



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET

Boris Dojčinović

**KOMBINOVANA EFIKASNOST ULTRAZVUKA PLUĆA I MJERENJA
INDEKSA KOLAPSIBILNOSTI DONJE ŠUPLJE VENE U EVALUACIJI
DISPNEJE KARDIJALNOG I NEKARDIJALNOG PORIJEKLA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Banja Luka, 2024.



UNIVERSITY OF BANJA LUKA
FACULTY OF MEDICINE

Boris Dojčinović

**COMBINED EFFICACY OF LUNG ULTRASOUND AND INFERIOR VEIN
CAVA COLLAPSIBILITY INDEX MEASUREMENTS IN THE
EVALUATION OF DYSPNEA OF
CARDIAC AND NON-CARDIAC ORIGIN**

DOCTORAL DISSERTATION

Banja Luka, 2024.

MENTOR:

Prof. dr sc. med. Velibor Vasović,
redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

KOMENTOR

Prof. dr sc. med. Nada Banjac,
redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

ČLANOVI KOMISIJE ZA ODBRANU DOKTORSKE DISERTACIJE:

Prof. dr sc. med. Vulić Duško, predsjednik,
redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Prof. dr sc. med. Peđa Kovačević, član,
vanredni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Prof. dr sc. med. Saša Vukmirović, član,
vanredni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Prof. dr sc. med. Bojana Carić, rezervni član,
vanredni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Datum odbrane

MENTOR: Prof. dr sci. med. Velibor Vasović, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

**KOMBINOVANA EFIKASNOST ULTRAZVUKA PLUĆA I MJERENJA INDEKSA
KOLAPSIBILNOSTI DONJE ŠUPLJE VENE U EVALUACIJI DISPNEJE
KARDIJALNOG I NEKARDIJALNOG PORIJEKLA**

SAŽETAK:

Uvod: Srčana insuficijencija je stanje koje može imati različitu kliničku prezentaciju, određenu prevashodno kliničkim fenotipom srčane slabosti. Zajednička karakteristika svih oblika srčane insuficijencije jeste određen stepen respiratornog distresa, odnosno dispneje različitog stepena. Osnovni cilj ovoga istraživanje bio je kreiranje dijagnostičko-terapijskog protokola koji će integrisati ultrazvučni pregled pluća, ultrazvučna mjerenja donje šuplje vene (procjena centralnog venskog pritiska), BREST skor (stratifikacija rizika za srčanu insuficijenciju) sa ciljem jasnog diferencijalno-dijagnostičkog pristupa dispnoičnom pacijentu.

Metode: Istraživanje je provedeno u obliku studije presjeka. Istim je bilo obuhvaćeno 80 ispitanika oba pola, selektovanih u eksperimentalnu i kontrolnu grupu na osnovu prisustva/odsustva dispneje kao dominantne subjektivne tegobe. Na osnovu gore navedenih varijabli kreiran je LUSBI protokol (*Lung Ultrasound/BREST score/Inferior Vein Cava*), čiji profili determinišu prirodu porijekla tegoba. Biohemijski marker srčane slabosti, NT pro-BNP, služio je kao laboratorijska potvrda kardijalnog porijekla tegoba.

Rezultati: Između ispitivanih grupa uočena je statistički značajna razlika u distribuciji kardijalnog porijekla tegoba, u korist eksperimentalne grupe ($p < 0,001$). Distribucija vrijednosti NT pro-BNP u eksperimentalnoj grupi pokazuje statistički značajnu razliku između pojedinačnih profila LUSBI protokola. Uočeno je da su ispitanici selektovani u B PLAPS grupu imali značajno veće prosječne vrijednosti NT pro-BNP ($20159,00 \pm 3114,02$ pg/ml) u odnosu na ispitanike sa prisutnim A0 profilom ($393,78 \pm 121,22$ pg/ml; $p < 0,001$), A1 profilom ($2974,98 \pm 921,13$ pg/ml; $p < 0,001$), B0 profilom ($277,01 \pm 192,97$ pg/ml; $p < 0,001$), B2 profilom ($2938,33 \pm 1712,11$ pg/ml; $p < 0,001$), AB0 profilom ($250,87 \pm 91,03$ pg/ml; $p < 0,001$), AB1 profilom ($4291,35 \pm 163,07$ pg/ml; $p < 0,001$) i C0 profilom ($257,80 \pm 83,73$ pg/ml; $p < 0,001$). Analizom vrijednosti biohemijskog markera srčane insuficijencije u grupama ispitanika koje imaju negativan BREST skor i nizak centralni venski

pritisak (A0, AB0, CO, BO profili), jasno se uočava doprinos ovih varijabli za negativnu selekciju ispitanika, odnosno isključivanje srčane insuficijencije (uočeno je da su prosječne vrijednosti NT pro-BNP bile veće u grupi sa A1 profilom u odnosu na A0 profil - $p < 0,001$; B0 profil - $p < 0,001$). Analizom distribucije numeričkih vrijednosti NT pro-BNP za eksperimentalnu grupu ispitanika, unutar različitih kategorija CVP aproksimativno mjerenog prema maksimalnom dijametru donje šuplje vene i indeksu kolapsibilnosti iste, uočena je statistički značajna razlika naspram izmjenom centralnom venskom pritisku. Ispitanici eksperimentalne grupe sa povišenim CVP ($6277,06 \pm 3201,22$ pg/ml) imali su značajno više vrijednosti NT pro-BNP u odnosu na ispitanike sa intermedijarnim ($1434,38 \pm 1272,31$ pg/ml; $p < 0,001$) i normalnim CVP ($697,61 \pm 1708,37$ pg/ml; $p < 0,001$). Razlika u vrijednostima NT pro-BNP između grupa sa normalnim i intermedijarnim CVP nije uočena.

Zaključak: Integracija LUSBI protokola u diferencijalnu dijagnozu dispneje se pokazala veoma efikasnom za potvrdu ili isključivanje kardijalnog uzroka bolesti kod ispitanika.

Ključne riječi: ultrazvuk pluća, donja šuplja vena, BREST skor, LUSBI protokol, srčana insuficijencija

Naučna oblast: Urgentna medicina, kardiologija

Naučno polje: Medicina

Klasifikaciona oznaka prema CERIF šifrarniku za naučnu oblast: B610

Tip odabrane licence Kreativne zajednice: Autorstvo – nekomercijalno (CC BY - NC)

SUPERVISOR: Professor Velibor Vasović, Full profesor, Faculty of Medicine, University of Novi Sad

**COMBINED EFFICACY OF LUNG ULTRASOUND AND INFERIOR VEIN CAVA
COLLAPSIBILITY INDEX MEASUREMENTS IN THE EVALUATION OF DYSPNEA
OF
CARDIAC AND NON-CARDIAC ORIGIN**

SUMMARY

Background: Clinical presentation of heart failure can vary depending on its clinical phenotype. Common characteristic of all types of heart failure is a certain degree of respiratory distress, that is, dyspnea of varying degrees. The main goal of this research is to create a diagnostic and therapeutic protocol that will integrate ultrasound examination of the lungs, ultrasound measurement of the inferior vena cava (assessment of the central venous pressure), BREST score (risk stratification score for heart failure) in order to create clear differential diagnostic approach to the dyspnoic patient.

Methods: This research was formulated as a cross sectional study. We enrolled 80 patients of both sexes, who were selected in experimental or control group based on presence or absence of dyspnea as the dominant symptom. Based on the above mentioned variables, the LUSBI protocol was created (*Lung Ultrasound/BREST score/Inferior Vein Cava*), whose profiles determine the origin of symptoms. Biochemical marker of heart failure, NT pro-BNP served as a laboratory confirmation of the cardiac origin of symptoms.

Results: We found statistically significant difference between study groups based on distribution of cardiac origin of dyspnea in favour of experimental group ($p < 0,001$). Distribution of the NT pro-BNP values in experimental group showed statistically significant difference between the individual profiles of LUSBI protocol. Subjects selected in B PLAPS group had significantly higher average values of NT pro-BNP ($20159,00 \pm 3114,02$ pg/ml) compared to those in A0 profile group ($393,78 \pm 121,22$ pg/ml; $p < 0,001$), A1 profile group ($2974,98 \pm 921,13$ pg/ml; $p < 0,001$), B0 profile group ($277,01 \pm 192,97$ pg/ml; $p < 0,001$), B2 profile group ($2938,33 \pm 1712,11$ pg/ml; $p < 0,001$), AB0 profile group ($250,87 \pm 91,03$ pg/ml; $p < 0,001$), AB1 profile group ($4291,35 \pm 163,07$ pg/ml; $p < 0,001$) and C0 profile group ($257,80 \pm 83,73$ pg/ml; $p < 0,001$). Assessment of the value

of biochemical marker for heart failure in groups of subjects who have a negative BREST score and low central venous pressure (A0, AB0, C0, B0 profiles) showed the contribution of these variables for negative selection of subjects, i.e. excluding heart failure (it was observed that the average values of NT pro-BNP were higher in the group with A1 profile compared to A0 profile - $p<0.001$ and B0 profile - $p<0.001$). Analysis of the distribution of numerical values of NT pro-BNP for the experimental group, within the different categories of CVP approximately measured according to the maximum diameter of the bottom of the vena cava and its collapsibility index, showed statistically significant difference compared to measured central venous pressure. Experimental group subjects with elevated CVP (6277.06 ± 3201.22 pg/ml) had significantly higher NT pro-BNP values compared to the subjects with intermediate (1434.38 ± 1272.31 pg/ml; $p<0.001$) and normal CVP (697.61 ± 1708.37 pg/ml; $p<0.001$). The difference in NT pro-BNP values between the group with normal and intermediate CVP was not observed.

Conclusion: The integration of the LUSBI protocol in the differential diagnosis of dyspnea has proven to be very successful for confirmation or exclusion of cardiac cause of the disease in our subjects.

Key words: lung ultrasound, inferior vena cava, BREST score, LUSBI protocol, heart failure

Scientific area: Medicine

Scientific field: Emergency Medicine , Cardiology

Classification CERIF mark: B610

Types of creative commons license: Autorship – noncommercial (CC BY – NC)

ZAHVALNICA

Najiskrenije se zahvaljujem mentoru i komentoru, prof. dr sci. med. Veliboru Vasoviću i prof. dr sci. med. Nadi Banjac za nesebičnu podršku, iskazanu saradljivost, stručne i naučne sugestije tokom izrade doktorske disertacije.

Pored toga, zahvaljujem se na razumijevanju kolektivu Službe hitne medicinske pomoći sa edukativnim centrom Doma Zdravlja u Banjoj Luci.

Posebnu zahvalnost za veliku podršku dugujem supruzi Tamari.

Doktorsku disertaciju posvećujem svojim roditeljima, majci Vesni i ocu Željku.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definisanje i opis predmeta istraživanja	1
1.2. Srčana insuficijencija	8
1.2.1. Definicija i patofiziologija srčane insuficijencije	8
1.2.2. Klasifikacija srčane insuficijencije	11
1.2.3. Klinička slika srčane insuficijencije	14
1.2.4. Dijagnostika srčane insuficijencije	17
1.2.5. Liječenje srčane insuficijencije	20
1.3. Osnove ultrazvuka	25
1.3.1. Fizičke karakteristike ultrazvučnih talasa, principi generisanja slike	25
1.3.2. Prostorne ravni za ultrazvučno skeniranje, modovi ultrazvučnog skeniranja	30
1.3.3. Ultrazvučni artefakti	33
1.4. Ultrazvuk pluća i pleure	36
1.4.1. Karakteristike ultrazvučnih soni za obavljanje pregleda, odabir plućnih polja za analizu	37
1.4.2. Nomenklatura artefakata koji se registruju ultrazvučnim pregledom pluća i pleure	37
1.4.3. Klinička integracija ultrazvuka pluća i pleure	40
1.4.4. Sonografske karakteristike najznačajnijih oboljenja pluća i pleure	43
1.4.5. Tehnika ultrazvučnog pregleda pluća i pleure	51
1.5. Ultrazvučna analiza donje šuplje vene	55
1.5.1. Postupak mjerenja dijametara donje šuplje vene, određivanje indeksa kolapsibilnosti	55
1.6. Natriuretski peptidi	60
1.6.1. Regulacija sadržaja natrijuma i vode u organizmu	60
1.6.2. Molekularna struktura i funkcija natriuretskih peptida	62
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	69

3. HIPOTEZA RADA.....	70
4. MATERIJAL I METODE.....	71
4.1. Materijal.....	71
4.1.1. Ispitanici i mjesto istraživanja.....	71
4.1.2. Selekcija ispitanika.....	71
4.1.2.1. Kriterijumi za uključivanje u studiju.....	71
4.1.2.2. Kriterijumi za neuključivanje u studiju.....	71
4.2. Metode rada.....	72
4.2.1. Instrumenti mjerenja.....	73
4.2.1.1. Klinički pregled.....	73
4.2.1.2. Određivanje indeksa tjelesne mase (<i>Body Mass Index</i>).....	73
4.2.1.3. Ultrazvučna analiza pluća i pleure.....	73
4.2.1.4. Ultrazvučno mjerenje dijametara donje šuplje vene.....	74
4.2.1.5. Određivanje centralnog venskog pritiska pomoću indeksa kolapsibilnosti donje šuplje vene.....	75
4.2.1.6. Stratifikacija rizika za srčanu insuficijenciju u obliku BREST skora (<i>Congestion Score Index</i>).....	75
4.2.1.7. Uzorkovanje krvi za laboratorijske analize.....	76
4.3. Kreiranje LUSBI protokola.....	77
4.4. Etički aspekti istraživanja.....	80
4.5. Statistička analiza i prikaz podataka.....	80

5. REZULTATI

5.1. Socio-demografske karakteristike ispitanika.....	81
5.2. Hronične bolesti, laboratorijski nalazi krvi i fizikalni nalazi ispitanika.....	84
5.3. Ultrazvučni pregled pluća (LUS profili), BREST skor, LUSBI profili.....	90
5.4. Ultrazvučna mjerenja donje šuplje vene, centralni venski pritisak.....	94
5.5. Prosječne vrijednosti NT pro-BNP kod ispitanika kod kojih ultrazvučni pregled	

pluća i indeks kolapsibilnosti donje šuplje vene govore u prilog srčane insuficijencije.....	100
5.6. Uticaj različitog BMI na rezultate ultrazvučnih mjerenja pluća i donje šuplje vene.....	111
5.7. Uticaj BMI na vrijednosti NT pro-BNP-.....	117
5.8. Uticaj stadijuma hronične bolesti bubrega (JGF) na vrijednosti NT pro-BNP.....	119
5.9. Odnos klasifikacije pacijenata na bazi BREST skora naspram ultrazvučnih mjerenja pluća, donje šuplje vene i mjerenja CVP.....	121
5.10. Odnos klasifikacije pacijenata na bazi LUSBI profila naspram mjerenja CVP.....	132
6. DISKUSIJA.....	133
7. ZAKLJUČCI.....	148
8. LITERATURA.....	150
9. PRILOZI.....	168

1. UVOD

1.1. Definisanje i opis predmeta istraživanja

Jedan od najčešćih razloga zbog kojih se pacijenti javljaju na prijemna urgentna odjeljenja jeste postojanje dispneje [1]. Dispneja se definiše kao subjektivni osjećaj otežanog disanja, gušenja, nedostatka vazduha, često praćen objektivnim znakovima (uznemirenost, angažovanje pomoćne disajne muskulature, plavičasta prebojenost usana - cijanoza centralnog tipa). Etiologija dispneje može biti multifaktorijalna, uključujući različite bolesti kardiovaskularnog, respiratornog, mišićno-skeletnog sistema. Diferenciranje uzroka dispneje u nekim slučajevima može biti veoma lako, ali istovremeno i predstavljati veliki problem sa kojim se susreću mnogi ljekari, i pored velikog znanja i iskustva, kao i dostupnih dijagnostičkih procedura. S tim u vezi, postoje i podaci koji govore o pogrešnoj inicijalnoj klasifikaciji pacijenata u prijemnim urgentnim odjeljenjima, prema kojima 14-29% pacijenata biva pogrešno klasifikovano a u osnovi imaju kardijalno porijeklo tegoba [2-3]. Obzirom na značaj i posljedice potencijalne pogrešne klasifikacije pacijenata koji u osnovi dispneje imaju srčano popuštanje, bilo bi neophodno povećati efikasnost prehospitalne dijagnostike, kako pojedinačnom implementacijom postojećih, tako i međusobnim kombinovanjem više različitih dijagnostičkih procedura. Time se efikasnost klasifikacije pacijenata podiže na viši nivo [4-7]. Procedure koje se primjenjuju u rutinskom radu sa pacijentima koji se prezentuju dispnejom mogu se podijeliti na: klinički pregled pacijenta, radiološke - slikovne metode (nativni rentgen srca i pluća, ultrazvuk srca kao ekspertska metoda, ultrazvučni pregled donje šuplje vene sa akcentom na indeks kolapsibilnosti iste, ultrazvuk pluća, kompjuterizovana tomografija toraksa), odnosno biohemijske metode (srčani troponini, natriuretski peptidi kao zlatni standard za srčano popuštanje) [8].

Kako svaki klinički pregled započinje uzimanjem anamnestičkih podataka, upotreba određenih scoring sistema pruža izvjestan stepen olakšanja pri donošenju medicinske odluke. Neki od tih scoring sistema koji služe za procjenu potencijalnog srčanog popuštanja su se više pokazali kao epidemiološki uspješni, nego davali značajan klinički doprinos u radu sa pacijentima (*Framingamov* i *Gotenberg skor*) [9]. Drugi poznati scoring sistemi, kao što je PRIDE skor ili Bostonski kriterijumi, zahtijevaju laboratorijske parametre ili radiološke pretrage a sve to traži dodatno vrijeme koje pacijenti na prijemnim urgentim odjeljenjima, zbog prirode bolesti, najčešće nemaju dovoljno na raspolaganju [10-11]. Da bi se prehospitalna klasifikacija pacijenata koji se

klinički prezentuju dispnejom, a u osnovi imaju srčano popuštanje, unaprijedila i postala efikasnija, *Basset* i ostali su kreirali i validirali jednostavan i veoma efikasan scoring sistem nazvan BREST skor. On se sastoji iz 11 elemenata koji ne zahtijevaju bilo kakvu posebnu dijagnostiku, radiološku niti laboratorijsku obradu izuzev anamneze, elektrokardiografskog zapisa i kliničkog pregleda. Na osnovu njega, pacijenti se prema vjerovatnoći za postojanje srčane insuficijencije, a na bazi dispnoičnih tegoba, klasifikuju u grupu niske, srednje i visoke vjerovatnoće za postojanje srčanog popuštanja. Istraživanje koje su *Basset* i ostali proveli je pokazalo da je 91.5% ispitanika klasifikovanih u grupu visokog rizika prema BREST skor u imalo manifestnu srčanu insuficijenciju. U grupama niskog i srednjeg rizika prevalenca srčane insuficijencije je bila 6.7% i 58% [12].

Ekspertski ultrazvuk srca je neminovno najdragocjenija slikovna tehnika za potpuno jasno potvrđivanje znakova porijekla srčanog popuštanja, ali pritom često nedostupan mnogim pacijentima, najvećim dijelom zbog same kompleksnosti pregleda koji izvode dominantno specijalisti kardiologije. I u odsustvu ultrazvučnog pregleda srca, efikasnost prehospitalne klasifikacije pacijenata sa potencijalnom srčanom slabošću može biti velika, integrisanom primjenom nativne radiografije srca i pluća kombinovane sa rezultatima vrijednosti natriuretskih peptida - NT pro-BNP (*N - terminal pro Brain Natriuretic Peptide*) [13]. Istraživanja su pokazala da, kada se kao metod slikovne dijagnostike koristi ultrazvuk pluća (*Lung Ultrasound - LUS*) u kombinaciji sa ispitivanjem vrijednosti NT pro-BNP, stepen pogrešne klasifikacije pacijenata koji se klinički prezentuju dispnejom biva još manji [13]. Iako je od uvođenja ultrazuka pluća i pleure u dijagnostiku pacijenata koji se klinički prezentuju dispnejom prošlo skoro tri decenije, ova metoda svoju potpunu ekspanziju ostvaruje u posljednjoj dekadi, a obzirom na rezultate brojnih istraživanja, stiče se utisak da era ultrazvuka pluća i pleure tek započinje. Postoje veoma jasni i nedvosmisleni razlozi za to. Prije svega, radi se o metodi koja je veoma jednostavna za izvođenje i bazirana na svega nekoliko artefakata koji se tokom pregleda registruju na površini pluća i pleure, a u središtu su patologije životno ugrožavajućih stanja. U pogledu srčane insuficijencije, najveći doprinos potvrdi dijagnoze daju ultrazvučne B linije, koje se zbog svog izgleda nazivaju i kometin rep. One su ekvivalent B Kerley intersticijalnim linijama, koje se opisuju na nativnom rentgenu srca i pluća kao znak srčane dekompenzacije [14-22]. Zahvaljujući utemeljivaču ultrazvučne dijagnostike pluća i pleure u kliničkoj praksi (*Daniel Lichtenstein*) formulisan je BLUE protokol (*Bedside Lung Ultrasound in Emergency*), koji se pokazao veoma efikasnim u radu sa pacijentima

koji se prezentuju znakovima akutne respiratorne insuficijencije [23]. Pored toga, značaj ove tehnike pregleda nije ništa manji pri evaluaciji pacijenata sa politraumom, u prilog čega govori i E FAST protokol (*Extended Focused Assessment with Sonography in Trauma*), sa ciljem procjene postojanja pneumotoraksa kod politraumatizovanih pacijenata [24]. Nedavno provedena studija, koja je uključivala specijalizante urgentne medicine kao sonografičare, pokazala je da je samo dva sata edukacije za izvođenje ove metode dovoljno za apsolutno ovladavanje tehnikom pregleda [25]. Pri tome, efikasnost ove metode u pogledu potvrde ili isključivanja kongestivne srčane insuficijencije je bila veoma visoka (88% - 95% senzitivnost i 84% - 92% specifičnost pregleda), uz izvrsnu reproducibilnost [24-25]. U poređenju sa nativnom radiografijom srca i pluća, ultrazvuk pluća se pokazao kao metoda veće senzitivnosti i specifičnosti [25]. Ono što je možda i iznenađujuće, utvrđena je i veoma visoka efikasnost ove metoda u odnosu prema kompjuterizovanoj tomografiji pluća. Prema nekim istraživanjima i veća u odnosu na određene patologije [16]. Pored dijagnostičkog značaja, istraživanja su pokazala i prognostičku vrijednost ove metode prilikom određivanja adekvatnog terapijskog režima pacijenata sa srčanim popuštanjem, sa akcentom na pravovremenu terapiju snažnim diureticima. Kao komponenta FALLS (*Fluid Administration Limited by Lung Sonography*) protokola, ultrazvuk pluća pruža značajne podatke o potrebi za nadoknadom tečnosti kod pacijenata sa različitim oblicima akutne cirkulatorne insuficijencije - šoka [23]. Utvrđeno je da pacijenti kod kojih je terapijski izbor bio rezultat zapažanja koja proističu iz kliničkog pregleda i ultrazvuka pluća i pleure imaju manje česte hospitalizacije unutar tromjesečnog perioda, kao i niže vrijednosti NT pro-BNP te bolji kvalitet života u odnosu na one pacijente čiji je terapijski režim bio posljedica isključivo kliničkog pregleda. U ovom istraživanju nisu utvrđene značajne razlike u mortalitetu ispitanika unutar tromjesečnog perioda nakon pregleda [26-28]. Pored svega navedenog u vezi ove tehnike pregleda, a tiče se efikasnosti, jednostavnosti i reproducibilnosti, ne treba zanemariti ni to da se radi o veoma jeftinoj i, tzv. *bedside* metodi, što svakako može biti od koristi u radu sa životno ugroženim pacijentima (uređaj se donosi pacijentu, a ne pacijent uređaju). Pacijenti koji u osnovi svojih tegoba imaju srčano popuštanje, često u početnoj fazi istog nemaju jasne kliničke niti radiološke znakove koji sa apsolutnom sigurnošću govore o prirodi bolesti, naročito ako se radi o pacijentima bez ranije poznate srčane slabosti, ili onima koji imaju i oboljenje srca i pluća. U tom slučaju bi bilo veoma dragocjeno imati podatke o vrijednostima centralnog venskog pritiska (*central venous pressure/right atrial pressure*), kao parametra koji se neminovno mijenja u gotovo svim oblicima

srčanog popuštanja. Vrijednosti centralnog venskog pritiska se kreću u rasponu od 0-5 mmHg, a njegov porast se po pravilu odražava na dinamiku vaskularnih struktura koje su smještene retrogradno, prije svega na jugularne vene, odnosno donju šuplju venu [29]. Monitoring centralnog venskog pritiska se prevashodno vrši kod pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja, i to uz pomoć katetera kojim se vrši direktno invazivno mjerenje u nivou desne pretkomore. Obzirom na kompleksnost invazivnog mjerenja centralnog venskog pritiska, i pored nesumnjivog značaja u radu sa pacijentima koji imaju srčano popuštanje, ta praksa je dominantno zastupljena u jedinicama intenzivnog liječenja. Međutim, istraživanja su pokazala da se uz pomoć ultrazvučnog aparata mogu dobiti veoma precizni podaci o centralnom venskom pritisku, bez da se mora vršiti bilo kakva invazivna procedura [29-31]. Utvrđeno je da postoji visok stepen negativne korelacije između indeksa kolapsibilnosti donje šuplje vene (*Inferior Vena Cava Collapsibility Index* - IVC CI) i vrijednosti centralnog venskog pritiska (*Central Venous Pressure*) [30]. Indeks kolapsibilnosti donje šuplje vene predstavlja odnos dijametara donje šuplje vene tokom respiratornog ciklusa, predstavljen matematičkom formulom: $IVC\ CI = \frac{IVC\ expiratory\ diameter - IVC\ inspiratory\ diameter}{IVC\ expiratory\ diameter}$, a izražen u procentima. Tokom respiratornog ciklusa dolazi do promjena intratorakalnog pritiska koje utiču na dinamiku pražnjenja donje šuplje vene (IVC). Prilikom inspirijuma intratorakalni pritisak opada, te se krv usmjerava iz IVC u desnu pretkomoru, a samim tim i dijametar donje šuplje vene postaje manji. U ekspirijumu, intratorakalni pritisak raste, te se uz sadejstvo intraabdominalnog pritiska IVC slabije prazni u desnu pretkomoru, samim tim dijametar IVC postaje veći. Očekuje se da kod pacijenata sa manifestnim srčanim popuštanjem nastupi retrogradno prenošenje pritiska sa lijevog srca na pluća i desno srce, odnosno porast centralnog venskog pritiska. S tim u vezi, i varijacije dijametra IVC tokom respiratornog ciklusa će biti znatno manje. Odnosno, manji dijametar donje šuplje vene uz očuvane respiratorne ekscurzije iste sugerise niži centralni venski pritisak ($CVP = RAP$ - *right atrial pressure*). U prilog validnosti rezultata neinvazivnog mjerenja CVP preko IVC CI govore i provedena istraživanja, čiji su rezultati potvrdili visoku efikasnost ultrazvučne procjene vrijednosti CVP [31-34]. Treba istaći i to, da je manja pouzdanost metode bila kod pacijenata koji su bili na nekom obliku mehaničke ventilacije, što može uticati na rezultate mjerenja u jedinicama intenzivnog liječenja (ICU), ali ne i u prijemnim urgentnim odjeljenjima (ED - *Emergency Medical Departments*). Američko udruženje za ehokardiografiju je na osnovu odnosa dijametra donje šuplje vene tokom respiratornog ciklusa i indeksa kolapsibilnosti iste, dalo preporuke za visinu centralnog venskog

pritiska (CVP=RAP). Prema istim, vrijednosti dijametra donje šuplje vene od manje ili jednako 21 mm sa indeksom kolapsibilnosti od iznad 50% tokom njušenja (*sniffing*), odgovaraju normalnom CVP od 0-5 mmHg. Mjerene vrijednosti dijametra donje šuplje vene od preko 21 mm, sa indeksom kolapsibilnosti iznad 50%, odgovaraju CVP od 5-10 mmHg. Vrijednosti dijametra donje šuplje vene od preko 21mm, sa indeksom kolapsibilnosti ispod 50% odgovaraju CVP od 10-20 mmHg [35]. Obzirom na to da su pluća centralni organ koji je zahvaćen kod akutne srčane slabosti (prevashodno lijeve komore, što je i najčešće slučaj) ili akutizacije hronične srčane slabosti, integracija podataka dobijenih ultrazvučnim pregledom pluća (*B linije*), onih porijekla vrijednosti centralnog venskog pritiska, vrijednosti natriuretskih peptida, te scoring sistema treba da obezbijedi najveći stepen tačne klasifikacije pacijenata koji se prezentuju srčanom slabošću. I pored veoma efikasnih slikovnih metoda uključenih u diferenciranje etiologije pacijenata koji se klinički prezentuju dispnejom, neophodno je imati i laboratorijsku potvrdu dobijenih mjerenja. U tu svrhu se dominantno koriste natriuretski peptidi, odnosno NT pro-BNP, kao najsenzitivniji i najspecifičniji biohemijski marker srčanog popuštanja. Klinička iskoristljivost ovog biohemijskog parametra se najbolje vidi prilikom evaluacije pacijenata koji pored srčane slabosti liječe i hronične bolesti pluća (hronični bronhitis, astma). U tom slučaju klinički pregled, laboratorijski testovi, elektrokardiogram, pa i ehokardiografija često pokazuju nespecifične rezultate, te nisu visoko pouzdani, a pogrešna klasifikacija pacijenata biva česta [36]. Istraživanja su pokazala da u takvim slučajevima vrijednosti NT pro-BNP imaju ključnu ulogu za pravilnu klasifikaciju pacijenata, sa senzitivnošću od oko 95%, odnosno negativnom prediktivnom vrijednošću od oko 98% [36]. Druga istraživanja na temu dijagnostičke efikasnosti ovog parametra u uslovima akutne srčane insuficijencije govore o značaju integracije rezultata mjerenja sa zapažanjima koja proističu iz kliničkog pregleda, odnosno ukazuju na inferiornost izolovanih rezultata mjerenja natriuretskih peptida pri donošenju medicinske odluke o uzroku dispnoičnih tegoba, u odnosu na integraciju rezultata mjerenja natriuretskih peptida i kliničkog pregleda [36]. U prilog tome govore i podaci o mogućnosti postojanja nižih vrijednosti NT pro-BNP kod srčanog popuštanja na bazi ishemične kardiomiopatije [37]. Numeričke vrijednosti NT pro-BNP se moraju analizirati u pogledu više različitih parametara, kao što su: godine života, indeks tjelesne mase, tip srčanog popuštanja (dilatativna naspram ishemičnoj kardiomiopatiji). Istraživanja su pokazala da granične vrijednosti NT pro-BNP preko 450 pg/ml kod pacijenata mlađih od 50 godina, odnosno preko 900 pg/ml za pacijente sa 50 ili više godina, pokazuju veoma visoku senzitivnost i specifičnost u pogledu

potvrde/isključivanja kongestivne srčane insuficijencije, p vrijednost manja od 0,001. Takođe je utvrđeno da je optimalna vrijednost NT pro-BNP od ispod 300 pg/ml adekvatan, isključujući kriterijum za kongestivnu srčanu insuficijenciju (negativna prediktivna vrijednost 99%, nezvezano za godine života pacijenata) [38-40].

Uticaj visokog indeksa tjelesne mase kao nezavisnog faktora na razvoj kardiovaskularnih bolesti, uključujući i srčanu insuficijenciju, je dobro poznat. Zbog samih fizičkih karakteristika pacijenata sa visokim indeksom tjelesne mase, interpretacija rezultata slikovnih metoda (uključujući rentgen srca i pluća, ultrazvuk pluća, ali i ultrazvuk srca) može biti otežana. Posebno je zanimljiv odnos gojaznosti prema vrijednostima NT pro-BNP. Obzirom na biološku osnovu odnosa gojaznosti i natriuretskih peptida, a tiče se ekspresije tzv. *NP clearance* receptora na adipocitima, povišenog renalnog klirensa, doprinosa insulinske rezistencije koja po pravilu prati gojaznost, nameće se potreba nižih cutoff vrijednosti NT pro-BNP prilikom isključivanja odnosno potvrde srčanog popuštanja kod osoba sa višim indeksom tjelesne mase (*BMI - Body Mass Index*). Upravo takav zaključak je proizašao iz studije koju su proveli *Meisel* i drugi, pri čemu su cutoff vrijednosti NT pro-BNP značajno niže u odnosu na populaciju optimalnog indeksa tjelesne mase (110 pg/ml za BMI 25-35, odnosno 54 pg/ml za BMI preko 35, naspram 300 pg/ml za osobe optimalnog BMI). U sva tri slučaja, senzitivnost se kreće oko 90%, odnosno 70 % specifičnost [41-42].

Možda je zapravo sve prethodno navedeno, a koje se odnosi na mogućnost obavljanja ultrazvučnog pregleda uz samu bolesničku postelju, odnosno bolesnika gdje god se on u datom trenutku nalazio, razlog zbog kojeg su PoCUS (*Point of Care Ultrasound*) ultrazvučni pregledi uveli revoluciju u radu sa potencijalno kritično oboljelim, kako u oblasti urgentne medicine, tako i u drugim medicinskim oblastima [43-45]. Poznato je da bolest ne bira ni mjesto ni vrijeme, a od sposobnosti zdravstvenih profesionalaca da se prilagode trenutnim okolnostima zavisi i najčešće ishod kod pacijenata. U prethodnom periodu su se ultrazvučne aplikacije dominantno koristile na višim nivoima zdravstvene zaštite radi dijagnostike i liječenja, te bile rezervisane dominantno za radiologe i neke druge ljekare sa značajnim iskustvom u kliničkom radu. Rezultati prethodnih istraživanja su bili vjetar u leđa za sve druge zdravstvene profesionalce, uključujući i paramedike, jer je efikasnost ovih aplikacija u svakodnevnom radu, uz isvrсну reproducibilnost rezultata pregleda prevazišla sve druge prepreke koje su se našle na putu da PoCUS aplikacije zauzmu mjesto na kojem se trenutno nalaze [46]. S tim u vezi, u mnogim razvijenim zemljama u okruženju i svijetu generalno, postala je praksa da se studenti završnih godina medicine obučavaju za bazične

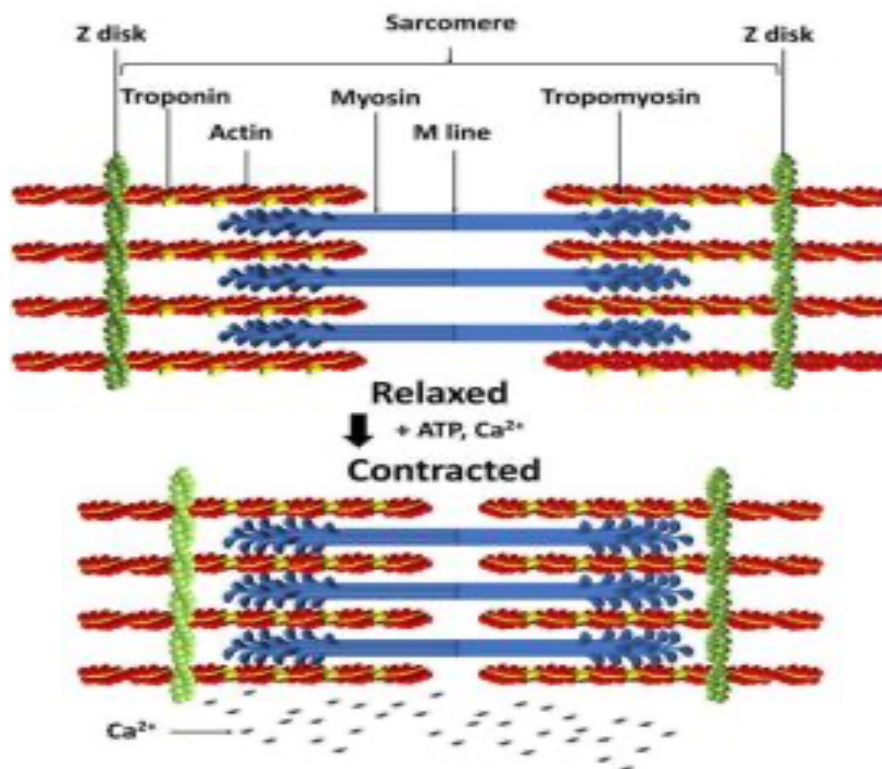
PoCUS preglede (srce, pluća, veliki krvni sudovi – *pupm, pips, leak*) kako bi na pravi način odgovorili izazovima koji su pred njima u budućem radu. Jedan od najznačajnijih činilaca koji determiniše kvalitet rada u urgentnim centrima viših i nižih nivoa zdravstvene zaštite, jeste vrijeme za dispoziciju pacijenata [47-49]. U tu svrhu su danas su na raspolaganju brojni scoring sistemi koji imaju zadatak da skrate potencijalno kritično oboljelom pacijentu vrijeme čekanja na definitivno liječenje. I u tom slučaju PoCUS aplikacije pokazuju svoju sveobuhvatnost i značaj u integraciji sa kliničkom procjenom oboljelih, te neminovno doprinose većim izgledima za pravovremeno i definitivno liječenje i preživljavanje oboljelih odnosno povrijeđenih osoba [50-53]. Istraživanja koja su provedena u prethodnom periodu a tiču se primjene PoCUS aplikacija u svakodnevnom radu sa pacijentima na različitim nivoima liječenja treba da budu primjer dobre prakse koju će preuzeti oni zdravstveni sistemi koji iz različitih razloga nisu dostigli taj nivo dijagnostike i liječenja. I pored značajnih razlika u pogledima na navedeno, čak i između ljekara različitih specijalnosti, rezultati aktuelnih istraživanja nedvosmisleno govore u prilog potrebe za sveobuhvatnu primjenu ove ultrazvučne aplikacije i sistematičnu edukaciju medicinskih profesionalaca na različitim nivoima zdravstvene zaštite.

Uvidom u naučnu literaturu, te brojne baze naučnih podataka, utvrđeno je postojanje velikog broja radova koji su se bavili problematikom prehospitalne klasifikacije pacijenata sa srčanom slabošću. I pored pokušaja da se na sistematičan način ukaže na značaj i mogućnosti ultrazvuka pluća, analize dinamike pražnjenja donje šuplje vene, te scoring sistema u kontekstu stepena plućne i systemske kongestije koja prati srčanu insuficijenciju, nije formulisani jasan dijagnostičko-terapijski protokol koji bi integrisao navedene parametre u jednu cjelinu. Ranija istraživanja su pokazala da integracija više procedura neminovno povećava efikasnost same klasifikacije pacijenata sa srčanom slabošću. S tim u vezi, od aktuelnog istraživanja se očekuje da to potvrdi, te promoviše novi dijagnostičko-terapijski protokol sastavljen iz prethodno navedenih elemenata, a koji će predstavljati iskorak u odnosu na dosadašnja saznanja o diferencijalno-dijagnostičkom pristupu dispneji kardijalnog i nekardijalnog porijekla u oblasti urgentne medicine.

1.2. Srčana insuficijencija

1.2.1. Definicija i patofiziologija srčane insuficijencije

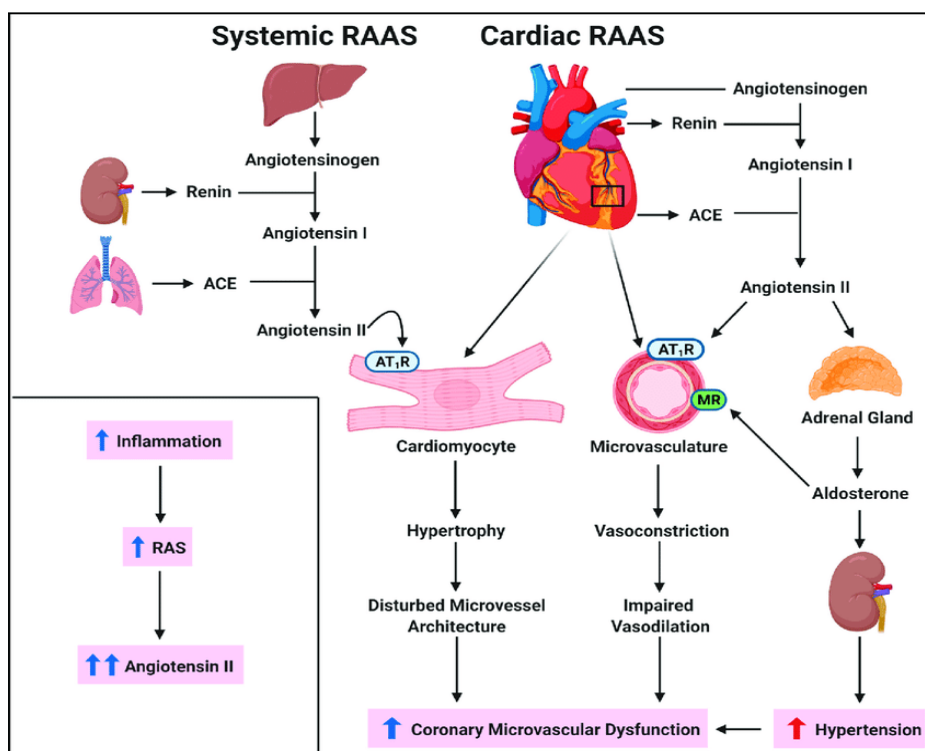
Srčana insuficijencija je klinički sindrom koji se karakteriše slabošću srca kao pumpe u cirkulacijskom sistemu, a koja ne može da zadovolji metaboličke potrebe organizma u smislu obezbjeđivanja dovoljne količine oksigenisane krvi za ćelije i tkiva. Zdravo srce, kako u mirovanju tako i u naporu, prema Frank Starlingovom zakonu, ispumpa svu količinu krvi koja pritiče u njega, sprečavajući da se značajne količine krvi nakupljaju retrogradno (pluća, periferija), pri čemu ne dolazi do značajnog porasta pritiska na kraju dijastole (end dijastolni pritisak). Bolesno srce, u početnoj fazi bolesti, uspijeva da generiše potreban minutni volumen, ali uz značajno povišene vrijednosti end dijastolnog pritiska. U uslovima porasta pritiska na kraju dijastole do vrijednosti od preko 22mmHg dolazi do razvoja plućne kongestije, te pada minutnog volumena srca. Postojanje dinamičke ravnoteže između količine krvi koja pritiče u srce, i one koja otiče iz njega, predstavlja osnovu pravilne srčane hemodinamike. Onoga trenutka kada se naruši odnos dinamičke ravnoteže između priliva i oticanja krvi iz srca, govori se o srčanoj dekompenzaciji [2, 7, 34, 54–60].



Slika 1. Uloga kontraktilnih proteina sarkomere (64).

Funkcija srčanog mišića je određena procesima relaksacije tokom koje se srce puni krvlju (faza dijastole), i kontrakcije tokom koje srce istiskuje krv (faza sistole). Osnovna jedinica građe i funkcije srčanog mišića je sarkomera, sastavljena iz četiri funkcionalno različita proteina. To su kontraktilni proteini (aktin i miozin) i regulatorni proteini (troponin i tropomiozin). Činioci koji utiču na interakciju ovih proteina su brojni, među kojima značajnu ulogu imaju joni Ca^{++} , H^{+} , ATP.

Obzirom da najveći dio srčanog mišića čini miokard, poremećaji koji se dešavaju na tom nivou predstavljaju dominantan uzrok srčane disfunkcije. Međutim, ne treba zaboraviti značaj drugih vezivnih struktura, kao što je valvularni aparat, srčana kesa, provodni sistem srca. Promjene koje se dešavaju na navedenim strukturama podjednako bitno utiču na funkciju srčanog mišića, te predstavljaju značajne patofiziološke mehanizme srčane insuficijencije [61–63].



Slika 2. Sistem renin-angiotenzin- aldosteron (65).

Skraćenice: RAAS - Renin-Angiotensin-Aldosterone, ACE - Angiotensin Converting Enzyme, AT₁,2R - Angiotensin Receptor 1,2.

Da bi se očuvao minutni volumen srca aktiviraju se brojni srčani i vansrčani kompenzatorni mehanizmi. Povećava se snaga srčane kontrakcije i broj srčanih otkucaja pod uticajem simpatičkog nervnog sistema, komponente neurohumoralnog odgovora nastoje očuvati intravaskularni volumen i krvni pritisak porastom priliva krvi u srce, povećanjem tonusa u zidu (malih) krvnih sudova kao nosilaca otpora u vaskularnom koritu. Aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron ima jednu od ključnih uloga u regulaciji volumena tjelesnih tečnosti (krvi). Uloga navedenog neurohumoralnog sistema u jednoj fazi bolesti može biti spasonosna, međutim, poslije izvjesnog perioda korisnosti kompenzatornih mehanizama, dalje nakupljanje vode u vaskularnom koritu doprinosi značajnom pogoršanju hemodinamike, koje se ogleda u teškoj manifestnoj srčanoj insuficijenciji.

Patofiziološke promjene koje prate srčanu insuficijenciju se mogu vidjeti i na srčanom mišiću u širem smislu (izvan ćelijskog i molekularnog nivoa), a u obliku koncentrične i ekscentrične hipertrofije miokarda. Navedene promjene nastaju kao odgovor na opterećenje volumenom i pritiskom, te se razvijaju kroz određeni vremenski period [66-67].

1.2.2. Klasifikacija srčane insuficijencije

Postoji više parametara na osnovu kojih se može izvršiti klasifikacija srčane slabosti. Najznačajnija je ona na osnovu vremena razvoja simptoma (akutna i hronična srčana slabost), dijela srčanog mišića čiji ispad funkcije je prisutan (lijevo ili desno srce, globalna srčana slabost), tipa ispada srčane funkcije (kontrakcija, relaksacija), visine minutnog volumena (sa malim ili velikim minutnim volumenom), te uslova u kojima se pojavljuju znakovi srčane slabosti (latentna i manifestna) [68].

Tabela 1. Klasifikacija akutne srčane insuficijencije (68).

Klasifikacija	Karakteristike
Hipertenzivna ASI	Znaci i simptomi ASI sa relativno očuvanom funkcijom LK, sistolnim pritiskom iznad 140 mmHg, radiografija srca i pluća kompatibilna sa plućnim edemom, početak simptoma unutar 48h
Plućni edem	Respiratorni distres, pukoti tokom auskultacije pluća, snižena saturacija kiseonikom, tipični znaci na radiografija srca i pluća
Kardiogeni šok	Znaci tkivne hipoperfuzije, sistolni krvni pritisak tipično ispod 90 mmHg
Akutizacija hronične srčane insuficijencije	Znaci i simptomi ASI umjereno do teško izraženi, ne odgovaraju kriterijumima za hipertenzivnu ASI, plućni edem, kardiogeni šok; sistolni krvni pritisak između 90-140

Klasifikacija	Karakteristike
Srčana insuficijencija sa visokim MV	mmHg, početak simptoma unutar više dana, prisutni periferni edemi.
	Znaci visokog minutnog volumena sa prisutnom tahikardijom, toplim ekstremitetima, plućnom kongestijom
Insuficijencija desnog srca	Sindrom malog minutnog volumena udružen sa jugularnom venskom distenzijom, hepatomegalijom, moguća hipotenzija.

Skraćenice: ASI- akutna srčana insuficijencija, MV- minutni volumen, LK- lijeva komora srca

Akutna srčana insuficijencija se razvija kod pacijenata koji su do trenutka manifestacija bolesti bili bez tegoba porijekla srčane slabosti. Najčešće nastaje na bazi akutnog infarkta miokarda lijeve komore, rupture papilarnih mišića sa posljedičnom akutnom valvularnom insuficijencijom, odnosno na bazi masivne plućne embolije, ako se govori o desnoj komori. Po pravilu, kliničkom slikom dominiraju znaci malog minutnog volumena (često kardiogeni šok), hipotenzija, odnosno sistolni ispad srčane funkcije [69-70].

Hronična srčana insuficijencija je sporo progresivno oboljenje, sa epizodama srčane dekompenzacije koje se javljaju zbog prisustva deklansirajućih faktora (anemija, aritmije, infekcija, ishemija i drugi), a najčešće na terenu kardiomiopatija različitog tipa: ishemična, hipertrofična, dilatativna kardiomiopatija. Pacijenti sa ovim oblikom srčane slabosti imaju, po pravilu, duže faze kliničke stabilnosti, dugo održavaju normotenziju ili hipertenziju, ali i razvijaju retenciju tečnosti - edeme.

U zavisnosti od prirode uzroka srčane slabosti, kao i dominantnom mjestu oštećenja, može se govoriti o izolovanoj insuficijenciji lijeve komore, desne komore, ili globalnoj srčanoj insuficijenciji. Kao posljedica infarkta koji zahvata najčešće miokard lijeve komore, inicijalno će dominirati znakovi lijevostrane srčane slabosti. Sistemska arterijska hipertenzija, aortna stenoza

će takođe u početku uzrokovati dominantno oštećenje lijevog srca. S druge strane, urođena stenoza plućne arterije, plućna hipertenzija, odnosno plućna tromboembolija će inicijalno uzrokovati slabost desnog srca. Obzirom da srčani mišić funkcioniše kao jedna cjelina, promjene u jednom dijelu se neminovno prenose na drugi dio srca. Prema tome, akutni infarkt miokarda će se prezentovati malim minutnim volumenom i hipotenzijom kao znakovima lijevostrane srčane slabosti, ali i potencijanom plućnom kongestijom koja opterećuje desno srce. Isto tako, masivna plućna tromboembolija će se prezentovati akutnom insuficijencijom desnog srca (nema plućnog edema), ali i značajnim smanjenjem dotoka krvi u lijevu komoru, te posljedičnim kardiogenim šokom (mali minutni volumen, hipotenzija). Na osnovu navedog, može se reći da će prije ili kasnije doći do razvoja globalne srčane insuficijencije.

Dinamička ravnoteža između priliva i oticanja krvi iz srca je dominantno posljedica procesa relaksacije i kontrakcije srčanog mišića. Oboljenja kao što su infarkt miokarda, dilatativna miokardiopatija, miokarditisi, će dovesti do slabosti kontraktilne sposobnosti srčanog mišića i razvoja sistolne disfunkcije srca, koja je po pravilu praćena malim minutnim volumenom, sistemskom hipotenzijom.

U uslovima oštećene relaksacije srčanog mišića, npr. kod hipertrofične miokardiopatije, konstriktivnog perikarditisa, otežano je punjenje krvlju srčanih šupljina, odnosno to se ostvaruje uz znatno povišene end dijasolne pritiske. Takvi pacijenti sa dijasolnom disfunkcijom srca, često imaju i narušenu kontraktilnost. Osnovne hemodinamske karakteristike jesu normalan ili često povišen arterijski pritisak, te periferna kongestija (porast sistemskog venskog pritiska). Minutni volumen srca izražen prema kvadratnom metru površine tijela se označava kao srčani indeks, i može da se kreće u rasponu od 2,2-3.5 l/min po m² površine tijela. Određena stanja uzrokuju srčanu slabost na način da zahtijevaju od srčanog mišića da radi nasuprot malom perifernom otporu, ili da direktno oštećuju miokardnu kontraktilnost, te u velikoj mjeri volumno opterećuju srčanu hemodinamiku. To su anemija, avitaminoza vitamina B1 (beri- beri), trudnoća, tireotoksikoza, A-V fistule (Pagetova bolest). Neka druga oboljenja srca, koja u osnovi imaju arterijsku hipertenziju, dilatativnu miokardiopatiju, bolesti perikarda, valvularnog aparata srca, se karakterišu manjim minutnim volumenom. U tim slučajevima minutni volumen srca može u mirovanju da bude čak i normalan, ali osnovna karakteristika ovog tipa srčane slabosti jeste nemogućnost porasta minutnog volumena u uslovima tjelesnog opterećenja/porasta metaboličkih potreba organizma.

Ukoliko srčani mišić uspijeva da zadovolji metaboličke potrebe organizma u mirovanju, a za povećanje tjelesnog opterećenja treba da se angažuju kompenzacijski mehanizmi (srčani i vansrčani) da bi se to ostvarilo, govorimo o pritajenoj-latentnoj srčanoj insuficijenciji. Ukoliko srce ne može da zadovolji metaboličke potrebe organizma koji je u stanju mirovanja, jer i tada postoji znakovi srčane slabosti, onda govorimo o manifestnoj srčanoj insuficijenciji [6, 11, 71-74]. Za procjenu stepena ograničenja tjelesne aktivnosti pacijenata sa srčanom slabošću primjenjuje se NYHA (*New York Heart Association*) klasifikacija [34].

Postoje IV stepena ograničenja tjelesne aktivnosti, a na osnovu intenziteta simptoma.

NYHA I: pacijenti bez simptoma bolesti, uobičajena tjelesna aktivnost ne uzrokuje zamaranje, lupanje srca, gušenje-asimptomatska faza bolesti.

NYHA II: bez simptoma bolesti u mirovanju, uobičajena tjelesna aktivnost dovodi do zamora, gušenja, lupanja srca.

NYHA III: bez simptoma bolesti u mirovanju, značajno ograničena tjelesna aktivnost, i ona ispod uobičajene (šetanje po ravnoj podlozi, brijanje, tuširanje) uzrokuje lupanje srca, gušenje, zamaranje.

NYHA IV: simptomi bolesti prisutni i u mirovanju, bilo kakva tjelesna aktivnost uzrokuje značajno pogoršanje gušenja, zamaranja, palpitacije.

1.2.3. Klinička slika srčane insuficijencije

Kao posljedica srčane insuficijencije dolazi do pojave širokog spektra simptoma i znakova, od kojih dominiraju nedostatak vazduha, gušenje, lako zamaranje ili slabija tolerancija napora, lupanje srca, smanjenje mišićne mase (kardijalna kaheksija). Prema tome, govori se o takozvanoj srčanoj insuficijenciji sa odrazom unazad (*Backward Heart Failure*), odnosno srčanoj insuficijenciji sa odrazom unaprijed (*Forward Heart Failure*).

Prvi mehanizam je odgovoran za pasivnu hiperemiju u kapilarnoj plućnoj i sistemske venske cirkulaciji, pojavu edema, portnu hipertenziju. U osnovi drugog mehanizma se nalazi smanjenje protoka krvi na periferiji, bubrežima, skeletnim mišićima.

U zavisnosti od okolnosti u kojima se javlja osjećaj otežanog disanja, može se govoriti o dispneji prilikom napora, ortopneji (tegobe prisutne u miru), odnosno paroksizmalnoj noćnoj dispneji. Kod

pacijenata u početnoj fazi srčane slabosti, stepen zastupljenosti tegoba je direktno srazmjeran intenzitetu tjelesne aktivnosti.

Ortopneja je zapravo dispneja u miru, zastupljena u ležećem položaju, a nastala na bazi centralizacije krvotoka iz ekstremiteta i karlice ka grudnom košu. Tegobe se ublažavaju kada pacijenti sjednu ili zauzmu polusjedeći položaj. Paroksizmalna noćna dispneja je ekvivalent kardijalne astme, praćena suvim nadražajnim kašljem, sviranjem u prsima, a koji se javljaju dominantno noću, te uslovljavaju da pacijenti moraju da zauzmu sjedeći položaj kako bi se tegobe ublažile. Pored centralizacije krvotoka, značajni uzroci ovog tipa dispneje jesu smanjen tonus simpatikusa noću, slabija osjetljivost centra za disanje. Kao posljedica porasta sistemskog venskog pritiska dolazi do uvećanja jetre, slezine, edema crijevnog zida, što ima za posljedicu poremećaj funkcije pomenutih organa u smislu hiperbilirubinemije, pojave ascitesa, anoreksije, mučnine, povraćanja, te u konačnici smanjenja tjelesne mase. Sve navedeno može da se opiše terminom kardijalna kaheksija. Oštećenje bubrega u srčanoj insuficijenciji je dominantno posljedica smanjenja bubrežnog protoka krvi, a ispoljava se smanjenjem količine izlučenog urina, velike specifične težine urina, pojavom bjelančevina u urinu, a često se razvija i prerenalna azotemija [6, 11-12, 26-27, 68-74].

Jedna od najtežih kliničkih manifestacija srčane slabosti, a koja se karakteriše izrazito visokom smrtnošću, jeste kardiogeni šok [68].

Tabela 2. Faktori rizika za nastanak kardiogenog šoka (68).

Starija životna dob
Ženski pol
Akutni ili prethodni ishemijski događaj u vezi sa sledećim
<i>narušena ejekciona frakcija lijeve komore</i>
<i>ekscesivan infarkt miokarda (dokaz masivnog oštećenja kardiomiocita)</i>
<i>okluzija proksimalnog segmenta LAD-e</i>

<i>infarkt prednjeg zida lijeve komore</i>
<i>višesudovna koronarna bolest srca</i>
Istorija bolesti u vezi sa sledećim
<i>prethodni infarkt miokarda</i>
<i>kongestivna srčana insuficijencija</i>
<i>dijabetes melitus</i>

Skraćenice: *LAD - Left Anterior Descending Coronary Artery*

Tabela 3. *Uzroci kardiogenog šoka (68).*

Klasifikacija uzroka kardiogenog šoka
<i>Mehaničke komplikacije</i>
akutna mitralna regurgitacija na terenu disfunkcije papilarnog mišića ili rupture horde
ventrikularni septalni defekt-VSD
ruptura slobodnog zida srčane šupljine
infarkt desne komore
akutna aortna insuficijencija (aortna disekcija)
<i>Teška depresija miokardne kontraktilnosti</i>
akutni infarkt miokarda
sepsa
miokarditis
kontuzija miokarda
kardiomiopatije

Klasifikacija uzroka kardiogenog šoka
nestabilna aritmija
toksični efekat lijekova (beta blokatori, kalcijumski antagonisti)
<i>Mehanička opstrukcija anterogradnog protoka krvi</i>
aortna stenoza
hipertrofična kardiomiopatija
mitralna stenoza
miksom lijeve pretkomore
perikardna tamponada

Skraćenice: VSD - ventrikularni septalni defekt

1.2.4. Dijagnostika srčane insuficijencije

Za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije neophodno je napraviti adekvatan klinički pregled, te ga upotpuniti podacima dobijenim iz anamneze, laboratorijskih analiza, odnosno slikovnim metodama (nativni RTG srca i pluća, ultrazvučni pregled srca). Kod pacijenata koji se prvi put prezentuju akutnom srčanom slabošću nastalom na bazi infarkta miokarda, masivne plućne embolije, teških poremećaja srčanog ritma, kliničkom slikom dominira kardiogeni šok i/ili akutni kardiogeni edem pluća, koji se zbog veoma dramatične kliničke slike najčešće lako prepoznaju. Nešto teže je inicijalno postaviti tačnu dijagnozu srčane insuficijencije kod pacijenata kod kojih se klinička slika razvija postepeno, a nisu ranije imali poznato srčano oboljenje, ili pored oboljenja srca imaju i poznatu plućno oboljenje (dispneja se često predstavlja kao ekvivalent srčane bolesti, kao i bolesti respiratornog sistema) [75-77].

U kliničkoj upotrebi je više scoring sistema za evaluaciju pacijenata sa potencijanom srčanom insuficijencijom (Bostonski kriterijumi, Framingamovi kriterijumi, PRIDE skor i ostali), pri čemu svaki od njih ima određene prednosti i mane. Obzirom na svoju jednostavnost i efikasnost, BREST

skor se pokazao kao veoma značajna komponentna prehospitalne evaluacije dispnoičnih pacijenata. Sastoji se iz 11 elemenata koji proističu iz istorije bolesti, kliničkog pregleda, te elektrokardiografskog zapisa. Na osnovu prikupljenih bodova, pacijenti se klasifikuju u tri grupe prema vjerovatnoći postojanja srčane insuficijencije: grupa niskog, srednjeg i visokog rizika. Maksimalan broj bodova koje ispitanik može da ima je 15, a minimalan 0 bodova. Pacijenti koji imaju 3 ili manje bodova pripadaju grupi niskog rizika, oni sa 4-8 bodova grupi srednjeg rizika, a oni sa 9 ili više bodova grupi visokog rizika za postojanje srčane insuficijencije [4, 7, 8, 9, 12].

Obzirom na širok spektar simptoma i znakova koji su dio sindroma srčane insuficijencije, a mogu biti i porijekla hronične opstruktivne bolesti pluća, astme, insuficijencije bubrega, ciroze jetre i drugih oboljenja, najveću dijagnostičku tačnost daje ekspertski ultrazvuk srca, kojim se dobijaju jasni podaci o dimenzijama srčanih šupljina, kontraktilnoj odnosno relaksacijskoj sposobnosti srca, te vrijednostima pritiska u srčanim šupljinama [35].

Tabela 4. Diferencijalno dijagnostički uzroci šoknih sindroma (68).

Šok sa pumpnom disfunkcijom - ograničena diferencijalna dijagnoza
Kardiogeni šok (vidjeti tabelu broj 3.)
Akutna plućna dekompenzacija
<i>akutizacija HOBP/astme</i>
<i>masivna plućna tromboembolija</i>
<i>plućno srce</i>
Distributivni šok
<i>sepsa</i>
<i>anafilaksija</i>
<i>neurogeni šok (povreda kičmene moždine)</i>
Hipovolemijski šok
<i>teška dehidracija</i>

<i>hemoragija</i>
<i>Disocijativni šok</i>
<i>zloupotreba lijekova/toksina (cijanid)</i>

Skraćenice: HOBP - hronična opstruktivna bolest pluća

Obzirom na ozbiljnost kliničkih manifestacija srčane slabosti, neophodan je sistematičan pristup svakom pacijentu. Takav pristup obezbjeđuje veći stepen pravovremene dijagnostike bolesti, odnosno u direktnoj je vezi sa ishodom liječenja bolesnika. Ukoliko se radi o prethodno navedenoj formi bolesti, koja ima sve karakteristike sindroma šoka, onda je takav pristup jedini pravi put do utvrđivanja neposrednog uzroka pogoršanja stanja pacijenata. Pored kvalitetnog kliničkog pregleda, on podrazumijeva i slikovnu dijagnostiku (radiografiju srca i pluća, ultrazvuk srca, ali i ultrazvuk pluća kombinovan sa procjenom volumnog statusa) [68, 78-79].

Tabela 5. Pristup pacijentu sa kardiogenim šokom (68).

<i>Evaluacija-kliničkim pregledom tragati naročito za :</i>
<i>a) pukoti na plućima</i>
<i>b) jugularna venska distenzija/hepatojugularni refluks/otoci</i>
<i>c) šumovi na srcu</i>
<i>EKG promjene</i>
<i>a) isključiti STEMI</i>
<i>b) tražiti znakove ishemije</i>
<i>Ehokardiogram</i>
<i>a) ejekciona frakcija</i>
<i>b) abnormalnosti zida srčanih šupljina</i>

<i>c) dilatacija DK</i>
<i>d) perikardni izliv</i>
<i>e) valvularna disfunkcija</i>
<i>f) aotno dugme manje od 3 cm</i>
<i>g) volumni status (DŠV)</i>
<i>h) B linije na plućima</i>
Tretman (zasnovan na uzroku)
<i>EKG promjene u prilog STEMI - kateterizacija srca (revaskularizacija)</i>
<i>valvularna insuficijencija, aortna disekcija, ruptura zida komore-neodložno operativno liječenje</i>
<i>plućna embolija-fibrinoliza</i>
Liječenje hipotenzije (SKP ispod 90 mmHg)
a) bez znakova plućne kongestije:
<i>1. bolus tečnosti 250-500 ml, eventulano ponoviti bolus tečnosti</i>
b) plućna kongestija prisutna ili se razvija:
<i>1. SKP ispod 90 mmHg, kombinacija dobutamina uz dopamin/noradrenalin</i>
<i>za pacijente na beta blokatorima kao inotrop primijeniti milrinon</i>
<i>2. SKP ispod 70 mmHg, primijeniti noradrenalin</i>

Skraćenice: STEMI - ST elevation myocardial infarction, DK - desna komora, DŠV - donja šuplja vena, EKG - elektrokardiogram, SKP - sistolni krvni pritisak

1.2.5. Liječenje srčane insuficijencije

Liječenje srčane insuficijencije se postiže uz više farmakoloških i nefarmakoloških mjera, koje imaju za cilj da uspore progresiju bolesti, adekvatno kupiraju simptome bolesti, te da djeluju sa

ciljem tercijarne prevencije. Od ključnog značaja za efikasnost liječenja jeste individualizovan pristup pacijentu [34, 80-87].

Praktičan vodič za srčanu insuficijenciju (*American Society of Cardiology*) [34, 80].

1. Evaluacija

- A. procjena funkcionalnog statusa po NYHA klasifikaciji
- B. procjena fluidnog statusa sa ciljem da se odredi diuretska terapija
- C. procjena ejekcione frakcije lijeve komore kako bi se razlikovala sistolna od dijastolne ili kombinovane srčane disfunkcije (ehokardiografija i radionukleotidno ispitivanje)
- D. procjena invazivnih hemodinamskih parametara kod pacijenata koji ne reaguju na terapiju i/ili su kandidati za transplantaciju srca.

2. Prevencija

- A. kontrola koronarnih faktora rizika
- B. uspostavljanje reperfuzione strategije u akutnom infarktu miokarda
- C. uvođenje ACE inhibitora i/ili beta blokatora kod pacijenata sa asimptomatskom disfunkcijom lijeve komore.

3. Glavne terapijske mjere

- A. restrikcija unosa soli do manje od 3 mg/dan
- B. preporuka za uobičajenu umjerenu vježbu
- C. izbjegavati antiaritmike kod asimptomatskih aritmija
- D. izbjegavati nesteroidne antiinflamatorne lijekove
- E. obezbijediti imunizaciju protiv influence i pneumokoka.

4. Diuretska terapija

- A. primjena diuretika kod svih pacijenata sa srčanom slabošću kako bi se postigao normalan jugularni venski pritisak, te uklonio višak tjelesne tečnosti
- B. dnevno mjerenje diureze sa ciljem postizanja adekvatne doze lijeka

C. liječenje diuretske rezistencije: parenteralna primjena lijeka, kombinovanje dva ili više diuretika

D. kratkotrajna primjena dopamina sa ciljem boljeg diuretskog odgovora.

Tabela 6. Lijekovi za tretman akutne srčane insuficijencije - DIURETICI (68).

Diuretik	Doza (iv)	Efekat	Komplikacije
<i>Furosemid</i>	<i>nije korišten ranije: 20-40 mg IVB korišten ranije: totalna dnevna iv doza jednaka 1-2.5 puta prethodne totalne dnevne oralne doze podijeljene na pola i date na 12h u iv bolusu</i>	<i>diureza započinje unutar 15-20 minuta, diuretski efekat 4-6h</i>	<i>hipokalijemija,hipoma- gnezijemija,hiperurike- mija,hipovolemija,pre- renalna azotemija, ototoksičnost</i>
<i>Bumetanid</i>	<i>1-3 mg iv (40:1 furosemid)</i>	<i>diureza započinje unutar 10 minuta, maksimum dejstva nakon 60 minuta</i>	<i>identično kao prethodno</i>
<i>Torsemid</i>	<i>10-20 mg iv (2:1 furosemid)</i>	<i>efekat započinje unutar 10 minuta, maksimum dejstva kroz 1-2 sata</i>	<i>identično kao prethodno</i>

Skraćenice: IVB - intravenski bolus, mg-miligram, iv-intravenski

5. ACE inhibitori

A. dati svim bolesnicima sa sistolnom disfunkcijom lijeve komore i disfunkcijom lijeve komore bez srčane slabosti

B. kontraindikacije:

1. angioedem sa velikim minutnim volumenom ili anurična bubrežna insuficijencija
2. trudnoća
3. hipotenzija
4. serumski kreatinin preko 265 $\mu\text{mol/L}$
5. serumski K preko 5,5 mmol /L
6. bilateralna stenoza bubrežne arterije.

6. Adrenergički beta blokatori

A. dati svim pacijentima sa NYHA II i III klasom uz sistolnu srčanu slabost, često zajedno sa ACE inhibitorima i diureticima

B. kontraindikacije:

1. bronhospastička bolest
2. simptomatska bradikardija ili viši stepen srčanog bloka
3. hemodinamska nestabilnost.

7. Kardiotonički glikozidi-digitalis

A. koristiti kod bolesnika sa sistolnom insuficijencijom lijeve komore, zajedno sa diureticima, ACE inhibitorima, beta blokatorima; posebno od koristi za pacijente sa atrijskom fibrilacijom.

8. Ostale mjere

- A. razmotriti kombinaciju hidralazin-izosorbid kod pacijenata netolerantnih na ACE inhibitore
- B. koristiti blokatore receptora za angiotenzin II kod pacijenata koji razvijaju kašalj i angioedem na primjenu ACE inhibitora
- C. razmotriti spironolakton kod pacijenata sa NYHA IV klasom srčane insuficijencije
- D. ne koristiti kalcijumske antagoniste za liječenje srčane insuficijencije, i izbjegavati njihovu primjenu kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom i anginom pectoris udruženim sa srčanom insuficijencijom.

9. Antiaritmijaska terapija

- A. antiaritmijski lijekovi se ne preporučuju kod asimptomatskih ili *non-sustained* ventrikularnih aritmija
- B. antiaritmike klase I treba izbjegavati, osim u slučajevima kada se liječenjem aritmije spašava život
- C. antiaritmici klase III mogu se koristiti za liječenje prekomorskih aritmija, ali ne sprečavaju iznenadnu srčanu smrt .

Tabela 7. Lijekovi za tretman akutne srčane insuficijencije – VAZODILATATORI (68).

Vazodilatator	Doza	Titriranje doze naspram	Komplikacije
<i>sublingvalno NTG</i>	<i>0.4 mg/svakih 1-5 minuta</i>	<i>krvni pritisak</i>	<i>hipotenzija</i>
<i>intravenski NTG</i>	<i>0.5-0.7 ug/kg/min (inicijalna doza u slučaju adekvatnog KP)</i>	<i>simptomi</i>	<i>glavobolja hipotenzija</i>
<i>Nitroprusid</i>	<i>0.3ug/kg/ min početna doza-10ug/kg/min (maksimalna doza)</i>	<i>krvni pritisak simptomi</i>	<i>hipotenzija, toksičnost cijanida/tiocijanata, sindrom „koronarne krađe”</i>

Skraćenice: NTG - nitroglicerina , KP- krvni pritisak, ug - mikrogram, mg - miligram, min- minuta, kg - kilogram

Tabela 8. *Komplikacije primjene vazodilatatora (arterijska hipotenzija) (68).*

Uzroci hipotenzije nakon primjene vazodilatatora
ekscesivna vazodilatacija
hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija
redukovan intravaskularni volumen
infarkt desne komore srca
kardiogeni šok/infarkt miokarda
aortna stenoza
anafilaksija
neprepoznata sepsa

1.3. Osnove ultrazvuka

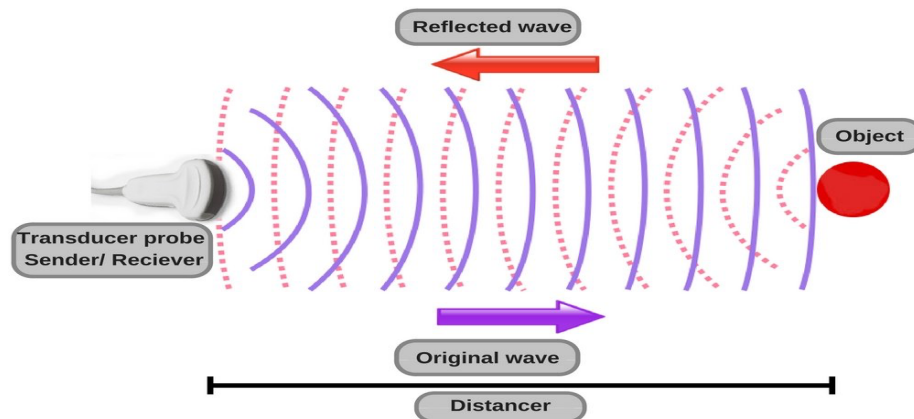
1.3.1. Fizičke karakteristike ultrazvučnih talasa, principi generisanja slike

Ljudsko uho može da registruje akustične talase čija se frekvencija nalazi u vrijednostima između 20 Hz i 20 000 Hz. To se ujedno i naziva granicom čujnosti. Akustični talasi čija je frekvencija niža od granice čujnosti se označavaju kao infrazvuk, odnosno oni čija je frekvencija viša od granice čujnosti ultrazvuk.

Početkom pedesetih godina XX vijeka austrijski doktor Karl Teo Dusk (*Karl Theo Dussik*) je prvi put upotrijebio ultrazvuk u medicinske svrhe, da bi danas, skoro 80 godina kasnije mnoge oblasti medicine bile nezamislive bez pomoći ultrazvučnog aparata. Ultrazvuk frekvencije 2-20 MHz se koristi najčešće u dijagnostičke svrhe, odnosno 0,75-3 MHz u terapijske svrhe.

Proces formiranja ultrazvučne slike nastaje kao rezultat interakcije pizelektričnih kristala ultrazvučnih sondi koji emituju električne impulse, koji se prilikom prolaska kroz sredinu

transformišu u mehaničke (ultrazvučne) talaze, i tkiva koja u zavisnosti od svojih karakteristika emitovane ultrazvučne talase apsorbuju, reflektuju, refraktuju i disperduju. Reflektovani talasi se unutar električnog uređaja (ultrazvučne sonde) transformišu u električne impulse koji generišu sliku posmatranog objekta. Naime, prilikom prolaska snopa ultrazvučnih talaza kroz tkivo, dolazi do njegovog slabljenja (atenuacije) jer se jedan dio energije pretvara u toplotu. To se označava kao apsorpcija ultrazvučnih talasa, pri čemu različita tkiva imaju drugačiju apsorpcionu moć (masno tkivo ima veliku apsorpcionu moć) [88-90].

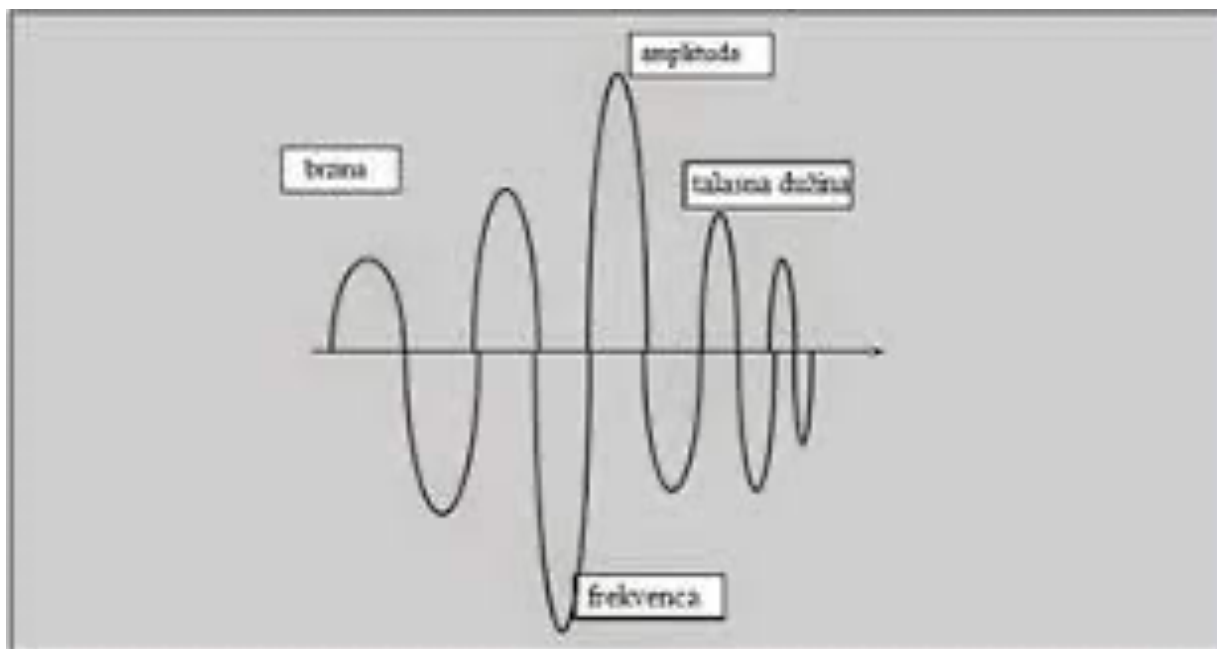


Slika 3. Formiranje ultrazvučnih talasa iz električnih signala aparata (piezoelektrični kristali), refleksija talasa od posmatranog objekta (91).

Disperzija se odnosi na rasipanje ultrazvučnih talasa prilikom prolaska/kontakta sa nekom neravnom (nepravilnom) površinom. Refleksija podrazumijeva potpuno odbijanje ultrazvučnih talasa od površine sa kojom dolazi u kontakt, a refrakcija prelamanje talasa, pri čemu po automatizmu dolazi do promjene ugla prostiranja talasa. Slika koja se analizira dijagnostičkim ultrazvukom se zasniva dominantno na analizi reflektovanog upadnog akutičnog signala, kada se nađe na granici dvaju površina sa različitom akustičkom impedancom.

Osnovne fizičke karakteristike svakog akustičnog talasa jesu frekvencija, amplituda, brzina i talasna dužina.

U zavisnosti od karakteristika objekta koji se posmatra, kao i njegovog položaja u odnosu na površinu tijela biraju se ultrazvučne sonde različitih fizičkih karakteristika, prije svega frekvencije i penetrantnosti. Naime, navedene varijable imaju obrnuto proporcionalan odnos, to jest što je viša frekvencija penetrantnost je niža, i obrnuto. Radi se o svojstvu ultrazvučkih talasa više frekvencije, koje se ogleda u povećanoj apsorpciji i disperziji, odnosno ako imamo namjeru da posmatramo površinske strukture odlučićemo se za visokofrekventne (linearne) sonde [88, 91].



Slika 4. Na slici su prikazane osnovne fizičke karakteristike akustičnog talasa: brzina, frekvencija, amplituda, talasna dužina (88).

Odgovor na pitanje zašto neke sredine posmatrane ultrazvukom generišu različite sonografske obrasce na ekranu ultrazvučnog uređaja, pored karakteristika sonde, a u vidu frekvencije i sposobnosti prodiranja u tkiva, nalazi se i u karakteristikama posmatranih tkiva. Opor koji se generiše prilikom prolaska ultrazvučnih talasa kroz određenu sredinu naziva se akustička impedanca, i predstavlja jednu od osnovnih osobina medijuma prema kojem se emituju ultrazvučni talasa. Ona je jednaka proizvodu brzine talasa i gustine medijuma kroz koji se talasi prostiru [88, 91].

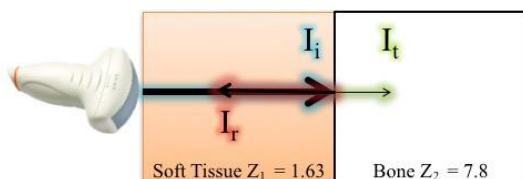
Tissue	Density (kg/m ³)	US Velocity (m/s)	Z (10 ⁶ Rayls)
Air	1.21	330	0.0004
Fat	952	1450	1.34
Water	1000	1480	1.48
Soft Tissue av.	1058	1540	1.63
Kidney	1038	1560	1.63
Blood	1025	1570	1.65
Liver	1065	1550	1.65
Muscle	1076	1580	1.71
Bone	1912	4080	7.8

Slika 5. Na slici su prikazane različite karakteristike pojedinih sredina, u pogledu odnosa akustičke impedance naspram gustine medijuma i brzine prostiranja ultrazvučnih talasa (91).

ΔZ & Reflection

Basic Acoustics

How much of the incident pulse is reflected (& transmitted)?



$$\frac{I_r}{I_i} = \frac{(Z_2 - Z_1)^2}{(Z_2 + Z_1)^2} = \frac{(7.8 - 1.63)^2}{(7.8 + 1.63)^2} = \frac{0.43}{1}$$

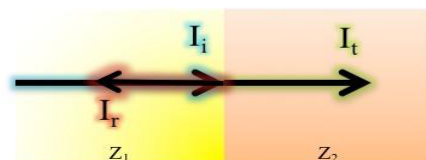
$$I_t = I_i - I_r = 1 - 0.43 = 0.57$$

Slika 6. Na slici su prikazane matematičke formule za izračunavanje stepena refleksije/transmisije upadnog akustičnog signala. Razlika između intenziteta upadnog akustičnog signala i intenziteta refleksije određuje stepen transmisije akustičnog signala. Prolaskom akustičnog signala kroz meko tkivo ka kosti, 57% ukupnog intenziteta signala će se transmitovati, 43% reflektovati. (I_r - intenzitet refleksije, I_i - intenzitet upadnog signala, I_t - intenzitet transmisije, Z_1 - akustična impedanca mekog tkiva, Z_2 - akustična impedanca kosti) (91).

Na osnovu razlike u akustičnoj impedanci dvaju sredina, moguće je matematički tačno definisati procenat refleksije i transmisije upadnog akustičnog signala. Ako preko površine prednjeg trbušnog zida skeniramo jetru, te između sonde i tkiva postavimo ultrazvučni gel (vodena sredina) uvidom u tabelu na slici jasno je da će se visokim procentom upadni akustični signal transmitovati, odnosno refleksija će biti minimalna. Razlog tome leži u minimalnoj razlici u akustičnoj impedanci medija kroz koje se prenosi akustični signal [91].

Summary – 1 ΔZ & Reflection

Impedance Mismatch $[\Delta Z] = Z_2 - Z_1$	I_i	I_r	I_t
$[\Delta Z] = 0$	100%	0%	100%
$[\Delta Z] > 0$	100%	↑	↓



Slika 7. Iz navedene slike se jasno zaključuje da što je veća razlika u akustičnoj impedanci dvaju sredina, odstupa od 0, raste stepen refleksije upadnog talasa. Pri jednakim akustičnim impedancama dvaju sredina dešava se samo transmisija (91).

Ako ovu matematičku formulu primijenimo na skeniranje mišića ultrazvučnom sondom na koju nismo postavili gel (vodeni medij), zbog razlike u akustičnoj impedanci vazduha (spoljašnje sredine, $Z = 0.0004$) i mekog tkiva ($Z = 1.63$), gotovo u potpunosti upadni akustični signal će biti reflektovan (ultrasoničar „ništa ne vidi na slici“). Ako bismo između ultrazvučne sonde i mekog tkiva postavili gel kao vodeni medij, zbog minimalne razlike akustične impedance vode ($Z = 1.48$) i mekog tkiva ($Z = 1.63$), gotovo 99% upadnog akustičnog signala će se transmitovati. To nam ukazuje i na značaj/potrebu skeniranja ultrazvučnim gelom [91].

Tabela 9. Prikaz ehostrukture različitih tkiva (88).

TKIVO - ORGAN	EHOGENOST (intenzitet sive boje)
parenhimatozni organi (jetra,bubrezi)	smanjena ehogenost/normalna ehogenost
koža	smanjena ehogenost/heteroechogenost
tečna kolekcija	taman odjek (anehogenost), posteriorno pojačanje sive boje
kalkulus, kost	pojačana ehogenost, iza nje tamna zona

1.3.2. Prostorne ravni za ultrazvučno skeniranje, modovi ultrazvučnog skeniranja

Ultrazvučno skeniranje može da se prikaže u formi nekoliko različitih modova. To su A (Amplitude) mod, B (Brightness) mod, M (Motion) mod. *A mod* nalazi se zasniva na konverziji reflektovanih akustičnih sigala u pikove/šiljke na monitoru ekrana koji prikazuju rastojanje između dvaju površina. Nalazi svoju primjenu u oftalmologiji (mjerjenje rastojanja prednje i zadnje površine oka-veličina oka), elektroencefalografiji (određivanje središnje linije između dvaju hemisfera) [92].

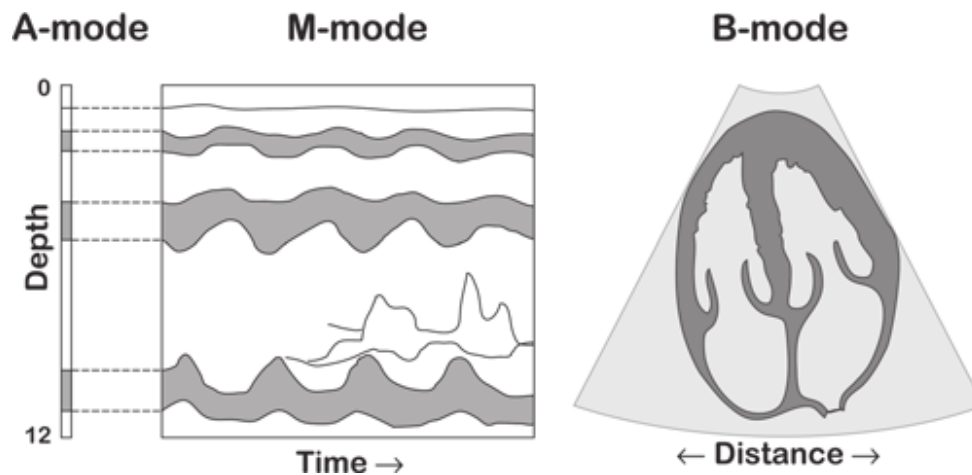
B mod ultrazvuka se zasniva na prikazivanju morfologije posmatranog organa na monitoru/slici, a koja odgovara prostornoj anatomiji organa. Konverzijom akustičnih signala u brojne pojedinačne tačke različite svjetline generiše se ehotomogram-ultrazvučna slika. Intenzitet svjetline pojedinačnih tačaka koje grade ehotomogram naziva se ehogenost. One strukture koje proizvode izrazito svijetle tačke na ehotomogramu se označavaju kao hiperehogene (kalcifikat, kost). Potpuno tamne zone na ehotomogramu se označavaju kao anehogene (voda).

Mekotkivne strukture parenhimatoznih organa mogu sadržavati različite nijanse sive boje (heteroehogene strukture). Ukoliko se dvije posmatrane strukture karakterišu istim intenzitetom „sivila“ onda se označavaju kao izoehogene. Manji intenzitet sive boje neke strukture je označava hipoehogenom u odnosu na onu sa kojom se poredi [88-90].

M mod ultrazvuka se zasniva na skeniranju rastojanja između površina koje se u toku snimanja kreću (pomijeraju), odnosno mjerenja rastojanja zidova jednog posmatranog objekta (šupljine srca tokom srčanog ciklusa, varijacije dijametara krvnog suda pri disanju) [92].

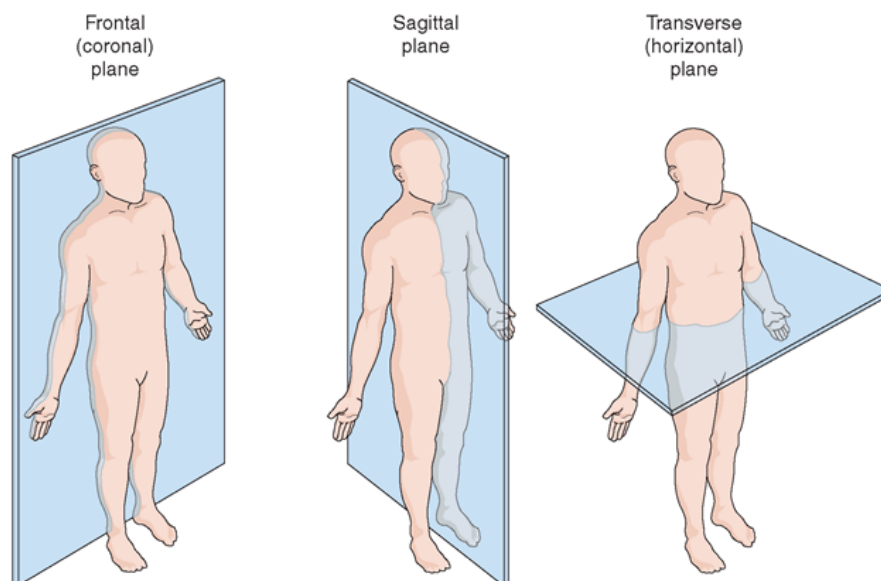


Slika 8. B mod ultrazvučnog skeniranja, dvodimenzionalni prikaz parenhimatoznog organa (88).



Slika 9. Idući slijeva na desno prikazan A mod (debljina zidova srčanih šupljina), M mod (prikaz u realnom vremenu tokom sistole i diastole), B mod (dvodimenzionalan prikaz srčanih šupljina) (92).

Prije nego započnemo ultrazvučni pregled, neophodno je da pored karakteristika sonde koje se koriste poznajemo i anatomiju sredine kroz koju skeniramo, odnosno ravni unutar kojih se vrši ultrazvučni pregled. Postoje tri osnovne ravni za ultrazvučno skeniranje: transverzalna, sagitalna i koronalna ravan. Transverzalna ravan dijeli posmatrani predmet/tijelo na gornju i donju polovinu, sagitalna na lijevu i desnu polovinu, a koronalna na prednju i zadnju polovinu [93].



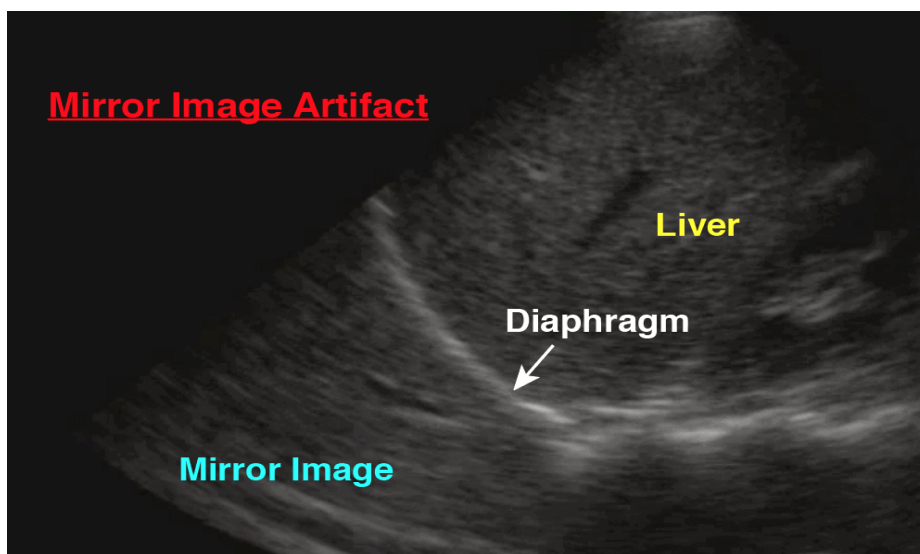
Slika 10. Idući s lijeva na desno prikazuju se koronalna (frontalna ravan) koja dijeli tijelo na prednju i zadnju polovinu; centralno sagitalna ravan koja dijeli tijelo na lijevu i desnu polovinu; krajnje desno transverzalna (poprečna) ravan koja dijeli tijelo na gornju i donju polovinu (93).

1.3.3. Ultrazvučni artefakti

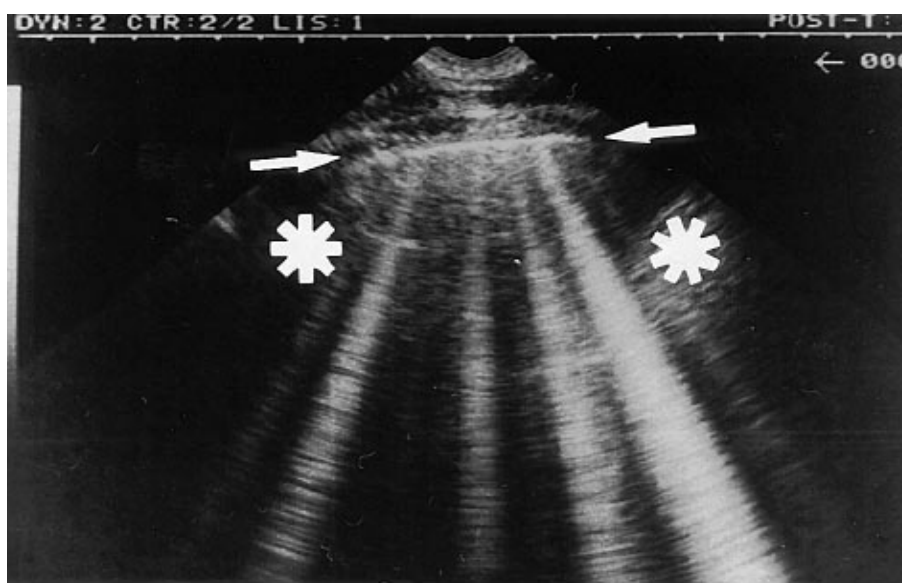
Tokom skeniranja ultrazvukom sreću se sonografski obrasci nazvani ultrazvučni artefakti, koji su rezultat međuođnosa fizičkih karakteristika ultrazvučnih talasa, odnosno medijuma kroz koje se vrši skeniranje. Najčešći od njih su sledeći nabrojani: reverberacijski artefakti, posteriorna atenuacija akustičnog signala, posteriorno pojaćanje akustičnog signala, slika u ogledalu (*mirror artefact*).

Kao što je rećeno ranije u tekstu, kada akustični singal dolazi u kontakt sa površinom koja predstavlja granicu dvaju medijuma različite akustičke impedance, dolazi do refleksije ulaznog signala koji će se prenijeti do detektora (kristala) ultrazvućne sonde. U zavisnosti od velićine upadnog ugla ulaznog signala, odbijeni impulsi će se reflektovati direktno na sondu kada je ulazni ugao jednak 90 stepeni (skeniranje pluća), odnosno reflektovaće se od granićne površine pod uglom ćija je vrijednost jednaka uglu upadnog akustičnog signala, u slućaju vrijednosti upadnog

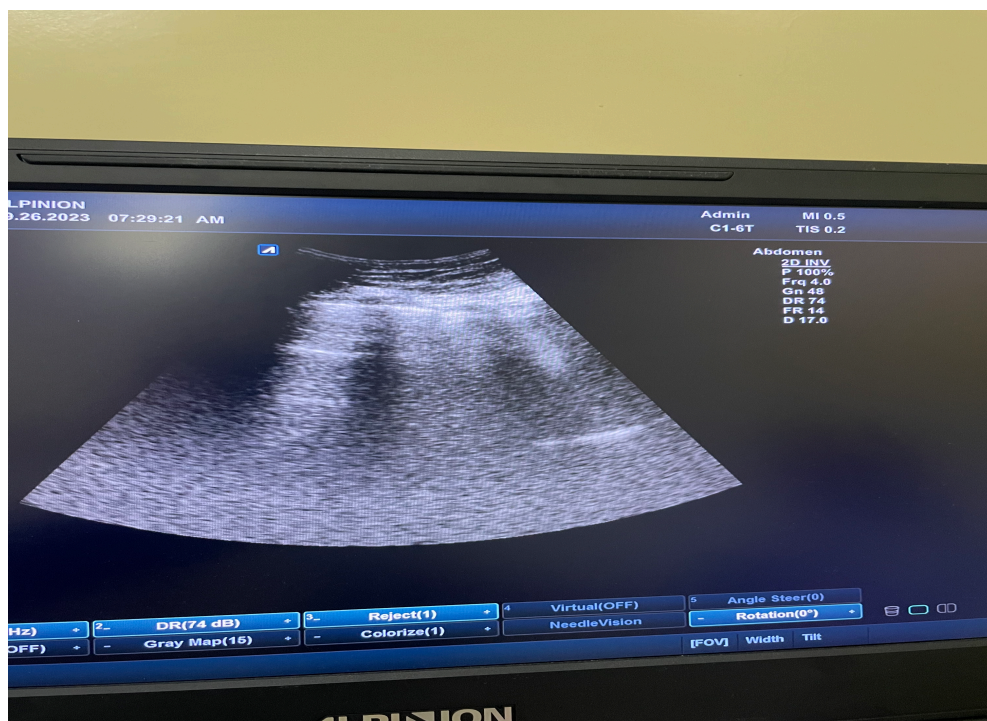
ugla manjoj od 90 stepeni (skeniranje dijagragme , žučne kese). Radi se o spekularnoj i difuznoj refleksiji [88-91].



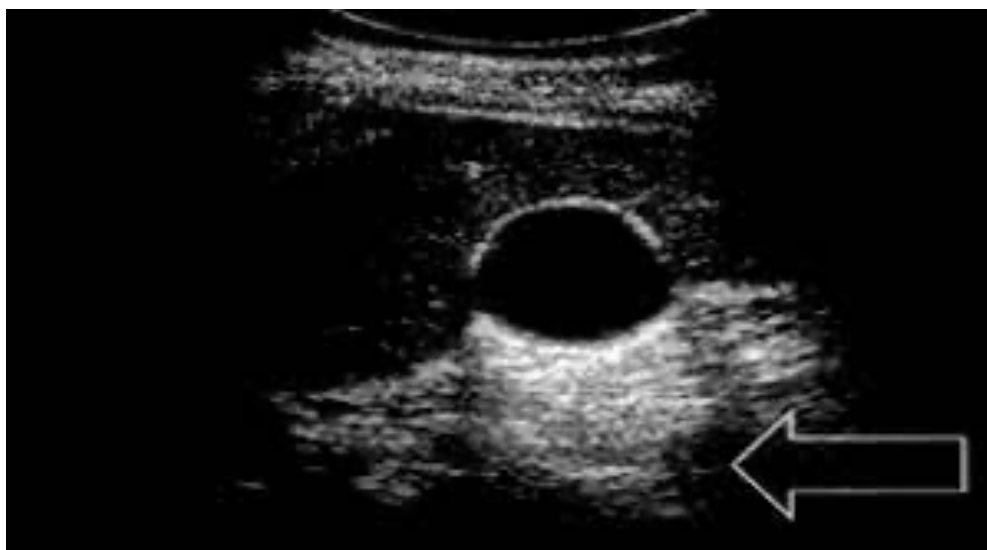
Slika 11. Slika u ogledalu jetre (mirror artefact). Bijelom strelicom označena dijafragma, žutim slovima stvarna jetra, plavim slovima njen eho sa druge strane dijafragme (94).



Slika 12. Kometin rep (comet tail artefact) - B linije na plućima kao znak intersticijalnog sindroma (88).



Slika 13. Na slici prikazan reverberacijski artefakt, A linije na plućima (horizontalne bijele linije).



Slika 14. Posteriorno pojačanje akustičnog signala iza zadnjeg zida holeciste (praznog lumena ili ispunjenog vodenim sadržajem, anehogeno) (88).



Slika 15. Posteriorna atenuacija signala, nalazi se iza sredine čija je akustična impedanca velika (kost, kalcijumski kalkulus). Vidljive tamne zone centralno iza kalkulusa smještene u žučnoj kesi.

1.4. Ultrazvuk pluća i pleure

Obzirom na sonografske karakteristike tkiva pluća, pleure i okolnih struktura (pored kosti, dominantno sačinjene od vazduha i tečnosti), a u pogledu sposobnosti apsorpcije ultrazvučnih talasa, činilo se da pluća zajedno sa okolnim strukurama nisu idealna sredina za ultrazvučnu analizu, što je rezultiralo vrlo oskudnom primjenom ultrazvuka u dijagnostici oboljenja pomenutih struktura. Međutim, saznanja koja je stekao utemeljivač kliničke primjene ultrazvuka u bolestima pluća, pleure, pa i srca (*Daniel Lichtenstein*), bila su osnov za sve širu primjenu ove metode u radu sa pacijentima na prijemnim urgentnim odjeljenjima, te jedinicama intenzivnog liječenja, kroz dijagnostički protokol nazvan-BLUE protokol (*Bedside Lung Ultrasound in Emergency*). Njime je, na jedan veoma sistematičan način, ukazano na sonografske karakteristike koje se nalaze kod

pacijenata koji se klinički prezentuju dispnejom, a u osnovi imaju srčanu slabost, pneumoniju, opstruktivni plućni sindrom u vidu hronične opstruktivne bolesti pluća/astme, intersticijalni plućni sindrom (atipična pneumonija, hemodinamski intersticijalni sindrom), odnosno pneumotoraks. Naime, kao posljedica različitih patoloških stanja pluća i pleure, a koja rezultiraju inflamacijom, konsolidacijom, nakupljanjem slobodne tečnosti u i oko pluća, dolazi do promjena ultrazvučnih karakteristika tkiva pluća i pleure, što ima za posljedicu pojavu nekoliko artefakata koji služe kao osnov za interpretaciju rezultata pregleda. Istraživanja su pokazala da skoro sva akutna oboljenja pluća i pleure daju reperkusiju na površinu torakalnog zida, a to objašnjava mogućnost primjene ultrazvuka radi interpretacije prirode tih stanja [14-22, 23-25, 95-97].

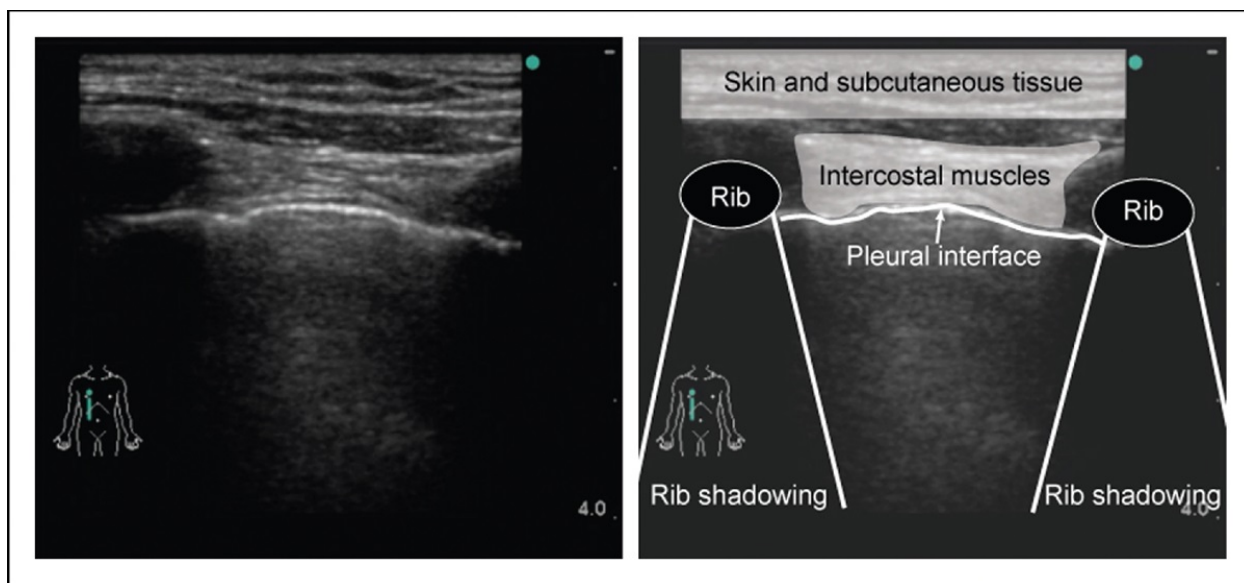
1.4.1. Karakteristike ultrazvučnih sondi za obavljanje pregleda, odabir plućnih polja za analizu

U zavisnosti od segmenta plućnog tkiva koji se žali vizuelizovati, vrši se i odabir ultrazvučne sonde odgovarajućih karakteristika. Uopšteno govoreći, ukoliko je cilj da se bolje vizuelizuje periferija i površina pluća i pleure, bilo bi poželjno koristiti linearnu sondu. To je visokofrekventna sonda (5-17 Hz), te ima malu penetrantnost. U suprotnom, za vizuelizaciju dubljih struktura plućnog parenhima koristi se niskofrekventna konveksna sonda (3-5 Hz), koja ima veliku penetrantnost. Da bi ultrazvučni pregled pluća i pleure bio dovoljno učinkovit, neophodno je odabrati odgovarajuće mjesto za pozicioniranje sonde. Pravilo je da se ultrazvučni pregled vrši nakon kliničkog pregleda, a položaj sonde odgovara mjestu na kojem smo registrovali patološki auskultatorni ili perkutorni nalaz na plućima. U odnosu na geometrijske ravni, sonda se postavlja u horizontalni položaj (transverzalna ravan), sa transdjuserom usmjerenim ka desnoj strani ispitanika, odnosno vertikalni položaj (longitudinalna ravan), sa transdjuserom usmjerenim kranijalno (glava ispitanika), te kosi položaj (longitudinalna ravan).

Plućna polja koja služe za analizu tokom pregleda, anatomske odgovaraju lobusima sa desne odnosno lijeve strane torakalnog zida. Postoji ukupno 12 polja za analizu, 6 sa jedne i 6 sa druge strane torakalnog zida. Granice plućnih polja su medijalno vertikalna parasternalna linija, te lateralno prednja i srednja aksilarna linija, odnosno posteriorno zadnja aksilarna linija. Gornja od donjih plućnih polja su razdvojena intermamilarnom linijom [14-22, 98-102].

1.4.2. Nomenklatura artefakata koji se registruju ultrazvučnim pregledom pluća i pleure

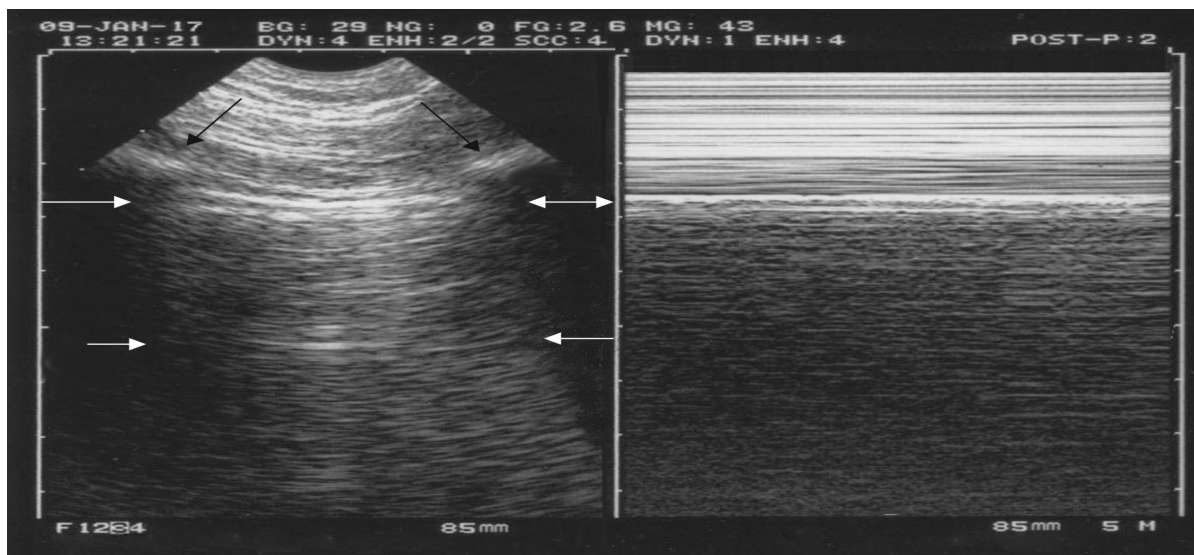
Postoji svega nekoliko definisanih ultrazvučnih artefakata bitnih za interpretaciju rezultata pregleda, od kojih je najznačajnija *pleuralna linija*. Kaže se da je zajednička karakteristika gotovo svih ultrazvučnih znakova na plućima to što su u direktnoj vezi sa pleuralnom linijom, te da imaju određenu dinamiku [103-105].



Slika 16. Lijevo: B mod, pluća; centralno horizontalno postavljena pleuralna linija (bijela), sa strana rebarne sijenke (tamno). Desno: šematski prikaz slojeva torakalnog zida (99).

Kao što je ranije u tekstu spomenuto, ultrazvučne karakteristike koštanih struktura (rebara), ali i vazduha kojim su pluća ispunjena, kao i dijelom tečnošću, onemogućavaju jasno vizuelizaciju samog plućnog parenhima. Za razliku od njega, parijetalna i visceralna pleura se mogu jasnije vidjeti, kao hiperehogena linija debljine nekoliko milimetara smješтана horizontalno u prostoru koji ograničava posteriorno pojačanje ultrazvučnih signala porijekla kosti-rebara. Te tri strukture zajedno čine *znak slijepog miša* (bath sign). Obzirom da se između parijetalne i visceralne pleure u normalnim okonostima nalazi nekoliko mililitara serozne tečnosti, omogućena je nesmetana pokretljivost visceralne pleure preko parijetalne pleure. Taj dinamički znak se označava kao *klizanje pleure* (lung sliding) na B ultrazvučnom modu, odnosno *znak morske obale* na M modu (beach sign). *A linije*, kao komponenta urednog ultrazvučnog nalaza na plućima, predstavljaju horizontalne hiperehogene linije debljine nekoliko milimetara. One su na tačno

jednakom rastojanju udaljene jedna od druge, te su paralelne sa pleuralnom linijom. U osnovi predstavljaju reverberacijski artefakt. *B linije*, zbog svog izgleda označene i kao *kometin rep*, se prikazuju u formi hiperehogenih vertikalnih linija koje polaze sa pleuralne linije, te imaju dinamičku komponentu (prate respiratorne pokrete). Nastaju na mjestu kontakta vazdušne i vodene površine u plućima, odnosno interlobularnim ili lobarnim septama (intersticijalna pneumonija, početna faza kardiogenog edema pluća, nekardiogeni plućni edem, odnosno intersticijalni alveolarni sindrom). One u potpunosti „brišu” A linije. Da bi se označile kao patološki nalaz neophodno je da u jednom međurebarnom prostoru postoji 3 ili više B linija.



Slika 17. Bijelim strelicama označene A linije. Znak plaže/ beach sign-M mod, desno (23).

Usljed upalnog procesa koji zahvata plućni parenhim, dolazi do stvaranja konsolidacija unutar pluća, te ona poprimaju ultrazvučnu karakteristiku koja odgovara nekom drugom parenhimatoznom organu (jetra), odnosno dolazi do apsorpcije ultrazvučnih talasa. To se registruje kao hiperehogeno ili heteroehogeno polje unutar plućnog parenhima, a naziva *znak hepatizacije* (tissue like sign). Ako se radi o dijelu parenhima koji je konsolidovan, onda je on obično od preostalog „zdravog” plućnog parenhima odvojen nazubljenim, nepravilnim hiperehogenim linijama koje predstavljaju shred sign [100, 103-105].

Obzirom na karakteristike tečnosti, u smislu kretanja unutar neke sredine ka mjestu najniže tačke te sredine zbog dejstva sile gravitacije, nakupljanje izliva unutar pleuralnog prostora se najčešće vidi unutar frenikokostalnih sinusa (u uslovima organizacije izliv može da se učahuri i ima drugačiji položaj). S tim u vezi, anehogena zona lokalizovana između dijafragme (sa strane jetre ili slezine), plućnog parenhima te torakalnog zida se smatra pleuralnim izlivom. Dinamika plućnog krila ka torakalnom zidu određena je veličinom izliva, tako da će količinski mali izlivi omogućiti gotovo potpunu ekspanziju pluća u inspirijumu ka torakalnom zidu. U tom slučaju se M modom ultrazvučnog pregleda može vizuelizovati sinusoida kao potvrda samog izliva, te se taj znak označava kao *znak sinusoide*. U B modu se anehogeni izliv ograničen lateralno sa akustičnim sjenkama rebara, naprijed zidom grudnog koša a pozadi visceralnom pleurom naziva *znak četvorougla* (quad sign) [103-105].

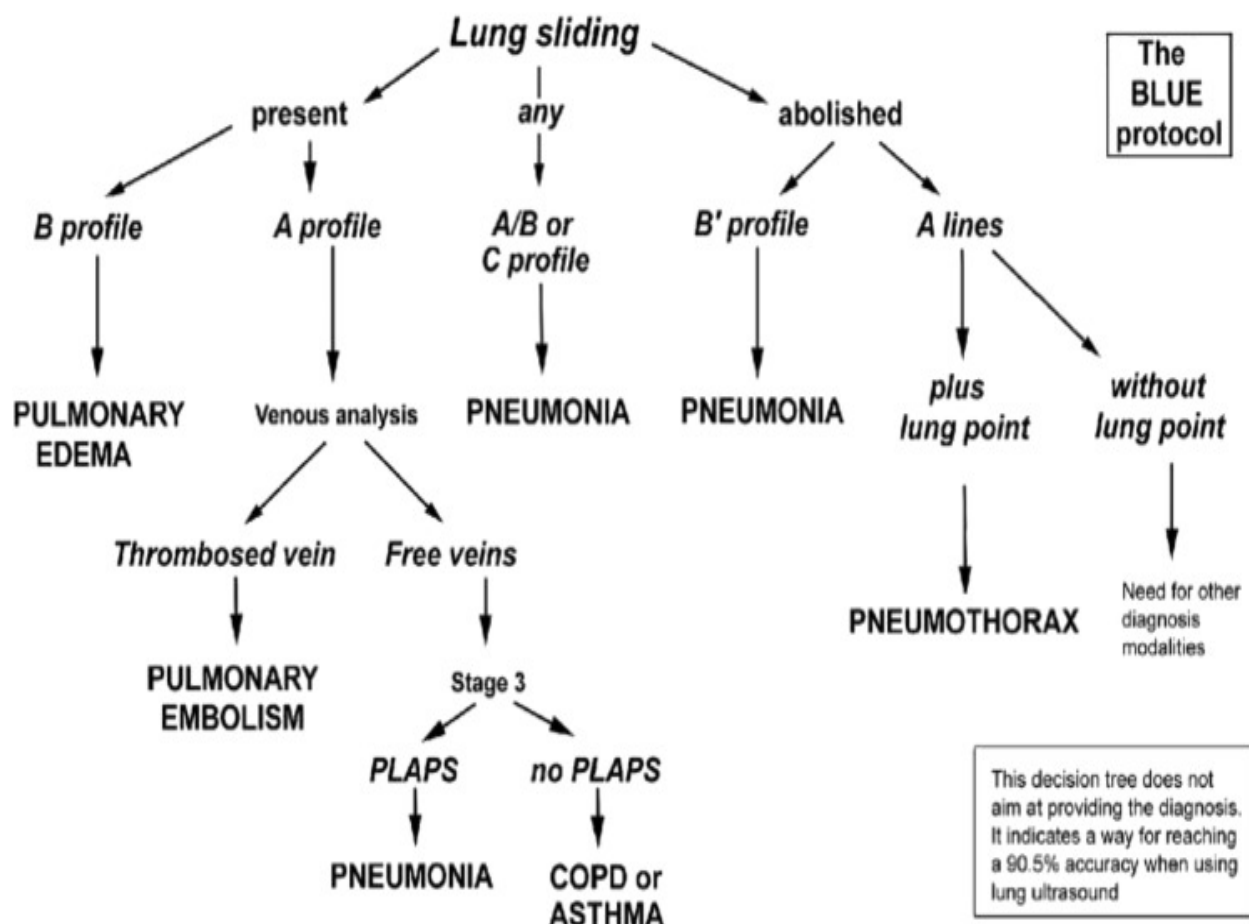
U vezi sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, najznačajnija ultrazvučna karakteristika koja se registruje pregledom pluća i pleure jeste postojanje B linija, koje su raspoređene na obe strane torakalnog zida (signifikantan broj 3 ili više po 1 plućnom polju), sa ili bez znakova izliva u frenikokostalnim sinusima [106-108].

1.4.3. Klinička integracija ultrazvuka pluća i pleure

Smatra se da ništa nije dalo takav doprinos u urgentnoj medicini u posljednjoj deceniji, kakav je postigla primjena PoCUS ultrazvuka. Point of Care Ultrasound (PoCUS) predstavlja metodologiju ultrazvučnog pregleda koja je bazirana na specifičnom problemu, usmjerena jasno definisanom cilju, te koja treba da da odgovor na konkretna klinička pitanja. U kontekstu ultrazvuka pluća i pleure specifičan problem bi se odnosio najčešće na dispnoičnog pacijenta odnosno akutnu respiratornu insuficijenciju, a cilj pregleda treba da vodi odgovoru na pitanje uzroka dispneje [107-108]. Kao najznačajniji uzroci dispneje koje je moguće utvrditi primjenom bedside ultrazvuka jesu pneumotoraks, fluidotoraks, pneumonija (intersticijalni sindromi pluća, odnosno konsolidacija pluća), te akutizacija hronične opstruktivne bolesti pluća/astme. Kao što je navedeno u ranijem tekstu, specifičnost ultrazvuka pluća i pleure se ogleda u postojanju specifičnih sonografskih obrazaca zasnovanih na artefaktima koji se registruju pregledom, te koji iziskuju kliničku integraciju. S tim u vezi, primjena ultrazvuka pluća i pleure je dominantno zastupljena kod kliničara koji i imaju sposobnost da dobijene obrasce integrišu sa

kliničkim karakteristikama oboljelih, za razliku od radiologa kojima ova slikovna metoda nije od velikog interesa, te se radije usmjeravaju ka radiografiji pluća, odnosno kompjuterizovanoj tomografiji pluća. Daniel Lichtenstein je, zajedno sa svojim saradnicima kreirao prvi dijagnostički protokol, nazvan BLUE (*Bedside Lung Ultrasound in Emergency*) protokol, koji je integrisao ultrazvuk pluća u radu sa pacijentima koji se prezentuju akutnom respiratornom insuficijencijom [23, 102-103, 107-108]. Kroz svega nekoliko minuta ultrazvučnog pregleda postoji mogućnost da se diferencira pacijent sa akutizacijom hronične opstruktivne bolesti pluća/astme od pacijenata sa pneumonijom, akutnom srčanom insuficijencijom, odnosno pneumotoraksom. Široka zastupljenost ovoga protokola bila je jednim dijelom i rezultat njegove jednostavnosti, te mogućnosti da se manje iskusni ljekari za kratko vrijeme edukuju za njegovo izvođenje i interpretaciju sonografskih obrazaca pluća/pleure. Ono što je BLUE protokol za internističnog/konzervativnog pacijenta, zasigurno je E FAST protokol na terenu traume. Zajednička karakteristika i jednog i drugog su upravo pluća, odnosno mogućnost evaluacije pneumotoraksa. Kao što je ranije navedeno u tekstu, gotovo svako ozbiljno oboljenje pluća i pleure daje reperkusije na površini torakalnog zida koje se mogu sonografski registrovati, a to predstavlja suštinu primjene ultrazvuka pluća i pleure u kliničkoj praksi [107-110].

Klinička iskoristljivost ultrazvuka pluća može biti velika, naročito u kontekstu patologija kao što su: pneumonija, egzacerbacija astme/hronične opstruktivne bolesti pluća, srčane insuficijencije. Nije neuobičajeno da se navedene patologije „preklapaju“, što iziskuje vještinu kliničke integracije ultrazvuka pluća i pleure, te minimum laboratorijske dijagnostike sa ciljem postavljanja prave dijagnoze. Kada govorimo o sonografskim karakteristikama inflamacije pluća, bilo da se radi o alveolama ili intersticijumu, treba obratiti pažnju na sledeće karakteristike. Odsustvo normalnog sonografskog nalaza koji uključuje A profil (klizanje pleure sa prisutnim A linijama) je obično prva karakteristika koja se registruje sonografski. Razlog tome može biti dvojak, u zavisnosti da li se radi o B ili C sonografskom profilu. U prvom slučaju postoje B linije porijekla zadebljanja intersticijuma ili „punjenja“ intersticijuma tečnošću (eksudat ili transudat), koje u potpunosti brišu A linije.



Slika 18.: BLUE protocol (D. Lichenstein). Šematski prikaz primjene ultrazvuka pluća i pleure kod pacijenata koji se prezentuju akutnom respiratornom insuficijencijom; obezbijeduje diferencijalno dijagnostički pristup za sledeće patologije: pneumotoraks, pneumonija, hemodinamski intersticijalni sindrom (edem pluća), akutizaciju hronične opstruktivne bolesti pluća/astme, plućnu emboliju (23).

One u ovom slučaju nisi tipično simetrično raspoređene, odnosno javljaju se u odsustvu akutne srčane slabosti. Drugi mogući razlog odsustva A linija jeste postojanje konsolidacije alveola. U zavisnosti od veličine upalnog procesa, tranlobarna ili netranslobarna pneumonija, mogu se registrovati i znakovi hepatizacije pluća (pluća poprimaju sonografski izgled tkiva jetre), odnosno *shred* znak. Ovaj znak govori o netranslobarnoj pneumoniji koja je ograničena od zdravog tkiva pluća isprekidanom ili nazubljenom linijom. U oba slučaju se može registrovati strujanje/prisustvo vazduha u alveolama u vidu hiperehogenih linija unutar zona konsolidacije-

vazdušni bronhogram. To nam može biti od velike koristi ukoliko se radi o pacijentima koji pored zone konsolidacije imaju pleuralnu efuziju, pri čemu o obzir dolazi pneumonija sa parapneumoničnim izlivom, ili primarni pleuralni izliv koji je kreirao atelektatično plućno tkivo. Prisustvo vazdušnog bronhograma, bilo da se radi o statičkom ili dinamičnom bronhogramu, isključuje atelektazu pluća (bezvazdušna pluća). Prisustvo određenog ehoa u anehogenom izlivu može takođe sugerisati na pneumoniju kao primarni proces, kao i odnos veličina konsolidacije i pleuralnog izliva (veća ili jednaka zona konsolidacije sugerise primarno inflamatorno porijeklo). Donedavno aktuelno oboljenje pluća uzrokovano virusom Covid-19 takođe je imalo tipične sonografske karakteristike koje odgovaraju B profilu zbog zahvatanja plućnog intersticijuma (B linije uz klizanje pleure), promjene na pleuralnoj liniji u vidu zadebljanja ili iregularnosti, zone konsolidacija koje su rasute obično u zadnjim i donjim poljima pluća koje ne odgovaraju translobarnoj pneumoniji (odsustvo hepatizacije pluća) [97-109].

1.4.4. Sonografske karakteristike najznačajnijih oboljenja pluća i pleure

Pleuralna efuzija predstavlja nakupljanje tečnosti u pleuralnom prostoru. Veliki broj u osnovi različitih stanja može da ima za posljedicu nakupljanje viška tečnosti u pleuralnom prostoru, bilo da se radi o inflamaciji pluća i pleure, primarnim i metastatskim tumorskim bolestima, reumatološkim bolestima, poremećaju na nivou albumina plazme, jetre, odnosno srčanoj insuficijenciji. Ultrazvuk pluća se prema dostupnim istraživanjima pokazao kao visoko senzitivna i specifična metoda za detekciju pleuralnog izliva, kao i kvantifikaciju istog [97, 108, 109]. Naime, svega nekoliko desetina mililitara tečnosti se može detektovati ultrazvučno, za razliku od standardne radiografije pluća koja zahtijeva i do 10 puta veće količine tečnosti. U pogledu kliničke integracije ultrazvuka u detekciju pleuralnog izliva, a tiče se rada u prijemnim urgentnim odjeljenjima ili sa kritično povrijeđenim ili bolesnim, neophodno je procijeniti kod kakve strukture pacijenata/ispitanika detekcija slobode tečnosti u pleuralnom prostoru ima veći značaj. Obzirom da se unutar pleuralnog prostora jednostrano mogu akumulirati stotine mililitara tečnosti, ukoliko bi se radilo o krvarenju takav pacijent bi se smatrao apsolutno kritično bolesnim. S tim u vezi, ultrazvuk pluća je integrisan u fokusiranu sonografsku procjenu trauma pacijenta (obzirom da se tu i očekuje krvarenje), radi se o FAST protokolu (*Focused Assessment with Sonography in Trauma*). U tom slučaju nam je, za razliku od konzervativnih (internističkih)

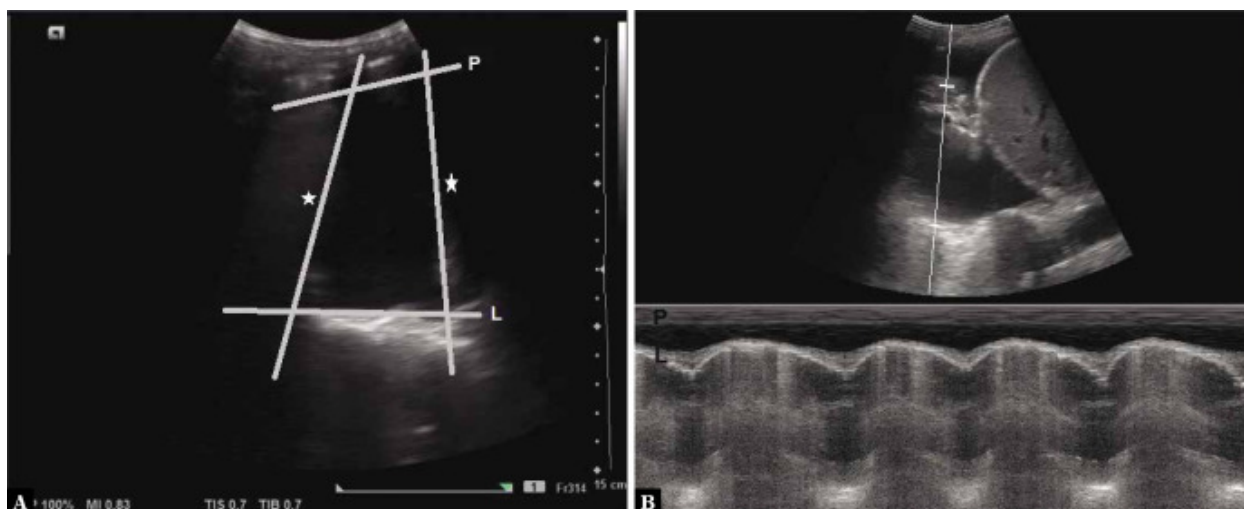
pacijenata, značajana bilo koja količina slobodne tečnosti u pleuralnom prostoru, te će se ista smatrati krvlju dok se drugačije ne dokaže.

U zavisnosti od položaja pacijenata, tačka u kojoj se nakuplja slobodna tečnost je infero-lateralno, neposredno iznad dijafragme (pacijent sjedi), odnosno postero-inferolateralno (pacijent leži). Položaj sonde je obično na nivou spoja zadnje aksilarne linije i horizontalne linije koja odgovara donjoj granici pluća.

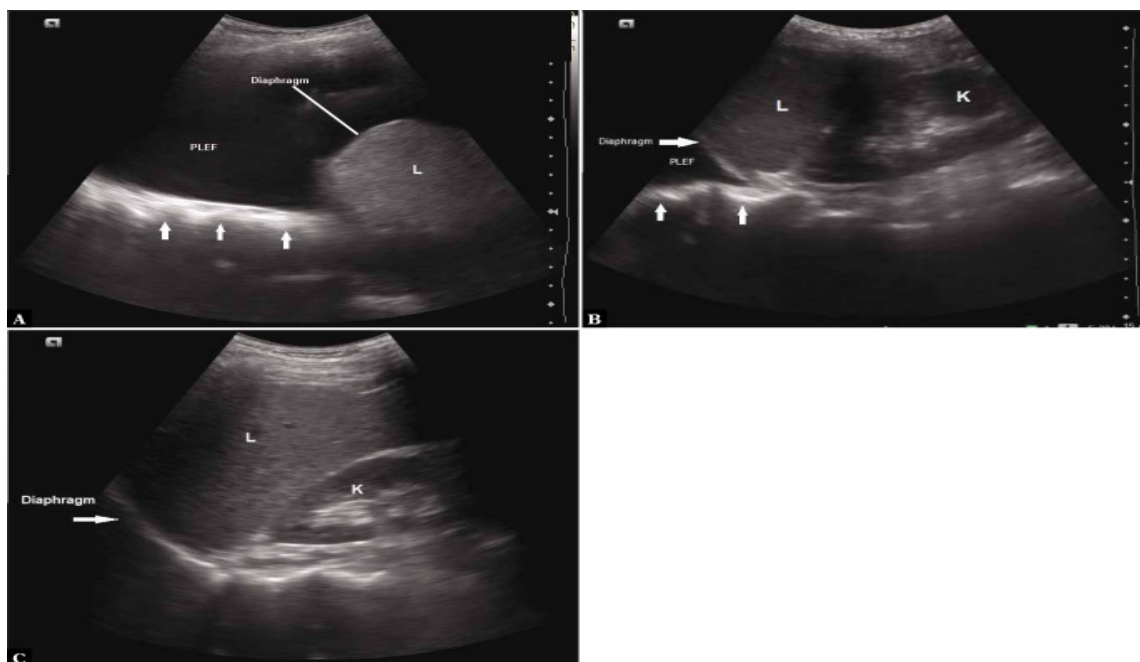
Ultrazvučni pregled se započne u B modu, pri čemu se u slučaju pozitivnog nalaza registruje prethodno opisani znak četvorougla (*quad sign*). M modom se u slučaju pozitivnog nalaza registruje znak sinusoide. Pored ovih direktnih znakova koji ukazuju da postojanje pleuralne efuzije, indirektno se može posumnjati na istu u uslovima „protezanja“ kičmenog stuba izad nivoa dijaframe prilikom ultrazvučnog pregleda. Naime, obzirom na fizičke karakteristike ultrazvuka i opšte poznatu činjenicu da vazduh nije adekvatan akustični prozor, postojanje konsolidacije pluća ili tečnosti (znak kičme-*spine sign*) može poslužiti kao akustični prozor za vizuelizaciju kosti (kičmenog stuba) [100].

Na osnovu analize ehostrukture samog izliva moguće je govoriti o jednostavnom ili kompleksnom izlivu. U prvom slučaju se ehosonografski ne nalaze ehoi (odjeci) unutar slobodne tečnosti (potpuno tamna boja). Za razliku od navedenog, pojava ehoe u samom izlivu ga determiniše kao kompleksnog, pri čemu ne možemo reći da se radi o prostom transudatu, već o gušćem sadržaju (krv, sadržaj bogat krvnim ćelijama, bakterijama, nekrotičnim tkivom). Navedeno se označava kao znak planktona (*plankton sign*) [104, 109].

Kvantifikacija pleuralnog izliva se najčešće vrši mjerenjem rastojanja od preostalog plućnog tkiva i slobodnog torakalnog zida, pri čemu se udaljenost izražena u centimetrima množi sa 200 ml volumena, te se dobije ukupan volumen slobodne tečnosti u pleuralnom prostoru.



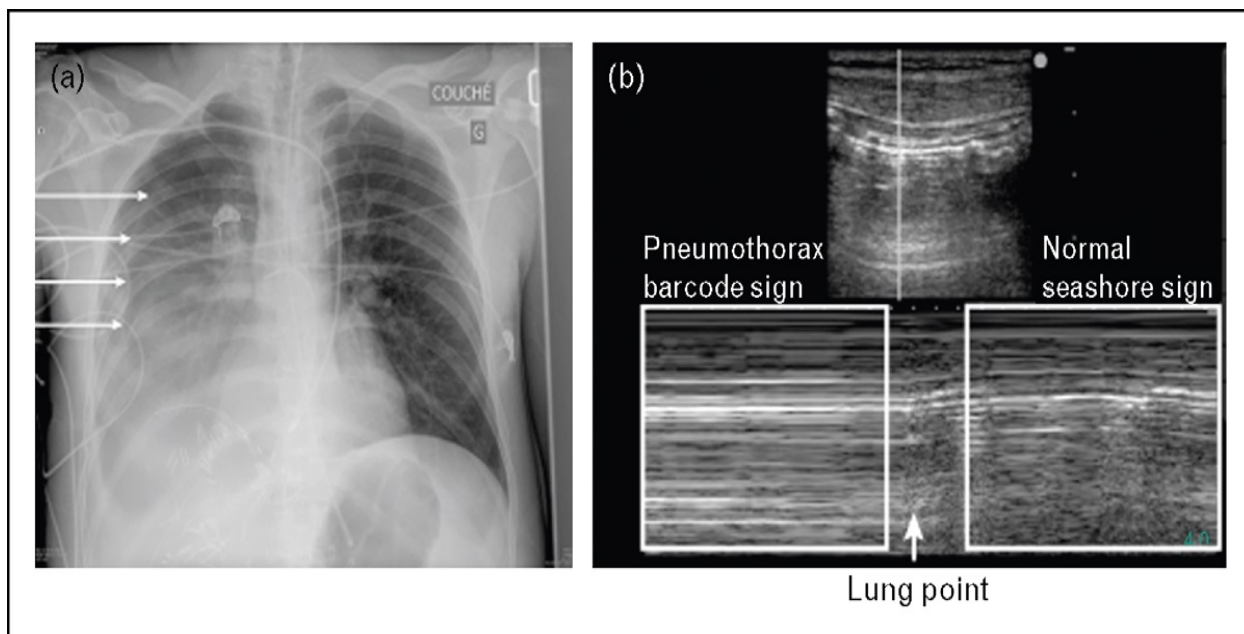
Slika 19. Lijevo se uočava „quad sign“, pleuralni izliv; B mod. Desno se prikazuje pleuralni izliv u M modu, znak sinusoide - tečnost u vidu tamne zone između pleure (P) i pluća (L) (100).



Slika 20. Pleuralni izliv, znak kičme; bijele strelice na gornjim slikama pokazuju na spine sign. Donja slika - uredan nalaz (kičmeni stub se ne prostire iznad dijafragme) (100).

Pneumotoraks predstavlja nakupljanje vazduha u pleuralnom prostoru, gdje ga u normalnim okolnostima nema. Prema porijeklu, radi se o spontanom ili traumatskom pneumotoraksu. Spontani može nastati primarno kod osoba bez postojećih bolesti pluća (naročito astma, emfizem, hronična opstruktivna bolest pluća), i sekundarno (upravo najčešće u slučaju prethodno navedenih oboljenja). Traumatski u osnovi može biti otvoren (penetrantne povrede toraksa) i zatvoren (tenzioni). Bez obzira na vrstu pneumotoraksa, ukoliko se nekom pacijentu koji sadrži bilo šta od navedenog postavi ultrazvučna sonda na prednji torakalni zid, ono što ćemo prvo primijetiti jeste odsustvo klizanja pleure. U ranijem tekstu je navedeno da je klizanje pleure osnovna karakteristika zdravih pluća, a odsustvo istog visokosenzitivno za pneumotoraks. Pregled se, obzirom na površnu lokalizaciju pleure, izvodi najbolje linearnom sondom (visoka rezolucija) u B modu, a zatim se potvrdi M modom (znak bar koda-*barcode sign*). Parcijalni pneumotoraks je stanje kod kojeg je samo jednim dijelom narušen integritet pleure, pri čemu intaktni dio ima karakteristike normalne pleure (prisutno klizanje pluća), a oštećeni dio je lišen pomenutog fenomena. Mjesto gdje se spajaju intaktna i oštećena pleura označava se kao *lung point*. U svrhu detekcije navedene tačke možemo se služiti sa B, kao i M modom. I pored veoma jednostavnog načina za sonografsku detekciju navedenih karakteristika pneumotoraksa, treba uvijek zadržati oprez i pokušati integrisati sonografske obrasce sa stanjem pacijenata/ispitanika (da li imaju tegobe, spontana ventilacija/mehanička ventilacija, trauma). Naime, kod stanja kao što su pneumonija, emfizem pluća/subpleuralne bule, visok PEEP (positive end expiratory pressure), apneja, intubacija jednog glavnog bronha, moguće je da izostaje klizanje pleure, pri čemu se ne radi o pneumotoraksu [97, 99-102].

S tim u vezi, i pored visoke efikasnosti pomenute metode u radu sa pacijentima kod kojih sumnjamo na pneumotoraks, potrebna je adekvatna klinička integracija sonografskih obrazaca pluća i pleure. Značaj sonografske detekcije pneumotoraksa je potvrđen integracijom ove metode u FAST protokol, preimenovan u E FAST (*Extended Focused Assessment with Sonography in Trauma*).



Slika 21. *Pneumotoraks, RTG snimak (lijevo). Ultrazvuk pluća (desno - parcijalni pneumotoraks M - mod; jasno uočljiva granica pneumotoraksa (desna polovina M moda „seashore sign“-normalan nalaz, lijeva polovina „barcode sign“-pneumotoraks) (99).*

Zapaljenje pluća (*pneumonija*) prema etiologiji može biti bakterijsko, virusno, gljivično, parazitaro, a zajednička karakteristika različitih uzroka jeste da se na mjestu funkcionalnog plućnog tkiva formira zona inflamacije bogata upalnim ćelijama, nekrotičnim epitelnim ćelijama, infektivnim agensima, zapaljenskom tečnošću-eksudatom. Obzirom na prethodno spomenute sonografske karakteristike pluća ispunjenih u normalnim okolnostima vazduhom, promjena fizičkih karakteristika plućnog parenhima će uzrokovati stvaranje određenih artefakata kao rezultat zahvatanja alveola i intersticijuma pluća zapaljenskim procesom. Ekvivalent zoni konsolidacije pluća koja se opisuje radiografski jeste znak hepatizacije pluća (*tissue like sign*). Naime, zahvaćeni segment pluća postaje gušći, sadrži manje vazduha te poprima sonografske karakteristike parenhimatoznih organa (najčešće podsjeća na jetru). Zona konsolidacije može zahvatiti cijeli režanj pluća, pa govorimo o translobularnoj pneumoniji, odnosno samo jedan segment režnja-netranslobularna pneumonija. U slučaju segmentnih zapaljenja pluća, oko heteroehogene zone

konsolidacije mogu se registrovati hiperehogene zone u vidu nepravilnih, nazubljenih ivica (*shred sign*) [112-114].



Slika 22. *Pneumonija; bijelim strelicama se označavaju B linije (konfluiraju, intersticijalni sindrom); iznad zona konsolidacije (shred sign); jetra smještena desno (kaudalno), pluća lijevo (kranijalno); koronalni presjek, B mod (100).*

Pored toga, treba shvatiti da promjene koje se sonografski registruju kod zapaljenja pluća mogu biti ograničene samo na pleuralnu liniju i prostor ispod nje. S tim u vezi, bilo kakva odstupanja u vidu nepravilnosti, nazubljenosti pleuralne linije, odsustvo tipičnog klizanja pleure, te zone konsolidacije uz pleuralnu liniju, mogu biti odraz pneumonije (potrebno klinički integrisati sonografsku sliku) [116-118].

Zapaljenje pluća ograničeno na intersticijalni prostor imaće za posljedicu kreiranje B linija. One se prostiru od pleuralne linije do dna monitora, hiperehogene su, pokretne u skladu sa klizanjem pleure, u potpunosti brišu A linije (za razliku od Z linija uz koje su A linije i dalje vidljive). Postojanje tipičnih B linija predstavlja *intersticijalni sindrom*. Ako su one raspoređene gusto (udaljenost na 3 mm jedna od druge), te udružene sa konsolidacijom alveola radi se o *alveolarnom intersticijanom sindromu* [120, 123].

Kod COVID-19 oboljenja pluća, promjene koje su se mogle registrovati sonografski obuhvatale su kako intersticijum, tako i alveole pluća [110-111, 115, 119, 121-122, 124].

Nije rijetka pojava da zapaljenje pluća bude kombinovano sa pleuralnom efuzijom. Pri tome, postoji klinički interes da se ukaže da primarni proces. Naime, kada je odnos veličine zone konsolidacije pluća i pleuralne efuzije u korist konsolidacije pluća, obično se radi o primarnoj pneumoniji sa sekundarno nastalim pluralnim izlivom.

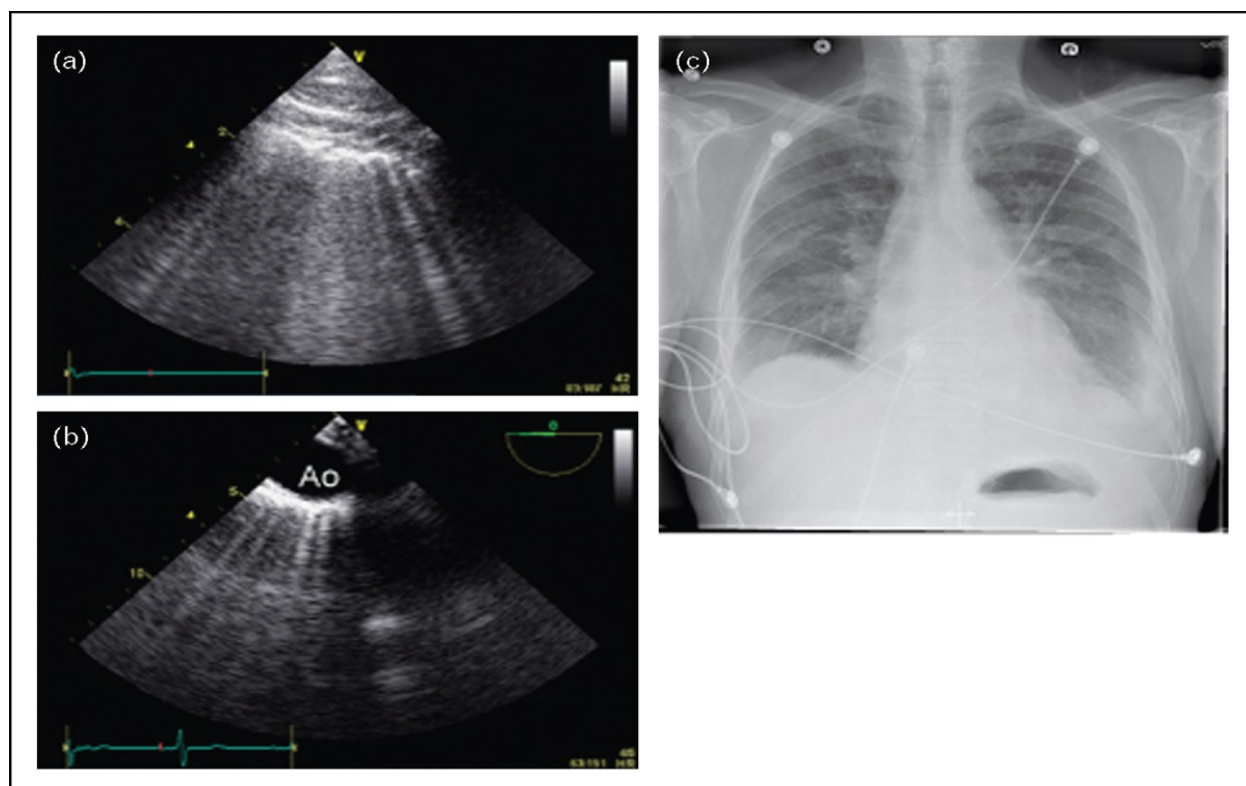


Slika 23. *Plankton like sign; punktiformni eho u izlivu ukazuje na njegovo porijeklo - eksudat. PLEF - pleuralna efuzija, L -jetra (99).*

U tom slučaju se obično registruju znak planktona, te vazdušni bronhogram (hiperehogene dinamične linije tokom disanja unutar zone konsolidacije). Veliki pleuralni izlivi često daju sonografsku sliku koja se označava kao znak meduze (*Jellyfish sign*), nalik je na zonu konsolidacije a u suštini predstavlja atelektatični plućni segment nastao usljed pritiska same tečnosti oko pluća. Kada je odnos veličine zone konsolidacije i efuzije prilično jednak, moguće je traganjem za ovim znakovima (vazdušni bronhogram, znak planktona), kao i kliničkom integracijom (febrilnost, kašalj, upalni parametri) ukazati na primarni proces [120, 123-124].

Srčana insuficijencija, a u kontekstu kliničke primjene ultrazvuka pluća i pleure, predstavlja jednu od najznačajnijih diferencijalno dijagnostičkih dilema. Naime, ono što se može registrovati sonografski na plućima a u vezi je sa srčanom insuficijencijom, jesu promjene u alveolama i

intersticijumu pluća usljed transudacije tečnosti iz plućnih kapilara zbog porasta pritiska u njima. Ranije opisane B sonografske linije su pokazatelj akumulacije viška tečnosti u intersticijumu pluća, te predstavljaju ekvivalent *Kerley* plućnim linijama koje se opisuju radiografski. Da bi se B linije dovele u vezi sa srčanom insuficijencijom neophodno je da su bilateralno raspoređene, te da je njihov broj tri ili više u jednom plućnom polju (svako plućno polje koje se analizira sadrži sa strane plućnog parenhima po jednu rebarnu sijenku) [125-129].



Slika 24. Komparativan prikaz akutne srčane insuficijencije na ultrazvuku pluća, RTG snimku srca i pluća. Ultrazvučni snimak prikazuje brojne B linije (hemodinamski intersticijalni sindrom); donja slika nastala tokom transezofagealne ehokardiografije, presjek na nivou luka aorte (99).

Druge karakteristike B linija, a odnose se na vertikalni položaj, ishodište sa pleuralne linije, hiperehogenost, dinamičnost, prostiranje cijelom dubinom monitora, se podrazumijevaju. U zavisnosti od stepena plućne kongestije, promjene se inicijalno registruju u inferiornim i posteriornim plućnim segmentima (posljedica težine same krvi, hidrostatskog pritiska), a daljim tokom bolesti gotovo difuzno. U nekim slučajevima B linije se međusobno stapaju u šire,

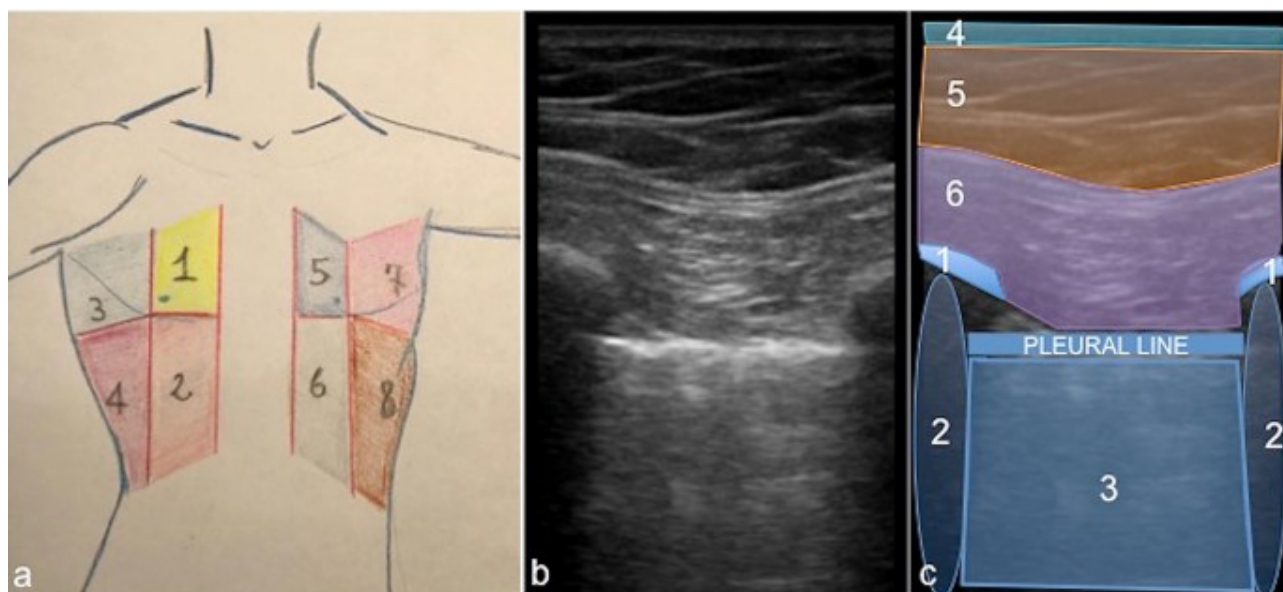
dinamične, hiperehogene zone koje polaze sa same pleure (rastojanje između pojedinačnih B linija par milimetara). Sonografski obrasci pluća koji se odnose na srčanu insuficijenciju i imaju navedene karakteristike se označavaju kao hemodinamski intersticijalni sindrom/alveolarni intersticijalni sindrom [130-134].

1.4.5. Tehnika ultrazvučnog pregleda pluća i pleure

Prije izvođenja ultrazvučnog pregleda ispitanici se detaljno upoznaju sa tehnikom pregleda. Za izvođenje pregleda nije neophodna posebna priprema ispitanika, obzirom da činioci koji inače utiču na ultrazvučni pregled drugih regiona ne ostvaruju značajan doprinos interpretaciji sonografskih karakteristika pluća i pleure. Za izvođenje pregleda korišten je ultrazvučni aparat ALPINION E CUBE 7, sa svojom linearnom i konveksnom sondom. U zavisnosti od kliničkog stanja ispitanika, pregled je obavljen u položaju supinacije (ležeći položaj na leđima), te u sjedećem/polusjedećem položaju. Dinamika akumulacije tečnosti u plućima i pleuralnom prostoru je takva da se tečnost zadržava u najnižim zonama shodno sili gravitacije. S tim u vezi, ako je pacijent u položaju supinacije tečnost se očekuje inferoposteriorno, ako pacijent sjedi ili zauzima polusjedeći položaj tečnost se očekuje inferiorno. U uslovima akumulacije vazduha u pleuralnom prostoru očekuje se da kod sjedećih pacijenata vazduh bude lokalizovan u najvišim tačkama pleuralnog prostora, odnosno kod ležećih ispitanika naprijed, ispod samog torakalnog zida. Prednji trbušni zid i toraks se oslobode odjeće radi izvođenja pregleda. Određivanje tačaka u kojima će se vršiti ultrazvučna analiza može biti različito. Bez obzira na tehniku određivanja, tačke u kojima se pozicionira ultrazvučna sonda trebaju biti u vezi sa anatomijom plućnih režnjeva. Oba prednja hemitoraksa se podijele na po 4 plućna polja, tako da ukupno postoji 8 polja za ultrazvučnu analizu na prednjem torakalnom zidu. Sa medijalne strane nalaze se polja 1, 2, 5 i 6. Lateralno su smještena polja 3, 4, 7 i 8. Medijalna granica plućnih polja je parasternalna linija, te zadnja aksilarna linija lateralno. Gornja polja su od donjih odvojena intermamilarnom linijom. Kranijalna granica plućnih polja je donja ivica klavikule, a kaudalno rebarni lukovi. Posteriorno se nalaze po 2 plućna polja za svaki hemitoraks, tako da je ukupan broj plućnih polja za sonografsku analizu 12. Granice posteriornih polja jesu paravertebralna linija medijalno, zadnja aksilarna linija lateralno, odnosno kranio-kaudalno ivice skapule [136, 139].



Slika 25. Šematski prikazan snop ultrazvučnih talasa različitih oblika ultrazvučnih sondi. Sa lijeva na desno se uočavaju linerna sonda, konveksna sonda, te kardiološka sonda (88).

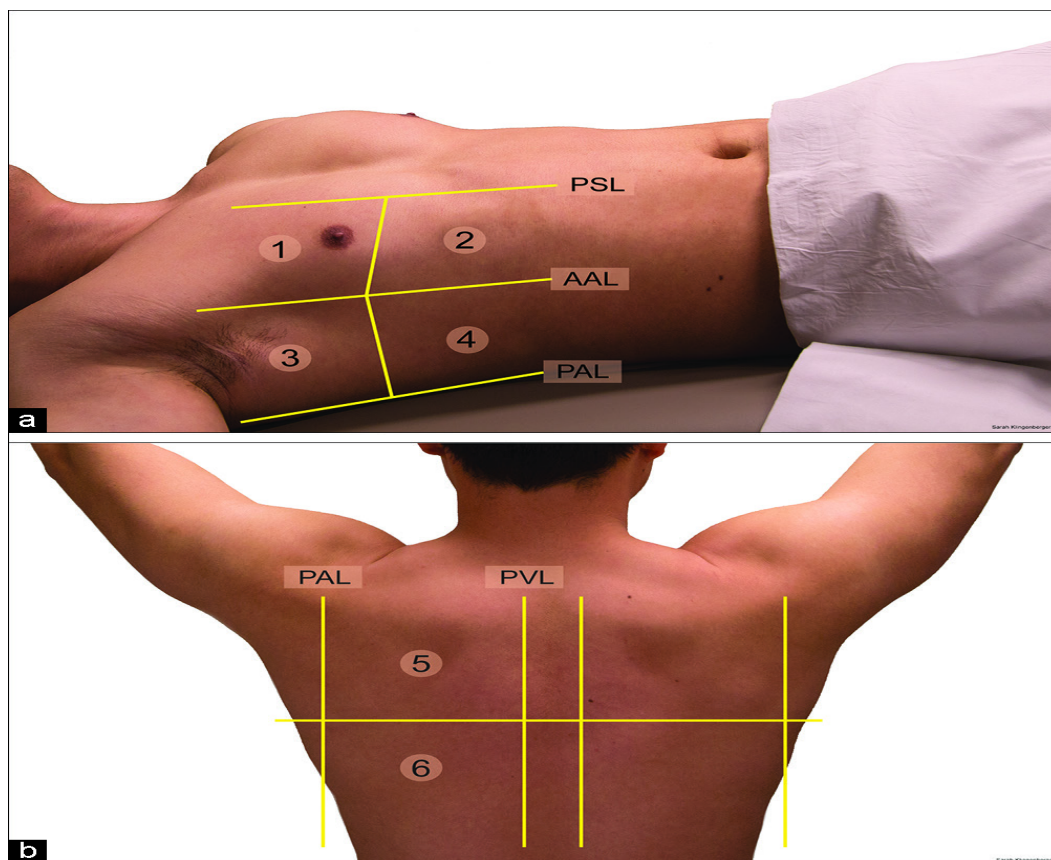


Slika 26. Pod a) se uočava šematski prikaz zona za ultrazvučnu interpretaciju na prednjem torakalnom zidu. Ukupan broj plućnih polja za analizu na prednjem torakalnom zidu je 8 (po 4 sa na oba hemitoraksa). Pod b) se uočava realan prikaz ultrazvučne slike pluća i okolnog tkiva. Pod c) su numerički označene anatomske strukture unutar jednog polja za interpretaciju (međurebarni prostor); 1-rebra, 2-akustične sijenke rebara, 3-pluća, 4-koža, 5-potkožno tkivo, 6-grudni mišići (136).

Za analizu pleure se obično koristi linearna visokofrekventna sonda (8-15 Hz), koja ima odličnu rezoluciju, ali slabiju penetraciju. Za analizu dubljih struktura (plućnog parenhima, efuzije) se obično koristi niskofrekventna sonda (3-5 Hz) koja se karakteriše slabijom rezolucijom ali izuzetnom penetrantnošću. Sektorske sonde služe za analizu organa koji imaju mali akustični prozor (srce), intermedijarne su frekvencije (5-8 Hz) [136, 139].

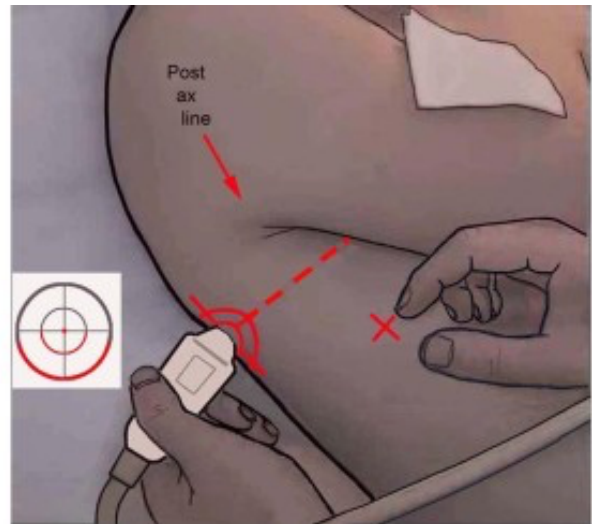
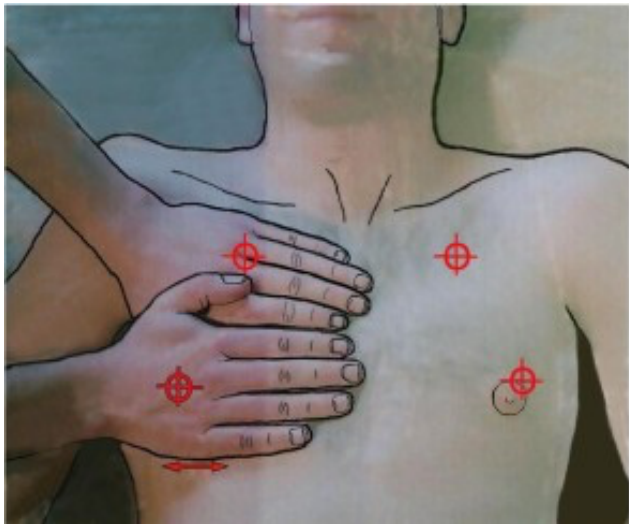


Slika 27. Crvenom bojom u obliku mete označena PLAPS pozicija. Vertikalnim i horizontalnim crvenim strelicama označene orijentacione tačke (137).



Slika 28. Numerički prikazane zone/polja za ultrazvučnu analizu pluća jednog hemitoraksa. Brojevima 1-4 označena prednja polja za ultrazvučnu analizu, sa 5 i 6 zadnja polja. Žute linije prikazuju granice među sonografskim poljima (138).

Prilikom evaluacije pleuralnog prostora, a u cilju detekcije slobodne tečnosti, neophodno je položiti sondu što više posteroinferiorno, obzirom na uticaj težine samog volumena slobodne tečnosti (gravitacije). Preporučuje se upotreba konveksne sonde. Tačka u kojoj se sijeku vertikalna linija koja odgovara zadnjoj aksilarnoj liniji, i horizontalna linija koja predstavlja kaudalnu granicu pluća označava se kao PLAPS pozicija (posterolateralno, gdje se registruju sonografski obrasci nazvani posterolateralni alveolo-pleuralni sindromi) [136, 139].



Slika 29. Odabir zona pluća za sonografsku analizu. Veličina dlanova treba da odgovara dlanu ispitanika. Sa obe strane prednjeg hemitoraksa analiza se vrši u dvije tačke, označene crvenom metom. Strelica na slici lijevo prikazuje donju granicu pluća. Značajna zbog identifikacije PLAPS zone/tačke (mjesto gdje se spaja horizontalna linija donje ivice pluća i vertikalna linija koja odgovara zadnjoj aksilarnoj liniji) (139).

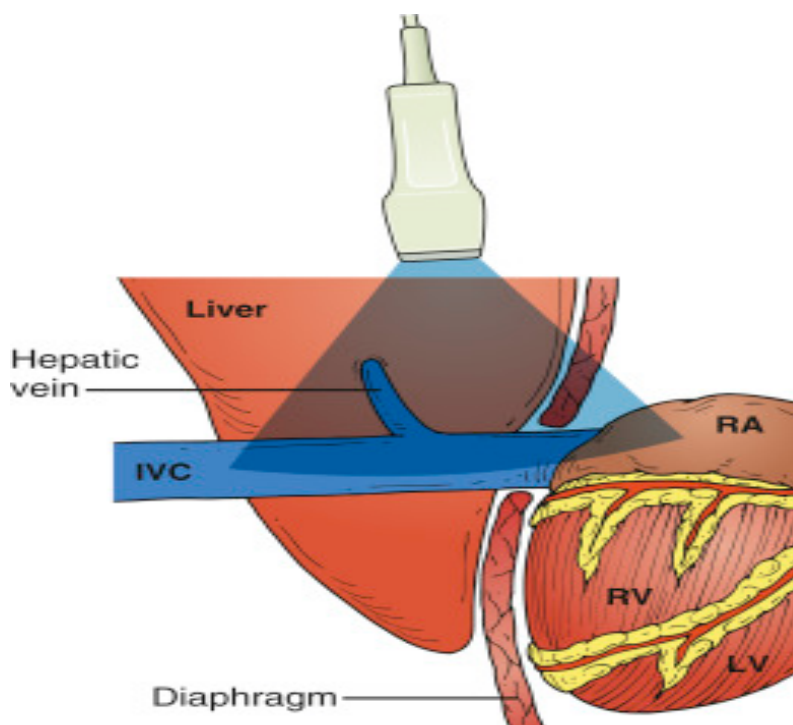
1.5. Ultrazvučna analiza donje šuplje vene

1.5.1. Postupak mjerenja dijametara donje šuplje vene, određivanja indeksa kolapsibilnosti

Prije izvođenja ultrazvučnog mjerenja, ispitanici se detaljno upoznaju sa postupkom. Za razliku od ultrazvučnog pregleda pluća i pleure, mjerenje dijametara donje šuplje vene može biti otežano u uslovima uzimanja obroka nekoliko sati pred pregled, odnosno kod osoba sa izraženim meteorizmom, te u trudnoći. Takođe, negativan doprinos pregledu daje i abdominalna gojaznost. Drugi činioci koji remete izvođenje pregleda jesu anatomske malformacije na prednjem trbušnom zidu u vidu ožiljnih promjena, te visoko položena jetra kod koje je prednjim pristupom otežana vizuelizacija donje šuplje vene. Kao što je navedeno u ranijem tekstu, za vizuelizaciju organa trbušnje duplje koristi se najčešće konveksna, niskofrekventna sonda (3-5 Hz). Postoji mogućnost da se pregled obavi takozvanom sektorskom sondom - kurvilinearna (*phased array*). Obzirom da

donja šuplja vena prolazi „kroz jetru“, ona nam i služi kao akustični prozor za identifikaciju donje šuplje vene prednjim pristupom. Pacijenti se postavljaju u ležeći položaj na leđima ili polusjedeći položaj (sjedeći položaj - izražena dispneja).

Idealna slika longitudinalne osovine donje šuplje vene treba da sadrži i hepatične vene koje utiču u donju šuplju venu, te samu desnu pretkomoru srca. Naime, obzirom da se radi o cilindru, u slučaju da snop ultrazvučnih talasa ne prolazi sredinom cilindra dobijeni dijametar je manji od realnog. Pregled se može započeti subkostalnim pristupom, u transverzalnoj ravni, a nakon što se identifikuje donja šuplja vena, kursor sonde se usmjeri kranijalno radi dobijanja longitudinalne osovine posmatranog objekta. Ukoliko je identifikacija donje šuplje vene otežana, uz pomoć kurvilinearne (kardiološke) sonde se identifikuje desna pretkomora subkostalnim pristupom, nakon čega se kursor usmjeri kranijalno i dobije se donja šuplja vena u longitudinalnoj ravni [140-143].



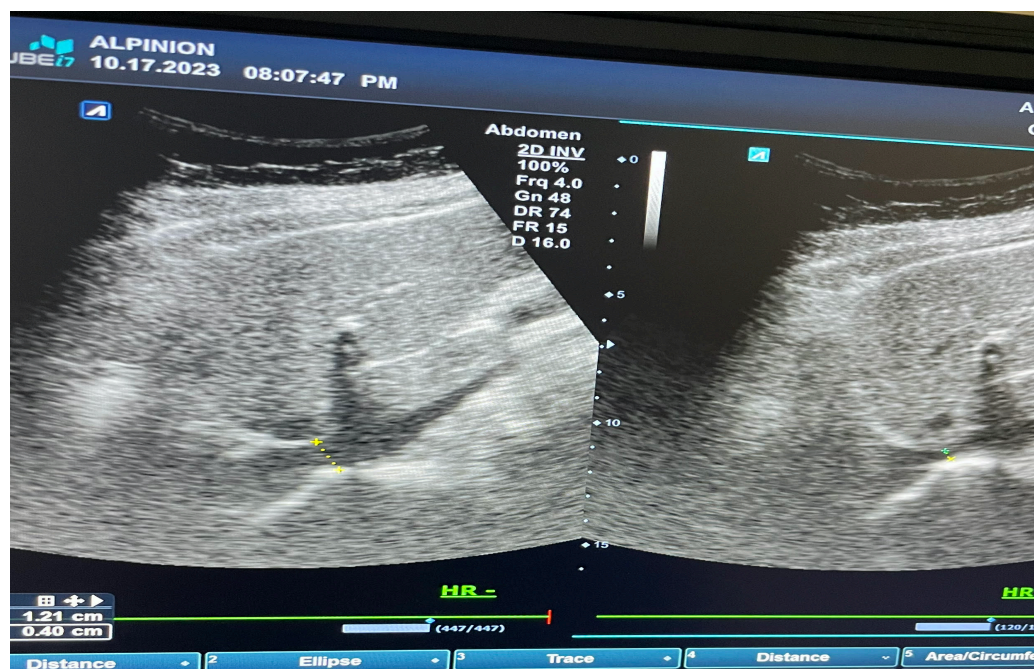
Slika 30. Na slici su prikazani anatomske odnose jetre, hepatične vene (plava boja-vertikalno), donje šuplje vene (plava boja-horizontalno), dijafragme i desne srčane pretkomore (RA). Uočava se da donja šuplja vena utiče u desnu pretkomoru, a na svom prolasku kroz jetru prima krv iz hepatične vene (140).



Slika 31. Prednji i lateralni pristup tokom pregleda donje šuplje vene. Slika lijevo kurvilinearna sonda, desno konveksna sonda. U oba slučaja longitudinalni prikaz donje šuplje vene, kursor sonde usmjeren ka gore (140).

Mjerenje dijametara donje šuplje vene tokom respiratornog ciklusa se vrši u nivou ušća u desnu pretkomoru, ili oko 1 cm kranijalno od ušća hepatičnih vena u donju šuplju venu. Postoje dva načina da se izvrši mjerenje dijametara donje šuplje vene. Prvi način podrazumijeva upotrebu B moda ultrazvuka, pri čemu se u longitudinalnoj osovini prikaže donja šuplja vena u obe faze respiratornog ciklusa. Pored toga, moguće je izvršiti mjerenje u stvarnom vremenu (*real time*) uz pomoć M moda. U tom slučaju se donja šuplja vena prikazuje na dnu monitora kroz obe faze respiratornog ciklusa u realnom vremenskom periodu. Obzirom na dinamiku pražnjenja donje šuplje vene u desnu pretkomoru, dijametar je očekivano niži u inspirijumu. Kod nemogućnosti identifikacije donje šuplje vene prednjim pristupom (trudnoća, izražena gojaznost, meteorizam, deformiteti prednjeg trbušnog zida), koristi se lateralni pristup. U tu svhu upotrebljavamo konveksnu sondu položenu na srednju aksilarnu liniju (zavisno od konstitucije pacijenata) u nivou ispod rebarnog luka. Ultrazvučna slika u tom slučaju sadrži proksimalno položenu jetru, ispod koje su nalaze dvije cjevaste strukture, donja šuplja vena i abdominalna aorta. U odsustvu doplera koji bi ukazao na arterijsku (crvena boja) i vensku krv (plava boja), treba poštovati osnovne principe ultrazvučnog pregleda, a tiču se položaja sonde odnosno kursora - uvijek usmjeren ka desnoj strani ispitanika ili naviše.

Takođe, krvni sud postavljen neposredno kraj/u jetrinom parenhimu je uvijek donja šuplja vena, koja je respiratorno dinamična struktura. Za razliku od nje, abdominalna aorta ima deblje, ehogenije zidove, i prostire se isključivo do nivoa dijafragme [144-147].

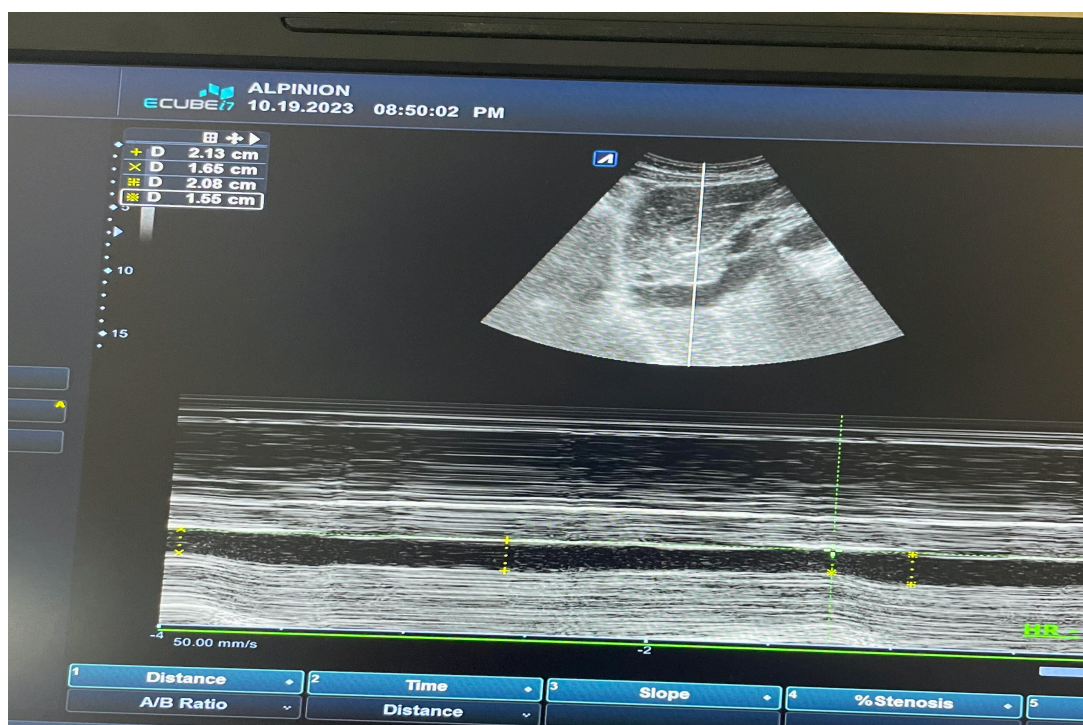


Slika 32. Na slici se prikazuje poprečni presjek donje šuplje vene, neposredno iznad ušća hepatičnih vena (centralno vertikalno postavljena crna zona). Lijeva polovina slike odgovara ekspiratornoj fazi, desna inspiratornoj fazi disanja. Pregled obavljen u B modu, dvostruki sonografski prozor, subkostalni pristup.



***Slika 33.** Na lijevoj strani se prikazuje poprečni presjek abdominalne aorte (desno označeno sa AA) i donje šuplje vene (lijevo), ispod se uočava kičmeni stub. Desni dio slike sadrži navedene krvne sudove u longitudinalnoj osovini (donja šuplja vena bliža jetri, proksimalno od aorte). Zapaziti razliku zidova aorte i donje šuplje vene (140).*

Određivanje indeksa kolapsibilnosti donje šuplje vene (*CI - Caval Index*) se u svakodnevnoj praksi može vršiti posmatranjem razlika dijametara donje šuplje vene u ekspirijumu i inspirijumu. Za dobijanje preciznih podataka koristi se jednostavna matematička formula, pri čemu je indeks kolapsibilnosti donje šuplje vene jednak razlici ekspiratornog i inspiratornog dijametra, podijeljenoj sa vrijednošću ekspiratornog dijametra. Dobijena vrijednost se množi sa 100, te se izrazi u procentima.



Slika 34. Gornji dio slike B mod, u donjem dijelu slike prikaz M mod - a u obe faze respiratornog ciklusa pacijenta koji spontano diše. Zapaziti u gornjem uglu lijevo dijemetre (D 2.0 cm, 1.2 cm), viša vrijednost odgovara ekspiratornoj fazi disajnog ciklusa. Caval Index iznosi 40%.

1.6. Natriuretski peptidi

1.6.1. Regulacija sadržaja natrijuma i vode u organizmu

Dva osnovna načina kojima se opisuje mogućnost „opterećenja“ srčanog mišića, jesu opterećenje volumenom i pritiskom. Kao rezultat prvoga nastaje ekscentrična hipertrofija srca, te ona rezultira povećanjem dimenzija srčanih šupljina. Drugi oblik kompenzacijskog odgovora jeste koncentrična hipertrofija, to jest povećanje debljina zida, prevashodno lijeve komore. Navedene pojave predstavljaju morfološke promjene vidljive sonografski, scintigrafski, radiografski, odnosno svim dostupnim slikovnim dijagnostičkim metodama. Međutim, van domašaja našeg oka

se odigrava čitav niz patofizioloških promjena u organizmu pacijenata sa srčanom slabošću, koje u suštini predstavljaju dio neurohumoralnog odgovara na novonastale okolnosti [148, 149].

Neurohumoralne promjene posredovane sistemima renin-angiotenzin-aldosteron, arginin vazopresin sistem, simpatički nervni sistem, hemioreceptorski sistem, odnosno mehanizam žeđi imaju značajan zadatak, a to je da vrše balans između sadržaja natrijuma i vode u organizmu. Bez namjere da se na ovom mjestu ulazi detaljnije u analizu regulacije sadržaja natrijuma i vode, bitno je podsjetiti se da u osnovi postoje hidrodinamička i onkodinamička regulacija sadržaja vode (i natrijuma) u organizmu. Hidrodinamička regulacija sadržaja vode i natrijuma u organizmu se odvija u dva pravca.

Tabela 10. Regulacija volumena i osmolarnosti izvanćelijske tečnosti (67).

	Regulacija osmolarnosti	Regulacija volumena
<i>Indikator</i>	Osmolarnost plazme	Efektivni cirkulatorni volumen
<i>Senzor</i>	Hipotalamusni osmoreceptori	Karotidni sinusi Aferentne arteriole glomerula Pretkomore srca
<i>Efektor</i>	VP Žeđ	SNS RAAS sistem ANP/BNP VP
<i>Šta se mijenja?</i>	Osmolarnost urina Unos vode	Urinarna ekskrecija natrijuma Unos vode

Skraćenice: VP - vazopresin; SNS - simpatički nervni sistem; RAAS - renin-angiotenzin-aldosteron sistem; ANP/BNP - atrijski natriuretski peptid/moždani natriuretski peptid.

U slučaju porasta volumena izvanćelijske tečnosti raste arterijski krvni pritisak, takođe i jačina glomerularne filtracije, povećava se bubrežni protok krvi, te sve to rezultira smanjenjem zadržavanja vode i natrijuma u tijelu, to jest diurezom i natriurezom [65–67, 148, 149]. U uslovima smanjenja volumena izvanćelijske tečnosti procesi se odvijaju obrnutim smjerom. Onkodinamička regulacija sadržaja vode i natrijuma se odnosi prije svega na okolnosti u kojima

se sreće višak ili manjak natrijuma u izvanćelijskoj tečnosti. Kao odgovor na pomenute poremećaje metabolizma (primarno natrijuma, sekundarno vode) organizam će pojačano zadržavati natrijum, odnosno eliminisati natrijum sa ciljem uspostavljanja ravnoteže između natrijuma i vode. Obzirom na značaj volumena izvanćelijske tečnosti na sveukupne procese u organizmu koji su njime određeni, u uslovima smanjenja volumena izvanćelijske tečnosti bubrezi će i tada zadržavati natrijum u organizmu a balans natrijum - voda će se regulisati naknadno. To nam ukazuje da je hemodinamička regulacija natrijuma i vode nadređena onkodinamičkoj regulaciji, te predstavlja suštinu zakona održanja volumena.

U uslovima smanjenja efektivnog volumena plazme, snižavanja arterijskog krvnog pritiska, baroreceptori u luku aorte, račvištu karotidnih arterija, kao i volumni receptori u pretkomorima, jetri, kao i ćelije makule denze bubrega registruju smanjen protok volumena plazme, snižavanje krvnog pritiska, te potpomognuti aktivacijom simpatičnog nervnog sistema, visokom reninskom aktivnošću u plazmi, sekrecijom antidiuretskog hormona, kao i smanjenim oslobađanjem natriuretskih peptida postižu ravnotežu u vaskularnom sistemu. U uslovima hipervolemije navedeni procesi se odvijaju obrnutim redoslijedom [65-67, 148, 149].

1.6.2. Molekularna struktura i funkcija natriuretskih peptida

Natriuretski peptidi predstavljaju brojčano relativno malu, ali u funkcionalnom smislu veoma značajnu porodicu parakrinih činilaca u humanom organizmu. U grupu natriuretskih peptida se ubrajaju: A (*Atrial Natriuretic Peptide*), B (*Brain Natriuretic Peptide*), C tip natriuretskog peptida, te nešto manje poznati urodilatin, dendroaspis natriuretski peptid, te guanil peptidi. Uloga A, B, i C tipa natriuretskog peptida je najbolje proučena do danas, te će molekularna struktura i uloge navedenih činilaca biti opisane u daljem tekstu. Atrijski natriuretski peptid (*ANP*), kao i ostali peptidi ove porodice, potiče iz prohormona pre pro-ANP. Radi se o polipeptidu sastavljenom iz 151-og aminokiselinskog ostatka, čijom degradacijom nastaje prohormon (*pro-ANP*) sastavljen iz 126 aminokiselinskih ostataka. Pro-ANP se je smješten u granulama kardiomiocita atrija srčanog mišića, oslabada se u cirkulaciju, te dejstvom proteolitičkog enzima (*ANPCE - Atrial Natriuretic Peptide Converting Enzyme*) biva degradiran na *ANP* i *NT pro-ANP*. Nosilac neurohumoralnog odgovora iz grupe pretkomorskih natriuretskih peptida je upravo ANP (28 aminokiselinskih ostataka), koji svoje dejstvo ostvaruje na ciljnim ćelijama i tkivima posredstvom NP-A receptora.

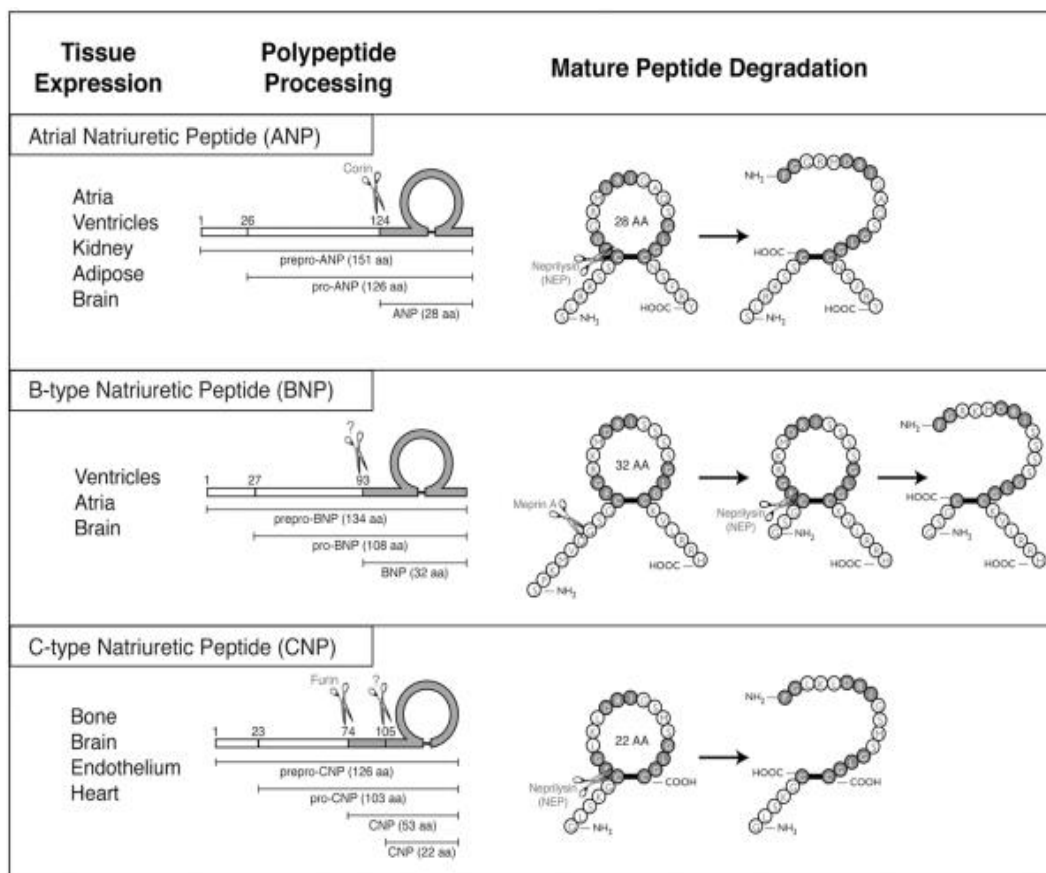
Uklanjanje ove forme natriuretskog peptida iz cirkulacije ostvaraju se vezivanjem za *clearence* receptor, te dejstvom neutralnih endopeptidaza, odnosno neprilizinskom aktivnošću. Kratko biološko poluvrijeme odgovara istom kao i u slučaju drugih hormona sa vazopresornim dejstvom, kao što su vazopresin, angiotenzin 2.

B tip natriuretskog peptida (*Brain Natriuretic Peptide*) ima porijeklo nalik na ANP. Naime, polipeptid sastavljen iz 132 aminokiselinska lanca (*pre pro-BNP*) se cijepa na dva dijela, inaktivan dio nazvan N terminalni pro-BNP, i aktivni hormon BNP sastavljen od 32 aminokiselinska ostatka. Zbog razlike u broju aminokiselinskih ostataka u odnosu na ANP ima nešto duže poluvrijeme u plazmi, koje iznosi oko 20 minuta. Svoje dejstvo ostvaruje nalik na ANP, vezujući se za NP A (*activating*) receptor.

C tip natriuretskog peptida nastaje razlaganjem pre prohormona sastavljenog iz 132 aminokiselinska ostatka, dejstvom neutralnih endopeptidaza, pri čemu se formiraju 53-amino-acid karboksi-terminalni oblik (*53 CNP*) kao aktivna forma hormona, i neaktivni pro-CNP. Najveći stepen ekspresije CNP-a se lokalizuje u hipotalamusu, ploči rasta dugih kostiju, te endotelu krvnih sudova. Svoje dejstvo ostvaruje preko BNP receptora, te mu je i poluvrijeme u plazmi nalik na BNP (oko 2 minute). Uklanja iz plazme i tkiva gotovo u potpunosti neprilizinskom aktivnošću [147-149].

Poznavanjem patofizioloških procesa koji se odigravaju kod pacijenata sa srčanom slabošću, u prethodnom periodu su generisani i lijekovi koji utiču na komponente neurohumoralnog odgovora, a koji nastoje dati bolji ishod pacijentima pogodnih karaktetistika za njihovu primjenu. To su prije svega neprilizinski inhibitori, koji utiču na metabolizam kardioprotektivnih natriuretskih peptida koji se suprotstavljaju štetnom dejstvu neurohumoralnih komponenti, prevashodno sistema renin-angiotenzin-aldosteron, odnosno simpatičkog nervnog sistema. U kombinaciji sa inhibitorom receptora za angiotenzin 2 - valsartan, formulisana je fiksna kombinacija sakubital-valsartan, koja za razliku od konvencionalne terapije daje bolji ishod i prognozu bolesti pacijentima sa srčanom slabošću, uz nisku ejekcionu frakciju lijeve komore (*PARADIGM HF studija*) [150]. Iako je u prethodnom periodu razumijevanjem patofizioloških posljedica srčane slabosti otkriven veliki broj biohemijskih markera ove bolesti (*Cardiac Biomarkers studija*), uloga natriuretskih pepida je najbolje proučena i shvaćena. Sve ovo navedeno je dalo osnov za praćenje vrijednosti natriuretskih peptida kao komponente neurohumoralnog

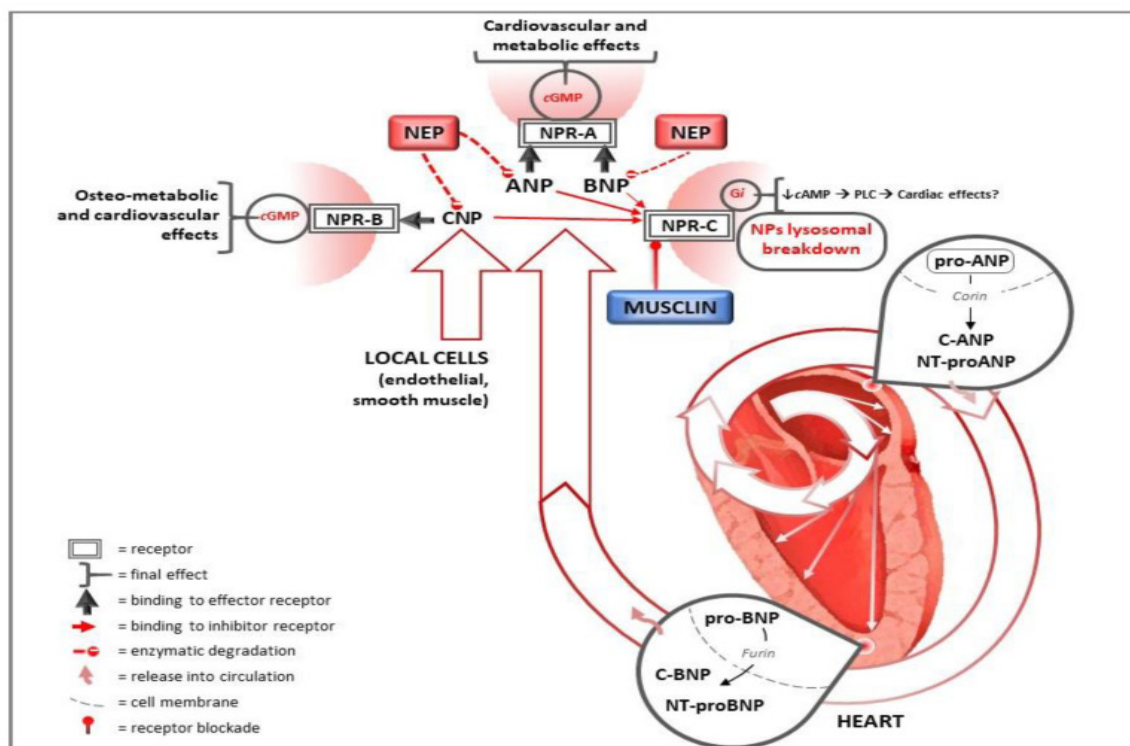
odgovara kod pacijenata sa srčanom slabošću, a sa ciljem prognostičkog i terapijskog efekta [151-160].



Slika 35. Molekularna struktura natriuretskih peptida (158).

NT pro-BNP kao marker srčane slabosti ima značajnu ulogu kako kod do tada nedijagnostikovanih (subkliničkih) slučajeva, tako i kod onih sa poznatom i liječenom srčanom slabošću. Za razliku od B tipa natriuretskog peptida, NT pro-BNP ima veći značaj zbog stabilnijeg načina metabolizovanje (određen jednim činiocem), te značajno viših plazmatskih koncentracija. Naime, BNP se dominantno metaboliše neprilizinskom aktivnošću, te u oko 25% preostalog dijela izlučuje iz

organizma bubrezima. NT pro-BNP se za razliku od prethodne varijante hormona izlučuje u potpunosti nepromijenjen preko bubrega, zadržava duže u plazmi (120 minuta naspram 20 minuta za BNP poluvrijeme eliminacije), te postiže 6 puta više plazmatske koncentracije [161-166]. Pored činjenica koje se odnose na razlike u metabolizmu ova dva oblika natriuretskih peptida, istraživanja su pokazala (*Valsartan Heart Failure Trial - Val-HeFT studija*), da vrijednosti NT pro-BNP imaju veći prognostički značaj u smislu mortaliteta kao i potrebe za hospitalizacijom starijih pacijenata sa srčanom slabošću naspram vrijednosti BNP-a [167-168]. Pored prognostičkih vrijednosti ovog biomarkera, a koje se odnose na mortalitet i potrebu za hospitalizacijom, utvrđeno je postojanje izvjesnog uticaja na proces remodelovanja lijeve komore. Naime, kao posljedica volumnog opterećenja srčanih šupljina nastupa remodelovanje u formi porasta volumena i dimenzija lijeve komore (ekscentrična hipertrofija). Istraživanja su pokazala da optimizacija terapije srčane slabosti ima pozitivnu korelaciju sa vrijednostima NT pro-BNP, a još značajnije sa procesom remodelovanja lijeve komore, to jest dolazi do usporavanja ili čak zaustavljanja tog procesa (*Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment – GUIDE - IT studija*). To nesumnjivo popravljja ishod bolesti kod ovih pacijenata [169-175].



Slika 36. Kardioprotektivni mehanizam natriuretskih peptida.

Skraćenice, engleski: *NEP* - neprilysin; *ANP* - atrial natriuretic peptide; *BNP* - B type natriuretic peptide; *CNP* - C type natriuretic peptide; *NT* - N terminal; *NPR-A* - natriuretic peptide receptor A; *NPR-B* - natriuretic peptide receptor B; *NPR-C* - natriuretic peptide receptor C; *cGMP* - cyclic guanosine monophosphate; *cAMP* - cyclic adenosine monophosphate; *Gi* - inhibitory G protein; *PLC* - phospholipase C (159).

Pored mogućnosti praćenja efekata terapijskih postupaka, prognoze ishoda bolesti, te progresije mehaničkih procesa na srčanom mišiću, ustanovljena je i mogućnost da se ovaj biohemijski marker koristi kao inicijalno sredstvo za utvrđivanje novonastale srčane slabosti kod suspektih pacijenata, sa veoma visokom senzitivnošću te niskom negativnom prediktivnom vrijednošću. To bi neminovno dovelo do smanjenja broja upućenih pacijenata na pregled kardiologa, broja ehokardiografija, povećalo brzinu postavljanja dijagnoze srčane slabosti, odnosno postojeće resurse usmjerilo ka onoj strukturi pacijenata kojima su i neophodni. U slučaju provođenja biohemijskog skrininga kod pacijenata pogodnih karakteristika (skoring sistemimi, činioci rizika), to bi dovelo do povećanja broja novootkrivenih slučajeva sa srčanom slabošću [176-178].

Tabela 11. Efekti stimulacije NP receptora (160).

Ciljni organi/sistemi	NPR - A	NPR - B	NPR - C (<i>clearance receptor</i>)
<i>CNS</i>	↓ žeđi ↓ unosa tečnosti ↓ simpatičke aktivacije		
<i>Bubrezi</i>	↓ Na ⁺ reapsorpcije ↓ reapsorpcije vode ↓ reninske sekrecije ↓ adrenalne sekrecije aldosterona ↑ vazodilatacije aferentne arteriole ↑ vazokonstrikcije eferentne arteriole ↑ bubrežnog protoka krvi ↑ jačine glomerularne filtracije		↓ koncentracijska sposobnost bubrega
<i>Adipozno tkivo</i>	↑ lipolize		↓ lipolize
<i>Vaskularne strukture</i>	↑ arterijske dilatacije ↑ venske dilatacije ↑ permeabilnosti kapilarnog endotela ↑ vaskularne regeneracije ↑ relaksacije vaskularnih glatkih mišića	↑ venske dilatacije ↑ vaskularne regeneracije ↑ relaksacije vaskularnih glatkih mišića	
<i>Plućni efekti</i>		↓ pulmonalnu hipertenziju i fibrozu	
<i>Mišićno-skeletni efekti</i>		↑ endohondralnog koštanog rasta	↓ endohondralnog koštanog rasta
<i>Kardijalni efekti</i>	↓ hipertrofije kardiomiocita ↓ kardijalne fibroze	↓ hipertrofije kardiomiocita ↓ kardijalne fibroze	

Skraćenice: CNS - Centralni Nervni Sistem; NPR-A – Natriuretski Peptid Receptor A; NPR-B – Natriuretski Peptid Receptor B; NPR-C – Natriuretski Peptid Receptor C.

Tabela 12. Vrijednosti BNP i NT pro-BNP u plazmi, srčana insuficijencija (68).

NT pro-BNP *niske cutoff vrijednosti* *visoke* *cutoff* *vrijednosti*

300 pg/ml	450 pg/ml < 50 god.	900 pg/ml 50-75 god.	1800 pg/ml > 75 god.
senzitivnost 93%	senzitivnost 86%	senzitivnost 79%	senzitivnost 76%
specifičnost 71%	specifičnost 94%	specifičnost 84%	specifičnost 75%

BNP

<i>niske cutoff vrijednosti</i>	100 pg/ml	senzitivnost 90%
<i>visoke cutoff vrijednosti</i>	500 pg/ml	specifičnost 73%

Skraćenice: BNP – Brain Natriuretic Peptide, NT pro-BNP – N terminal pro Brain Natriuretic Peptide;

Obzirom na gore navedenu i opisanu vezu između dinamike snižavanja vrijednosti NT pro-BNP i prognoze kod pacijenata sa akutizacijom srčane slabosti, uticaja na remodelovanje lijeve komore, kao i trajanja hospitalizacije za ove pacijente, od velikog značaja bi bila što ranija optimizacija terapijskih postupaka kojima će se navedeno postići, kao i ublažavanje subjektivnih tegoba smanjivanjem plućne i sistemske kongestije. Upravo optimizacija tretmana pacijenata sa akutizacijom srčane slabosti i volumnim preopterećenjem, iako predstavlja relativno čest klinički zadatak, istovremeno je i veliki izazov. Najnovija istraživanja u vezi odnosa biokemijskih markera srčane slabosti (NT pro-BNP) i uticaja na ishod tretmana kod pacijenata sa srčanom slabošću, ukazuju na neminovnost personalizovanog pristupa svakom pacijentu, te farmakoterapijskog pristupa vođenog biokemijskim markerima bolesti u bliskoj budućnosti [179-185].

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Osnovni cilj istraživanja je bio ispitati efikasnost prehospitalne klasifikacije ispitanika koji su se klinički prezentovali dispnejom, a na bazi integrisane primjene ultrazvuka pluća, aproksimativne procjene centralnog venskog pritiska ultrazvučnom analizom donje šuplje vene i BREST skora.

Bliži ciljevi istraživanja su bili:

1. Utvrditi prosječne vrijednosti NT pro-BNP kod ispitanika koji su LUSBI protokolom označeni kao akutna srčana slabost.
2. Ispitati uticaj jačine glomerularne filtracije na vrijednosti NT pro-BNP.
3. Utvrditi prosječne vrijednosti NT pro-BNP unutar različitih kategorija centralnog venskog pritiska (normalan, intermedijarno povišen, visok).
4. Ispitati efikasnost maksimalnog dijametra VCI i indeksa kolapsibilnosti VCI u evaluaciji kardijalnog porijekla dispneje.

3. HIPOTEZA RADA

Postavljene su sledeće hipoteze:

1. Ispitanici selektovani LUSBI protokolom kao prisutna/moguća akutna srčana slabost imaju više prosječne vrijednosti NT pro-BNP u odnosu na ispitanike označene negativno LUSBI protokolom na postajanje akutne srčane slabosti.
2. Procijenjena jačina glomerularne filtracije negativno korelira sa numeričkim vrijednostima NT pro BNP.
3. Ispitanici kod kojih je ultrazvučnom analizom VCI utvrđen intermedijarno povišen ili visok CVP imaju više prosječne vrijednosti NT pro-BNP u odnosu na ispitanike sa normalnim CVP.
4. Maksimalni dijametar VCI je efikasniji prediktor akutne srčane slabosti u odnosu na indeks kolapsibilnosti VCI.

4. MATERIJAL I METODE RADA

4.1. Materijal

4.1.1. Ispitanici i mjesto istraživanja

Istraživanje je provedeno u Službi hitne medicinske pomoći sa edukativnim centrom Doma Zdravlja u Banjoj Luci, u obliku studije presjeka, a tokom perioda septembar 2022. – septembar 2023. godine. Istraživanjem je bilo obuhvaćeno 80 ispitanika sa kardiovaskularnim i pulmološkim oboljenjima, kao što su: arterijska hipertenzija, kardiomiopatija, dijabetes melitus, gojaznost, hronična opstruktivna bolest pluća, bronhijalna astma. Laboratorijske analize uzoraka krvi su obavljene u Centralnoj laboratoriji Doma Zdravlja u Banjoj Luci, sa izuzetkom NT pro-BNP, čije vrijednosti su analizirane u laboratoriji Alfa Lab zdravstvene ustanove u Banjoj Luci.

4.1.2. Selekcija ispitanika

Nakon sticanja uključujućih kriterijuma, ispitanici su bili podijeljeni u dvije grupe, eksperimentalnu i kontrolnu, u skladu sa postojanjem dispnoičnih tegoba u trenutku selekcije, na način da su obe grupe imale po 40 ispitanika. Svi ispitanici su potpisali pisani informisani pristanak o učešću u istraživanju. Informacije o istraživanju, mogućnost odustajanja u bilo kojem trenutku, kao i povjerljivost su bili dio uputstva označenog kao *Informacija za pacijente*.

4.1.2.1. Kriterijumi za uključivanje u studiju:

- dob iznad 18 godina, pripadnici oba pola
- trajanje dispneje unutar 7 dana do dolaska na pregled
- prethodno zdrave osobe ili
- osobe sa poznatim oboljenjima srca i pluća, izuzev dole navedenih kriterijuma

4.1.2.2. Kriterijumi za neuključivanje u studiju:

- dob ispod 18 godina
- pacijenti sa tumorima respiratornog trakta (pluća i bronhija)
- nedavna kardijalna dekompenzacija (unutar 4 nedelje)
- nedavna hospitalizacija zbog astme/opstruktivne bolesti pluća (unutar 4 nedelje)

- emfizem pluća
- ciroza jetre sa portnom hipertenzijom
- poznata terminalna bubrežna insuficijencija
- neuromišićne bolesti koje se prezentuju hroničnom respiratornom insuficijencijom
- trauma toraksa, politrauma.

Demografske karakteristike (uključujući pol, starost i status pušenja) su prikupljene putem upitnika. Sa svakim ispitanikom je inicijalno obavljen razgovor vezan za istoriju bolesti, te je na osnovu toga kreiran BREST skor. Na osnovu vrijednosti BREST skora pacijenti su klasifikovani u grupe niskog, srednjeg i visokog rizika za akutizaciju srčane slabosti.

Pored toga, svakom ispitaniku je obavljen klinički pregled, te utvrđeni sledeći parametri: arterijski krvni pritisak, frekvencija srca, respiracija, tjelesna temperatura, saturacija hemoglobina kiseonikom (pulsna oksimetrija), antropometrijska mjerenja (tjelesna težina i visina) sa ciljem izračunavanja indeksa tjelesne mase, elektrokardiografski zapis.

Od laboratorijskih analiza krvi su urađeni: kompletna krvna slika, diferencijalna krvna slika, C reaktivni protein, NT pro-BNP, urea, kreatinin.

Uzimanje podataka o istoriji bolesti, uzorkovanje krvi, kao i ultrazvučni pregled pluća i pleure, odnosno mjerenje dijametra donje šuplje vene obavio je glavni istraživač.

Sve navedeno je obavljeno u Službi hitne medicinske pomoći sa edukativnim centrom pri Domu Zdravlja u Banja Luci.

4.2. Metode rada

Nakon dolaska ispitanika na pregled obavljen je razgovor sa svakim pojedinačnim učesnikom u istraživanju, usmeno su upoznati su sa svim postupcima u toku istraživanja, a nakon usmenog izlaganja dat im je pisani formular pristanka na učešće u istraživanju, koji su svojeručno potpisali. Zatim su od ispitanika uzeti usmeni podaci iz istorije bolesti, sa akcentnom na elemente obuhvaćene kriterijumima za uključivanje/neuključivanje u istraživanje, obavljen je klinički pregled (auskultacija srca i pluća, mjerenje arterijskog krvnog pritiska, saturacije hemoglobina kiseonikom, elektrokardiografski zapis, te antropometrijska mjerenja - tjelesna masa i visina). Nakon toga su obavljena ultrazvučna mjerenja (pregled pluća i pleure, donje šuplje vene). Na kraju se pristupilo uzorkovanju krvi za laboratorijske analize.

4.2.1. Instrumenti mjerenja

4.2.1.1. Klinički pregled

Klinički pregled je se sastojao iz sledećih elemenata:

- a) auskultacija srca
- b) auskultacija pluća

Uz klinički pregled, ispitanicima je obavljeno mjerenje arterijskog krvnog pritiska, saturacije hemoglobina kiseonikom na periferiji, antropometrijska mjerenja (mjerenje tjelesne visine i mase), elektrokardiografski zapis.

4.2.1.2. Određivanje indeksa tjelesne mase (Body Mass Index-BMI)

Indeks tjelesne mase ispitanika je određen pomoću standardne formule, kao rezultat (količnik) tjelesne mase izražene u kilogramima i kvadrata visine izraženog u metrima. Tjelesna masa je izmjerena uz pomoć digitalne vage, pri čemu su ispitanici tokom mjerenja imali na sebi donji veš, majicu/potkošulju i čarape. Mjerenje tjelesne visine je izvršeno uz pomoć cantimetra kojim su označene numeričke vrijednosti na vertikalnom zidu prostorije u kojoj je obavljen pregled. Mjerenje je obavljeno bez obuće, pri čemu su ispitanici bili leđima okrenuti ka zidu, a horizontalna linija koja se pružala sa vrha tjemena glave ispitanika ka cantimetru/zidu (metalni lenjir) je pokazivala odgovarajuću vrijednost visine izraženu u cantimetrima. Nakon toga su numeričke vrijednosti uvrštene u gore navedenu formulu, te su se ispitanici klasifikovali u sledeće kategorije:

- pothranjenost: BMI manje od 18.5 kg/m²
- normalna uhranjenost BMI 18.5-24.9 kg/m²
- povećana tjelesna masa/pretilost: BMI 25-29.9 kg/m²
- gojaznost klase I: BMI 30-34.9 kg/m²
- gojaznost klase II: BMI 35-39.9 kg/m²
- gojaznost klase III: BMI 40 kg/m² i više

4.2.1.3. Ultrazvučna analiza pluća i pleure

Prije izvođenja ultrazvučnog pregleda ispitanici su detaljno upoznati sa tehnikom pregleda. Za izvođenje pregleda nije bila neophodna posebna priprema ispitanika, obzirom da činioci koji inače

utiču na ultrazvučni pregled drugih regiona ne ostvaruju značajan doprinos interpretaciji sonografskih karakteristika pluća i pleure. Za izvođenje pregleda koristio se ultrazvučni aparat *ALPINION E CUBE 7*, sa svojom linearnom i konveksnom sondom. U zavisnosti od kliničkog stanja ispitanika, pregled je obavljen u položaju supinacije (ležeći položaj na leđima), te u sjedećem/polusjedećem položaju. Oba prednja hemitoraksa su podijeljena na po 4 plućna polja, tako da je ukupno bilo 8 polja za ultrazvučnu analizu na prednjem torakalnom zidu. Medijalna granica plućnih polja je bila parasternalna linija, te zadnja aksilarna linija lateralno. Gornja polja su od donjih odvojena intermamilarnom linijom. Kranijalna granica plućnih polja je bila donja ivica klavikule, a kaudalno rebarni lukovi. Posteriorno su se analizirala po 2 plućna polja za svaki hemitoraks, tako da je ukupan broj plućnih polja za sonografsku analizu bio 12. Granice posteriornih polja su bile paravertebralna linija medijalno, zadnja aksilarna linija lateralno, odnosno kranio-kaudalno ivice skapule. Za analizu pleure je korištena linearna visokofrekventna sonda (8-15Hz). Za analizu dubljih struktura (plućnog parenhima, frenikokostalnih sinusa) je korištena niskofrekventna sonda (3-5 Hz), koja se karakteriše slabijom rezolucijom ali izuzetnom penetrantnošću.

4.2.1.4. Ultrazvučno mjerenje dijametara donje šuplje vene

Prije izvođenja ultrazvučnog mjerenja, ispitanici su detaljno upoznati sa postupkom. Za vizuelizaciju donje šuplje vene korištena je konveksna niskofrekventna sonda (3-5Hz). Obzirom da donja šuplja vena prolazi „kroz jetru”, ona nam je služila kao akustični prozor za identifikaciju donje šuplje vene prednjim pristupom. Pacijenti su bili smješteni u ležeći položaj na leđima ili polusjedeći položaj (sjedeći položaj - izražena dispneja).

Pregled je započet subkostalnim pristupom u transverzalnoj ravni, a nakon što je identifikovana donja šuplja vena, kursor sonde je usmjeren kranijalno radi dobijanja longitudinalne osovine posmatranog objekta. Ukoliko je identifikacija donje šuplje vene bila otežana, uz pomoć kurvilinearne (kardiološke) sonde je identifikovana desna pretkomora subkostalnim pristupom, nakon čega je kursor usmjeren kranijalno radi dobijanja donje šuplje vene u longitudinalnoj ravni. Mjerenje dijametara donje šuplje vene tokom respiratornog ciklusa je vršeno u nivou ušća u desnu pretkomoru, ili oko 1 cm kranijalno od ušća hepatičnih vena u donju šuplju venu. Mjerenje dijametara donje šuplje vene je obavljeno inicijalno u B modu (dvostruki prozor za obe faze

respiratornog ciklusa), odnosno M modu. Kod nemogućnosti identifikacije donje šuplje vene prednjim pristupom (izražena gojaznost, meteorizam, deformiteti prednjeg trbušnog zida), korišten je lateralni pristup. U tu svhu je upotrebljena konveksna sonda, položena na srednju aksilarnu liniju u nivou rebarnog luka (zavisno od konstitucije ispitanika potrebno prilagoditi položaj sonde). Ultrazvučna slika je u tom slučaju obuhvatala proksimalno položenu jetru, ispod koje su se nalazile dvije cjevaste strukture, donja šuplja vena (u sredini) i abdominalna aorta.

Nakon izvršenog mjerenja dijametara donje šuplje vene (izraženog u milimetrima), uz pomoć navedene formule je izračunat indeks kolapsibilnosti:

indeks kolapsibilnosti donje šuplje vene (izražen u procentima) = $\frac{\text{ekspiratorni dijametar (maksimalni)} - \text{inspiratorni dijametar (minimalni)}}{\text{ekspiratorni dijametar (maksimalni)}}$

4.2.1.5. Određivanje centralnog venskog pritiska pomoću indeksa kolapsibilnosti donje šuplje vene

U zavisnosti od izmjerenih dijametara donje šuplje vene (DŠV) i indeksa kolapsibilnosti iste, vrijednosti centralnog venskog pritiska (CVP) su klasifikovane u tri kategorije:

- *normalan CVP* (0-5mmHg): maksimalan dijametar DŠV ≤ 21 mm, indeks kolapsibilnosti $> 50\%$
- *intermedijarno povišen CVP* (5-10 mmHg):
 - a) maksimalan dijametar DŠV ≤ 21 mm, indeks kolapsibilnosti $< 50\%$;
 - b) maksimalan dijametar DŠV > 21 mm, indeks kolapsibilnosti $> 50\%$.
- *povišen CVP* (10-20 mmHg): maksimalan dijametar DŠV > 21 mm, indeks kolapsibilnosti $< 50\%$.

4.2.1.6. Stratifikacija rizika za srčanu insuficijenciju u obliku BREST skora (Congestion Score Index)

Nakon obavljenog kliničkog pregleda, ultrazvučnog pregleda pluća i pleure, kao i mjerenja donje šuplje vene, pristupilo se stratifikaciji rizika za srčanu insuficijenciju iskazanoj u obliku BREST skora. Elementi BREST skora su sledeći:

- anamnestički podaci: dob, iznenadna dispneja, početak simptoma noću, ortopneja
- činioci rizika: prethodna epizoda srčane slabosti, infarkt miokarda, hronična opstruktivna bolest pluća
- kliničke varijable: inspiratorni pukoti na plućima, tjestasti otoci potkoljenica

- EKG abnormalnosti: ST segment abnormalnosti, fibrilacija/flater pretkomora

Numeričke vrijednosti pojedinačnih elemenata BREST skora su iskazane kroz vrijednost 1 za sve činioce izuzev iznenadne dispneje, prethodne epizode srčane slabosti, inspiratornih pukota na plućima - koji imaju vrijednost 2, te hronične opstruktivne bolesti pluća koja od ukupnog skora oduzima 2 boda, to jest ima numeričku vrijednost minus (-) 2 boda.

Ispitanici čiji maksimalan numerički skor ima vrijednost 0-3 boda su označeni kao negativni u kontekstu BREST skora (odsutna srčana insuficijencija). Ispitanici čiji maksimalan numerički skor ima vrijednost iznad 9 bodova su u kontekstu BREST skora označeni kao pozitivni (prisutna srčana insuficijencija). Numerička vrijednost BREST skora sa 4-5 bodova označava mogućnost prisutne srčane insuficijencije niskog rizika, odnosno sa 6-9 bodova mogućnost postojanja srčane insuficijencije visokog rizika.

Integrisan u LUSBI protokol, BREST skor je modifikovan u pogledu numeričkih vrijednosti, te su oni ispitanici sa 0-5 bodova imali negativnu BREST varijablu LUSBI profila, odnosno oni sa 6 i više bodova imali pozitivnu BREST varijablu LUSBI profila.

4.2.1.7. Uzorkovanje krvi za laboratorijske analize

Nakon odabira mjesta venepunkcije (venski splet dorzuma šake/medijalna kubitalna vena), obavljena je dezinfekcija mjesta punkcije vene 70%-tnim alkoholom, te je pristupljeno iglenoj venepunkciji. Uzorkovano je 10 ml krvi koja je u omjeru izraženom 35%:35%:30% raspodijeljena u epruvete označene crvenim poklopcem za kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, C reaktivni protein, ljubičastim poklopcem za ureu i kreatinin, te oznakom NT pro-BNP za utvrđivanje vrijednosti navedenog natriuretskog peptida.

4.3. Kreiranje LUSBI (*Lung Ultrasound/BREST score/Inferior Vein Cava*) protokola

LUSBI protokol se sastoji od sledećih profila:

A0 profil: sonografski obostrano A linije sa negativnim BREST skorom (0-5 bodova) **i** donjom šupljom venom (VCI) dijametra ≤ 21 mm **i/ili** indeksa kolapsibilnosti iznad 50% pri tom dijametri (VCI CI iznad 50%).

A1 profil: sonografski obostrano A linije uz oba činioca pozitivna; pozitivan BREST skor sa 6 i više bodova **i** VCI CI ispod 50% pri dijametri vene kave ≤ 21 mm **ili** maksimalan dijametar vene kave >21 mm bez obzira na VCI CI.

A PLAPS 0: obostrano sonografske A linije uz posterolateralno jednostrano ili obostrano konsolidacija **i/ili** efuzija, uz negativna oba činioca; negativnim BREST skorom (0-5 bodova) **i** donjom šupljom venom (VCI) dijametra ≤ 21 mm **i/ili** indeksa kolapsibilnosti iznad 50% pri tom dijametri (VCI CI iznad 50%).

A PLAPS 1 profil: obostrano sonografske A linije uz posterolateralno jednostrano ili obostrano konsolidacija **i/ili** efuzija, uz pozitivna oba činioca; pozitivan BREST skor (6 i više bodova) **i** VCI CI ispod 50% pri dijametri vene kave ≤ 21 mm **ili** max dijametar vene kave >21 mm bez obzira na VCI CI.

AB 0 profil: A profil na jednom, B profil na suprotnom hemitoraksu, sa negativnim BREST skorom (0-5 bodova) ili donjom šupljom venom (VCI) dijametra ≤ 21 mm **i/ili** indeksa kolapsibilnosti iznad 50% pri tom dijametri (VCI CI iznad 50%).

AB 1 profil: A profil na jednom, B profil na suprotnom hemitoraksu, uz oba pozitivna činioca; pozitivan BREST skor (6 i više bodova) **i** VCI CI ispod 50% pri dijametri vene kave ≤ 21 mm **ili** max dijametar vene kave >21 mm bez obzira na VCI CI.

B0 profil: obostrano sonografske B linije sa negativnim BREST skorom (0-5 bodova) **i** donjom šupljom venom (VCI) dijametra ≤ 21 mm **i/ili** indeksa kolapsibilnosti iznad 50% pri tom dijametri (VCI CI iznad 50%).

B1 profil: obostrano B linije, te 1 od 2 činioca pozitivan; pozitivan BREST skor sa 6 i više bodova **ili** VCI CI ispod 50% pri dijametri ≤ 21 mm **ili** max dijametar VCI >21 mm bez obzira na VCI CI.

B2 profil: obostrano sonografske B linije i oba činioca pozitivna; pozitivan BREST skor (6 i više bodova) i VCI CI ispod 50% pri dijametri vene kave ≤ 21 mm ili max dijametar vene kave > 21 mm bez obzira na VCI CI.

B PLAPS 0 profil: obostrano sonografske B linije i posterolateralno (jednostrano ili obostrano konsolidacija i/ili efuzija), oba navedena činioca negativna; BREST skor 0-5 bodova i VCI max dijametar ≤ 21 mm ili VCI CI iznad 50% pri tom dijametri.

B PLAPS 1: B PLAPS profil uz 1 od 2 navedena činioca pozitivna; pozitivan BREST skor sa 6 i više bodova ili max dijametar VCI > 21 mm nevezano za VCI CI ili VCI CI ispod 50% pri dijametri VCI ≤ 21 mm.

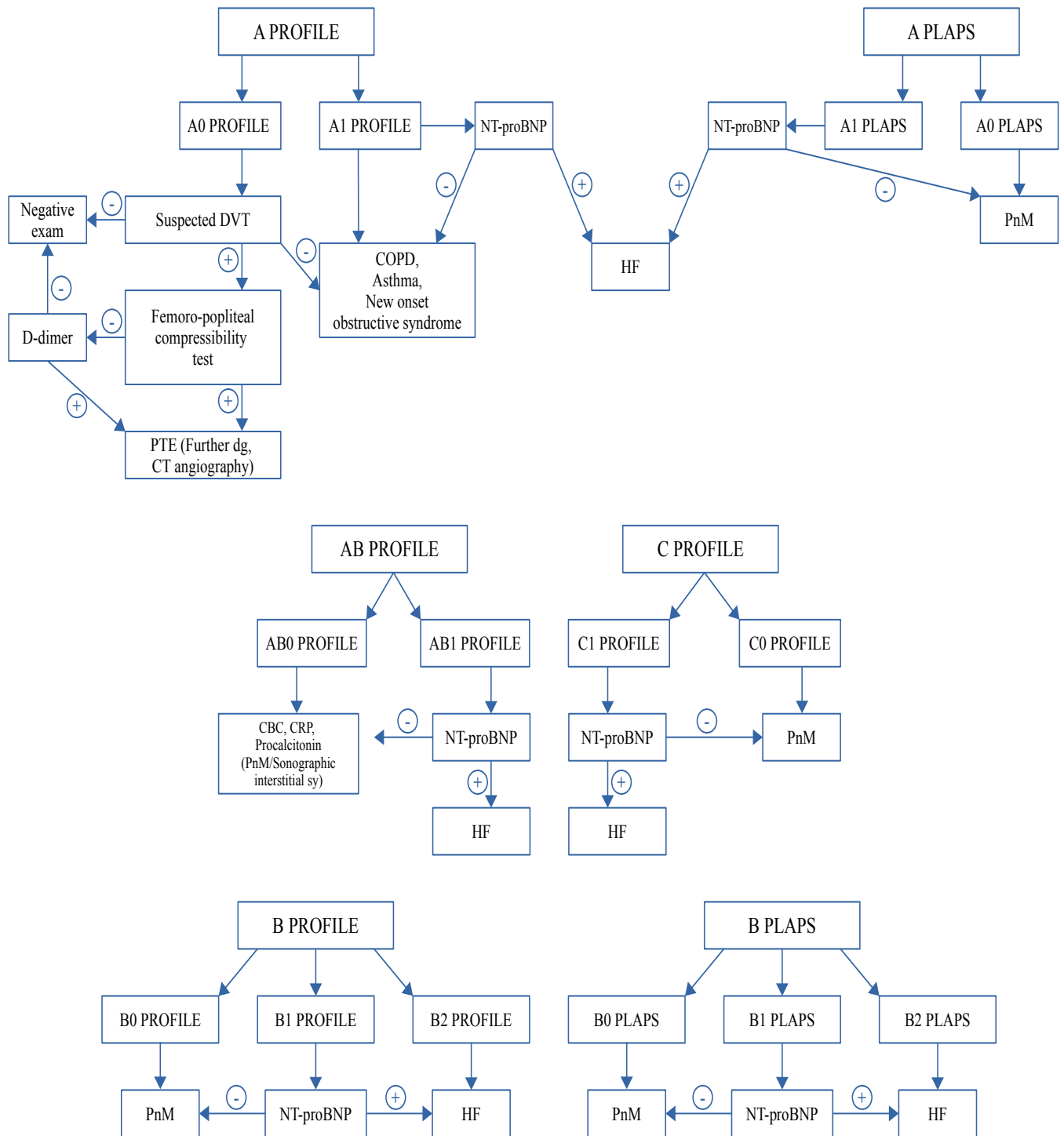
B PLAPS 2: B PLAPS profil uz pozitivna oba navedena činioca; BREST skor 6 i više bodova i VCI max dijametar > 21 mm nevezano za VCI CI ili VCI CI ispod 50% pri dijametri VCI ≤ 21 mm.

C0 profil: jednostrano ili obostrano konsolidacija na plućima (translobarna ili netranslobarna), sa oba navedena činioca negativna; negativnim BREST skorom sa 0-5 bodova i donjom šupljom venom (VCI) dijametra ≤ 21 mm i/ili indeksa kolapsibilnosti iznad 50% pri tom dijametri (VCI CI iznad 50%).

C1 profil: jednostrano ili obostrano konsolidacija na plućima (translobarna ili netranslobarna), te pozitivna oba navedena činioca; BREST skor 6 i više bodova i VCI max dijametar > 21 mm nevezano za VCI CI ili VCI CI ispod 50% pri dijametri VCI ≤ 21 mm.

NAPOMENA : Svi non-B profili LUSBI protokola moraju imati pozitivne obe varijable (CVP i BREST skor) da bi se vršila dalja dijagnostika u smislu AHF. Jedna pozitivna varijabla LUSBI protokola (BREST skor ili CVP) kod B profila je dovoljan osnov za utvrđivanje vrijednosti NT pro-BNP. LUSBI protokol nije primarno namijenjen za procjenu dispneje kod trauma pacijenata (pneumotoraks).

LUSBI PROTOCOL



4.4. Etički aspekti istraživanja

Preliminarni projekat istraživanja je odobren od strane Etičkog odbora Doma Zdravlja u Banjoj Luci, odnosno Etičkog odbora za istraživanje na ljudima i biološkom materijalu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci. Ispitanici uključeni u istraživanje su detaljno usmeno i pismeno upoznati o pojedinostima istog od strane glavnog istraživača, u formi *Informacije za ispitanika* i *Informisanog pristanka o učešću i istraživanju*.

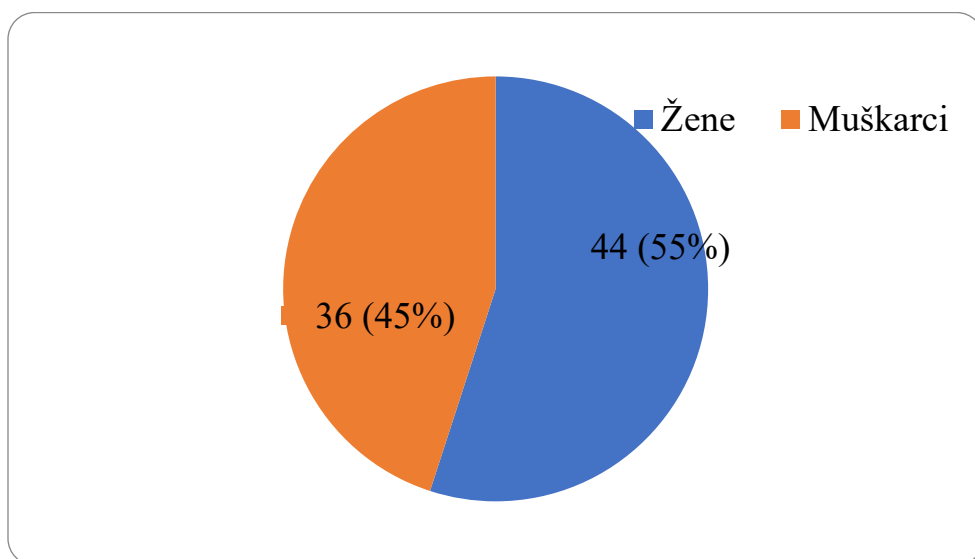
4.5. Statistička analiza i prikaz podataka

U radu su se koristile metode deskriptivne i analitičke statistike. Od metoda deskriptivne statistike koristile su se mjere centralne tendencije i mjere varijabiliteta, i to: aritmetička sredina sa standardnom devijacijom, i relativni brojevi za kategorijske varijable. Normalnost raspodjele određivana je sa Shapiro-Wilk testom. Od metoda analitičke statistike korištene su metode za procjenu značajnosti razlike, i to: neparametrijska alternativa t testa nezavisnih uzoraka - Mann-Whitney test i neparametrijska alternativa jednofaktorske analize varijanse (*ANOVA*) Kruskal-Wallis test, sa dodatnom Dunn-Bonferroni post hoc analizom. Od neparametrijskih testova korišćen je hi kvadrat test. Za analizu povezanosti, korištena je Spirmanova korelaciona analiza. Kao nivo statističke značajnosti razlika, uzeta je uobičajena vrijednost $p < 0,05$, dok se za visoko statistički značajnu razliku uzimala vrijednost $p < 0,010$. Za statističku obradu podataka korišten je programski paket SPSS verzija 21.0 (*Statistical Package for Social Sciences SPSS 21.0 Inc, USA*).

5. REZULTATI

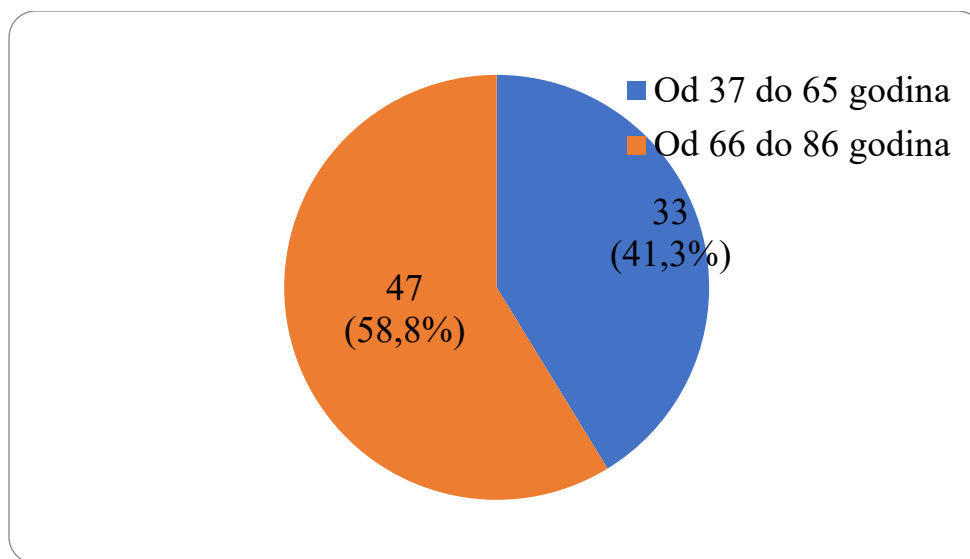
5.1. Socio-demografske karakteristike ispitanika

U istraživanju je učestvovalo 80 ispitanika, od čega je više od polovine (55%) bilo ženskog pola, dok je 45% ispitanika bilo muškog pola (*Grafikon 1*).



Grafikon 1. Distribucija ispitanika prema polu.

Prosječna starost ispitanika bila je $66,41 \pm 11,01$ godina. Ispitanici su prema starosti podijeljeni na dvije grupe, mlađu grupu od 37 do 65 godina (41,3%) i grupu starijih od 66 do 86 godina (58,8%) (*Grafikon 2*).



Grafikon 2. Distribucija ispitanika prema starosti.

U istraživanju je učestvovalo 40 (50%) ispitanika eksperimentalne grupe, koju su činili ispitanici sa simptomima dispneje, dok je preostalih 40 (50%) ispitanika bez simptoma dispneje činilo kontrolnu grupu. Između grupa ispitanika nije uočena razlika u odnosu na pol. Međutim, uočena je statistički značajna razlika u starosti između grupa ispitanika. Ispitanici iz eksperimentalne grupe bili su značajno ($p < 0,001$) češće starije životne dobi (80%) u odnosu na ispitanike iz kontrolne grupe (37,5%). Takođe, prosječna starost ispitanika iz eksperimentalne grupe ($70,52 \pm 11,22$ godina) bila je statistički značajno veća ($p < 0,001$) u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika ($62,30 \pm 9,22$ godina) (*Tabela 13*).

Tabela 13. Distribucija ispitanika prema polu i starosti između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika.

Pol i starost pacijenata	Eksperimenta		Kontrolna		p
	lna grupa		grupa		
	(n=40)		(n=40)		
	n	%	n	%	
Pol					
Žene	25	62,5	19	47,5	0,178*
Muškarci	15	37,5	21	52,5	
Starost					
Od 37 do 65 godina	8	20,0	25	62,5	<0,001*
Od 66 do 88 godina	32	80,0	15	37,5	
Starost, SV±SD	70,52±11,22		62,30±9,22		<0,001**

SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, *hi-kvadrat test, **Men-Vitnijev test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

Između grupa ispitanika nije uočena značajna razlika u učestalosti pušenja. Podjednak broj ispitanika bili su pušači u eksperimentalnoj (50%) i u kontrolnoj grupi ispitanika (50%). Od ukupnog broja ispitanika 1 ispitanik (1,3%) bio je pothranjen, 17 (21,3%) je imalo normalnu tjelesnu težinu, 30 (37,5%) je imalo prekomjernu tjelesnu težinu i 32 (40%) bilo je gojazno. Između grupa ispitanika nije uočena značajna razlika u učestalosti kategorija BMI. Iako je BMI eksperimentalne grupe bio nešto veći u odnosu na kontrolnu grupu ($29,38 \pm 6,30 \text{ kg/m}^2$ u odnosu na $28,81 \pm 4,96 \text{ kg/m}^2$), razlika u prosječnim vrijednostima između grupa ispitanika nije uočena (Tabela 14).

Tabela 14. Distribucija ispitanika prema pušačkom statusu i BMI između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika.

Pušenje i BMI	Eksperimenta		Kontrolna		Ukupno		p
	lna grupa		grupa		(n=80)		
	(n=40)		(n=40)				
	n	%	n	%	n	%	
Pušenje							
Ne	20	50,0	24	60,0	44	55,0	0,369*
Da	20	50,0	16	40,0	36	45,0	
BMI kategorije (kg/m ²)							
Pothranjenost (<18.5)	1	2,5	0	0,0	1	1,3	0,098*
Normalna TT (18.6-24.9)	11	27,5	6	15,0	17	21,3	
Prekomjerna TT (25-29.9)	10	25,0	20	50,0	30	37,5	
Gojaznost (≥30)	18	45,0	14	35,0	32	40,0	
BMI (kg/m ²), SV±SD	29,38±6,30		28,81±4,96		29,10±5,64		0,656**

BMI – indeks tjelesne težine, TT – tjelesna težina, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, *hi-kvadrat test, **Men-Vitnijev test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

5.2. Hronične bolesti, laboratorijski nalazi krvi i fizikalni nalazi ispitanika

Tabela 15 prikazuje distribuciju ispitanika prema prisustvu hroničnih bolesti u odnosu na grupe ispitanika. Značajno je više ispitanika u eksperimentalnoj grupi imalo HOBP i bronhijalnu astmu (40%), u odnosu na kontrolnu grupu (0%) ($p < 0,001$). Takođe, ispitanici iz eksperimentalne grupe značajno češće ($p < 0,001$) imali su srčanu insuficijenciju/kardiomiopatiju u odnosu na ispitanike iz kontrolne grupe (65% u odnosu na 10,3%). Između grupa ispitanika nije uočena značajna razlika u učestalosti dijabetes melitusa i arterijske hipertenzije (Tabela 15).

Tabela 15. Distribucija ispitanika prema prisustvu hroničnih bolesti između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika.

Hronične bolesti	Eksperimenta lna grupa (n=40)		Kontrolna grupa (n=40)		Ukupno (n=80)		p
	n	%	n	%	n	%	
HOBP/BA							
Ne	24	60,0	40	100,0	64	80,0	<0,001*
Da	16	40,0	0	0,0	16	20,0	
Dijabetes melitus							
Ne	24	60,0	27	67,5	51	63,7	0,485*
Da	16	40,0	13	32,5	29	36,3	
Arterijska hipertenzija							
Ne	7	17,5	9	22,5	16	20,6	0,576*
Da	33	82,5	31	77,5	64	80,0	
Srčana insuficijencija/ kardiomiopatija							
Ne	14	35,0	36	89,7	49	62,0	<0,001*
Da	26	65,0	4	10,3	30	38,0	

HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća, BA – bronhijalna astma, *hi-kvadrat test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

Od ukupnog broja ispitanika 18 (22,5%) bilo je u G1 stadijumu HBB, 30 (37,5%) u G2 stadijumu, 19 (23,8%) u G3a stadijumu, 9 (11,3%) u G3b stadijumu, 3 (3,8%) u G4 stadijumu, dok je 1 (1,3%) ispitanik bio u G5 stadijumu HBB. Između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika nije uočena značajna razlika u odnosu na stadijum HBB. Međutim, uočeno je da su ispitanici iz eksperimentalne grupe imali visoko statistički značajno ($p=0,008$) niže prosječne vrijednosti JGF Cockcroft Gault formule modifikovane prema BMI ($61,72 \pm 24,38$ ml/min), u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika ($77,15 \pm 26,05$ ml/min) (Tabela 16).

Tabela 16. Distribucija ispitanika prema JGF Cockroft Gault formule modifikovane prema BMI između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika.

Stadijum hronične bolesti bubrega	Eksperimenta		Kontrolna		Ukupno		p
	lna grupa		grupa		(n=80)		
	(n=40)		(n=40)				
	n	%	n	%	n	%	
Stadijumi HBB							
G1	7	17,5	11	27,5	18	22,5	0,185*
G2	12	30,0	18	45,0	30	37,5	
G3a	12	30,0	7	17,5	19	23,8	
G3b	5	12,5	4	10,0	9	11,3	
G4	3	7,5	0	0,0	3	3,8	
G5	1	2,5	0	0,0	1	1,3	
JGF Cockroft Gault formula modifikovana prema BMI (ml/min), SV±SD	61,72±24,38		77,15±26,05		69,43±26,24		0,008**

HBB – hronična bolest bubrega, JGF – jačina glomerularne filtracije, BMI – indeks tjelesne težine, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, *hi-kvadrat test, **Men-Vitnijev test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

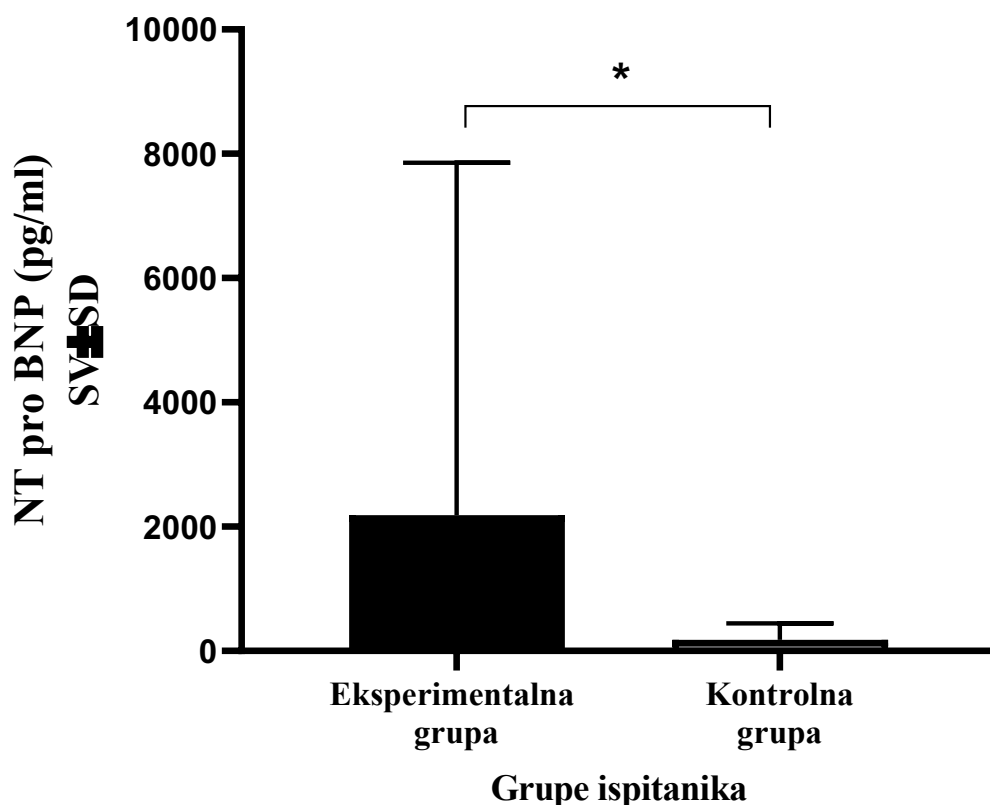
Između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika nije uočena statistički značajna razlika u prosječnim vrijednostima broja eritrocita, vrijednosti hematokrita i broja trombocita. Međutim, uočeno je da su ispitanici iz eksperimentalne grupe imali značajno ($p=0,035$) niže prosječne vrijednosti hemoglobina ($134,85 \pm 25,76$ g/L) u odnosu na kontrolnu grupu ($145,45 \pm 17,61$ g/L). Takođe, ispitanici iz eksperimentalne grupe imali su visoko statistički značajno više prosječne vrijednosti broja leukocita u krvi u odnosu na kontrolnu grupu ($8,84 \pm 2,80 \times 10^9/L$ u odnosu na $7,25 \pm 1,85 \times 10^9/L$; $p=0,004$). Značajne razlike u prosječnim vrijednostima biohemijskih nalaza krvi, uree, kreatinina, glikemije i CRP između eksperimentalne i kontrolne grupe nisu uočene (Tabela 17).

Tabela 17. Prosječne vrijednosti laboratorijskih nalaza krvi (kompletne krvne slike i biohemijskih nalaza) između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika.

Laboratorijski nalazi krvi	Eksperimenta	Kontrolna	Ukupno	p
	lna grupa	grupa		
	(n=40)	(n=40)	(n=80)	
	SV±SD	SV±SD	SV±SD	
Kompletna krvna slika				
Eritrociti (3.87-5.68 x 10 ¹² /L)	4,57±0,57	7,94±19,95	6,26±14,13	0,290*
Hemoglobin (120-175g/L)	134,85±25,76	145,45±17,61	140,15±22,56	0,035*
Hematokrit (35-50%)	41,68±5,21	43,25±3,42	42,46±4,45	0,115*
Leukociti (3.71-10.67 x 10 ⁹ /L)	8,84±2,80	7,25±1,85	8,05±2,49	0,004*
Trombociti (150-450 x 10 ⁹ /L)	227,87±59,92	230,62±71,28	229,25±65,44	0,852*
Biohemijski nalazi				
Urea (2.8-7.2 mmol/L)	8,22±4,76	6,54±2,74	7,38±3,95	0,056*
Kreatinin (58-110 mmol/L)	107,45±16,95	87,15±30,20	97,30±28,92	0,253*
GUK (4.1-6.1 mmol/L)	7,27±3,63	6,85±2,98	7,29±3,33	0,245*
CRP (<5 mg/L)	10,92±23,90	3,69±5,52	7,30±17,62	0,066*

GUK – glukoza u krvi, CRP – C-reaktivni protein, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, *Men-Vitnijev test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

Između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika uočena je visoko statistički značajna razlika u prosječnim vrijednostima NT pro-BNP u krvi ($p < 0,001$). Ispitanici eksperimentalne grupe imali su značajno više prosječne vrijednosti NT pro-BNP u odnosu na ispitanike kontrolne grupe ($2184,57 \pm 5672,14$ pg/ml u odnosu na $179,93 \pm 264,50$ pg/ml) (*Grafikon 3*).



Grafikon 3. Prosječne vrijednosti NT pro-BNP u krvi ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe. NT pro-BNP - N-terminalni pro Moždani Natriuretski Peptid, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, * $p < 0,001$ (Men-Vitnijev test).

Kardijalni uzrok bolesti imalo je 12 ispitanika (15%), značajno češće ispitanici iz eksperimentalne u odnosu na kontrolnu grupu (30% u odnosu na 0%; $p < 0,001$). Od ukupnog broja ispitanika 66 (82,5%) bilo je upućeno na hospitalizaciju, značajno češće ($p = 0,003$) ispitanici iz eksperimentalne grupe (30%) u odnosu na ispitanike iz kontrolne grupe (5%). Fibrilaciju pretkomora imalo je 11 (13,8%) ispitanika, značajno češće ($p = 0,023$) ispitanici iz eksperimentalne (22,5%) u odnosu na kontrolnu grupu (5%). Vizing i produžen ili oslabljen ekspirijum imalo je 27,5% ispitanika, a pukote 6,3% ispitanika. Značajno češće su vizing imali ispitanici iz eksperimentalne u odnosu na kontrolnu grupu (55% u odnosu na 0%; $p < 0,001$) (Tabela 18).

Tabela 18. Distribucija ispitanika prema uzroku bolesti, upućivanju na hospitalizaciju, EKG zapisu i nalazu na plućima između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika.

Upisani i nalazi na plućima između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika.							
Uzrok bolesti, upućivanje na hospitalizaciju, EKG i nalaz na plućima	Eksperimenta lna grupa (n=40)		Kontrolna grupa (n=40)		Ukupno (n=80)		p
	n	%	n	%	n	%	
Uzrok bolesti							
Nekardijalni	28	70,0	40	100,0	68	85,0	<0,001*
Kardijalni	12	30,0	0	0,0	12	15,0	
Upućeni na hospitalizaciju							
Ne	28	70,0	38	95,0	66	82,5	0,003*
Da	12	30,0	2	5,0	14	17,5	
EKG nalaz							
Sinusni ritam	31	77,5	38	95,0	69	86,3	0,023*
Fibrilacija pretkomora	9	22,5	2	5,0	11	13,8	
Auskultatorni nalaz na plućima							
Normalan nalaz	13	32,5	40	100,0	53	66,3	
Vizing, produžen ili oslabljen ekspirijum	22	55,0	0	0,0	22	27,5	<0,001*
Pukoti	5	12,5	0	0,0	5	6,3	

EKG – elektrokardiogram, *hi-kvadrat test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

Između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika nije uočena statistički značajna razlika u prosječnim vrijednostima sistolnog, dijastolnog i srednjeg arterijskog pritiska. Međutim, uočeno je da su ispitanici iz eksperimentalne grupe imali značajno ($p < 0,001$) niže prosječne vrijednosti SpO_2 ($94,42 \pm 2,01\%$) u odnosu na kontrolnu grupu ($96,30 \pm 1,52\%$) (Tabela 19).

Tabela 19. Prosječne vrijednosti krvnih pritisaka i SpO₂ između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika.

Krvni pritisci i SpO₂	Eksperimentalna grupa (n=40)	Kontrolna grupa (n=40)	Ukupno (n=80)	p
	SV±SD	SV±SD	SV±SD	
Krvni pritisci i SpO₂				
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	147,75±24,28	12,25±17,75	150,00±21,25	0,347*
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	83,25±12,73	81,37±11,49	82,31±12,08	0,491*
Srednji arterijski pritisak (mmHg)	104,91±15,37	105,93±11,15	105,42±13,35	0,735*
SpO ₂ (%)	94,42±2,01	96,30±1,52	95,36±2,00	<0,001*

SpO₂ - saturacija krvi kiseonikom, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, *Mann-Vitnijev test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

5.3. Ultrazvučni pregled pluća (LUS profili), BREST skor i LUSBI profili

Od ukupnog broja ispitanika 55 (68,8%) imalo je A profil, 4 (5%) imalo je B profil, 1 (1,3%) ispitanik imao je C profil, 18 (22,5%) ispitanika imalo je AB profil, dok je preostalih 2 (2,5%) ispitanika imalo B PLAPS. Između grupa ispitanika uočena je statistički značajna razlika ($p=0,039$) u distribuciji LUS profila, pri čemu su ispitanici iz eksperimentalne grupe značajno rjeđe imali A profil (55% u odnosu na 82,5%), a češće imali B profil (10% u odnosu na 0%), AB profil (27,5% u odnosu na 17,5%) i B PLAPS (5% u odnosu na 0%) u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika (Tabela 20).

Tabela 20. Distribucija LUS profila između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika.

Tablica 26: Distribucija LUS profila između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitivanja.							
LUS profili	Eksperimenta		Kontrolna		Ukupno		p
	lna grupa		grupa		(n=80)		
	(n=40)		(n=40)				
	n	%	n	%	n	%	
LUS profil							
A profil	22	55,0	33	82,5	55	68,8	0,039*
B profil	4	10,0	0	0,0	4	5,0	
C profil	1	2,5	0	0,0	1	1,3	
AB profil	11	27,5	7	17,5	18	22,5	
B PLAPS	2	5,0	0	0,0	2	2,5	

LUS – ultrazvuk pluća, *hi-kvadrat test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

Analizom parametara BREST skora uočeno je da je značajno više ispitanika eksperimentalne grupe u odnosu na kontrolnu grupu imalo više od 65 godina (82,5% u odnosu na 42,5%; $p < 0,001$), iznenadnu dispneju (70% u odnosu na 0%; $p < 0,001$), početak simptoma noću (60% u odnosu na 0%; $p < 0,001$), ortopneju (40% u odnosu na 0%; $p < 0,001$), raniju epizodu srčane slabosti (35% u odnosu na 5%; $p < 0,001$), HOBP (40% u odnosu na 0%; $p < 0,001$), inspiratorne pukote na plućima (20% u odnosu na 0%; $p = 0,003$), tjestaste otoke potkoljenica (22,5% u odnosu na 0%; $p = 0,001$) i fibrilaciju/flater pretkomora (25% u odnosu na 5%; $p = 0,012$). Razlika u odnosu na učestalost pojave ranijeg infarkta miokarda i abnormalnosti ST segmenta na EGK-u između eksperimentalne i kontrolne grupe nije uočena (Tabela 21).

Tabela 21. Distribucija ispitanika prema parametrima BREST skora između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika.

Parametri BREST skora	Eksperiment alna grupa (n=40)		Kontrolna grupa (n=40)		Ukupno (n=80)		p
	n	%	n	%	n	%	
	Parametri brest skora						
Starost veća od 65 godina	33	82,5	17	42,5	50	62,5	<0,001*
Iznenadna dispneja	28	70,0	0	0,0	28	35,0	<0,001*
Početak simptoma noću	24	60,0	0	0,0	24	30,0	<0,001*
Ortopneja	16	40,0	0	0,0	16	20,0	<0,001*
Ranija epizoda srčane slabosti	14	35,0	2	5,0	16	20,0	<0,001*
Infarkt miokarda	6	15,0	3	7,5	9	11,3	0,288*
HOBP	16	40,0	0	0,0	16	20,0	<0,001*
Inspiratorni pukoti na plućima	8	20	0	0,0	8	10,0	0,003*
Tjestasti otoci potkoljenica	9	22,5	0	0,0	9	11,3	0,001*
Abormalnost ST segmenta	13	32,5	14	35,0	27	33,8	0,813*
Fibrilacija/flater pretkomora	10	25,0	2	5,0	12	15,0	0,012*

HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća, *hi-kvadrat test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

Između grupa ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe uočena je visoka statistički značajna razlika ($p < 0,001$) u učestalostima kategorija BREST skora. Značajno je veći broj ispitanika iz eksperimentalne grupe u odnosu na kontrolnu imalo nizak rizik za srčanu insuficijenciju (27,5% u odnosu na 2,5%), visok rizik (32,5% u odnosu na 0%) i prisutnu srčanu insuficijenciju (5% u odnosu na 0%). Takođe, prosječna vrijednost BREST skora bila je značajno veća u eksperimentalnoj grupi ispitanika u odnosu na kontrolnu grupu ($4,47 \pm 2,60$ u odnosu na $1,00 \pm 0,98$; $p < 0,001$) (Tabela 22).

Tabela 22. Distribucija ispitanika po kategorijama i prosječnim vrijednostima BREST skora između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika.

BREST skor	Eksperiment alna grupa (n=40)		Kontrolna grupa (n=40)		Ukupno (n=80)		p
	n	%	n	%	n	%	
	Kategorije BREST skora						
Odsutna SI	14	35,0	39	97,5	53	66,3	<0,001*
Moguća SI - nizak rizik	11	27,5	1	2,5	12	15,0	
Moguća SI - visok rizik	13	32,5	0	0,0	13	16,3	
Prisutna SI	2	5,0	0	0,0	2	2,5	
BREST skor, SV±SD	4,47±2,60		1,00±0,98		2,73±2,62		<0,001**

SI – srčana insuficijencija, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, *hi-kvadrat test,

**Men-Vitnijev test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

Između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika uočena je visoka statistički značajna razlika u učestalostima LUSBI profila ($p=0,003$). Ispitanici eksperimentalne grupe u odnosu na kontrolnu grupu su značajno češće imali A1 profil (17,5% u odnosu na 0%), B0 profil (2,5% u odnosu na 0%), B2 profil (7,5% u odnosu na 0%), AB0 profil (20% u odnosu na 17,5%), AB1 profil 5% u odnosu na 0%), C0 profil (2,5% u odnosu na 0%) i B PLAPS 2 profil (5% u odnosu na 0%) (Tabela 23).

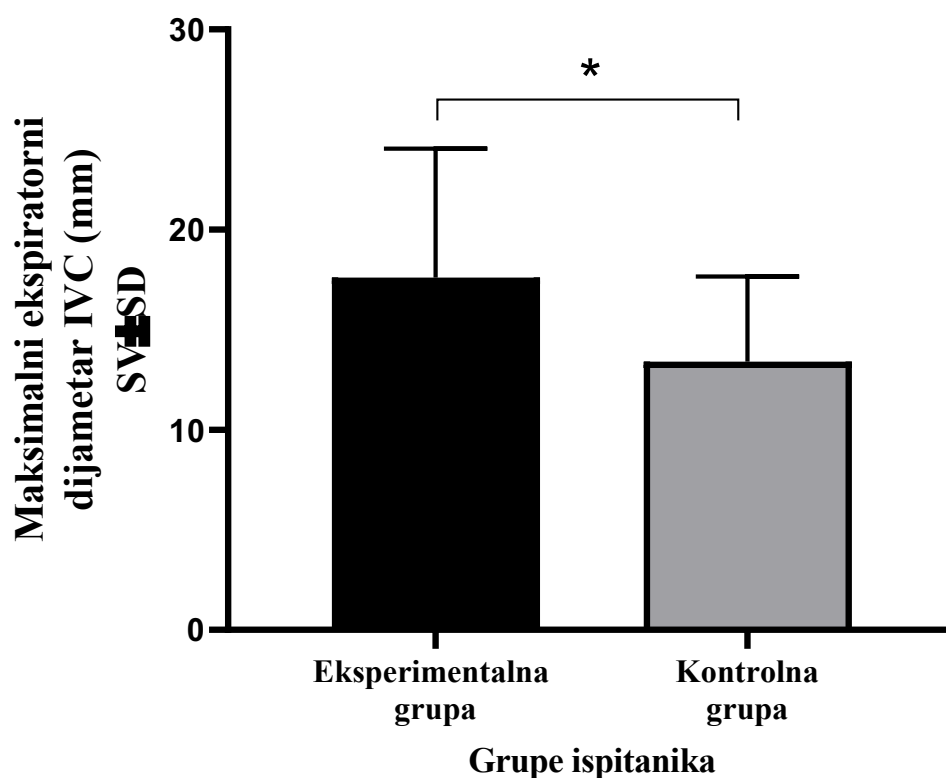
Tabela 23. Distribucija ispitanika prema LUSBI profilima između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika.

LUSBI profli	Eksperiment alna grupa (n=40)		Kontrolna grupa (n=40)		Ukupno (n=80)		p
	n	%	n	%	n	%	
	LUSBI profli						
A0	16	40,0	33	82,5	49	61,3	0,003*
A1	7	17,5	0	0,0	7	8,8	
B0	1	2,5	0	0,0	1	1,3	
B2	3	7,5	0	0,0	3	3,8	
AB0	8	20,0	7	17,5	15	18,8	
AB1	2	5,0	0	0,0	2	2,5	
C0	1	2,5	0	0,0	1	1,3	
B PLAPS 2	2	5,0	0	0,0	2	2,5	

IVC – donja šuplja vena, *hi-kvadrat test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

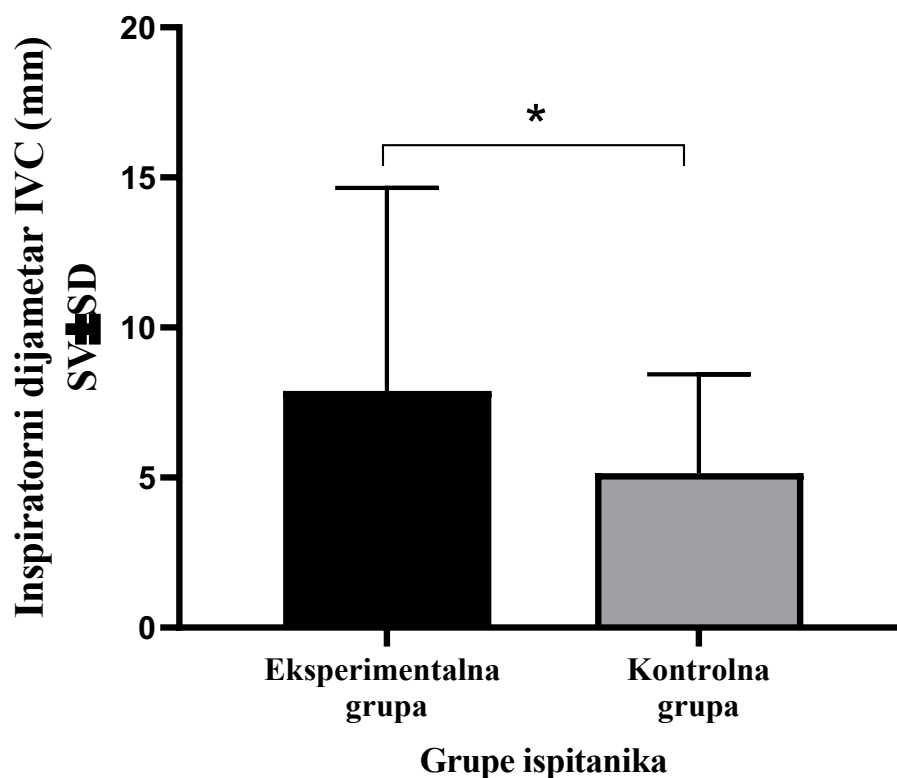
5.4. Ultrazvučna mjerenja donje šuplje vene, centralni venski pritisak

Ispitanici eksperimentalne grupe imali su visoko statistički značajno ($p < 0,001$) veće prosječne vrijednosti maksimalnog ekspiratornog dijametra IVC ($17,60 \pm 6,44$ mm), u odnosu na ispitanike iz kontrolne grupe ($13,40 \pm 4,26$ mm) (*Grafikon 4*).



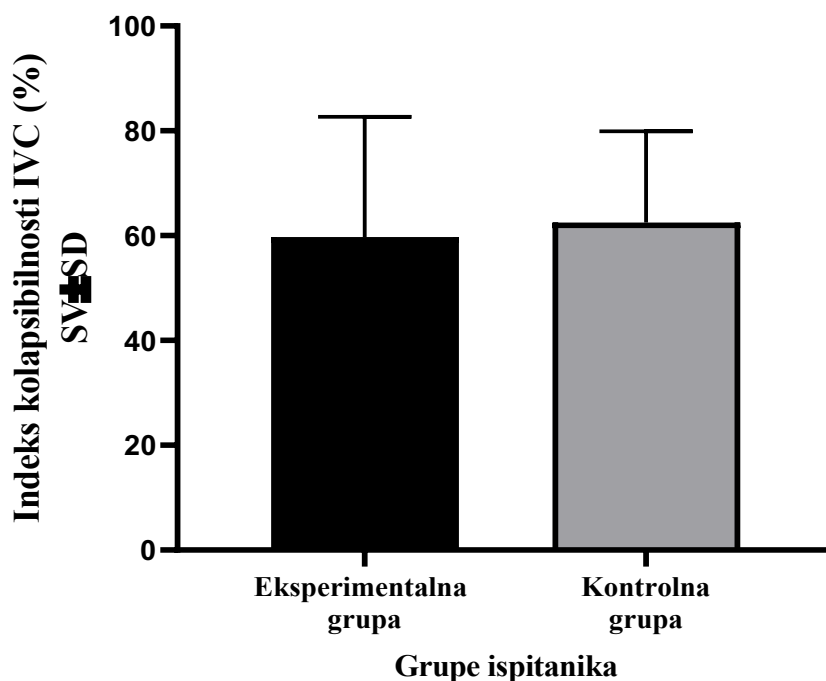
Grafikon 4. Prosječne vrijednosti maksimalnog ekspiratornog dijametra IVC ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe. IVC – donja šuplja vena, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, * $p < 0,001$ (Men-Vitnijev test).

Ispitanici eksperimentalne grupe imali su visoko statistički značajno ($p=0,024$) veće prosječne vrijednosti inspiratornog dijametra IVC ($7,89 \pm 6,76$ mm) u odnosu na ispitanike iz kontrolne grupe ($5,15 \pm 3,29$ mm) (Grafikon 5).



Grafikon 5. Prosječne vrijednosti inspiratornog dijametara IVC ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe. IVC – donja šuplja vena, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, $*p=0,024$ (Men-Vitnijev test).

Iako su ispitanici eksperimentalne grupe imale niže prosječne vrijednosti indeksa kolapsibilnosti donje šuplje vene ($59,75 \pm 22,93\%$) u odnosu na kontrolnu grupu ($62,52 \pm 17,38\%$), između grupa ispitanika nije uočena značajna razlika u prosječnim vrijednostima indeksa kolapsibilnosti donje šuplje vene (Grafikon 6).



Grafikon 6. Prosječne vrijednosti indeksa kolapsibilnosti IVC ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe. IVC – donja šuplja vena, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, (Men-Vitnjev test).

Između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika nije uočena značajna razlika u učestalosti kategorija indeksa kolapsibilnosti donje šuplje vene. Podjednak broj ispitanika iz obe grupe je imao procenat kolapsibilnosti do 50% (Tabela 24).

Tabela 24. Distribucija ispitanika prema kategorijama indeksa kolapsibilnosti između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika.

Kategorije indeksa kolapsibilnosti IVC	Eksperimentalna grupa (n=40)		Kontrolna grupa (n=40)		Ukupno (n=80)		p
	n	%	n	%	n	%	
Indeks kolapsibilnosti IVC							
Do 50%	12	30,0	11	27,5	23	28,7	0,805*
Više od 50%	28	70,0	29	72,5	57	71,3	

IVC – donja šuplja vena, *hi-kvadrat test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

Između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika nije uočena značajna razlika u odluci donesenoj prema indeksu kolapsibilnosti donje šuplje vene. U eksperimentalnoj grupi odluka na osnovu indeksa kolapsibilnosti donje šuplje vene je donesena kod 11 (27,5%) ispitanika, dok je u kontrolnoj grupi odluka na osnovu ovog kriterijuma donesena kod 5 (12,5%) ispitanika (*Tabela 25*).

Tabela 25. Distribucija ispitanika prema odluci zasnovanoj na indeksu kolapsibilnosti donje šuplje vene (srčano popuštanje) između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika.

(brezno popuščanje) između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika.							
Odluka zasnovana na indeksu kolapsibilnosti IVC	Eksperimentalna grupa (n=40)		Kontrolna grupa (n=40)		Ukupno (n=80)		p
	n	%	n	%	n	%	
Odluka							
Ne	29	72,5	35	87,5	64	80,0	0,094*
Da	11	27,5	5	12,5	16	20,0	

IVC – donja šuplja vena, *hi-kvadrat test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

Između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika uočena je visoka statistički značajna razlika ($p=0,003$) u odluci donesenoj prema maksimalnom dijametri (mm) donje šuplje vene. Odluka na osnovu maksimalnog dijametra donje šuplje vene je donesena značajno češće u eksperimentalnoj grupi u odnosu na kontrolnu grupu (35% u odnosu na 7,5%) (*Tabela 26*).

Tabela 26. Distribucija ispitanika prema odluci zasnovanoj na maksimalnom dijametri (mm) donje šuplje vene (srčano popuštanje) između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika.

Odluka zasnovana na maksimalnom dijametri IVC	Eksperimentalna grupa (n=40)		Kontrolna grupa (n=40)		Ukupno (n=80)		p	
	n	%	n	%	n	%		
Odluka								
Ne	26	65,0	37	92,5	63	78,8	0,003*	
Da	14	35,0	3	7,5	17	21,3		

IVC – donja šuplja vena, *hi-kvadrat test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

Između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika nije uočena značajna razlika u učestalosti potpunosti kolapsa vena donjih ekstremiteta na osnovu ultrazvučne procjene. Podjednak broj ispitanika iz obe grupe je imao potpunu i nepotpunu kolapsibilnost vena donjih ekstremiteta (*Tabela 27*).

Tabela 27. Distribucija ispitanika prema ultrazvučnoj procjeni vena donjih ekstremiteta (kolapsibilnost vena) između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika.

UZ procjena vena donjih ekstremiteta/ kolapsibilnost	Eksperimentalna I grupa (n=40)		Kontrolna grupa (n=40)		Ukupno (n=80)		p
	n	%	n	%	n	%	
Kolapsibilnost vena donjih ekstremiteta							
Potpuna	40	100,0	38	95,0	78	97,5	0,152*
Nepotpuna	0	0,0	2	5,0	2	2,5	

*hi-kvadrat test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

Između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika uočena je statistički značajna razlika u učestalosti CVP mjerenog aproksimativno prema indeksu kolapsibilnosti i maksimalnom dijametru donje šuplje vene ($p=0,050$). Značajno je više ispitanika eksperimentalne grupe imalo povišen (25%) CVP u odnosu na ispitanike kontrolne grupe (7,5%). Takođe, ispitanici eksperimentalne grupe imali su značajno češće intermedijaran CVP (12,5%) u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika (7,5%) (*Tabela 28*).

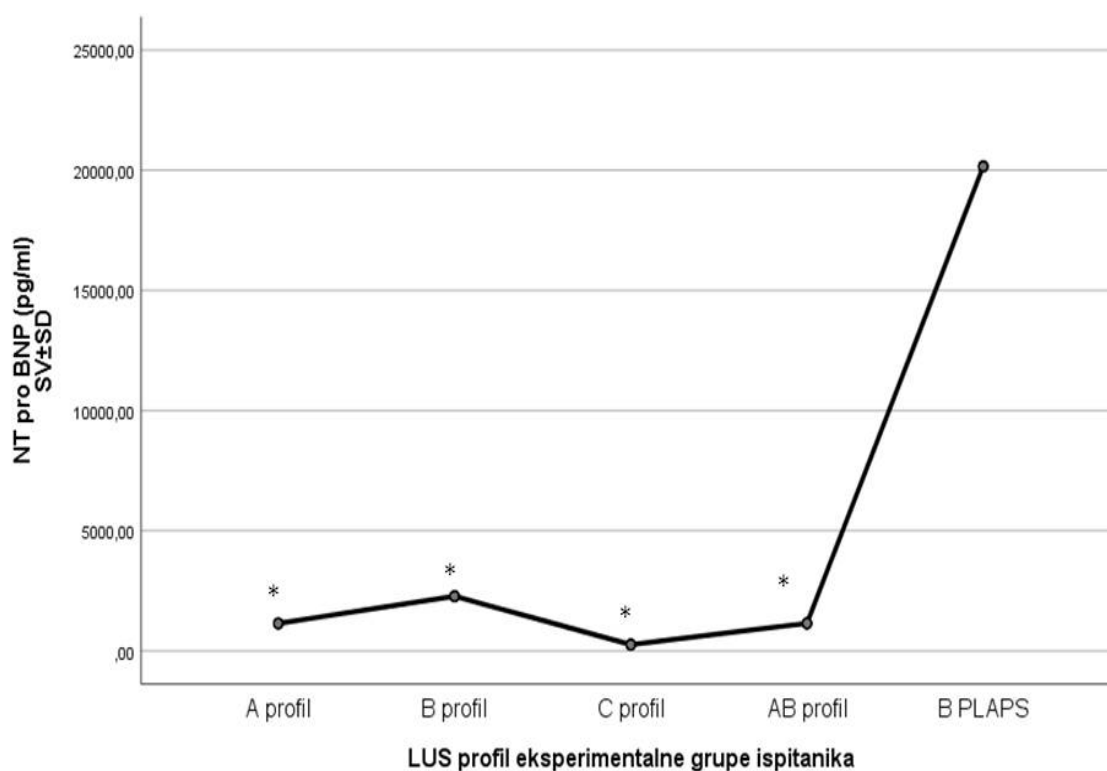
Tabela 28. Distribucija ispitanika prema CVP mjenom aproksimativno prema indeksu kolapsibilnosti i maksimalnom dijametru IVC između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika.

CVP mjereno aproksimativno prema indeksu kolapsibilnosti i maksimalnom dijimetru IVC	Eksperimetalna grupa (n=40)		Kontrolna grupa (n=40)		Ukupno (n=80)		p
	n	%	n	%	n	%	
	Kategorije CVP						
Normalan (0-5 mmHg)	25	62,5	34	85,0	59	73,8	0,050*
Intermedijaran (5-10 mmHg)	5	12,5	3	7,5	8	10,0	
Povišen (10-15 mmHg)	10	25,0	3	7,5	13	16,3	

CVP – centralni venski pritisak, IVC – donja šuplja vena, *hi-kvadrat test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

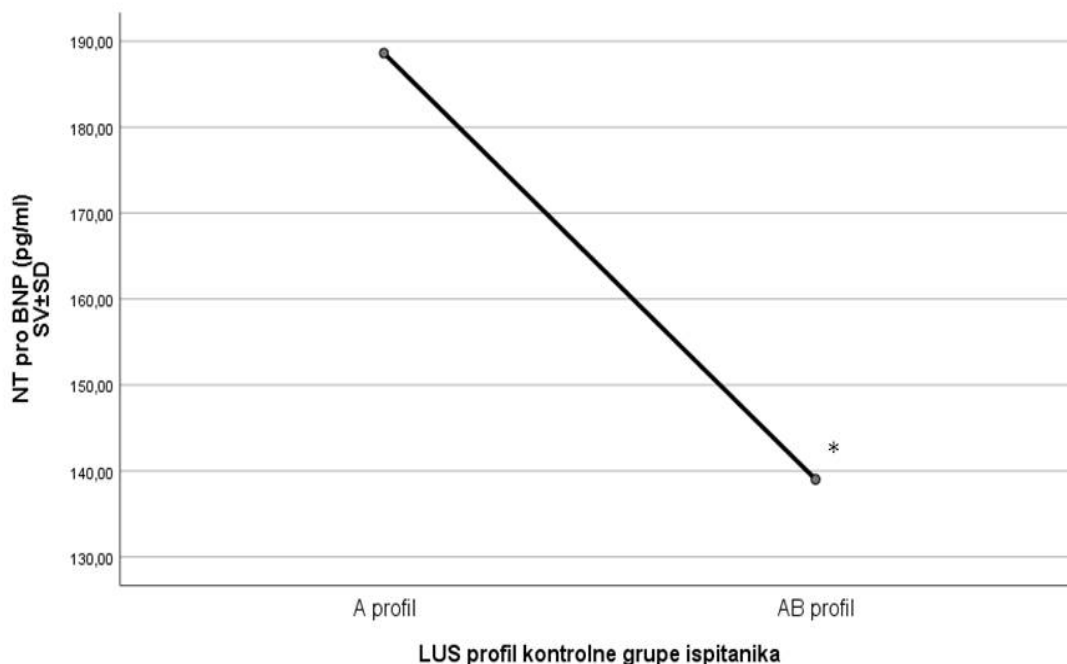
5.5. Prosječne vrijednosti NT pro-BNP kod pacijenata kod kojih ultrazvučni pregled pluća i indeks kolapsibilnosti donje šuplje vene govore u prilog srčane insuficijencije

Unutar eksperimentalne grupe ispitanika uočena je visoka statistički značajna razlika u prosječnim vrijednostima NT pro-BNP između grupa podijeljenih prema LUS profilima. Ispitanici sa B PLAPS profilom imali su visoko statistički značajno više vrijednosti NT pro-BNP ($20159,00 \pm 2200,00$ pg/ml), u odnosu na ispitanike sa A profilom ($1141,29 \pm 1962,24$ pg/ml), B profilom ($2273,00 \pm 2604,98$; $p < 0,001$), C profilom ($257,80 \pm 142,13$ pg/ml) i AB profilom ($1146,06 \pm 1652,71$ pg/ml) (*Grafikon 7*).



Grafikon 7. Prosječne vrijednosti NT pro-BNP ispitanika eksperimentalne grupe između grupa ispitanika podijeljenih prema LUS profilu. LUS – ultrazvuk pluća, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, Kruskal-Volis test, sa dodatnom Dunn-Bonferroni post hoc analizom, $*p < 0,001$.

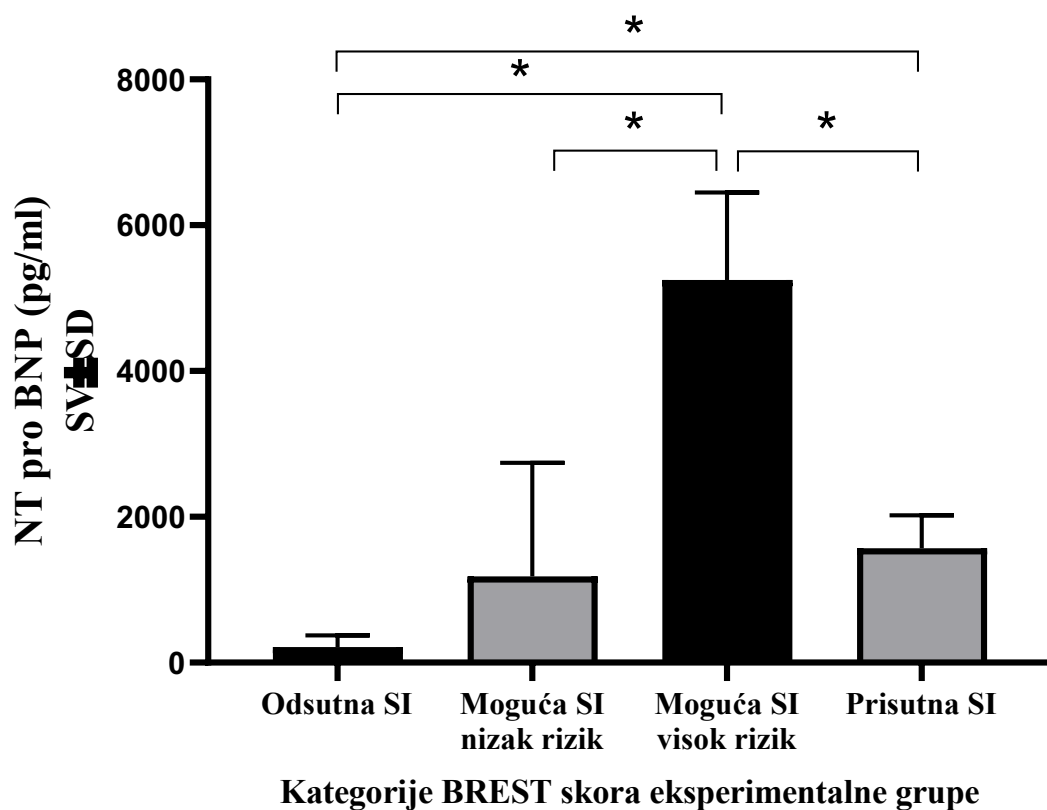
Ispitanici kontrolne grupe sa A profilom imali su značajno ($p=0,027$) više prosječne vrijednosti NT pro-BNP ($188,61 \pm 95,12$ pg/ml) u odnosu na ispitanike sa AB profilom ($139,01 \pm 10,62$ pg/ml) (*Grafikon 8*).



Grafikon 8. Prosječne vrijednosti NT pro-BNP ispitanika kontrolne grupe između grupa ispitanika podijeljenih prema LUS profilima. LUS – ultrazvuk pluća, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, Men-Vitnijev test, $*p=0,027$.

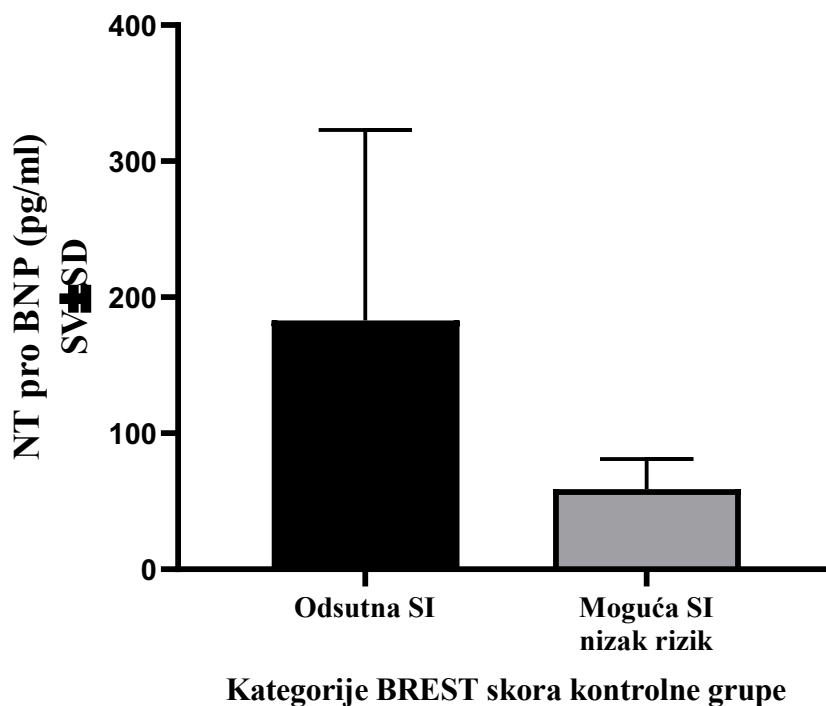
Ispitanici eksperimentalne grupe sa visokim rizikom za srčanu insuficijenciju imali su visoko statistički značajno više prosječne vrijednosti NT pro-BNP ($5248,06 \pm 1212,02$ pg/ml) u odnosu na ispitanike sa odsutnom srčanom insuficijencijom ($212,67 \pm 164,11$ pg/ml; $p<0,001$), mogućom srčanom insuficijencijom niskog rizika ($1185,87 \pm 557,43$ pg/ml; $p<0,001$) i prisutnom srčanom insuficijencijom ($1568,00 \pm 452,03$ pg/ml; $p<0,001$). Takođe, uočena je visoka statistički značajna razlika u vrijednostima NT pro-BNP između ispitanika sa odsutnom i prisutnom srčanom

insuficijencijom, pri čemu su ispitanici sa prisutnom srčanom insuficijencijom imali značajno više prosječne vrijednosti NT pro-BNP ($p < 0,001$) (*Grafikon 9*).



Grafikon 9. Prosječne vrijednosti NT pro-BNP ispitanika eksperimentalne grupe između grupa ispitanika podijeljenih prema BREST skor. SI – srčana insuficijencija, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, Kruskal-Volis test, sa dodatnom Dunn-Bonferroni post hoc analizom, $*p < 0,001$.

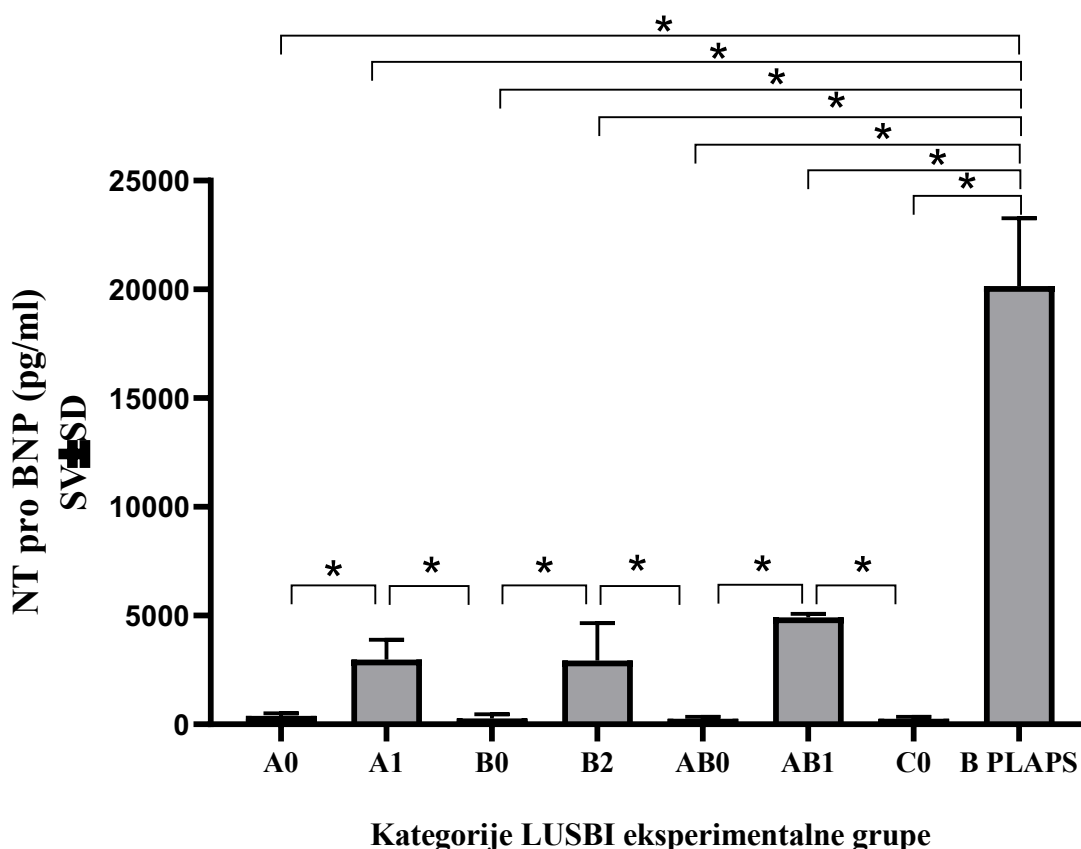
Između grupa ispitanika prema BREST skoru na one sa odsutnom i mogućom srčanom insuficijencijom niskog rizika, nije uočena značajna razlika u prosječnim vrijednostima NT pro-BNP. Ispitanici kontrolne grupe sa odsutnom srčanom insuficijencijom imali su prosječne vrijednosti NT pro-BNP $183,02 \pm 141,13$ pg/ml, dok su ispitanici kontrolne grupe sa mogućom srčanom insuficijencijom niskog rizika imali prosječne vrijednosti ovog parametra od $59,00 \pm 22,21$ pg/ml (*Grafikon 10*).



Grafikon 10. Prosječne vrijednosti NT pro-BNP ispitanika kontrolne grupe između grupa ispitanika podijeljenih prema BREST skoru. SI – srčana insuficijencija, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija (Men-Vitnjev test).

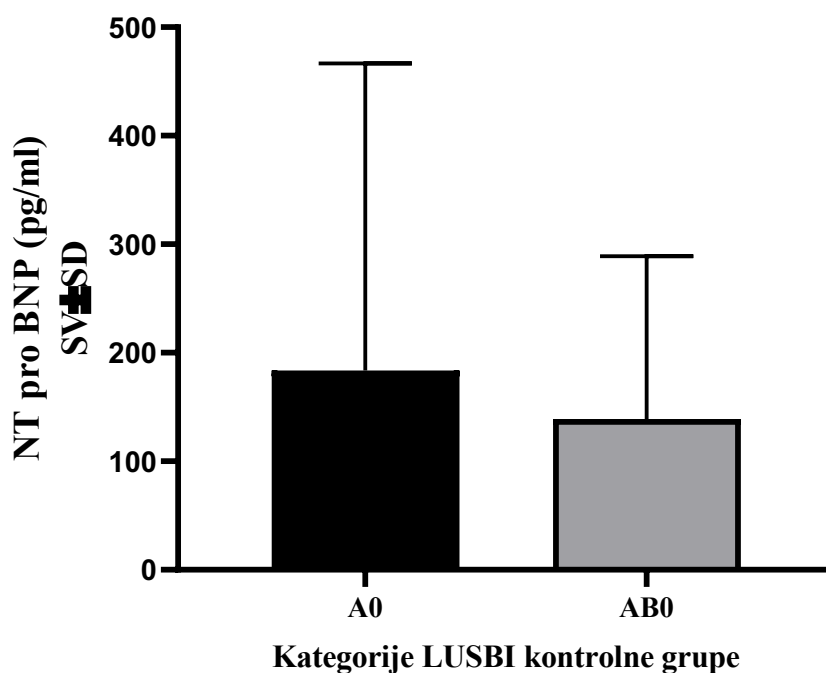
Ispitanici eksperimentalne grupe su prema LUSBI protokolu podijeljeni na grupe. Između grupa ispitanika uočena je visoka statistički značajna razlika u prosječnim vrijednostima NT pro-BNP. Ispitanici grupe B PLAPS imali su značajno više prosječne vrijednosti NT pro-BNP

($20159,00 \pm 3114,02$ pg/ml) u odnosu na grupe sa A0 profilom ($393,78 \pm 121,22$ pg/ml; $p < 0,001$), A1 profilom ($2974,98 \pm 921,13$ pg/ml; $p < 0,001$), B0 profilom ($277,01 \pm 192,97$ pg/ml; $p < 0,001$), B2 profilom ($2938,33 \pm 1712,11$ pg/ml; $p < 0,001$), AB0 profilom ($250,87 \pm 91,03$ pg/ml; $p < 0,001$), AB1 profilom ($4291,35 \pm 163,07$ pg/ml; $p < 0,001$) i C0 profilom ($257,80 \pm 83,73$ pg/ml; $p < 0,001$). Takođe, uočeno je da su prosječne vrijednosti NT pro-BNP bile veće u grupi sa A1 profilom u odnosu na A0 profil ($p < 0,001$) i B0 profil ($p < 0,001$). Vrijednosti NT pro-BNP u grupi sa B2 profilom bile su veće u odnosu na B0 ($p < 0,001$) i AB0 profil ($p < 0,001$). Takođe, vrijednosti NT pro-BNP bile su veće u grupi sa AB1 profilom u odnosu na AB0 ($p < 0,001$) i C0 profil ($p < 0,001$) (Grafikon 11).



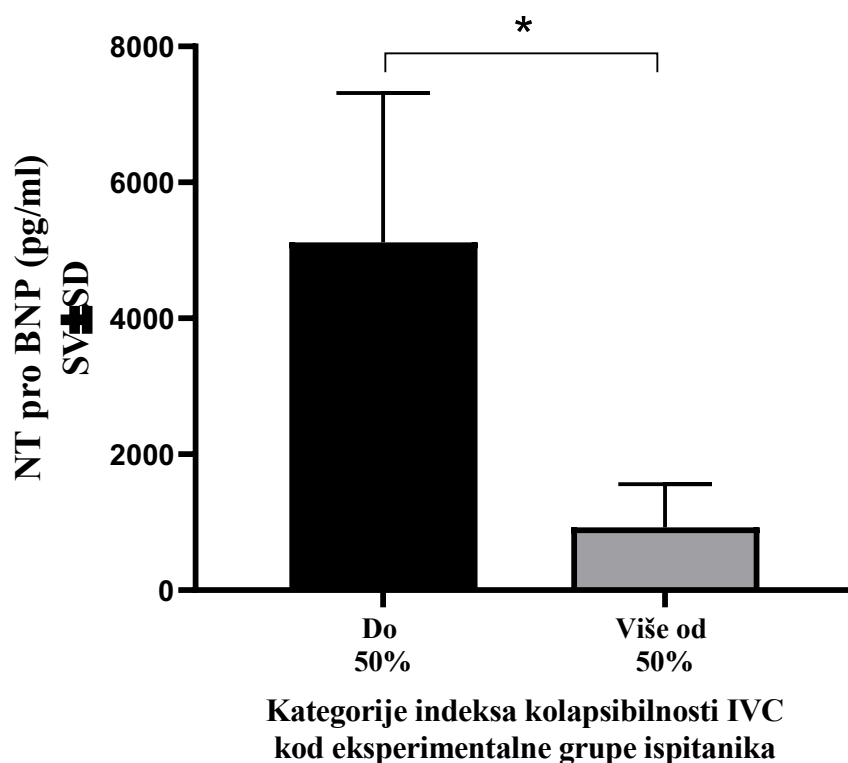
Grafikon 11. Prosječne vrijednosti NT pro-BNP ispitanika eksperimentalne grupe između grupa ispitanika podijeljenih prema LUSBI protokolu. SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, Kruskal-Voliz test, sa dodatnom Dunn-Bonferroni post hoc analizom, * $p < 0,001$.

Kod kontrolnih ispitanika nije uočena značajna razlika u prosječnim vrijednostima NT pro-BNP u odnosu na grupe podjeljene prema LUSBI protokolu (*Grafikon 12*).



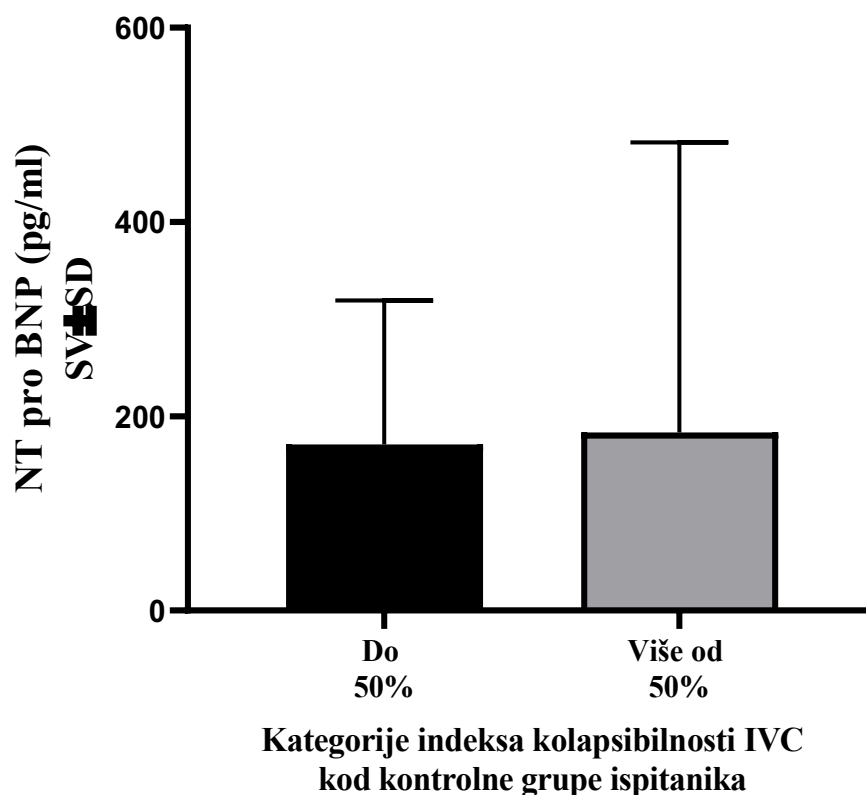
Grafikon 12. Prosječne vrijednosti NT pro-BNP ispitanika kontrolne grupe između grupa ispitanika podijeljenih prema LUSBI protokolu. SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija (Men-Vitnijev test).

Grafikon 13 prikazuje prosječne vrijednosti NT pro-BNP ispitanika eksperimentalne grupe u odnosu na grupe podijeljene prema indeksu kolapsibilnosti IVC. Ispitanici eksperimentalne grupe koji su imali indeks kolapsibilnosti do 50% (što govori u prilog srčane insuficijencije) imali su visoko statistički značajno više prosječne vrijednosti NT pro-BNP u odnosu na ispitanike čije su vrijednosti indeksa kolapsibilnosti bile više od 50% ($5117,00 \pm 2200$ pg/ml u odnosu na $927,81 \pm 631,22$ pg/ml; $p < 0,001$) (*Grafikon 13*).



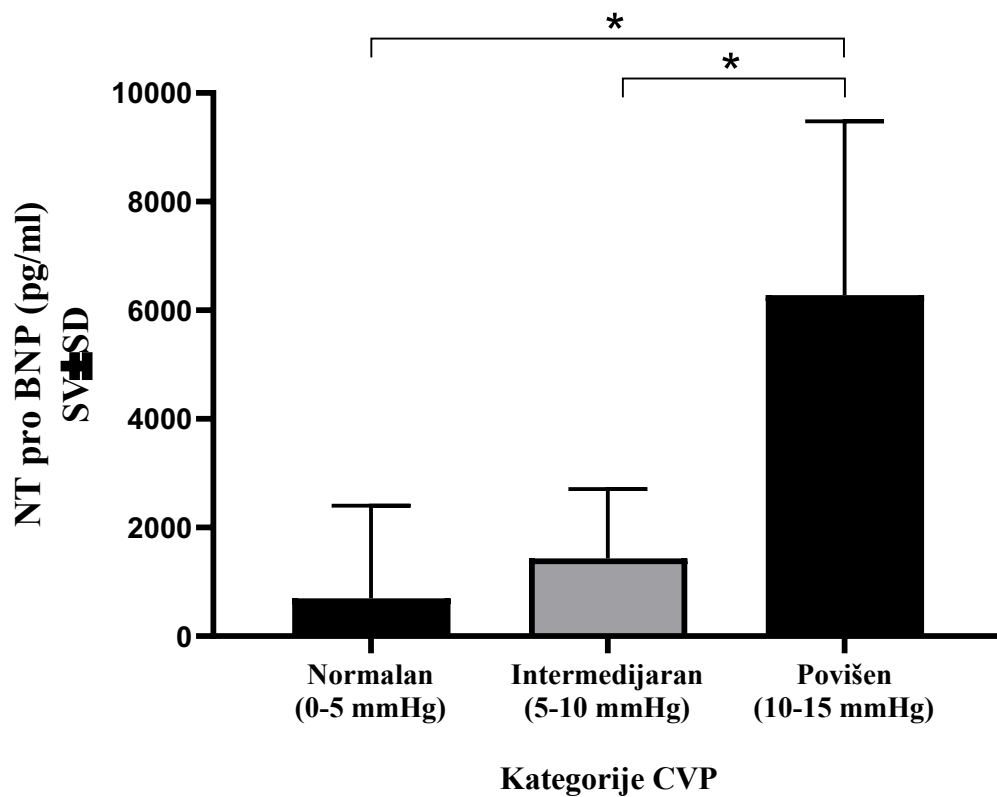
Grafikon 13. Prosječne vrijednosti NT pro-BNP ispitanika eksperimentalne grupe između grupa ispitanika podijeljenih prema indeksu kolapsibilnosti IVC. IVC – donja šuplja vena, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, $*p < 0,001$ (Men-Vitnjev test).

Između grupa kontrolnih ispitanika podijeljenih na grupe prema indeksu kolapsibilnosti donje šuplje vene nije uočena značajna razlika u prosječnim vrijednostima NT pro-BNP. Ispitanici iz grupe sa indeksom kolapsibilnosti do 50% imali su prosječne vrijednosti NT pro-BNP od $171,06 \pm 148,62$ pg/ml, dok su ispitanici sa indeksom kolapsibilnosti većim od 50% imali prosječne vrijednosti NT pro-BNP od $183,29 \pm 299,19$ pg/ml (Grafikon 14).



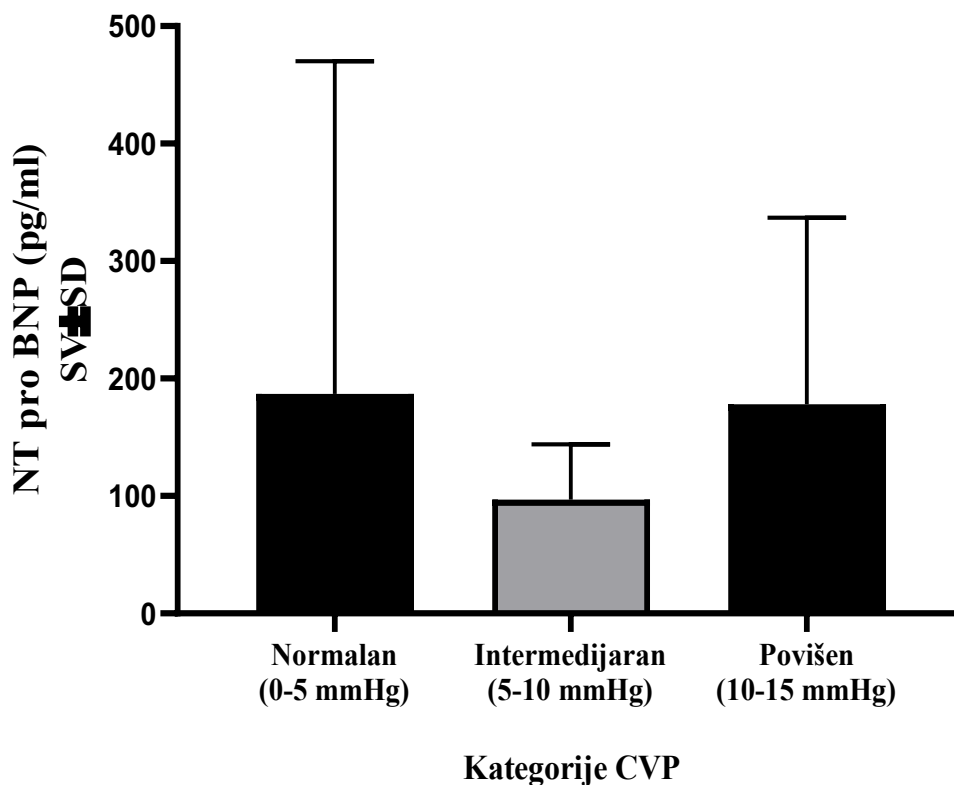
Grafikon 14. Prosječne vrijednosti NT pro-BNP ispitanika kontrolne grupe između grupa ispitanika podijeljenih prema indeksu kolapsibilnosti IVC. IVC – donja šuplja vena, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, (Men-Vitnjev test).

Između ispitanika eksperimentalne grupe podijeljenih prema CVP mjenom aproksimativno prema indeksu kolapsibilnosti i maksimalnom dijametru IVC uočena je visoka statistički značajna razlika u prosječnim vrijednostima NP pro-BNP. Ispitanici eksperimentalne grupe sa povišenim CVP ($6277,06 \pm 3201,22$ pg/ml) imali su značajno više vrijednosti NT pro-BNP u odnosu na ispitanike sa intermedijarnim ($1434,38 \pm 1272,31$ pg/ml; $p < 0,001$) i normalnim CVP ($697,61 \pm 1708,37$ pg/ml; $p < 0,001$). Razlika u vrijednostima NT pro-BNP između grupe sa normalnim i intermedijarnim CVP nije uočena (Grafikon 15).



Grafikon 15. Prosječne vrijednosti NT pro-BNP ispitanika eksperimentalne grupe između grupa ispitanika podijeljenih prema nivou CVP. IVC – donja šuplja vena, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, Kruskal-Volis test, sa dodatnom Dunn-Bonferroni post hoc analizom, $*p < 0,001$.

Između ispitanika kontrolne grupe podijeljenih prema CVP mjerenom aproksimativno prema indeksu kolapsibilnosti i maksimalnom dijametru IVC nije uočena značajna razlika u prosječnim vrijednostima NT pro-BNP (*Grafikon 16*).



Grafikon 16. Prosječne vrijednosti NT pro-BNP ispitanika kontrolne grupe između grupa ispitanika podijeljenih prema nivou CVP. IVC – donja šuplja vena, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, Kruskal-Volis test, sa dodatnom Dunn-Bonferroni post hoc analizom.

5.6. Uticaj različitog BMI na rezultate ultrazvučnih mjerenja pluća i donje šuplje vene

Između grupa ispitanika podijeljenih prema BMI na negojazne i gojazne nije uočena značajna razlika u odnosu na LUS profile unutar eksperimentalne i kontrolne grupe (*Tabela 29*).

Tabela 29. Distribucija ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe prema BMI između grupa podijeljenih prema LUS profilu.

Kategorije LUS profila eksperimentalne i kontrolne grupe	BMI<30 kg/m ² (n=48)		BMI≥30 kg/m ² (n=32)		p
	n	%	n	%	
LUS eksperimentalna grupa					
A profil	11	50,0	11	61,1	0,087*
B profil	1	4,5	3	16,7	
C profil	1	4,5	0	0,0	
AB profil	9	40,9	2	11,1	
B PLAPS	0	0,0	2	11,1	
LUS kontrolna grupa					
A profil	20	76,9	13	92,9	0,206*
AB profil	6	23,1	1	7,1	

LUS – ultrazvuk pluća, BMI – indeks tjelesne težine, *hi-kvadrat test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

Između grupa ispitanika podijeljenih prema BMI na negojazne i gojazne nije uočena značajna razlika u odnosu na BREST skor unutar eksperimentalne i kontrolne grupe (*Tabela 30*).

Tabela 30. Distribucija ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe prema BMI između grupa podijeljenih prema BREST skoru.

Kategorije BREST skora eksperimentalne i kontrolne grupe	BMI<30 kg/m ² (n=48)		BMI≥30 kg/m ² (n=32)		p
	n	%	n	%	
	Kategorije BREST skora eksperimentalne grupe				
Odsutna SI	8	36,3	6	33,3	0,852*
Moguća SI - nizak rizik	7	31,8	4	22,2	
Moguća SI - visok rizik	6	27,3	7	38,9	
Prisutna SI	1	4,5	1	5,6	
Kategorije BREST skora kontrolne grupe					
Odsutna SI	25	96,2	14	100,0	0,457*
Moguća SI - nizak rizik	1	3,8	0	0,0	

BMI – indeks tjelesne težine, SI – srčana insuficijencija, *hi-kvadrat test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

Između grupa ispitanika podijeljenih prema BMI na negojazne i gojazne nije uočena značajna razlika u odnosu na LUSBI protokol unutar eksperimentalne i kontrolne grupe (*Tabela 31*).

Tabela 31. Distribucija ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe prema BMI između grupa podijeljenih prema LUSBI kategorijama.

Kategorije LUSBI eksperimentalne i kontrolne grupe	BMI<30 kg/m ² (n=48)		BMI≥30 kg/m ² (n=32)		p
	n	%	n	%	
Kategorije LUSBI eksperimentalne grupe					
A0	8	36,4	8	44,4	0,278*
A1	4	18,2	3	16,7	
B0	0	0,0	1	5,6	
B2	1	4,5	2	11,1	
AB0	7	31,8	1	5,6	
AB1	1	4,5	1	5,6	
C0	1	4,5	0	0,0	
B LAPS	0	0,0	2	11,1	
Kategorije LUSBI kontrolne grupe					
A0	20	76,9	13	92,9	0,206*
AB0	6	23,1	1	7,1	

IVC – donja šuplja vena, BMI – indeks tjelesne težine, *hi-kvadrat test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

Između grupa ispitanika podijeljenih prema BMI na negojazne i gojazne nije uočena značajna razlika u odnosu na indeks kolapsibilnosti donje šuplje vene unutar eksperimentalne i kontrolne grupe (*Tabela 32*).

Tabela 32. Distribucija ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe prema indeksu kolapsibilnosti donje šuplje vene u odnosu na postojanje gojaznosti mjerene prema BMI.

Kategorije indeksa kolapsibilnosti eksperimentalne i kontrolne grupe	BMI<30 kg/m ² (n=48)		BMI≥30 kg/m ² (n=32)		p
	n	%	n	%	
Indeks kolapsibilnosti eksperimentalna grupa					
Do 50%	5	22,7	7	38,9	0,267*
Više od 50%	17	77,3	11	61,1	
Indeks kolapsibilnosti kontrolna grupa					
Do 50%	6	23,1	5	35,7	0,393*
Više od 50%	20	76,9	9	64,3	

BMI – indeks tjelesne težine, *hi-kvadrat test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

Nije uočena značajna razlika u prosječnim vrijednostima maksimalnog ekspiratornog dijametra, inspiratornog dijametra i indeksa kolapsibilnosti donje šuplje vene eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika u odnosu na postojanje gojaznosti mjerene prema BMI (*Tabela 33*).

Tabela 33. Prosječne vrijednosti maksimalnog ekspiratornog dijametra, inspiratornog dijametra i indeksa kolapsibilnosti donje šuplje vene eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika u odnosu na postojanje gojaznosti mjerene prema BMI.

Maksimalni ekspiratorni, inspiratorni dijametar i indeks kolapsibilnosti donje šuplje vene	BMI<30 kg/m² (n=48)	BMI≥30 kg/m² (n=32)	p
	SV±SD	SV±SD	
Dijametri donje šuplje vene eksperimentalne grupe			
Maksimalni ekspiratorni dijametar (mm)	16,81±5,47	18,56±7,50	0,522*
Inspiratorni dijametar (mm)	6,65±5,52	9,40±7,92	0,438*
Indeks kolapsibilnosti	64,00±20,09	54,55±25,61	0,253*
Dijametri donje šuplje vene kontrolne grupe			
Maksimalni ekspiratorni dijametar (mm)	13,65±3,53	12,93±5,49	0,487*
Inspiratorni dijametar (mm)	5,13±3,23	5,18±3,53	0,887*
Indeks kolapsibilnosti	62,38±18,67	62,78±15,36	0,560*

BMI – indeks tjelesne težine, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, *Men-Vitnijev test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

Između grupa ispitanika podijeljenih prema BMI na negojazne i gojazne nije uočena značajna razlika u odnosu na indeks kolapsibilnosti unutar eksperimentalne i kontrolne grupe (Tabela 34).

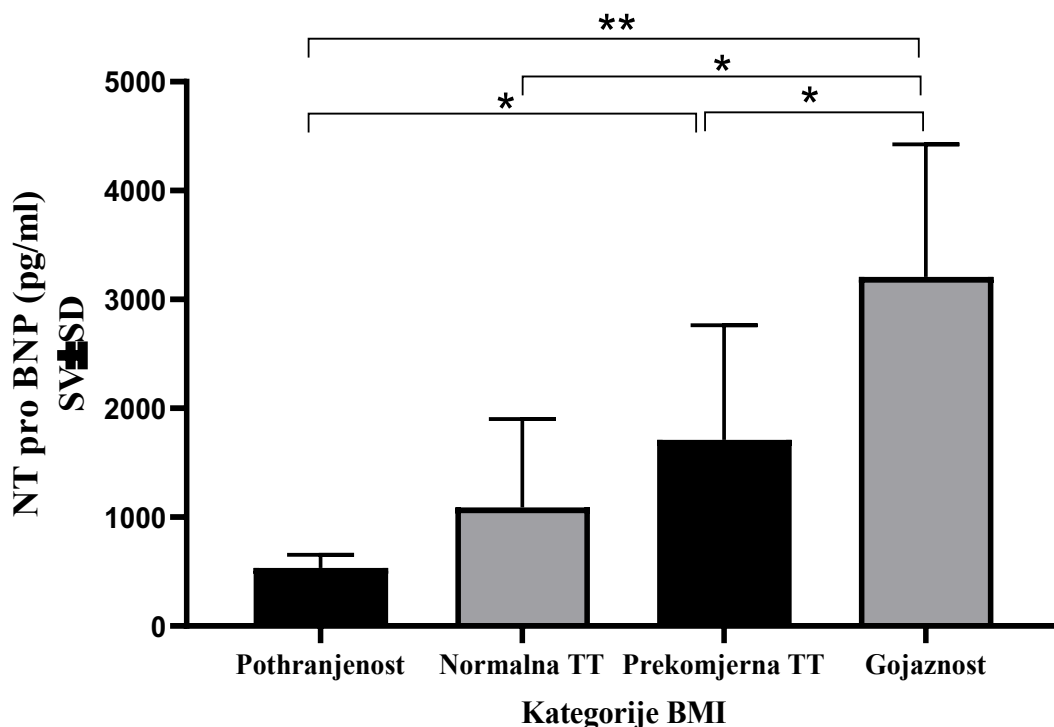
Tabela 34. Distribucija ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe prema CVP mjerenom aproksimativno prema indeksu kolapsibilnosti i maksimalnom dijametru IVC u odnosu na postojanje gojaznosti mjerene prema BMI.

CVP mjeren aproksimativno prema indeksu kolapsibilnosti i maksimalnom dijametru IVC	BMI<30		BMI≥30		p
	kg/m ² (n=48)		kg/m ² (n=32)		
	n	%	n	%	
Kategorije CVP ekperimentalne grupe					
Normalan (0-5 mmHg)	15	68,2	10	55,6	0,133*
Intermedijaran (5-10 mmHg)	4	18,2	1	5,6	
Povišen (10-15 mmHg)	3	13,6	7	38,9	
Kategorije CVP kontrolne grupe					
Normalan (0-5 mmHg)	22	84,6	12	85,7	0,230*
Intermedijaran (5-10 mmHg)	3	11,5	0	0,0	
Povišen (10-15 mmHg)	1	3,8	2	14,3	

BMI – indeks tjelesne težine, *hi-kvadrat test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

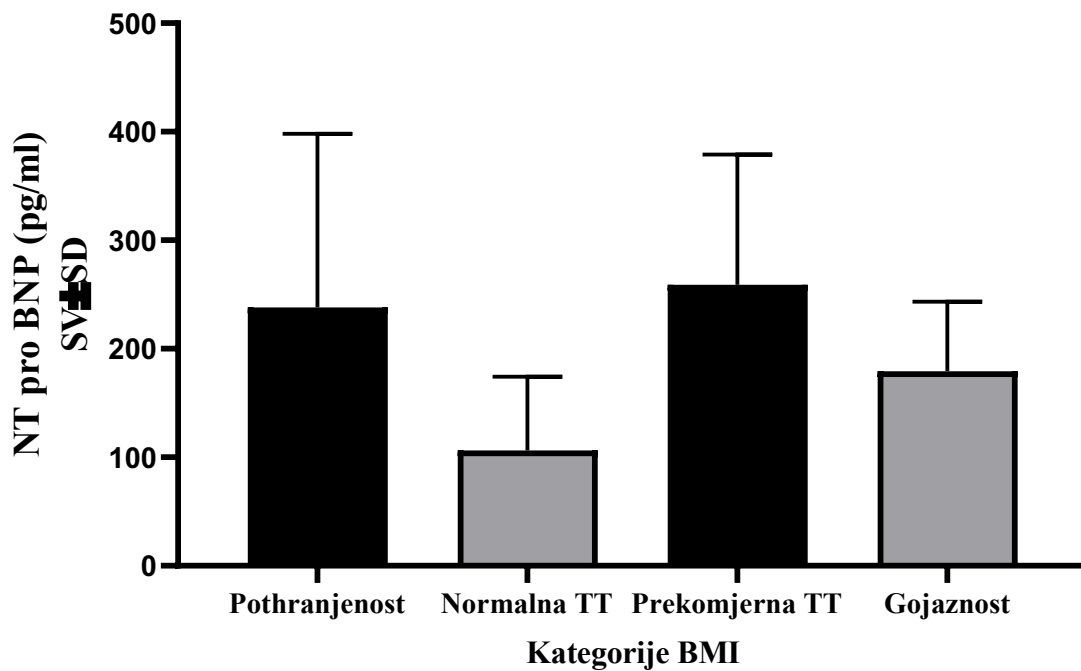
5.7. Uticaj BMI na vrijednosti NT pro-BNP

Ispitanici koji su bili gojazni prema BMI ($3207,55 \pm 1217,73$ pg/ml) imali su visoko statistički značajno više prosječne vrijednosti NT pro-BNP u odnosu na ispitanike koji su bili pothranjeni ($534,21 \pm 121,32$ pg/ml; $p < 0,001$), imali normalnu tjelesnu težinu ($1090,29 \pm 812,13$ pg/ml) i koji su imali prekomjernu tjelesnu težinu ($1711,97 \pm 1051,23$ pg/ml; $p < 0,001$). Takođe, ispitanici sa prekomjernom tjelesnom težinom imali su značajno više ($p < 0,050$) prosječne vrijednosti NT pro-BNP u odnosu na pothranjene ispitanike (*Grafikon 17*).



Grafikon 17. Prosječne vrijednosti NT pro-BNP ispitanika eksperimentalne grupe između grupa ispitanika podijeljenih prema BMI. BMI – indeks tjelesne težine, TT – tjelesna težina, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, Kruskal-Voliz test, sa dodatnom Dunn-Bonferroni post hoc analizom, * $p < 0,050$, ** $p < 0,001$.

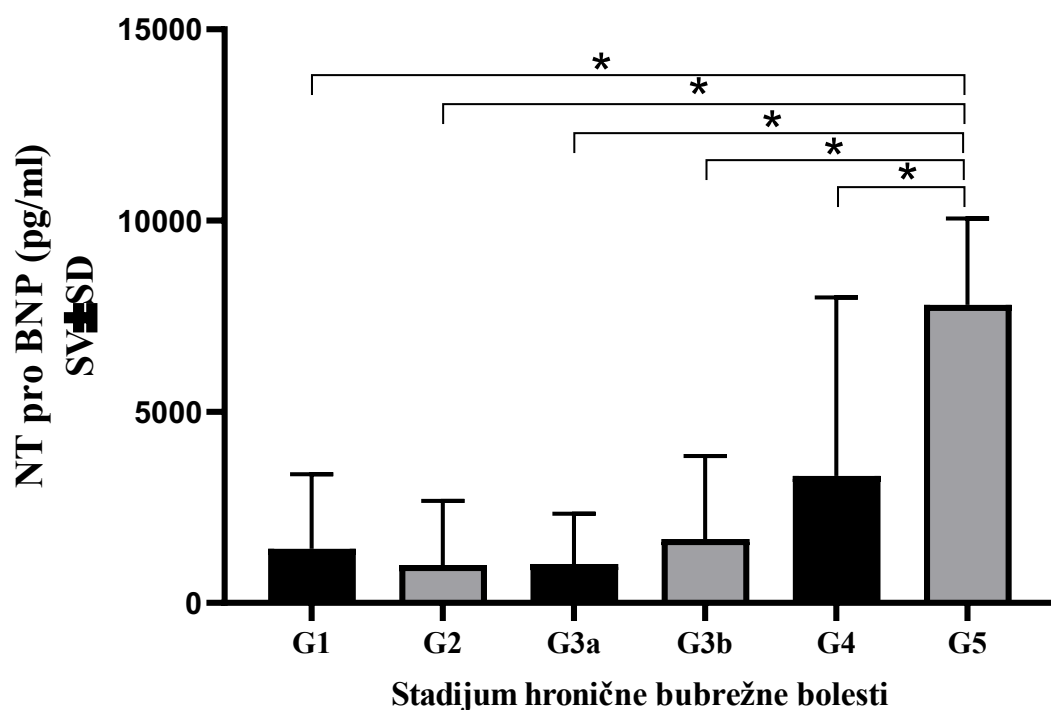
Između grupa ispitanika nije uočena značajna razlika u prosječnim vrijednostima NT pro-BNP između grupa podijeljenih prema BMI unutar kontrolnih ispitanika (*Grafikon 18*).



Grafikon 18. Prosječne vrijednosti NT pro-BNP ispitanika kontrolne grupe između grupa ispitanika podijeljenih prema BMI. BMI – indeks tjelesne težine, TT – tjelesna težina, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, Kruskal-Voliz test, sa dodatnom Dunn-Bonferroni post hoc analizom, $*p < 0,001$.

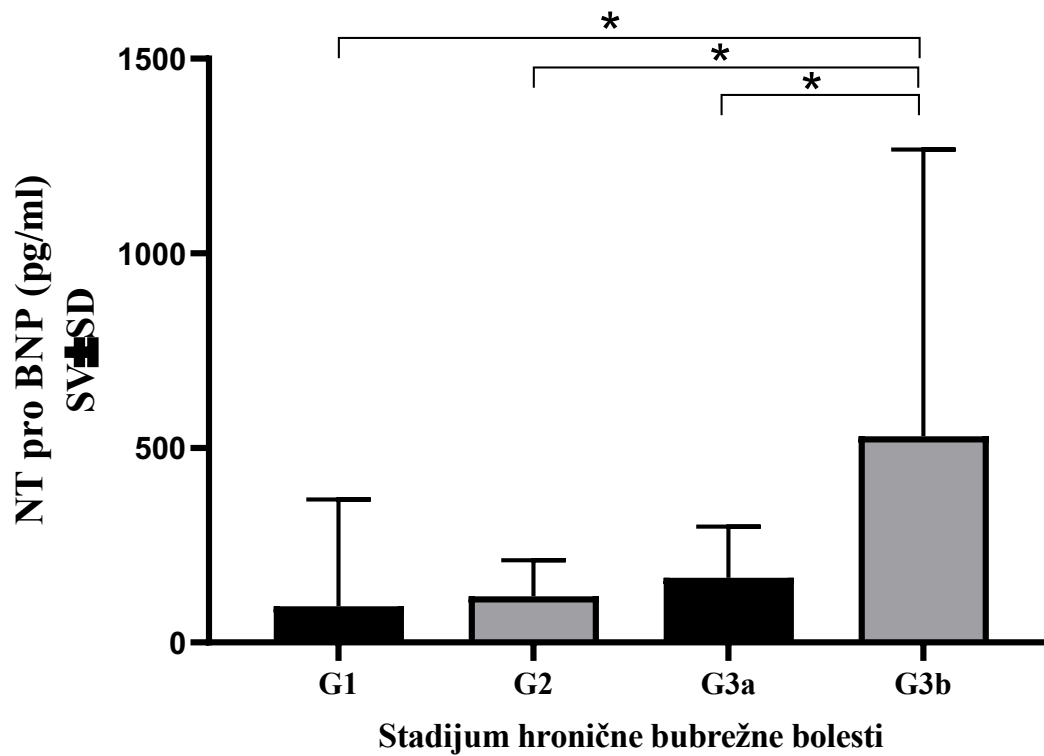
5.8. Uticaj stadijuma hronične bolesti bubrega (JGF) na vrijednosti NT pro-BNP

Ispitanici eksperimentalne grupe sa G5 stadijumom hronične bolesti bubrega imali su značajno veće prosječne vrijednosti NT pro-BNP ($7800,21 \pm 2252,07$ pg/ml) u odnosu na ispitanike sa G1 ($1416,55 \pm 1952,39$ pg/ml; $p < 0,001$), G2 ($991,29 \pm 1674,84$ pg/ml; $p < 0,001$), G3a ($1021,94 \pm 1310,78$ pg/ml; $p < 0,001$), G3b ($1670,46 \pm 2174,59$ pg/ml; $p < 0,001$) i G4 ($331,8,63 \pm 4676,72$ pg/ml; $p < 0,001$) stadijumom (*Grafikon 19*).



Grafikon 19. Prosječne vrijednosti NT pro-BNP ispitanika eksperimentalne grupe između grupa ispitanika podijeljenih prema stadijumu hronične bolesti bubrega. SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, Kruskal-Volis test, sa dodatnom Dunn-Bonferroni post hoc analizom, $*p < 0,001$.

Ispitanici kontrolne grupe sa G3b stadijumom hronične bolesti bubrega imali su značajno veće prosječne vrijednosti NT pro-BNP ($530,45 \pm 737,63$ pg/ml) u odnosu na ispitanike sa G1 ($160,01 \pm 168,42$ pg/ml; $p < 0,001$), G2 ($119,58 \pm 92,37$ pg/ml; $p < 0,001$) i G3a ($166,10 \pm 132,17$ pg/ml; $p < 0,001$) stadijumom (*Grafikon 20*).



Grafikon 20. Prosječne vrijednosti NT pro-BNP ispitanika kontrolne grupe između grupa ispitanika podijeljenih prema stadijumu hronične bolesti bubrega. SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, Kruskal-Volis test, sa dodatnom Dunn-Bonferroni post hoc analizom, $*p < 0,001$.

U eksperimentalnoj grupi ispitanika uočena je statistički značajna negativna srednje jaka korelacija ($r=-0,363$; $p=0,021$) između JGF i NT pro-BNP. Ispitanici sa nižim vrijednostima JGF imali su značajno povišene vrijednosti NT pro-BNP. Značajna korelacija između JGF i vrijednosti NT pro-BNP u kontrolnoj grupi ispitanika nije uočena (*Tabela 35*).

Tabela 35. Korelacija između JGF (ml/min) sa NP pro-BNP unutar eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika.

Grupe ispitanika		NT pro-BNP (pg/ml)	
		r	p
Eksperimentalna grupa	JGF	-0,363	0.021
Kontrolna grupa	JGF	-0,279	0,082

JGF – jačina glomerularne filtracije; Cockcroft Gault formula modifikovana prema BMI (ml/min), BMI – indeks tjelesne težine, r – spirmanov koeficijent korelacije, p – statistička značajnost.

5.9. Odnos klasifikacije pacijenata na bazi BREST skora naspram ultrazvučnih mjerenja pluća, donje šuplje vene i mjerenja CVP

Unutar eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika nije uočena razlika u LUS profilima između grupa podijeljenih prema kategorijama BREST skora (*Tabela 36*).

Tabela 36. Distribucija ispitanika prema LUS profilu u odnosu na kategorije BREST skora eksperimentalne i kontrolne grupe.

LUS profili	BREST skor								p	
	Odsutna SI		Moguća SI – nizak rizik		Moguća SI – visok rizik		Prisutna SI			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
LUS eksperimentalna grupa										
A profil	9	64,3	7	63,6	5	38,5	1	50,0	0,393*	
B profil	0	0,0	2	18,2	1	7,7	1	50,0		
C profil	0	0,0	0	0,0	1	7,7	0	0,0		
AB profil	5	35,7	1	9,1	5	38,5	0	0,0		
B PLAPS	0	0,0	1	9,1	1	7,7	0	0,0		
LUS kontrolna grupa										
A profil	32	82,1	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0,641*	
AB profil	7	17,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0		

LUS – ultrazvuk pluća, SI – srčana insuficijencija, *hi-kvadrat test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

Između grupa ispitanika podijeljenih prema BREST skoru uočena je značajna razlika ($p=0,043$) u LUSBI profilima. Značajno je veći broj ispitanika eksperimentalne grupe sa odsutnom srčanom insuficijencijom imalo A0 profil (64,3%) i AB0 profil (35,7%), dok su A1 (50%) i B profil (50%) bili češći kod ispitanika sa prisutnom srčanom insuficijencijom. AB1 (15,4%) i C0 (7,7%) su bili češći kod ispitanika sa visokim rizikom od srčane insuficijencije, dok je B PLAPS bio čest kod ispitanika sa niskim (9,1%) i visokim rizikom (7,7%) od srčane insuficijencije. Unutar kontrolne grupe ispitanika nije uočena razlika u LUS profilima između grupa podijeljenih prema kategorijama BREST skora (Tabela 37).

Tabela 37. Distribucija ispitanika prema LUSBI profilu u odnosu na kategorije BREST skora eksperimentalne i kontrolne grupe.

LUSBI protokol	BREST skor								p
	Odsutna SI		Moguća SI nizak rizik		Moguća SI visok rizik		Prisutna SI		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Kategorije LUSBI eksperimentalne grupe									
A0	9	64,3	6	54,5	1	7,7	0	0,0	0,043*
A1	0	0,0	1	9,1	5	38,5	1	50,0	
B0	0	0,0	1	9,1	0	0,0	0	0,0	
B2	0	0,0	1	9,1	1	7,7	1	50,0	
AB0	5	35,7	1	9,1	2	15,4	0	0,0	
AB1	0	0,0	0	0,0	2	15,4	0	0,0	
C0	0	0,0	0	0,0	1	7,7	0	0,0	
B LAPS	0	0,0	1	9,1	1	7,7	0	0,0	
Kategorije LUSBI kontrolne grupe									
A0	32	82,1	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0,641*
AB0	7	17,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	

IVC – donja šuplja vena, SI – srčana insuficijencija, *hi-kvadrat test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

Značajno je više eksperimentalnih ispitanika sa prisutnom srčanom insuficijencijom (100%) imalo indeks kolapsibilnosti donje šuplje vene do 50% u odnosu na ispitanike sa odsutnom srčanom insuficijencijom (7,1%). Može se vidjeti da je taj procenat kod ispitanika sa niskim rizikom bio 27,3%, a kod ispitanika sa visokim rizikom od srčane insuficijencije 46,2%. Unutar

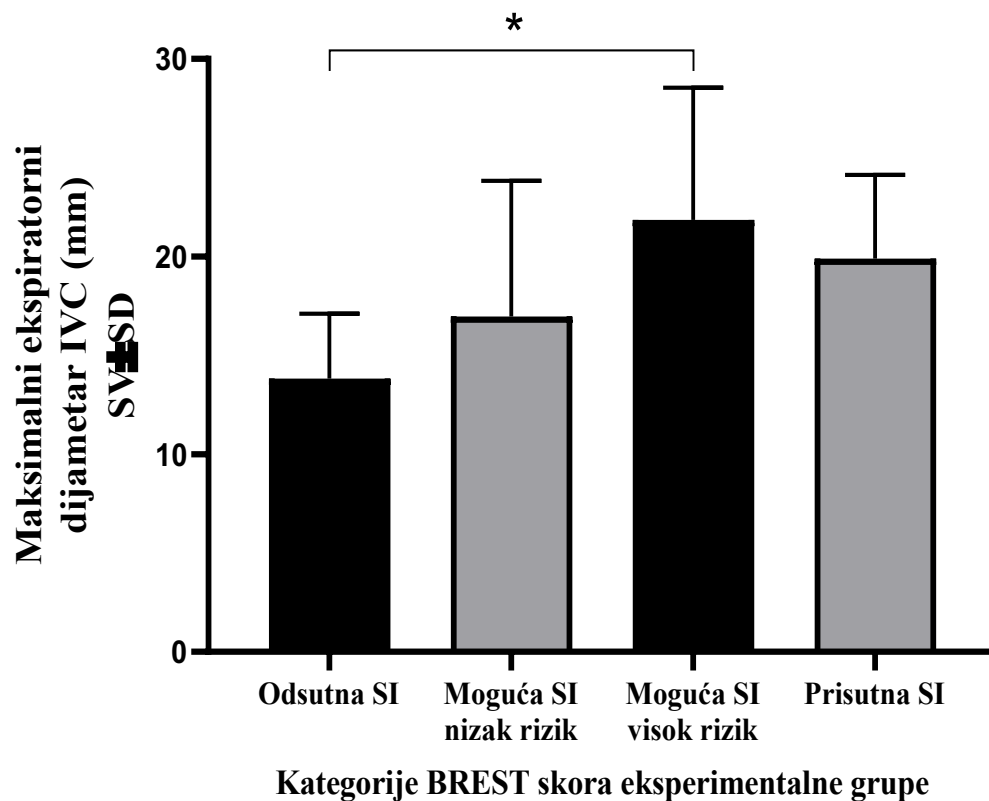
kontrolne grupe ispitanika nije uočena razlika u indeksu kolapsibilnosti donje šuplje vene između grupa podijeljenih prema kategorijama BREST skora (*Tabela 38*).

Tabela 38. Distribucija ispitanika prema indeksu kolapsibilnosti donje šuplje vene u odnosu na kategorije BREST skora eksperimentalne i kontrolne grupe.

Indeks kolapsibilnosti donje šuplje vene	BREST skor								p
	Odsutna SI		Moguća SI – nizak rizik		Moguća SI – visok rizik		Prisutna SI		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Indeks kolapsibilnosti eksperimentalne grupe									
Do 50%	1	7,1	3	27,3	6	46,2	2	100,0	0,020*
Više od 50%	13	92,9	8	72,7	7	53,8	0	0,0	
Indeks kolapsibilnosti kontrolne grupe									
Do 50%	11	28,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,533*
Više od 50%	28	71,8	1	100,0	0	0,0	0	0,0	

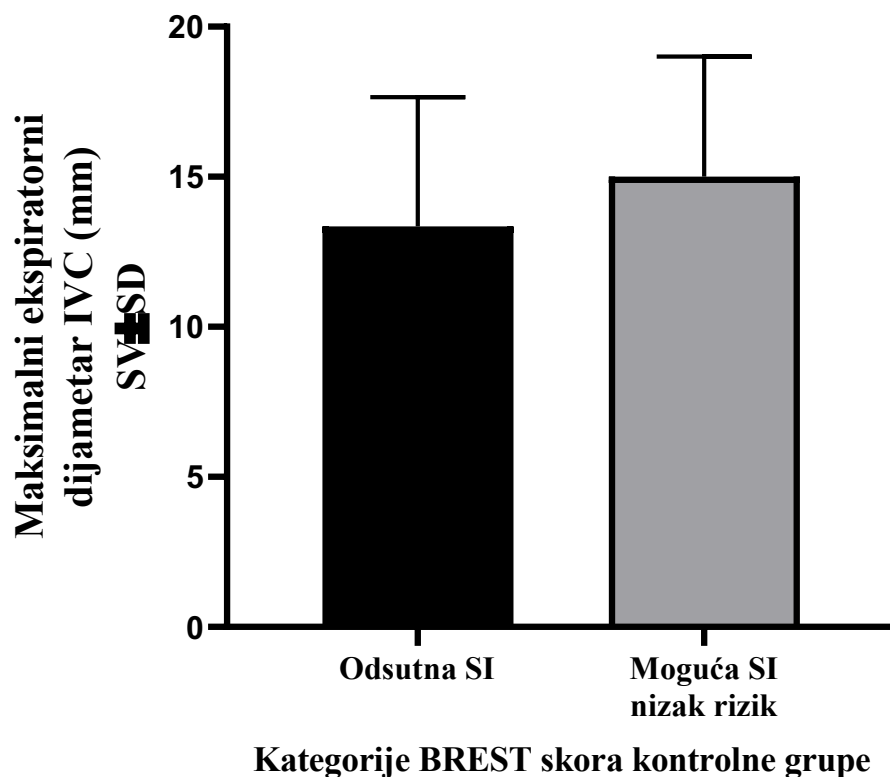
SI – srčana insuficijencija, *hi-kvadrat test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

Između grupa ispitanika podijeljenih na grupe prema kategorijama BREST skora uočena je visoka statistički značajna razlika u prosječnim vrijednostima maksimalnog ekspiratornog dijametra donje šuplje vene. Ispitanici eksperimentalne grupe koji su imali visok rizik od srčane insuficijencije imali su značajno više prosječne vrijednosti maksimalnog ekspiratornog dijametra u odnosu na ispitanike bez srčane insuficijencije ($21,85 \pm 6,69$ mm u odnosu na $13,82 \pm 3,28$ mm; $p=0,004$) (*Grafikon 21*).



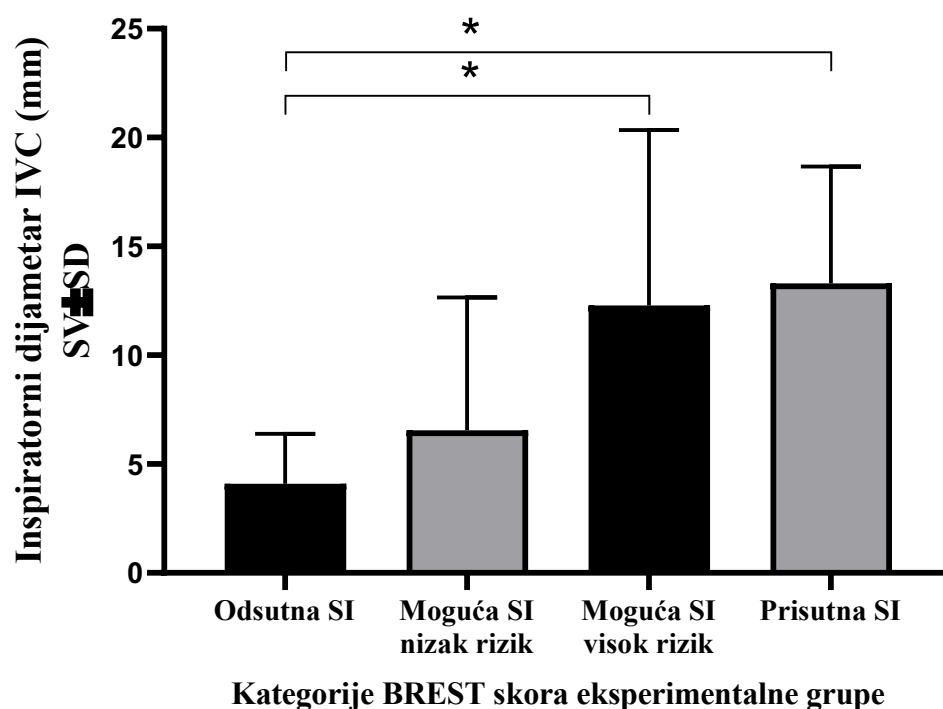
Grafikon 21. Prosječne vrijednosti maksimalnog ekspiratornog dijametra IVC ispitanika eksperimentalne grupe u odnosu na grupe ispitanika prema kategorijama BREST skora. IVC – donja šuplja vena, SI – srčana insuficijencija, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, Kruskal-Voliz test, sa dodatnom Dunn-Bonferroni post hoc analizom, $*p=0,004$.

Nije uočena značajna razlika u prosječnim vrijednostima maksimalnog ekspiratornog dijametra donje šuplje vene kod ispitanika kontrolne grupe u odnosu na grupe ispitanika prema kategorijama BREST skora (*Grafikon 22*).



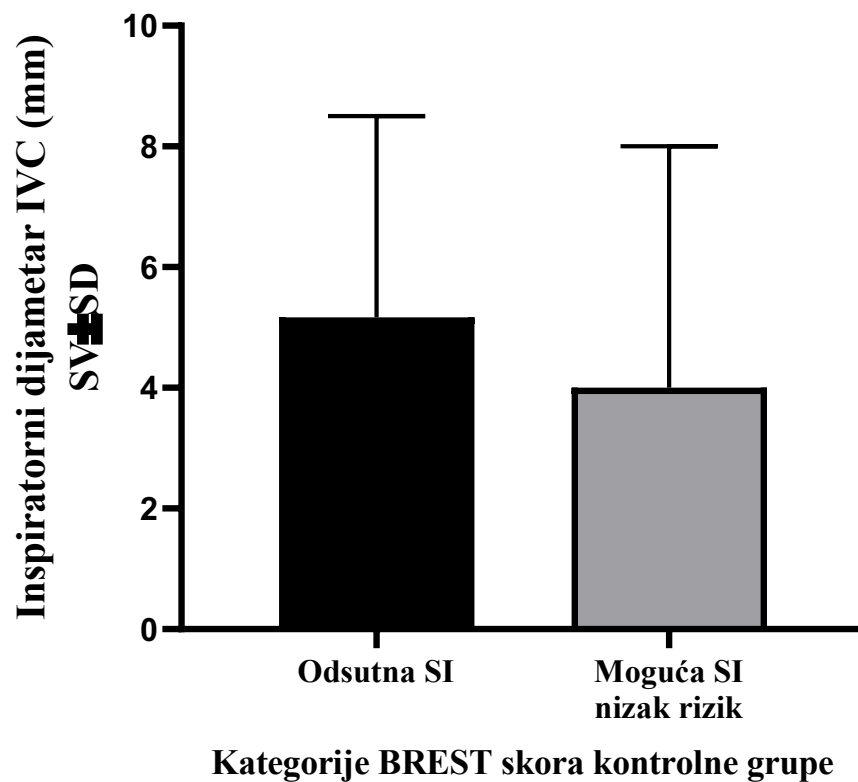
Grafikon 22. Prosječne vrijednosti maksimalnog ekspiratornog dijametra IVC ispitanika kontrolne grupe u odnosu na grupe ispitanika prema kategorijama BREST skora. IVC – donja šuplja vena, SI – srčana insuficijencija, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija (*Men-Vitnijev test*).

Između grupa ispitanika podijeljenih na grupe prema kategorijama BREST skora uočena je visoka statistički značajna razlika u prosječnim vrijednostima inspiratornog dijametra donje šuplje vene. Ispitanici eksperimentalne grupe koji su imali srčanu insuficijenciju prema BREST skoru, imali su značajno više prosječne vrijednosti inspiratornog dijametra u odnosu na ispitanike bez srčane insuficijencije ($13,30 \pm 5,37$ mm u odnosu na $4,09 \pm 2,30$ mm; $p < 0,001$). Takođe, prosječna vrijednost inspiratornog dijametra bila je značajno viša kod ispitanika sa visokim rizikom od srčane insuficijencije ($12,28 \pm 8,06$ mm) u odnosu na ispitanike bez srčane insuficijencije ($p < 0,001$) (Grafikon 23).



Grafikon 23. Prosječne vrijednosti inspiratornog dijametra IVC ispitanika eksperimentalne grupe u odnosu na grupe ispitanika prema kategorijama BREST skora. IVC – donja šuplja vena, SI – srčana insuficijencija, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, Kruskal-Voliz test, sa dodatnom Dunn-Bonferroni post hoc analizom, $*p < 0,001$.

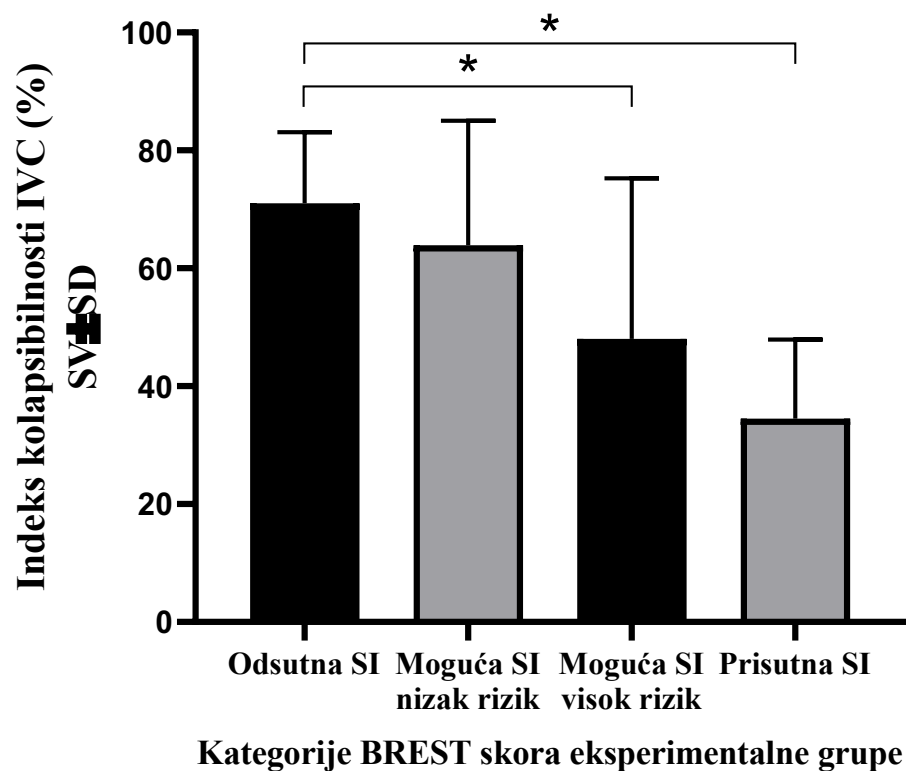
Nije uočena značajna razlika u prosječnim vrijednostima inspiratornog dijametra donje šuplje vene kod ispitanika kontrolne grupe u odnosu na grupe ispitanika prema kategorijama BREST skora (Grafikon 24).



Grafikon 24. Prosječne vrijednosti inspiratornog dijametara IVC ispitanika kontrolne grupe u odnosu na grupe ispitanika prema kategorijama BREST skora. IVC – donja šuplja vena, SI – srčana insuficijencija, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija (Men-Vitnjev test).

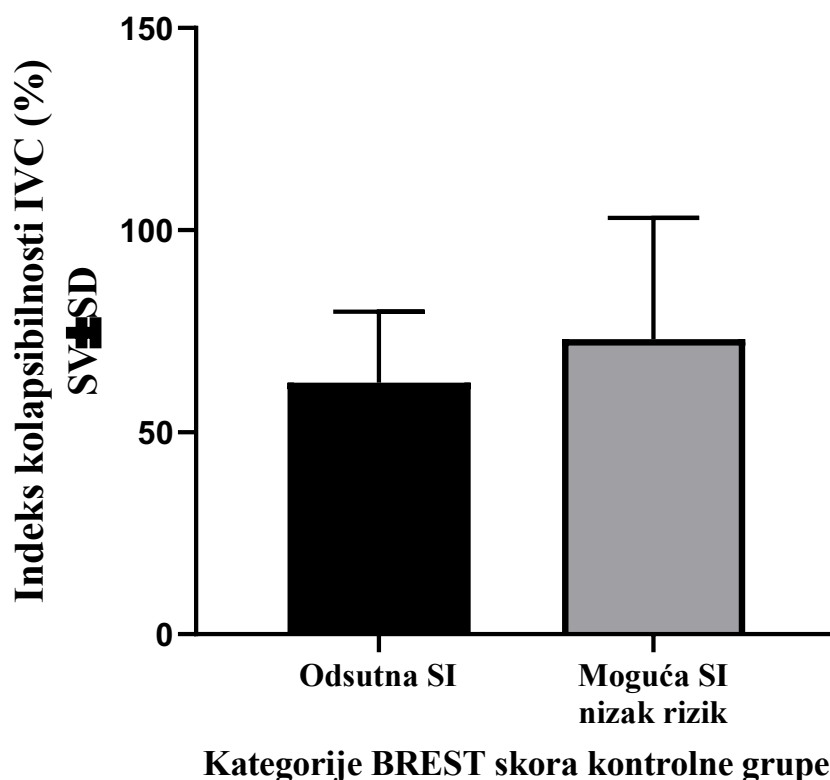
Između grupa ispitanika podijeljenih na grupe prema kategorijama BREST skora uočena je visoka statistički značajna razlika u prosječnim vrijednostima indeksa kolapsibilnosti donje šuplje vene. Ispitanici eksperimentalne grupe koji su imali srčanu insuficijenciju prema BREST

skoru imali su značajno niže prosječne vrijednosti indeksa kolapsibilnosti u odnosu na ispitanike bez srčane insuficijencije ($34,50 \pm 13,43\%$ mm u odnosu na $71,01 \pm 12,07$ mm; $p < 0,001$). Takođe, prosječna vrijednost indeksa kolapsibilnosti bila je niža kod ispitanika sa visokim rizikom od srčane insuficijencije ($48,07 \pm 27,29\%$) u odnosu na ispitanike bez srčane insuficijencije ($p < 0,001$) (Grafikon 25).



Grafikon 25. Prosječne vrijednosti indeksa kolapsibilnosti IVC ispitanika eksperimentalne grupe u odnosu na grupe ispitanika prema kategorijama BREST skora. IVC – donja šuplja vena, SI – srčana insuficijencija, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, Kruskal-Voliz test, sa dodatnom Dunn-Bonferroni post hoc analizom, $*p < 0,001$.

Nije uočena značajna razlika u prosječnim vrijednostima indeksa kolapsibilnosti donje šuplje vene kod ispitanika kontrolne grupe u odnosu na grupe ispitanika prema kategorijama BREST skora (Grafikon 26).



Grafikon 26. Prosječne vrijednosti indeksa kolapsibilnosti IVC ispitanika kontrolne grupe u odnosu na grupe ispitanika prema kategorijama BREST skora. IVC – donja šuplja vena, SI – srčana insuficijencija, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija (Men-Vitnijev test).

Unutar eksperimentalne grupe ispitanika uočena je značajna razlika između grupa BREST skora u odnosu na kategorije CVP ($p=0,020$). Ispitanici sa visokim rizikom za srčanu insuficijenciju (53,8%) i prisutnom srčanom insuficijencijom (50%) imali su značajno češće povišen CVP u odnosu na ispitanike sa odsutnom srčanom insuficijencijom (0%) i niskim rizikom za srčanu insuficijenciju (18,2%). Unutar kontrolne grupe ispitanika nije uočena razlika u grupama

podijeljenim prema CVP mjenom aproksimativno prema indeksu kolapsibilnosti i maksimalnom dijametri IVC između grupa podijeljenih prema kategorijama BREST skora (*Tabela 39*).

Tabela 39. Distribucija ispitanika prema CVP mjenom aproksimativno prema indeksu kolapsibilnosti i maksimalnom dijametri IVC u odnosu na kategorije BREST skora eksperimentalne i kontrolne grupe.

CVP mjereno aproksimativno prema indeksu kolapsibilnosti i maksimalnom dijametri IVC	BREST skor								p
	Odsutna SI		Moguća SI – nizak rizik		Moguća SI – visok rizik		Prisutna SI		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
CVP eksperimentalna grupa									
Normalan (0-5 mmHg)	12	85,7	8	72,7	5	38,5	0	0,0	0,020*
Intermedijaran (5-10 mmHg)	2	14,3	1	9,1	1	7,7	1	50,0	
Povišen (10-15 mmHg)	0	0,0	2	18,2	7	53,8	1	50,0	
CVP kontrolna grupa									
Normalan (0-5 mmHg)	33	84,6	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0,913*
Intermedijaran (5-10 mmHg)	3	7,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Povišen (10-15 mmHg)	3	7,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	

CVP – centralni venski pritisak, IVC – donja šuplja vena, SI – srčana insuficijencija, *hi-kvadrat test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

5.10. Odnos klasifikacije pacijenata na bazi LUSBI profila naspram mjerenja CVP

Između grupa ispitanika podijeljenih prema kategorijama CVP uočena je značajna razlika ($p=0,001$) u LUSBI profilima. Značajno je veći broj ispitanika eksperimentalne grupe sa povišenim CVP imalo A1 (40%) B2 (20%), AB1 (20%) i B PLAPS (20%) profil u odnosu na ispitanike se normalnim CVP (A1: 4%, B2: 0%; AB1: 0% i B PLAPS: 0%). Ispitanici sa A0 profilom značajno češće su imali normalan CVP (60%), u odnosu na ispitanike sa intermedijarnim (20%) i povišenim CVP (0%). Unutar kontrolne grupe ispitanika nije uočena razlika u LUSBI profilima između grupa podijeljenih prema kategorijama CVP (*Tabela 40*).

Tabela 40. Distribucija ispitanika prema LUSBI profilu u odnosu na kategorije CVP mjerenog aproksimativno prema indeksu kolapsibilnosti i maksimalnom dijametru IVC eksperimentalne i kontrolne grupe.

LUSBI protokol	Kategorije CVP						p
	Normalan		Intermedija ran		Povišen		
	n	%	n	%	n	%	
Kategorije LUSBI eksperimentalne grupe							
A0	15	60,0	1	20,0	0	0,0	0,001*
A1	1	4,0	2	40,0	4	40,0	
B0	1	4,0	0	0,0	0	0,0	
B2	0	0,0	1	20,0	2	20,0	
AB0	7	28,0	1	20,0	0	0,0	
AB1	0	0,0	0	0,0	2	20,0	
C0	1	4,0	0	0,0	0	0,0	
B LAPS	0	0,0	0	0,0	2	20,0	
Kategorije LUSBI kontrolne grupe							
A0	29	85,3	1	33,3	3	100,0	0,054*
AB0	5	14,7	2	66,7	0	0,0	

IVC – donja šuplja vena, SI – srčana insuficijencija, *hi-kvadrat test, p – statistička značajnost, značajne p vrijednosti su boldovane.

6. DISKUSIJA

Ispitanici uključeni u istraživanje su klasifikovani na osnovu starosne strukture u dvije grupe: grupu mlađih ispitanika (37–66 godina) i grupu starijih ispitanika (66–86 godina). Distribucija ispitanika prema starosnoj dobi se pokazala statistički značajnom ($p < 0,001$), pri čemu su ispitanici klasifikovani u eksperimentalnu grupu bili češće starije životne dobi u odnosu na ispitanike klasifikovane u kontrolnu grupu (80% eksperimentalna grupa, naspram 37,5% unutar kontrolne grupe). Pored toga, utvrđeno je da je prosječna starost ispitanika iz eksperimentalne grupe ($70,52 \pm 11,22$ godina) bila statistički značajno veća ($p < 0,001$) u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika ($62,30 \pm 9,22$ godina). Iako je zastupljenost ispitanika ženskog pola bila veća kako u ukupnom broju ispitanika, tako i između ispitivanih grupa, distribucija ispitanika prema polnoj strukturi se nije pokazala statistički značajnom ($p = 0,178$). Distribucija ispitanika na osnovu pušačkog statusa se nije pokazala statistički značajnom. U pogledu distribucije indeksa tjelesne mase, utvrđeno je da je prosječni indeks tjelesne mase bio veći u eksperimentalnoj grupi ispitanika ($BMI = 29,38 \pm 6,30 \text{ kg/m}^2$) u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika ($BMI = 28,81 \pm 4,96 \text{ kg/m}^2$), pri čemu nije uočena statistička značajnost ($p = 0,656$). Razlika u distribuciji kategorija indeksa tjelesne između ispitivanih grupa se takođe nije pokazala statistički značajnom ($p = 0,098$). U odnosu na zastupljenost hroničnih oboljenja, rezultati istraživanja pokazuju statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa u pogledu distribucije hronične opstruktivne bolesti pluća, bronhijalne astme, kardiomiopatije odnosno srčane insuficijencije, a u korist eksperimentalne grupe ispitanika ($p < 0,001$). Između ispitivanih grupa, a u pogledu distribucije arterijske hipertenzije i dijabetes melitusa, nije uočena statistički značajna razlika ($p = 0,576$, odnosno $p = 0,485$). Procijenjena jačina glomerularne filtracije na osnovu Cockcroft Gault formule modifikovane prema indeksu tjelesne mase pokazala je da je značajan procenat (30%) od ukupnog broja ispitanika imao G2 stadij hronične bubrežne bolesti. Između ispitivanih grupa nije utvrđena statistički značajna razlika u pogledu distribucije stadijuma hronične bubrežne bolesti ($p = 0,185$), međutim, utvrđeno je da su ispitanici iz eksperimentalne grupe imali visoko statistički značajno ($p = 0,008$) niže prosječne vrijednosti JGF Cockcroft Gault formule modifikovane prema BMI ($61,72 \pm 24,38 \text{ ml/min}$) u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika ($77,15 \pm 26,05 \text{ ml/min}$). Analiza laboratorijskih vrijednosti elemenata kompletne krvne slike pokazala je da između ispitivanih grupa nema statistički značajne razlike u pogledu prosječnih vrijednosti eritrocita, hematokrita i

trombocita. Međutim, utvrđene su statistički značajne razlike u vrijednostima leukocita i hemoglobina. Ispitanici klasifikovani u eksperimentalnu grupu su imali značajno ($p=0,035$) niže prosječne vrijednosti hemoglobina ($134,85 \pm 25,76$ g/L) u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika ($145,45 \pm 17,61$ g/L). Takođe, ispitanici iz eksperimentalne grupe imali su visoko statistički značajno više prosječne vrijednosti broja leukocita u krvi u odnosu na kontrolnu grupu ($8,84 \pm 2,80 \times 10^9/L$ u odnosu na $7,25 \pm 1,85 \times 10^9/L$; $p=0,004$). U pogledu prosječnih vrijednosti biohemijskih nalaza krvi (uree, kreatinina, glikemije i C reaktivnog proteina) između ispitivanih grupa nisu uočene značajne razlike. Razlika u vrijednostima biohemijskog markera srčane insuficijencije – NT pro BNP-a između ispitanika klasifikovanih u kontrolnu i eksperimentalnu grupu se pokazala statistički značajnom ($p<0,001$). Uočeno je da su ispitanici eksperimentalne grupe imali značajno više prosječne vrijednosti NT pro-BNP u odnosu na ispitanike kontrolne grupe ($2184,57 \pm 5672,14$ pg/ml u odnosu na $179,93 \pm 264,50$ pg/ml). Razlika između ispitivanih grupa, a u pogledu prisustva kardijalnog uzroka bolesti, kao i upućivanja ispitanika na hospitalizaciju se pokazala statistički značajnom. Od ukupnog broja ispitanika, 15% (12 ispitanika) je imalo kardijalni uzrok bolesti, odnosno između ispitivanih grupa odnos je bio 30% naspram 0% ($p<0,001$). Ispitanici iz eksperimentalne grupe su češće upućivani na hospitalizaciju u odnosu na one selektovane u kontrolnu grupu, pri čemu se ta razlika pokazala statistički značajnom ($p=0,003$). Fibrilaciju pretkomora je imalo 13,8% od ukupnog broja ispitanika, značajno češće oni selektovani u eksperimentalnu grupu (22,5%) naspram kontrolne grupe (5%), pri čemu je utvrđena je statistički značajna razlika ($p=0,023$). Analizom komponenti auskultatornog nalaza na plućima uočeno je da je zastupljenost vizinga, oslabljenog ili produženog ekspirijuma bila 27,5% (značajno češće kod ispitanika klasifikovanih u eksperimentalnu grupu, $p<0,001$), odnosno pukota na plućima (6,3% od ukupnog broja ispitanika). Između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika nije uočena statistički značajna razlika u prosječnim vrijednostima sistolnog, dijastolnog i srednjeg arterijskog pritiska. Međutim, uočeno je da su ispitanici iz eksperimentalne grupe imali značajno ($p<0,001$) niže prosječne vrijednosti SpO_2 ($94,42 \pm 2,01\%$) u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika ($96,30 \pm 1,52\%$), što je u skladu sa prisustvom simptoma i znakova bolesti. Ultrazvučnim pregledom pluća utvrđeno je da više od polovine ukupnog broja ispitanika uključenih u istraživanje (68,8%) nije imalo sonografske abnormalnosti, odnosno ultrazvučni nalaz je odgovarao A plućnom profilu. Pored toga, 22,5% ispitanika uključenih u istraživanje je imalo AB profil, 2,5% ispitanika B PLAPS, odnosno 1,3% ispitanika C profil. Navedeni podaci govore u prilog opravdanosti i

potrebe za integracijom drugih parametara (procjena centralnog venskog pritiska aproksimativno preko dijametara donje šuplje vene, odnosno BREST skora kao parametra za procjenu plućne i sistemske kongestije, kao i činilaca rizika za srčanu insuficijenciju). To nam omogućava registrovanje subkliničkih slučajeva (A profil, AB profil=91,3% ispitanika), to jest onih kod kojih u trenutku pregleda nisu u potpunosti razvijene promjene koje govore u prilog intersticijalnog plućnog sindroma (B profil). Između ispitivanih grupa je uočena statistički značajna razlika ($p=0,039$) u distribuciji ultrazvučnih profila pluća (LUS profili). Ispitanici uključeni u eksperimentalnu grupu značajno manjom učestalošću su imali A profil (55% u odnosu na 82,5%), a češće su imali B profil (10% u odnosu na 0%), AB profil (27,5% u odnosu na 17,5%) i B PLAPS profil (5% u odnosu na 0%) u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika. Takva distribucija ultrazvučnih profila pluća je u skladu sa prisustvom odnosno odsustvom manifestne bolesti. Naime, A ultrazvučni profil pluća kod asimptomatskih ispitanika označava odsustvo plućne bolesti, odnosno kod ispitanika sa postojećim opstruktivnim sindromom (HOBP, astma) ukazuje na odsustvo alveolarnog ili intersticijalnog supstrata kao osnove za akutizaciju navedenih opstruktivnih sindroma. U slučaju da se radi o inflamaciji pluća koja zahvata alveole ili intersticijum, profil ultrazvučnog pregleda se mijenja u AB, odnosno B profil. Iz navedenog razloga simptomatski ispitanici su u većem procentu imali sonografske profile koji predstavljaju supstrat bolesti pluća i/ili odraz srčane slabosti na plućnom parenhimu. *Lichenstein* i saradnici su utvrdili da ultrazvuk pluća u poređenju sa kompjuterizovanom tomografijom (CT) toraksa, a u pogledu patologija kao što su pleuralna efuzija, pneumotoraks, konsolidacija pluća ili intersticijalni plućni sindrom pokazuje senzitivnost i specifičnost u rasponu od 90-100%. Zaključuju da BLUE (*Bedside Lung Ultrasound in Emergency*) protokol i njegova adaptacija kod pacijenata sa akutnom cirkulatornom insuficijencijom (*FALLS protokol*) mogu biti alternativa ehokardiografiji kod lošeg dijagnostičkog prozora ispitanika [23, 191]. Analiza pojedinačnih komponenti BREST skora je pokazala svrsishodnost implementacije BREST skora u definisanje profila LUSBI protokola, iz razloga što se distribucija najvećeg broja varijabli skora između ispitivanih grupa pokazala statistički značajnom. Starosna struktura ispitanika nam govori da je statistički značajno ($p<0,001$) više ispitanika eksperimentalne grupe u odnosu na kontrolnu grupu imalo više od 65 godina (82,5% u odnosu na 42,5%). Pored toga, utvrđena je statistički značajna razlika ($p<0,001$) distribucije sledećih varijabli BREST skora između ispitivanih grupa, a u korist eksperimentalne grupe: iznenadna dispneja (70% u odnosu na 0%), početak simptoma noću (60% u odnosu na 0%),

ortopneja (40% u odnosu na 0%), ranija epizoda srčane slabosti (35% u odnosu na 5%), HOBP (40% u odnosu na 0%). Takođe, između ispitivanih grupa uočena je statistički značajna razlika i u pogledu prisustva inspiratornih pukota na plućima (20% u odnosu na 0%; $p=0,003$), tjestastih otoka potkoljenica (22,5% u odnosu na 0%; $p=0,001$) i prisustva fibrilacije/flatera pretkomora (25% u odnosu na 5%; $p=0,012$). U pogledu distribucije varijabli kao što su EKG abnormalnost ST segmenta i prisustva ranijeg infarkta miokarda, razlika između ispitivanih grupa nije uočena. Distribucija ispitanika u kategorije BREST skora sa prisutnom, odsutnom, mogućom kongestijom niskog i visokog rizika se pokazala potpuno opravdanom, te je utvrđena statistički značajna razlika navedenih kategorija unutar ispitivanih grupa ($p<0,001$). Ispitanici selektovani u eksperimentalnu grupu su statistički značajno više ($p<0,001$) u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika imali nizak rizik za srčanu insuficijenciju (27,5% u odnosu na 2,5%), visok rizik (32,5% u odnosu na 0%) i prisutnu srčanu insuficijenciju (5% u odnosu na 0%). Razlika u numeričkoj vrijednosti BREST skora između ispitivanih grupa se pokazala statistički značajnom ($4,47\pm2,60$ eksperimentalna u odnosu na kontrolnu grupu $1,00\pm0,98$; $p<0,001$). I pored statistički značajne razlike u distribuciji BREST skora unutar ispitivanih grupa, značajan broj simptomatskih ispitanika je bio selektovan unutar „sive zone” (intermedijaran skor). *Tahar C.* je zajedno sa saradnicima uočio visoku senzitivnost i specifičnost BREST i PREDICA skorova kongestije u kategorijama ispitanika selektovanih kao odsutna odnosno prisutna akutna srčana slabost – AHF (5,7% naspram 2,6% učestalosti AHF za kategoriju niskog rizika navedenih skorova, odnosno 79,1% naspram 82,4% za ispitanike selektovane u kategoriju prisutne AHF) [12, 192]. Kao i u aktuelnom istraživanju, problem je nastao kod ispitanika unutar sive zone, zbog čega je i BREST skor integrisan u LUSBI protokol. Analizom profila LUSBI protokola uočena je statistički značajna razlika u distribuciji unutar ispitivanih grupa ($p=0,003$). Eksperimentalna grupa ispitanika je značajno češće imala sledeće profile: A1 profil (17,5% u odnosu na 0%), B0 profil (2,5% u odnosu na 0%), B2 profil (7,5% u odnosu na 0%), AB0 profil (20% u odnosu na 17,5%), AB1 profil (5% u odnosu na 0%), C0 profil (2,5% u odnosu na 0%) i B PLAPS 2 profil (5% u odnosu na 0%). Numeričke vrijednosti koje su u opisu profila LUSBI protokola imaju za cilj da jasnije ukažu na prirodu uzroka bolesti ili odsustva bolesti. *D. Lichtenstein* je sa saradnicima kreirao LUS profile koje prevashodno determiniše prisustvo/odsustvo klizanja pleure, B linija (broja i distribucije) u kontekstu hemodinamskog plućnog edema. Međutim, mnogi pacijenti kod kojih nije došlo do punjenja intersticijuma i alveola transudatom iz plućnih kapilara, odnosno oni sa desnostranom srčanom

slabošću (odsutna plućna kongestija) neće imati obilježje u formi B profila, i kao takvi mogu biti negativno selektovani, što daje reperkusiju na terapiju i ishod bolesti. Numeričke vrijednosti uz profile novoformiranog LUSBI protokola imaju zadatak da identifikuju takve ispitanike. Prethodno navedena potreba za integracijom dodatnih varijabli u ultrazvučne profile pluća, a koji bi bili odraz cirkulatorne insuficijencije, može se protumačiti i u kontekstu FALLS (*Fluid Administration Limited by Lung Sonography*) protokola. Naime, *Lichtenstein D.* je zajedno sa saradnicima, pored bazičnih saznanja o morfologiji ultrazvučnih promjena na plućima, utvrdio da nizak plućni arterijski okluzivni pritisak (*wedge pritisak*) <18 mmHg pozitivno korelira sa A profilom odnosno A/B plućnim profilom. Pored toga, zaključili su da se porastom vrijednosti *wedge* pritiska >18 mmHg očekuje pojavljivanje prvih B linija [191]. Aktuelno istraživanje daje nova saznanja o navedenim tvrdnjama, obzirom da je i u odsustvu signifikatnog porasta plućnog arterijskog okluzivnog pritiska (samim tim i B profila), registrovan značajan porast biohemijskog markera srčane insuficijencije (NT pro-BNP za A1 profil LUSBI protokola $2974,98 \pm 921,13$ pg/ml; za AB1 profil $4291,35 \pm 163,07$ pg/ml). Navedene tvrdnje ukazuju na doprinos procjene IVC i BREST skora ultrazvučnim karakteristikama plućnih profila ispitanika sa dispnejom. Ultrazvučna mjerenja dijametara donje šuplje vene su poslužila kao osnov za procjenu centralnog venskog pritiska. Analizom rezultata navedenih mjerenja uočava se statistički značajna razlika ($p < 0,001$) između ispitivanih grupa, a u pogledu prosječnih vrijednosti ekspiratornog (maksimalnog) dijametra donje šuplje vene ($17,60 \pm 6,44$ mm, u odnosu na ispitanike iz kontrolne grupe; $13,40 \pm 4,26$ mm). Navedena razlika govori u prilog višeg centralnog venskog pritiska unutar eksperimentalne grupe ispitanika, što je u skladu sa manifestnom srčanom insuficijencijom. Analizom rezultata inspiratornog (minimalnog) dijametra donje šuplje vene, uočava se statistički značajna razlika u prosječnim vrijednostima između ispitivanih grupa ($7,89 \pm 6,76$ mm eksperimentalna, odnosno $5,15 \pm 3,29$ mm kontrolna grupa, $p = 0,024$). Značaj dobijenih rezultata je prevashodno u pogledu mjerenja indeksa kolapsibilnosti donje šuplje vene. Za razliku od navedenog, pojedinačne vrijednosti maksimalnog dijametra donje šuplje vene mogu i u odsustvu poznatog indeksa kolapsibilnosti VCI biti signifikantan indikator visine centralnog venskog pritiska (maksimalan dijametar iznad 21 mm), što je u skladu sa dosadašnjim saznanjima iz dostupnih istraživanja. U pogledu distribucije vrijednosti indeksa kolapsibilnosti donje šuplje vene, između ispitivanih grupa nije utvrđena statistički značajna razlika ($p = 0,805$), iako su prosječne vrijednosti indeksa kolapsibilnosti donje šuplje vene unutar eksperimentalne grupe bile

nešto niže ($59,75 \pm 22,93\%$) u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika ($62,52 \pm 17,38\%$). Dobijeni rezultati govore u prilog većeg doprinosa maksimalnog dijametara donje šuplje vene visini centralnog venskog pritiska nego samog indeksa kolapsibilnosti, čije vrijednosti pored navedenog determinišu i sam disajni napor koji prati respiratorni ciklus (varijabla koja se razlikuje od udaha do udaha kod pacijenata koji spontano dišu, za razliku od mehanički ventilisanih pacijenata koji imaju zadane vrijednosti pritisaka tokom respiratornog ciklusa). Slične rezultate daju i najaktualnija istraživanja na temu odnosa dijametara donje šuplje vene, indeksa kolapsibilnosti iste prema centralnom venskom pritisku. Analizom rezultata istraživanja uočava se da ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u pogledu procjene postojanja kardijalnog porijekla tegoba zasnovane na indeksu kolapsibilnosti donje šuplje vene (11 ispitanika - 27,5% za eksperimentalnu, odnosno 5 ispitanika - 12,5% za kontrolnu grupu; $p=0,094$). Analizom distribucije srčanog popuštanja između ispitivanih grupa uočava se statistički značajna međugrupna razlika na osnovu procjene zasnovane na maksimalnom dijametri donje šuplje vene (u kontrolnoj grupi je registrovano 14 ispitanika - 35%, u odnosu na 3 ispitanika eksperimentalne grupe - 7,5%; $p=0,003$). *Parenti* i saradnici su analizom korelacije centralnog venskog pritiska sa neinvazivnim mjerenjem dijametara donje šuplje vene (kao i unutrašnje jugularne vene - IJV u odsustvu mogućnosti vizuelizacije VCI) uočili slična zapažanja. Naime, ukazuje se na visok stepen pozitivne korelacije dijametara VCI i IJV sa centralnim venskim pritiskom, prevashodno u opsegu niskog do intermedijarno povišenog CVP ($p=0,002$; $r=0,35$). U skladu sa rezultatima aktuelnog istraživanja, *Parenti* i saradnici ukazuju na manji značaj aproksimativno procijenjenog indeksa kolapsibilnosti centralnom venskom pritisku, za razliku od maksimalnog dijametara VCI [193].

U kontekstu naizmjenične ultrazvučne analize donje šuplje vene i unutrašnje jugularne vene naspram invazivnog mjerenja centralnog venskog pritiska, *Muhamad N.* i saradnici su također ukazali na visok stepen pozitivne korelacije navedenih varijabli, pri čemu je za maksimalan (*end-ekspiratorni*) dijametar donje šuplje vene dobijena r vrijednost iznosila 0,74, odnosno p vrijednost $< 0,001$ [194]. *Yamamoglu* i saradnici su ispitivali učinkovitost promjena dijametara donje šuplje vene mjerenog ultrazvukom (minimalnog i maksimalnog dijametara), kao činilaca koji predisponiraju potrebu za hospitalizacijom pacijenata sa akutnom dekompenzovanom srčanom slabošću, odnosno indikatora volumnog stanja vaskularne mreže pacijenata kao i efekata diuretske terapije. Rezultati su pokazali veoma mali doprinos promjena minimalnog dijametara donje šuplje vene odluci za hospitalizaciju (senzitivnost 65%, specifičnost 64%). Za razliku od promjena

maksimalnog dijametra donje šuplje vene, koji se pokazao kao izvrstan prediktor promjena u volumnom statusu pacijenata sa akutnom srčanom slabošću (cc 0,802) [195]. Na učinkovitost neinvazivne procjene CVP naspram sonografske analize velikih venskih sudova (VCI, unutrašnje jugularne vene, ali i femoralne vene) ukazali su i *Cho J.* i saradnici. Oni su ispitali mogućnost sonografskog mjerenja femoralne vene kao alternativnog načina procjene visine centralnog venskog pritiska, a u odsustvo mogućnosti procjene donje šuplje vene zbog otežane sonografske vizuelizacije. Rezultati pomenutog istraživanja su bili slični prethodnim, odnosno pokazali su visok stepen korelacije između dijametra femoralne vene i centralnog venskog pritiska, pri čemu je p vrijednost bila $<0,001$. Utvrđeno je da dijametar femoralne vene manji ili jednak 0,8 cm visoko korelira sa centralnim venskim pritiskom vrijednosti <10 cm vodenog stuba. *AUC (Area Under the Curve)* je iznosila 0,894, a interval povjerenja (*Confidence Interval - CI*) 95%. Vrijednosti dijametra femoralne vene manje ili jednake 0,7 cm su se pokazale kao najbolji indikator niskog centralnog venskog pritiska, sa 95%-tnim intervalom povjerenja, odnosno *AUC* 0,97. Izmjereni dijametar femoralne vene veći ili jednak 1 cm je označen kao prediktor visokog centralnog venskog pritiska (CVP preko 12 cm vodenog stuba), interval povjerenja 95%, *AUC* 0,80. Dijametar femoralne vene veći ili jednak 1,2 cm imao je najveću specifičnost (94%) za visok CVP. Međuopservatorska varijabilnost u izmjenom dijametri femoralne vene je bila $8,3 \pm 7,2\%$ [196]. Distribucija kategorija centralnog venskog pritiska aproksimativno izračunatog na osnovu maksimalnog dijametra donje šuplje vene i indeksa kolapsibilnosti iste pokazuje statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa ($p=0,050$). Unutar eksperimentalne grupe ispitanika značajno veća zastupljenost je uočena za kategoriju povišenog centralnog venskog pritiska (25% naspram 7,5% u kontrolnoj grupi), odnosno intermedijarno povišenog centralnog venskog pritiska (12,5% naspram 7,5% za kontrolnu grupu). Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima distribucije srčane insuficijencije unutar ispitivanih grupa. Analiza vrijednosti rezultata NT pro-BNP unutar eksperimentalne grupe pokazuje statistički značajne razlike u pogledu distribucije izmjerenih vrijednosti naspram LUS profila. Prema istim, ispitanici sa B PLAPS profilom imali su visoko statistički značajno više prosječne vrijednosti NT pro-BNP ($20159,00 \pm 2200,00$ pg/ml) u odnosu na ispitanike sa A profilom ($1141,29 \pm 1962,24$ pg/ml), B profilom ($2273,00 \pm 2604,98$ pg/ml), C profilom ($257,80 \pm 142,13$ pg/ml) i AB profilom ($1146,06 \pm 1652,71$ pg/ml); $p < 0,001$. Potpuno je očekivana značajno povišena vrijednost biohemijskog markera srčane insuficijencije kod ispitanika koji imaju B/B PLAPS ultrazvučni profil, jer se radi o manifestnoj srčanoj

insuficijenciji (plućna kongestija). Međutim, postojanje povišenih vrijednosti NT pro-BNP kod ispitanika sa A ili AB profilom govori o mogućnosti identifikacije srčane slabosti u odusustvo potpune plućne kongestije (sa ili bez pleuralnog izliva - B/B PLAPS profil). Time se još jednom potvrđuje značaj dijagnostičko-terapijskog protokola kreiranog ovim istraživanjem (LUSBI), jer integracija BREST skora i aproksimativno procijenjenog centralnog venskog pritiska omogućava stratifikaciju rizika za postojanje srčane slabosti kod, u datom trenutku, odsutne klinički manifestne srčane insuficijencije. Samim tim, broj negativno selektovanih ispitanika (svi oni sa A, AB LUS profilom) se značajno smanjuje. Iako je unutar kontrolne grupe ispitanika utvrđena statistički značajna razlika ($p=0,027$) u distribuciji vrijednosti NT pro-BNP između LUS profila (A profil $188,61 \pm 95,12$ pg/ml, odnosno AB profil $139,01 \pm 10,62$ pg/ml), same vrijednosti su se kretale značajno ispod *cutoff* vrijednosti za isključivanje srčane insuficijencije (300 pg/ml), te utvrđene vrijednosti kao takve nemaju značajnu kliničku implikaciju u pogledu srčane insuficijencije. Analizom distribucije vrijednosti NT pro-BNP unutar eksperimentalne grupe ispitanika na osnovu BREST skora (stratifikacija rizika za odsutnu, prisutnu, moguću srčanu insuficijenciju niskog i visokog rizika), uočavaju se visoko statistički značajno više prosječne vrijednosti NT pro-BNP kod ispitanika selektovanih u kategoriju visokog rizika za srčanu insuficijenciju ($5248,06 \pm 1212,02$ pg/ml), u odnosu na ispitanike sa odsutnom srčanom insuficijencijom ($212,67 \pm 164,11$ pg/ml; $p<0,001$), mogućom srčanom insuficijencijom niskog rizika ($1185,87 \pm 557,43$ pg/ml; $p<0,001$) i prisutnom srčanom insuficijencijom ($1568,00 \pm 452,03$ pg/ml; $p<0,001$). Takođe, kategorizacija rizika za srčanu insuficijenciju procijenjenu BREST skorom se pokazala bitnom u poređenju ispitanika selektovanih u kategorije prisutne/odsutne srčane insuficijencije (maksimalan skor viši od 9 bodova, odnosno manji od 2 boda), pri čemu su ispitanici sa prisutnom srčanom insuficijencijom imali statistički značajno više prosječne vrijednosti NT pro-BNP ($p<0,001$). U pogledu prosječnih vrijednosti NT pro-BNP, između ispitanika selektovanih u kategoriju odsutne srčane insuficijencije naspram moguće srčane insuficijencije niskog rizika prema BREST skor, nije uočena statistički značajna razlika. Unutar kontrolne grupe ispitanika prosječne vrijednosti NT pro-BNP su se kretale u skladu sa referentnim za isključivanje srčane insuficijencije (300 pg/ml), te u kategoriji ispitanika sa odsutnom/mogućom srčanom insuficijencijom niskog rizika prema BREST skor su iznosile $183,02 \pm 141,13$ pg/ml, odnosno $59,00 \pm 22,21$ pg/ml. Distribucija vrijednosti NT pro-BNP u eksperimentalnoj grupi pokazuje statistički značajnu razliku između pojedinačnih profila LUSBI

protokola. Uočava se da su ispitanici selektovani u grupu B PLAPS imali značajno veće prosječne vrijednosti NT pro-BNP ($20159,00 \pm 3114,02$ pg/ml) u odnosu na ispitanike grupe sa A0 profilom ($393,78 \pm 121,22$ pg/ml; $p < 0,001$), A1 profilom ($2974,98 \pm 921,13$ pg/ml; $p < 0,001$), B0 profilom ($277,01 \pm 192,97$ pg/ml; $p < 0,001$), B2 profilom ($2938,33 \pm 1712,11$ pg/ml; $p < 0,001$), AB0 profilom ($250,87 \pm 91,03$ pg/ml; $p < 0,001$), AB1 profilom ($4291,35 \pm 163,07$ pg/ml; $p < 0,001$) i C0 profilom ($257,80 \pm 83,73$ pg/ml; $p < 0,001$). Analizom vrijednosti biohemijskog markera srčane insuficijencije u grupama ispitanika koje imaju negativan BREST skor i nizak centralni venski pritisak (A0, AB0, C0, B0 profili), jasno se uočava doprinos ovih varijabli za negativnu selekciju ispitanika, odnosno isključivanje srčane insuficijencije (uočeno je da su prosječne vrijednosti NT pro-BNP bile veće u grupi sa A1 profilom u odnosu na A0 profil; $p < 0,001$, B0 profil; $p < 0,001$). Pored toga, veoma je važno naglasiti doprinos navedenih varijabli u selekciji ispitanika sa srčanom insuficijencijom, prevashodno kada se radi o ultrazvučnim profilima koji nisu obilježje hemodinamskog intersticijalnog sindroma - A1, AB1 profil (vrijednosti NT pro-BNP bile su veće u grupi sa AB1 profilom u odnosu na AB0; $p < 0,001$, i C0 profil; $p < 0,001$). Primjena aktuelnih saznanja o ulozi ultrazvuka pluća u kliničkoj evaluaciji pacijenata sa srčanom slabošću bi imala za posljedicu negativnu selekciju takvih ispitanika, što nam govori o značaju novoformiranog LUSBI protokola u pogledu smanjenja broja lažno negativnih slučajeva, te mogućnosti otkrivanja subkliničkih formi bolesti, odnosno pacijenata sa nepotpuno razvijenom/odsutnom plućnom kongestijom. Očekivano visoke vrijednosti NT pro-BNP kod ispitanika selektovanih u grupe sa B PLAPS (intersticijalni sindrom uz pleuralnu efuziju) i B2 profilom (intersticijalni sindrom uz pozitivne obe varijable-BREST skor, povišen CVP) su u skladu sa podacima iz dosadašnjih istraživanja. Međutim, treba shvatiti da B profil može biti obilježje i nehemodinamskog intersticijalnog sindroma (nakupljanje tečnosti u intersticijumu pluća, sa ili bez plueralnog izliva), pri čemu se analizom varijabli dodatih ultrazvučnom profilu (BREST skor, analiza CVP) donosi odluka o potrebi za utvrđivanju biohemijskog markera srčane slabosti (pozitivna bar jedna varijabla) ili u slučaju negativnosti obe varijable donosi odluka o postojanju nehemodinamskog intersticijalnog sindroma - atipična intersticijalna pneumonija (vrijednosti NT pro-BNP u grupi sa B2 profilom bile su veće u odnosu na B0 profil; $p < 0,001$, AB0 profil; $p < 0,001$, odnosno vrijednosti NT pro-BNP bile su veće u grupi sa AB1 profilom u odnosu na AB0 profil; $p < 0,001$, i C0 profil; $p < 0,001$). Unutar kontrolne grupe asimptomatskih ispitanika nije uočena statističkih značajna razlika u prosječnim vrijednostima NT pro-BNP unutar pojedinačnih LUSBI profila, što

je u skladu sa obilježjima samih profila koji isključuju srčanu insuficijenciju (moguća asimptomatska opstruktivna bolest pluća, uredan klinički nalaz), odnosno dosadašnjim saznanjima koja proizilaze iz kliničke integracije ultrazvuka pluća. Analizom distribucije vrijednosti biohemijskog markera srčane insuficijencije, NT pro-BNP, uočava se statistički značajna razlika unutar eksperimentalne grupe ispitanika (prisutni simptomi u vidu gušenja), $p < 0,001$. Oni ispitanici kod kojih su registrovane vrijednosti indeksa kolapsibilnosti donje šuplje vene bile do 50%, imali su prosječne vrijednosti NT pro-BNP $5117,00 \pm 2200$ pg/ml. To nam govori u prilog manifestne srčane insuficijencije kao osnove za postojanje navedenih tegoba. Utvrđene vrijednosti su značajno više od graničnih *cutoff* vrijednosti za ispitanike svih starosnih struktura, uključujući i ispitanike koji su selektovani u grupu starijih (*cutoff* vrijednosti iznad 900pg/ml za dob 75 godina i starije). Unutar kontrolne grupe ispitanika nije uočena statistički značajna razlika u izmjenjenim vrijednostima NT pro-BNP naspram izmjenjenog indeksa kolapsibilnosti donje šuplje vene. Obzirom da se radilo o asimptomatskim ispitanicima, kod kojih LUS profili i BREST skor nisu govorili u prilog srčane insuficijencije, utvrđeni rezultati su u skladu sa LUSBI protokolom. Ispitanici iz kontrolne grupe sa indeksom kolapsibilnosti do 50% imali su prosječne vrijednosti NT pro-BNP od $171,06 \pm 148,62$ pg/ml, dok su ispitanici sa indeksom kolapsibilnosti većim od 50% imali prosječne vrijednosti NT pro-BNP od $183,29 \pm 299,19$ pg/ml. Navedene vrijednosti su ispod *cutoff* vrijednosti za isključivanje srčane insuficijencije unutar svih starosnih struktura, što je u skladu sa podacima iz literature. Analizom distribucije numeričkih vrijednosti NT pro-BNP za eksperimentalnu grupu ispitanika, unutar različitih kategorija CVP aproksimativno mjerenog prema maksimalnom dijametri donje šuplje vene i indeksu kolapsibilnosti iste, uočava se statistički značajna razlika naspram izmjenjenom centralnom venskom pritisku. Ispitanici eksperimentalne grupe sa povišenim CVP ($6277,06 \pm 3201,22$ pg/ml) imali su značajno više vrijednosti NT pro-BNP u odnosu na ispitanike sa intermedijarnim ($1434,38 \pm 1272,31$ pg/ml; $p < 0,001$) i normalnim CVP ($697,61 \pm 1708,37$ pg/ml; $p < 0,001$). Razlika u vrijednostima NT pro-BNP između grupe sa normalnim i intermedijarnim CVP nije uočena. Analizom vrijednosti NT pro-BNP unutar kontrolne grupe ispitanika nije uočena statistički značajna razlika naspram visine centralnog venskog pritiska, jer unutar iste nisu registrovani ispitanici za povišenim centralnim venskim pritiskom, niti manifestnom srčanom slabošću. Izmjerene vrijednosti su u skladu sa podacima iz literature. Uvidom u distribuciju različitih ultrazvučnih profila pluća (LUS profili) unutar ispitivanih grupa nisu uočene statistički značajne razlike u odnosu na indeks tjelesne mase,

$p=0,087$. To nam govori u prilog dominantnog uticaja oboljenja srca i pluća na karakteristike ultrazvučnih obrazaca, te da je tehnika ultrazvučnog pregleda pluća i pleure bila optimalna. Navedeni rezultati su u skladu aktuelnim saznanjima o doprinosu različitog indeksa tjelesne mase na sonografske karakteristike pluća i pleure. Unutar kontrolne grupe ispitanika takođe nije uočena statistički značajna razlika u distribuciji LUS profila naspram različitom BMI, $p=0,206$. Uticaj različitog indeksa tjelesne mase na kategorije BREST skora (odsutna, moguća, prisutna srčana insuficijencija) unutar ispitivanih grupa nije pokazao statistički značajne razlike, za eksperimentalnu grupu $p=0,852$, za kontrolnu grupu $p=0,457$. Obzirom da indeks tjelesne mase nije varijabla integrisana u BREST skor (*congestion score indeks*), dobijeni rezultati su očekivani i u skladu sa podacima iz literature. Uticaj različitog indeksa tjelesne mase na strukturu profila LUSBI protokola se nije pokazao statistički značajnim, $p=0,278$ za eksperimentalnu, odnosno $p=0,206$ za kontrolnu grupu. Dobijeni rezultati govore u prilog dominantnog uticaja morfologije plućnih promjena, stepena plućne i sistemske kongestije (kao i činilaca rizika za srčanu slabost), te volumnog statusa ispitanika strukturi profila LUSBI protokola. To je od velikog značaja, obzirom da je svrha navedenog protokola identifikacija znakova oboljenja srca i pluća, a indeks tjelesne mase (prevashodno visok) može da da negativan doprinos „imitirajući" znakove i simptome srčane slabosti ili respiratornog distresa (gušenje, teško disanje, gubitak snage). Pored toga, uvidom u rezultate mjerenja dijametara donje šuplje vene i indeksa kolapsibilnosti iste, nije utvrđen značajan doprinos različitog indeksa tjelesne mase (gojazni/odsustvo gojaznosti) unutar ispitivanih grupa, što je u skladu sa prethodno izrečenim tvrdnjama. Analizom vrijednosti NT pro-BNP unutar eksperimentalne grupe ispitanika uočava se statistički značajna razlika unutar različitih kategorija indeksa tjelesne mase. Ispitanici koji su bili gojazni prema BMI ($3207,55 \pm 1217,73$ pg/ml) imali su visoko statistički značajno više prosječne vrijednosti NT pro-BNP u odnosu na ispitanike koji su bili pothranjeni ($534,21 \pm 121,32$ pg/ml; $p < 0,001$), imali normalnu tjelesnu težinu ($1090,29 \pm 812,13$ pg/ml) i koji su imali prekomjernu tjelesnu težinu ($1711,97 \pm 1051,23$ pg/ml; $p < 0,001$). Takođe, ispitanici sa prekomjernom tjelesnom težinom imali su značajno više ($p < 0,050$) prosječne vrijednosti NT pro-BNP u odnosu na pothranjene ispitanike. Navedeni rezultati su u skladu sa hipotezom o smanjenju broja NP (*Natriuretic Peptide*) clearance receptora na adipocitima kod ispitanika sa višim indeksom tjelesne mase, odnosno u skladu sa podacima iz literature. Obzirom da su numeričke vrijednosti u grupi asimptomatskih ispitanika bile inicijalno niske, nije utvrđen statistički značajan doprinos unutar različitih kategorija indeksa

tjelesne mase za kontrolnu grupu ispitanika. *Tuan M.* i saradnici ukazuju na postojanje negativne korelacije između indeksa tjelesne mase (BMI) i NT pro-BNP ($r = -0,29$; $p < 0,001$). I pored toga, ne treba zanemariti doprinos drugih činilaca koji daju značajan doprinos interpretaciji numeričkih vrijednosti NT pro-BNP, prevashodno procijenjene jačine glomerularne filtracije, odnosno stepena oštećenja srčanog mišića – ejekciona frakcija lijeve komore $\leq 40\%$, NYHA klasa III-IV [197].

Scrutinio i saradnici ukazuju da, iako se očekuju niže prosječne vrijednosti NT pro-BNP u kategoriji gojaznih ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), gojaznost nije povezana sa manjim rizikom od smrti pacijenata sa srčanom slabošću, te NT pro-BNP ostaje jak nezavisan prognostički činilac mortaliteta za sve kategorije indeksa tjelesne mase [198]. Doprinos stepena oštećenja bubrežne funkcije, u formi stadijuma hronične bubrežne slabosti, pokazao se statistički značajnim unutar obe grupe ispitanika. Unutar eksperimentalne grupe ispitanika, oni ispitanici sa G5 stadijumom hronične bolesti bubrega imali su značajno više prosječne vrijednosti NT pro-BNP ($7800,21 \pm 2252,07 \text{ pg/ml}$) u odnosu na ispitanike sa G1 ($1416,55 \pm 1952,39 \text{ pg/ml}$; $p < 0,001$), G2 ($991,29 \pm 1674,84 \text{ pg/ml}$; $p < 0,001$), G3a ($1021,94 \pm 1310,78 \text{ pg/ml}$; $p < 0,001$), G3b ($1670,46 \pm 2174,59 \text{ pg/ml}$; $p < 0,001$) i G4 stadijumom ($331,8,63 \pm 4676,72 \text{ pg/ml}$; $p < 0,001$) hronične bubrežne bolesti. Unutar kontrolne grupe ispitanika, uočava se da su ispitanici sa G3b stadijumom hronične bubrežne bolesti imali značajno više prosječne vrijednosti NT pro-BNP ($530,45 \pm 737,63 \text{ pg/ml}$) u odnosu na ispitanike sa G1 ($160,01 \pm 168,42 \text{ pg/ml}$; $p < 0,001$), G2 ($119,58 \pm 92,37 \text{ pg/ml}$; $p < 0,001$) i G3a ($166,10 \pm 132,17 \text{ pg/ml}$; $p < 0,001$) stadijumom hronične bubrežne bolesti. To nam, za razliku od doprinosa različitog indeksa tjelesne mase, govori da ipak bubrezi imaju ključnu ulogu u eliminaciji natriuretskih peptida unutar obaju grupa ispitanika. Navedena zapažanja su u skladu sa podacima iz literature. Unutar eksperimentalne grupe, utvrđen je statistički značajan doprinos procijenjene jačine glomerularne filtracije (JGF) vrijednostima natriuretskih peptida (statistički značajna negativna srednje jaka korelacija; $r = -0,363$; $p = 0,021$ između JGF i NT pro-BNP). Značajna korelacija između JGF i vrijednosti NT pro-BNP u kontrolnoj grupi ispitanika nije uočena, $r = -0,279$; $p = 0,082$. Navedena konstatacija se može racionalno objasniti odsustvom uznapredovale hronične bubrežne bolesti (G4, G5 stadijum) unutar kontrolne grupe ispitanika.

Bruch i saradnici ukazuju na to da, iako postoji visok stepen negativne korelacije u odnosu JGF i vrijednosti NT pro-BNP ($r = 0,32$; $p < 0,001$), kod pacijenata sa prisutnom ili odsutnom hroničnom bubrežnom bolešću vrijednosti NT pro-BNP ostaju nezavisan prediktor morbiditeta i mortaliteta od srčane insuficijencije. U grupi ispitanika sa prisutnom hroničnom bubrežnom bolešću,

vrijednosti NT pro-BNP >1474 pg/ml su bile prediktor lošijeg ishoda u odnosu na niže vrijednosti NT pro-BNP. Identična zapažanja se odnose na grupu ispitanika bez hronične bubrežne bolesti, čime se potvrđuje gore navedeno zapažanje [199]. Ako bismo napravili analizu uticaja BREST skora (*congestion score index*) kao indikatora srčane insuficijencije, uočavaju se značajne razlike između novoformiranog protokola (LUSBI) i bazičnih LUS profila. Unutar eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika nisu uočene statistički značajne razlike na bazi klasifikacije prema različitom BREST skorom, a u pogledu LUS profila ($p=0,393$; $p=0,641$). Međutim, analizom distribucije LUSBI profila unutar različitog opsega BREST skora, unutar eksperimentalne grupe ispitanika se uočava statistički značajna razlika ($p=0,043$). Značajno je veći broj ispitanika eksperimentalne grupe sa odsutnom srčanom insuficijencijom imalo A0 profil (64,3%) i AB0 profil (35,7%), dok su A1 (50%) i B profil (50%) bili češći kod ispitanika sa prisutnom srčanom insuficijencijom. AB1 (15,4%) i C0 profil (7,7%) su bili češći kod ispitanika sa visokim rizikom od srčane insuficijencije, dok je B PLAPS profil bio čest kod ispitanika sa niskim (9,1%) i visokim rizikom (7,7%) od srčane insuficijencije. Unutar kontrolne grupe ispitanika nije uočena razlika u LUS profilima između grupa podijeljenih prema kategorijama BREST skora. Uočene razlike nam govore o superiornosti novoformiranog LUSBI protokola, mogućnosti registrovanja srčane slabosti u odsustvu potpune kongestije pluća, odnosno visoke specifičnosti profila LUSBI protokola sa negativnim BREST skorom (A0, AB0 profili). Uticaj BREST skora na ultrazvučna mjerenja donje šuplje vene pokazuju značajan doprinos prisutne/odsutne srčane insuficijencije na osnovu BREST skora maksimalnom dijametri donje šuplje vene - indikator CVP ($21,85 \pm 6,69$ mm za prisutnu u odnosu na $13,82 \pm 3,28$ mm za odsutnu srčanu insuficijenciju; $p=0,004$). Unutar kontrolne grupe ispitanika uticaj prisutne/odsutne srčane insuficijencije na osnovu BREST skora nije pokazao statistički značaj interpretaciji maksimalnog dijametra donje šuplje vene. U skladu sa navedenim doprinosom maksimalnom IVC dijametri, ostvaruje se i uticaj klasifikacije na bazi BREST skora indeksu kolapsibilnosti donje šuplje vene. Oni ispitanici koji su klasifikovani u kategoriju prisutne srčane insuficijencije imali su VCI CI do 50% (govori u prilog srčane slabosti), a samo 7,1% ispitanika koji su prema BREST skorom imali odsutnu srčanu insuficijenciju (BREST skor do 2 boda) imali su VCI CI do 50% (7,1% lažno negativno selektovanih ispitanika unutar eksperimentalne grupe, $p=0,020$). Taj procenat je kod ispitanika sa niskim rizikom za srčanu insuficijenciju prema BREST skorom bio 27,3%, a kod ispitanika sa visokim rizikom od srčane insuficijencije 46,2%. Unutar kontrolne grupe ispitanika nije utvrđen značajan doprinos

klasifikacije na bazi BREST skora indeksu kolapsibilnosti donje šuplje vene. Upravo proizilazeći iz navedenih zapažanja, svi ispitanici koji imaju visok rizik za srčanu insuficijenciju, kao i oni klasifikovani kao postojeća srčana insuficijencija (BREST skor 6+ bodova) se označavaju LUSBI protokolom kao BREST skor pozitivni. Za razliku od navedenih, oni ispitanici kod kojih BREST skor sadrži 0-5 bodova (odsutna/moguća srčana insuficijencija niskog rizika), se označavaju kao BREST negativni. *Perez-Herrero S.* i saradnici su proveli opservacijsku kohortnu studiju, nazvanu *PROFUND-IC* studija, sa ciljem procjene korelacije kliničkih i radioloških karakteristika pacijenata hospitalizovanih na terenu akutne srčane insuficijencije, a registrovanih ultrazvučnim pregledom pluća i analizom donje šuplje vene. Utvrđeno je postojanje statistički značajnih razlika za ispitanike koji su imali više od 6 B linija po vidnom polju (B ultrazvučni profil), a u pogledu 30-dnevnog mortaliteta (22,1% naspram 9,2%; $p = 0,01$). Podaci o ukupnom broju B linija su pokazali značaj za broj prijema u prošloj godini (12,5% prema 5,5%; $p = 0,04$), bolnički mortalitet (10,1% prema 3,3%, $p = 0,04$) i 30-dnevni mortalitet, ukupni mortalitet (22,6% naspram 8,1%; $p < 0,01$), ali ne i za readmisije. Što se tiče prognostičke vrijednosti prečnika donje šuplje vene (IVC) za 30-dnevni mortalitet, površina ispod krive (AUC) bila je 0,73, uz p vrijednost $< 0,01$. Granica krive sa najvećom osjetljivošću (70%) i specifičnošću (70,3%) bila je za IVC vrijednost od 22,5 mm. Analizom logičke regresije, utvrđeno je da varijabla koja je najviše povezana sa preživljavanjem pacijenata nakon 30 dana bila prisustvo kolapsibilne donje šuplje vene, sa više od 50% - OR 0,359 (CI 0,139-0,926; $p = 0,034$). Analizirane podgrupe pacijenata sa više od 6 B linija po plućnom polju i kolapsibilnošću IVC manjom ili jednakom 50% mjereno kliničkim ultrazvukom imale su veće 30-dnevne stope mortaliteta od pacijenata koji nisu spadali u ove podgrupe. Zaključuje se da prečnik donje šuplje vene (IVC) može biti dobar nezavisni prediktor 30-dnevnog mortaliteta kod pacijenata sa dekompenzovanom srčanom insuficijencijom. Upoređujući obe ultrazvučne varijable (analiza pluća u pogledu broja B linija, indeks kolapsibilnosti donje šuplje vene), čini se da procjena donje šuplje vene može biti više povezana sa kratkoročnom prognozom nego varijable plućne kongestije procijenjene B linijama [200]. Analizom distribucije minimalnog dijametra donje šuplje vene naspram klasifikacije prema BREST skoru, ispitanici eksperimentalne grupe sa srčanom insuficijencijom imali su značajno više prosječne vrijednosti inspiratornog dijametra u odnosu na ispitanike bez srčane insuficijencije ($13,30 \pm 5,37$ mm u odnosu na $4,09 \pm 2,30$ mm; $p < 0,001$). Takođe, prosječna vrijednost inspiratornog dijametra bila je značajno viša kod ispitanika sa visokim rizikom od srčane insuficijencije

(12,28±8,06 mm) u odnosu na ispitanike bez srčane insuficijencije ($p<0,001$). Obzirom da su vrijednosti centralnog venskog pritiska dobijene aproksimativno razlikom inspiratornih i ekspiratornih dijametara VCI, potvrđena je statistički značajna razlika unutar eksperimentalne grupe ispitanika klasifikovanih prema BREST skoru, $p=0,020$. Ispitanici sa visokim rizikom za srčanu insuficijenciju (53,8%) i prisutnom srčanom insuficijencijom (50%) imali su značajno češće povišen CVP u odnosu na ispitanike sa odsutnom srčanom insuficijencijom (0%) i niskim rizikom za srčanu insuficijenciju (18,2%). Unutar grupe asimptomatskih ispitanika nije utvrđen značajan doprinos klasifikacije prema BREST skoru visini CVP. Navedena zapažanja potvrđuju značajan doprinos procjene *congestion score index*-a kod pacijenata sa sumnjom na srčanu insuficijenciju (na osnovu prisutnih simptoma i znakova bolesti), a dobijeni rezultati su u skladu sa podacima iz aktuelne literature. U odsustvu tipičnih znakova i simptoma bolesti neophodna je integracija BREST skora sa drugim elementima (centralni venski pritisak, sonomorfologija pluća – LUS profili). Doprinos LUSBI protokola identifikaciji kardijalnog/nekardijalnog porijekla dispnoičnih tegoba kod ispitanika može se uočiti i interpretacijom odnosa prema CVP. Naime, svi oni ispitanici kod kojih nije prisutan B profil (AB1, A2, B PLAPS) bi bili selektovani negativno u pogledu srčane insuficijencije. Analizom distribucije povišenog CVP prema LUSBI profilima, uočava se da je 40% ispitanika sa A1, odnosno 20% sa AB1 i B PLAPS profilom imalo povišen CVP (to jeste, bili bi lažno negativno selektovani ultrazvučnim pregledom pluća, bez integracije BREST skora i mjerenja IVC). To bi dalo odraz i na farmakoterapijski pristup. Naime, *Zanatta* i saradnici su uočili da je kod 42,5% ispitanika koji su se klinički prezentovali dispnejom na terenu akutizacije HOBP ili AHF, a kod koji je urađen ultrazvuk pluća, imalo drugačiji terapijski režim naspram onih kod kojih je terapija vođena kliničkim karakteristikama (veće doze furosemda za vlažna pluća - B profil, odnosno metilprednizolona za suva pluća - A profil). Slična zapažanja se mogu primijeniti na ispitanike ove studije kod kojih su u odsustvu vlažnih pluća (non-B profil) registrovane visoke vrijednosti biohemijskog markera srčane insuficijencije, NT pro-BNP [201].

Na osnovu analize rezultata aktuelnog istraživanja, naročit doprinos LUSBI protokola se očekuje u radu pacijentima sledećih karakteristika:

- desnostrana srčana slabost (odustvo plućne kongestije), kod koje se očekuje prisustvo non-B profila, uz značajno pozitivne pridružene varijable (IVC, BREST skor)
- lijevostrana srčana slabost (B profil, ili AB profil kod nepotpune plućne kongestije), te značajno pozitivne pridružene varijable (IVC, BREST skor)

- kombinovana HOBP, srčana slabost, zapaljenje pluća; za isključivanje kardijalne prirode uzroka tegoba značajne negativne pridružene varijable (IVC, BREST), odnosno pozitivnost pridruženih varijabli u kontekstu kardijalnog porijekla tegoba (ili dominacije akutne srčane slabosti).

Treba napomenuti da niti jedan dosadašnji protokol koji podrazumijeva primjenu ultrazvuka pluća nije sistematično integrisao gore opisane varijable u jedinstvene profile dijagnostičko-terapijskog protokola. To i jeste bila osnovna namjera LUSBI (*Lung Ultrasound/BREST score/Inferior Vein Cava*) protokola. Obzirom da je studijska populacija ovoga istraživanja bila realativno mala, te da je opisani protokol novoformiran, potrebno je planirati druga istraživanja koja bi potvrdila zapažanja koja proističu iz aktuelnog.

7. ZAKLJUČCI

1. Kod 15% simptomatskih (eksperimentalna grupa) ispitanika registrovan je kardijalni uzrok tegoba, što se pokazalo statistički značajnim naspram kontrolne grupe ispitanika, $p < 0,001$.
2. Između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika uočena je visoko statistički značajna razlika u prosječnim vrijednostima NT pro-BNP u krvi ($p < 0,001$).
3. Značajno veći procenat ispitanika iz eksperimentalne grupe, u odnosu na kontrolnu grupu, imao je nizak rizik za srčanu insuficijenciju (27,5% u odnosu na 2,5%), visok rizik (32,5% u odnosu na 0%) i prisutnu srčanu insuficijenciju (5% u odnosu na 0%) prema BREST skoru.
4. Ispitanici eksperimentalne grupe su značajno češće imali A1 profil (17,5% u odnosu na 0%), B0 profil (2,5% u odnosu na 0%), B2 profil (7,5% u odnosu na 0%), AB0 profil (20% u odnosu na 17,5%), AB1 profil (5% u odnosu na 0%), C0 profil (2,5% u odnosu na 0%) i B PLAPS 2 profil (5% u odnosu na 0%).
5. Iako su ispitanici eksperimentalne grupe imale niže prosječne vrijednosti indeksa kolapsibilnosti donje šuplje vene ($59,75 \pm 22,93\%$) u odnosu na kontrolnu grupu ($62,52 \pm 17,38\%$), između grupa ispitanika nije uočena statistički značajna razlika u prosječnim vrijednostima indeksa kolapsibilnosti donje šuplje vene.
6. Maksimalni dijametar donje šuplje vene je bolji indikator akutizacije srčane slabosti od indeksa kolapsibilnosti donje šuplje vene.

7. Između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika uočena je statistički značajna razlika u učestalosti CVP mjerenog aproksimativno prema indeksu kolapsibilnosti i maksimalnom dijametru donje šuplje vene ($p=0,050$).
8. Značajno je više ispitanika eksperimentalne grupe imalo povišen (25%) i intermedijaran CVP (12,5%) u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika (7,5%).
9. Ispitanici sa B PLAPS profilom imali su visoko statistički značajno više vrijednosti NT pro BNP ($20159,00 \pm 2200,00$ pg/ml), u odnosu na ispitanike sa A profilom ($1141,29 \pm 1962,24$ pg/ml), B profilom ($2273,00 \pm 2604,98$; $p < 0,001$), C profilom ($257,80 \pm 142,13$ pg/ml) i AB profilom ($1146,06 \pm 1652,71$ pg/ml).
10. BREST skor i aproksimativno procijenjen CVP sonografskim mjerenjem VCI značajni su prediktori srčane insuficijencije kod non-B plućnih profila.

8. LITERATURA

1. Hutchinson A, Pickering A, Williams P, Bland JM, Johnson MJ. Breathlessness and presentation to the emergency department: a survey and clinical record review. *BMC Pulm Med*. 2017 Mar 20;17(1):53.
2. Martindale JL, Wakai A, Collins SP, Levy PD, Diercks D, Hiestand BC, Fermann GJ, deSouza I, Sinert R. Diagnosing Acute Heart Failure in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2016 Mar;23(3):223-42. doi: 10.1111/acem.12878. Epub 2016 Feb 13. PMID: 26910112.
3. American Heart Association. Heart Failure. February 2, 2018.
4. Hunter BR, Martindale J, Abdel-Hafez O, et al. Approach to acute heart failure in the emergency department. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60(2):178–86.
5. Wayne D. Rosamond, et al . Classification of Heart Failure in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: A Comparison of Diagnostic Criteria . 2012 Mar 1; 5(2): 152–159.
6. Omersa D, Farkas J, Erzen I, Lainscak M. National trends in heart failure hospitalization rates in Slovenia 2004–2012. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(11):1321–8.
7. Kuo DC, Peacock WF. Diagnosing and managing acute heart failure in the emergency department. *Clin Exp Emerg Med*. 2015;2(3):141–9.
8. Jesse Borke . Natriuretic Peptides in Congestive Heart Failure . March 09, 2021.
9. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM . General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. 2008 Feb 12;117(6):743-53.
10. H. Eriksson, K. Caidhal, B Larsson, et al. Cardiac and pulmonary causes of dispnea - validation of scoring test for clinical - epidemiological use: the study of men born in 1913. *Eur Heart J*, 8 (1987) , pp. 1007 - 1014 .
11. Aaron L. Baggish, et al. A validated clinical and biochemical score for the diagnosis of acute heart failure: the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Acute Heart Failure Score . 2006 Jan;151(1):48-54.
12. Adrien Basset , Emmanuel Nowak , Philippe Castellant, et al. Development of a clinical prediction score for congestive heart failure diagnosis in the emergency care setting: The Brest score . 2016 Dec;34(12):2277-2283.

13. Yesheng Pan, et al. NT-proBNP test with improved accuracy for the diagnosis of chronic heart failure . December 2017 [Medicine](#) 96(51):e9181.
14. Liteplo AS, Marill KA, Villen T, Miller RM, Murray AF, Croft PE, et al. Emergency thoracic ultrasound in the differentiation of the etiology of shortness of breath (ETUDES): sonographic B-lines and N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide in diagnosing congestive heart failure. *Acad Emerg Med* 2009; 16: 201– 210.
15. Georg C. Pleura i zid grudnog koša; Ultrazvučna dijagnostika – diferencijalna dijagnoza, atlas – Schmidt G. Data Status, 2010.
16. Rafael Tostes Muniz et all. Pulmonary Ultrasound in Patients with Heart Failure - Systematic Review . 2018 Jul; 110(6): 577–584.
17. Gargani L, Frassi F, Soldati G, Tesorio P, Gheorghiade M, Picano E. Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnoea: a comparison with natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 70– 77.
18. Whitson MR, Mayo PH. Ultrasonography in the emergency department. *Crit Care*. 2016 Aug 15;20(1):227.
19. Lee FC. Lung ultrasound-a primary survey of the acutely dyspneic patient. *J Intensive Care*. 2016 Aug 31;4(1):57.
20. Burnett HC, Nicholson DA. Current and future role of ultrasound in the emergency department. *J Accid Emerg Med* 1999 Jul; 16(4): 250–254.
21. Michalke JA. An overview of emergency ultrasound in the United States. *World J Emerg Med*. 2012; 3(2): 85–90
22. Martindale JL, Wakai A, Collins SP, Levy PD, Diercks D, Hiestand BC et al. Diagnosing acute heart failure in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2016; 23: 223– 242. *Med*. 2012; 3(2): 85–90
23. Daniel A. Lichtenstein . BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill . 2015 Jun;147(6):1659-1670
24. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus

Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012; 38: 577– 591.

25. Msolli MA, Sekma A, Marzouk MB, Chaabane W, Bel Haj Ali K, et al. Bedside lung ultrasonography by emergency department residents as an aid for identifying heart failure in patients with acute dyspnea after a 2-h training course. *Ultrasound J*. 2021 Feb 9;13(1):5.

26. Martindale JL, Noble VE, Liteplo A. Diagnosing pulmonary edema: lung ultrasound versus chest radiography. *Eur J Emerg Med* 2013; 20: 356– 360.

27. Zanobetti M, Poggioni C, Pini R. Can chest ultrasonography replace standard chest radiography for evaluation of acute dyspnea in the ED? *Chest* 2011; 139: 1140– 1147.

28. Mhanna M, Beran A, Nazir S, Sajdeya O, Srour O, Ayesh H, et al. Lung ultrasound-guided management to reduce hospitalization in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2022 May;27(3):821-826.

29. Ciozda W, Kedan I, Kehl DW, Zimmer R, Khandwalla R, Kimchi A. The efficacy of sonographic measurement of inferior vena cava diameter as an estimate of central venous pressure. *Cardiovasc Ultrasound*. 2016 Aug 20;14(1):33.

30. Taniguchi T, Ohtani T, Nakatani S, Hayashi K, Yamaguchi O, Komuro I, et al. Impact of Body Size on Inferior Vena Cava Parameters for Estimating Right Atrial Pressure: A Need for Standardization? *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1420–7.

31. Tsutsui RS, Borowski A, Tang WH, Thomas JD, Popovic ZB. Precision of echocardiographic estimates of right atrial pressure in patients with acute decompensated heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:1072–8. e2.

32. Citilcioglu S, Sebe A, Ay MO, Icme F, Avci A, Gulen M, et al. The relationship between inferior vena cava diameter measured by bedside ultrasonography and central venous pressure value. *Pak J Med Sci*. 2014;30:310–5.

33. Beigel R, Cercek B, Luo H, Siegel RJ. Noninvasive evaluation of right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:1033–42.

34. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC).

Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.

35. Thomas R. Porter et al. Guidelines for the use of echocardiography as a monitor for therapeutic intervention in adults: a report from the American Society of Echocardiography .2015 Jan;28(1):40-56.

36. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, Mak E, Ayas NT. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:161–167.

37. Ya - Ru Zheng et al. Low NT - pro BNP levels: An early sign for the diagnosis of ischaemic heart failure. 2017 Feb 1;228:666-671. 38. Per Hildebrand et al. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. 2010.Aug;31(15):1881-9.

38. James Januzzi et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. 2005 Apr 15;95(8):948-54.

39. James L. Januzzi Jr. et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study . 2018 Mar 20;71(11):1191-1200.

40. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, Mak E, Ayas NT. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:161–167.

41. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar S, Francis G. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e535–e578.

42. Cesar Caraballo et al. Clinical implications of the New York Heart Association Classification. 2019 Dec 3;8(23):e014240.

43. Scarlata S, Okoye C, Zotti S, Lauretani F, Nouvenne A, Cerundolo N, et al. GRETA research group on thoracic ultrasound in the older patient, Italian Society of Geriatrics and Gerontology (SIGG). Advancing healthcare through thoracic ultrasound research in older patients. *Aging Clin Exp Res*. 2023 Dec;35(12):2887-2901.

44. Tenenbaum S, Meirowitz N. Point-of-care lung ultrasound patterns in late third-trimester gravidas with and without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021 Mar;3(2):100310.

45. Silva R, Gonçalves D, Cabral JP, Gomes B, Teixeira J, Mariz J. Triple POCUS: A New Approach to an Old Problem. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2018 Sep 27;5(9):000938.

46. Kowalczyk D, Turkowiak M, Piotrowski WJ, Rosiak O, Białas AJ. Ultrasound on the Frontlines: Empowering Paramedics with Lung Ultrasound for Dyspnea Diagnosis in Adults-A Pilot Study. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Nov 9;13(22):3412.
47. Singer AJ, Thode HC Jr, Viccellio P, Pines JM. The association between length of emergency department boarding and mortality. *Acad Emerg Med*. 2011 Dec;18(12):1324-9.
48. Morley C, Unwin M, Peterson GM, Stankovich J, Kinsman L. Emergency department crowding: A systematic review of causes, consequences and solutions. *PLoS One*. 2018 Aug 30;13(8):e0203316.
49. Fountoulaki K, Ventoulis I, Drokou A, Georgarakou K, Parissis J, Polyzogopoulou E. Emergency department risk assessment and disposition of acute heart failure patients: existing evidence and ongoing challenges. *Heart Fail Rev*. 2023 Jul;28(4):781-793.
50. Wimalasena Y, Kocierz L, Strong D, Watterson J, Burns B. Lung ultrasound: a useful tool in the assessment of the dyspnoeic patient in the emergency department. Fact or fiction? *Emerg Med J*. 2018 Apr;35(4):258-266.
51. Gottlieb M, Holladay D, Burns KM, Nakitende D, Bailitz J. Ultrasound for airway management: An evidence-based review for the emergency clinician. *Am J Emerg Med*. 2020 May;38(5):1007-1013.
52. Lhopitalier L, Kronenberg A, Meuwly JY, Locatelli I, Dubois J, Marti J, Mueller Y, Senn N, D'Acremont V, Boillat-Blanco N. Procalcitonin and lung ultrasonography point-of-care testing to decide on antibiotic prescription in patients with lower respiratory tract infection in primary care: protocol of a pragmatic cluster randomized trial. *BMC Pulm Med*. 2019 Aug 6;19(1):143.
53. Glöckner E, Wening F, Christ M, Dechêne A, Singler K. Lung Ultrasound Eight-Point Method in Diagnosing Acute Heart Failure in Emergency Patients with Acute Dyspnea: Diagnostic Accuracy and 72 h Monitoring. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Jul 28;56(8):379.
54. Shrestha J, Done S. An overview of chronic heart failure. *Nurs Stand*. 2023 Aug 2;38(8):43-49.
55. Kerov A, Meier A, Wigger O, Linka A. CME: Herzinsuffizienz – Überblick, Klinik, Diagnostik und Therapie [CME: Heart Failure- Overview, Clinical Manifestation, Diagnosis and Management]. *Praxis (Bern 1994)*. 2022 Apr;111(5):260-269.
56. Chua W, Fabritz L. Heart failure in patients with atrial fibrillation: why it matters now more than ever. *Heart*. 2021 Aug;107(16):1278-1279.

57. Islam MS. Heart Failure: From Research to Clinical Practice. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1067:1-3.
58. Heidenreich P. Heart Failure Prevention and Team-based Interventions. *Heart Fail Clin.* 2015 Jul;11(3):349-58.
59. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Risk Profiles in Heart Failure: Baseline, Residual, Worsening, and Advanced Heart Failure Risk. *Circ Heart Fail.* 2020 Jun;13(6):e007132.
60. Rogers C, Bush N. Heart Failure: Pathophysiology, Diagnosis, Medical Treatment Guidelines, and Nursing Management. *Nurs Clin North Am.* 2015 Dec;50(4):787-99.
61. Maier L. Herzinsuffizienz-Epidemie: Mechanismen erforschen, Herzen heilen [Heart failure epidemic: investigating mechanisms, healing hearts]. *Herz.* 2023 Mar;48(2):87-88.
62. Kimball TH, Vondriska TM. Metabolism, Epigenetics, and Causal Inference in Heart Failure. *Trends Endocrinol Metab.* 2020 Mar;31(3):181-191.
63. Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, Dinh W, Gustafsson F, Goldsmith S, et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Oct;17(10):641-655.
64. Biologydictionary.net Editors. "Actin and Myosin." *Biology Dictionary*, Biologydictionary.net, 07 Feb. 2021, Accessed January 05,2024.
65. The Renin - Angiotensin System (RAS) and Blood Pressure. Accessed January 12,2024.
66. John E. Hall . Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, International Edition (Guyton Physiology), January 2015.
67. A.S. Fauci, D.L. Kasper, D.L.Longo, E. Braunwald,S.L. Hauser,J.L.Jameson,J. Loscalzo.Harrison's Internal Medicine, 17th Edition, 2008.
68. Tintinalli JE, Stapczynski J, Ma O, Yealy DM, Meckler GD, Cline DM. eds.*Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 8e.* McGraw-Hill Education; 2021.
69. Systolic Heart Failure: An Update for Home Healthcare Clinicians. *Home Healthc Now.* 2019 Nov/Dec;37(6):E1-E2.
70. Tomasoni D, Lombardi CM, Sbolli M, Cotter G, Metra M. Acute heart failure: More questions than answers. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 Sep-Oct;63(5):599-606.
71. Ricci Z, Romagnoli S, Ronco C. Cardiorenal Syndrome. *Crit Care Clin.* 2021 Apr;37(2):335-347.

72. Cittadini A, Bossone E, Ventura HO. Emerging Comorbidities in Heart Failure. *Cardiol Clin*. 2022 May;40(2).
73. Regina J, Racine G, Moalic A, Moret Bochatay M. Insuffisance cardiaque à haut débit [High-output heart failure]. *Rev Med Suisse*. 2022 Sep 7;18(794):1656-1661.
74. Snipelisky D, Chaudhry SP, Stewart GC. The Many Faces of Heart Failure. *Card Electrophysiol Clin*. 2019 Mar;11(1):11-20.
75. Harada R, Mantha Y, Hieda M. Back to Basics: Key Physical Examinations and Theories in Patients with Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2020 Apr;16(2):139-151.
76. Pourafkari L, Tajlil A, Nader ND. Biomarkers in diagnosing and treatment of acute heart failure. *Biomark Med*. 2019 Oct;13(14):1235-1249.
77. Kim SR, Park SM. Role of cardiac imaging in management of heart failure. *Korean J Intern Med*. 2023 Sep;38(5):607-619.
78. Neubauer BE, Gray JT, Hemann BA. Heart Failure: Optimizing Recognition and Management in Outpatient Settings. *Prim Care*. 2018 Mar;45(1):63-79.
79. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022 Jun;75(6):523.
80. Anđelković D, Bogić M, Bošnjaković D i saradnici. *Interna Medicina*, peto izdanje, 2009.
81. Bozkurt B. Pre-Heart Failure: An Important Opportunity to Prevent a Deadly Disease. *JACC Heart Fail*. 2023 Aug;11(8 Pt 1):1027-1031.
82. Kim AH, Jang JE, Han J. Current status on the therapeutic strategies for heart failure and diabetic cardiomyopathy. *Biomed Pharmacother*. 2022 Jan;145:112463.
83. Mitter SS, Pinney SP. Advances in the Management of Acute Decompensated Heart Failure. *Med Clin North Am*. 2020 Jul;104(4):601-614.
84. Toth PP, Gauthier D. Heart failure with preserved ejection fraction: strategies for disease management and emerging therapeutic approaches. *Postgrad Med*. 2021 Mar;133(2):125-139.
85. Stefil M, Manzano L, Montero-Pérez-Barquero M, Coats AJS, Flather M. New horizons in management of heart failure in older patients. *Age Ageing*. 2019 Dec 1;49(1):16-19.

86. Liu JX, Uppal S, Patel V. Management of Acute Hypertensive Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2019 Oct;15(4):565-574.
87. Agewall S. Optimizing individual heart failure treatment. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022 Feb 16;8(2):105-107.
88. Stojadinović M. Milenković M. Prošen G. Osnove ultrazvuka (fizika i artefakti). *Serbian Journal of Anesthesiology and Intensive Therapy*, 2018.
89. Aldrich JE. Basic physics of ultrasound imaging. *Crit Care Med.* 2007 May
90. Shriki J. Ultrasound physics. *Crit Care Clin.* 2014 Jan;30(1):1-24
91. Internal Medicine Point of Care Ultrasound (IMPoCUS) n.d., accessed january 2024
92. Conrad S. Focused Echocardiography in the ICU.Bedside Procedures for the Intensivist (pp. 139-181).July 2010
93. Michael Gorney. How to Increase Exercise Difficulty | Move Through 3-Planes of Motion. Apr 11, 2021.
94. Vi Dinh. Basic Principles of Point of Ultrasound Physics and Artifacts Made Easy.PoCUS 101.
95. Adhikari S, Leo M, Liu R, Johnston M, Keehbauch J, Barton M, et al. The 2023 Core Content of advanced emergency medicine ultrasonography. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2023 Aug 9;4(4):e13015.
96. Arnold MJ, Jonas CE, Carter RE. Point-of-Care Ultrasonography. *Am Fam Physician.* 2020 Mar 1;101(5):275-285. PMID: 32109031.
97. Staub LJ, Mazzali Biscaro RR, Kaszubowski E, Maurici R. Lung Ultrasound for the Emergency Diagnosis of Pneumonia, Acute Heart Failure, and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease/Asthma in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Emerg Med.* 2019 Jan;56(1):53-69.
98. Briganti DN, Choi CE, Nguyen J, Lanks CW. Determinants of point-of-care ultrasound lung sliding amplitude in mechanically ventilated patients. *Ultrasound J.* 2023 May 23;15(1):25.
99. Piette E, Daoust R, Denault A. Basic concepts in the use of thoracic and lung ultrasound. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013 Feb;26(1):20-30.
100. Bhoil R, Ahluwalia A, Chopra R, Surya M, Bhoil S. Signs and lines in lung ultrasound. *J Ultrason.* 2021 Aug 16;21(86):e225-e233.
101. Bruck O, Naofal A, Senussi MH. Lung, Pleura, and Diaphragm POCUS. *Semin Ultrasound CT MR.* 2024 Jan 18:S0887-2171(24)00001-5.

102. Pereira ROL, Convissar DL, Montgomery S, Herbert JT, Reed CR, Tang HJ et al. Point-of-Care Lung Ultrasound in Adults: Image Acquisition. *J Vis Exp*. 2023 Mar 3;(193).
103. Rambhia SH, D'Agostino CA, Noor A, Villani R, Naidich JJ, Pellerito JS. Thoracic Ultrasound: Technique, Applications, and Interpretation. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2017 Jul-Aug;46(4):305-316.
104. Rinaldi L, Milione S, Fascione MC, Pafundi PC, Altruda C, Di Caterino M, et al. Relevance of lung ultrasound in the diagnostic algorithm of respiratory diseases in a real-life setting: A multicentre prospective study. *Respirology*. 2020 May;25(5):535-542.
105. Taylor A, Anjum F, O'Rourke MC. Thoracic and Lung Ultrasound. 2023 Apr 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29763189.
106. Thind GS, Fox S, Gupta M, Chahar P, Jones R, Dugar S. Point-of-care ultrasonography for the hospitalist. *Cleve Clin J Med*. 2021 Jun 2;88(6):345-359.
107. Gundersen EA, Juhl-Olsen P, Bach A, Rostgaard-Knudsen M, Nielsen BRR, Skaarup SH, et al. Prehospital Ultrasound in Undifferentiated Dyspnea (PreLUDE): a prospective, clinical, observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2023 Feb 5;31(1):6.
108. Zanobetti M, Scorpiniti M, Gigli C, Nazerian P, Vanni S, Innocenti F, et al. Point-of-Care Ultrasonography for Evaluation of Acute Dyspnea in the ED. *Chest*. 2017 Jun;151(6):1295-1301.
109. Jarman RD, McDermott C, Colclough A, Bøtker M, Knudsen L, Harris T, et al. EFSUMB Clinical Practice Guidelines for Point-of-Care Ultrasound: Part One (Common Heart and Pulmonary Applications) LONG VERSION. *Ultraschall Med*. 2023 Feb;44(1):e1-e24.
110. Pumarejo Gomez L, Tran VH. Hemothorax. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30855807.
111. Schmid M, Escher F, Clevert DA. Sonographische Bildgebung der Lunge bei COVID-19 [Lung ultrasonography in COVID-19 pneumonia]. *Radiologe*. 2020 Oct;60(10):919-926.
112. Schrift D, Barron K, Arya R, Choe C. The Use of POCUS to Manage ICU Patients With COVID-19. *J Ultrasound Med*. 2021 Sep;40(9):1749-1761.
113. Sandoz E, Soret G, Kharat A, Marti C, Grosgrain O, Leidi A. POCUS : diagnostiquer la pneumonie par l'échographie pleuropulmonaire [POCUS : diagnosis of pneumonia by lung ultrasonography]. *Rev Med Suisse*. 2023 Oct 25;19(847):2008-2013.
114. Xin H, Li J, Hu HY. Is Lung Ultrasound Useful for Diagnosing Pneumonia in Children?: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Ultrasound Q*. 2018 Mar;34(1):3-10.

115. Orso D, Guglielmo N, Copetti R. Lung ultrasound in diagnosing pneumonia in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med.* 2018 Oct;25(5):312-321.
116. Brenner DS, Liu GY, Omron R, Tang O, Garibaldi BT, Fong TC. Diagnostic accuracy of lung ultrasound for SARS-CoV-2: a retrospective cohort study. *Ultrasound J.* 2021 Mar 1;13(1):12.
117. Bessat C, Bingisser R, Schwendinger M, Bulaty T, Fournier Y, Della Santa Veta, et al. PLUS-IS-LESS study group. PLUS-IS-LESS project: Procalcitonin and Lung UltraSonography-based antibiotherapy in patients with Lower rESpiratory tract infection in Swiss Emergency Departments: study protocol for a pragmatic stepped-wedge cluster-randomized trial. *Trials.* 2024 Jan 25;25(1):86.
118. Amatyia Y, Rupp J, Russell FM, Saunders J, Bales B, House DR. Diagnostic use of lung ultrasound compared to chest radiograph for suspected pneumonia in a resource-limited setting. *Int J Emerg Med.* 2018 Mar 12;11(1):8.
119. Staub LJ, Biscaro RRM, Maurici R. Accuracy and Applications of Lung Ultrasound to Diagnose Ventilator-Associated Pneumonia: A Systematic Review. *J Intensive Care Med.* 2018 Aug;33(8):447-455.
120. Heyne TF, Negishi K, Choi DS, Al Saud AA, Marinacci LX, Smithedajkul PY, et al. Handheld Lung Ultrasound to Detect COVID-19 Pneumonia in Inpatients: A Prospective Cohort Study. *POCUS J.* 2023 Nov 27;8(2):175-183.
121. Guarino D, Ravenna V, Orsitto E, Calsolaro V, Monzani F. Pneumonia Lung Ultrasound Score (PLUS): A New Tool for Detecting Pneumonia in the Oldest Patients. *J Am Geriatr Soc.* 2020 Dec;68(12):2855-2862.
122. Gao X, Zou X, Li R, Shu H, Yu Y, Yang X, et al. Application of POCUS in patients with COVID-19 for acute respiratory distress syndrome management: a narrative review. *BMC PulmMed.* 2022 Feb 5;22(1):52.
123. Kennedy TM, Malia L, Dessie A, Kessler DO, Ng L, Chiang EL, et al. Lung Point-of-Care Ultrasound in Pediatric COVID-19: A Case Series. *Pediatr Emerg Care.* 2020 Nov;36(11):544-548.
124. Yan JH, Yu N, Wang YH, Gao YB, Pan L. Lung ultrasound vs chest radiography in the diagnosis of children pneumonia: Systematic evidence. *Medicine (Baltimore).* 2020 Dec 11;99(50):e23671.

125. Chardoli M, Sabbaghan Kermani S, Abdollahzade Manqoutaei S, Loesche MA, Duggan NM, Schulwolf S, Tofighi R, et al. Lung ultrasound in predicting COVID-19 clinical outcomes: A prospective observational study. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2021 Nov 1;2(6):e12575.
126. Liu ZP, Zhang Y, Bian H, He XR, Zhou YJ, Wang LJ, et al. Clinical application of rapid B-line score with lung ultrasonography in differentiating between pulmonary infection and pulmonary infection with acute left ventricular heart failure. *Am J Emerg Med*. 2016 Feb;34(2):278-81.
127. Leidi F, Casella F, Cogliati C. Bedside lung ultrasound in the evaluation of acute decompensated heart failure. *Intern Emerg Med*. 2016 Jun;11(4):597-601.
128. Lian R, Zhang GC, Yan ST, Sun LC, Zhang SQ, Zhang GQ. Role of Ultrasound Lung Comets in the Diagnosis of Acute Heart Failure in Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biomed Environ Sci*. 2018 Aug;31(8):596-607.
129. Pivetta E, Goffi A, Lupia E, Tizzani M, Porrino G, Ferreri E, et al. SIMEU Group for Lung Ultrasound in the Emergency Department in Piedmont. Lung Ultrasound-Implemented Diagnosis of Acute Decompensated Heart Failure in the ED: A SIMEU Multicenter Study. *Chest*. 2015 Jul;148(1):202-210.
130. Platz E, Merz AA, Jhund PS, Vazir A, Campbell R, McMurray JJ. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2017 Sep;19(9):1154-1163.
131. Reisinger N, Koratala A. Quantitative Lung Ultrasonography for the Nephrologist: Applications in Dialysis and Heart Failure. *Kidney360*. 2021 Nov 11;3(1):176-184.
132. Maw AM, Hassanin A, Ho PM, McInnes MDF, Moss A, Juarez-Colunga E, et al. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Lung Ultrasonography and Chest Radiography in Adults With Symptoms Suggestive of Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019 Mar 1;2(3):e190703.
133. Zhou S, Zha Y, Wang C, Wu J, Liu W, Liu B. The clinical value of bedside lung ultrasound in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac pulmonary edema. 2014 Aug;26(8):558-62.
134. Johannessen Ø, Uthaug Reite F, Bhatnagar R, Øvrebotten T, Einvik G, Myhre PL. Lung Ultrasound to Assess Pulmonary Congestion in Patients with Acute Exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023 Apr 25;18:693-703.

135. Nakao S, Vaillancourt C, Taljaard M, Nemnom MJ, Woo MY, Stiell IG. Diagnostic Accuracy of Lung Point-Of-Care Ultrasonography for Acute Heart Failure Compared With Chest X-Ray Study Among Dyspneic Older Patients in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2021 Aug;61(2):161-168.
136. Di Serafino, M., Notaro, M., Rea, G, et al. The lung ultrasound: facts or artifacts? In the era of COVID-19 outbreak. *Radiol med* 125, 738–753 (2020).
137. Aparna Murali, Anjali Prakash, Rashmi Dixit, Monica Juneja, Naresh Kumar. Lung Ultrasound for evaluation of dispnea: a pictorial review. *Acute and Critical Care* 2022 November 37(4):502-515.
138. Marini TJ, Castaneda B, Baran T, O'Connor TP, Garra B, Tamayo L, et al. Lung ultrasound volume sweep imaging for pneumonia detection in rural areas: Piloting training in rural Peru. *J Clin Imaging Sci* 2019;9:35-28.
139. Lichtenstein, D.A. Lung ultrasound in the critically ill. *Ann. Intensive Care* 4, 1 (2014).
140. Radiology Key. Fastest Radiology Insight Engine, pristupljeno 2024.
141. Jobs A, Brünjes K, Katalinic A, Babaev V, Desch S, Reppel M, et al. Inferior vena cava diameter in acute decompensated heart failure as predictor of all-cause mortality. *Heart Vessels*. 2017 Jul;32(7):856-864.
142. Kaptein EM, Kaptein MJ. Inferior vena cava ultrasound and other techniques for assessment of intravascular and extravascular volume: an update. *Clin Kidney J*. 2023 Jun 29;16(11):1861-1877.
143. Kaptein MJ, Kaptein EM. Inferior Vena Cava Collapsibility Index: Clinical Validation and Application for Assessment of Relative Intravascular Volume. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2021 May;28(3):218-226.
144. Pourmand A, Pyle M, Yamane D, Sumon K, Frasore SE. The utility of point-of-care ultrasound in the assessment of volume status in acute and critically ill patients. *World J Emerg Med*. 2019;10(4):232-238.
145. Toma M, Giovinazzo S, Crimi G, Masoero G, Balbi M, Montecucco F, et al. Multiparametric vs. Inferior Vena Cava-Based Estimation of Right Atrial Pressure. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Mar 8;8:632302.

146. Kaur KB, Nakra M, Mangal V, Singh S, Taank P, Marwah V. Comparative evaluation of stroke volume variation and inferior vena cava distensibility index for prediction of fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Ann Card Anaesth*. 2021 Jul-Sep;24(3):327-332.
147. Rubio-Gracia J, Demissei BG, Ter Maaten JM, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol*. 2018 May 1;258:185-191.
148. Della Corte V, Pacinella G, Todaro F, Pecoraro R, Tuttolomondo A. The Natriuretic Peptide System: A Single Entity, Pleiotropic Effects. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 1;24(11):9642.
149. Matsuo A, Nagai-Okatani C, Nishigori M, Kangawa K, Minamino N. Natriuretic peptides in human heart: Novel insight into their molecular forms, functions, and diagnostic use. *Peptides*. 2019 Jan;111:3-17.
150. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, Desai AS, Rouleau JL, et al. B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar;26;73(11):1264-1272.
151. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019 Jun;21(6):715-731.
152. Bettencourt P, Fonseca C, Franco F, Andrade A, Brito D. Interpretation of B-type natriuretic peptides in the era of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors. *Rev Port Cardiol*. 2017 Dec;36(12):881-884.
- Bozkurt B, Nair AP, Misra A, Scott CZ, Mahar JH, Fedson S. Neprilysin Inhibitors in Heart Failure: The Science, Mechanism of Action, Clinical Studies, and Unanswered Questions. *JACC Basic Transl Sci*. 2022 Sep 7;8(1):88-105.
153. Brenner DS, Liu GY, Omron R, Tang O, Garibaldi BT, Fong TC. Diagnostic accuracy of lung ultrasound for SARS-CoV-2: a retrospective cohort study. *Ultrasound J*. 2021 Mar 1;13(1):12.
154. Bessat C, Bingisser R, Schwendinger M, Bulaty T, Fournier Y, Della Santa Veta et al. PLUS-IS-LESS study group. PLUS-IS-LESS project: Procalcitonin and Lung UltraSonography-based antibiotherapy in patients with Lower rESpiratory tract infection in Swiss Emergency Departments: study protocol for a pragmatic stepped-wedge cluster-randomized trial. *Trials*. 2024 Jan 25;25(1):86.

155. Amatya Y, Rupp J, Russell FM, Saunders J, Bales B, House DR. Diagnostic use of lung ultrasound compared to chest radiograph for suspected pneumonia in a resource-limited setting. *Int J Emerg Med*. 2018 Mar 12;11(1):8.
156. Staub LJ, Biscaro RRM, Maurici R. Accuracy and Applications of Lung Ultrasound to Diagnose Ventilator-Associated Pneumonia: A Systematic Review. *J Intensive Care Med*. 2018 Aug;33(8):447-455.
157. Heyne TF, Negishi K, Choi DS, Al Saud AA, Marinacci LX, Smithedajkul PY, et al. Handheld Lung Ultrasound to Detect COVID-19 Pneumonia in Inpatients: A Prospective Cohort Study. *POCUS J*. 2023 Nov 27;8(2):175-183.
158. Guarino D, Ravenna V, Orsitto E, Calsolaro V, Monzani F. Pneumonia Lung Ultrasound Score (PLUS): A New Tool for Detecting Pneumonia in the Oldest Patients. *J Am Geriatr Soc*. 2020 Dec;68(12):2855-2862.
159. Gao X, Zou X, Li R, Shu H, Yu Y, Yang X, et al. Application of POCUS in patients with COVID-19 for acute respiratory distress syndrome management: a narrative review. *BMC PulmMed*. 2022 Feb 5;22(1):52.
160. Kennedy TM, Malia L, Dessie A, Kessler DO, Ng L, Chiang EL, et al. Lung Point-of-Care Ultrasound in Pediatric COVID-19: A Case Series. *Pediatr Emerg Care*. 2020 Nov;36(11):544-548.
161. Yan JH, Yu N, Wang YH, Gao YB, Pan L. Lung ultrasound vs chest radiography in the diagnosis of children pneumonia: Systematic evidence. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Dec 11;99(50):e23671.
162. Chardoli M, Sabbaghan Kermani S, Abdollahzade Manqoutaei S, Loesche MA, Duggan NM, Schulwolf S, et al. Lung ultrasound in predicting COVID-19 clinical outcomes: A prospective observational study. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2021 Nov1;2(6):e12575.
163. Liu ZP, Zhang Y, Bian H, He XR, Zhou YJ, Wang LJ, et al. Clinical application of rapid B-line score with lung ultrasonography in differentiating between pulmonary infection and pulmonary infection with acute left ventricular heart failure. *Am J Emerg Med*. 2016 Feb;34(2):278-81.
164. Leidi F, Casella F, Cogliati C. Bedside lung ultrasound in the evaluation of acute decompensated heart failure. *Intern Emerg Med*. 2016 Jun;11(4):597-601.

165. Lian R, Zhang GC, Yan ST, Sun LC, Zhang SQ, Zhang GQ. Role of Ultrasound Lung Comets in the Diagnosis of Acute Heart Failure in Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biomed Environ Sci*. 2018 Aug;31(8):596-607.
166. Pivetta E, Goffi A, Lupia E, Tizzani M, Porrino G, Ferreri E, et al. SIMEU Group for Lung Ultrasound in the Emergency Department in Piedmont. Lung Ultrasound-Implemented Diagnosis of Acute Decompensated Heart Failure in the ED: A SIMEU Multicenter Study. *Chest*. 2015 Jul;148(1):202-210.
167. Platz E, Merz AA, Jhund PS, Vazir A, Campbell R, McMurray JJ. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2017 Sep;19(9):1154-1163.
168. Reisinger N, Koratala A. Quantitative Lung Ultrasonography for the Nephrologist: Applications in Dialysis and Heart Failure. *Kidney360*. 2021 Nov 11;3(1):176-184.
169. Maw AM, Hassanin A, Ho PM, McInnes MDF, Moss A, Juarez-Colunga E, et al. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Lung Ultrasonography and Chest Radiography in Adults With Symptoms Suggestive of Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019 Mar 1;2(3):e190703.
170. Zhou S, Zha Y, Wang C, Wu J, Liu W, Liu B. The clinical value of bedside lung ultrasound in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac pulmonary edema. 2014 Aug;26(8):558-62.
171. Johannessen Ø, Uthaug Reite F, Bhatnagar R, Øvrebotten T, Einvik G, Myhre PL. Lung Ultrasound to Assess Pulmonary Congestion in Patients with Acute Exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023 Apr 25;18:693-703.
172. Nakao S, Vaillancourt C, Taljaard M, Nemnom MJ, Woo MY, Stiell IG. Diagnostic Accuracy of Lung Point-Of-Care Ultrasonography for Acute Heart Failure Compared With Chest X-Ray Study Among Dyspneic Older Patients in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2021 Aug;61(2):161-168.
173. Di Serafino, M., Notaro, M., Rea, G, et al. The lung ultrasound: facts or artifacts? In the era of COVID-19 outbreak. *Radiol med* 125, 738–753 (2020).
174. Aparna Murali, Anjali Prakash, Rashmi Dixit, Monica Juneja,Naresh Kumar. Lung Ultrasound for evaluation of dispnea: a pictorial review.*Acute and Critical Care* 2022 November 37(4):502-515.

175. Marini TJ, Castaneda B, Baran T, O'Connor TP, Garra B, Tamayo L, et al. Lung ultrasound volume sweep imaging for pneumonia detection in rural areas: Piloting training in rural Peru. *J Clin Imaging Sci* 2019;9:35-28.
176. Lichtenstein, D.A. Lung ultrasound in the critically ill. *Ann. Intensive Care* 4, 1 (2014).
177. Radiology Key. Fastest Radiology Insight Engine, pristupljeno 2024.
178. Jobs A, Brünjes K, Katalinic A, Babaev V, Desch S, Reppel M, et al. Inferior vena cava diameter in acute decompensated heart failure as predictor of all-cause mortality. *Heart Vessels*. 2017 Jul;32(7):856-864.
179. Kaptein EM, Kaptein MJ. Inferior vena cava ultrasound and other techniques for assessment of intravascular and extravascular volume: an update. *Clin Kidney J*. 2023 Jun 29;16(11):1861-1877.
180. Kaptein MJ, Kaptein EM. Inferior Vena Cava Collapsibility Index: Clinical Validation and Application for Assessment of Relative Intravascular Volume. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2021 May;28(3):218-226.
181. Pourmand A, Pyle M, Yamane D, Sumon K, Frasura SE. The utility of point-of-care ultrasound in the assessment of volume status in acute and critically ill patients. *World J Emerg Med*. 2019;10(4):232-238.
182. Toma M, Giovinazzo S, Crimi G, Masoero G, Balbi M, Montecucco F, et al. Multiparametric vs. Inferior Vena Cava-Based Estimation of Right Atrial Pressure. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Mar 8;8:632302.
183. Kaur KB, Nakra M, Mangal V, Singh S, Taank P, Marwah V. Comparative evaluation of stroke volume variation and inferior vena cava distensibility index for prediction of fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Ann Card Anaesth*. 2021 Jul-Sep;24(3):327-332.
184. Rubio-Gracia J, Demissei BG, Ter Maaten JM, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol*. 2018 May 1;258:185-191.
185. Della Corte V, Pacinella G, Todaro F, Pecoraro R, Tuttolomondo A. The Natriuretic Peptide System: A Single Entity, Pleiotropic Effects. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 1;24(11):9642.
186. Matsuo A, Nagai-Okatani C, Nishigori M, Kangawa K, Minamino N. Natriuretic peptides in human heart: Novel insight into their molecular forms, functions, and diagnostic use. *Peptides*. 2019 Jan;111:3-17.

187. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, Desai AS, Rouleau JL, et al. B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar;26;73(11):1264-1272.
188. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019 Jun;21(6):715-731.
189. Bettencourt P, Fonseca C, Franco F, Andrade A, Brito D. Interpretation of B-type natriuretic peptides in the era of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors. *Rev Port Cardiol*. 2017 Dec;36(12):881-884.
190. Bozkurt B, Nair AP, Misra A, Scott CZ, Mahar JH, Fedson S. Neprilysin Inhibitors in Heart Failure: The Science, Mechanism of Action, Clinical Studies, and Unanswered Questions. *JACC Basic Transl Sci*. 2022 Sep 7;8(1):88-105.
191. Lichtenstein DA, Mezière GA, Lagoueyte JF, Biderman P, Goldstein I, Gepner A. A-lines and B-lines: lung ultrasound as a bedside tool for predicting pulmonary artery occlusion pressure in the critically ill. *Chest*. 2009 Oct;136(4):1014-1020.
192. Chouihed T, Bassand A, Duarte K, Jaeger D, Roth Y, Giacomini G, et al. Head-to-head comparison of diagnostic scores for acute heart failure in the emergency department: results from the PARADISE cohort. *Intern Emerg Med*. 2022 Jun;17(4):1155-1163.
193. Parenti N, Bastiani L, Tripolino C, Bacchilega I. Ultrasound imaging and central venous pressure in spontaneously breathing patients: a comparison of ultrasound-based measures of internal jugular vein and inferior vena cava. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2022;54(2):150-155.
194. Nik Muhamad NA, Safferi RS, Robertson CE. Internal Jugular Vein Height and Inferior Vena Cava Diameter Measurement using Ultrasound to Determine Central Venous Pressure: A Correlation Study. *Med J Malaysia*. 2015 Apr;70(2):63-6.
195. Yamanoglu A, Celebi Yamanoglu NG, Ozturk S, Cakmak S, Akay S, Akyol PY, et al. The value of the inferior vena cava ultrasound in the decision to hospitalise in patients with acute decompensated heart failure; the best sonographic measurement method? *Acta Cardiol*. 2021 May;76(3):245-257.
196. Cho RJ, Williams DR, Leatherman JW. Measurement of Femoral Vein Diameter by Ultrasound to Estimate Central Venous Pressure. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Jan;13(1):81-5.

197. Ha Manh T, Do Anh D, Le Viet T. Effect of body mass index on N-terminal pro-brain natriuretic peptide values in patients with heart failure. *Egypt Heart J.* 2023 Aug 29;75(1):75.
198. Scrutinio D, Passantino A, Guida P, Ammirati E, Oliva F, Sarzi Braga S, et al. Relationship among body mass index, NT-proBNP, and mortality in decompensated chronic heart failure. *Heart Lung.* 2017 May-Jun;46(3):172-177.
199. Bruch C, Fischer C, Sindermann J, Stypmann J, Breithardt G, Gradaus R. Comparison of the prognostic usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic Peptide in patients with heart failure with versus without chronic kidney disease. *Am J Cardiol.* 2008 Aug 15;102(4):469-74.
200. Pérez-Herrero S, Lorenzo-Villalba N, Urbano E, Sánchez-Sauce B, Aguilar-Rodríguez F, Bernabeu-Wittel M et al. Prognostic Significance of Lung and Cava Vein Ultrasound in Elderly Patients Admitted for Acute Heart Failure: PROFUND-IC Registry Analysis. *J Clin Med.* 2022 Aug 5;11(15):4591.
201. Zanatta M, Benato P, De Battisti S, Pirozzi C, Ippolito R, Cianci V. Pre-hospital lung ultrasound for cardiac heart failure and COPD: is it worthwhile? *Crit Ultrasound J.* 2018 Sep 10;10(1):22.

9. PRILOZI

Spisak skraćenih naziva u tekstu:

LUS	Ultrazvuk pluća (eng. <i>Lung Ultrasound</i>)
IVC	Donja šuplja vena (eng. <i>Inferior Vein Cava</i>)
IVC CI	Indeks kolapsibilnosti donje šuplje vene (eng. <i>Inferior Vein Cava Collapsibility Index</i>)
BLUE	BLUE protokol (eng. <i>Bedside Lung Ultrasound in Emergency</i>)
FALLS	FALLS protokol (eng. <i>Fluid Administration Limited by Lung Sonography</i>)
FAST	Fokusirana ultrazvučna procjena trauma pacijenta (eng. <i>Focused Assessment with Sonography in Trauma</i>)
LUSBI	LUSBI protokol (eng. <i>Lung Ultrasound/BREST score/ Inferior Vein Cava</i>)
E FAST	E FAST protokol (eng. <i>Extended Focused Assessment with Sonography in Trauma</i>)
CVP	Centralni venski pritisak (eng. <i>Central Venous Pressure</i>)
RAP	Pritisak u desnoj pretkomori (eng. <i>Right Atrial Pressure</i>)
ASE	Američko udruženje za ehokardiografiju (eng. <i>American Society of Echocardiography</i>)
ANP	Atrijski natriuretski peptid, A tip natriuretskog peptida (eng. <i>Atrial Natriuretic Peptide, A-type Natriuretic Peptide</i>)
BNP	Moždani natriuretski peptid, B tip natriuretskog peptida (eng. <i>Brain Natriuretic Peptide, B-type Natriuretic Peptide</i>)
CNP	C tip natriuretskog peptida (eng. <i>C- type Natriuretic Peptide</i>)
NT pro BNP	N terminalni pro B tip natriuretskog peptida (eng. <i>N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide</i>)
NPR A, B, C	Receptor za natriuretske peptide A, B, C (eng. <i>Natriuretic Peptide Receptor A,B,C</i>)
SNS	Simpatički nervni sistem (eng. <i>Sympathetic Nervous System</i>)
RAAS	Renin angiotenzin aldosteron sistem (eng. <i>Renin-Angiotensin-</i>

	<i>Aldosterone System</i>)
CNS	Centralni nervni sistem (eng. <i>Central Nervous System</i>)
VP	Antidiuretski hormon (eng. <i>Vasopresin</i>)
ED	Odjeljenje urgentne medicine (eng. <i>Emergency Department</i>)
IVC ed	Ekspiratorni dijametar donje šuplje vene (eng. <i>Inferior Vein Cava expiratory diameter</i>)
IVC id	Inspiratorni dijametar donje šuplje vene (eng. <i>Inferior Vein Cava inspiratory diameter</i>)
PoCUS	Primjena ultrazvuka uz bolesničku postelju (eng. <i>Point of Care Ultrasonography</i>)
BMI	Indeks tjelesne mase (eng. <i>Body Mass Index</i>)
JGF	Procijenjena jačina glomerularne filtracije (eng. <i>GFR-Glomerular Filtration Rate</i>)
ICU	Jedinica intenzivnog liječenja (eng. <i>Intensive Care Unit</i>)
CSI	Skor kongestije (eng. <i>Congestion Score Index</i>)
ASC	Američko udruženje kardiologa (eng. <i>American Society of Cardiology</i>)
NYHA	Njujorška asocijacija za srce (eng. <i>New York Heart Association</i>)
HOBP	Hronična opstruktivna bolest pluća (eng. <i>COPD–Chonic Obstructive Pulmonary Disease</i>)
NTG	Nitroglicerín (eng. <i>Nitroglycerin</i>)

BIOGRAFIJA

Boris Dojčinović je rođen 14. septembra 1988. godine u Banjoj Luci. Osnovnu školu je završio u Omarskoj 2003. godine, nakon čega upisuje Srednju medicinsku školu u Banjoj Luci. Nakon završene srednje škole, 2007. godine upisuje Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci koji završava u redovnom roku, 2013. godine. Po završetku studija se zapošljava u Službi hitne medicinske pomoći sa edukativnim centrom Doma Zdravlja u Banjoj Luci. Godine 2017. upisuje specijalizaciju iz urgentne medicine, koju završava 2022. godine, te od tada do aktuelnog trenutka obavlja posao specijaliste urgentne medicine u Službi hitne medicinske pomoći Doma Zdravlja u Banjoj Luci. Doktorske studije, smjer biomedicinska istraživanja, upisuje 2017. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci. Tokom dosadašnjeg rada učesnik više stručnih i naučnih skupova iz oblasti urgentne medicine, autor i koautor više naučnih radova. Od septembra 2024. godine na supspecijalizaciji iz oblasti intenzivne medicine. Oženjen, otac jednog dječaka.

Izjava 1

IZJAVA O AUTORSTVU

**Izjavljujem
da je doktorska disertacija**

Naslov rada: „**Kombinovana efikasnost ultrazvuka pluća i mjerenja indeksa kolapsibilnosti donje šuplje vene u evaluaciji dispneje kardijalnog i nekardijalnog porijekla**”.

Naslov rada na engleskom: „**Combined efficacy of lung ultrasound and inferior vein cava collapsibility index measurements in the evaluation of dyspnea of cardiac and non-cardiac origin**”.

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da doktorska disertacija, u cjelini ili u dijelovima, nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni, i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Banjoj Luci, 27.11.2024 . godine

Potpis doktoranta



Izjava 2

Izjava kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjoj Luci da doktorsku disertaciju učini javno dostupnom

Ovlašćujem Univerzitet u Banjoj Luci da moju doktorsku disertaciju pod naslovom:
**„Kombinovana efikasnost ultrazvuka pluća i mjerenja indeksa kolapsibilnosti donje šuplje
vene u evaluaciji dispneje kardijalnog i nekardijalnog porijekla”**
koja je moje autorsko djelo, učini javno dostupnom.

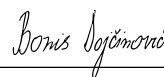
Doktorsku disertaciju sa svim prilogima predao sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio.

- Autorstvo
- Autorstvo - nekomercijalno
- Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
- **Autorstvo – nekomercijalno - dijeliti pod istim uslovima**
- Autorstvo – bez prerade
- Autorstvo – dijeliti pod istim uslovima

U Banjoj Luci, 27.11.2024. godine

Potpis doktoranta



Izjava 3

Izjava o identičnosti štampane i elektronske verzije doktorske disertacije

Ime i prezime: **Boris Dojčinović**

Naslov rada: **Kombinovana efikasnost ultrazvuka pluća i mjerenja
indeksa kolapsibilnosti donje šuplje vene u evaluaciji
dispneje kardijalnog i nekardijalnog porijekla**

Mentor: **Prof. dr sc. med. Velibor Vasović**

Izjavljujem da je štampana verzija moje doktorske disertacije identična elektronskoj verziji koju sam predao za digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci.

U Banjoj Luci, 27.11.2024.

Potpis doktoranta

