *Transfusion* 2013;53 Suppl:28–37.
- Morel N, Morel O, Petit L, Hugel B, Cochard JF, Freyssinet JM *i sur.* Generation of procoagulant microparticles in cerebrospinal fluid and peripheral blood after traumatic brain injury. *J Trauma* 2008;64(3):698–704.
- Tian Y, Salsbery B, Wang M, Yuan H, Yang J, Zhao Z *i sur.* Brain-derived microparticles induce systemic coagulation in a murine model of traumatic brain injury. *Blood* 2015;125(13):2151–9.
- Schnuriger B, Inaba K, Abdelsayed GA, Lustenberger T, Eberle BM, Barmparas G *i sur.* The impact of platelets on the progression of traumatic intracranial haemorrhage. *J Trauma* 2010;68(4):881–5.
- Stein SC, Graham DI, Chen XH, Smith DH. Association between intravascular microthrombosis and cerebral ischemia in traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2004;54(3):687–91.
- Nekludov M, Bellander BM, Blomback M, Wallen HN. Platelet dysfunction in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007;24(11):1699–706.
- Schochl H, Voelckel W, Maegle M, Solomon C. Trauma-associated hyperfibrinolysis. *Hamostaseologie* 2012;32(1):22–7.
- Schochl H, Frietsch T, Pavelka M, Jambor C. Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thromboelastometry. *J Trauma* 2009;67(1):125–31.
- Laroche M, Kutcher M, Huang MC, Cohen MJ, Manley GT. Coagulopathy after traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2012;70(6):1334–45.
- Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Modejar E *i sur.* European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: 4th edition. *Crit Care* 2016;20:100.
- Epstein DS, Mitra B, Cameron PA, Fitzgerald M, Rosenfeld JV. Normalization of coagulopathy is associated with improved outcome after isolated traumatic brain injury. *J Clin Neurosci* 2016;29:64–9.
- Etemadzeiaie H, Baharvahdat H, Shariati Z, Lari SM, Shakeri MT, Ganjeifar B. The effect of fresh frozen plasma in severe closed head injury. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:166–71.
- Chang R, Folkerson LE, Sloan D, Tomasek JS, Kitagawa RS, Choi HA *i sur.* Early plasma transfusion is associated with improved survival after isolated traumatic brain injury in patients with multifocal intracranial hemorrhage. *Surgery* 2017;161(2):538–545.
- Jokar TO, Khalil M, Rhee P, Kulvatunyou N, Pandit V, O'Keeffe T *i sur.* Ratio-based resuscitation in trauma patients with traumatic brain injury: is there a similar effect? *Am Surg* 2016;82(3):271–7.
- lv K, Yuan Q, Fu P, Wu G, Wu X, Du Z *i sur.* Impact of fibrinogen level on the prognosis of patients with traumatic brain injury: a single-center analysis of 2570 patients. *World J Emerg Surg* 2020;15(1):54.
- Muradashvili N, Lominadze D. Role of fibrinogen in cerebrovascular dysfunction after traumatic brain injury. *Brain Inj* 2013;27(13–14):1508–15.
- Joseph B, Pandit V, Khalil M, Kulvatunyou N, Aziz H, Tang A *i sur.* Use of prothrombin complex concentrate as an adjunct to fresh frozen plasma shortens time to craniotomy in traumatic brain injury patients. *Neurosurgery* 2015;76(5):601–7.
- Spinella PC, Wade CE, Blackbourne LH, Borgan MA, Zarzabal LA, Du G *i sur.* The association of blood component use ratios with the survival of massively transfused trauma patients with and without severe brain injury. *J Trauma* 2011;71(2):343–52.
- CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomized controlled trial. *Lancet* 2019;394(10210):1713–23.
- Rowell SE, Meier EN, McKnight B, Kannas D, May S, Sheehan K *i sur.* Effect of out-of-hospital tranexamic acid vs placebo on 6-month functional neurologic outcomes in patients with moderate or severe traumatic brain injury. *JAMA* 2020;324(10):961–74.
- Guyette FX, Sperry JL, Peitzman AB, Billiar TR, Daley BJ, Miller RS *i sur.* Prehospital blood product and crystalloid resuscitation in the severely injured patient: a secondary analysis of the prehospital air medical plasma trial. *Ann Surg* 2021;273(2):358–64.
- Bossers SM, Loer SA, Bloemers FW, Hartog DD, Lieshout EM, Hoogerwerf N *i sur.* Association between prehospital tranexamic acid administration and outcomes of severe traumatic brain injury. *JAMA Neurol* 2021;78(3):338–45.



The incidence of prolonged stay in ICU due to the development of reperfusion syndrome after carotid endarterectomy – five year analysis from University Clinical Center of Banjaluka

Učestalost produženog boravka u ICU zbog razvoja reperfuzijskog sindroma nakon karotidne endarterektomije – petogodišnji presjek iz UKC Banjaluka

Dragan Milošević^{1,2✉}, Edita Grbavac¹, Vladimir Keča³, Tanja Cvjetković-Tomanić⁴

¹Klinika za anesteziju i intenzivno liječenje, Univerzitetski Klinički Centar Banjaluka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Katedra za hirurgiju, Medicinski Fakultet Univerziteta u Banjaluci, Banjaluka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

³Klinika za vaskularnu kirurgiju, Univerzitetski Klinički Centar Banjaluka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

⁴Klinika za kardiokirurgiju, Univerzitetski Klinički Centar Banjaluka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Descriptors

KAROTID ENDARTERECTOMY;
HEMODYNAMIC INSTABILITY;
CEREBRAL REPERFUSION SYNDROME

Deskriptori

KAROTIDNA ENDARTEREKTOMIJA;
HEMODINAMSKA NESTABILNOST;
CEREBRALNI REPERFUZIJSKI SINDROM

SUMMARY. Carotid endarterectomy (CEA) ist the most most frequently performed vascular surgical procedure, and belongs to the type of preventive interventions. Reperfusion syndrome is relatively rare complications of this procedure, but with clinically significant and potentially fatal consequences that can seriously compromise the outcome of treatment after CEA. The focus of this study is on frequency of development of RS, the factors that favor its occurrence, causes of hemodinamic instability, the modalities of early diagnosis, as well as the possibilities of preventing this complication. The research covered the period from 2018 to 2022 during wich 963 CEA were performed.

SAŽETAK. Karotidna endarterektomija (CAE) je najčešće izvođeni operativni zahvat vaskularne kirurgije. Spada u niz preventivnih postupaka. Reperfuzijski sindrom je relativno rijetka komplikacija ovog operativnog zahvata, ali s klinički značajnim i potencijalno opasnim posljedicama koje mogu ozbiljno ugroziti ishod liječenja nakon CEA. Fokus ovog rada je na učestalosti razvoja cerebralnog reperfuzijskog sindroma (CRS), čimbenicima koji pogoduju njegovoj pojavi, uzrocima hemodinamske nestabilnosti perioperativno, te modalitetima rane dijagnoze i terapijskog pristupa, kao i mogućnostima prevencije razvoja ove komplikaciju. Istraživanje je obuhvatilo petogodišnje razdoblje (2018–2022) KB Banjaluka u kojem su urađene 963 karotidne endarterektomije.

Introduction

Cerebral reperfusion syndrome (CRS)

Cerebral reperfusion syndrome (CRS) is a relatively rare but potentially life-threatening complication after carotid endarterectomy or carotid stenting. It is defined as focal brain damage that occurred after a revascularization procedure, most often as a result of hyperperfusion. The criteria for diagnosis are as follows:

- Occurrence within 30 days of the operation
- Clinical manifestations such as headache, partial epileptic seizures, motor deficit, disturbance of consciousness (GCS<15) and radiological confirmation (brain edema, hemorrhage)
- Confirmation of hyperperfusion (> 100% of preoperative values) by TCD, SPECT, MRP or systolic pressure values higher than 180 mmHg
- The development of cerebral ischemia, as well as a pharmacological or metabolic cause, is excluded

Data on the frequency of the development of hyperperfusion after CEA in the literature ranges from 0.2 – 19%, while the frequency of CRS is less frequent

(1.9% with the development of intracerebral hemorrhage of 0.4%)¹.

Early recognition of the development of CRS is important because it can be successfully treated and stopped at the initial stage. The development of brain edema associated with CRS can be reversible, while the occurrence of intracerebral hemorrhage can have serious consequences for the patient with a mortality rate of over 50%.

Risk factors (Table 1)

Cerebral hyperperfusion syndrome and intracerebral hemorrhage are more common after perioperative hypertension, although they can also occur in normotensive patients after CEA. The clinical picture is similar to hypertensive encephalopathy, and the

✉ Adresa za dopisivanje:

Prim. dr. sc. Dragan Milošević, dr. med.,
UKC RS, Klinika za Anesteziju i Intenzivno liječenje,
Ul. Dvanaest Beba bb, 78000 Banjaluka, Bosna i Hercegovina,
e-pošta: draganmil48@gmail.com

TABLE 1. THE RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF CRS

Recent ipsilateral stroke
Severe ipsilateral or contralateral carotid disease
Significantly increased cerebral perfusion (<i>MCA flow velocity or pulsatility</i>) after establishment of normal flow
Severe postoperative hypertension

mortality rate after hemorrhage can be as high as 67%². The key factor is the loss of local autoregulation, which leads to vasogenic edema of a given hemisphere of the brain, thus essentially a mechanism of ischemia-reperfusion damage to the brain. Edema is reversible and can be treated with medication and strict blood pressure control.

Pathophysiology of the origin of CRS

Autoregulation disorder

Autoregulation of cerebral circulation represents the ability of the brain to maintain a relatively constant blood flow despite changes in perfusion pressure³. Autoregulation of circulation is present in many regions of the body and organs, but is particularly developed in the brain due to its need for constant blood flow and water balance. In normotensive adults, cerebral blood flow is maintained at approximately 50 mL/100 g brain tissue per minute, maintaining cerebral perfusion pressure in the range of 60 to 160 mmHg. Below and above these limits, autoregulation is lost and cerebral flow becomes linearly dependent on mean arterial pressure⁴. When cerebral perfusion pressure falls below the lower limit of autoregulation, cerebral ischemia develops. The reduction in flow is compensated by an increase in the extraction of oxygen from the blood⁵. Clinical signs of ischemia are not seen until the drop in perfusion “overcomes” the possibility of increased extraction of oxygen in order to maintain the metabolic needs of the tissue. Reduction of cerebral flow stimulates the release of vasoactive substances from the brain tissue that lead to vasodilation. Possible candidates with a vasoactive role are H⁺, K⁺, O₂, adenosine and others. Autoregulation of cerebral flow at the upper limits is dependent on arterial smooth muscle constriction in response to elevated perfusion pressure. The importance of autoregulation of cerebral circulation is emphasized by the fact that serious damage to brain tissue occurs when it is lost. For example, in episodes of acute hypertension, when the upper limit of myogenic autoregulation is exceeded, the smooth musculature of brain blood vessels is overcome by high blood pressure, and dilation of blood vessels occurs with the potential danger of blood spilling into the tissue. At the same time, reduced cerebrovascular resistance with increased hydrostatic pressure favors the development of brain edema⁶.

Chronic hypertension, microangiopathy and damage to the blood-brain barrier

Chronic hypertension may play an important role in the development of RS after CEA. Long-term untreated hypertension leads to damage to the endothelium of blood vessels, the appearance of microangiopathy and the breakdown of the blood-brain barrier. Studies on animal models offer evidence of extravasation of serum albumin, and activation of the TGF β signaling pathway, which can initiate the formation of brain parenchyma edema, and “seizure-like” activity of neurons even without the presence of edema. Breakdown of the blood-brain barrier also leads to the extravasation of toxins and free radicals into the brain parenchyma⁷.

Baroreceptor dysfunction

Arterial baroreflex is a reflex activity that affects changes in arterial pressure through sympathetic and parasympathetic activity of the cardiovascular system and is detected by baroreceptor bodies located in the carotid sinus and aortic arch. It is responsible for the rapid modulation of arterial pressure, and is damaged in many pathological conditions, such as chronic hypertension, generalized atherosclerosis, diabetes mellitus, cerebrovascular diseases, that is, most of the diseases that accompany patients undergoing endarterectomy. Sudden changes in arterial pressure due to CEA are explained by different theories, such as surgical manipulation, renin angiotensin system alterations, changes in vasopressin concentration or central activity of catecholamines⁸. Certainly, they all contribute a lot to hemodynamic instability, but with one common denominator, the existence of carotid atheroma⁹. Its existence significantly affects cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity even in asymptomatic patients. Surgical removal of the plaque leads to additional dysfunction of the already impaired baroreflex activity, and to the appearance of hypertension and hemodynamic instability. This condition can last from a few hours to a few days or weeks. An important fact in baroreceptor dysfunction is the condition of the contralateral circulation, that is, the existence of an atheroma of the opposite side of the carotid artery. Bilateral baroreceptor dysfunction and reduced baroreceptor reserve are usually associated with more pronounced symptoms of hemodynamic instability¹⁰. In addition to the listed factors, several other factors significantly affect baroreflex activity, primarily chronic hypertension and antihypertensive therapy, age, smoking, diabetes, etc.^{11,12}.

Effects of cross clamping and shunting on arterial pressure

Clamping of the carotid vessels leads to the expected drop in perfusion often accompanied by a compensa-

tory rise in blood pressure and increased sympathetic activity. The extent of these changes depends on many factors such as the length of clamping, the degree of stenosis and condition of the opposite side, anesthetic and surgical factors, existing comorbidities, etc.

Surgical and anesthetic factors

The eversion technique is accompanied by more frequent postoperative hypertension and more frequent use of vasodilators, and less frequent use of vasoconstrictors postoperatively, compared to the standard technique of longitudinal endarterectomy¹³. The most likely cause is transection or local infiltration of the carotid sinus during eversion endarterectomy, accompanied by more pronounced hemodynamic instability, and the routine use of which no longer recommends¹⁴. General anesthesia owed its popularity for many years mainly to better conditions for the surgeon and better protection of the brain. In recent years, the popularity of loco-regional anesthesia is increasing again, primarily due to superior neurological monitoring (awake patient) and “cost benefit”. Many systematic reviews of the literature have shown no statistically significant differences in outcome in numerous randomized controlled trials comparing OETA and loco-regional anesthesia. The most famous and extensive “GALA Trial” (General anesthesia vs local anesthesia), of over 3,500 subjects from 90 centers, conducted from 2001 to 2007 in Europe, did not show significant differences in one-year survival and the frequency of complications with regard to the type of anesthesia¹⁵.

Preoperative blood pressure control

Blood pressure control in patients undergoing endarterectomy can be complicated for a number of reasons. Postponing surgery until optimal pressure values are reached and the resulting benefits can be canceled out by the numerous risks of postponing surgery. Autoregulation of cerebral flow can be seriously compromised and cerebral flow critically dependent on collateral circulation, especially in chronic hypertensive patients and recent cerebrovascular incidents. The optimal blood pressure target values for such patients have not been established, and the best treatment for such patients may be significantly different compared to other hypertensive patients¹⁶. Aggressive antihypertensive therapy preoperatively can lead to hypotensive episodes during surgery and potential ischemic episodes¹⁷, and such therapy should be avoided. For people with isolated systolic hypertension, in the absence of clear guidelines and guidelines, it would seem reasonable to maintain systolic pressure (SAP) < 180 mmHg and diastolic pressure (DAP) < 100 mmHg. Blockers of alpha and beta receptors may have a theoretical advantage, and their use also shows a reduction

in the incidence of perioperative hypoperfusion^{18,19}. The use of blockers of the renin-angiotensin system is more often associated with perioperative hypotension¹⁹. The generally accepted position of many anesthesiologists and vascular surgeons is to maintain systolic pressure up to 160 mmHg with the continuation of antihypertensive therapy until the day scheduled for surgery, without interruption except in the case of ACE (angiotensin-converting enzyme inhibitor ezni-ma) inhibitors, and the continuation of therapy postoperatively as soon as possible. In any case, the emphasis is on individual optimization of therapy in order to avoid hypotensive episodes in the perioperative period.

Intraoperative blood pressure control

The traditional attitude is intraoperative maintenance of arterial pressure up to 20% higher than initial values. However, these values should be individually adjusted, with monitoring of cerebral circulation, both in patients under general endotracheal anesthesia and in loco-regional anesthesia. If, for example, cerebral perfusion monitoring shows acceptable values despite relative hypotension, it would be justified and reasonable not to insist on raising the arterial pressure. Only intraoperative raising of arterial tension is not without risk, i.e. it can be accompanied by more frequent occurrence of ischemia and myocardial infarction, stroke (hemorrhagic), difficult shunt placement, etc.²⁰. Contrary to this, it is definitely recommended to avoid episodes of hypotension, especially in the phase of carotid artery clamping vessels, so that after re-establishment of blood flow, attention should be paid again to hypertensive episodes. The balance in pressure control is certainly influenced by the skill of the surgeon, the surgical technique, the length of the “cross clamping” period, the use of a shunt and many other factors. There is no special evidence of the superiority of any of the medications, taking into account the use of crystalloids, adrenaline, ethylephrine, ephedrine and phenylephrine, which are used in individually adjusted doses, depending on age, the state of the cardiovascular system, and accompanying diseases. The precise effects of vasoactive drugs on cerebral circulation are difficult to predict, because they depend on many factors: systemic pressure, degree of occlusion, baroreceptor condition, collateral circulation, use of shunt, etc.²¹.

Postoperative blood pressure control

Postoperative hypertension is a common occurrence after endarterectomy. It is usually of a transient nature, lasts a few hours after the end of the operation and is a consequence of temporarily impaired baroreceptor function. The incidence of serious postoperative hypertension is around 60%, and 40% of these

cases require specific therapy^{22,23}. Intraoperative episodes of hypotension with postoperative hypertension may lead to hematoma (3–8% incidence). Hematoma with postoperative edema can cause serious and fatal airway obstruction. In the NASCET study, this mechanism is responsible for the fatal outcomes of endarterectomies that are not directly related to cerebral circulation and brain ischemia²⁴.

“Timing” for CEA

According to the AHA and ASA (American Heart Association, American Stroke Association) guidelines, the greatest benefit of CEA is if it is performed within two weeks of the occurrence of TIA or ICV. Of course, there is a certain risk for the development of RS if CEA is performed too early in patients with brain infarction or stroke in the beginning and development. In patients with bilateral stenosis, the risk of RS is increased if CEA is performed within three months of the same operation on the opposite side²⁵.

Prediction, diagnosis and treatment

Transcranial Doppler TCD

TCD is the most commonly used technique for the prediction and diagnosis of RS development perioperatively. Its main advantages are non-invasiveness and results in “real time”. This method measures the flow through the MCA (middle cerebri artery) where autoregulation has no effect on the diameter of the MCA. Increase in flow > 100% after “clump off” and 1.5 times higher flow postoperatively have a positive predictive significance for the development of RS.

Cerebral vasoreactivity, i.e. the acetazolamide/CO₂ test increases flow by 20–80% in healthy subjects due to vasodilatation. In an ischemic brain, the blood vessels are already dilated, so the expected increase in flow is absent – low cerebral hemodynamic reserve. TCD determined low pressure in the distal part of the internal carotid artery (dICAP < 40 mmHg) is associated with a high predictive value for the development of CRS postoperatively^{26,27}.

Computed tomography CT

Done immediately after CEA, it often gives a normal result. In the later postoperative period, findings can vary from diffuse edema, changes in the white matter to the occurrence of intracerebral hemorrhage. This diagnostic method has no special predictive value for the development of CRS²⁸.

Magnetic resonance MR

As a diagnostic method, MR is more sensitive for detecting ischemic changes in the brain, but it is not necessarily better in terms of predicting the development of RS. Pathoanatomical substrates similar to

those on CT, edema, zones of infarction or hemorrhage can be seen on the images.

MR perfusion

MR perfusion can show differences in cerebral flow between the cerebral hemispheres, and measuring preoperative values of cerebral blood flow (CBF) can help identify patients at risk for the development of RS. The works of Fukuda et al. showed a significant correlation of preoperatively increased CBF values and the risk of postoperative RS, and the risk is low with normal preoperative values²⁹.

Single Photon Emission CT (SPECT)

SPECT is a sensitive method that helps in identifying and differentiating ischemic from hyperperfusion areas of the brain. Similarly, TCD can help identify cerebral blood flow reserve (CBF) especially in hyperperfusion that occurs in the first postoperative days. Ogasawara et al give it an advantage over TCD in monitoring middle cerebral artery flow velocity in terms of sensitivity³⁰.

Therapeutic approaches

Preconditioning with free radical scavengers

Evidence on the use of antioxidants and scavengers of free radicals is limited, and there is currently no clear recommendation on how to use them in clinical practice. According to some studies, the use of edaravone, a lipid peroxidation inhibitor, may reduce the incidence of CRS after CEA (guided by SPECT)³¹.

Ischemic Postconditioning (IPCT)

IPCT represents a therapeutic strategy aimed at reducing the frequency and severity of the development of ischemic insult, TIA, and RS after CEA. It is performed by applying cyclic phases (six phases) of clamping and releasing the clamp with the ICA, in periods of 30 seconds, after the reconstruction of the blood vessel after the removal of the plaque. It is a new therapeutic approach, and it requires more extensive clinical trials, and the benefits in the first analyzes show more in the reduction of the frequency of ischemic complications and the development of TIA postoperatively³².

Use of antiedematous therapy, antihypertensives, anticonvulsants and barbiturates

In the development of brain edema, the use of mannitol and hypertonic solutions of NaCl has its place in the therapeutic sense, although the evidence of benefit in survival as well as long-term prognostic evidence is not strong enough. The use of barbiturates is not recommended routinely, but in patients with severe dis-

turbances of consciousness and respiratory insufficiency, who require controlled mechanical ventilation with induced coma. The use of antiepileptic drugs is not recommended for prophylactic purposes, while in cases of epileptiform attacks it has its place. In antihypertensive therapy, it is recommended to avoid Ca blockers (vasodilator effect), continue ACE inhibitor therapy (more frequent episodes of hypotension), and preference is given to beta blockers (labetolol).

Results

The total number of patients was 963. Table 2 shows the number of patients by year.

The average number of CEAs per year is between 200 and 250 procedures. A certain inconsistency in this matter can be noticed in the table, because the number of elective CEAs was significantly reduced during the Covid pandemic.

TABLE 2. TOTAL NUMBER OF PATIENTS PER CALENDAR YEAR

2018	2019	2020	2021	2022	Ukupno / Total
207	219	75	155	307	963

TABLE 3. DISTRIBUTION OF PATIENTS ACCORDING TO GENDER AND TYPE OF ANESTHESIA

Pol ispitanika/gender	Anestezija			
	OET/general		BLOK/Block	
	n	%	n	%
Muški/ male	312	57	237	43
Ženski/female	194	47	219	53
<i>Pearson χ^2 test</i>			<i>p = 0.221</i>	

TABLE 4. AGE STRUCTURE OF PATIENTS ACCORDING TO TYPE OF ANESTHESIA

Starosna dob /Age				
Anestezija Anesthesia	Aritmetička sredina ± standardna devijacija Arithmetic mean ± standard deviation	Medijana (interkvartilni interval) Median (interquartile range)	Minimum – Maksimum Minimum – Maximum	
OET/general	69.75 ± 4.56	69.0 (67.0, 71.5)	61.0 – 80.0	<i>M-W nez.</i>
BLOK/block	69.05 ± 5.07	70.0 (66.0, 72.0)	60.0 – 78.0	<i>p = 0.637</i>

TABLE 5. AVERAGE DURATION OF SURGERY AND CLAMPING ACCORDING TO THE TYPE OF ANESTHESIA

	Blok/block (N1=453)	Opšta anestezija/general (N2=510)			p*		
	Av/Prosjeak ±SD	min	max	Av/prosjeak ± SD		min	max
Vrijeme trajanja operativnog zahvata / Duration of surgery	90 ± 8	69	107	91 ± 8	73	107	0,488
Vrijeme trajanja faze klemovanja / Duration of clamping	15 ± 4	6	22	15 ± 3	7	20	0,971

* Mann-Whitney test

Descriptive analysis of patients showed no statistically significant differences in terms of age, gender and type of anesthesia during the five-year period. General endotracheal anesthesia was used in 510 cases, and superficial cervical plexus block in 453 cases (Table 3).

The distribution of patients by gender and type of anesthesia showed no significant statistical differences.

Table 4 shows the age structure of patients according to the type of anesthesia.

Comorbidities

The average ASA score of the patients was III, and the most prevalent diseases in percentage were:

- Chronic myocardopathy with hypertension 68%
- Arterial hypertension 42%
- Diabetes 40%
- Transient ischemic attack 27%
- Cerebrovascular insult 22%
- Myocardial infarction 20%
- Chronic obstructive pulmonary disease 16%
- Cardiac arrhythmias 12%

Indications for performing an operation

The percentage of symptomatic endarterectomies for the five-year period was 36%. During the Covid pandemic (2020 and 2021), the number of symptomatic CEA was 56% and 68%, respectively.

The duration of the operative procedure

Table 5 shows the average duration of surgery and clamping time according to the type of anesthesia technique, in which no statistically significant difference was noted.

TABLE 6. NUMBER OF PATIENTS BY AGE, LENGTH OF TREATMENT IN ICU AND NUMBER OF COMPLICATIONS

Godina/year	2018	2019	2020	2021	2022
Ukupno/total	207	219	75	155	307
Asimptomatske/asimptomatic	168	180	31	99	278
Do 12 h h-din stabilni /bez specifične th Up to 12 hours No therapy	147–71%	181–82%	38–51%	102–65%	277–90%
Do 24 sata h-din nestab. sa th/bez simptoma Up to 24 hours h-din unstable, No symptoms	48–80%	18–85%	17–45%	41–77%	17–56%
Preko 24 sata h-din nestab.sa th razvojem blažih simpt. Over 24 hours h-dynamic unstable, mild symptoms	10–83%	2–66%	16–80%	9–75%	10–76%
ICV – koma, indukovana koma, KMV Stroke, induced coma, CMV	2	1	4	3	3
Smrtni ishod (30 dana) Fatal outcome (30 days)	0	0	2	1	1
Ukupno teških komplikacija Total of severe complications	0,96%	0,45%	5,33%	2,58%	0,97%

In the entire study, no statistically significant differences were recorded regarding the percentage of the operated side and the degree of occlusion of the operated side and the opposite side, according to the type of anesthesia (Mann-Whitney test – op side $p=0.429$, opposite $p=0.976$).

In the entire series, the eversion technique was used (953 patients, 99%), with an average duration of surgery of 90 minutes, and an average length of the carotid blood vessel clamping phase of 16 minutes.

Protective shunt was used 28 times (2.80%). Indications for the use of the shunt were poor neurological response of patients under regional anesthesia (loss of verbal and motor response after “clump on”), and a drop in cerebral oximetry values below critical values (25% of “baseline”).

Postoperative monitoring, types and frequency of complications

The total perioperative mortality of the study was 0.41% (within 30 days), the frequency of intracerebral hemorrhage 0.62%, ischemic stroke 0.72%, while the incidence of prolonged stay in the ICU (more than 72 h) with implemented intensive care measures was 1.66%. Postoperative monitoring of 24–72 h had 45 patients (4.67 %) hemodynamically unstable patients with mild symptoms by the CNS, and up to 24 hours, hemodynamically unstable patients without symptoms by the CNS 141 patients or 14.64 %. The number of patients without complications whose postoperative monitoring lasted up to 12 hours was 742 or 77%.

Table 6 shows the total number of patients by calendar year, according to the length of stay in the Intensive Care Unit and the number of postoperative complications.

Statistical analysis

The analyzed data are presented tabularly and graphically. Numerical data are presented with arithmetic mean, standard deviation (SD), range (maximum, minimum), median and interquartile range (IQR). Qualitative data are presented in absolute and relative frequencies. The normality of the distribution of all numerical variables was tested using the Shapiro-Wilk test.

The significance of differences between groups for variables with a normal distribution was determined using the Student's t-test and. Variables whose distribution deviates significantly from normal were compared using the Mann-Whitney test. Qualitative data were compared using the χ^2 test and the Pearson χ^2 test.

Data processing was performed using the statistical package IBM SPSS 21.0, and tabular and graphic presentation with MS Office Word 2016 and MS Office Excel 2016.

Discussion

Atherosclerosis is a disease of old age, but which begins to develop relatively early. The clinical manifestations of advanced atherosclerosis appear only in old age. The increase in prevalence with age in men is linear, while in women there is a modulation after the age of fifty when the prevalence in men decreases, which is attributed to the effects of menopause³³.

The average age of all respondents included in the survey is 66.4 years. The largest share of patients in the total number was recorded in the age groups 60–64 years (37%), 65–69 years (21%) and 70–74 years (18%), while the smallest share (3%) was recorded in the age group below 55 years.

In this study, no statistically significant differences were recorded in the age (Mann-Whitney $U=601.5$; $p=0.897$; $p>0.05$) and gender structure ($\chi^2=0.543$; $df=1$; $p=0.461$; $p>0.05$), by calendar year, the obtained results are in accordance with the world trends of incidence and prevalence^{33,34,35}.

All subjects belonged to group II, III and IV according to the ASA classification. A prospective study by Eckstein from 2002³⁴ analyzed ASA scoring as a predictive factor of perioperative morbidity and mortality, with the conclusion that younger patients with ASA score III or IV have an increased risk of cardiovascular and cerebrovascular complications perioperatively, and patients with ASA score III or IV older people have an increased risk within three weeks of the insult (14.6% : 4.8%), while in patients with ASA score I or II this risk is relatively low (3.4%) even within three weeks of development of insults.

In 57.7% of patients from the total number of cases included in this study, endarterectomy was performed on the right carotid artery. The percentage of occlusion of the operated side ranged from 65% to 90% in all three groups. The degree of occlusion of the opposite side was 0–100%.

According to the available literature, there is no significant statistical difference in the frequency of the operated side, as there is no difference in this study either. Research on the relationship between the thickness of the intima and the media, and the development of the atherosclerotic process (Rosfors, 1998, Ghannashyam, 2008)^{36,37} suggest that the thickness of the inner layers of blood vessels is in direct correlation with the speed of development of atherosclerosis at the carotid bifurcation, and that the process develops faster on the left side and in men, but that these results also lose their significance with the age of the studied population.

The average length of the operative procedure of all patients was 97 minutes, and the average length of carotid artery clamping was 17 minutes. The operative technique in both groups was eversion endarterectomy. Recent research suggests that the eversion technique is statistically significantly faster than the conventional technique. Markovic *et al.* in their study from 2008, they found that the clamping time is shorter on average with the eversion technique by more than 5 minutes, while the operative time is shorter by an average of 19 minutes (82 min:101 min)³⁸. The advantage of the eversion technique is also that this technique also successfully solves the “kinking” of the internal carotid artery. In contrast, there are studies that suggest a more frequent incidence of postoperative hypertension, as well as reperfusion syndrome when using the eversion technique (Fioriani *et al.*)⁴⁰, the occurrence of which was recorded in one patient in this study.

Anesthesia techniques

Anesthesiological goals in carotid endarterectomy include protection of the brain and heart from ischemic damage, control of heart rate and blood pressure, safe airway, and absence of patient pain. These goals should be met while keeping in mind one goal from the “second plan”, no less important, which is to have an alert and cooperative patient (at least at the end of the operation), for the much-needed neurological assessment.

When endarterectomy is performed under regional anesthesia, blood pressure gives higher values on average, especially in the clamping phase^{39,40}. In such a situation, cerebral perfusion is better maintained, but the risk of cardiac complications is also higher. Episodes of hypotension, more common in general anesthesia, compromise both cerebral and myocardial circulation, and condition more frequent use of vasopressors, which can have potential negative effects on the myocardium. Sindelic in a study from 2004, comparing the hemodynamic parameters in endarterectomy gives preference to regional anesthesia, finding significant pressure changes (fall) after induction into general anesthesia caused by the induction agent thiopental, which was also confirmed by our study⁴¹.

Proponents of GA suggest the ability of barbiturates to act protectively on the central nervous system by reducing O₂ consumption (decreasing CMRO₂), reducing electrical activity⁴².

However, since barbiturates do not affect critical values of cerebral flow, moderate reduction of electrical activity does not offer protection against severe ischemia. Animal studies suggest other possible mechanisms of action of barbiturates: redistribution of regional flow, reduction of intracranial pressure, protection from edema, and inhibition of Ca⁺⁺ effects, these effects are dose-dependent without a predictable response of the cardiovascular and respiratory systems⁴⁴. Etomidate and propofol offer similar brain protection, without cardiovascular side effects of barbiturates, but there are no clinical, prospective controlled studies that support the theoretical benefits of these anesthetics⁴³. The use of volatile anesthetics affects the cardiovascular system (dose-dependent), and leads to a reduction of sympathetic tone, attenuation of baroreflex activity, and a direct effect on the heart and tone blood vessels^{44,45}. The use of opiates leads to a weakening of both afferent and efferent sympathetic activity, and the effects of IPPV ventilation can also contribute to hemodynamic instability. The use of nitric oxide increases the plasma concentration of homocysteine and increases the possibility of postoperative myocardial ischemia, and raises CMRO₂.

Surgical technique

Sudden changes in pressure and pulse during CEA are caused by surgical manipulation of the sinuses, ac-

tivation of the renin-angiotensin system, increased concentration of vasopressors, or central catecholamine activity. The degree of contralateral stenosis (baroreceptors) contributes to further increase in pressure. In addition to the direct effects of surgery and the degree of stenosis, other factors contribute to baroreflex dysfunction: age, chronic hypertension, effects of antihypertensive therapy, recent stroke or TIA, diabetes (93%)⁴⁶.

Clamping itself, and the duration of the clamping period, causes a drop in cerebral flow and a compensatory pressure jump and an increase in sympathetic activity. The degree of pressure jump depends on the previously listed factors.

The surgical technique is one of the more important factors, because the eversion technique takes less time but leads to a higher pressure jump⁴⁷.

Eversion carotid endarterectomy involves transection at the level of the carotid bifurcation, removal of arteriosclerotic plaque by twisting the artery and anatomical reimplantation of the internal carotid artery.

Eversion carotid endarterectomy requires a shorter clamping time compared to the standard operative technique. Its advantages are: anatomical reconstruction of the bifurcation, shorter and transversely laid suture line, implantation of foreign material (pach) is not required. In addition, the resection of the elongated carotid artery (kinking, coiling) is much simpler, and all this should prevent complications³⁸. *Markovic et al.* in their study from 2008, they found that the clamping time is shorter on average with the eversion technique by more than 5 minutes, while the operative time is shorter by an average of 19 minutes (82 min:101 min)³⁸. The effectiveness of carotid endarterectomy in the prevention of stroke in symptomatic and asymptomatic patients has been demonstrated in numerous randomized clinical studies⁴⁸, the results of which basically show us that it is a “low risk” procedure with a good long-term benefit for the patient. The frequency and number of these procedures has fluctuated since the 1970s, and has increased significantly since the 1990s thanks to large, randomized, prospective studies. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)⁴⁹ and the European Carotid Surgery Trial (ECST)⁵⁰ demonstrated a benefit in the form of a reduced risk of stroke of 9% for surgical patients compared to 26% for non-surgical patients over eight years (NASCET), that is, 2.8% for surgical patients versus 16.8% for the medically treated group.

Many indication dilemmas related to the symptomatic group of patients were resolved after the almost simultaneous completion of three large prospective, multicenter, randomized studies – NASCET⁴⁹, ECST⁵⁰, and VA Trial⁵¹. dramatically better results in symptomatic patients who underwent surgery compared to those on drug therapy.

According to the world literature, perioperative mortality ranges from 1–2 to 10%, and the accepted perioperative morbidity according to the new guidelines ranges up to 3% for asymptomatic patients, and up to 6% for symptomatic cases (70–90% stenosis)⁵². Two large studies NASCET 49 and ECST 50 provide data on 5.8% and 9.1% of perioperative complications, respectively.

In the conducted study, the total perioperative mortality was 0.41% (within 30 days), while the incidence of prolonged stay in the ICU (more than 72 h) with intensive care measures was 1.66%.

Conclusions and recommendations of the new guidelines

Unlike postoperative hypertension after CEA, the frequency of development of cerebral reperfusion syndrome is a relatively rare complication, especially those accompanied by severe complications. In addition, it is a potentially fatal complication of carotid surgery, which is largely preventable. The prevention strategy includes adequate blood pressure control perioperatively, good timing for performing the operation and the choice of anesthesiological and surgical technique, with a very often individual approach, because the mechanism of RS depends on many factors. Early recognition of symptoms and prompt therapeutic measures are of key importance for the final outcome of treatment.

The guidelines of the European Society of Vascular Surgeons (European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 – Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease) in their “2023 update” regarding blood pressure control do not bring significant news compared to 2018 year. 53

- Recommended antihypertensive therapy for asymptomatic and symptomatic patients Class I Level A
- Hypotensive patients as the first line of measures
 - administration of volume and plasma expander, and then vasopressor with target systolic pressure > 90 mmHg Class I Level C
- Blood pressure monitoring should be carried out 3–6 h postoperatively in patients undergoing CEA, as well as in patients with stenting procedure Class I Level C
- For hemodynamically unstable patients, after the operative procedure, monitor blood pressure for the first 24 hours Class I Level C
- In the centers that deal with carotid surgery, recommendations for the creation of written protocols for the treatment of postoperative hemodynamically unstable patient Class I Level C

REFERENCES

- Moulakakis KG, Mylonas SN, Sfyroeras GS, Andrikopoulos V. Hyperperfusion syndrome after carotid revascularization. *J Vasc Surg.* 2009;49(4):1060–8.
- Russell DA, Gough MJ. Intracerebral haemorrhage following carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;28:115–23.
- Paulson OB, Strandgard S, Edvinson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1990;2:161–92.
- Phillipis SJ, Whisnant JW. Hypertension and the brain. *Arch Intern Med.* 1992;152:938–45.
- Hossman KA. Variability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol.* 1994;36:557–65.
- Ossol G, Breeke JF, Mc Ellroy Yaggy K, Gokina MI. Myogenic tone, reactivity and forced dilatation: a tree-phase model of in vitro arterial myogenic behavior. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283:2260–7.
- Cacheaux LP, Ivens S, David Y, Lakhter AJ, Bar-Klein G, Shapira M. i sur. Transcriptome profiling reveals TGF-beta signaling involvement in epileptogenesis. *J Neurosci.* 2009;29(28):8927–35.
- Bove EL, Fry WJ, Gross WS, Stanley JC. Hypotension and hypertension as consequences of baroreceptor dysfunction following carotid endarterectomy. *Surgery.* 1979;85:633–7.
- Gong XP, Li Y, Jiang WJ, Wang Y. Impaired dynamic cerebral autoregulation in middle cerebral artery stenosis. *Neurol Res.* 2006;28:76–81.
- Nouraei SA, Al-Rawi PG, Sigauco-Roussel D, Giussani DA, Gaunt ME. i sur. Carotid endarterectomy impairs blood pressure homeostasis by reducing the physiologic baroreflex reserve. *J Vasc Surg.* 2005;41:631–7.
- Comfere T, Sprung J, Kumar MM, Draper M, Wilson DP, Williams BA i sur. Angiotensin system inhibitors in a general surgical population. *Anesth Analg.* 2005;100:636–44.
- Ferrari AU. Modifications of the cardiovascular system with aging. *Am J Geriatr Cardiol.* 2002;11:30–3.
- Mehta M, Rahmani O, Dietzek AM, J Mecenas, LA Scher, SG Friedman i sur. Eversion technique increases the risk for post-carotid endarterectomy hypertension. *J Vasc Surg.* 2001;34:839–45.
- Tang TY, Walsh SR, Gillard JH, Varty K, Boyle JR, Gaunt ME. Carotid sinus nerve blockade to reduce blood pressure instability following carotid endarterectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;34:304–11.
- Gough MJ. The GALA Trial – A Summary of the Findings. *E J Vasc & Endovasc Surg.* [Internet] 2008;36(5):505–6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18815058/> doi: 10.1016/j.ejvs.2008.09.001 [Pristupljeno 2010 Sept 13].
- Eames PJ, Blake M, Dawson SL, Panerai RB, Potter JF. Dynamic cerebral autoregulation and beat to beat blood pressure control are impaired in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:467–72.
- Gerraty RP, Gilford EJ, Gates PC. Watershed cerebral infarction associated with perioperative hypotension. *Clin Exp Neurol.* 1993;30:82–9.
- Devereaux PJ, Goldman L, Yusuf S, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH. Surveillance and prevention of major perioperative ischemic cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: A Review. *Can Med Assoc J.* 2005;173:779–88.
- Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2005;353:349–61.
- Riles TS, Kopelman I, Imparato AM. Myocardial infarction following carotid endarterectomy: a review of 683 operations. *Surgery.* 1979;85:249–52.
- Robinson TG, Potter JF. Blood pressure in acute stroke. *Age Ageing.* 2004;33:612.
- Posner SR, Boxer L, Proctor M, Upchurch GR Jr, Stanley JC, Henke PK. Uncomplicated carotid endarterectomy: factors contributing to blood pressure instability precluding safe early discharge. *Vascular.* 2004;12:278–84.
- Scheinman M, Ascher E, Hingorani A, Yorkovich W, Gade P. Hemodynamic instability following carotid endarterectomy does not affect early discharge. *Cardiovasc Surg.* 1998;6(5):470–4.
- Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC i sur. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients. *Stroke.* 1999;30:1751–8.
- Ascher E, Markevich N, Schutzer RW, Kallakuri S, Jacob T, Hingorani AP. Cerebral hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy: predictive factors and hemodynamic changes. *J Vasc Surg.* 2003;37(4):769–77.
- Van Mook WN, Rennenberg RJ, Schurink GW, van Oostenbrugge RJ, Mess WH, Hofman PA i sur. Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurol.* 2005;4(12):877–88.
- Abou-Chebl A, Reginelli J, Bajzer CT, Yadav JS. Intensive treatment of hypertension decreases the risk of hyperperfusion and intracerebral hemorrhage following carotid artery stenting. *Cardiovasc Interv.* 2007;69(5):690–6.
- Moulakakis KG, Mylonas SN, Sfyroeras GS, Andrikopoulos V. Hyperperfusion syndrome after carotid revascularization. *J Vasc Surg.* 2009;49(4):1060–8.
- Fukuda T, Ogasawara K, Kobayashi M, Komoribayashi N, Endo H, Inoue T. i sur. Prediction of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy using cerebral blood volume measured by perfusion-weighted MR imaging compared with single-photon emission CT. [Internet] *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(4):737–42. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17416831/> [Pristupljeno 2020 Sept 11].
- Ogasawara K, Inoue T, Kobayashi M, Endo H, Yoshida K, Fukuda T. i sur. Cerebral hyperperfusion following carotid endarterectomy: diagnostic utility of intraoperative transcranial Doppler ultrasonography compared with single-photon emission computed tomography study. [Internet] *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(2):252–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17416831/> [Pristupljeno 2018 Apr 11].
- Ogasawara K, Inoue T, Kobayashi M, Endo H, Fukuda T, Ogawa A. Pretreatment with the free radical scavenger edaravone prevents cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy. [Internet] *Neurosurgery.* 2004;55(5):1060–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15509312/> doi: 10.1227/01.neu.0000140838.27450.63 [Pristupljeno 2018 May 21].
- Ilievski N, Atanasijević I, Lozuk B, Gajin P, Matic P, Babić S. i sur. Direct Ischemic Postconditioning After Carotid Endarterectomy in the Prevention of Postoperative Cerebral Ischemic Complications – Observational Case–Control Study *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* [Internet] 2022;27:1–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36377766/> doi: 10.1177/10742484221137489 [Pristupljeno 2020 Apr 19].

33. Eckstein NH, Ringleb P, Dofler A, K Kleman, BT Muller, M Zegelman i sur. The Carotid Surgery for Ischaemic Stroke Trial: a prospective observational study of CEA in the early period after stroke. *J Vasc Surg* 2002;36(5):997–1004.
34. Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB, PM McNamarr. Survival and recurrence following stroke. The Frammingham study. *Stroke*. 1982;13:290.
35. Baum HM, Robins M. The national survey of stroke. Survival and prevalence. *Stroke*. 1981;(2PT Suppl 1):159–168.
36. Rosfors S, Hallerstam S, Urstad KJ, Zeterling M, Carlstrom C. Relationship between intima-media thickness in the common carotid artery and atherosclerosis in carotid bifurcation. *Stroke* 1998;29:1378–82.
37. Ghanasayam G, Ram K, Mohan R et al. Ultrasonographic evaluation of carotid luminal diameter and plaques morphology in stroke patients. *N Jour Neurosc*. 2008;5:78–81.
38. Marković MD, Davidović LB, Maksimović ZL, Kuzmanović IB, Ilić SN. Comparative analysis of conventional and eversion endarterectomy – prospective randomised study. *Srp Arh Celok Lek*. 2008;136(11–12):590–7.
39. Fioriani P, Sbarigia E, Speziale F, M Antonini, B Fiorani, L Rizzo i sur. General anesthesia vs cervical block and perioperative complications in carotid vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13(1):37–42.
40. Davies MJ, Silbert BS, Scott DA, RJ Cook, PH Mooney, C Blyth. Superficial and deep cervical plexus block for carotid endarterectomy: a prospective study of 1000 blocks. *Reg Anesth*. 1997;22(5):442–6. doi: 10.1016/s1098-7339(97)80031-4.
41. Sinđelić R, Vlajković G, Davidović B, Vujanac B, Vještica M. Komparacija uticaja opšte i regionalne anestezije na osnovne hemodinamiske parametre u toku karotidne endarterektomije. *Acta Chir Jugos* 2004;51:37–43. <https://doi.org/10.2298/ACI0403037S>
42. Todd MM, Warner DS. A comfortable hypothesis – reevaluated. *Anesthesiology* 1992;76:161–164.
43. Ravussin P, deTribolet N. Total intravenous anesthesia with propofol for burst suppression in cerebral aneurysm surgery: preliminary report of 42 patients. *Neurosurgery* 1993;32(2):326–40.
44. McCleary AJ, Dearden NM, Dickson DH, A Watson, MJ Gough. The differing effects of regional and general anesthesia on cerebral metabolism during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Surg*. 1996;12(2):173–181.
45. McCleary, Maritati G, Gough MJ. Carotid endarterectomy; Local or General anesthesia? Review Article, *Euro J Vasc Surg*. 2001;22(1)1–12.
46. MD Stoneham, JP Thompson. Arterial pressure management and Carotid Endarterectomy. [Internet] *Br J Anesth*. 2009; 102(4):442–452. Dostupno na: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19233880/doi: 10.1093/bja/aep012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19233880/doi:10.1093/bja/aep012) [Pristupljeno 2021 Apr 16].
47. Radak Đ. ur. Revaskularizacija mozga Intraoperativni monitoring CNS-a: Intraoperativni neuromonitoring. *Akademski Misao Beograd*, 2001;14:201–5.
48. Gillum RF. Epidemiology of carotid endarterectomy and cerebral arteriography in United States. *Stroke* 1995;26:1721–1728.
49. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) investigators. Clinical Alert: Benefit of carotid endarterectomy for patient with high grade stenosis of internal carotid artery. *Stroke* 1991;22(6):816.
50. MRC European Carotid Surgery Trial: Results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. ECST Collaborative Group. *Lancet* 1991;337(8725): 1235–43.
51. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, DG Weiss, L Messina, LA Hershey i sur. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischaemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trial Group. *JAMA* 1991;266(23):3289–94.
52. Fitzgerald S, Phillipov G. Potential Pitfalls in Applying Carotid Endarterectomy Perioperative Morbidity and Mortality Rates. *Stroke* 2003;34:592.
53. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M i sur. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021–104.



Evaluacija sepsom inducirane koagulopatije u kritično oboljelih bolesnika

Evaluation of sepsis-induced coagulopathy in critically ill patients

Helena Ostović^{1,2} , Brankica Šimac³, Ana Smajo¹, Jasminka Peršec^{1,4}

¹Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

²Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Osijek

³Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

⁴Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori

BROJ TROMBOCITA;
DISEMINIRANA INTRAVASKULARNA KOAGULACIJA;
KOAGULACIJA KRVI;
KRITIČNO OBOLJELI;
SEPSA

Descriptors

BLOOD COAGULATION;
CRITICALLY ILL;
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION;
PLATELET COUNT;
SEPSIS

✉ Adresa za dopisivanje:

Helena Ostović, dr. med.,
<https://orcid.org/0000-0002-4521-4366>
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju
i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava,
Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb;
e-pošta: helenaostovic@gmail.com

SAŽETAK. Zbog interakcije upalnog odgovora i koagulacijske kaskade, poremećaji koagulacijskog sustava su česta komplikacija sepsa. Kliničke manifestacije obuhvaćaju širok spektar hemostatskih promjena koje variraju od suptilnih oblika koagulopatija do fulminantne diseminirane intravaskularne koagulacije (DIC). Specifična karakteristika sepsom inducirane koagulopatije (SIC) je pretjerana aktivacija koagulacijskih procesa uz izraženu supresiju fibrinolize. Tri patogenetska elementa su ključna kod nastanka DIC-a u sepsi: aktivacija koagulacije, agregacija trombocita i oštećenje vaskularnog endotela. Dodatno, oslabljena je aktivnost antikoagulantnog sustava i suprimirana funkcija fibrinolitičkog sustava. Još uvijek ne postoji zlatni standard u dijagnostičkom postupku SIC-a pa se postavljanje dijagnoze temelji na konvencionalnim laboratorijskim mjerjenjima, dijagnostičkim kriteijima za SIC i DIC te viskoelastičnim testovima za praćenje hemostaze. Laboratorijska mjerenja obuhvaćaju klasične koagulacijske pretrage dostupne u većini bolničkih laboratorija: broj trombocita, protrombinsko vrijeme i internacionalni normirajući omjer, razgradne produkte fibrina (FDPs) i fibrinogen. Pad u broju trombocita, produljeno protrombinsko vrijeme, povišene razine FDP-a i smanjene razine fibrinogena su uobičajeni abnormalni nalazi koagulacije koji prate sepsu. Dijagnostički kriteriji su definirani od strane Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (ISTH) i Japanskog udruženja za akutnu medicinu (JAAM), a obuhvaćaju kombinaciju rezultata koagulacijskih testova. Viskoelastični testovi za praćenje hemostaze, kao što su rotacijska tromboelastometrija (ROTEM) i tromboelastografija (TEG), koriste se u dopuni postupka dijagnostike kao indikatori aktivnosti fibrinolitičkog sustava. Iako ne postoji jasno definirano liječenje koagulopatije u sepsi, dostupno liječenje ovisi o fazi bolesti i obuhvaća antikoagulantnu terapiju (nefrakcionirani i niskomolekularni heparin, antitrombin, trombomodulin) u ranijem tijeku bolesti te nadoknadu trombocita i faktora koagulacije ukoliko su nastupile komplikacije vezane uz krvarenje. Budući da se smatra lošim prognostičkim faktorom, rana detekcija SIC-a s odgovarajućom terapijom je cilj evaluacije kritično oboljelih bolesnika sa sepsom.

SUMMARY. Due to the interaction of the inflammatory response and the coagulation cascade, disorders of the coagulation system are a frequent complication of sepsis. Clinical manifestations include a wide range of hemostatic changes that vary from subtle forms of coagulopathies to fulminant disseminated intravascular coagulation (DIC). A specific characteristic of sepsis-induced coagulopathy (SIC) is excessive activation of coagulation processes with marked suppression of fibrinolysis. Three pathogenetic elements are essential in the development of DIC in sepsis: coagulation activation, platelet aggregation and vascular endothelial cell damage. Additionally, the activity of the anticoagulant system is reduced and the function of the fibrinolytic system is suppressed. There is still no gold standard for diagnosing SIC, so the diagnosis is based on conventional laboratory measurements, diagnostic criteria for SIC and DIC, and viscoelastic hemostatic assays. Laboratory measurements include classic coagulation tests available in most hospital laboratories: platelet count, prothrombin time and international standardizing ratio, fibrin degradation products (FDPs) and fibrinogen. Thrombocytopenia, prolonged prothrombin time, elevated FDP levels, and decreased fibrinogen levels are common coagulation abnormalities accompanying sepsis. Diagnostic criteria have been released by the International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) and the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) that consists of a combination of coagulation test results. Viscoelastic hemostatic assays, such as rotational thromboelastometry (ROTEM) and thromboelastography (TEG), are used to complement the measurement of fibrinolytic system activity. Although there is no clearly defined management for septic coagulopathy, available treatment depends on the stage of the disease and includes anticoagulants (unfractionated and low-molecular-weight heparin, antithrombin, thrombomodulin) in the earlier course of the disease and replenishment of platelets and coagulation factors if complications related to bleeding have occurred. As it is a poor prognostic factor, early detection of SIC with appropriate therapy is the goal of the evaluation of critically ill patients with sepsis.

Zbog interakcije upalnog odgovora s koagulacijskom kaskadom, poremećaji koagulacijskog sustava su uobičajena popratna pojava sepse. Kliničke manifestacije obuhvaćaju širok spektar hemostatskih promjena koje variraju od suptilnih oblika koagulopatija do fulminantne diseminirane intravaskularne koagulacije (*engl. disseminated intravascular coagulation, DIC*) povezane s oštećenjem organa.^{1,2}

DIC je patološko, hiperkoagulabilno stanje koje se često susreće u kritično oboljelih bolesnika. Riječ je o stečenom sindromu, karakteriziranim nastankom mikrovaskularne tromboze s trombocitopenijom uz povećanu sklonost krvarenju i višestrukoj organskoj disfunkciji.^{3,4} Svojstvo DIC-a je da se ne javlja kao izolirani poremećaj, već kao komplikacija različitih životno ugrožavajućih bolesti, u prvom redu teških infekcija, zatim malignih tumora, u opstetričkoj patologiji te kod opsežnih trauma, posebno trauma glave.^{5,6} Obilježava ga aktivacija svih sustava uključenih u zgrušavanje krvi: koagulacijskog, fibrinolitičkog i trombocitnog.⁴ Iako je svim medicinskim stanjima u podlozi zajednička pretjerana sistemska aktivacija koagulacije, razlikuje se stupanj fibrinolize te se u skladu s tim, DIC klasificira u tri klinička fenotipa: značajno krvarenje, zatajenje organa i asimptomatski tip.⁵ Primjerice, koagulopatije nastale uslijed masivne traume s hemoragijskim šokom uglavnom prati hiperfibrinoliza.⁷ Kod DIC-a povezanog s malignom bolesti, uz protrombotsko zbivanje obično se vidi pojačana endogena fibrinoliza s većom učestalosti nastanka krvarenja (30–50% ovisno o vrsti karcinoma).⁶ Suprotno tome, specifična karakteristika sepsom inducirane koagulopatije (*engl. sepsis-induced coagulopathy, SIC*) je pretjerana aktivacija koagulacijskih procesa, ali s izraženom supresijom fibrinolize što dovodi do mikrovaskularne tromboze i hipoperfuzije tkiva s posljedičnim višestrukim organskim zatajenjem.¹

Sam termin “sepsom inducirana koagulopatija”, s pripadajućim dijagnostičkim kriterijima, utvrđen je 2017. god. na Povjerenstvu za standardizaciju Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (*engl. International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH*).⁸ Temeljem podataka prikupljenih iz retrospektivne, multicentrične studije izrađene u Japanu, učestalost nastanka ove ozbiljne komplikacije među kritično oboljelim bolesnicima, procijenjena je između 42.2% – 66.4%.⁹ Međutim, nedavno je provedena analiza dva multicentrična, randomizirana i kontrolirana istraživanja, koja je ispitala prevalenciju ovog kliničkog entiteta u Njemačkoj.⁸ Prema tim najnovijim europskim podacima, dokumentirana je prevalencija od oko 22.1% – 24.2% u bolesnika sa sepsom. Budući da se smatra lošim prognostičkim faktorom, rana detekcija sepsom inducirane koagulopatije s odgovarajućom terapijom je od esencijalne važnosti u liječenju ove skupine bolesnika.

Patofiziologija

U septičnom zbivanju, upalna i koagulacijska komponenta su usko povezane i međusobno potenciraju jedna drugu. Tri patogenetska elementa su ključna kod nastanka DIC-a: aktivacija koagulacije, agregacija trombocita i oštećenje vaskularnog endotela.¹⁰ Iako postoji više mehanizama aktivacije koagulacije, glavnu ulogu ima tkivni faktor (*engl. tissue factor, TF*) koji je pokretač vanjskog puta zgrušavanja.¹¹ Prisutan je u endotelnim stanicama te eksprimiran na monocitima, makrofagima i cirkulirajućim izvanstaničnim vezikulama otpuštenim iz aktiviranih monocita i oštećenih stanica.^{2,10} Ukoliko dođe u kontakt s cirkulacijom, što se događa u slučaju ozljede endotela, veže se s faktorom VIIa (FVIIa) u kompleks tkivni faktor/FVIIa koji potom aktivira FX i FIX s generiranjem trombina i posljedičnim stvaranjem ugruška.¹² Drugi mehanizam vezan je uz samu indukciju ekspresije tkivnog faktora na monocitima i makrofagima putem aktivacije specifičnih receptora za prepoznavanje obrazaca (*engl. pattern-recognition receptors, PRRs*).² Ti se receptori nalaze na površini imunskih stanica i vežu na sebe molekularne obrasce povezane s patogenima (*engl. pathogen-associated molecular patterns, PAMPs*) i molekule pridružene oštećenju (*engl. damage-associated molecular patterns, DAMPs*). PAMPs su egzogeni čimbenici, odnosno molekularne komponente patogena, kao što su bakterijski egzotoksini i endotoksini, koji pokreću incijalni imunski odgovor tijekom sepse.¹³ S druge strane, DAMPs su endogeni čimbenici, stanične komponente domaćina (histoni, fragmenti izvanstanične DNA itd.) nastali uslijed lize stanica koji dalje potenciraju upalu i trombogenezu.¹⁴ Tu treba spomenuti i produkte aktiviranih neutrofila, tzv. neutrofilne izvanstanične zamke (*engl. neutrophil extracellular traps, NETs*), koji se otpuštaju sa svrhom eliminacije patogena, ali imaju izrazito protrombotsko djelovanje.¹⁵ Pored prethodno navedenih puteva, koji doprinose aktivaciji koagulacijske i upalne kaskade, pokrenut je i unutarnji put zgrušavanja putem fosfatidilserina prisutnog u membranama oštećenih stanica.¹¹ Fosfatidilserin je fosfolipid, normalno lokaliziran u unutarnjem sloju membranskog lipidnog dvosloja. Prilikom aktivacije stanica u uvjetima stresa premješta se u vanjski sloj membrane, gdje njegova izloženost čini signal za fagocitozu i daje stanicama prokoagulantna svojstva.¹⁶

Trombocitopenija je čest i važan nalaz u sepsi, a uzroci su multifaktorijalni. Nakon noksičnog podražaja, kao što je invazija patogena, dolazi do aktivacije trombocita kojima su ciljno mjesto djelovanja endotelne stanice i leukociti. Oštećeni endotel predstavlja adhezivnu površinu za aktivirane trombocite gdje njihova agregacija čini prokoagulantna intravaskularna mjesta za dodatno stvaranje fibrina.¹⁷ U interakciji s

leukocitima stvaraju trombocitno-leukocitne agregate koji su u ranoj fazi sepse povišeni, dok se s progresijom bolesti smanjuju zbog sekvestracije u periferiji.¹⁸ Trombocitopeniji pogoduje i smanjena proizvodnja trombocita te njihova povećana razgradnja. Trombopoeza je održana, ali promijenjena, jer se u cirkulaciju otpuštaju nezreli oblici.¹⁹ Povećana destrukcija trombocita se pripisuje fagocitozi u monocitima i makrofagima, jer je u uvjetima infekcije pojačana sinteza faktora stimulacije kolonije makrofaga (*engl. macrophage colony-stimulating factor, M-CSF*), koji potiče proliferaciju fagocitnih stanica.²⁰

U sepsi, stanice vaskularnog endotela se nalaze među prvom populacijom stanica zahvaćenih ozljedom.²¹ One čine tanku površinu luminalne strane svih krvnih žila i fiziološka im je funkcija sprečavanje nastanka tromba, regulacija vaskularnog tonusa i očuvanje vaskularne barijere. Antitrombogenu ulogu obavljaju proizvodnjom prostaciklina, prostaglandina E2 i dušikovog oksida koji sprečavaju nakupljanje i aktivaciju trombocita te produkcijom tkivnog aktivatora plazminogena (*engl. tissue plasminogen activator, t-PA*) koji sprečava nagomilavanje fibrina.²² Nakon stimulacije upalnim citokinima, sintetiziranih u imunskim stanicama kao posljedice odgovora na infekciju, endotelne stanice počinju proizvoditi velike količine inhibitora aktivatora plazminogena-1 (*engl. plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1*) uzrokujući inhibiciju fibrinolize.^{23,24} Pored toga, u oštećenom endotelu dolazi do smanjenog otpuštanja ranije spomenutih antitrombotičkih medijatora, pojačane ekspresija tkivnog faktora, povećanog oslobađanja von Willebrandova faktora (*engl. von Willebrand factor, vWF*) i razaranja glikokaliksa.¹⁰ Glikokaliks je sloj nalik gelu, sastavljen je od proteoglikana, glikozaminoglikana i plazmatskih proteina (albumina i antitrombina) s antitrombotičkom i protuupalnom funkcijom te značajnim utjecajem na propusnost vaskularne stijenke.^{14,25} U septičnim uvjetima, gubitak glikokaliksa rezultira novonastalim djelovima ogoljelog endotela.¹⁴ Na tim mjestima dolazi do adhezije leukocita i agregacije trombocita te masivnog odlaganja fibrina i stvaranja tromba, što u konačnici dovodi do disfunkcije mikrocirkulacije.²⁵ Dodatno, septični endotel rezultira gubitkom vaskularne barijere (povećana kapilarna propusnost i nastanak edema), vaskularnog tonusa (razvoj vazoplegije) i protektivne imunološke funkcije.²⁴

Hiperkoagulabilno stanje izazvano infekcijom, organizam nastoji uravnotežiti fiziološkim antikoagulantnim sustavom. Njega čine endogeni antikoagulantni proteini: antitrombin, protein C i inhibitor puta tkivnog faktora (*engl. tissue factor pathway inhibitor, TFPI*).²⁶ U sepsi je aktivnost nabrojanih proteina oslabljena, zbog čega je ovaj sustav nedovoljan da kompenzira progresiju koagulacije.²⁷ Antitrombin je endogeni antikoagulantni glikoprotein sintetiziran u jetri.

Ireverzibilno inhibira trombin, aktivirani faktor Xa i sudjeluje u inhibiciji upale unutar vaskularnog endotela.²⁸ Cirkulirajuće razine antitrombina su u sepsi snižene zbog smanjene sinteze u jetri, povećane potrošnje uslijed prekomjerne produkcije trombina, pojačane razgradnje proteazama i neutrofilnim elastazama te ekstravazacije zbog povećane vaskularne propusnosti.^{2,10,28} Protein C je endogeni glikoprotein koji se sintetizira u jetri pomoću vitamina K u obliku inaktivnog zimogena.²⁹ Aktivira se vezanjem na kompleks trombin-trombomodulin koji se nalazi na površini endotelnih stanica, a reakciju potpomažu endotelni receptori proteina C (*engl. endothelial protein C receptor, EPCR*).³⁰ Aktivirani protein C obavlja tri glavne funkcije: antitrombotsku (inaktivacija faktora Va i VIIa), citoprotektivnu (stabilizacija endotelne barijere, antiapoptotičko i protuupalno djelovanje) i regenerativnu (stimulacija angiogeneze, neurogeneze i cijeljenja rane).³¹ Inhibitor puta tkivnog faktora je endogeni antikoagulantni protein, inhibitor serinske proteaze, kojeg stvara nekoliko vrsta stanica, u prvom redu endotelne stanice i megakariociti, a djeluje kao inhibitor faktora Xa i kompleksa tkivni faktor-FVIIa ovisno o prisutnosti faktora Xa.³²

Esencijalna svrha fibrinolitičkog sustava je otapanje fibrina putem enzima plazmina, koji u plazmi cirkulira kao neaktivni proenzim plazminogen. Konverzija plazminogena u plazmin se odvija pomoću t-PA i urokinaza aktivatora plazminogena (*engl. urokinase plasminogen activator, u-PA*), a glavna mjesta aktivacije su fibrinski polimer i receptori na površini stanica.³³ Oba proteina su inhibirana s PAI-1. U skladu s tim, fibrinolitička aktivnost ovisi o ravnoteži između opisanih faktora, gdje t-PA i u-PA potiču razgradnju fibrina, a PA-1 ju suprimira. Najvećim dijelom je upravo prekomjerno oslobađanje PAI-1 ključno za razvoj supresije fibrinolize koja nastaje u septičnog bolesnika.³⁴ Druga razina obuhvaća fibrinolitički modulator "inhibitor fibrinolize aktiviran trombinom" (*engl. thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI*). TAFI je antifibrinolitički protein koji smanjuje stvaranje plazmina, na način da uklanja lizinske ostatke iz razgrađenog fibrina koji čine mjesta aktivacije plazminogena.³⁵ Iako koagulacijski procesi u sepsi primarno imaju protektivnu ulogu sprečavanja širenja patogena kroz cirkulaciju formiranjem hemostatskih barijera i fibrinskih mreža, prekomjerno odlaganje fibrina u mikrocirkulaciji i oslabljena fibrinoliza dovode do hipoksijske tkiva i ishemije organa.³⁶

Dijagnostika

Cilj evaluacije kritično oboljelih bolesnika sa sepsom je u što ranijoj fazi bolesti identificirati one bolesnike koji će profitirati od antikoagulantne terapije.^{37,38} Budući da još uvijek ne postoji zlatni standard u dija-

TABLICA 1. BODOVNI SUSTAV ZA DISEMINIRANU INTRAVASKULARNU KOAGULACIJU MEĐUNARODNOG DUŠTVA ZA TROMBOZU I HEMOSTAZU. PREMA TAYLOR I SUR.⁴¹TABLE 1. INTERNATIONAL SOCIETY ON THROMBOSIS AND HEMOSTASIS (ISTH) OVERT DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION (DIC) SCORING SYSTEM. BASED ON TAYLOR ET AL.⁴¹

Parametar/ Parameter	Broj bodova/ Score			
	0	1	2	3
Broj trombocita/Platelet count ($\times 10^9/L$)	> 100	50 – 100	< 50	–
Razgradni produkti fibrina/Fibrin degradation products	nema povećanja /no increase	–	umjereno povećanje /moderate increase	značajno povećanje /strong increase
Produljeno protrombinsko vrijeme/ Prolonged prothrombin time (s)	< 3	> 3, < 6	> 6	–
Fibrinogen/Fibrinogen (g/L)	> 1.0	< 1.0	–	–
Ukupni zbroj bodova za DIC/Total score for DIC	≥ 5			

Kratice/Abbreviations: DIC – diseminirana intravaskularna koagulacija/ disseminated intravascular coagulation

TABLICA 2. BODOVNI SUSTAV ZA DISEMINIRANU INTRAVASKULARNU KOAGULACIJU JAPANSKOG UDRUŽENJA ZA AKUTNU MEDICINU. PREMA GANDO I SUR.⁴²TABLE 2. JAPANESE ASSOCIATION FOR ACUTE MEDICINE (JAAM) DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION (DIC) SCORING SYSTEM. BASED ON GANDO ET AL.⁴²

Parametar/ Parameter	Broj bodova/ Score			
	0	1	2	3
Broj trombocita/Platelet count ($\times 10^9/L$)	≥ 120	≥ 80, <120 ili/ or > 30% ↓/24 h	–	< 80 ili/ or > 50% ↓/24 h
Razgradni produkti fibrina/Fibrin degradation products (mg/L)	< 10	≥ 10, < 25	–	≥ 25
Protrombinsko vrijeme (vrijednost kod bolesnika/normalna vrijednost) – INR / Prothrombin time (value of patient/normal value) – INR	< 1.2	≥ 1.2	–	–
SIRS kriteriji/ SIRS criteria	0 – 2	≥ 3	–	–
Ukupni zbroj bodova za DIC/Total score for DIC	≥ 4			

Kratice/Abbreviations: DIC – diseminirana intravaskularna koagulacija/disseminated intravascular coagulation; INR – internacionalni normirajući omjer/ international normalized ratio; SIRS – sindrom sistemskog upalnog odgovora/systemic inflammatory response syndrome

TABLICA 3. BODOVNI SUSTAV ZA SEPSOM INDUCIRANU KOAGULOPATIJU MEĐUNARODNOG DUŠTVA ZA TROMBOZU I HEMOSTAZU. PREMA IBA I SUR.³⁷TABLE 3. INTERNATIONAL SOCIETY ON THROMBOSIS AND HEMOSTASIS (ISTH) SEPSIS-INDUCED COAGULOPATHY (SIC) SCORING SYSTEM. BASED ON IBA ET AL.³⁷

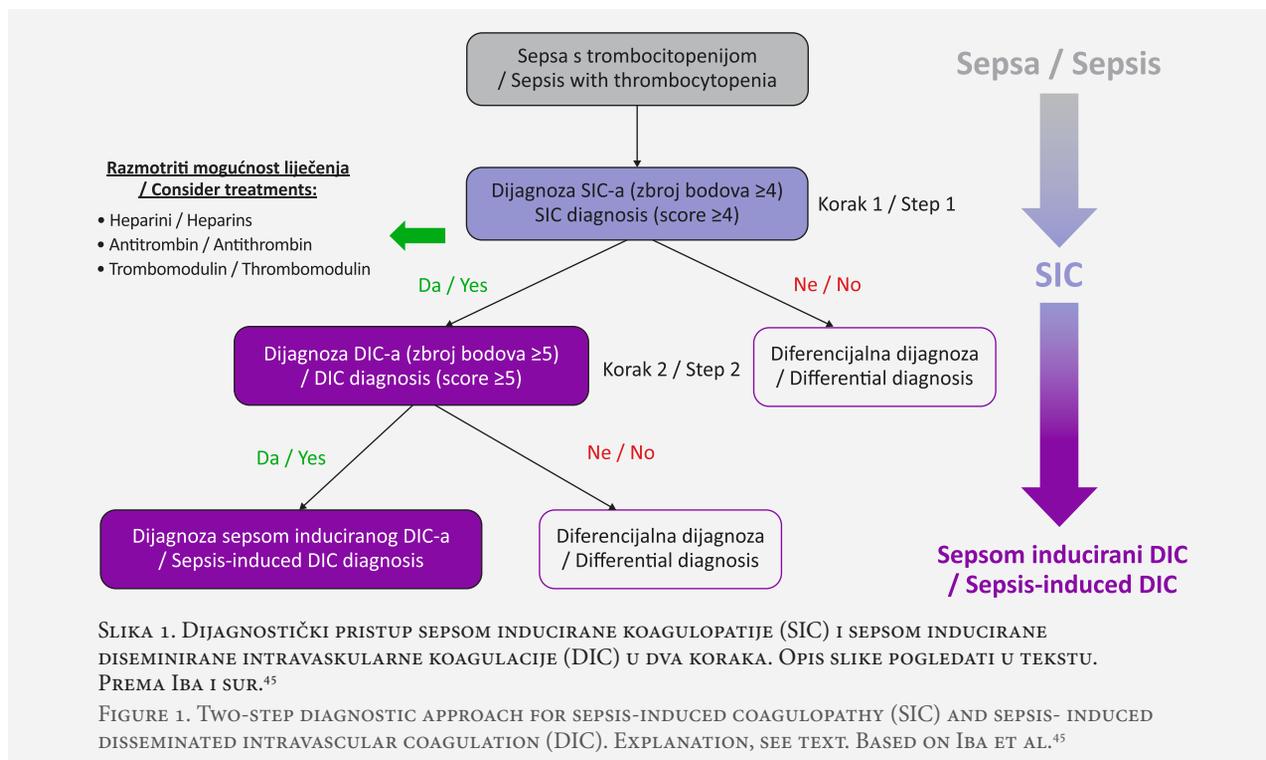
Parametar/ Parameter	Broj bodova/ Score		
	0	1	2
Broj trombocita/ Platelet count ($\times 10^9/L$)	≥ 150	< 150	< 100
Protrombinsko vrijeme – INR/ Prothrombin time – INR	≤ 1.2	> 1.2	> 1.4
SOFA zbroj bodova/ SOFA score	0	1	≥ 2
Ukupni zbroj bodova za SIC/ Total score for SIC	≥ 4		

Kratice/Abbreviations: INR – internacionalni normirajući omjer/ international normalized ratio; SIC – sepsom inducirana koagulopatija/ sepsis-induced coagulopathy; SOFA – sekvencijska procjena zatajenja organa/ sequential organ failure assessment

gnostičkom postupku SIC-a, postavljanje dijagnoze se temelji na konvencionalnim laboratorijskim mjerenjima, dijagnostičkim kriterijima za DIC i SIC te visoko-elastičnim testovima za praćenje hemostaze.

Laboratorijska procjena obuhvaća klasične koagulacijske pretrage dostupne u većini bolničkih laboratorija: broj trombocita, protrombinsko vrijeme (udjel i internacionalni normirajući omjer), razgradne produkte fibrina (*engl. fibrin degradation products, FDPs*) i fibrinogen. Pad u broju trombocita, produljeno protrombinsko vrijeme, povišene razine FDP-a (kao što su D-dimeri) i smanjene razine fibrinogena su uobičajeni abnormalni nalazi koagulacije koji prate sepsu.³⁹

S prioritetom što ranijeg otkrivanja DIC-a, ISTH i Japansko udruženje za akutnu medicinu (*engl. Japanese Association for Acute Medicine, JAAM*) oformili su ljestvice s dijagnostičkim kriterijima čiji se koncept temelji na kombinaciji rezultata koagulacijskih testova.⁴⁰ Jedan od najčešće korištenih, je “overt DIC score” iz



2001. god.⁴¹ Sastavljen je prema odredbama ISTH i integrira kriterije za utvrđivanje prisutnosti DIC-a, neovisno o patološkom stanju koje ga je uzrokovalo. Parametri koji se uzimaju za izračun bodova su: broj trombocita, razgradni produkti fibrina (D-dimeri), produženo protrombinsko vrijeme i razine fibrinogena. Zbroj bodova ≥ 5 znači dijagnozu pozitivnu za DIC (tablica 1).

Drugi sustav kriterija, dizajniran specijalno za DIC uzrokovan traumom i sepsom, plasirao je JAAM 2006. god.⁴² Razlike u odnosu na ISTH "overt DIC score" su izostavljen kriterij razine fibrinogena, dodan kriterij sindroma sistemskog upalnog odgovora (*engl. systemic inflammatory response syndrome, SIRS*) te uvođenje dinamičkih promjena broja trombocita.⁴⁰ Slijedom toga, ovaj sustav omogućuje ranije prepoznavanje koagulopatije, a time i optimalniji početak terapije. Za potvrdu dijagnoze DIC-a, usvojen je zbroj bodova ≥ 4 (tablica 2).

2017. god. ISTH je predložio novi bodovni sustav za otkrivanje koagulopatije povezane sa sepsom, poznatiji kao "SIC score" (*engl. sepsis-induced coagulopathy score*).³⁷ Cilj uvođenja dodatnog sustava bila je potreba za prognostičkim algoritmom specifičnim za koagulopatiju u sepsi prije nego nastupi progresija u DIC. Spomenuti sustav adaptiran je novoj definiciji sepse prema trećem međunarodnom konsenzusu iz 2016. god., "Sepsis-3", koji sepsi definira kao "životno ugrožavajuću organsku disfunkciju uzrokovanu disreguliranim odgovorom domaćina na infekciju."⁴³ Fokusirajući se

na karakteristike oboljelih, obuhvaća tri bodovna parametra: broj trombocita, protrombinsko vrijeme- internacionalni normirajući omjer i zbroj bodova prema ljestvici za sekvencijsku procjenu zatajenja organa (*engl. Sequential Organ Failure Assessment, SOFA*). SOFA ljestvica mjeri bodove dodijeljene prema disfunkciji četiri organska sustava (respiracijskog, kardiovaskularnog, hepatalnog i renalnog). Ukupni zbroj SIC bodova ≥ 4 se smatra potvrdom dijagnoze sepsom inducirane koagulopatije (tablica 3). Dobra prediktivna vrijednost ovih kriterija je validirana.⁴⁴

Iba i sur.⁴⁵ preporučuju dijagnostički pristup u dva koraka na temelju oba ISTH bodovna sustava, gdje je prvi korak provjera bolesnika prema "SIC score"-u, a drugi prema "overt DIC score"-u. U prvom koraku provodi se probir septičnih bolesnika s trombocitopenijom, a na drugi korak se prelazi u onih bolesnika kod kojih je zbroj SIC bodova ≥ 4 što znači pozitivan zbroj za potvrdu dijagnozu sepsom inducirane koagulopatije (slika 1).

Viskoelastični testovi, poput rotacijske tromboelastometrije (*engl. rotational thromboelastometry, ROTEM*) i tromboelastografije (*engl. thromboelastography, TEG*), koriste se u dopuni postupka dijagnostike kao indikatori aktivnosti fibrinolitičkog sustava.³⁸ Ti testovi daju cjeloviti prikaz hemostatskog procesa od stvaranja ugruška, njegove stabilizacije pa sve do razgradnje i lize ugruška.⁴⁶ U usporedbi s rezultatima standardnih testova koagulacije, ROTEM je senzitivniji u otkrivanju faze hiperkoagulacije koja se događa u ranom stadiju sepse.⁴⁷

Liječenje

Ne postoji jasno definirano liječenje koagulopatije u sepsi. Dostupno liječenje ovisi o fazi bolesti i obuhvaća antikoagulantnu terapiju u ranijem tijeku bolesti te nadoknadu trombocita i faktora koagulacije ukoliko su nastupile komplikacije vezane uz krvarenje. Trenutno važeće međunarodne smjernice kampanje za preživljavanje sepse (*engl. Sepsis Surviving Campaign, SSC*) kod bolesnika sa sepsom i septičnim šokom preporučuju samo farmakološku prevenciju duboke venske tromboze s niskomolekularnim heparinom (*engl. low molecular weight heparin, LMWH*).⁴⁸ Nešto egzaktnije su japanske smjernice SSC-a koje, uz tromboprofilaksu, ističu ranu dijagnozu sepsom inducirano DIC-a te primjenu antikoagulansa kao što su antitrombin i rekombinantni trombomodulin.⁴⁹ Međutim, početak primjene i optimalna doza antikoagulantne terapije te ciljana populacija septičnih bolesnika, ovim smjernicama nisu definirani.

Sa svrhom sprečavanja nastanka mikrotromba i progresije protrombotskog stanja, najčešće se koriste nefrakcionirani heparin (*engl. unfractionated heparin, UFH*) i LMWH. UFH u septičnih bolesnika ima protuupalna i imunomodulacijska svojstva, a antikoagulantni učinak ostvaruje vezanjem na antitrombin, pri čemu inhibira trombin i Fxa.⁵⁰ U usporedbi s UFH, LMWH antitrombotsko djelovanje manifestira kroz izraženiju inhibiciju FXa, ne zahtijeva laboratorijski monitoring i izaziva manje komplikacija vezanih za razvoj trombocitopenije i nastank spontanijih krvarenja.⁵¹ Czempik i sur.³⁸ u koagulopatiji induciranoj sepsom predlažu upotrebu visokih profilaktičkih doza LMWH, konkretno enoksaparina 30 mg sc. dva puta na dan s adaptacijom doze ovisno o bubrežnoj funkciji i rezultatima viskoelastičnih testova. Stav oko strategije liječenja koncentratom antitrombina podrazumijeva njegovu primjenu ograničenu na bolesnike s dijagnozom sepsom inducirano DIC-a, započinjanje terapije kad serumska aktivnost antitrombina padne ispod 70% te suplementaciju u dozi od 36–72 IU/kg.⁵² Testiranje rekombinantnog trombomodulina u septičnih bolesnika je pokazalo da se njegovom upotrebom smanjuje 28-dnevni mortalitet bez rizika nastanka većeg krvarenja u bolesnika kod kojih se razvila koagulopatija (definirana visokim INR-om i niskim brojem trombocita), ali ne i u onih bez koagulopatije.⁵³

Zaključak

SIC je trombo-inflamatorni odgovor domaćina na infekciju koji komplicira tijek sepse i povećava mortalitet. Zbog izostanka specifičnog testa za točnu potvrdu ili eliminaciju dijagnoze SIC-a, naglasak je na redovitom monitoringu koagulacijskog statusa. Klinička važnost opisanog termina je što ranije prepoznavanje hemostatskih poremećaja kako bi se omogućilo adekvatno liječenje prije nego što nastupi razvoj životno

ugrožavajućeg DIC-a. Trenutno je septična koagulopatija područje vrlo intenzivnog istraživanja kojim se nastoje otkriti novi dijagnostički biomarkeri i učinkovita terapija.

Rad je napravljen na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska.

LITERATURA

1. Jhang WK, Park SJ. Evaluation of sepsis-induced coagulopathy in critically ill pediatric patients with septic shock. *Thromb Haemost.* 2021;121:457–63.
2. Tsantes AG, Parastidou S, Tsantes EA, Bonova E, Tsante KA, Mantzios PG i sur. Sepsis-induced coagulopathy: an update on pathophysiology, biomarkers, and current guidelines. *Life (Basel).* 2023;13:350.
3. Popescu NI, Lupu C, Lupu F. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms. *Blood.* 2022;139:1973–86.
4. Wada H, Matsumoto T, Suzuki K, Imai H, Katayama N, Iba T i sur. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thromb J.* 2018;16:14.
5. Ohbe H, Yamakawa K, Taniguchi K, Morita K, Matsui H, Fushimi K i sur. Underlying disorders, clinical phenotypes, and treatment diversity among patients with disseminated intravascular coagulation. *JMA J.* 2020;3:321–9.
6. Adelborg K, Larsen JB, Hvas AM. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *Br J Haematol.* 2021;192:803–18.
7. White NJ. Mechanisms of trauma-induced coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:660–3.
8. Schmoch T, Möhnl P, Weigand MA, Briegel J, Bauer M, Bloos F i sur. The prevalence of sepsis-induced coagulopathy in patients with sepsis – a secondary analysis of two German multicenter randomized controlled trials. *Ann Intensive Care.* 2023;13:3.
9. Tanaka C, Tagami T, Kudo S, Takehara A, Fukuda R, Nakayama F i sur. Validation of sepsis-induced coagulopathy score in critically ill patients with septic shock: post hoc analysis of a nationwide multicenter observational study in Japan. *Int J Hematol.* 2021;114:164–71.
10. Iba T, Levy JH, Raj A, Warkentin TE. Advance in the management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Clin Med.* 2019;8:728.
11. Iba T, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Anesthesiology.* 2020;132:1238–45.
12. Pawlinski R, Mackman N. Cellular sources of tissue factor in endotoxemia and sepsis. *Thromb Res.* 2010;125(Suppl 1):S70–3.
13. Gruda MC, Ruggeberg KG, O'Sullivan P, Guliasvili T, Scheirer AR, Golobish TD i sur. Broad adsorption of sepsis-related PAMP and DAMP molecules, mycotoxins, and cytokines from whole blood using CytoSorb® sorbent porous polymer beads. *PLoS One.* 2018;13:e0191676.
14. Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46:89–95.
15. Denning NL, Aziz M, Gurien SD, Wang P. DAMPs and NETs in sepsis. *Front Immunol.* 2019;10:2536.

16. Beattie G, Cohan C, Miraflor E, Brigode W, Victorino GP. Protective effect of phosphatidylserine blockade in sepsis induced organ dysfunction. *Surgery*. 2019;166:844–8.
17. Vardon-Bounes F, Ruiz S, Gratacap MP, Garcia C, Payrastré B, Minville V. Platelets are critical key players in sepsis. *Int J Mol Sci*. 2019;20:3494.
18. Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J, Rigotherier C, Combe C, Ouattara A i sur. Blood platelets and sepsis pathophysiology: a new therapeutic prospect in critically ill patients? *Ann Intensive Care*. 2017;7:115.
19. Shannon O. The role of platelets in sepsis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;5:27–37.
20. Gonzalez DA, Kumar R, Asif S, Bali A, Dang AK. Sepsis and thrombocytopenia: a nowadays problem. *Cureus*. 2022;14:e25421.
21. Dolmatova EV, Wang K, Mandavilli R, Griendling KK. The effects of sepsis on endothelium and clinical implications. *Cardiovasc Res*. 2021;117:60–73.
22. van Hinsbergh VW. Endothelium—role in regulation of coagulation and inflammation. *Semin Immunopathol*. 2012;34:93–106.
23. Madoiwa S. Recent advances in disseminated intravascular coagulation: endothelial cells and fibrinolysis in sepsis-induced DIC. *J Intensive Care*. 2015;3:8.
24. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA i sur. The endothelium in sepsis. *Shock*. 2016;45:259–70.
25. Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J Thromb Haemost*. 2019;17:283–94.
26. Allen KS, Sawheny E, Kinasewitz GT. Anticoagulant modulation of inflammation in severe sepsis. *World J Crit Care Med*. 2015;4:105–15.
27. Giustozzi M, Ehrlicher H, Bongiovanni D, Borovac JA, Guerreiro RA, Gąsecka A i sur. Coagulopathy and sepsis: pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Blood Rev*. 2021;50:100864.
28. Azuhata T, Hayakawa M, Maekawa K, Komatsu T, Kuwana T, Kawano D i sur. Supernormal antithrombin activity is an independent predictor of in-hospital mortality in patients with sepsis: a retrospective observational study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620912827.
29. Eliwan H, Omer M, McKenna E, Kelly LA, Nolan B, Regan I i sur. Protein C pathway in paediatric and neonatal sepsis. *Front Pediatr*. 2022;9:562495.
30. Stojanovski BM, Pelc LA, Zuo X, Di Cera E. Zymogen and activated protein C have similar structural architecture. *J Biol Chem*. 2020;295:15236–44.
31. Griffin JH, Zlokovic BV, Mosnier LO. Activated protein C: biased for translation. *Blood*. 2015;125:2898–907.
32. Mast AE. Tissue factor pathway inhibitor: multiple anticoagulant activities for a single protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:9–14.
33. Flick MJ, Bugge TH. Plasminogen-receptor KT: plasminogen activation and beyond. *J Thromb Haemost*. 2017;15:150–4.
34. Gando S. Role of fibrinolysis in sepsis. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39:392–9.
35. Sillen M, Declerck PJ. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI): an updated narrative review. *Int J Mol Sci*. 2021;22:3670.
36. Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28:227–36.
37. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017;7:e017046.
38. Czempik PF, Wiórek A. Management strategies in septic coagulopathy: a review of the current literature. *Healthcare (Basel)*. 2023;11:227.
39. Scully M, Levi M. How we manage haemostasis during sepsis. *Br J Haematol*. 2019;185:209–18.
40. Iba T, Umemura Y, Watanabe E, Wada T, Hayashida K, Kushimoto S. Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy. *Acute Med Surg*. 2019;6:223–32.
41. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001;86:1327–30.
42. Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K i sur. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med*. 2006;34:625–31.
43. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M i sur. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801–10.
44. Yamakawa K, Yoshimura J, Ito T, Hayakawa M, Hamasaki T, Fujimi S. External validation of the two newly proposed criteria for assessing coagulopathy in sepsis. *Thromb Haemost*. 2019;119:203–12.
45. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17:1989–94.
46. Scarlatescu E, Juffermans NP, Thachil J. The current status of viscoelastic testing in septic coagulopathy. *Thromb Res*. 2019;183:146–52.
47. Davies GR, Lawrence M, Pillai S, Mills GM, Aubrey R, Thomas D i sur. The effect of sepsis and septic shock on the viscoelastic properties of clot quality and mass using rotational thromboelastometry: a prospective observational study. *J Crit Care*. 2018;44:7–11.
48. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C i sur. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47:1181–247.
49. Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoue S, Iba T i sur. The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care*. 2021;9:53.
50. Fu S, Yu S, Wang L, Ma X, Li X. Unfractionated heparin improves the clinical efficacy in adult sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2022;22:28.
51. Li X, Liu Z, Luo M, Xi Y, Li C, Wang S i sur. Therapeutic effect of low-molecular-weight heparin on adult sepsis: a meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021;10:3115–27.
52. Akahoshi T, Kaku N, Shono Y, Yamamoto Y, Takahashi K, Iyonaga T i sur. Impact of antithrombin activity levels following recombinant antithrombin gamma therapy in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296221135790.
53. Valeriani E, Squizzato A, Gallo A, Porreca E, Vincent JL, Iba T i sur. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-associated coagulopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1618–25.



Case report | Prikaz slučaja

Anticoagulation in patients with traumatic brain injury

Antikoagulacija kod bolesnika s traumatskom ozljedom mozga

Peter Poredoš¹ , Primož Gradišek¹

¹ Klinični odjel za anesteziologiju i intenzivnu terapiju operacijskih struka, Sveučilišni klinički centar Ljubljana, Slovenija

Descriptors

TRAUMATIC BRAIN INJURY;
PHARMACOLOGICAL THROMBOPROPHYLAXIS;
ANTICOAGULATION THERAPY;
RISK OF VENOUS THROMBOEMBOLISM;
INTRACRANIAL HEMORRHAGE PROGRESSION

Deskriptori

OZLJEDA MOZGA;
FARMAKOLOŠKA TROMBOPROFILAKSA;
ANTIKOAGULACIJSKA TERAPIJA;
VENSKA TROMBOZA;
INTRAKRANIJALNO KRVARENJE

SUMMARY. The incidence of venous thromboembolic events in trauma patients is highest during the first few days following hospitalization, and traumatic brain injury (TBI) represents an independent risk factor for venous thromboembolism (VTE). Up to 58% of patients with TBI may develop VTE in the absence of any form of prophylaxis and up to 30% with only mechanical prophylaxis. The time to resume or initiate pharmacological thromboprophylaxis (PTP) following TBI is controversial and depends on the evolution of intracranial hematoma on the follow-up head CT scan and the risk of further progression of hematoma. Spontaneous progression of hematoma (without PTP) was seen in 5 – 32% of patients, predominantly in patients with intraparenchymal contusion or intraventricular hemorrhage. In patients with stable intracranial hematoma on follow-up head CT scan PTP should be started within 24–48h, whereas therapeutic doses of anticoagulant drugs should be delayed for at least 12 days. The initiation of PTP during the first 3 days after the urgent surgical intervention is associated with increased risk of repeated neurosurgery, and is therefore not advised. The use of low molecular weight heparin has been associated with lower rates of heparin-induced thrombocytopenia, intracranial hematoma expansion and lower incidence of VTE compared to unfractionated heparin. Prophylaxis with unfractionated heparin may be the preferred agent in high-risk patients with expanding hemorrhagic TBI lesions. Because of low quality of data in the literature guidelines regarding the optimal time to PTP, agent and dose remain vague.

SAŽETAK. Učestalost venske tromboembolije (VTE) kod pacijenata s traumatskim ozljedama najveća je tijekom prvih dana hospitalizacije, pri čemu traumatska ozljeda mozga (TBI) predstavlja neovisni čimbenik rizika za razvoj VTE. Kod bolesnika s TBI se u nedostatku profilakse VTE može razviti u 58% slučajeva, dok se primjenom samo mehaničke profilakse incidencija razvoja VTE spušta na 30%. Vrijeme za uvođenje farmakološke trombopofilakse (PTP) nakon TBI je kontroverzno te ovisi o evoluciji intrakranijskog hematoma na kontrolnom CT-u glave i riziku njegove daljnje progresije. Spontana progresija hematoma (bez PTP) uočena je u 5 – 32% bolesnika, većinom onih s intraparenhimalnom kontuzijom ili intraventrikularnim krvarenjem. Kod bolesnika sa stabilnim intrakranijskim hematomom na kontrolnom CT-u glave PTP treba započeti unutar 24 – 48 sati, dok terapijske doze antikoagulantnih lijekova treba odgoditi za najmanje 12 dana. Početak PTP-a tijekom prva tri dana nakon hitne kirurške intervencije povezan je s povećanim rizikom od ponovnog neurokirurškog zahvata, te se stoga ne savjetuje. Primjena heparina niske molekularne težine povezana je s nižim stopama trombocitopenije izazvane heparinom, širenjem intrakranijskog hematoma i manjom incidencijom VTE u usporedbi s nefrakcioniranim heparinom. Profilaksa nefrakcioniranim heparinom može biti preferirano sredstvo kod visokorizičnih bolesnika s ekspanzivnim hemoragičnim TBI lezijama. Zbog nedostatnih pouzdanih literaturnih podataka, smjernice o optimalnom vremenu do PTP-a, agensu i dozi ostaju nejasne.

Among all injured patients, the prevalence of traumatic brain injury (TBI) is approximately 20% (1). Venous thromboembolism (VTE) has long been recognized as a common complication in patients with TBI. Lack of mobility and delay to administration of pharmacological thromboprophylaxis (PTP) against VTE contribute to this high incidence, with time to initiation of PTP being the most readily modifiable risk factor. Besides the risk of VTE due to trauma, many patients present with higher VTE risk due to comorbidities (valve prosthesis, arrhythmias, hypercoagulable states).

The predicted risk for intracranial injury exacerbation has limited the use of early anticoagulation in the trauma patient with head injuries (2). Guidelines regarding the optimal time for VTE prophylaxis remain vague (3).

Consequently, the initiation of PTP is based on individual case-by-case decisions or single-centre protocols that orientate on imaging findings, clinical examination or the physicians' experience (4). There is wide variability in practice regarding timing to start with PTP in patients with TBI. One of national surveys showed that 50% of respondents considered their practice on PTP in patients with TBI to be too conservative and 52% of included centers had no standardized protocols (5).

✉ Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. Peter Poredoš, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-5258-443X>
Klinički odjel za anesteziologiju i intenzivnu terapiju operacijskih struka,
Sveučilišni klinički centar Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija,
e-pošta: peter.poredos@kclj.si

Consequently, the main question remains: what is the balance between the incidence and complications of VTE in TBI patients on one side and risks of PTP on the other?

Venous thromboembolic risk in patients with traumatic brain injury

The association between injury and venous thromboembolic events is well recognized. The reported incidence of VTE after trauma varies from 6% to 58%. The incidence of VTE depends upon the patient characteristics, the nature of the injuries, the method of detection and the type of VTE prophylaxis (if any) used in the study population. Clinically significant PE has been reported in about 2% of major trauma patients with an associated mortality rate of 11% to 43% (6, 7).

Thirty-seven percent of pulmonary embolisms (PEs) in trauma patients occur in the first 4 days post-injury (8), and as many as 6% of PEs occur within 24 hours postinjury (9). Therefore, the patients would benefit from early thromboprophylaxis.

Traumatic brain injury has been identified as an independent risk factor for the development of VTE, which significantly deteriorates patient outcomes (10). Up to 58% of patients with isolated TBI without any thromboprophylaxis (mechanical or pharmacological) suffer from VTE (6). An association between the head injury severity and the risk of VTE has been shown: in patients with head/neck abbreviated injury scores (H/N AIS) of >2 the risk of VTE has been 2.5 times the risk compared to patients with H/N AIS ≤2 (11). Likewise, delaying the administration of PTP for more than 72 h has been shown to be an independent risk factor for VTE complications and mortality (12). Delaying VTE prophylaxis from 48 hours to 96 hours postinjury increases the risk of VTE by three times (13). Denson with colleagues showed a trend of increasing deep venous thrombosis (DVT) risk with increasing time to initiation of prophylaxis. The absolute risk of DVT increased from 3.6% in <24 hours group to 4.5% in 24 hours to <48 hours to 15.4% in >48 hours (14). Despite the use of mechanical and PTP a three- to fourfold increase in the DVT risk in patients with TBI was found (10).

Increased risk of DVT formation among patients with TBI can be explained by several causative mechanisms. Trauma induced coagulopathy has bimodal characteristics with initial hypocoagulopathy followed by a hypercoagulable state, leading to VTE and multi-organ failure (MOF) (15). Blood-brain barrier disruption and microvascular injury is followed by the release of procoagulant tissue factors from damaged brain parenchyma. Immobilization, activation of the extrinsic pathway, and elevated plasma levels of von Willebrand Factor are additional factors (16).

As duplex ultrasound screening and CT angiography are only performed in patients with high clinical suspi-

cion of DVT and PE, the actual incidence of VTE may be underestimated. Consequently, clinically inapparent VTE events may be missed. Several studies identified patients that were at greatest risk for thromboembolic events and had the greatest potential to benefit from aggressive PTP. Factors associated with a higher risk of VTE included age, type of injury, length of stay, ventilator days, and other comorbidities. High-risk patients with TBI underwent weekly low-extremity venous duplex color-flow Doppler imaging (CFDI) surveillance (15) and the scan was positive for VTE in 25% of them. In comparison, VTE was diagnosed in 2% of all trauma patients and the incidence in trauma high-risk group was 18%. Among the patients with VTE and TBI 59% DVTs were diagnosed in the lower extremity above knee and 22% below knee. The rest of the patients (19%) had thrombosis in the subclavian vein. Femoral venous access was associated with significantly higher incidence of DVT, but with no PEs. An increased incidence of DVT was found in patients with intraparenchymal hemorrhage compared to patients with extra-axial hematomas. No associations between the incidence of VTE and AIS of the head or GCS on presentation were found. All patients received intermittent pneumatic compression device and 42% of patients received low-molecular weight heparin (LMWH) (15).

TBI patients diagnosed with VTE have a significantly longer ICU length-of-stay and an increased number of ventilator days (14). These data indicate the need for VTE surveillance in a population that is at great risk for VTE, especially those with intra-axial hematomas and potential long-term ICU stays.

Progression of intracranial hemorrhage in traumatic brain injury

The main concern associated with an early start of the prophylactic anticoagulation is a progression of the intracranial hemorrhage (ICH). It has been shown that there is a high likelihood of hematoma progression (expansion) already prior to the beginning of PTP: up to 45.9% of all TBI patients showed a spontaneous expansion of the hematoma (17). In another study, in patients with different types of intracranial hemorrhages, a spontaneous progression of hematoma was seen in 5 – 32% of patients, more in patients with intraparenchymal contusion or intraventricular hemorrhage (18). These high rates might be the consequence of frequent development of posttraumatic coagulation disorder in patients with isolated TBI, which significantly increases the risk of ongoing bleeding in the early phase after trauma (19). In addition, a subarachnoid hemorrhage has been found as a strong risk factor for spontaneous hematoma progression (in up to 56.5% of patients) (20).

After the initiation of VTE prophylaxis, the progression of hematoma was seen in up to 4 % of patients,

independently from the timing of VTE prophylaxis initiation. Craniotomies for emergent evacuation of acute ICH were performed in up to 8% of patients prior to the initiation of VTE prophylaxis. Following VTE prophylaxis, no patients required craniotomy in the early or late treatment groups (18).

Despite above stated data hematoma progression after initiation of PTP still remains a great concern. In a retrospective multicenter study, including more than 1200 patients with ICH, a hemorrhage progression was found in 14.5% of patients after initiating LMWH and 4.1% of those patients required neurosurgical intervention. Authors concluded that the safety of LMWH for VTE prophylaxis in patients with brain injury cannot be confirmed and the risk of using LMWH may exceed its benefit (21). On the contrary, other studies report that early VTE prophylaxis within the first 48 h after trauma is safe if the size of the hematoma in repeated head CT scans remains stable (22). Frisoli and colleagues reported radiographic expansion rates of ICH in 18% versus 17%, in the early (PTP within 24 h) versus the delayed cohort (48 h), consequently (23). In a study of Störmann and colleagues no significant differences in the rates of ICH expansion were found between the early, intermediate and late group. These numbers indicate that even an early initiation of VTE prophylaxis within the first 24 h of the clinical course in patients with severe TBI does not significantly increase the risk of bleeding progression compared to PTP started later. Risk factors associated with bleeding progression after the initiation of PTP included increasing age, male sex, head AIS and subarachnoid bleeding. Therefore, these patients need to be carefully clinically and radiologically monitored for signs of hematoma progression. Nevertheless, the time of PTP initiation was not proven to be a risk factor for intracranial bleeding progression in the context of the studies (17).

Venous thromboembolic prophylaxis after traumatic brain injury

Prophylaxis against thromboembolic complications is of utmost importance in all trauma patients and it has been shown to reduce the rate of VTE, in particular if started within the first 72 h after the injury (24). The first measures for prevention of VTE include mechanical methods (graduated compression stockings and intermittent pneumatic compression devices). The data on their efficacy are less compelling, although they are attractive because of the low rate of associated complications. An incidence of VTE in patients with isolated TBI has been reduced with the use of above-mentioned devices, however the data is scarce (14). In a small study the efficacy of pneumatic leg compression has been shown only in patients with TBI (7).

The effectiveness of mechanical thromboprophylaxis methods is significantly increased with the addi-

tion of PTP. It was shown that the VTE rate in patients with severe head trauma who were treated also with PTP was reduced below 10% (25), with the use of enoxaparin the rate of PE was 0% (26).

Optimal timing of PTP initiation has been controversially discussed in the literature. In 2018, Hachem (25) noticed that PTP in severe TBI is often delayed by more than three days after injury. Numerous clinical studies have demonstrated that an early beginning of pharmacotherapy significantly reduces the rate of VTE in TBI patients by approximately 50% (27). Byrne et al. conducted a retrospective cohort study in patients with severe TBI (22). Administration of VTE prophylaxis within 72 h of trauma was associated with lower rates of both pulmonary embolism (OR, 0.48; 95% CI, 0.25–0.91) and deep vein thrombosis (OR 0.51; 95% CI, 0.36–0.72), but there was no increase in risk of late neurosurgical intervention or death when compared with late prophylaxis (after 72 h). Retrospective studies showed that late prophylaxis (>72 h) is associated with higher VTE rate in patients with moderate-to-severe TBI, higher rate of tracheostomy, longer duration of mechanical ventilation and stay in the hospital, lower discharge Glasgow coma scale; however, there was no difference in survival between early (>72 h) and late group (28).

Margolick with colleagues in their systematic review recommend that administering PTP after 24 h following injury may be safe in low-risk TBI patients and stable radiographic findings (29). Störmann (17) found out, that even in patients with severe TBI, the administration of LMWH within 24 h did not increase the frequency of bleeding progression compared to the later initiation of PTP. Besides this, administration of PTP during the first 24 h after trauma significantly reduces the rate of VTE events in TBI patients (30). Despite combined mechanical and PTP, the rate of thromboembolic events in TBI patients remained high (31) if the PTP was administered > 24h. For these reasons, early start of PTP after trauma seems to be of utmost importance.

Most of the authors studied only patients with low hemorrhage risk according to the modified Berne-Norwood criteria (26): patients with stable hemorrhagic lesions (no increase in size or number of lesions between admission and follow-up CT scan at 24h). Also, Rivas with colleagues found that early PTP is not associated with progression of ICH or need for neurosurgical intervention in patients with blunt TBI, however the authors emphasized the importance of a stable follow-up head CT, which was performed 6 hours following injury (32). Another emphasis has been put on the discussion about the initiation of PTP with the neurosurgical consultant (12).

Patients who undergo urgent neurosurgical interventions for TBI are typically considered to be at a high risk of developing VTE. Byrne with colleagues showed in a multicentric study on 4951 patients that

early PTP was associated with reduced risk of thromboembolism. However, earlier initiation of prophylaxis was associated with increased risk of repeated neurosurgery. During the first 3 days, each additional day of prophylaxis delay was associated with a 28% decrease in odds of repeated neurosurgery (OR, 0.72 per day). After 3 days, each additional day of prophylaxis delay was associated with an additional 15% decrease in odds of repeated neurosurgery (OR, 0.85 per day). Authors advised a caution with the initiation of PTP particularly during the first 3 days after the initial surgical intervention (33).

In patients with hemorrhage progression on initial follow-up head CT PTP itself is associated with a 13-fold increased odds of further hemorrhage progression, which can be clinically significant (need for craniotomy/craniectomy or drop in GCS ≥ 2). The timing of prophylaxis (before or after 72h) was not found to be associated with subsequent hematoma progression (34). Nonetheless, this high-risk group is the most challenging to manage. Because many such patients are excluded from studies, there are very few data upon which to base a strategy. Authors of ACS TQIP best practices in the management of TBI suggest the use of retrievable inferior vena cava (IVC) filter or the routine surveillance of the lower extremity with duplex ultrasound (35).

Patients with TBI requiring VTE prophylaxis are often compared with patients undergoing elective neurosurgical procedures as they also receive PTP in the form of LMWH to prevent VTE complications. In one of the studies one group of patients received enoxaparin (within 24 hours postoperatively) and pneumatic compression device as VTE prophylaxis and the other group only pneumatic compression device. No significant difference in the postoperative incidence of ICH was found between the groups (36). The same results were found with nadroparin (37). These results suggest the ICH progression following VTE prophylaxis may be attributable to natural progression alone.

In the absence of large-scale randomized trials the choice of antithrombotic agent is largely based on physician's and institutional preference. In majority of trials LMWH (enoxaparin) and unfractionated heparin (UFH) were used. In a study by Benjamin with colleagues (12), the authors were able to demonstrate that PTP with LMWH is superior to UFH with regards to survival and prophylactic benefit. Another study showed a significantly lower rate of pulmonary embolism with LMWH compared to UFH (1.4% vs 2.4%; OR, 0.56) (38). In addition, LMWH has been associated with lower rates of heparin-induced thrombocytopenia and traumatic hematoma expansion (39). Geerts with colleagues demonstrated that patients receiving enoxaparin had a 6% rate of proximal DVT documented by venography, compared with a 15% rate in injured pa-

tients receiving low dose, unfractionated heparin as prophylaxis (40). On the other hand, UFH has a shorter half-life and is more easily reversed. Therefore, UFH may be the preferred agent in high-risk situations with expanding hemorrhagic TBI lesions. In a study by Dudley and colleagues no significant difference between enoxaparin and dalteparin was found in terms of hematoma progression or the rate of VTE (24).

What is the benefit of adjustment of LMWH dosage by anti-Xa factor trough level in plasma? A plasma trough level of >0.1 IU/mL is considered as an adequate prophylactic level. In a study on trauma patients receiving a standard prophylactic enoxaparin doses (30 mg/12h) sub-prophylactic anti-Xa troughs were noted in 83.9% of patients. To reach plasma trough levels >0.1 IU/mL an increase in enoxaparin dose to 40 mg twice daily was necessary. In the higher dose group a significantly lower VTE rate was found with no difference in hemoglobin level (41).

Vena cava filters have been placed in patients with acute proximal DVT or a recent PE who have either a contraindication to receiving anticoagulating doses of heparin, who have developed a bleeding complication while on heparin, or who have had a PE despite adequate anticoagulation (42). Routine use of IVC filters is not recommended. First, IVC filters do not prevent DVT, and, in fact encourage the development of DVT and may result in caval thrombosis and the long-term postphlebotic syndrome. Other complications with filters include migration, tilt, caval perforation and PE (43). Besides, also PE rate in injured patients is small (up to 0.13% and 0.21% in patients with risk factors) (44). Vena cava filter could be considered in a few selected patients who are considered to be at extremely high risk for VTE, who have the need for repeated surgical procedures, and who have contraindications to anticoagulation, even at prophylactic doses. They should be removed immediately when patients can safely receive PTP.

Anticoagulation therapy in patients with traumatic brain injury

The optimal initiation of therapeutic anticoagulation (TAC) or antiplatelet therapy following TBI is unclear. There is very scarce data on the resumption of therapeutic doses of antithrombotics after hemorrhagic TBI.

In one of the studies patients in the early TAC group (within seven days of injury) with UFH infusion demonstrated no clinically significant evidence of progression of ICH and none required additional neurosurgical intervention (45). Byrnes with colleagues started with TAC at least 7 days after injury (mean time to initiation of 11.9 days) and 96% of patients had stable ICH (46). On the other hand, patients with 'clinical deterioration' following TAC were associated with significantly earlier initiation of TAC (4.5 days), com-

pared to 11 days in the 'no deterioration' group (47). These findings support the initiation of TAC several days postinjury, in concurrence with vigilant monitoring of neurologic status and repeated head CT scans. In a review of literature Tykocki with colleagues found that resuming antithrombotic therapy early (3–17.5 days) after TBI may carry an acceptably low risk of hemorrhagic complications, and that the risk of complications may be lower with novel oral anticoagulants (NOACs) than with vitamin K antagonists (48). In patients with atrial fibrillation and intracerebral hemorrhage the benefits of anticoagulation therapy (reduced risk of vascular death and nonfatal stroke in high-risk patients) seemed to be greatest when it was resumed 7–8 weeks after intracerebral hemorrhage, and there was no significant increase in the risk of severe hemorrhage. Risk prediction tools (CHA2DS2-VASc and HASBLED) have not been validated for TBI patients with preinjury anticoagulation therapy. In agreement with international guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage (49), therapeutic anticoagulation may be continued after 10–14 days after TBI in patients with a stable injury and a high risk of cerebral ischemia (mechanical valve prosthesis or non-valvular atrial fibrillation and a CHA2DS2VASc score ≥ 4). In patients with moderate or low risk of thromboembolic events, it may be more appropriate to resume anticoagulation after 4–8 weeks.

There is little evidence to guide the resumption of TAC for patients who have a mechanical heart valve and concurrent TBI. Kuramatsu et al. demonstrated that the hazard ratio for restarting TAC prior to day six increased the risk for hemorrhagic complications, whereas restarting beyond day 13 resulted in less hemorrhagic complications; however, additional delay increased the risk for VTE (47).

In conclusion, patients who are 7–12 days postinjury should be considered for TAC initiation, after considering the risks and benefits of both hemorrhagic and thromboembolic complications on an individual basis. Expertise from a multidisciplinary team with experience of clinical practice should be sought. Patients with the greatest need for anticoagulation (mechanical heart valve) or antiphospholipid syndrome with recurrent thromboembolic events require earlier resumption of anticoagulation. In selected cases, heparin-bridging therapy may be considered (50).

Guidelines

The quality of the evidence for the development of guidelines for thromboembolic prophylaxis in patients with TBI is low. The majority of the studies are retrospective, with low number of patients, besides this the incidence of VTE was determined according to clinical signs and symptoms with very few studies using routine ultrasound surveillance. Given the limitations

of retrospective studies and the reliance on clinical signs and symptoms, it would be beneficial to have prospective studies with larger sample sizes and routine ultrasound surveillance to provide more robust evidence regarding the incidence of VTE and the effectiveness of thromboprophylaxis in patients after urgent neurosurgical interventions for TBI.

Brain Trauma Foundation is revising and publishing guidelines for the management of severe TBI. In their latest update in 2016 (3) they acknowledged limited evidence base for making recommendations. There was insufficient evidence to support a Level I or II recommendation for DVT prophylaxis in severe TBI patients. Level III recommendations were:

- Low molecular weight heparin or low-dose UFH may be used in combination with mechanical prophylaxis. However, there is an increased risk for expansion of intracranial hemorrhage.
- In addition to compression stockings, PTP may be considered if the brain injury is stable and the benefit is considered to outweigh the risk of increased intracranial hemorrhage. There is insufficient evidence to support recommendations regarding the preferred agent, dose, or timing of PTP for deep vein thrombosis.

A consensus of Austrian expert group in 2019 addressed the optimal timing and preferred agent for PTP in patients after hemorrhagic TBI. Firstly, authors recommended initiating thromboembolism prophylaxis 24 h after injury in patients who have a clinically and radiographically stable TBI. In addition, they recommended LMWH as the agent of choice, at a dose suitable for patients with a high risk of thrombosis (e.g., subcutaneous enoxaparin 4000 IU once daily). Secondly, should therapeutic anticoagulation be resumed after hemorrhagic TBI and when? There is insufficient evidence to support or discourage the resumption of therapeutic antithrombotic treatment following TBI and also for timing (51). Expertise from a multidisciplinary team with experience of clinical practice should be sought to guide decision making on a case-by-case basis.

A more recent clinical consensus document of the American Association for the Surgery of Trauma Critical Care Committee recommended the initiation of PTP as soon as possible following TBI (24–72 hours following admission), pending stability of intracranial/extracranial hemorrhage and in conjunction with neurosurgical consultation (52).

In 2015, the American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Project (TQIP) released guidelines on TBI management supporting consideration of VTE prophylaxis within the first 72 hours of hospitalization, following a stable head CT (35). To provide some objective assessment of the risk of progression and to guide the timing of initiation of prophylaxis,

TABLE 1. MODIFIED BERNE-NORWOOD CRITERIA

Low risk	Moderate risk	High risk
No moderate or high risk criteria	Subdural or epidural hematoma >8 mm Contusion or intraventricular hemorrhage >2 cm Multiple contusions per lobe Subarachnoid hemorrhage with abnormal CT angiogram Evidence of hematoma progression at 24 hrs	ICP monitor placement Craniotomy Evidence of progression at 72 hrs
Initiate pharmacologic prophylaxis if CT stable at 24 hrs	Initiate pharmacologic prophylaxis if CT stable at 72 hrs	Consider placement of an inferior vena cava filter

Berne and others derived the Modified Berne-Norwood criteria (Table 1) (53). Timing of prophylaxis initiation in TBI should be individualized and based on individual patient characteristics, the overall clinical context, and expert judgment.

Conclusions

Traumatic brain injury carries very high risk of venous thromboembolism, therefore thromboembolic prophylaxis should be initiated as soon as possible. Mechanical prophylactic devices should be used immediately, whereas pharmacologic thromboprophylaxis should be considered after follow-up head CT scan without hematoma progression (within 24–48 hours). The decision should be based on careful consideration of the risks of hemorrhagic progression and thromboembolic complications on an individual patient to patient basis.

There is a clear need for further randomized controlled trials to determine the optimal timing, agent, and dose for PTP in TBI. Probably, time to stabilization of hemorrhage could be the time frame for the safe initiation of PTP.

REFERENCES

- Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *J Head Trauma Rehabil* 2006;21(6):544–8.
- Kleindienst A, Harvey HB, Mater E, et al. Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2003;145:1085–90.
- Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurg* 2017;80:6–15.
- Saadeh Y, Gohil K, Bill C, Smith C, Morrison C, Mosher B, et al. Chemical venous thromboembolic prophylaxis is safe and effective for patients with traumatic brain injury when started 24 hours after the absence of hemorrhage progression on head CT. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73:426–30.
- Strollo BP, Bennett GJ, Chopko MS, Guo WA. Timing of venous thromboembolism chemoprophylaxis after traumatic brain injury. *J Crit Care* 2018;43:75–80.
- Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994;331:1601–6.
- Knudson MM, Lewis FR, Clinton A, Atkinson K, Megerman J. Prevention of venous thromboembolism in trauma patients. *J Trauma* 1994;37:480–7.
- Menaker J, Stein DM, Scalea TM. Incidence of early pulmonary embolism after injury. *J Trauma* 2007;63:620–4.
- Owings JT, Kraut E, Battistella F, Cornelius JT, O'Malley R. Timing of the occurrence of pulmonary embolism in trauma patients. *Arch Surg* 1997;132:862–7.
- Reiff DA, Haricharan RN, Bullington NM, Griffin RL, McGwin G Jr, Rue LW 3rd. Traumatic brain injury is associated with the development of deep vein thrombosis independent of pharmacological prophylaxis. *J Trauma* 2009;66:1436–40.
- Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, Morabito D, Speetzen LS. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg* 2004;240:490–6.
- Benjamin E, Recinos G, Aiolfi A, Inaba K, Demetriades D. Pharmacological thromboembolic prophylaxis in traumatic brain injuries: low molecular weight heparin is superior to unfractionated heparin. *Ann Surg* 2017;266(3):463–9.
- Nathens AB, McMurray MK, Cuschieri J, Durr EA, Moore EE, Bankey PE, et al. The practice of venous thromboembolism prophylaxis in the major trauma patient. *J Trauma* 2007;62:557–63.
- Denson K, Morgan D, Cunningham R, Nigliazzo A, Brackett D, Lane M, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with traumatic brain injury. *Am J Surg* 2007;193:380–4.
- Ley EJ, Brown CVR, Moore EE, Sava JA, Peck K, Ciesla DJ, et al. Updated guidelines to reduce venous thromboembolism in trauma patients: a Western Trauma Association critical decisions algorithm. *J Trauma Acute Care Surg* 2020; 89:971–81.
- Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS; Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. V. Deep vein thrombosis prophylaxis. *J Neurotrauma*. 2007;24(suppl 1):S32–6.
- Störmann P, Osinloye W, Freiman TM, Seifert V, Marzi I, Lustenberger T. Early Chemical Thromboprophylaxis Does not Increase the Risk of Intracranial Hematoma Progression in Patients with Isolated Severe Traumatic Brain Injury. *World J Surg*; <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05072-1>.
- Koehler DM, Shipman J, Davidson MA, Guillaumondegui O. Is Early Venous Thromboembolism Prophylaxis Safe in Trauma Patients With Intracranial Hemorrhage. *J Trauma*. 2011;70:324–9.
- Lustenberger T, Talving P, Kobayashi L, Inaba K, Lam L, Plurad D, et al. Time course of coagulopathy in isolated severe traumatic brain injury. *Injury* 2010;41:924–8.
- Tong W-S, Zheng P, Zeng J-S, Guo Y-J, Yang W-J, Li G-Y, et al. Prognosis analysis and risk factors related to progressive intracranial haemorrhage in patients with acute traumatic brain injury. *Brain Inj* 2012;26:1136–42.
- Kwiatt M, Patel MS, Ross SE, Lachant MT, MacNew HG, Och-sner MG, et al. Is low-molecular-weight heparin safe for venous thromboembolism prophylaxis in patients with trau-

- matic brain injury? A Western Trauma Association multicenter study. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73(3):625–8.
22. Byrne JP, Mason SA, Gomez D, Hoeft C. Timing of pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis in severe traumatic brain injury: a propensity-matched cohort study. *J Am Coll Surg* 2016;223:621–31.
 23. Frisoli FA, Shinseki M, Nwabuobi L, Zeng XL, Adrados M, Kanter C, et al. Early venous thromboembolism chemoprophylaxis after traumatic intracranial hemorrhage. *Neurosurgery*. 2017;81:1016–20.
 24. Dudley RR, Aziz I, Bonnici A, Saluja RS, Lamoureux J, Kalmovitch B, et al. Early venous thromboembolic event prophylaxis in traumatic brain injury with low-molecular-weight heparin: risks and benefits. *J Neurotrauma* 2010;27:2165–72.
 25. Hachem LD, Mansouri A, Scales DC, Geerts W, Pirouzmand F. Anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism following severe traumatic brain injury: A prospective observational study and systematic review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2018;175:68–73.
 26. Norwood SH, Berne JD, Rowe SA, Villarreal DH, Ledlie JT. Early venous thromboembolism prophylaxis with enoxaparin in patients with blunt traumatic brain injury. *J Trauma* 2008;65:1021–7.
 27. Nickele CM, Kamps TK, Medow JE. Safety of a DVT chemoprophylaxis protocol following traumatic brain injury: a single center quality improvement initiative. *Neurocrit Care* 2013;18:184–92.
 28. Al-Dorzi HM, Al-Yami G, Al-Daker F, Alqirnas MQ, Alhamadh MS, Khan R. The association of timing of pharmacological prophylaxis and venous thromboembolism in patients with moderate-to-severe traumatic brain injury: A retrospective cohort study. *Ann Thorac Med* 2022;17(2):102–9.
 29. Margolick J, Dandurand C, Duncan K, Chen W, Evans DC, Sekhon MS, et al. A systematic review of the risks and benefits of venous thromboembolism prophylaxis in traumatic brain injury. *Can J Neurol Sci* 2018;45:432–44.
 30. Scudday T, Brasel K, Webb T, Codner P, Somberg L, Weigelt J, et al. Safety and efficacy of prophylactic anticoagulation in patients with traumatic brain injury. *J Am Coll Surg* 2011;213:148–53.
 31. Skrifvars MB, Bailey M, Presneill J, French C, Nichol A, Little L, et al. Venous thromboembolic events in critically ill traumatic brain injury patients. *Intensive Care Med* 2017;43:419–28.
 32. Rivas L, Vella M, Ju T, Fernandez-Moure JS, Sparks A, Seamon MJ, et al. Early Chemoprophylaxis Against Venous Thromboembolism in Patients With Traumatic Brain Injury. *Am Surg* 2022;88(2):187–93.
 33. Byrne JP, Witw CD, Schuster JM, Pascual JL, Cannon JW, Martin ND, et al. Association of Venous Thromboembolism Prophylaxis After Neurosurgical Intervention for Traumatic Brain Injury With Thromboembolic Complications, Repeated Neurosurgery, and Mortality. *JAMA Surg* 2022;157(3):e215794.
 34. Levy AS, Salottolo K, Bar-Or R, Offner P, Mains C, Sullivan M, et al. Pharmacologic thromboprophylaxis is a risk factor for hemorrhage progression in a subset of patients with traumatic brain injury. *J Trauma* 2010;68(4):886–94.
 35. American College of Surgeons. ACS TQIP best practices in the management of traumatic brain injury. Chicago. 2015. <https://www.facs.org/quality-programs/trauma/tqip/center-programs/tqip/best-practice> (12 Oct 2020).
 36. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, Severi P, Pini M, D'Angelo A, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stocking alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med* 1998;339:80–5.
 37. Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CM, Koopman MM, Que GT, d'Azemar P, et al. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost* 1996;75:233–8.
 38. Byrne JP, Geerts W, Mason SA, Gomez D, Hoeft C, Murphy R, et al. Effectiveness of low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin to prevent pulmonary embolism following major trauma: a propensity-matched analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;82:252–62.
 39. Lubenow N, Hinz P, Thomaschewski S, Lietz T, Vogler M, Ludwig A, et al. The severity of trauma determines the immune response to PF4/heparin and the frequency of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:1797–803.
 40. Geerts WH, Jay RM, Code KI, Chen E, Szalai JP, Saibil EA, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med*. 1996;335:701–707.
 41. Ko A, Harada MY, Barmparas G, Chung K, Mason R, Yim DA, et al. Association Between Enoxaparin Dosage Adjusted by Anti-Factor Xa Trough Level and Clinically Evident Venous Thromboembolism After Trauma. *JAMA Surg* 2016;151(11):1006–13.
 42. Rodriguez JL, Lopez JM, Proctor MC, Conley JL, Gerndt SJ, Marx MV, et al. Early placement of prophylactic vena caval filters in injured patients at high risk for pulmonary embolism. *J Trauma* 1996;40:797–804.
 43. Rogers FB, Strindberg G, Shackford SR, Osler TM, Morris CS, Ricci MA, et al. Five-year follow-up of prophylactic vena caval filters in high-risk trauma patients. *Arch Surg* 1998;133:406–11.
 44. Tuttle-Newhall JE, Rutledge R, Hulman CS, Fakhry SM. State-wide, population-based, time-series analysis of the frequency and outcome of pulmonary embolism in 318,554 trauma patients. *J Trauma*. 1977;42:90–8.
 45. Chipman AM, Radowsky J, Vesselinov R, Chow D, Schwartzbauer G, Tesoriero R, et al. Therapeutic anticoagulation (AC) in patients with traumatic brain injuries (TBI) and pulmonary emboli (PE). *J Trauma Acute Care Surg* 2020;89:529–35.
 46. Byrnes MC, Irwin E, Roach R, James M, Horst PK, Reicks P. Therapeutic anticoagulation can be safely accomplished in selected patients with traumatic intracranial hemorrhage. *World J Emerg Surg* 2012;7:25.
 47. Kuramatsu JB, Sembill JA, Gerner ST, Sprügel MI, Hagen M, Roeder SS, et al. Management of therapeutic anticoagulation in patients with intracerebral haemorrhage and mechanical heart valves. *Eur Heart J* 2018;39:1709–23.
 48. Tykocki T, Guzek K. Anticoagulation therapy in traumatic brain injury. *World Neurosurg* 2016;89:497–504.
 49. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European stroke organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014;9:840–55.
 50. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Fraessdorf M, et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thromb Haemost* 2015;113:625–32.
 51. Wiegele M, Schöchl H, Haushofer A, Ortler M, Leitgeb J, Kwassny O, et al. Diagnostic and therapeutic approach in adult patients with traumatic brain injury receiving oral anticoagulant therapy: an Austrian interdisciplinary consensus statement. *Crit Care* 2019;23(1):62.
 52. Rappold JF, Sheppard FR, Carmichael SP, Cuschieri J, Ley E, Rangel E, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in the trauma intensive care unit: an American Association for the Surgery of Trauma Critical Care Committee Clinical Consensus Document. *Trauma Surg Acute Care Open* 2021;6(1):e000643.
 53. Pastorek RA, Cripps MW, Bernstein IH, Scott WW, Madden CJ, Rickert KL, et al. The Parkland protocol's modified Berne-Norwood criteria predict two tiers of risk for traumatic brain injury progression. *J Neurotrauma* 2014;31:1737–43.



Gastrointestinalna opstrukcija fitobezoarom uzrokovana sirovom prehranom – prikaz slučaja

Gastrointestinal obstruction with phytobezoar caused by raw food diet – case report

Nikolina Schatzl¹, Višnja Nesek Adam^{1,2,3}, Sanja Berić^{1,3}, Marija Josipović¹

¹ Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska

² Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

³ Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

Deskriptori

FITOBEZOAR; BEZOAR; MEHANIČKA OPSTRUKCIJA;
JAPANSKA JABUKA; SIROVA PREHRANA

Descriptors

PHYTOBEZOAR; BEZOAR; MECHANICAL OBSTRUCTION;
JAPANESE APPLE; RAW FOOD DIET

SAŽETAK. Fitobezoar, masa koja nastaje nepotpunim probavljanjem biljnih vlakana, može se naći u bilo kojem dijelu gastrointestinalnog sustava. Radi se o sadržaju s velikom količinom polimernih ugljikohidrata koji uzrokuju opstrukciju kod bolesnika s predisponirajućim čimbenicima (želučana operacija, neadekvatno žvakanje, gastropareza). U našem prikazu slučaja riječ je o 40-godišnjoj bolesnici na sirovoj prehrani koja se javila u hitnoj službi s grčevitim bolovima u gornjem dijelu trbuha i višestrukim epizodama povraćanja unazad 2 tjedna. Nakon inicijalnog liječenja pod dijagnozom akutne upale gušterače, dolazi do pogoršanja abdominalnih kolika te se zbog kliničkih znakova visokog ileusa indicira hitno operacijsko liječenje. Laparotomijom se nađe distendiran želudac i tanko crijevo do razine polovice jejunuma te se gastrotomijom prikažu 2 komada neprobavljene hrane promjera 10 cm. Naknadom dopunom anamneze doznaje se kako je početku simptoma prethodila konzumacija velike količine japanskih jabuka poznatih pod nazivom kaki jabuke. Komplikacije sirove prehrane, čija je ideja izostanak termičke obrade zbog denaturiranja enzima iz hrane, slabo su poznate s malo dostupnih podataka iz literature. Ipak, drugačije prehrambene navike bolesnice, posebice konzumiranje kakija koji predstavlja 29% svih uzroka bezoara, na relativno prazan želudac, opisan je kao rizičan čimbenik koji pogoduje formiranju bezoara. Tijekom obrade bolesnika s mehaničkom opstrukcijom crijeva, iako rijetko stanje, bezoari bi se trebali uzeti u obzir kod postavljanja diferencijalnih dijagnoza. Trendovi u prehrambenim navikama donose sve veći udio zainteresiranih pojedinaca za drugačije vrste dijeta koje predstavljaju nove izazove s kojima zdravstveni radnici moraju biti upoznati kako bi pravilno mogli liječiti moguće komplikacije istih.

SUMMARY. Phytobezoar, a mass formed by the incomplete digestion of plant fibers, can be found in any part of the gastrointestinal tract. It is composed of a large amount of polymeric carbohydrates that causes obstruction in patients with predisposing factors (gastric surgery, inadequate chewing, gastroparesis). In our report, a 40-year-old patient on a raw food diet was presented to the emergency department with cramping pains in the upper abdomen and multiple episodes of vomiting for the past 2 weeks. After the initial treatment for the acute pancreatitis, there was a worsening of colicky abdominal pain and due to the clinical signs of high ileus urgent surgical treatment was indicated. Laparotomy revealed a distended stomach and small intestine up to the level of half of the jejunum and gastrotomy revealed 2 pieces of undigested food with a diameter of 10 cm. After review of the anamnesis, it was found that preceding the onset of symptoms was the consumption of a large amount of Japanese apples known as kaki apples. The complications of the raw diet whose idea is the absence of heating the food due to the denaturation of enzymes are poorly known with the few available data from the literature. Nevertheless, different eating habits of patients, especially consumption of persimmons, which represents 29% of all causes of bezoars on a relatively empty stomach has been described as a risk factor that favors the formation of bezoars. During the management of patients with mechanical bowel obstruction although a rare condition bezoars should be considered in the differential diagnosis. Trends in eating habits bring an increasing share of individuals interested in different types of diets, which present new challenges that health professionals must be familiar with in order to properly treat possible complications.

Fitobezoar, masa koja nastaje nepotpunim probavljanjem biljnih vlakana, rijedak je uzrok mehaničke opstrukcije gastrointestinalnog sustava.^{1–8} Najčešće nastaje u želucu, dok se tek u 4% slučajeva spominje pronalazak bezoara u tankom crijevu.^{2–3} U čimbenike rizika ubrajaju se poremećaji pražnjenja želuca koji zahvaćaju elektromehaničku aktivnost gastrointesti-

nalnih glatkih mišića, no i sastav bezoara važan je u patogenezi nastanka. Radi se o sadržaju s velikom količinom polimernih ugljikohidrata poput celuloze,

Adresa za dopisivanje:

Nikolina Schatzl, dr. med., Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Sveti Duh 64, 10000 Zagreb, Hrvatska, e-pošta: nikolina.schatzl@gmail.com

lignina i tanina koji uzrokuju opstrukciju i kod bolesnika bez predisponirajućih čimbenika.^{1–8} Sirov način prehrane označava upotrebu svježe hrane koja je nekuhana, nepečena, nekonzervirana i neprerađena s ciljem zadržavanja njenog prirodnog stanja i zaštite biljnih enzima ne izlaganjem namirnica temperaturi iznad 48°C. Iako je prehrana sirovom hranom možda i najstariji oblik prehrane jer predstavlja ono što se jelo prije nego što je razvijena poljoprivreda, pripitomljene životinje i stvorena prerađena hrana, sirova prehrana u posljednjih je nekoliko godina postala prehrambeni trend. Unatoč tome, znanstvena literatura sadrži relativno malo podataka o prehrani sirovom hranom, posebno velikih studija o njenim učincima na zdravlje.^{9–10} Diosfirobezoar koji nastaje nakon unosa svježih japanskih jabuka, najčešći je fitobezoar opisan u literaturi s učestalošću od 29%. Klinička slika može izgledati asimptomatski ili se pak očitovati simptomima akutnog abdomena kada je indiciran kirurški zahvat.^{1–8} U ovom radu prikazat ćemo slučaj iz kliničke prakse nastao kod bolesnice na sirovoj prehrani nakon prekomjernog unosa kakija.

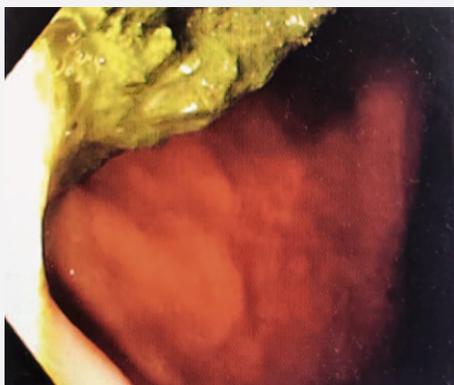
Prikaz bolesnice

Četrdesetogodišnja bolesnica s grčevitim bolovima u gornjem dijelu trbuha i višestrukim epizodama povraćanja unazad 2 tjedna, oslabljenog apetita i uredno formiranih stolica primljena je u hitnoj službi. U povijesti bolesti izdvaja se učinjeno laparoskopsko odstranjenje jajnika, no bez drugih pridruženih bolesti i kronične terapije. Unazad 6 godina bolesnica se hrani isključivo sirovom hranom koja uključuje voće, povrće, orašaste plodove, cjelovite žitarice, mahunarke i sjemenke. Bolesnica je uredne osteomuskularne građe, tjelesne težine 60 kg i visine 170 cm, što čini uredan indeks tjelesne mase (*engl. body mass indeks* (BMI)) od 20,76 kg/m². Kliničkim pregledom palpira se mekan abdomen s čujnom peristaltikom, no difuzno bolan. Tijekom inicijalne obrade u laboratorijskim nalazima (tablica 1) ističu se leukocitoza (11,93 x 10⁹/L) uz povišene vrijednosti amilaza (256 U/L) i lipaza (283 U/L) u serumu te uredni testovi jetrene i bubrežne funkcije, proteinogram, lipidogram i elektrolitski status. Kompjutoriziranom tomografijom (CT) abdomena nađen je želudac ispunjen sadržajem uz hipertrofiju nabora i polipoidnu transformaciju stijenke velike krivine te cirkumferentno zadebljana stijenka antruma, uz nalaz žučnih vodova koji je zahtijevao dodatnu procjenu. Jejunum je opisan kao distendiran i ispunjen tekućinom uz naglašenije pravilne zadebljane sluzničke nabore te fiksiran uz descedentni dio dudodenalnog vijenca pri donjem koljenu. Pod dijagnozom akutne upale gušterače započelo se s liječenjem koje je uključivalo intravensku nadoknadu tekućine kristaloidima, suzbijanje bolova parenteralnim analgeticima, prekid peroralnog

TABLICA 1. LABORATORIJSKI NALAZI BOLESNICE KOJA JEDE ISKLJUČIVO SIROVU HRANU S KLINIČKOM SLIKOM AKUTNOG ABDOMENA UZROKOVANOG FITOBEZOAROM PO PRIJEMU U BOLNICU (20.12.) I DAN PRIJE ZAHVATA (23.12.)

TABLE 1. LABORATORY FINDINGS OF THE RAW FOOD EATER WITH CLINICAL PICTURE OF ACUTE ABDOMEN CAUSED BY PHYTOBEZOAR AT THE DAY OF ADMISSION TO THE HOSPITAL (20.12.) AND THE DAY BEFORE SURGERY (23.12.)

Laboratorijski parametri Laboratory parameters	20.12.	23.12.	Referentne vrijednosti Reference values
Leukociti /Leukocytes	11,93	9,78	(3,40~9,70) 10 ⁹ /L
Hemoglobin /Haemoglobin	149	139	(119~157) g/L
Hematokrit /Hematocrit	0,45	0,41	(0,36~0,47) L/L
Aspartat aminotransferaza /Aspartate transaminase	19	14	(8~30) U/L
Alanin aminotransferaza /Alanine transaminase	15	7	(10~36) U/L
Gama glutamiltransferaza /Gamma glutamyl transferase	8	7	(9~35) U/L
Alkalna fosfataza /Alkaline phosphatase	63	45	(60~142) U/L
Glukoza u krvi /Blood glucose	5,1	5,0	(4,4~6,4) mmol/L
Ureja/Urea	5,1		(2,8~8,3) mmol/L
Kreatinin/Creatinine	71		(49~90) μmol/L
Albumini/Albumins	42		(42~51) g/L
Globulini/Globulins	25		(22~42) g/l
Ukupni proteini /Total proteins	67		(66~81) g/L
Željezo/Iron	11,4		(8,0~30,0) μmol/L
Kolesterol /Cholesterol	4,12		(<5,00) mmol/L
Trigliceridi /Triglycerides	0,91		(<1,70) mmol/L
Amilaza/Amylase	256	113	(23~91) U/L
Lipaza/Lipase	283	68	(13~60) U/L
Natrij/Sodium	135	136	(137~146) mmol/L
Kalij/Potassium	4,2	3,9	(3,5~4,7) mmol/L
C-reaktivni protein /C-reactive protein	5,4	29,3	(<5,0) mg/L
Vitamin B12 /vitamin B12		264,5	(133,0~675,0) pmol/L
Folna kiselina /Folic acid		37,9	(7,0~45,1) nmol/L



SLIKA 1. NALAZ GASTROSKOPIJE NA DAN ZAHVATA (24.12.): U ŽELUCU OBILNO I DALJE KRUTE HRANE, ALI SE VIDE UREDNI ANTRUM I PILORUS.

FIGURE 1. ENDOSCOPY VIEW OF THE STOMACH AT THE DAY OF SURGERY (24.12.): STOMACH FILLED WITH SOLID FOOD BUT NORMAL ANTRUM AND PYLORUS.

unosa i rasterećenje želuca nazogastričnom sondom uz serijske snimke nativnog abdomena. Četvrti dan hospitalizacije dolazi do pogoršanja abdominalnih kolika, kliničkog nalaza napetog i difuzno osjetljivog abdomena s patološkom peristaltikom u smislu pretakanja. Ponovljenom obradom gastroskopijom se ustvrdi obilno krute hrane u želucu (slika 1), a na nativnom rendgenu abdomena opisuje se distenzija oralnih vijuga jejunuma širine do 3,3 cm s aerolikvidnim razinama (slika 2) te se zbog kliničke slike visokog ileusa indicira hitno operacijsko liječenje. Eksplorativnom laparotomijom nađe se distendiran želudac i tanko crijevo do razine polovice jejunuma, bez znakova strangulacije i priraslica. U želucu se palpiraju velika solidna pomična tijela bez mogućnosti pasaže kroz pilorus koja čine intraluminalnu opstrukciju (slika 3). Gastrotomijom na antrumu prikažu se dva komada neprobavljene hrane promjera 10 cm (slika 4), a jejunotomijom se pronađu dva tijela promjera 5 cm koja su uzrok ileusa te se odstrane. Naknadom dopunom anamneze doznaje se kako je početku simptoma prethodila konzumacija velike količine japanskih jabuka, voća iz porodice Diospyros koje se veže uz mogućnost nastanka fitobezoara. Rani poslijeoperacijski tijek je uredan uz brzo uvođenje peroralnog unosa te se bolesnica 5. poslijeoperacijski dan otpušta na kućno liječenje. Na ambulatnoj kontroli bolesnica se žalila na povremene bolove u crijevima, no kliničkim pregledom utvrđen je mekan i bezbolan trbuh čujne peristaltike i urednog cijeljenja rane.

Rasprava

Pokret sirove prehrane, započet još početkom 19. stoljeća s ciljem očuvanja organizma od bolesti, a svojim temeljnim postulatima neizravno ograničava kalorijski unos, pretpostavlja aktivan način života i time



SLIKA 2. NATIVNA SNIMKA ABDOMENA NA DAN ZAHVATA (24.12.): DISTENZIJA ORALNIH VIJUGA JEJUNUMA, SREDNJEG ABDOMENA, ŠIRINE DO 3,3 CM S AEROLIKVIDNIM RAZINAMA, UPUĆUJE NA OPSTRUKCIJU VIJUGA JEJUNUMA I ZNAKOVE VISOKOG ILEUSA.

FIGURE 2. NATIVE X-RAY OF THE ABDOMEN AT THE DAY OF SURGERY (24.12.): DISTENSION OF THE ORAL LOOPS OF THE JEJUNUM, MIDDLE ABDOMEN, WIDTH UP TO 3,3 CM WITH AEROLIQUID LEVELS, INDICATES OPSTRUCTION OF THE JEJUNUM AND SIGNS OF HIGH ILEUS.

ograničava porast tjelesne težine što je vidljivo iz navedenog prikaza slučaja.¹¹ Prehrambeno ponašanje slično je kao kod veganske prehrane s kojom imaju gotovo iste ciljeve, no razlikuju se u načinu konzumacije i razlozima zbog kojih se neka hrana ne smatra prihvatljivom.^{9–11} U slučaju prehrane bez namirnica životinjskog podrijetla, nemoguće je zadovoljiti dnevne potrebe za vitaminom B12 što dovodi do rizika za razvoj deficijencije koja uzrokuje megaloblastičnu anemiju, oštećenje bijele tvari kralježnične moždine i mozga te perifernu neuropatiju. Ostali hranjivi sastojci koji su slabo zastupljeni u veganskoj prehrani ili imaju nisku bioraspoloživost su vitamin D, ω-3 polinezasićene masne kiseline, kalcij, cink i željezo, dok je o izvorima esencijalnih aminokiselina nužno voditi računa uvrštavanjem namirnica u prehranu poput zelenog graška koji osigurava veliku količinu lizina, metionina i treonina.¹² O pozitivnom utjecaju povrtnih i voćnih sokova na kardiovaskularne čimbenike rizika, poput smanjenja krvnog tlaka i poboljšanja lipidnog profila, provedena su brojna istraživanja. Polifenoli se smatraju glavnim sastojkom voćnog soka koji uzrokuje smanjenje krvnog tlaka, dok u soku od povrća nitrati i minerali preuzimaju ulogu antihipertenziva. Osim svojim antioksidativnim i protuupalnim učincima, kao mehanizam djelovanja sirovo konzumiranih fitokemikalija koje doprinose zaštiti kardiovaskularnog sustava spominje se i inhibicija agregacije trombocita.¹³ Uz prehrambene navike poklonici sirove prehrane slijede

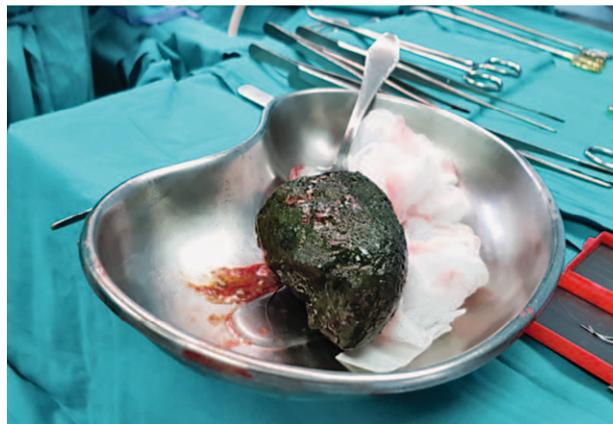


SLIKA 3. LAPAROTOMIJSKI NALAZ DISTENDIRANOG ŽELUCA S POMIČNIM KRUTIM KONGLOMERATOM, BEZ MOGUĆNOSTI PASAŽE KROZ PILORUS.

FIGURE 3. LAPAROTOMY FINDING OF THE DISTENDED STOMACH WITH SOLID MOVABLE CONCRETION WITHOUT THE POSSIBILITY OF PASSAGE THROUGH THE PYLORIC SPHINCTER.

sveobuhvatnu životnu filozofiju vraćanja prirodi do te mjere da odbacuju suvremenu medicinu kao relevantnu na taj način izlažući svoje zdravlje opasnosti.⁹ Komplikacije sirove prehrane slabo su poznate s malo dostupnih podataka iz literature. Ipak, konzumiranje sirovih japanskih jabuka na relativno prazan želudac što se dogodilo kod naše bolesnice, može dovesti do stvaranja konglomerata koji se kontinuiranim unošenjem hrane bogate celulozom i drugim teže probavljivim sastavnicama spajaju proteinima, sluzi i pektinom u krute bezoare.¹

Podrijetlo riječi bezoar nalazi se u perzijskom “*pad-zahr*” što označava protuotrov jer su se tvrdim konglomeratima nađenim u probavnoj cijevi žrtvovanih životinja još prije 3000 godina pridavala ljekovita svojstva smatrajući da mogu spriječiti otrovanja te liječiti gubu, ospice, koleru i depresiju.⁵ Bezoare razlikujemo prema njihovom sastavu pa se tako osim fitobezoara opisuju nakupine kose ili trihobezoari te farmakobezoari koji nastaju uslijed uzimanja lijekova s netopljivim nosačem za produljeno otpuštanje djelatne tvari poput nifedipina, teofilina ili aspirina.^{1–4} Čimbenici koji doprinose nastanku bezoara su anatomske i mehaničke poremećaji želuca koji sprječavaju normalnu razgradnju krute hrane kontrakcijama antruma.¹ Motoričke funkcije želuca uključuju pohranu velikih količina hrane, miješanje hrane sa želučanim sokovima dok ne nastane polutekuća smjesa nazvana himus te polagano otpremanje himusa iz želuca u duodenum brzinom primjerenom za pravilnu probavu.¹⁴ Gubitak funkcije antruma i pilorusa može nastati resekcijom, poremećajima neuralne kontrole te bolestima koje zahvaćaju mišiće.¹⁵ Ključnu ulogu za najpovoljniju obra-



SLIKA 4. DIOSPIROBEZOAR ODSTRANJEN IZ ŽELUCA PROMJERA 10 CM.

FIGURE 4. DIOSPYROBEZOAR EXTRACTED FROM STOMACH WITH A DIAMETER OF 10 CM.

du hrane u probavnom sustavu ima vrijeme zadržavanja hrane u njegovim pojedinim dijelovima i primjerno miješanje za što su potrebne brojne automatske živčane i hormonske povratne sprege.¹⁴ Bolesti i upotreba lijekova koji djeluju na neuroendokrinu funkciju probavnog sustava stoga mogu dovesti do poremećaja motiliteta želuca i pogodovati nastanku bezoara.¹ Lijekovi koji doprinose razvoju kronične distenzije zbog usporenog pražnjenja želuca, a dio su svakodnevne anesteziološke prakse su antikolinergici i opioidi, čija upotreba u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima mora biti racionalna.¹ Na gastroparezu treba posumnjati kod bolesnika sa šećernom bolesti (29%) s razvijenim mikro i makrovaskularnim komplikacijama, kod Parkinsonove bolesti (7,5%) ili bolesti krvotoknog sustava (4,8%).¹⁶ No, neupadljivi poremećaji želučanog pražnjenja mogu se javiti i kod zdravih pojedinaca s dispepsijom kakva je bila i naša bolesnica. Naime, postprandijalne tegobe, osjećaj sitosti i punoća u želucu u 60% slučajeva mogu biti simptomi poremećenog motiliteta antruma u čijoj su podlozi ezofagealni refluks ili gastritis.¹⁵ Početne simptome grčevitih bolova u gornjem dijelu abdomena bolesnica je neuspješno kupirala upotrebom pantoprazola i antacida koji dovode do razvoja hipoklorhidrije odnosno smanjene kiselosti želučanog soka. Lučenje želučane kiseline osim što je nužno za razgradnju hrane, osigurava apsorpciju proteina, vitamin B12 i minerala, stoga njen nedostatak može pridonijeti nedovoljnoj probavi hrane i različitim nutritivnim deficitarnostima.¹⁷ Teško probavljive sirove japanske jabuke uz čimbenike rizika koji su doveli do produljenog zadržavanja hrane u želucu, poput neupadljivog poremećaja motiliteta antruma i hipoklorhidrije u naše bolesnice pogodovale su nastanku bezoara. Prisutnost bezoara u gastrointestinalnom traktu može dovesti do bolova u abdomen, smanjenog apetita, mučnine i povraćanja, razvija se upala mukoze želuca, a želučani ulkus nastao poslje-

dično peptičkoj ulkusnoj bolesti ili nekrozi zbog pritisaka može se komplicirati krvarenjem iz probavnog sustava ili perforacijom uz razvoj peritonitisa. Akutna upala gušterače, kako je po početnoj obradi shvaćena naša bolesnica, opisana je neželjena posljedica nastanka bezoara zajedno s opstrukcijskom žuticom, upalom crvuljka i invaginacijom crijeva.¹ Stoga, pravovremeno zbrinjavanje rano prepoznatih znakova razvoja akutne upale gušterače vjerojatno je doprinijelo sprječavanju nastanka težeg oblika. Nespecifična klinička slika mehaničke opstrukcije bezoarom otežava pravilno postavljanje dijagnoze, osobito u bolesnika bez poznatih rizičnih čimbenika. U ovom slučaju, radna dijagnoza bila je ileus uzrokovan adhezijama nakon operacije odstranjivanja jajnika. Laboratorijski nalazi nisu jednoznačni te je za prepoznavanje bezoara kao uzroka nužno korištenje radiografskih metoda koje omogućuju veću dijagnostičku točnost.^{1–8} No, do konačne dijagnoze u naše bolesnice došlo se tek nakon izvođenja operacijskog zahvata kojim se ustanovila mehanička opstrukcija želuca i tankog crijeva fitobezoarom. Liječenje fitobezoa ovisi o težini simptoma i obično započinje kemijskom razgradnjom za koju se koristi Coca-Cola zbog svog niskog pH, mukolitičkog učinka uzrokovanog visokim udjelom natrijevog bikarbonata i CO₂ mjehurićima koji potpomažu otapanje. Ostale tvari koje se mogu upotrijebiti za razgradnju fitobezoa su celulaza, papain i acetilcistein. Kod bolesnika sa srednje teškim do teškim simptomima, preporuča se endoskopsko odstranjivanje uz adjuvatnu terapiju s prokineticima poput metoklopramida. U slučaju prisutnosti komplikacija poput mehaničke opstrukcije, kao što je bilo kod naše bolesnice, ili značajnog gastrointestinalnog krvarenja, indicirano je kirurško liječenje.¹ Kako sirova prehrana uključuje namirnice bogate celulozom i taninom iz voća koji mogu pogodovati stvaranju konglomerata neprobavljene hrane, naša je bolesnica visokog rizika za ponovni nastanak fitobezoa. Rekurentno javljanje bezoara opisano je u gotovo 20% bolesnika što ukazuje na nužnost daljnjeg provođenja mjera prevencije. Preporuke su povećanje dnevnog unosa tekućine kao i promjena prehrambenih navika u smislu izbjegavanja namirnica poput japanskih jabuka i datulja, vlaknastog povrća kao što su celer i zeleni grašak te pažljivo žvakanje hrane.¹ Kako je često u podlozi neprepoznat poremećaj motiliteta, potrebno je takve bolesnike uputiti na daljnju gastroenterološku obradu radi isključenja istih.

Zaključak

Tijekom obrade bolesnika s mehaničkom opstrukcijom crijeva, iako rijetko stanje, bezoari bi se trebali uzeti u obzir kod postavljanja diferencijalne dijagnoze. Slikovne su metode korisne u prijeoperacijskoj dijagnostici bezoara, no dobro uzeta anamneza ključna je za postavljanje sumnje kod nespecifične kliničke slike i laboratorijskih nalaza. Trendovi u prehrambenim

navikama donose sve veći udio zainteresiranih pojedina za drugačije vrste dijeta koje predstavljaju nove izazove s kojima zdravstveni radnici moraju biti upoznati kako bi pravilno mogli liječiti moguće komplikacije istih.

LITERATURA

1. *Gelrud D.* Gastric bezoars. UpToDate [Last accessed April 2023] Available on: <http://www.uptodate.com>. 2023.
2. *Tiwari A, Gupta V, Hazrah P, Chaudhary AK, Lal R.* Phytobezoar: a rare cause of acute small bowel obstruction in an innocent abdomen. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*. 2013;26:342–3.
3. *Hirji SA, Robertson FC, Chao GF, Khurana B, Gates JD.* Phytobezoar: A Brief Report with Surgical and Radiological Correlation. *Case Reports in Surgery*. 2018 Mar 26;2018.
4. *Bouali M, Ballati A, El Bakouri A, Elhattabi K, Bensardi F, Fadil A.* Phytobezoar: An unusual cause of small bowel obstruction. *Annals of Medicine and Surgery*. 2021;62:323–5.
5. *Chisholm EM, Leong HT, Chung SC, Li AK.* Phytobezoar: an uncommon cause of small bowel obstruction. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1992;74(5):342.
6. *Iwamuro M, Okada H, Matsueda K, Inaba T, Kusumoto C, Imagawa A i sur.* Review of the diagnosis and management of gastrointestinal bezoars. *World journal of gastrointestinal endoscopy*. 2015;7(4):336.
7. *Occhionorelli S, Zese M, Targa S, Cappellari L, Stano R, Vasquez G.* A rare case of a double phytobezoar causing gastric and jejunum obstruction in an adult man: a case report. *Journal of medical case reports*. 2016;10:1–4.
8. *Kfoury CF, Romania MC, Julião RJ, Tomazella AD, Amorim GP, Silva CN i sur.* Colonic phytobezoar. *Journal of Coloproctology (Rio de Janeiro)*. 2018;38:246–9.
9. *Kwanbunjan K, Koebnick C, Strassner C, Leitzmann C.* Lifestyle and health aspects of raw food eaters. *J Trop Med Parasitol*. 2000;23:12–20.
10. *Hobbs SH.* Attitudes, practices, and beliefs of individuals consuming a raw foods diet. *Explore*. 2005;1(4):272–7.
11. *Davis B, Melina V.* *Becoming raw: the essential guide to raw vegan diets.* Book Publishing Company; 2011 Aug 25.
12. *Kim S, Fenech MF, Kim P-J.* Nutritionally recommended food for semi-to strict vegetarian diets based on large-scale nutrient composition data. *Scientific reports* 2018;8(1):1–11.
13. *Zheng J, Zhou Y, Li S, Zhang P, Zhou T, Xu DP, Li HB.* Effects and mechanisms of fruit and vegetable juices on cardiovascular diseases. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(3):555.
14. *Guyton AC, Hall JE.* *Medicinska fiziologija, udžbenik, jedanaesto izdanje.* Medicinska naklada-Zagreb. 2006; 781–790.
15. *Conklin JL, Johlin FC, Murray JA, Schulze KS, Summers RW.* *Gastrointestinal Motility: Tests and Problem-Oriented Approach.* Springer Science & Business Media, 1. izdanje. 1999; 131–143.
16. *Klobučar Majanović S, Zelić M, Belančić A, Girotto N, Licul V, Štimac D.* Dijabetička gastropareza-od dijagnoze do električne stimulacije želuca. *Medicina Fluminensis: Medicina Fluminensis*. 2017;53(1):50–5.
17. *Kines K, Krupczak T.* Nutritional interventions for gastroesophageal reflux, irritable bowel syndrome, and hypochlorhydria: A case report. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*. 2016;15(4):49.



Postoperativne pulmološke komplikacije nakon operacije bypass-a kod pacijenta sa KOBP i buloznim emfizemom

Postoperative pulmonary complications after bypass surgery in a patient with COPD and bullous emphysema

Brankica Vuković¹, Aleksandra Cvetković[✉], Mirsad Kacila¹

¹Specijalna bolnica „Centar za srce KM“ Sarajevo

Deskriptori

KOBP; BULOZNI EMFIZEM; BYPASS OPERACIJA; POSTOPERATIVNE PLUĆNE KOMPLIKACIJE

Descriptors

COPD; BULLOUS EMPHYSEMA; CABG SURGERY; POSTOPERATIVE PULMONARY COMPLICATIONS

SAŽETAK. Jedan od čestih problema nakon operacija na otvorenom srcu su plućne komplikacije povezane s produženim boravkom u JIL-u, povećanom učestalosti morbiditeta i mortaliteta. Učestalost ovih komplikacija se kreće od tri do čak pedeset procenata, u prosjeku oko dvadeset procenata. Pacijenti skloni komplikacijama obično imaju ograničenu homeostatsku rezervu usljed kronične srčane insuficijencije, plućne bolesti, više komorbiditeta, starije dobi ili su podvrgnuti invazivnijoj i dugotrajnijoj operaciji. Za procjenu perioperativnog rizika u kardiokirurgiji, Euroski sustav za procjenu operativnog rizika srca (EuroSCORE), uključuje kroničnu plućnu bolest kao neovisni prognostički faktor za kirurški mortalitet. Mnogi pacijenti sa KOBP-om podvrgnuti CABG-u, uz primjenu kardiopulmonalne bypass pumpe, imaju veći rizik od postoperativnih komplikacija kao što je upala pluća, respiratorna insuficijencija, ponovljena intubacija, potrebu za produženom mehaničkom ventilacijom, moždani udar, infekciju rane, zatajenje bubrega i zahtijevaju duži boravak u jedinici intenzivne liječenja u bolnici nakon operacije. Naš rad sadrži prikaz slučaja pacijenta starog 72 godine sa KOBP, podvrgnutog kirurškoj revaskularizaciji miokarda višeg stupnja hitnosti, zbog trožilne bolesti srca sa leftmain stenozom 85%. Pacijent duže vrijeme ima umor, dispneju i anginozne tegobe. Postojanje višestrukih buloznih promjena na plućima potvrđuje se tek intraoperativno. Postoperativno stanje bolesnika se komplikuje razvojem potkožnog emfizema i bilateralnih upalnih promjena na plućima. Nakon postavljanja torakalnog drena uočeno je prisustvo aktivne fistule. Zbog razvoja respiratorne insuficijencije pacijent se intubira i postavi na mehaničku ventilaciju. Tokom hospitalizacije, stanje pacijenta se dodatno komplicira naglom pojavom masivnog pneumotoraksa i razvojem septičkog šoka, uprkos odgovarajućem antibiotskom liječenju.

SUMMARY. One of the more frequent problems after open heart surgery are pulmonary complications associated with prolonged stay in the ICU, increased incidence of morbidity and mortality. The frequency of these complications ranges from three to fifty percent, on average about twenty percent. Patients more prone to complications usually have limited homeostatic reserve due to chronic heart failure, pulmonary disease, multiple comorbidities, older age, or have undergone invasive and long-term surgery. For perioperative risk assessment in cardiac surgery, the European Cardiac Operative Risk Assessment System (EuroSCORE) includes chronic lung disease as an independent prognostic factor for surgical mortality. Many patients with COPD undergoing CABG with a cardiopulmonary bypass pump are at increased risk of postoperative complications such as pneumonia, respiratory failure, repeated intubations, need for prolonged mechanical ventilation, stroke, infection, renal failure, and require longer stay in the intensive care unit and in the hospital after surgery. Our paper contains a case report of a 72-year-old patient with COPD who underwent surgical revascularization of the myocardium of a higher degree of urgency due to three-vessel heart disease with left main stenosis 85%. The patient has fatigue, dyspnea and anginal complaints for a long time. The existence of multiple bullous changes in the lungs is verified intraoperatively. The patient's postoperative condition is complicated by the development of subcutaneous emphysema and bilateral infiltrates in the lungs. After placement of a thoracic drain, the presence of an active fistula was observed. Due to the development of respiratory insufficiency, the patient is intubated and placed on mechanical ventilation. During hospitalization, the patient's condition is further complicated by the sudden onset of a massive pneumothorax and the development of septic shock, despite appropriate antibiotic treatment.

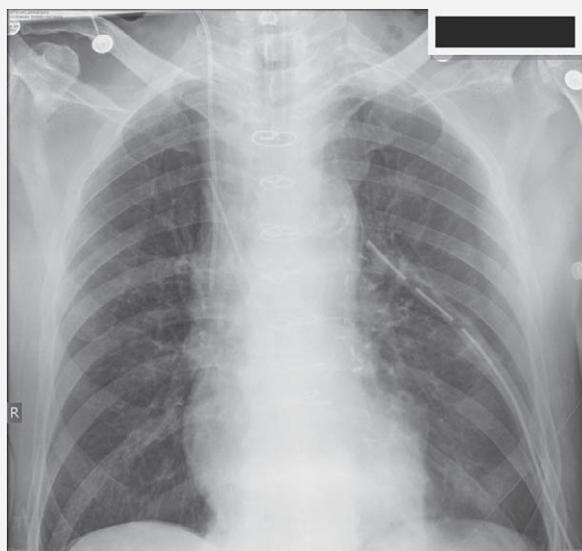
Među različitim komplikacijama nakon operacije na otvorenom srcu, jedne od čestih poteškoća su plućne komplikacije povezane s produženim boravkom u JIL-u, naknadnim morbiditetom i mortalitetom, koje treba proučavati prema preoperativnim, periopera-

✉ Adresa za dopisivanje:

Aleksandra Cvetković, dr. med., Specijalna bolnica "Centar za srce KM" Sarajevo, Kranjčevićeva 12, Sarajevo, Bosna i Hercegovina;
e-pošta: sandracvetkovic1@gmail.com



SLIKA 1. – FIGURE 1. RTG SNIMAK PRIJE OPERACIJE / X RAY PRIOR TO THE OPERATION



SLIKA 2. – FIGURE 2. PRVI RTG PLUĆA SNIMAK NAKON OPERACIJE / FIRST CHEST X RAY AFTER THE OPERATION

ktivnim i postoperativnim faktorima (1). Preoperativni faktori uključuju genetiku, godine, porodičnu anamnezu, pušenje, koegzistirajuću plućnu bolest i druge morbiditete. Perioperativni faktori uključuju kirurške procedure kao što su sternotomija, kardioplegija, vađenje art.mammariaeint., ozljeda n. phrenicusa, efekti anestezije kao što su kolaps alveola, lijekovi koji se daju tokom anestezije (morfij, protamin), produženo krvarenje, kardiopulmonalna bypasss pumpa (CBP) zbog sindroma sustavnog upalnog odgovora i dužina trajanja CBP. I na kraju, postoperativni faktori, naročito infekcije, produžena intubacija/ mehanička ventilacija, imobilizacija i postoperativna skrb.

Iako preoperativni, perioperativni i postoperativni faktori igraju važnu ulogu u nastanku ovih komplikacija, preoperativne faktore, kao faktore koji se mogu prilagoditi, treba uzeti u obzir više od ostalih, s posebnim naglaskom na detaljnu preoperativnu procjenu stanja pluća i adekvatnu pripremu pacijenta (2,3).

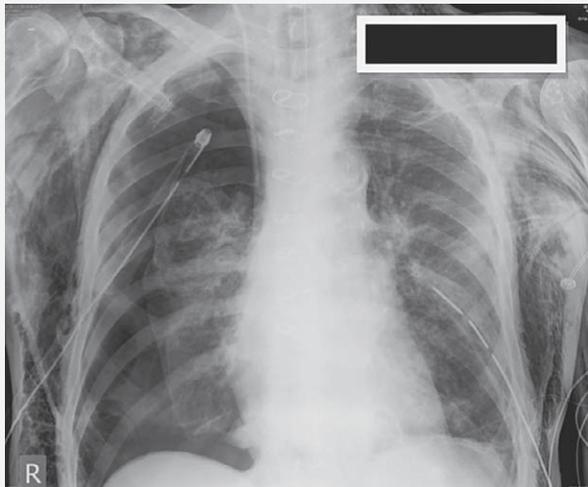
Prikaz slučaja

Pacijent star 72 godine, dugogodišnji pušač, sa KOBP (slika 1.). Primljen u našu ustanovu radi elektivne koronarografije indicirane zbog tegoba po tipu angine pectoris stabilis, nakon pozitivnog ergo testa. Koronarografijom se utvrdi postojanje trožilne koronarne bolesti sa left main stenozom od 85%. Zbog subokluzije RCA uradi se PCI na RCA. Operativni zahvat se indicira zbog postojanja left main stenozе. Pacijent podvrgnut hirurškoj revaskularizaciji miokarda višeg stupnja hitnosti, uz povišen operativni rizik zbog antikoagulantne terapije.

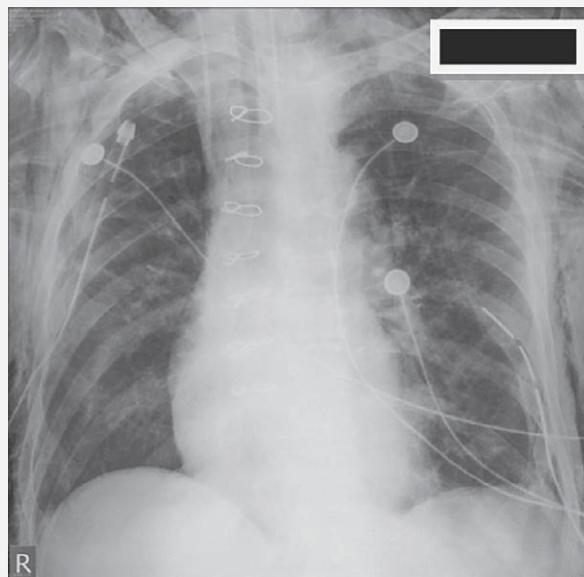
U toku operativnog zahvata uoče se antrakotična i emfizematozno izmjenjena pluća sa nekoliko većih bula. Nakon prijema pacijenta u JIL, u toku prva dva sata pacijent intenzivno drenira te se indicira hitna revizija. Niže vrijednosti Hct (25) koriguju se višestrukim dozama krvi i krvnih derivata. Mehanička ventilacija prilagođena pacijentu, bez pozitivnog endekspiratornog pritiska (slika 2.).

Narednog dana pacijent hemodinamski stabilan, urednih gasnih analiza, očuvane diureze, bez znakova akutnog krvarenja, te se ekstubira. Primječen subkutani emfizem u području vrata. Na RTG snimku bez znakova pneumotoraksa, emfizematozno izmjenjen parenhim obostrano bazalno.

SLIKA 3. SUBKUTANI EMFIZEM
FIGURE 3. SUBCUTANEUS EMPHYSEMA



SLIKA 4. – FIGURE 4. RTG SNIMAK PNEUMOTORAKSA / CHEST X RAY PNTX



SLIKA 5. – FIGURE 5. REEKSPANDIRANO DESNO PLUĆE / REEXPANDED RIGHT LUNG

Drugog postoperativnog dana uoči se melena, uz nagli pad Hct (20), gastroskopijom se potvrdi postojanje krvarećih ulceroznih promjena. Niske vrijednosti KKS se korriguju ponovo višestrukim dozama krvi i krvnih derivata.

Trećeg postoperativnog dana pacijent postaje tahidispnoičan, uz pad saturacije (do 86% uz potporu kisikom) i pad PO_2 (55-60 mmHg). Subkutani emfizem se proširi na obje strane grudnog koša. Plasira se torakalni dren u desno prsište (slika 3.). Uoči se prisustvo pleuro-subkutane fistule. U lijevom prsištu od ranije prisutan dren.

Zbog produbljivanja respiratorne insuficijencije pacijent se ponovo intubira, febrilan, povišenih vrijednosti CRP-a (368), uzmu se uzorci kemokulture i bronhoaspirata. Na RTG snimku prisutne infiltrativne promjene, obostrano bazalno. Modificirana antibiotska terapija (Imipenem).

Narednih dana pacijent na mehaničkoj ventilaciji, uz pad vrijednosti CRP-a, blagu regresiju subkutanog emfizema, i dalje aktivna fistula u oba prsišta sa hemoragičnim sadržajem na oba drena što pobuđuje sumnju na leziju buloznih dijelova pluća. U nalazu bronhoaspirata prisutna Klebsiella i Proteus mirabilis koji su senzitivni na ranije uključen antibiotik.

Devetog postoperativnog dana pacijent na mehaničkoj ventilaciji, dolazi do naglog pada saturacije (do 75%). Na RTG snimku primjetan opsežan pneumotoraks desno i širenje subkutanog emfizema (slika 4.). Prilagodi se vakum sukucija i pluće se reekspandira (slika 5.).

U toku narednog dana pacijent postaje hemodinamski nestabilan, visoko febrilan, uz porast CRP-a,

izraženu metaboličku acidozu i porast laktata, pad HCT. Vršiti se nadoknada volumena, povećana inotropna potpora i korekcija acidobaznog statusa. Pored svih poduzetim mjera pacijent umire u večernjim satima.

Diskusija

Smatra se da 4-20,5% pacijenata koji su podvrgnuti operaciji bypass-a imaju neki oblik KOBP. Stope morbiditeta i mortaliteta uporedive su između pacijenata sa blagom do umjerenom KOBP i onih bez KOBP, dok je samo teška KOBP povezana sa povećanim rizikom od smrtnosti (4,5).

Tokom CBP, perfuzija se obezbjeđuje isključivo za bronhijalni sustav, stavljajući pluća u relativno stanje ishemije. Po prestanku CBP dolazi do reperfuzije pluća nakon ponovnog uspostavljanja plućnog arterijskog protoka. Osim toga, bronhijalni arterijski protok na CBP-u se paradoksalno smanjuje, što doprinosi pogoršanju ishemije niskog protoka, koja se normalizira nakon završetka plućne arterijske stezaljke. Ovo okruženje stvara ishemijsko-reperfuzijsku ozljedu s proupalnim/proapoptotičkim stanjem, koje karakterizira smanjena mikrovaskularna permeabilnost, povećan otpor arteriola s plućnom hipertenzijom i plućni edem s poremećenom izmjenom plinova. Ove fiziološke promjene stvaraju ukupnu predispoziciju za razvoj plućnih komplikacija (6).

Pacijenti sa KOBP obično razviju diferencijalni inflamatorni odgovor sa povećanim oslobađanjem cisteinil leukotriena tokom kardiokirurgije, što može dovesti do potencijalne disfunkcije malih disajnih puteva. U međuvremenu, različiti proinflamatorni medi-

jatori koji nastaju tokom ovog procesa u kombinaciji sa disfunkcijom respiratornih mišića uzrokovanih anestezijom i operacijom, mogu dovesti do atelektaze u bazalnim segmentima pluća i kompromitovati razmjenu plinova. Sve ove promjene mogu predisponirati pacijente na plućnu infekciju i povećati rizik od plućne disfunkcije, pa čak i respiratorne insuficijencije.

Dakle, pacijenti sa KOBP-om možda neće moći tolerirati dalje smanjenje plućne funkcije nakon CABG-a i vjerovatno će razviti češće plućne komplikacije.

Kod našeg pacijenta prisutan je bio KOBP sa buloznim emfizemom koji je nažalost utvrđen tek intraoperativno. Preoperativna detaljnija obrada (spirometrija) nije načinjena zbog hitnosti. Dispnoične tegobe i zamor pacijent je pripisivao dugogodišnjem načinu života. Bio je strastveni pušač i bez fizičke aktivnosti.

U postoperativnom toku kod pacijenta dolazi do razvoja multiplih komplikacija na plućima. Prvo primjećen subkutani emfizem. Plasiranjem torakalnog drena otkriva se postojanje aktivne fistule. Stanje se dodatno komplicira razvojem obostrane upale pluća. Nekoliko dana kasnije pogoršanje već postojećeg subkutanog emfizema i nastanak masivnog pneumotoraksa desno koji dovodi do teške respiratorne insuficijencije pacijenta koji je već na mehaničkoj ventilaciji.

Indiciranu bulektomiju otvorenom procedurom ili video asistiranom torakoskopijom (VATS) nismo bili u mogućnosti sprovesti zbog razvoja septičkog šoka i naglog pogoršanja stanja pacijenta, koje se završava letalno.

U nekoliko studija proučeno je nekoliko promjena intraoperativno, tokom boravka pacijenta na kardio-pulmonalnom bypass-u, s ciljem ublažavanja plućne ishemije/reperfuzije. Bronhijalni arterijski protok tokom bajpasa je kontinuiran. Dodavanje pulsirajućeg protoka ekstrakorporalnom izlazu nije poboljšalo plućne ishode, ali je paralelna kontinuirana plućna arterijska infuzija hladnog perfuzata umanjila plućnu ishemiju-reperfuzijsku ozljedu (7, 8). Ovo može prvenstveno koristiti pacijentima sa plućnim stanjima kao što je KOBP (9), ali ova praksa nije standard i zahtijevala bi daljnje studije.

Zaključak

Plućne komplikacije su česte nakon operacije srca. One produžavaju trajanje boravka u bolnici, doprinose postoperativnom morbiditetu i povećavaju mortalitet. Pacijenti sa KOBP su u većem riziku za razvoj postoperativnih morbiditeta, naročito pulmoloških komplikacija.

S obzirom na veće šanse za postoperativne komplikacije treba biti oprezan kada je pacijentu sa KOBP indikovana bypass operacija. Pravilni pristup je sustavna primjena niza mjera u svakoj fazi kirurškog procesa kao što je detaljna obrada i priprema pacijenta, minimiziranje intraoperativne ozljede pluća, što kraće trajanje kardiopulmonalnog bypassa, adekvatna hemostaza, smanjeno trajanje mehaničke ventilacije i rana mobilizacija.

LITERATURA

1. *Szelowski LA, Puri NK, Singh R, Massimiano P.* Current trends in preoperative, intraoperative, and postoperative care of the adult cardiac surgery patient. *Curr Probl Surg.* 2015;52(1): 531. doi: 10.1067/j.cpsurg.2014.10.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. *Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Vallès J, Castillo J i sur.* Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol.* 2010;113(6):1338–1350. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181fc6e0a. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. *Nashef S, Roques F, Sharples L, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR i sur.* EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;4: 735–45. [Google Scholar]
4. *Zhao H, Li L, Yang G, Gong J, Ye L, Zhi S i sur.* Postoperative outcomes of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass grafting surgery: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14388. doi: 10.1097/MD.00000000000014388. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. *Ho CH, Chen YC, Chu CC, Wang JJ, Liao KM.* Postoperative complications after coronary artery bypass grafting in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2926. doi: 10.1097/MD.0000000000002926. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
6. *Efird JT, Griffin W, O'Neal WT, Davies SW, Shiue KY, Grzybowski M i sur.* Long-term survival after cardiac surgery in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Crit Care.* 2016;25:266–76. [PubMed] [Google Scholar]
7. *Engels GE, Dodonov M, Rakhorst G, Oeveren W, Milano AD, Gu YG i sur.* The effect of pulsatile cardiopulmonary bypass on lung function in elderly patients. *Int J Artif Organs.* 2014;37(9):679–687. doi: 10.5301/ijao.5000352. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. *Salameh A, Greimann W, Vollroth M, Dhein S, Bahramsoltani M, Dahnert I.* Lung protection in cardio-pulmonary bypass. *J Physiol Pharmacol.* 2017;68(1):99–116. doi: 10.17169/refubium-23521. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. *Buggeskov KB, Sundskard MB, Jonassen T, Andersen LW, Secher NH, Ravn HB.* Pulmonary artery perfusion versus no pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass in patients with COPD: a randomised clinical trial. *BMJ Open Respir Res.* 2016;3(1):e000146. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000146. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]



Polineuropatija i miopatija kritične bolesti

Polyneuropathy and myopathy of critical illness

Sven Županić¹ , Iva Markulin Antičević¹, Miljenko Crnjaković¹

¹Zavod za neurologiju, Klinička bolnica Dubrava

Deskriptori

POLINEUROPATIJA KRITIČNE BOLESTI;
MIOPATIJA KRITIČNE BOLESTI;
POLINEUROMIOPATIJA KRITIČNE BOLESTI;
SISTEMNI UPALNI ODGOVOR,
MEHANIČKA VENTILACIJA

Descriptors

CRITICAL ILLNESS POLYNEUROPATHY;
CRITICAL ILLNESS MYOPATHY;
CRITICAL ILLNESS POLYNEUROMYOPATHY;
SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME;
MECHANICAL VENTILATION

SAŽETAK. Kritična bolest je svako životno ugrožavajuće stanje bez čije bi farmakološke i/ili mehaničke potpore vitalnim organima nastupio smrtni ishod. Liječi se u Jedinicama intenzivnog liječenja (JIL). Vrlo česta komplikacija liječenja je mišićna slabost stečena u JIL-u, pri čemu se izdvajaju dva entiteta: miopatija kritične bolesti (CIM) i polineuropatija kritične bolesti (CIP), tj. sindrom njihovog preklapanja – polimioneuropatija kritične bolesti (CIPNM). Klinički se očituju simetričnom mišićnom slabošću, izraženije proksimalne muskulature, a na njih se posumnja prilikom neuspjeha odvajanja pacijenata od mehaničke ventilacije. Prema podacima iz literature, do 62% pacijenata kod kojih dođe do neuspjeha odvajanja od mehaničke ventilacije, ima neki oblik neuromuskularne bolesti. Različiti su patofiziološki mehanizmi u pozadini, od oksidativnog stresa, mitohondrijalne disfunkcije do promjena u mikrocirkulaciji uzrokovanih sistemskim upalnim zbivanjima. Rizični čimbenici navedenih stanja su sindrom sistemnog upalnog odgovora (SIRS, eng. systemic inflammatory response syndrome), sepsa, hiperglikemija, hypoalbuminemija, upotreba vazopresora i neuromuskulotornih blokatora. Dijagnoza se postavlja kombinacijom kliničkih značajki i nalazima elektrofizioloških testiranja. Liječenje se zasniva na liječenju osnovne bolesti, sprječavanju komplikacija i ranoj rehabilitaciji. Postoje podaci o učinkovitosti električne mišićne stimulacije (EMS) u liječenju i prevenciji mišićne slabosti stečene u JIL-u. Kod jedne četvrtine pacijenata prilikom otpusta iz bolnice zaostaje neki od stupnjeva mišićne slabosti ili osjetnih ispada.

SUMMARY. Critical illness is any life-threatening condition which would, without appropriate pharmacological and/or mechanical support to vital organs, lead to death. It is treated in the Intensive Care Unit (ICU). A very common complication of treatment is muscle weakness acquired in the ICU, whereby two entities are distinguished: critical illness myopathy (CIM) and critical illness polyneuropathy (CIP), and their overlapping syndrome – critical illness polymyoneuropathy (CIPNM). Clinically, they are manifested by symmetrical muscle weakness, more pronounced in the proximal musculature, and they are suspected when patients fail to be weaned from mechanical ventilation. According to data from the literature, up to 62% of patients who fail to be weaned from the mechanical ventilation have some form of neuromuscular disease. There are various pathophysiological mechanisms in the background, from oxidative stress, mitochondrial dysfunction to changes in microcirculation caused by systemic inflammatory events. Risk factors for the aforementioned conditions are systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, hyperglycemia, hypoalbuminemia, use of vasopressors, steroids, and neuromuscular blockers. The diagnosis is established by a combination of clinical features and the findings of electrophysiological testing. Treatment is based on treatment of the underlying disease, prevention of complications and early rehabilitation. There are data on the effectiveness of electrical muscle stimulation (EMS) in the treatment and prevention of muscle weakness acquired in the ICU. One quarter of patients have some degree of residual muscle weakness or loss of sensation when they are discharged from the hospital.

Uvod, epidemiologija, patofiziologija

Kritična bolest podrazumijeva svako životno ugrožavajuće stanje koje zahtjeva farmakološku i/ili mehaničku potporu vitalnim organima, a bez kojih bi smrt bila neizbježna. Pacijenti se zbrinjavaju u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL). Mišićna slabost stečena u jedinicama intenzivnog liječenja vrlo je česta i ozbiljna komplikacija u kritično bolesnih pacijenata. Izdvajaju se dva entiteta, a to su miopatija kritične bolesti (CIM) i polineuropatija kritične bolesti (CIP), uz sindrom njihovog preklapanja nazvan polineuromiopatija kritične bolesti (CIPNM). (1)

Klinički se CIM i CIP prezentiraju simetričnom mišićnom slabosti, izraženije proksimalne muskulature,

kao i dijafragme i interkostalnih mišića, zbog čega su česti uzrok neuspjeha odvajanja pacijenata od mehaničke ventilacije, dužeg boravka u JIL-u, dužeg hospitalnog liječenja i dužeg oporavka. Nerijetko se na njih prvi put posumnja prilikom neuspjeha odvajanja od mehaničke ventilacije. Prema podacima iz literature, do 62% pacijenata kod kojih dođe do neuspjeha odvajanja od mehaničke ventilacije ima neki oblik neuromuskularne slabosti. (2,1)

Adresa za dopisivanje:

Sven Županić, dr. med., spec. neurolog, univ. mag. admin. sanit.
<https://orcid.org/0000-0002-7053-5460>

Zavod za neurologiju, Klinička Bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb;
e-pošta: szupanic1@kdb.hr

Rizični čimbenici za razvoj CIM, CIP i CIPNM su sindrom sistemnog upalnog odgovora (SIRS, eng. systemic inflammatory response syndrome), sepsa, hiperglikemija, hipoalbuminemija, upotreba vazopresora i neuromuskulatornih blokatora, malnutricija, kao i stanje po transplantaciji bubrega i nadomjesnoj terapiji bubrežne funkcije (3). Učestalost razvoja CIPNM se povećava s trajanjem i težinom osnovne bolesti ocijenjene APACHE III, SOFA, SAPS-2 ljestvicama (4). Entiteti se češće javljaju u osoba ženskog spola, a koji je ujedno i neovisan rizični čimbenik za razvoj CIPNM, kao i u starijih od 50 godina. (5). Prema podacima iz literature, incidencija mišićne slabosti stečene u JIL-u varira, ovisno o korištenim dijagnostičkim alatima i vremenu procjene. Incidencija je niža prilikom korištenja kliničkih kriterija, a viša uz korištenje elektrofizioloških testova (6). Ipak, prema dostupnim podacima, 50–80% bolesnika liječenih u JIL-u razvije mišićnu slabost. Čak će 33% osoba s astmatskim statusom, a koje zahtijevaju intubaciju i liječenje intravenskim kortikosteroidima razviti CIM (8), dok će njih 60% s akutnim respiratornim distres sindromom razviti CIM i/ili CIP. Prema retrospektivnoj studiji Berckera i sur. mišićna je slabost čest uzrok produljenog vremena boravka u JIL i duljine trajanja mehaničke ventilacije. Pronađena je i veza između hiperglikemije i CIM/CIP. Prema autorima, rana upotreba elektrofizioloških testova vrijedan je alat u dijagnosticiranju CIM/CIP (7). Nažalost, unatoč svemu CIPNM često ostaje neprepoznat u kliničkoj praksi.

Miopatija kritične bolesti (CIM) primarna je miopatija koja se javlja u kritično bolesnih osoba tijekom boravka u JIL. Najčešći je uzrok mišićne slabosti stečene u JIL. Patohistološki nalaz uključuje selektivni gubitak miozina, koji se može identificirati kao nedostatak reaktivnosti na miozin ATPazu u ne-nekrotičnim vlaknima. Postoje dokazi o ulozi oksidativnog stresa, zatim stimulaciji TGF-beta/MAPK puta, up-regulaciji serumskog amiloida A1 (SAA1), kao i pojačanoj mišićnoj apoptozi. Mitohondrijalna disfunkcija moguće doprinosi mišićnoj disfunkciji putem deplecije ATP-a i glutationa, produkcije NO (9). Proupalni citokini, snižena razina anaboličkih hormona (inzulin, insulin-like growth factor-1, IGF-1) i povišena razina kataboličkih hormona (kortizol, kateholamini, glukagon) zajedno stvaraju kataboličku sredinu u organizmu, rezultirajući nastankom CIM-a (10–12). CIM je heterogeni entitet s različitim podtipovima, kao što su tradicionalni CIM, fulminantna akutna nekrotizirajuća miopatija i kahetična miopatija. Nekrotične promjene mogu biti diskretne, vidljive tek na elektronskoj mikroskopiji, ili mogu biti masivne, difuzne, vidljive već svjetlosnim mikroskopom kao što je slučaj sa akutnom nekrotizirajućom miopatijom (13–15).

Točan mehanizam nastanka CIP-a nije poznat. Pretpostavlja se da ulogu u patofiziologiji njegova nastanka imaju promjene u mikrocirkulaciji povezane sa si-

stemskom upalom, što dovodi do ishemije i aksonalne degeneracije (13,16). Dodatno dolazi do povećane produkcije citokina, NO, slobodnih radikala, prelaska u anaerobni metabolizam, zbog čega nastaje oštećenje distalnih dijelova živaca uz posljedičnu degeneraciju. Jedna od mogućih teorija nastanka CIP-a uključuje i povećanu vaskularnu propustljivost s infiltracijom leukocita u području endoneurija, uz formiranje edema (17). Nedavni dokazi navode povećanu ekspresiju E-selektina u endotelu epineuralnih i endoneuralnih žila perifernih živaca u kritično bolesnih pacijenata s CIP-om, dok se u bazalnom stanju organizma E-selektin ne ekspresira u endotelu malih krvnih žila. Njegova pojačana ekspresija inducirana je protuupalnim citokinima, kao što su TNF-a i IL-1, i marker je aktivacije endotelnih stanica, čime dovodi do adhezije leukocita i njihove ekstravazacije unutar endoneurija i time do oštećenja tkiva (17–19).

Eksperimentalni životinjski modeli iznijeli su dokaze kanaloopatija i kod polineuropatije i kod miopatije kritične bolesti, uključujući disfunkciju ionskih kanala, depolarizaciju stanica, inekscitabilnost, promijenjenu Ca^{2+} homeostazu i promjene u sprezi ekscitacija-kontraktacija (20–22). Z'Graggen i sur. proučavali su membransku ekscitabilnost i promjene membranskih potencijala u pacijenata dijagnosticiranih s CIP. Došli su do zaključka kako su motorički aksoni pacijenata depolarizirani, dijelom zbog povišenog izvanstaničnog kalija, a dijelom zbog hipoperfuzije. Kronična membranska depolarizacija doprinosi razvoju neuropatije (23).

Kliničke manifestacije i postavljanje dijagnoze

Prema podacima iz literature, kritični bolesni pacijenti gube 2% mase skeletnih mišića dnevno tijekom prvog tjedna primitka u JIL (24). Definitivna dijagnoza CIM-a se postavlja mišićnom biopsijom. Razvoj CIM-a započinje nekoliko dana nakon primitka u JIL. Točno vrijeme nastanka miopatije često nije poznato ako se radi o komatoznim pacijentima ili stanjima encefalopatije, već se na njih posumnja prilikom neuspjeha u odvajanju od mehaničke ventilacije. CIM rezultira nastankom flakidne tetrapareze, a koja izražnije zahvaća proksimalne mišićne skupine u odnosu na distalne. Rijeko zahvaća i facijalnu muskulaturu, uz očuvan osjet i uredne miotatske reflekse. Važno je za naglasiti kako je u kontekstu JIL-a ponekad otežano adekvatno ispitivanje modaliteta osjeta (potrebna je suradnja pacijenata). Nastanak mišićne atrofije ovisi i o duljini trajanja bolesti.

CIP se s druge strane javlja u bolesnika koji u JIL-u borave barem dva tjedna, nerijetko i duže. Radi se o senzomotornoj aksonalnoj polineuropatiji koja rezultira mišićnom slabosti i atrofijom, promijenjenim osjetom (dodir), te atenuiranim do odsutnim miotatskim refleksima. Kranijalna inervacija većinom je očuvana. (13).

Diferencijalno dijagnostički, prilikom neuspjeha odvajanja bolesnika od respiratora, treba razmotriti ne-neuromuskularne uzroke i neuromuskularne. Među ne-neuromuskularne ubrajamo primarne plućne bolesti, kardiovaskularne, endokrinološke i CNS bolesti. Od neuromuskularnih bolesti koje mogu za posljedicu imati neuspjeh izdvajamo amiotrofičnu lateralnu sklerozu (ALS), Guillain – Barre sindrom, mijasteniju gravis, Lambert – Eatonov mijastenički sindrom, poliomijelitis, otrovanje botulinum toksinom. Međutim, u kritično bolesnih pacijenata, a koji za vrijeme boravka u JIL-u razviju generaliziranu, flakcidnu mišićnu slabost, prije svega treba misliti na CIP i CIM (13).

Inicijalna evaluacija pacijenata uključuje utvrđivanje mišićne slabosti i njezino stupnjevanje, zatim ocjenu prehospitarnog funkcioniranja (heteroanamnestički), analiziranje tijeka bolesti i razvoja simptoma, utvrđivanje etiologije stanja (sepsa, MOF, hiperglikemija, izloženost lijekovima). Prilikom pregleda pacijenta cilj je utvrditi stupanj mišićne slabosti, što se može stupnjevati na ljestvicama kao što je primjerice MRC ukupni skor (*eng. Medical Research Council sum score*) (25). Za provođenje ovakvog pregleda potrebna je i suradnja pacijenata, što može biti ograničavajući čimbenik obzirom na moguće poremećeno stanje pacijenata ili liječenje analgo-sedativima. Ukoliko stanje pacijenata dozvoljava, dolazi u obzir kratkotrajno prekinuti spomenute lijekove da bi se mogao provesti neurološki pregled.

Neuroradiološke pretrage koriste se primarno s ciljem isključenja alternativnih dijagnoza, kao što su primjerice lezije CNS-a. U ovim situacijama prednost ima magnetska rezonanca (MRI), pogotovo prilikom sumnje na lezije moždanog debla ili kralježnične moždine.

Od laboratorijskih nalaza izdvajamo određivanje serumskih vrijednosti kreatin kinaze (CK), koje su povišene u CIM-u, dok su uredne u CIP-u. Međutim, povišene vrijednosti CK mogu se naći u kritično bolesnih pacijenata i bez CIM-a, a također mogu biti i uredne kod bolesnika s CIM. Lumbalna punkcija uz biokemijsku, citološku i mikrobiološku analizu cerebrospinalnog likvora provodi se u stanjima kada diferencijalno dijagnostički postoji sumnja na infekciju CNS-a ili ev. Guillain – Barre sindrom.

Elektroencefalografija (EEG) je korisna u pacijenata poremećenog stanja svijesti radi isključenja nekonvulzivnog epileptičkog statusa ili za utvrđivanje encefalopatskih ili infektivnih uzoraka EEG-a.

Elektrofiziološka testiranja ključna su u postavljanju dijagnoze, međutim njihov nedostatak je nedovoljna pristupačnost (dostupni većinom u tercijarnim centrima), nemogućnost suradnje bolesnika prilikom pretraga, kao i tehnički otežano izvođenje pretrage kod bolesnika s teškim perifernim edemima.

Elektrofiziološki je CIM često teško procijeniti obzirom da je suradnja bolesnika izuzetno bitna obzirom da se elektromiografski nalaz miopatije može dobiti

samo ukoliko bolesnik postiže maksimalnu voljnu kontrakciju (11,26,27). Za postavljenje dijagnoze CIP suradnja bolesnika nije važna, obzirom da se elektro-neurografska testiranja može provesti i na komatoznom bolesniku. Elektrofiziološke značajke CIP-a su znakovi senzomotorne aksonalne polineuropatije, tj. aksonalno oštećenje s reduciranim amplitudama CMAP i SNAP. Značajke koje bi govorele u prilog CIP-a su odsutnost prolongacije F valova ili kodukcijskog bloka, a normalan odgovor na repetitivnu živčanu stimulaciju (13,16,28).

Liječenje i prognoza

CIP i CIM liječenje, odnosno CIPNM, usmjereno je prema liječenju osnovne bolesti, nutritivnoj potpori, sprječavanju komplikacija (npr. venskih tromboza, infekcija, dekubitusa) i rehabilitaciji. Izuzev simptomatskog liječenja i mjera rehabilitacije, ne postoji etiološko liječenje navedenih stanja (29,30). U obzir treba uzeti i izbjegavanje upotrebe neuromuskularnih blokatora, kortikosteroida, kao i minimiziranje sedacije, ukoliko je moguće.

Kao i kod ostalih neuromuskularnih bolesti, tako i ovdje važnu ulogu imaju provođenje fizikalne terapije i rehabilitacija. Isprva se radi o vježbama s ciljem sprječavanja kontraktura i duboke venske tromboze, a postupno se, kako oporavak pacijenta napreduje, intenzitet vježbi prilagođava individualnim zahtjevima svakog pacijenta. Po otpustu je moguće pacijente uputiti i na nastavak stacionarne bolničke rehabilitacije, ukoliko stanje dozvoljava (31,32).

Prema randomiziranoj kliničkoj studiji Kressa i suradnika, koja je uključivala 128 pacijenata na mehaničkoj ventilaciji i kontinuiranoj infuziji sedativa u JIL, intermitentnim prekidima infuzije sedativa smanjuje se trajanje mehaničke ventilacije i duljina boravka u jedinici intenzivnog liječenja (33).

Rezultati nekoliko studija upućuju kako intenzivna inzulinska terapija, kojoj je cilj održavanje vrijednosti glukoze između 4.4 i 6.1 mmol/L, smanjuje incidenciju CIM-a i CIP-a među kritično oboljelima u JIL-u (34,35). S druge strane, takva se terapija smatra kontroverznom zbog povećanog mortaliteta prilikom intenziviranja inzulinske terapije o čemu govori i NICE-SUGAR studija (36).

Intravenski imunoglobulini (IVIG) su produkt koji sadrži poliklonalne imunoglobuline, dominantno IgG klase, a u manjoj mjeri IgA i IgG, koji se dobiva od zdravih donora, a koristi se u liječenju brojnih autoimunskih bolesti. Primjena IVIG-a u liječenju CIM-a i CIP-a je još uvijek pod povećalom, bez jasnih smjernica za njihovu primjenu. Stoian i sur. su objavili prikaz slučaja pacijentice koja je CIP razvila kao posljedicu težeg oblika COVID-19 infekcije, a koja je uspješno liječena IVIG-om, uz poboljšanje respiratorne funkcije i moto-

ričkog deficita. Dva je mjeseca po otpustu došlo do potpunog oporavka mišićne snage gornjih ekstremiteta, uz zaostalu blažu slabost (GMS 4/5) na donjim ekstremitetima (37). Prema prospektivnoj studiji Mohr i sur., rana primjena IVIG-a mogla bi ublažiti ili spriječiti nastanak CIP-a u pacijenata hospitaliziranih u JIL-u radi MOF-a i sepse (38). S druge strane, prospektivna, randomizirana, dvostruko slijepa studija Brunnera i sur. uključivala je 38 kritično bolesnih pacijenata, liječenih u JIL-u zbog MOF-a, SIRS-a ili sepse, a kod kojih su utvrđeni rani znakovi CIPNM. Dio je pacijenata liječen IVIG-om kroz 3 dana, dok je ostatak dobivao placebo. Dokazano je kako rana primjena IVIG-a u kritično bolesnih pacijenata nije ublažila CIPNM (39).

Provedeno je i nekoliko eksperimentalnih studija na animalnim modelima sa tvarima koje imaju dokazan protuupalni učinak, a koje su pokazale učinkovitost u oporavku mišićne funkcije, kao što je BGP-15, vamorolin i inhibitori JAK/STAT signalnog puta. Proteini toplinskog stresa (eng. Heat shock proteins, HSP) su proteini koji se pojačano ekspimiraju u stanjima okolišnog i metaboličkog stresa i štite stanične proteine od oštećenja mehanizmom koji obuhvaća njihovu tradicionalnu ulogu molekulskih šaperona. U animalnoj studiji Caccianija i sur., primjena BGP-15 HSP, dovela je do poboljšanja funkcije mišićnih vlakana mišića soleusa nakon 5 dana izlaganja stanju na intenzivnoj njezi, ali ne i u duljim razdobljima. Može se reći kako BGP-15 štiti miozin od posttranslacijskih modifikacija koje mu ometaju funkciju, održavanjem mitohondrijske strukture i biogeneze (40). Vamorolon, sintetski predstavnik nove generacije glukokortikoida, primarno namijenjen liječenju oboljelih od Duchennove mišićne distrofije, pokazao je protuupalni učinak istovjetan prednizolonu, ali uz manje negativnih hormonskih učinaka. Eksperimentalnim modelom štakorske miopatije dokazano je kako poboljšava ishod skeletnih mišića, reducira gubitak mišićne mase i miozina (41). Signalni put JAK/STAT je signalni put kojeg aktiviraju razni citokini, interferoni, faktori rasta i druge slične molekule. Aktivacija JAK/STAT puta uočena je u mišićima udova nakon mehaničke ventilacije. Kronična aktivacija navedenog signalnog puta potiče gubitak mišićne mase i mišićnu disfunkciju. Prema Addinsallu i sur., JAK/STAT inhibicija poboljšava funkciju mišića soleusa moduliranjem kaskade komplementa i infiltracije mišićnih monocita (42).

Električna mišićna stimulacija (EMS) alternativna je metoda aktivnom vježbanju, namijenjena uglavnom pacijentima s kroničnim srčanim zatajivanjem ili kroničnom plućnom opstruktivnom bolešću (KOPB), kod kojih se prilikom aktivnog vježbanja javlja dispneja, različitog stupnja težine. EMS je metoda koja dokazano doprinosi povećanju mišićne mase i snage (43,44). Randomizirana klinička studija Routsija i sur. dokazala je učinkovitost dnevnih tretmana EMS-om u

prevenciji razvoja CIPNM u kritično bolesnih osoba, uz kraći boravak u JIL. Također, dovodi i do skraćene potrebe za mehaničkom ventilacijom i kraći boravak u JIL i kod bolesnika koji ne razvijaju CIPNM (45).

U posljednjem se desetljeću preživljenje kritično bolesnih pacijenata poboljšalo zahvaljujući napretku u medicini kritičnih bolesnika. Veliki broj bolesnika koji preživi kritičnu bolest, iskusi tzv. „post-intensive care syndrome“ (PICS), a koji označava promjene u fizičkom funkcioniranju, kognitivnu disfunkciju i narušeno mentalno zdravlje. Otprilike 25% bolesnika kod kojih je dijagnosticiran CIP, CIM ili njihova kombinacija, prilikom otpusta iz bolnice imaju i dalje mišićnu slabost ili promjene u osjetu (46). Elektrofiziološki dokazana prisutnost neuropatije s ili bez miopatije, predstavlja rizični čimbenik za lošiju prognozu. Među navedenima, bolesnici koji razvijaju samo CIM oporavljaju se brže, te u većem broju slučajeva dolazi do potpunog oporavka. Prema Guarneri i sur. 11 od 12 osoba s CIM je doživjelo potpuni oporavak nakon 6 mjeseci (46). Elektrodijagnostička testiranja bolesnika s CIP-om pokazuju rezidualnu živčanu disfunkciju i nekoliko godina nakon kliničke prezentacije, a dio bolesnika, prema nekim studijama i više od polovice, zahtijeva pomoć prilikom obavljanja svakodnevnih poslova i u svakodnevnom funkcioniranju i do godine dana nakon otpusta iz bolnice (47,48).

LITERATURA

1. Siao SF, Yen YH, Yu YF, Zong SL, Chen CC. Intensive Care Unit-Acquired Weakness. *Hu Li Za Zhi* 2020;67(3):6–13.
2. Aubier M, Banzett RB, Bellemare F, Braun NMT, Cherniack NS, Clanton TL, i sur. Respiratory muscle fatigue. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(2):474–80.
3. De Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, Outin H. Intensive care unit-acquired weakness: Risk factors and prevention. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl. 10):309–15.
4. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Provost PJ, Needham DM. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: A systematic review. *Intensive Care Med* 2007;33(11):1876–91.
5. Park SH, Jeong YJ, Kim NH. Critical illness neuromyopathy. *Ann Clin Neurophysiol* 2020;22(2):61–6.
6. Appleton RT, Kinsella J, Quasim T. The incidence of intensive care unit-acquired weakness syndromes: A systematic review. *J Intensive Care Soc* 2015;16(2):126–36.
7. Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M, Grimm C, Wolf S, Behse F, i sur. Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005;33(4):711–5.
8. Douglass JA, Tuxen D V, Horne M, Scheinkestel DC, Weimann M, Czarny D, i sur. Myopathy in Severe Asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(2):517–9.
9. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, Davies NA, Cooper CE, Singer M. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002;360(9328):219–23.
10. Sher JH, Shafiq SA, Schutta HS. Acute myopathy with selective lysis of myosin filaments. *Neurology* 1979;29(1):100–6.
11. Lacomis D. Critical illness myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4(5):403–8.

12. *Latronico N, Candiani A.* Muscular Wasting as a Consequence of Sepsis. *Anaesthesia, Pain, Intensive Care Emerg Med — APICE* 1998;5:17–22.
13. *Shepherd S, Batra A, Lerner DP.* Review of Critical Illness Myopathy and Neuropathy. *The Neurohospitalist* 2017;7(1):41–8.
14. *Langhans C, Weber-Carstens S, Schmidt F, Hamati J, Kny M, Zhu X, i sur.* Inflammation-induced acute phase response in skeletal muscle and critical illness myopathy. *PLoS One* 2014;9(3):e92048.
15. *Di Giovanni S, Molon A, Broccolini A, Melcon G, Mirabella M, Hoffman EP, i sur.* Constitutive Activation of MAPK Cascade in Acute Quadriplegic Myopathy. *Ann Neurol* 2004;55(2):195–206.
16. *Latronico N, Peli E, Botteri M.* Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* 2005;11(2):126–32.
17. *Fenzi F, Latronico N, Refatti N, Rizzuto N.* Enhanced expression of E-selectin on the vascular endothelium of peripheral nerve in critically ill patients with neuromuscular disorders. *Acta Neuropathol* 2003;106(1):75–82.
18. *Bolton CF.* Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Crit Care Med* 1996;24(8):1408–16.
19. *Morisaki H, Sibbald WJ.* Tissue oxygen delivery and the microcirculation. *Crit Care Clin* 2004;20(2):213–23.
20. *Filatov GN, Rich MM.* Hyperpolarized shifts in the voltage dependence of fast inactivation of Nav 1.4 and Nav 1.5 in a rat model of critical illness myopathy. *J Physiol* 2004;559(3):813–20.
21. *Allen DC, Arunachalam R, Mills KR.* Critical illness myopathy: Further evidence from muscle-fiber excitability studies of an acquired channelopathy. *Muscle and Nerve* 2008;37(1):14–22.
22. *Rich MM, Pinter MJ.* Crucial role of sodium channel fast inactivation in muscle fibre inexcitability in a rat model of critical illness myopathy. *J Physiol* 2003;547(2):555–66.
23. *Z'Graggen WJ, Lin CSY, Howard RS, Beale RJ, Bostock H.* Nerve excitability changes in critical illness polyneuropathy. *Brain* 2006;129(9):2461–70.
24. *Fazzini B, Märkl T, Costas C, Blobner M, Schaller SJ, Prowle J, i sur.* The rate and assessment of muscle wasting during critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2023;27(1):2.
25. *Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J-P, Authier FJ, Zaleski ID-, Boussarsar M, i sur.* Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002;288(22):2859–67.
26. *Latronico N, Bolton CF.* Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol* 2011;10(10):931–41.
27. *Johnson KL.* Neuromuscular Complications in the Intensive Care Unit. *AACN Adv Crit Care* 2007;18(2):167–82.
28. *Bolton CF.* Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle and Nerve* 2005;32(2):140–63.
29. *Lancomis D.* Management of generalized weakness in medical and surgical intensive care units. U: *Neurological Therapeutics, Principles and Practice* Noseworthy JH (Ed), Martin Dunitz Ltd. 2003.
30. *Mehrholz J, Pohl M, Kugler J, Burridge J, Mückel S, Elsner B.* Physical rehabilitation for critical illness myopathy and neuropathy: An abridged version of Cochrane Systematic Review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2015;51(5):655–61.
31. *van der Schaaf M, Beelen A, de Vos R.* Functional outcome in patients with critical illness polyneuropathy. *Disabil Rehabil* 2004;26(20):1189–97.
32. *Bird SJ.* Diagnosis and management of critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Curr Treat Options Neurol* 2007;9(2):85–92.
33. *Kress J, Pohlman A, MF O, Hall J.* Daily interruption of sedatives infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Eng J Med* 2000;342:1471–7.
34. *Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H, i sur.* Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(5):480–9.
35. *Van Den Berghe G, Schoonheydt K, Bexx P, Bruyninckx F, Wouters PJ.* Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005;64(8):1348–53.
36. *NICE-SUGAR Study Investigators; Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, i sur.* Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360(13):1283–97.
37. *Stoian A, Bajko Z, Maier S, Cioflinc R, Grigorescu B, Moțățaiu A, i sur.* High-dose intravenous immunoglobulins as a therapeutic option in critical illness polyneuropathy accompanying SARS-CoV-2 infection: A case-based review of the literature (Review). *Exp Ther Med* 2021;22(4):1–11.
38. *Mohr M, Englisch L, Roth A, Burchardi H, Zielmann S.* Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis. *Intensive Care Med* 1997;23(11):1144–9.
39. *Brunner R, Rinner W, Haberler C, Kitzberger R, Sycha T, Herkner H i sur.* Early treatment with IgM-enriched intravenous immunoglobulin does not mitigate critical illness polyneuropathy and/or myopathy in patients with multiple organ failure and SIRS/sepsis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Crit Care* 2013;17(5):R213.
40. *Cacciani N, Salah H, Li M, Akkad H, Backeus A, Hedstrom Y, i sur.* Chaperone co-inducer BGP-15 mitigates early contractile dysfunction of the soleus muscle in a rat ICU model. *Acta Physiol* 2020;229(1):1–17.
41. *Akkad H, Cacciani N, Llano-Diez M, Corpeno Kalamgi R, Tchkonja T, Kirkland JL, i sur.* Vamorolone treatment improves skeletal muscle outcome in a critical illness myopathy rat model. *Acta Physiol (Oxf)* 2019;225(2):e13172.
42. *Addinsall AB, Cacciani N, Akkad H, Salah H, Tchkonja T, Kirkland JL, i sur.* JAK/STAT inhibition augments soleus muscle function in a rat model of critical illness myopathy via regulation of complement C3/3R. *J Physiol* 2021;599(11):2869–86.
43. *Gerovasili V, Stefanidis K, Vitzilaios K, Karatzanos E, Politis P, Koroneos A, i sur.* Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: A randomized study. *Crit Care* 2009;13(5):1–8.
44. *Koch S, Spuler S, Deja M, Bierbrauer J, Dimroth A, Behse F, i sur.* Critical illness myopathy is frequent: Accompanying neuropathy protracts ICU discharge. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(3):287–93.
45. *Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I, Karatzanos E, Pitsolis T, Tripodaki E, i sur.* Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: A randomized parallel intervention trial. *Crit Care* 2010;14(2).
46. *Guarneri B, Bertolini G, Latronico N.* Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: The Italian multicentre CRIMYNE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(7):838–40.
47. *Fletcher SN, Kennedy DD, Ghosh IR, Misra VP, Kiff K, Coakley JH, i sur.* Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med* 2003;31(4):1012–6.
48. *Koch S, Wollersheim T, Bierbrauer J, Haas K, Mörgeli R, Deja M, i sur.* Long term Recovery in Critical Illness Myopathy is complete, contrary to Polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2014;50(3):431–6.



A

Agnić, Ivan 41

B

Bandić, Ivan 1
Batičić, Lara 24
Batinac, Tanja 24
Beharić, Senita 5
Berić, Sanja 6, 95
Boboš, Marina 10, 35
Bojanić, Milica 35
Bojić, Suzana 10, 35
Brozović, Gordana 57
Bulat, Cristijan 51
Bulić Miljak, Antonia 14

C

Carev, Mladen 51
Cicvarić, Ana 47
Crnjaković, Miljenko 18, 104
Cvetković, Aleksandra 100
Cvjetković-Tomanić, Tanja 71

Ć

Ćurko-Cofek, Božena 24

D

Dimić, Nemanja 10, 35
Droplulić, Nataša 41

Dž

Dželalija, Ivan 44

Đ

Đurić, Marko 10, 35

F

Flam, Damir 47
Frankić, Mileva 41

G

Glavaš Tahtler, Josipa 47
Glumac, Sandro 51
Gradišek, Primož 88
Grbavac, Edita 71

H

Haršanji-Drenjančević, Ivana 60

I

Ilić, Darko 41
Ištvančić, Tomislav 47

J

Josipović, Marija 95

K

Kacila, Mirsad 100
Karanović, Nenad 51
Kardum, Goran 51
Keča, Vladimir 71
Knežević, Danijel 24
Kovač, Ruben 44
Kristek, Gordana 60
Kvolik, Slavica 47, 60

L

Laškarin, Gordana 24
Lesar, Nikola 57
Leventić, Vjeran 60

M

Markulin Antičević, Iva 104
Martinović, Petar 67
Mihajlović, Slađana 35
Mijović, Milica 35
Milošević, Dragan 71
Muhaxhiri, Burim 57
Murselović, Tamara 6

N

Nenadić, Irina 10, 35
Nesek Adam, Višnja 6, 14, 95
Nešković, Nenad 60

O

Ostović, Helena 81

P

Peršec, Jasminka 1, 67, 81
Poredoš, Peter 88

R

Rakić, Marijana 24

S

Schatzl, Nikolina 95

Smajo, Ana 81
Sotošek, Vlatka 24
Stevanović, Predrag 10, 35
Stevanović, Vesna 10
Stojanović Stipić, Sanda 41

Š

Šimac, Brankica 81
Škiljić, Sonja 60
Šustić, Alan 24

V

Vukoja Vukušić, Tea 47
Vuković, Brankica 100

Ž

Žižak, Mark 6
Županić, Sven 104

Parenteralni pripravci za intravensku primjenu

Medicinski proizvodi

Sterilizacija etilen oksidom

Ugovorna proizvodnja

Aqua purificata

www.hztm.hr

FARMACEUTSKA DJELATNOST



The monitoring platform of the future



Non-cardiac bundle

ClearSight
finger cuff

Acumen IQ
sensor

FloTrac
sensor



Acumen IQ
sensor

FloTrac
sensor

Swan-Ganz
catheter

Edwards
oximetry CVC

ForeSight Elite tissue
oximetry system*

Cardiac bundle

*ForeSight Elite tissue oximetry module only
is included in the non-cardiac bundle

